

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 615.277.3.03:616.24-006.04].015.4

Серкова М.Ю., Авалуева Е.Б., Бакулин И.Г., Ситкин С.И.

КИШЕЧНЫЙ БИОТОП И ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ РАК ЛЁГКОГО, ПОЛУЧАЮЩИХ ХИМИОТЕРАПИЮ

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 195067, г. Санкт-Петербург, Россия

Химиотерапия, применяемая для лечения онкологических заболеваний, оказывает токсическое влияние на гастроинтестинальный тракт пациентов и непосредственно на микрофлору кишечника. В статье представлены данные о характере изменений кишечного микробиоценоза и цитокинового статуса у пациентов с диагнозом рак лёгкого, получающих химиотерапию, и влиянии метабиотических препаратов, назначаемых дополнительно к основным схемам лечения, на выявленные нарушения интестинального биотопа.

Материал и методы. В исследование включены пациенты ($n = 41$), получающие первый цикл первой линии химиотерапии по поводу рака лёгкого. Возраст пациентов варьировал от 49 до 73 лет, средняя продолжительность заболевания составляла 1 год. Включённые в исследование были разделены на две группы: пациенты 1-й группы ($n = 21$) получали на фоне курса химиотерапии сорбционно-метабиотический комплекс по две капсулы 2 раза в день во время приёма пищи в течение 28 дней, пациенты 2-й группы ($n = 20$) получали только химиотерапевтические препараты. Каждому пациенту до и после лечения проведены микробиологическое исследование фекалий, исследование метаболитов микроорганизмов в крови с помощью метода газожидкостной хроматографии – масс-спектрометрии по методу Осипова, определение уровня цитокинов в крови.

Результаты. У пациентов с диагнозом рак лёгкого отмечается значительное снижение количества бифидобактерий и бактероидов и в меньшей степени – лактобактерий. На фоне выраженного снижения уровня облигатных и факультативных представителей микробиоты повышается активность патогенной микрофлоры кишечника.

Заключение. Дополнительное метабиотическое лечение позволяет сохранить исходное количество облигатных микроорганизмов кишечника пациентов с раком лёгкого, получающих химиотерапию.

Ключевые слова: кишечная микробиота; интерлейкины крови; рак лёгкого; химиотерапия; масс-спектрометрия микробных маркёров; метабиотический препарат.

Для цитирования: Серкова М.Ю., Авалуева Е.Б., Бакулин И.Г., Ситкин С.И. Кишечный биотоп и цитокиновый статус у пациентов с диагнозом рак лёгкого, получающих химиотерапию. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация.* 2017; 20 (3): 152–157. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9537-2017-20-3-152-157>

Для корреспонденции: Серкова Маргарита Юрьевна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии; 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, пав. 24. E-mail: serkova.margarita@yandex.ru.

Serkova M.Yu., Avalueva E.B., Bakulin I.G., Sitkin S.I.

INTESTINAL MICROBIOCENOSIS AND CYTOKINE STATUS IN LUNG CANCER PATIENTS RECEIVING CHEMOTHERAPY
I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, 195067, Russian Federation, Russia

In patients with oncological diseases chemotherapy leads to the damage of a mucous membrane of gastrointestinal tract, as well as to a deterioration of the intestinal microbiocenosis. The article presents the changes in intestinal microbiocenosis in lung cancer patients, chemotherapy, the nature of the influence appointed in the schemes of the treatment of lung cancer, impact of anticancer drugs on the state of the intestinal microflora, and the improvement of technologies of treatment of lung cancer patients receiving chemotherapy on the basis of supplementation of the complex therapy by the probiotics

Material and methods. 41 lung cancer patient receiving the first line of the first cycle of chemotherapy was included. The age of patients varied from 49 to 73 years, the average duration of the disease was 1 year. Patients from the main group ($n = 21$) received probiotics treatment together with the chemotherapy course. Patients from the control group ($n = 20$) received only chemotherapeutic preparations. All patients were observed before and after treatment, the study of metabolites of intestinal microorganisms in blood was performed by the method of the gas-liquid chromatography – mass-spectrometry by G.A. Osipov's method, determination of cytokine status multiplex method. The efficiency of probiotic therapy was evaluated by results of the dynamics of studied indices.

Results. The deterioration in intestinal microflora was manifested as the decreased quantity of *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, and increased quantity of different pathogenic microorganisms. It was noted decreased rate in the improvement of composition intestinal microflora after the treatment course with the metabiotic.

Conclusion. Using of metabiotic medicines with the chemotherapy in lung cancer patients is promising to prevent deterioration of the gut microflora.

Key words: lung cancer; chemotherapy; intestinal dysbiosis; intestinal microbiota; gas-liquid chromatography – mass spectrometry of microbe markers; determination of cytokine status multiplex method; metabiotic.

For citation: Serkova M.Yu., Avalueva E.B., Bakulin I.G., Sitkin S.I. Intestinal microbiocenosis and cytokine

status in lung cancer patients receiving chemotherapy. *Mediko-sotsial'naya ekspertiza i reabilitatsiya (Medical and Social Expert Evaluation and Rehabilitation, Russian Journal)*. 2017; 20 (3): 152–157. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9537-2017-20-3-152-157>

For correspondence: Margarita Yu. Serkova, MD, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietology, Saint-Petersburg, 195067, Russian Federation. E-mail: serkova.margarita@yandex.ru.

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

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 26 April 2017

Accepted 23 May 2017

Сравнительно недавно показано, что микробиота кишечника принимает участие в осуществлении ряда функций, необходимых для человека [1]. Миллионы лет совместной эволюции организма человека и микроорганизмов привели к симбиотическим отношениям, в которых микробиота способствует многим физиологическим процессам макроорганизма, а макроорганизм в свою очередь обеспечивает ниши для выживания микробов [2]. Существуют чёткие доказательства, подтверждающие важную роль микробиоты в развитии и функциональной регуляции иммунной системы кишечника. Показано, что микробиота пищеварительного тракта стимулирует развитие и функционирование иммунной системы слизистых оболочек, в то же время иммунная система слизистых оболочек пищеварительного тракта осуществляет постоянное взаимодействие между макроорганизмом и его микробиотой [3, 4], а иммунные клетки кишечника могут регулировать, в свою очередь состав и функцию микробиоты. Подобное гибкое взаимодействие между хозяином и микробиотой позволяет, в частности, сохранять баланс между мирным мутуализмом и болезнью. Данные, полученные в исследованиях в последние годы, свидетельствуют о том, что различные комменсалы играют уникальную роль в развитии и/или поддержании иммунных популяций кишечника. Кроме того, представители микробиоты способствуют благоприятным иммунным реакциям, таким как развитие устойчивых состояний клеток Th17, индукция или активация Treg и регуляция лимфоидных клеток. С другой стороны, различные бактерии-комменсалы могут по-разному участвовать в регуляции мукозного и системного иммунитета [5–7] – некоторые комменсальные популяции могут стимулировать пагубные иммунные ответы, например, такие, как превращение устойчивых клеток Th17 в патогенные Th17-клетки, способствуя кишечному или системному воспалению [8, 9].

Цитостатические препараты, назначаемые как средство терапии неопластических заболеваний, являются факторами, способными вызывать нарушения состояния микрофлоры организма, а также изменения свойств её отдельных представителей. Отмечено, что биологические характеристики бактерий, выделенных из пищеварительного тракта на фоне введения рассматриваемых лекарственных средств, отличаются от аналогичных свойств бактерий, встречающихся у людей или лабораторных животных, не подвергавшихся воздействию препаратов с цитотоксическими свойствами [10]. Прогнозирование эффектов цитостатических препаратов в отношении микроорганизмов в клинических ситуациях может быть затруднено множественностью факторов, воздействующих на организм пациента. Это указывает на необходимость максимально широко-

го использования мер микробиологического мониторинга состояния кишечной микрофлоры у пациентов, получающих рассматриваемые препараты, с целью выявления и коррекции микробиологических нарушений. По-видимому, наиболее целесообразны оценка состояния микробиоты толстой кишки и превентивная коррекция выявленных нарушений ещё до начала цитостатической терапии и возможного повреждения микробиоты желудочно-кишечного тракта, особенно у лиц, имеющих изменения в гастроинтестинальном биоценозе в период установления диагноза онкологического заболевания [11, 12].

Согласно данным научных исследований, разные виды/штаммы бактерий, вводимых дополнительно в качестве средства адьювантной терапии, могут оказывать различное влияние на функционирование дендритных клеток и таким образом осуществлять регуляцию первоначальных этапов иммунного ответа. В исследовании Е.А. Корниенко и соавт. [13] показано иммуномодулирующее действие *L. rhamnosus GG* и *Bifidobacterium lactis*, которое заключалось в усилении фагоцитарной активности и выработки sIgA, подавлении продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухолей – ФНО) и снижении уровня IgE. В исследованиях F. Yan и соавт. [14] уточнена способность *L. rhamnosus GG* предотвращать цитокинпродуцированный апоптоз в моделях кишечных клеток через ингибирование ФНО, индуцирующего активность проапоптотического митоген-активного белка. Согласно исследованиям J. Kinross и соавт. [15], штаммы *Lactobacillus salivarius* AN102, AN103, AN105, AN109 и AN110 оказывают иммуномодулирующее воздействие посредством модулирования уровня цитокинов или посредством антагонистического влияния и удаления провоспалительных или иммуномодулирующих микроорганизмов из желудочно-кишечного тракта. *Bifidobacterium longum* и *Lactobacillus bulgaris* способны подавлять продукцию ИЛ-8 эпителиальными клетками кишечника линии HT29 и, таким образом, снижать воспалительные реакции в кишечнике. Такие данные позволяют предположить, что введение препаратов, влияющих на микробиологию кишечника, может способствовать гармонизации кишечной флоры у пациентов, получающих цитостатическую терапию, и оказывать влияние на некоторые параметры иммунитета [11].

Нами проведено исследование, цель которого – изучить клинические и лабораторные особенности микробиоценоза пищеварительного тракта и определить характер изменений цитокинового статуса пациентов с диагнозом рак лёгкого, получающих цитостатическую терапию, и оценить характер влияния адьювантной терапии на динамику изучаемых пара-

метров. В качестве адьювантной терапии использовали сорбционно-метабиотический комплекс (композиция биологически активных метаболитов природного микропродуцента *Bacillus subtilis* (лизосим, бактериоцины, каталазы и др.), цеолит, гидролизат соевой муки) по схеме: по две капсулы 2 раза в день, утром и вечером, во время приёма пищи, дополнительно к схемам лечения основного заболевания, в течение 28 дней от начала курса химиотерапии.

Материал и методы

В исследование включены пациенты ($n = 41$), получающие первый цикл первой линии химиотерапии по поводу рака лёгкого.

В общей группе пациентов мужчин было 24 (58,5%), женщин 17 (41,5%). Средний возраст больных составлял $61,7 \pm 6,4$ года. Средняя продолжительность заболевания составляла $12,3 \pm 8,5$ мес. Распределение по гистологическому типу рака определялось следующим образом: преобладал плоскоклеточный рак – 16 (39,0%) пациентов, аденокарцинома – 12 (29,4%) пациентов, мелкоклеточный рак – 9 (21,9%) пациентов, недифференцированный рак – 4 (9,7%) пациента. Согласно распределению по типу роста опухоли, центральный рак выявлен у 29 (70,7%) пациентов, периферический рак – у 12 (29,3%) пациентов. Курс химиотерапии включал препараты платины (карбоплатин в дозе 400 мг/м^2 , цисплатин в дозе $50\text{--}100 \text{ мг/м}^2$), антимаболиты – антагонисты фолиевой кислоты (алимпта (пеметрексед) в дозе 500 мг/м^2), таксаны растительного происхождения (паклитаксел в дозе 175 мг/м^2 , доцетаксел в дозе $75\text{--}100 \text{ мг/м}^2$), ингибиторы топоизомеразы (алкалоиды) (этопозид в дозе $50\text{--}100 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$, навельбин в дозе $25\text{--}30 \text{ мг/м}^2$) и преднизолон в стандартных дозах. Продолжительность курса составила 3 дня.

Каждому пациенту до и после лечения были проведены следующие исследования: определение цитокинового статуса мультиплексным методом, исследование метаболитов микроорганизмов в крови с помощью метода газожидкостной хроматографии – масс-спектрометрии по методу Г.А. Осипова (была определена концентрация метаболитов широкого спектра микроорганизмов, общая микробная нагрузка и уровень эндотоксинов (липополисахаридов) в плазме крови) [16], микробиологическое исследование фекалий (выделение бифидобактерий, лактобактерий, бактериоидов, кишечных палочек, условно-патогенных и патогенных энтеробактерий, неферментирующих грамотрицательных бактерий, стафилококков, гемолитических форм микроорганизмов, энтерококков и дрожжеподобных грибов рода *Candida*¹).

Статистическую обработку данных проводили, используя программу «SPSS Statistics 17.0» (компания «SPSS Inc.», США), критерий Манна–Уитни, Вилкоксона, критерий χ^2 , t -критерий Стьюдента, метод Фишера [17].

Результаты и обсуждение

При оценке иммунологических показателей учитывали провоспалительную (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО)

Таблица 1

Уровень про- и противовоспалительных цитокинов в крови пациентов с диагнозом рак лёгкого на фоне химиотерапии

Цитокин	Референтный интервал, пг/мл	Средние значения, $n = 41$, пг/мл	
		$M \pm s$	Me (Q1; Q3)
Провоспалительные цитокины			
ИЛ-2	0	$0,64 \pm 1,02$	0,29 (0,26; 0,47)
ИЛ-6	0–0,12	$1,44 \pm 1,25$	1,25 (0,52; 2,05)
ИЛ-8	0–2,37	$2,80 \pm 1,96$	2,57 (1,19; 3,90)
ИФН- γ	0–9,86	$0,71 \pm 0,25$	0,60 (0,52; 0,89)
ФНО α	0–1,71	$0,71 \pm 0,42$	0,59 (0,52; 0,80)
Противовоспалительные цитокины			
ИЛ-4	0–1,64	$0,07 \pm 0,02$	0,07 (0,05; 0,08)
ИЛ-10	0–0,97	$0,29 \pm 0,34$	0,20 (0,11; 0,27)
ГМ-КСФ	0–3,70	$1,76 \pm 0,59$	1,55 (1,36; 2,13)

и противовоспалительную (ИЛ-4, ИЛ-10, ИФН- γ) направленность ответа.

Результаты анализа на определение про- и противовоспалительных цитокинов и ИФН- γ в крови больных раком лёгкого представлены в табл. 1.

Анализ цитокинового статуса показал, что у пациентов с диагнозом рак лёгкого отмечалось повышение уровня ИЛ-2 (у 100% пациентов), ИЛ-6 (у 92%), ИЛ-8 (у 54%), а повышение уровня ФНО α было отмечено только у 8% пациентов, повышение уровня ИЛ-10 – у 8% пациентов, в то время как уровень остальных цитокинов оставался в пределах референтных интервалов. Таким образом, в результате анализа цитокинового статуса пациентов с диагнозом рак лёгкого отмечено увеличение уровня провоспалительных цитокинов в крови. При этом уровень противовоспалительных цитокинов в крови пациентов не превышал референтные значения.

При исследовании состояния кишечного микробиоценоза бактериологическим методом у пациентов с диагнозом рак лёгкого выявлены снижение видового разнообразия микроорганизмов, скудный рост облигатных микроорганизмов в фекалиях и дисбиотические изменения. Выявлено также уменьшение количества бифидобактерий на фоне патологического увеличения количества лактобактерий, практически полное отсутствие бактериоидов, уменьшение количества энтерококков, уменьшение количества кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью и увеличение количества кишечной палочки со сниженной ферментативной активностью, присутствие условно-патогенных и гемолитических микроорганизмов, *S. aureus*, увеличение количества грибов рода *Candida*. Частота регистрации изменённых и соот-

¹ ОСТ 91500.11.004-2003 (приложение). Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника. Утверждён приказом Минздрава РФ от 9 июня 2003 г. № 231.

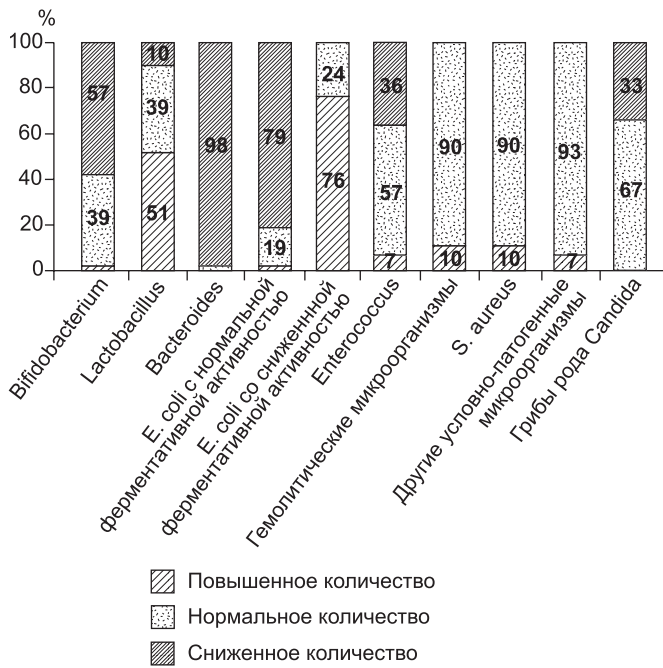


Рис. 1. Частота регистрации (в %) изменённого и неизменённого количества представителей микробиоценоза кишечника у пациентов с раком лёгкого, получающих химиотерапию по результатам микробиологического метода. По оси абсцисс – представители кишечного микробиоценоза.

ветствующих референтным значениям показателей кишечной микрофлоры у пациентов с диагнозом рака лёгкого показана на рис. 1.

В результате определения концентрации микробных маркёров клинически значимое снижение уровня метаболитов бифидобактерий обнаружено у 65,5% из числа включённых в исследование пациентов с диагнозом рак лёгкого, а клинически значимое снижение уровня метаболитов лактобактерий – у 79,3%. Общая микробная нагрузка была снижена у 148,3% пациентов. Обращал на себя внимание низкий уровень метаболитов – маркёров микрофлоры кишечника: снижение уровня метаболитов *Streptococcus spp.* наблюдалось у 69% пациентов, *Cl. histolyticum* – у 82,8%, *Lactococcus* – у 31,0%, *Cl. propionicum* – у 93,2%, *Actinomyces* – у 73%, *Pseudonocardia* – у 87%, *Cl. ramosum* – у 43%, *Alcaligenes* – у 20,7%, *Staphylococcus intermedius* – у 44,8%, *Staphylococcus* – у 44,8%, *Eubacterium* – у 41,4%, *Enterococcus* – у 82,8% пациентов. При этом отмечалось появление в крови метаболитов патогенных микроорганизмов, уровень которых не должен превышать нулевое значение, в том числе *Peptostreptococcus anaerobius* – у 89,7% пациентов, *Pseudomonas aeruginosa* – у 24,1%, *Fusobacterium/Haemophilus* – у 65,5%, *Cl. perfringens* – у 65,2%, *Moraxella/Acinetobacter* – у 24,1%, *Bacteroides fragilis* – у 44,8% пациентов. Распределение включённых в исследование пациентов в зависимости от уровня микробных метаболитов показано на рис. 2.

По результатам оценки динамики уровня провоспалительных цитокинов не обнаружено статистически значимых различий между 1-й и 2-й группами,

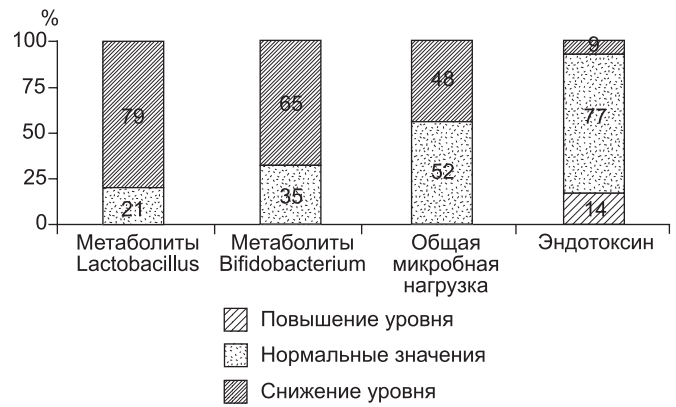


Рис. 2. Распределение включённых в исследование пациентов в зависимости от уровня микробных метаболитов. По оси абсцисс – определяемые показатели; по оси ординат -- частота выявления (в %).

но значимость различий в динамике уровня цитокина ИЛ-6 между группами была близка к критическому уровню ($p = 0,076$): уровень ИЛ-6 снизился у пациентов 1-й группы и повысился у пациентов 2-й группы. Аналогичная тенденция наблюдалась в отношении динамики уровня ИФН- γ в группах: снижение у пациентов 1-й группы и повышение у пациентов 2-й группы. Характер изменения уровня противовоспалительных цитокинов у пациентов обеих групп практически не различался (табл. 2).

Таблица 2
Динамика уровня цитокинов в крови пациентов 1-й и 2-й групп

Цитокин	День наблюдения	Средние значения, пг/мл				Значимость различий между группами, p
		основная группа ($n = 20$)		контрольная группа ($n = 21$)		
		$M \pm s$	Me	$M \pm s$	Me	
Провоспалительные цитокины						
ИЛ-2	1-й	0,68 \pm 1,23	0,28	0,54 \pm 0,29	0,47	0,148
	29-й	0,64 \pm 1,15	0,26	0,45 \pm 0,28	0,37	
ИЛ-6	1-й	1,74 \pm 1,40	1,67	0,76 \pm 0,35	0,67	0,076
	29-й	0,78 \pm 0,62	0,53	2,22 \pm 2,83	0,95	
ИЛ-8	1-й	3,37 \pm 2,08	2,59	1,51 \pm 0,80	1,23	0,503
	29-й	1,15 \pm 0,83	0,94	0,50 \pm 0,26	0,54	
ИФН- γ	1-й	0,79 \pm 0,27	0,83	0,54 \pm 0,11	0,56	0,148
	29-й	0,68 \pm 0,20	0,60	0,86 \pm 0,49	0,76	
ФНО α	1-й	0,79 \pm 0,48	0,59	0,55 \pm 0,20	0,59	0,260
	29-й	0,89 \pm 0,18	0,59	1,10 \pm 0,49	0,92	
Противовоспалительные цитокины						
ИЛ-4	1-й	0,07 \pm 0,02	0,07	0,07 \pm 0,02	0,07	0,940
	29-й	0,08 \pm 0,02	0,07	0,11 \pm 0,06	0,09	
ИЛ-10	1-й	0,34 \pm 0,41	0,22	0,17 \pm 0,06	0,19	0,260
	29-й	0,27 \pm 0,34	0,15	0,19 \pm 0,04	0,19	
ГМ-КСФ	1-й	1,94 \pm 0,63	1,81	1,37 \pm 0,22	1,42	0,199
	29-й	1,96 \pm 0,53	1,94	2,34 \pm 0,98	2,32	

Таблица 3

Основные тенденции динамики уровня цитокинов у пациентов 1-й и 2-й групп

Цитокин	Основная группа (n = 21)		Контрольная группа (n = 20)	
	основная наблюдаемая тенденция	значимость различий внутри группы, p	основная наблюдаемая тенденция	значимость различий внутри группы, p
Провоспалительные цитокины				
ИЛ-2	Снижение	0,260	Снижение	0,068
ИЛ-6	«	0,028*	Повышение	0,465
ИЛ-8	«	0,008**	Снижение	0,068
ИФН-γ	«	0,314	Повышение	0,273
ФНОα	Без динамики	0,109	«	0,109
Противовоспалительные цитокины				
ИЛ-4	Без динамики	0,395	Повышение	0,465
ИЛ-10	Снижение	0,260	Без динамики	0,465
ГМ-КСФ	Повышение	0,953	Повышение	0,144

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Помимо статистического сравнения групп между собой, также было проведено сравнение уровней цитокинов на 1-й и 29-й день наблюдения в каждой из групп по отдельности. Результаты парных сравнений количественных значений в обеих группах наблюдения и основные наблюдаемые тенденции динамики уровня цитокинов представлены в табл. 3.

Следует отметить, что у пациентов 1-й группы на фоне метабиотической терапии статистически значимо снизился уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8, в то время как у пациентов 2-й группы статистически значимых изменений уровня цитокинов не наблюдалось, но прослеживалась тенденция к повышению количества ФНОα, уровня ИФН-γ и ИЛ-6.

На 29-й день исследования у пациентов, получавших дополнительно к основной терапии метабиотическую поддержку, показатели представителей облигатной микробиоты (лактобактерий и бактероидов) преимущественно оставались на прежнем уровне, но доля пациентов со сниженным количеством бифидобактерий уменьшилась с 57,1 до 42,9%, а доля пациентов с повышенным количеством кишечной палочки со сниженной ферментативной активностью снизилась с 81,0 до 66,7%. При повторном исследовании фекалий пациентов 2-й группы было выявлено прогрессирующее снижение количества бифидобактерий – с 50 до 65%. Доля пациентов со сниженным количеством кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью практически не изменилась, как и доля пациентов с повышенным количеством кишечной палочки со сниженной ферментативной активностью. По результатам определения уровня микробных метаболитов в крови на 29-й день от начала приёма метабиотического препарата дополнительно к основным схемам лечения выявлена тенденция к большему снижению общей микробной нагрузки в контрольной группе, в то время как в основной группе она имела

тенденцию к повышению. Отмечено, что у пациентов как основной, так и контрольной группы уровень метаболитов бифидобактерий практически не изменился, в то время как в группе контроля наблюдалась тенденция к снижению уровня метаболитов лактобактерий. При парном сравнении значений в 1-й и 29-й день наблюдения отмечалось статистически значимое увеличение количества энтерококков у пациентов 1-й группы ($z = -3,211, p = 0,001$), в то время как у пациентов 2-й группы статистически значимого увеличения количества энтерококков не наблюдалось.

Заключение

В результате анализа цитокинового статуса пациентов с диагнозом рак лёгкого отмечено, что на фоне метабиотической терапии снизился уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8, в то время как у пациентов без метабиотической поддержки прослеживалась тенденция к повышению количества ФНОα, ИФН-γ и ИЛ-6 на фоне цитостатической терапии. Однако следует отметить, что полученные данные требуют дальнейшего изучения в связи с недостаточным количеством материала исследования.

Результаты микробиологического исследования фекалий и данные, полученные с помощью метода хроматографии – масс-спектрометрии микробных маркёров свидетельствуют о значительном снижении количества облигатных и факультативных представителей микрофлоры кишечника у пациентов с диагнозом рак лёгкого, получающих химиотерапию. При этом имеет место выраженный микробиологический дисбаланс интестинального биотопа: на фоне выраженного снижения количества облигатных и факультативных представителей микробиоты повышается активность патогенной микрофлоры кишечника. Наиболее часто у пациентов с диагнозом рак лёгкого, получающих химиотерапию, встречалось снижение количества бактероидов и бифидобактерий, снижение количества кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью, увеличение количества кишечной палочки со сниженной ферментативной активностью, увеличение количества грибов рода *Candida*. На фоне цитостатической терапии данные изменения усугублялись. Дополнительное назначение метабиотических препаратов позволяло сохранить количество облигатных микроорганизмов кишечника, снижающееся на фоне терапии цитостатиками, и предупредить прогрессирование неблагоприятных изменений качественного и количественного состава микрофлоры толстой кишки у пациентов с диагнозом рак лёгкого.

ЛИТЕРАТУРА

1. Carding S., Verbeke K., Vipond D.T., Corfe B.M., Owen L.J. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2015 – online Feb 2. doi: 10.3402/mehd.v26.26191.
2. Hooper L.V., Macpherson A.J. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10: 159–69.
3. Stokes C.R. The development and role of microbial-host interactions in gut mucosal immunodevelopment. *J. Anim. Sci. Bio-*

- technol. 2017. – online published Jan 26; 8: 12, doi: 10.1186/s40104-016-0138-0. eCollection 2017.
- Серкова М.Ю., Уртеннова М.А., Ткаченко Е.И., Авалуева Е.Б., Орлов С.В., Иванов С.В. и др. К вопросу о возможностях коррекции изменений микробиоты гастроинтестинального тракта у пациентов с раком лёгкого, получающих химиотерапию. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013; (11): 15–20.
 - Серкова М.Ю., Ткаченко Е.И., Авалуева Е.Б., Орлов С.В., Иванов С.В., Шевяков М.А. Кишечный биотоп у пациентов с раком лёгкого, получающих химиотерапию. *Проблемы медицинской микологии*. 2014; 16 (4): 8–12.
 - Abrea M.T., Fukata M, Arditi M. TLR signaling in the gut in health and disease. *J. Immunol.* 2005; 174 (8): 4453–60.
 - Бакулин И.Г., Шкурко Т.В., Парфенов А.И., Князев О.В., Фадеева Н.А., Жулина Е.Ю. и др. К вопросу о распространённости и заболеваемости воспалительных заболеваний кишечника в Москве. *Фарматека. Гастроэнтерология/Гепатология*. 2016; (2): 69–73.
 - Kamada N., Núñez G. Role of the Gut Microbiota in the Development and Function of Lymphoid Cells. *J. Immunol.* 2013; 190 (4): 1389–95. doi: 10.4049/jimmunol.1203100.
 - Шитов Л. Н., Романов В.А. Влияние иммунодепрессантов на популяционный уровень и адгезивные свойства условно-патогенных бактерий толстой кишки белых мышей. *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2009; (6): 12–6.
 - Ефремова Н.В., Солдатова Г.С., Виноградов С.П., Бурундукова М.В. Клиническая и микробиологическая характеристики поражения толстой кишки у больных лимфомами в ранней и отдалённый периоды клинико-гематологической ремиссии. *Бюллетень СО РАМН*. 2011; 31 (2): 41–7.
 - Bosscher D. et al. Microbiota and colonic cancer effects. *J. of Physiology and Pharmacology*. 2009; 60 (Suppl. 6): 9–13.
 - van Vliet M.J., Harmsen H.J., de Bont E.S., Tissing W.J. The Role of Intestinal Microbiota in the Development and Severity of Chemotherapy-Induced Mucositis. *J. PLoS Pathog.* 2010; 6: 1045–60.
 - Корниенко Е.А., Дроздова С.Н., Серебряная Н.Б. Пробиотики как способ повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у детей. *Фарматека*. 2005; 7: 68–70.
 - Yan F., Polk D.B. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 50 959–65.
 - Kinross J., von Roon A.C., Penney N., Holmes E., Silk D., Nicholson J.K., Darzi A. The gut microbiota as a target for improved surgical outcome and improved patient care. *Curr Pharm Des.* 2009; 15 (13): 1537–45.
 - Осипов Г.А. Хромато-масс-спектрометрический анализ микроорганизмов и их сообществ в клинических пробах при инфекциях и дисбиозах. В кн.: *Химический анализ в медицинской диагностике*. М.: Наука; 2010: 293–368.
 - Гржибовский А.М. Типы данных, проверка распределения и описательная статистика. *Экология человека*. 2008; (1): 52–8.
 - Stokes C.R. The development and role of microbial-host interactions in gut mucosal immunedevelopment. *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 2017. – online published Jan 26; 8: 12, doi: 10.1186/s40104-016-0138-0. eCollection 2017.
 - Serkova M.Yu., Urtenova M.A., Tkachenko E.I., Avaluyeva E.B., Orlov S.V., Ivanov S.V. et al. To a question of opportunities of correction of changes of a microbiota of a gastrointestinal path at the patients with cancer of a lung receiving chemotherapy. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2013; (11): 15–20. (in Russian)
 - Serkova M.Yu., Tkachenko E.I., Avalueva E.B., Orlov S.V., Ivanov S.V., Shevyakov M.A. An intestinal biotope at the patients with cancer of a lung receiving chemotherapy. *Problemy meditsinskoy mikologii*. 2014; 16 (4): 8–12. (in Russian)
 - Abrea M.T., Fukata M, Arditi M. TLR signaling in the gut in health and disease. *J. Immunol.* 2005; 174 (8): 4453–60.
 - Bakulin I.G., Shkurko T.V., Parfenov A.I., Knyazev O.V., Fadeeva N.A., Zhulina E.Yu. et al. To a question of prevalence and incidence of inflammatory diseases of intestines in Moscow. *Farmateka. Gastroenterologiya/Gepatologiya*. 2016; (2): 69–73. (in Russian)
 - Kamada N., Núñez G. Role of the Gut Microbiota in the Development and Function of Lymphoid Cells. *J. Immunol.* 2013; 190 (4): 1389–95. doi: 10.4049/jimmunol.1203100.
 - Shitov L.N., Romanov V.A. The impact of immunosuppressants at the population level and adhesion properties of opportunistic bacteria of the large intestine of white mice. *Zhurn. mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2009; (6): 12–6. (in Russian)
 - Efremova N.V., Soldatov G.S., Vinogradov S.P., Burundukova M.V. Clinical and microbiological characteristics of defeat of a thick gut at patients with lymphoma during the early and remote periods of kliniko-hematologic remission. *Byulleten' SO RAMN*. 2011; 31 (2): 41–7. (in Russian)
 - Bosscher D. et al. Microbiota and colonic cancer effects. *J. of Physiology and Pharmacology*. 2009; 60 (Suppl. 6): 9–13.
 - van Vliet M.J., Harmsen H.J., de Bont E.S., Tissing W.J. The Role of Intestinal Microbiota in the Development and Severity of Chemotherapy-Induced Mucositis. *J. PLoS Pathog.* 2010; 6: 1045–60.
 - Kornienko E.A., Drozdova S.N., Serebryanaya N.B. A probiotics as a way of increase in efficiency of an eradication *Helicobacter pylori* at children. *Farmateka*. 2005; 7: 68–70. (in Russian)
 - Yan F., Polk D.B. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 50 959–65.
 - Kinross J., von Roon A.C., Penney N., Holmes E., Silk D., Nicholson J.K., Darzi A. The gut microbiota as a target for improved surgical outcome and improved patient care. *Curr Pharm Des.* 2009; 15 (13): 1537–45.
 - Osipov G.A. Chromanti-terrorist operation – the mass and spectrometer analysis of microorganisms and their communities in clinical tests at infections and the disbiozakh. In: *Chemical analysis in medical diagnostics*. Moscow: Nauka; 2010: 293–368. (in Russian)
 - Grzhibovskiy A.M. Types of data, check of distribution and descriptive statistics. *Ekologiya cheloveka*. 2008; (1): 52–8. (in Russian)

Поступила 26.04.17

Принята к печати 23.05.17