© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Федоров Д.С.[1], Митрохин С.Д.[2], Радугина Н.В.[3], Мехтиев Э.Р.О.[3], Затевалов А.М.[3,4]

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ У ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ЗАБОЛЕВАНИЯ

EDN: SZPBON

[1]ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», 143423, Москва, Россия;
[2] ГБУЗ «Городская клиническая больница №67 им. Л.А. Воробухова Департамента здравоохранения г. Москвы», 123423, Москва, Россия;
[3] ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия;
[4]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова Минздрава РФ, 117198, Москва, Россия

Исследовали липидом 119 пациентов с карценомой и неоплазией различных отделов кишечника, на разных стадиях заболевания. Определяли концентрации минорных липидных компонентов (жирных кислот, альдегидов, гидроксикислот, стеролов) в цельной венозной крови методом газовой хроматографии масс-спектрометрии. Пациенты опытной группы, численностью 39 человек принимали синбиотик «Комплинекс», содержащий в своем составе Lactobacillus rhamnosus GG в титре 10 Lg КОЕ, витамины B1, B2, B6 и микроэлемент цинк. Из 39 пациентов опытной группы 10 человек с I стадией рака кишечника, 9 – со II стадией, 10 – с III стадией и 10 - с IV стадией рака кишечника. В группу сравнения входили 41 пациент, не принимавшие синбиотик «Комплинекс». Из них с I стадией рака кишечника 3 человека, со II стадией – 3 человека, с III стадией - 22 человека и с IV стадией рака кишечника – 13 человек. Анализы крови брали трехкратно: в день обращения пациента; через 6 дней после приема курса пробиотика; через 4 дня после окончания курса.
Определили референсное значение биомаркера колоректального рака из числа концентраций минорных липидных компонентов – холестерол. При снижении концентрации холестерола в крови ниже 13,57 наномоль/г с вероятностью 70% можно диагностировать колоректальный рак.
Реакция липидома отличатся от нормы в объединенной подгруппе I-II-III стадия и IV стадии колоректального рака. Использование Комплинекса, содержащего Lactobacillus rhamnosus GG эффективно в подгруппе I-II-III и неэффективно в подгруппе IV стадии колоректального рака.

Ключевые слова: *Колоректальный рак; Комплинекс; микробиоценоз кишечника; холестерол; эндотоксинемия*

Для цитирования: Федоров Д.С., Митрохин С.Д., Радугина Н.В., Мехтиев Э.Р.О., Затевалов А.М. Эффективность применения пробиотиков у пациентов с раком кишечника на разных стадиях заболевания. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2024; 29; 4: 228-235.
DOI: https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-228-235
EDN: SZPBON

Для корреспонденции: Затевалов Александр Михайлович, доктор биологических наук, главный научный сотрудник ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора; e-mail: zatevalov@gabrich.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Поступила 11.10.2024
Принята к печати 16.12.2024

Fedorov D.S., Mitrokhin S.D., Radugina N.V., Mekhtiev E.R.O., Zatevalov A.M.

EFFICIENCY OF PROBIOTICS IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER AT DIFFERENT STAGES OF THE DISEASE

[1]Moscow City Oncology Hospital No. 62 of the Moscow City Health Department, 143423, Moscow, Russia;

[2] City Clinical Hospital No. 67 named after L.A. Vorobukhov of the Moscow City Health Department, 123423, Moscow, Russia;

[3] G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor, 125212, Moscow, Russia;

[4]Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Russian Ministry of Health, 117198, Moscow, Russia

The lipidome of 119 patients with carcinoma and neoplasia of various parts of the intestine, at different stages of the disease, was studied. The concentrations of minor lipid components (medium fatty acids, aldehydes, hydroxy acids, sterols) in whole venous blood were determined using gas chromatography mass spectrometry. Patients in the experimental group, numbering 39 people, took the synbiotic "Complinex", containing Lactobacillus rhamnosus GG in a titer of 10 Lg CFU, vitamins B1, B2, B6 and the trace element zinc. Of the 39 patients in the experimental group, 10 people had stage I colon cancer, 9 - with stage II, 10 - with stage III and 10 - with stage IV colon cancer. The comparison group included 41 patients who did not take the synbiotic "Complinex". Of these, 3 people had stage I colorectal cancer, 3 people had stage II, 22 people had stage III, and 13 people had stage IV colorectal cancer. Blood tests were taken three times: on the day the patient applied; 6 days after taking the probiotic course; 4 days after the end of the course.
As a result of the work, the reference value of the colorectal cancer biomarker was determined from the concentrations of minor lipid components - cholesterol. With a decrease in the concentration of cholesterol in the blood below 13.57 nanomol / g, colorectal cancer can be diagnosed with a probability of 70%.
The lipidome reaction differs from the norm in the combined subgroup of stage I-II-III and stage IV colorectal cancer. The use of

Komlinex containing Lactobacillus rhamnosus GG is effective in the subgroup I-II-III and ineffective in the subgroup of stage IV colorectal cancer.

Key words: *Colorectal cancer; Komplinex; intestinal microbiocenosis; cholesterol; endotoxinemia*

For citation: Fedorov D.S., Mitrokhin S.D., Radugina N.V., Mekhtiev E.R.O., Zatevalov A.M. Efficiency of probiotics in patients with colorectal cancer at different stages of the disease. *Epidemiologiya I Infektsionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases)*. 2024; 29; 4: 228-235 (in Russ.).
DOI: https://doi.org/ 10.51620/3034-1981-2024-29-4-228-235
EDN: SZPBON

For correspondence: *Zatevalov Aleksandr Mikhailovich,* Doctor of Biological Sciences, Chief Researcher G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor, e-mail: zatevalov@gabrich.ru

Information about authors:

Fedorov D.S., https://orcid.org/0009-0000-8920-0153;
Mitrokhin S.D., https://orcid.org/0000-0001-5127-1060;
Radugina N.V., https://orcid.org/0000-0002-9727-3544;
Mekhtiev E.R.O., https://orcid.org/0000-0002-9942-2662;
Zatevalov A.M., https://orcid.org/0000-0002-1460-4361.

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

Funding. The study had no financial support.

Received 11.10.2024
Accepted 16.12.2024

Введение. Колоректальный рак занимает третье место среди других видов рака по распространенности в мире [1]. Развитие колоректального рака, в большинстве случаев, связано с диетой, что предполагает активное участие микробиоты в развитии этого заболевания [2, 3]. При колоректальном раке отмечается изменение видового состава, связанное со снижением продуцентов масляной кислоты, принадлежащих к семейству *Lachnospiraceae* и увеличении количества бактерий, принадлежащих к группе *Bacteroides-Prevotella*, а именно *Enterococcus*, *Escherichia*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Streptococcus* и *Peptostreptococcus* [4]. Канцерогенез развивается через инициацию, прогрессию и метастазирование. На ранних стадиях до развития метастазов лечение колоректального рака с помощью хирургической резекции может быть достаточно эффективным (5-летняя выживаемость превышает 90 %) [5]. Больные с колоректальным раком на стадии D имеют 5-летнюю выживаемость не более 10 %. У больных на стадии D, за счет нарушения плотных контактов клеток слизистой оболочки кишечника, подавлению экспрессии генов выработки муцинов появляется высокая вероятность увеличения проницаемости кишечной стенки на месте опухоли, что усугубляет течение колоректального рака [6].

Известно, что пробиотики участвуют в метаболической, иммунной функциях, имеют противоопухолевый эффект [7]. Дисбиотические нарушения, связанные с развитием колоректального рака являются причиной дефектов противоопухолевой и противоинфекционной защиты [8]. Использование средств микроэкологической коррекции при дисбиозах позволяет усилить систему антиинфекционной резистентности организма за счет усиления коллонизационной резистентности нормальной микрофлоры [9]. При сохранении барьерной функции слизистой оболочки и нормальной работы иммунной системы усиление резистентности индигенной микрофлоры будет положительно влиять на защитную, пищеварительную и многие другие функции нормальной микрофлоры кишечника [10]. При нарушении барьерной функции и снижении иммунной защиты применение пробиотических препаратов может иметь обратный эффект [11]. Для оценки эффективности можно использовать биомаркеры эндотоксинемии, рассчитанные по концентрациям минорных липидных компонентов (МЛК) в крови. Изменения в липидоме, рассчитанные по концентрациям МЛК в крови, имеющих в том числе микробное происхождение, отражают максимальное число факторов взаимодействия макроорганизма и микробиоты, что позволит с высокой точностью, специфичностью и чувствительностью проводить мониторинг лечения и профилактики колоректального рака [12].

Таким образом, исследование динамики течения заболевания пациентов с раком кишечника на различных стадиях заболевания при использовании пробиотических средств микроэкологической коррекции является актуальной и важной задачей.

Цель работы. Оценка эффективности применения пробиотических средств микроэкологической коррекции микробиоты кишечника у онкобольных на различных стадиях заболевания.

Материалы и методы. Исследована кровь 119 пациентов с карценомой и неоплазией различных отделов кишечника, на разных стадиях заболевания, госпитализированных для проведения хирургического лечения, а также здоровых волонтеров, не имеющих онкологического заболевания кишечника. В опытную группу включены 39 пациентов, принимавших пробиотический препарат. Из них 10 человек с I стадией рака кишечника, 9 – со II стадией, 10 – с III стадией и 10 - с IV стадией рака кишечника. В группу сравнения входили 41 пациент, не принимавшие пробиотические средства микроэкологической коррекции микробиоценоза. Из них с I стадией рака кишечника 3 человека, со II стадией – 3 человека, с III стадией - 22 человека и с IV стадией рака кишечника – 13 человек. Анализы крови брали трехкратно: в день обращения пациента; через 6 дней после приема курса пробиотика; через 4 дня после окончания курса.

Концентрации минорных липидных компонентов, в том числе микробного происхождения, в цельной венозной крови определяли методом газовой хроматографии масс-спектрометрии. Экстракцию минорных липидных компонентов, а именно насыщенных и ненасыщенных средних монокарбоновых кислот, гидроскикислот, альдегидов и стеролов проводили с помощью реакции кислотного метанолиза. Для расчета концентраций и

https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-228-235
EDN: SZPBON

идентификации химических соединений в экстракте использовали хроматограф МАЭСТРО 7820А, с квадрупольным селективным масс-спектрометром Agilent Technologies 5975. Диапазон масс 2-1000 аем, разрешающая способность 0,5 аем. Использовалась капиллярная колонка с метилсиликоновой фазой Ультра-1 Хьюлетт-Паккард: 25 м х 0,20 мм. Газ носитель - гелий. Программированный режим: 5 град/мин от 130 до 320 °С [13].

Для поиска биомаркера использовали методы многомерной статистики и математического моделирования. Выделение значимых факторов изменения системы липидома провели с помощью факторного анализ, анализа главных компонент нормализованных концентраций МЛК в крови. Параллельно провели кластерный анализ корреляций Спирмена по методу Варда для выделения значимых групп концентраций МЛК в крови. Линейным дискриминантным анализом определили соотношение концентраций МЛК в крови, характерное для рака кишечника и рассчитали регрессионный компонент – коэффициент уникальности. Корреляция коэффициента уникальности с концентрациями МЛК в крови позволяет выбрать кластер и фактор изменения системы, связанный с онкологическим заболеванием. Окончательный выбор биомаркера проводится из числа МЛК наилучшего кластера по результатам прогностических характеристик, рассчитанных ROC-анализом.

Сравнение концентраций МЛК в крови проводилось с помощью сравнения медианных значений с характеристикой интерквартильного разброса. Статистическая значимость изменений определялась с помощью критерия Манна-Уитни. Уровень статистической значимости для всех исследований - 95% (p<0,05) [14].

Результаты работы. Для исследования эффективности пробиотических препаратов в коррекции микробиоценоза кишечника необходимо определить однородность исследуемой группы по отношению к изменениям липидома. Так как концентрации липидов представляют из себя результат взаимодействия большого количества разнонаправленных процессов необходим системный подход в дифференцированности липидома в зависимости от тяжести заболеваний, то есть от стадии рака ки-

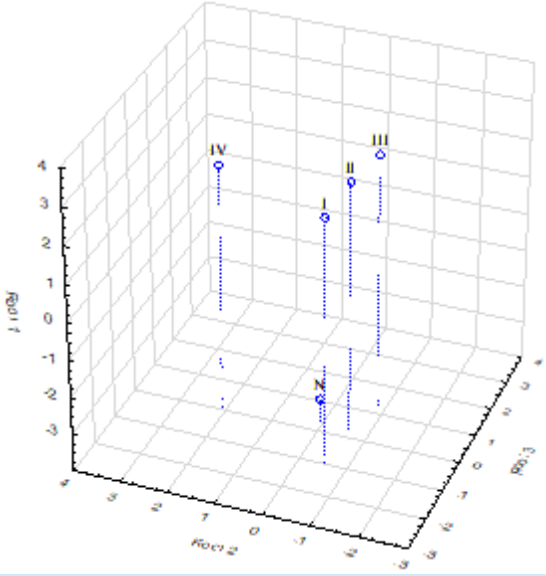
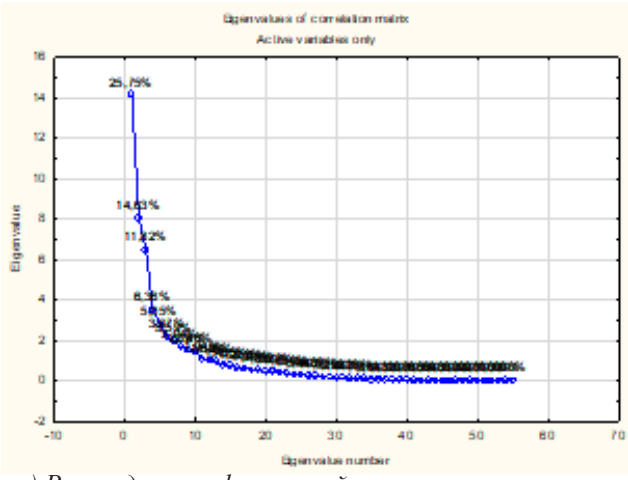
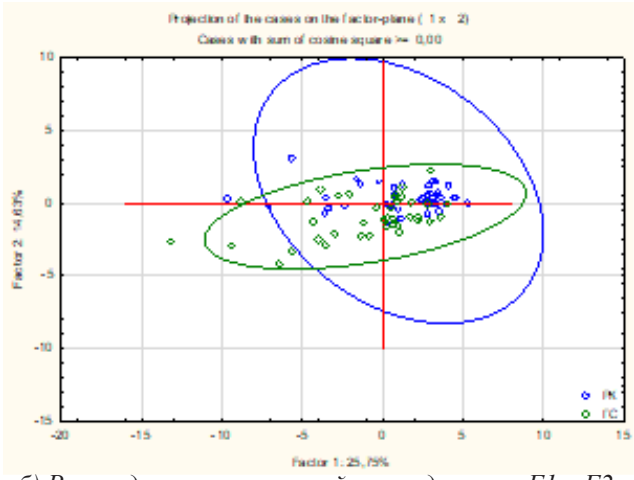


Рис. 1. Распределение центроидов групп, сформированных в соответствии со стадией рака кишечника у пациентов в 3D-проекции дискриминантного пространства концентраций минорных липидных компонентов в крови

Примечание: штриховой линией обведены центроиды групп, для которых нет статистически значимых различий расстояния Махалонобиса, (p<0,05)



а) Распределение факторной нагрузки



б) Распределение корреляций в координатах F1 – F2

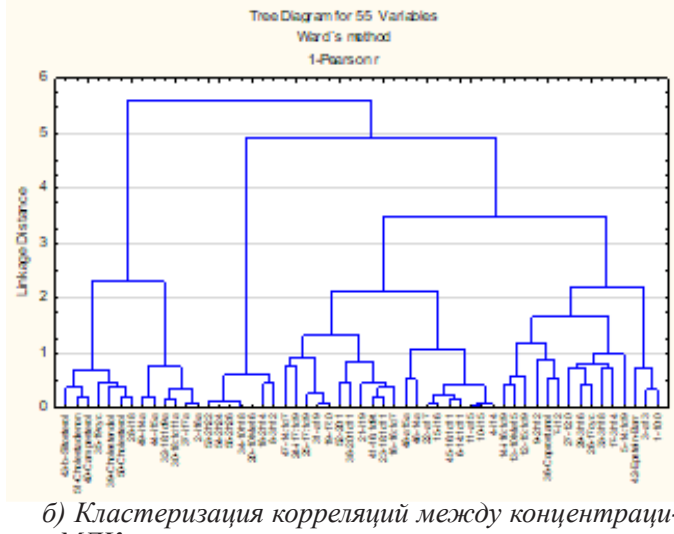
Рис. 2. Факторная нагрузка концентраций МЛК в крови по группам

шечника. Линейным дискриминантным анализом провели сравнение групп, сформированных в зависимости от стадии рака кишечника. Результаты расположения центроидов групп в трехмерной проекции дискриминантного пространства и статистическая значимость отличий между группами представлена на рисунке 1.

На рисунке 2а показано, что характер кривой меняется после 3 фактора с вертикального на горизонтальный, что указывает на 3 значимых фактора, описывающих 52,2 % корреляционных связей между 55 концентрациями минорных липидных компонент в крови. Распределение корреляций (рис. 2б) показывает увеличение фактора в изменение системы, так как распределение в группе РК (овал синего цвета) имеет более вытянутую форму по вертикальной оси (фактор 2).

Так как некоторые изменения системы могут быть однонаправлены, но различны по своей природе, то они могут не различаться факторным анализом. Для

а) Динамика расстояний между кластерами в зависимости от шага модели



б) Кластеризация корреляций между концентрациями МЛК в крови

Рис. 3. Результаты кластерного анализа массива данных концентраций минорных липидных компонентов в крови

более детальной дифференциации факторный анализ дополнили кластерным анализом корреляций Спирмена по методу Варда (рис. 3).

На рисунке 3а показано, что характер кривой меняется на 53 шаге при расстоянии 2,2 – 3,6 ед. При учете данного расстояния для выделения кластеров образуется 4 кластера корреляционных связей концентраций МЛК в крови. Для оценки направленности изменений по кластерам концентраций МЛК в крови с помощью линейного дискриминантного анализа определим коэффициент уникальности (четкость липидного отпечатка колоректального рака). Корреляции с коэффициентом уникальности, кратность разницы средних между опытной группой и группой сравнения позволят определить кластер с кандидатом-биомаркером.

Распределение корреляций между факторами приведено в таблице 1.

В таблице 1 показано, что самая большая факторная нагрузка в системе приходится на насыщенные и ненасыщенные карбоновые кислоты с высокими коэффициентами корреляции с фактором 1, объединенные в кластер А. Это можно отметить при сравнении средних коэффициентов корреляции по кластерам – для кластера А среднее равно r=-0,64. Самый большой коэффициент корреляции отмечается для концентрации антеизононадекановой кислоты (a19) — r=-0,91. Изменения концентраций МЛК кластера А не связаны с онкологическим процессом, так как имеют разнонаправленные коэффициенты корреляции с коэффициентом уникальности колоректального рака. Средний коэффициент корреляции равен 0,02.

Кластер В объединил 2, 3, 10 – гидроксикислоты, многие из которых являются структурными компонентами липида А эндотоксина. Фактор 2 связан с 2-, 3-, 10-гидроксикислотами высокими значениями коэффициентов корреляции. Корреляционная связь с коэффициентом уникальности колоректального рака кишечника.

Кластер С, объединивший альдегиды, стеролы и насыщенные жирные кислоты, не отличается значимыми корреляционными связями с рассматриваемыми факторами, имеет однонаправленные корреляционные связи с коэффициентом уникальности колоректального рака. Таким образом, соединения кластера С необходимо рассматривать как кандидаты – биомаркеры для оценки динамики заболевания.

Концентрации МЛК, объединенных в кластер D не связаны корреляционными связями с рассматриваемыми факторами, а корреляционные связи с коэффициентом уникальности колоректального рака разнонаправлены.

Третий по значимости кластер С, имеющий наибольшую однонаправленную корреляцию, объединил 13 кандидатов-биомаркеров. Для выбора кандидатов-биомаркеров принимаем во внимание кратность средних значений между основной группой и группой сравнения, а также величину коэффициента корреляции с коэффициентом уникальности колоректального рака. Исходя из вышеописанных параметров в качестве кандидатов-биомаркеров были определены концентрации изооктадекановой кислоты (i18) и холестерола (cholesterol), для которых провели ROC-анализ (рис. 4).

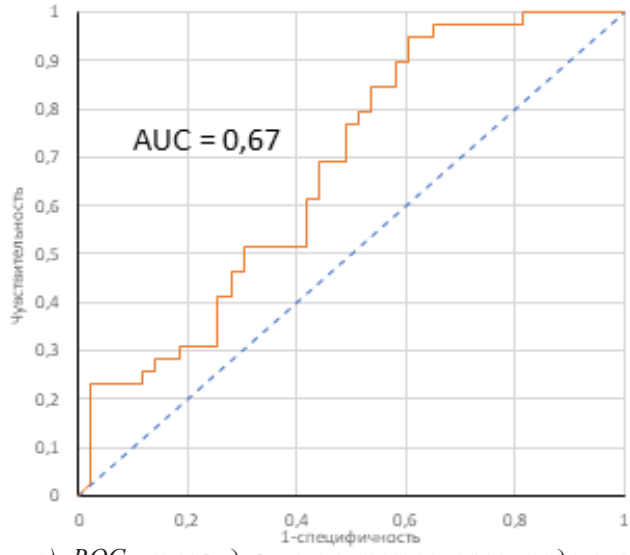
https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-228-235
EDN: SZPBON

Таблица 1

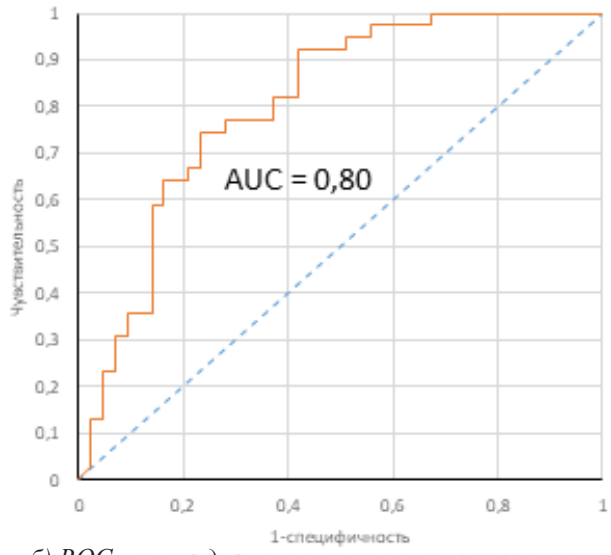
Средние факторные нагрузки по кластерам между концентрациями компонентов МЛК в крови

Кластер	Минорный липидный компонент	Фактор - 1	Фактор- 2	Фактор - 3	Кратность	Корреляция коэффициента уникальности
A	Изотетрадекановая кислота (i14)	-0,62	-0,15	-0,47	-	0,04
	11,12-тетрадеценовая кислота (14:1d11)	-0,72*	-0,17	-0,43	-	0,10
	Изопентадекановая кислота (i15)	-0,82*	-0,15	-0,43	0,7	0,08
	Антеизопентадекановая кислота (a15)	-0,75*	-0,11	-0,42	-	0,04
	Изогексадекановая кислота (i16)	-0,89*	-0,24	-0,24	-	0,09
	7,8 гексадеценовая кислота (16:1d7)	-0,56	-0,02	-0,46	-	0,02
	Гептадекановая кислота (17:0)	-0,86*	0,32	-0,13	-	-0,05
	Изононандекановая кислота (i19)	-0,67	-0,12	-0,12	0,7	0,23*
	Антеизогептадекановая кислота (a17)	-0,88*	-0,10	-0,33	-	0,05
	Цисвакценовая кислота (18:1d11)	-0,72*	0,06	-0,25	-	0,08
	9,10 изогептадеценовая кислота (i17:1d9)	-0,09	0,57	-0,28	19,2	-0,42*
	9,10 гептадеценовая кислота (17:1d9)	-0,70*	0,61	0,03	-	-0,04
	Антеизононадекановая кислота (a19)	-0,91*	0,21	-0,04	-	0,02
	Эйкозеновая кислота (20:1d11)	-0,41	-0,02	-0,15	-	0,20
	9,10 гексадеценовая кислота (16:1d9t)	-0,67	0,00	-0,41	-	0,00
	10,11 гексадеценовая кислота (16:1d11)	-0,79*	-0,18	-0,37	-	0,08
	Тетрадекановый альдегид (14a)	-0,57	-0,29	0,20	0,3	0,32*
	7,8 тетрадеценовая кислота (14:1d7)	-0,35	0,33	-0,20	-	-0,26*
	Антеизопентадекановый альдегид (a15a)	-0,50	0,00	-0,12	-	-0,01
	Арахиновая кислота (20:1)	-0,26	0,11	-0,54	1,4	-0,22*
Среднее значение по кластеру A		-0,64	0,03	-0,26		0,02
B	3-гидроксилауриновая кислота (3h12)	-0,29	0,59	0,31	0,6	0,13
	2-гидрокситетрадекановая кислота (2h14)	-0,39	0,60	0,47	-	-0,05
	10-метилгесадекановая кислота (10Me16)	-0,27	0,90*	0,25	-	-0,15
	10-гидроксиоктадекановая кислота (10h18)	-0,20	0,90*	0,25	2,2	-0,16
	2-гидроксибегеновая кислота (2h22)	-0,26	0,89*	0,14	-	-0,31*
	2-гидроксилигноцериновая кислота (2h24)	-0,24	0,89*	0,29	-	-0,13
	2-гидроксицератиновая кислота(2h26)	-0,18	0,89*	0,29	0,6	-0,12
Среднее значение по кластеру B		-0,26	0,81	0,28		-0,11
C	Изопальмитовый альдегид (i16a)	-0,53	-0,43	0,42	-	0,21
	Изооктадекановая кислота (i18)	-0,72*	-0,33	0,38	0,7	0,32*
	Цис-11-октадеценовый альдегид (18:1d11a)	-0,37	-0,46	0,57	0,3	0,53*
	Цис-9-октадеценовый альдегид (18:1d9a)	-0,27	-0,46	0,41	-	0,17
	Циклононадекановая кислота (19cyc)	-0,53	0,11	0,38	0,6	0,37*
	Изогептадекановый альдегид (i17a)	-0,40	-0,46	0,38	-	0,10
	Холистердиол (cholestendiol)	-0,30	-0,34	0,65	0	0,53*
	Кампестерол (campesterol)	-0,42	-0,29	0,50	0,6	0,29*
	? - ситостерол (b-sitosterol)	-0,41	-0,16	0,62	0,4	0,41*
	Изопентадекановый альдегил (i15a)	-0,49	-0,33	0,37	0,4	0,32*
	Изотетрадекановый альдегид (i14a)	-0,49	-0,22	0,24	-	-0,01
	Холестерол (cholesterol)	-0,59	-0,37	0,48	0,7	0,43*
	Холестандиенон (cholestadienon)	-0,54	-0,13	0,30	0	0,25*
Среднее значение по кластеру C		-0,47	-0,30	0,44		0,30
D	Декановая кислота (10:0)	-0,20	0,03	-0,65	3,7	-0,56*
	Антеизотридекановая кислота (a13)	-0,11	0,10	-0,52	3,5	-0,55*
	9,10-тетрадеценовая кислота (14:1d9)	-0,35	-0,14	0,07	0,5	0,18
	Изододекановая кислота (i12)	-0,16	0,00	-0,23	-	-0,07
	2-гидроксидодекановая кислота (2h12)	-0,05	0,11	0,09	-	-0,16
	9,10-пентадеценовая кислота (15:1d9)	-0,31	0,29	0,03	0,7	0,14
	10-метилпентадекановая кислота (10 Me 15)	-0,20	0,41	0,29	0,6	0,04
	9,10 -изогексадеценовая кислота (i16:1d9)	-0,33	0,03	0,11	0,5	0,24*
	3-гидрокситетрадекановая кислота (3h14)	-0,05	0,22	-0,18	1,6	-0,18
	Циклогептадекановая кислота (17cyc)	-0,69	-0,06	0,07	0,7	0,34*
	Додекановая кислота (12:0)	-0,33	0,08	-0,30	-	-0,07
	3-гидроксигексадекановая кислота (3h16)	-0,69	0,19	0,20	0,6	0,29*
	3-гидроксиоктадекановая кислота (3h18)	-0,11	0,46	0,29	-	-0,10
	Копростанол (coprostanol)	0,08	0,14	-0,04	2,3	-0,30*
	Холестандион (Cholestadion)	0,31	0,04	-0,28	5,8	-0,52*
Среднее значение по кластеру D		-0,21	0,13	-0,07		-0,09

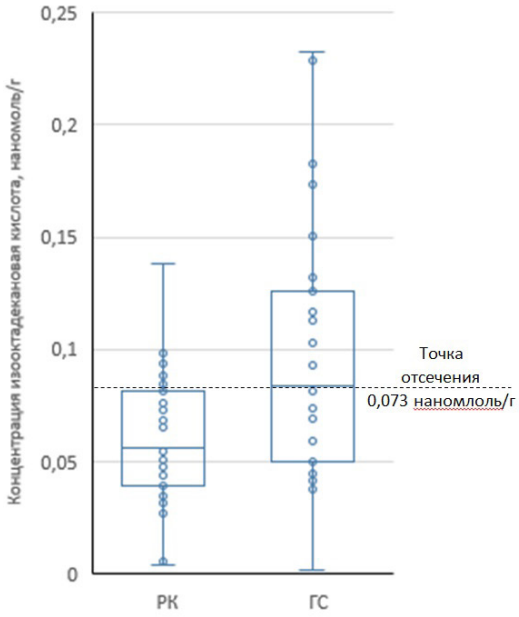
Примечание: * - обозначены статистически значимые коэффициенты корреляций, $p<0,05$



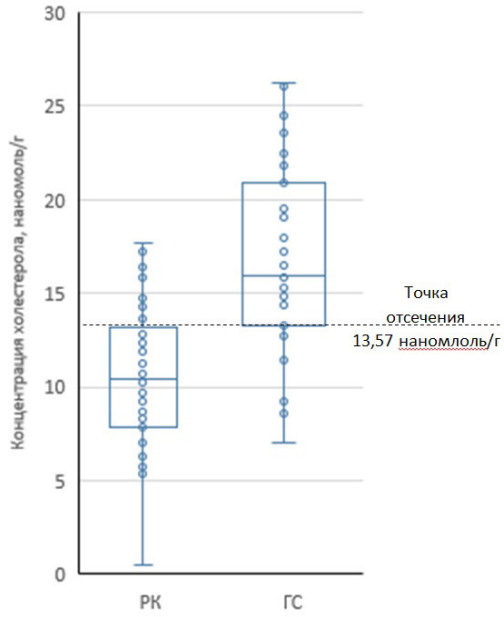
а) ROC-кривая для концентрации изооктадекановой кислоты в крови



б) ROC-кривая для концентрации холестерола в крови



в) Концентрации изооктадекановой кислоты в крови в группах



г) Концентрации холестерола в крови в группах

Рис. 4. Качество классификации групп, рассчитанное с помощью модели логистической регрессии

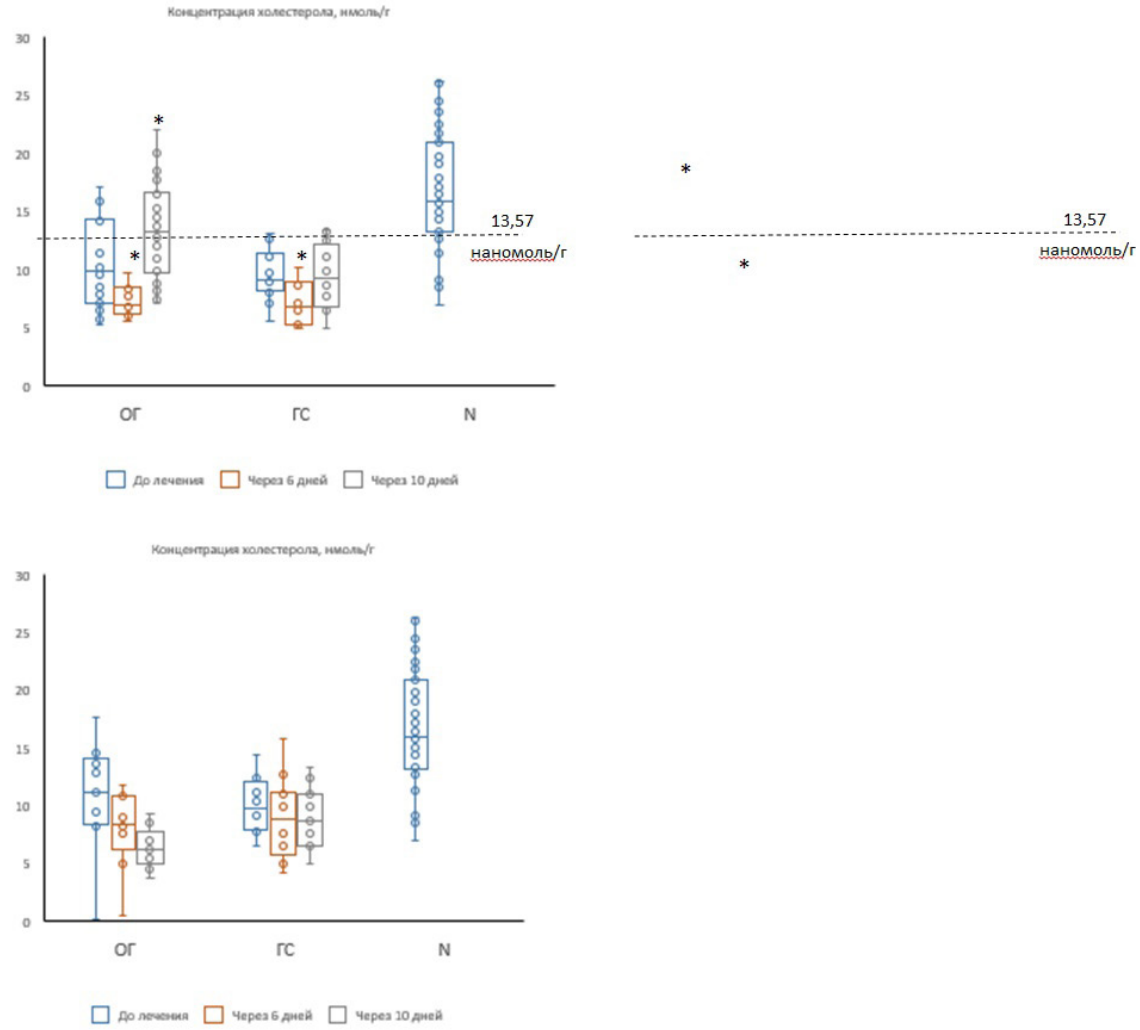
На рисунке 4*а* и 4*б* показаны, вид ROC-кривой для концентрации изооктадекановой кислоты (i18) и холестерола (cholesterol) при разделении групп РК (рак кишечника) и группы сравнения. По виду ROC-кривой, сравнении показателя AUC, полученного ROC-анализом, наилучший результат отмечался для концентрации холестерола (AUC=0,80). Из графиков, представленных на рисунках 3в и 3г, также можно отметить, более четкое разделение групп по точке отсечения, рассчитанной по результатам ROC-анализа. Величина концентрации холестерола в крови равное 13,57 наномоль/г является референсным значением, для группы рак кишечника относительно группы здоровых волонтеров. Снижение концентрации ниже этого значения наблюдалось у пациентов с колоректальным раком. Точность, чувствительность и специфичность концентрации данного биомаркера составила 70, %, 62,8 %, 79,5 % соответственно.

Известно влияние средств пробиотических препаратов на защитный потенциал микробиома кишечника. Подтвержден положительный защитный эффект *Lactobacillus rhamnosus GG*, связанный с поддержанием целостности слизистой оболочки кишечника, её барьерных свойств, здорового кислотно-щелочного баланса, необходимого для нормального функционирования пищеварительных ферментов, а также для предотвращения избыточного роста патогенных бактерий, перистальтики кишечника и стимуляции работы иммунной системы [15]. Для оценки эффективности применения *Lactobacillus rhamnosus* на уровень эндотоксемии по

https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-228-235
EDN: SZPBON

состоянию липидома оценим динамику концентрации холестерола в крови. В качестве средства микроэкологической коррекции, содержащего *Lactobacillus rhamnosus GG* использовали биологически-активную добавку Комплинекс. Биологически активная добавка к пище Комплинекс представляет собой сочетание лиофилизированных *Lactobacillus rhamnosus GG* в титре 10 Lg КОЕ, витамины B1, B2, B6 и микроэлемент цинк.

Исследование концентрации холестерола в крови пациентов для группы 123 – N и 4 -N включало 3 этапа относительно сроков приема Комплинекса – до начала приема, после курса приема и через 10 дней после начала приема (то есть 4 дня после окончания приема). В аналогичные сроки брали кровь у пациентов группы сравнения, которые Комплинекс не принимали. Результаты представлены на рисунке 5.



а) Группа 123 (I, II, III стадия рака кишечника)

б) Группа 4 (IV – стадия рака кишечника)

Рис. 5. Концентрации холестерола в крови пациентов с а) I, II, III стадией рака кишечника, б) с IV стадией рака кишечника, принимавших пробиотик (ОГ), и не принимавших пробиотик (ГС) по сравнению со значениями здоровых волонтеров (N)

*Примечание: * - обозначены значения имеющие статистическую значимость относительно этапа «до лечения» в своей группе, рассчитанные по критерию Манна-Уитни, (p<0,05)*

На рисунке 4 показано, что прием Комплинекса снижает концентрацию холестерола в крови пациентов, что соответствует отрицательной динамике течения заболевания. Для группы 123 через 10 дней после начала приема Комплинекса или через 4 дня после окончания курса приема Комплинекса происходит статистически значимое увеличение концентрации холестерола в крови (рис. 4а), тогда как у пациентов группы 4 (IVстадия рака кишечника) снижение концентрации холестерола продолжается.

Заключение. Системный анализ показателей липидома минорных липидных компонентов, имеющих в том числе микробное происхождение, показал, что система липидного обмена реагирует на такой эндогенный фактор как колоректальный рак снижением концентрации холестерола в крови. Использование концентрации холестерола в крови для оценки эффективности применения пробиотиков с целью поддержания коллонизационной резистентности нормальной микрофлоры кишечника оправдано для пациентов с I, II, III стадией колоректального рака, так как через 10 дней после приема препарата намечается увеличение

концентрации холестерола в крови до значений, регистрируемых у здоровых волонтеров. Для пациентов с IV стадией заболевания отмечается отрицательная динамика, что может быть связано со снижением общей антиинфекционной резистентностью организма.

Известно, что колоректальный рак влияет на многие бактериальные метаболические пути. Активируются пути, связанные с жирными кислотами, аминокислотами, нуклеиновыми кислотами. Снижаются интенсивность пути углеводного и энергетического метаболизма. В областях сильно пораженных опухолью снижается экспрессия генов выработки слизи – муцинов, что приводит к нарушению барьерной функции слизистой оболочки кишечника [16]. Дисфункция кишечника, связанная с увеличением кишечной проницаемости приводит к бактериальной транслокации и увеличением концентрации липополисахарида в портальном и системном кровотоке [17, 18].

Изменения видового состава микробиоценоза на поздних стадиях рака кишечника, изучены на модели лабораторных генетически модифицированных мышей [16]. Отмечено увеличение количества *Megasphaera elsdenii*, что может быть связано особенностями злокачественных клеток на поздней стадии рака, выделяющих во внешнюю среду лактат, потребляемый этой бактерией. Введение *Lactobacillus rhamnosus,* потребляющей лактат в качестве субстрата, в кишечник увеличивает количество продуктов молочно-кислого брожения, что в условиях повышенной проницаемости кишечника может усиливать воспалительный процесс и эндотоксемическую нагрузку.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1-8; 16, 17 см. REFERENCES)

9. Алешкин А.В., Цейтлин Г.Я., Затевалов А.М., Коновалова М.В., Амерханова А.М., Афанасьев С.С., Селькова Е.П. Коррекция нарушений микробиоценоза желудочно-кишечного тракта у детей с острым лимфобластнымлейкозом в период диспансерного наблюдения. *Астраханский медицинский журнал*. 2010; 5; 4: 79-83.
10. Затевалов А.М., Гарбузов А.А., Руженцова Т.А., Байракова А.Л., Орлова В.А., Михайлова И.И., Мешкова Н.А. Роль микробиома кишечника в патогенезе расстройств аутистического спектра у детей. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2024; 2; 1: 170-181.
11. Ушкалова Е.А. Современные представления о роли пробиотиков в профилактике и лечении различных заболеваний: фокус на Линекс. *Терапевтический архив*. 2014; 86(4): 117-124.
12. Затевалов А.М., Безродный С.Л., Марданлы С.Г., Помазанов В.В. Микробиом-ассоциированная экспосомика - новое перспективное направление предиктивной диагностики. В сборнике: Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации. Сборник материалов VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной Году науки и технологий. Под общей редакцией С.Г. Марданлы, В.В. Помазанова, В.А. Киселевой. Орехово-Зуево, 2021.
13. Миронов А.Ю., Пашков Е.П. Использование газо-жидкостной хроматографии в анаэробной бактериологии (обзор литературы). *Лабораторное дело*. 1988; 3: 3-9.
14. Мехтиев ЭРО, Радугина НВ, Затевалов АМ, Ильясова НА, Жиленкова ОГ, Гудова НВ, Федоров ДС, Садеков ТШ, Миронов АЮ Критерии метаэкспосомной оценки бактериального вагиноза у пациенток амбулаторного приёма. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69 (11): 627-636.
15. Олехнович, Е. И., Манолов, А. И., Павленко, А. В., Конанов, Д. Н., Федоров, Д. Е., Тихонова, П. О., Глущенко, О. Е., Ильина, Е. Н. Влияние микробиома кишечника на эффективность противоопухолевой иммунотерапии. *Биомедицинская химия*. 2020; 66(1): 54-63.
18. Федоров Д.С., Калюжин О.В., Афанасьев С.С., Затевалов А.М., Жиленкова О.Г. Скрининговая диагностика рака кишечника по результатам метаэкспосомного исследования. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2024; 29(1): 58-64.

REFERENCES

1. Garrett, W.S. The gut microbiota and colon cancer. *Science*. 2019; 364: 1133–1135.
2. Davis, C.D.; Milner, J.A. Gastrointestinal microflora, food components and colon cancer prevention. *J. Nutr. Biochem.* 2009; 20: 743–752.
3. Sobhani, I.; Bergsten, E.; Couffin, S.; Amiot, A.; Nebbad, B.; Barau, C.; de'Angelis, N.; Rabot, S.; Canoui-Poitrine, F.; Mestivier, D.; et al. Colorectal cancer-associated microbiota contributes to oncogenic epigenetic signatures. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019; 116: 24285–24295.
4. Sobhani, I.; Tap, J.; Roudot-Thoraval, F.; Roperch, J.P.; Letulle, S.; Langella, P.; Corthier, G.; Van Nhieu, J.T.; Furet, J.P. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. *PLoS ONE*. 2011; 6: e16393.
5. Siegel, R. Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer. *J Clin*. 2013; 63(1): 11-30.
6. Zhuang YP, Zhou HL, Chen HB, Zheng MY, Liang YW, Gu YT, Li WT, Qiu WL, Zhou HG. Gut microbiota interactions with antitumor immunity in colorectal cancer: From understanding to application. *Biomed Pharmacother.* 2023; 165: 115040.
7. Gomes, A.C.; Bueno, A.A.; Machado de Souza, R.G.; Mota, J.F. Gut microbiota, probiotics and diabetes. *Nutr. J.* 2014; 13: 60.
8. Whelan, R.L. Franklin M., Holubar S.D.Postoperative cell mediated immune response is better preserved after laparoscopic vs open colorectal resection in humans. *Surg. Endosc.* 2003; 17 (6): 972-978.
9. Aleshkin A.V., Cejtlin G.YA., Zatevalov A.M., Konovalova M.V., Amerxanova A.M., Afanas'ev S.S., Sel'kova E.P. Correction of disturbances of the microbiocenosis of the gastrointestinal tract in children with acute lymphoblastic leukemia during the period of dispensary observation. *Astraxanskij medicinskij zhurnal.* 2010; 5(4): 79-83. (in Russian)
10. Zatevalov A.M., Garbuzov A.A., Ruzhenczova T.A., Bajrakova A.L., Orlova V.A., Mixajlova I.I., Meshkova N.A. The role of the gut microbiome in the pathogenesis of autism spectrum disorders in children. *Arxiv pediatrii i detskoj xirurgii*. 2024; 2(1): 170-181. (in Russian)
11. Ushkalova E.A. Modern concepts of the role of probiotics in the prevention and treatment of various diseases: focus on Linex. *Terapevticheskij arxiv.* 2014; 86(4):117-124. (in Russian)
12. Zatevalov A.M., Bezrodny'j S.L., Mardanly' S.G., Pomazanov V.V. Microbiome-associated exposomics is a new promising direction in predictive diagnostics. V sbornike: Perspektivy' vnedreniya innovacionny'x texnologij v medicine i farmacii. Sbornik materialov VIII Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodny'm uchastiem, posvyashhennoj Godu nauki i texnologij. Orexovo-Zuevo, 2021. (in Russian)
13. Mironov A.Yu., Pashkov Ye.P. Use of gas-liquid chromatography in anaerobic bacteriology (literature review). *Laboratornoye delo*. 1988; 3: 3-9. (in Russian)
14. Mehtiev ERO, Radugina NV, Zatevalov AM, Il`yasova NA, Zhilenkova OG, Gudova NV, Fedorov DS, Sadekov TSh, Mironov AYu Criteria for metaexposomal assessment of bacterial vaginosis in outpatient patients *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2024; 69 (11): 627-636 (in Russian)
15. Olexnovich, E. I., Manolov, A. I., Pavlenko, A. V., Konanov, D. N., Fedorov, D. E., Tixonova, P. O., Glushhenko, O. E., Il'ina, E. N. The Impact of Gut Microbiome on the Efficacy of Antitumor Immunotherapy. *Biomedicinskaya ximiya*. 2020; 66(1): 54-63. (in Russian)
16. Fellows RC, Chun SK, Larson N, Fortin BM, Mahieu AL, Song WA, Seldin MM, Pannunzio NR, Masri S. Disruption of the intestinal clock drives dysbiosis and impaired barrier function in colorectal cancer. *Sci Adv.* 2024; 27; 10(39): eado1458.
17. Bauer, T.M.; Schwacha, H.; Steinbrückner, B.; Brinkmann, F.E.; Ditzen, A.K.; Aponte, J.J.; Pelz, K.; Berger, D.; Kist, M.; Blum, H.E. Small intestinal bacterial overgrowth in human cirrhosis is associated with systemic endotoxemia. Am. *J. Gastroenterol*. 2002; 97: 2364–2370.
18. Fedorov D.S., Kalyuzhin O.V., Afanas'yev S.S., Zatevalov A.M., Zhilenkova O.G. Screening diagnosis of color cancer according to the results of a metaexposome study. Epidemiologiya I Infektsionnye bolezni. 2024; 29 (1): 58-64 (in Russ)