

УДК 616.34-008.8

Специализированный продукт в форме биотехнологического комплекса бактериальных метафильтратов для избирательной сорбции эндотоксинов и метаболической коррекции микрофлоры кишечника

В. М. Позняковский*, М. А. Захаренко, А. Н. Австриевских, Е. Н. Зиновьева

*Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово, Россия;

e-mail: pvm1947@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5749-1459>

Информация о статье Реферат

Поступила в редакцию 23.05.2022;

получена после доработки 14.06.2022

Ключевые слова:

биологически активные добавки, характеристика ингредиентов, функциональные свойства, консорциум бактериальных метафильтратов, эндотоксины, кишечная микрофлора, коррекция

Для цитирования

Кишечная микрофлора человеческого организма осуществляет жизненно важные регуляторные функции. В процессе исследования разработан биотехнологический комплекс в форме БАД, функциональные свойства которого направлены на регуляцию биоценоза кишечника, угнетение патогенной и условно-патогенной микрофлоры, а также развитие полезной части микробиоты. Качественный и количественный состав специализированного продукта включает, мг/5,5 г, флорацию (растворимые пищевые волокна) – 1 375 (1 238); метафильтраты *Bifidobacterium bifidum* – 620, *Bifidobacterium breve* – 600, *Lactobacillus delbrueckii* – 500, *Hericium coralloides* – 242,5, *Propionibacterium freudenreichii* – 100; лактулозу (50 %) – 400; постбиотический метафильтрат "Субтизим" (Subtizum) – 200; кремния диоксид – 30; эндофульвин (Endofulvin, гуминовые кислоты) – 9,62 (7,5); хитозан – 5; парааминобензойную кислоту – 2; никотинамид (витамин В₃) – 1,81 (1,8); цистеин – 1,25; кальция пантотенат (витамин В₅) – 0,654 (0,6); рибофлавин (витамин В₂) – 0,16. Инновационной особенностью технологии производства является жидкая концентрированная форма БАД, обеспечивающая быстрое прохождение через желудок, сохранность действующих начал и эффективность реализации заданных функциональных свойств. Исследованы органолептические, микробиологические и физико-химические показатели качества и безопасности, результаты которых позволили определить регламентируемые характеристики и сроки хранения – 1 год при температуре 0–25 °С, относительной влажности не более 60 %. Разработанный комплекс рекомендован к применению по 5,5 г концентрата 3 раза в сутки; продолжительность курса – 1 месяц. Продукт прошел производственные испытания в ООО "АртЛайф" (г. Томск).

Позняковский В. М. и др. Специализированный продукт в форме биотехнологического комплекса бактериальных метафильтратов для избирательной сорбции эндотоксинов и метаболической коррекции микрофлоры кишечника. Вестник МГТУ. 2022. Т. 25, № 3. С. 197–206. DOI: <https://doi.org/10.21443/1560-9278-2022-25-3-197-206>.

Specialized product in the form of a biotechnological complex of bacterial metafiltrates for selective sorption of endotoxins and metabolic correction of intestinal microflora

Valery M. Poznyakovsky*, Mariya A. Zakharenko, Alexander N. Avstrievsikh, Elena N. Zinovieva

*Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia;

e-mail: pvm1947@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5749-1459>

Article info

Received 23.05.2022;

received in revised form 14.06.2022

Key words:

dietary supplements, characterization of ingredients, functional properties, consortium of bacterial metafiltrates, endotoxins, intestinal microflora, correction

For citation

Abstract

The intestinal microflora of the human body performs vital regulatory functions. In the course of the study, a biotechnological complex has been developed in the form of dietary supplements, the functional properties of which are aimed at regulating the intestinal biocenosis, inhibiting pathogenic and conditionally pathogenic microflora, as well as developing a useful part of the microbiota. The qualitative and quantitative composition of the specialized product includes, mg/5.5 g, floration (soluble dietary fiber) – 1,375 (1,238); metafiltrates *Bifidobacterium bifidum* – 620, *Bifidobacterium breve* – 600, *Lactobacillus delbrueckii* – 500, *Hericium coralloides* – 242.5, *Propionibacterium freudenreichii* – 100; lactulose (50 %) – 400; postbiotic metafiltrate Subtizum – 200; silicon dioxide – 30; endofulvin (Endofulvin, humic acids) – 9.62 (7.5); chitosan – 5; para-aminobenzoic acid – 2; nicotinamide (vitamin B₃) – 1.81 (1.8); cysteine – 1.25; calcium pantothenate (vitamin B₅) – 0.654 (0.6); riboflavin (vitamin B₂) – 0.16. An innovative feature of the production technology is a liquid concentrated form of dietary supplements, which ensures rapid passage through the stomach, the preservation of active principles and the effectiveness of the implementation of specified functional properties. The organoleptic, microbiological and physicochemical indicators of quality and safety have been studied, the results of which make it possible to determine the regulated characteristics and shelf life – 1 year at the temperature of 0–25 °C, relative humidity of not more than 60 %. The developed complex is recommended for use in the amount of 5.5 g of concentrate 3 times a day; course duration – 1 month. The product has passed production tests at ArtLife LLC (Tomsk).

Poznyakovsky, V. M. et al. 2022. Specialized product in the form of a biotechnological complex of bacterial metafiltrates for selective sorption of endotoxins and metabolic correction of intestinal microflora. *Vestnik of MSTU*, 25(3), pp. 197–206. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.21443/1560-9278-2022-25-3-197-206>.

Введение

В настоящее время кишечную микрофлору рассматривают как отдельный орган человеческого организма, который осуществляет жизненно важные регуляторные функции. В результате многих исследований доказана прямая связь между состоянием кишечной микрофлоры, питанием и развитием различных заболеваний (*Вековцев и др., 2020; 2021; Шмид, 2019; Черешнев и др., 2020; Ahern et al., 2020; Dominguez-Bello et al., 2019; Mills et al., 2019*).

В 2008 г. в США запущен проект "Микробиом человека", связанный с изучением бактериальной микробиоты человека в норме и при различных патологических состояниях.

Нарушения микрофлоры кишечника могут возникать при действии следующих факторов:

- вторжение патогенов в сформировавшееся сообщество полезных микроорганизмов, при этом реализуется стратегия воздействия полирезистентных бактерий на экосистему кишечника;
- отрицательное влияние антибиотиков на полезную микрофлору, бесконтрольное использование антибактериальных препаратов, антисептиков, других медикаментозных средств. Показано, что даже отдельные нежелательные формы микроорганизмов, существовавшие в симбиозе с людьми длительное время, могут реализовать положительные функции в организме и осуществлять своеобразный тренинг иммунной системы;
- наличие огромного количества метаболитических отходов эндотоксинов, способных наносить существенный ущерб здоровью;
- психоэмоциональные нагрузки, нарушение пищевого поведения, вредные привычки и др.

Немаловажное значение в рамках рассматриваемой проблемы занимают вопросы персонализации консорциумов микроорганизмов, которые в процессе эволюции сформировались на генетическом уровне с учетом их индивидуальных свойств (*Черешнев и др., 2020*).

Применение пробиотических препаратов в коррекции нарушений микробиоты кишечника активно дискутируется, поскольку они воспринимаются индигенной микрофлорой как "чужие" и встречают определенное отчуждение с негативными последствиями.

Наиболее эффективным путем является использование метабиотиков – продуцентов бактерий в виде различных бактериальных молекул и химических веществ (*Вековцев и др., 2020; 2021*).

При этом кишечная микробиота реализует свои свойства по следующим направлениям:

- 1) обеспечение колонизационной резистентности и адаптации организма к негативным факторам внешней и внутренней среды за счет взаимодействия микроорганизмов с различного рода ксенобиотиками и антигенами. Экспрессируются ответные реакции, направленные на формирование кишечного биологического барьера и стимуляцию иммунной системы (*Varda-Brkić et al., 2017; Vemuri et al., 2020; Huttenhower et al., 2012; Mani et al., 2013*);
- 2) образование на поверхности слизистой оболочки кишечника биопленки за счет облигатной микрофлоры и входящих в ее состав экзополисахаридов и муцина, которые блокируют рецепторы и предотвращают адгезию на эпителиоцитах;
- 3) участие грамположительной микрофлоры в формировании среды, неблагоприятной для патогенных микроорганизмов, и выделение веществ, обладающих антагонистической активностью;
- 4) влияние грамотрицательной микрофлоры на поддержку локального и системного иммунитета (*Вековцев и др., 2021; Okada, 2009*).

Выделяемые в процессе жизнедеятельности микробиома короткоцепочечные жирные кислоты, другие биологически активные метаболиты регулируют процессы обмена и клеточного иммунитета, имеют большое значение в формировании противовоспалительных, антиканцерогенных, других полезных свойств (*Mills et al., 2019; Ahern et al., 2020*).

Целью настоящего исследования является разработка биотехнологического комплекса в форме БАД на основе бактериальных метафилтратов для избирательной сорбции эндотоксинов и метаболической коррекции микрофлоры кишечника.

Материалы и методы

В качестве объектов исследования использовали исходное сырье и ингредиенты, модельные и производственные образцы разрабатываемой продукции. Применяли общеизвестные и специальные инструментальные методы определения качества согласно требованиям нормативных документов.

Токсичные элементы определяли атомно-адсорбционным методом¹.

Ртуть, мышьяк и селен – посредством атомно-адсорбционной спектроскопии². Предварительно проводили под давлением минерализацию образцов.

¹ ГОСТ 30178-96. Сырье и продукты пищевые. Атомно-адсорбционный метод определения токсичных элементов. М., 2010. 32 с.

² ГОСТ 31707-2012 (EN 14627:2005). Продукты пищевые. Определение следовых элементов. Определение общего мышьяка и селена методом атомно-адсорбционной спектроскопии с генерацией гидридов с предварительной минерализацией пробы под давлением. М., 2014. 16 с.

В ходе исследований идентифицировали бактерии рода *Salmonella*³, *Escherichia coli*⁴ и колиформные бактерии⁵. Витамины определяли с помощью высокоэффективной газожидкостной хроматографии.

Результаты и обсуждение

В ходе исследований разработан новый биотехнологический комплекс бактериальных метафильтратов специальных видов, штаммов микроорганизмов и грибов, представляющих продукты их жизнедеятельности – группу высокоактивных метаболитов в форме БАД.

Ингредиентный состав и действующие вещества специализированного продукта

Для научного обоснования рецептурной формулы дана характеристика ингредиентного состава и действующих веществ специализированного продукта, определяющих его функциональную направленность.

Метафильтраты *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*, *Hericium coralloides*, постбиотический "Субтизим" (Subtizym), *Propionibacterium freudenreichii* – комплекс бактериальных метафильтратов специальных микроорганизмов, полученных с помощью инновационных биотехнологий и позиционируемых в качестве метаболитов. Метафильтраты не содержат живых клеток продуцентов, в их состав входят белки, короткоцепочечные триглицериды, аминокислоты, ферменты, полимиксины, органические кислоты и другие компоненты, регулирующие биоценоз кишечника. Консорциум этих компонентов способен угнетать развитие условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, сохраняя положительное влияние на рост нормальной микрофлоры.

Флорация. Пребиотик – биотехнологический продукт, полученный путем комбинации полисахаридных цепей камеди акации и короткоцепочечных фруктоолигосахаридов из корня цикория и свеклы в определенном соотношении. Данный продукт является синергическим бифидогенным фактором, эффективно нормализующим биоценоз кишечника. Указанная функция реализуется за счет классического свойства пребиотика быть источником доступных микрофлоре углеводов (ДМУ). Бактерии обладают способностью конкурировать в отношении питательных ресурсов за счет ферментации ДМУ с образованием короткоцепочечных жирных кислот (КЖК). Последние выступают как источники энергии, предупреждают воспалительные процессы в кишечнике и осуществляют функции медиаторов ключевых метаболических функций.

Все это позиционируется в качестве "умных" стратегий анаэробного обмена веществ.

Флорация, состоящая из растворимых пищевых волокон, устойчива в широком диапазоне pH среды даже в условиях повышенной кислотности желудка. Эти свойства пребиотика получили подтверждение в клинических испытаниях.

Лактулоза (короткоцепочечные полисахариды) и **глицерин** (сахароспирты) также выполняют функцию пребиотиков, питают микрофлору в верхних отделах тонкого кишечника.

Витамины В₂, В₃, РР, витаминopodobное соединение (**парааминобезойная кислота и аминокислота цистенин**) являются факторами роста микроорганизмов рода *Bifidobacterium*, которые составляют 90 % всех микроорганизмов кишечника и необходимы для функционирования его биоценоза.

Молочная кислота – органическая кислота, обеспечивающая оптимальные условия pH для формирования биопленки пристеночного слоя кишечника, угнетая при этом условно-патогенную и патогенную микрофлору.

Диоксид кремния, эндофульвин и хитозан – группа веществ, выполняющих функции сорбентов и предназначенных для связывания и выведения эндотоксинов.

Эффективность **диоксида кремния** как сорбента обусловлена значительной площадью внешней поверхности его наночастиц (380 м²/г) при относительно незначительном размере самих частиц (20–30 нм). Имея такие параметры, диоксид кремния легко проникает между ворсинками и, не повреждая клетки кишечника, сорбирует токсичные металлы, радионуклиды, другие ксенобиотики органической и неорганической природы.

Хитозан отличается эффективностью сорбции при сравнении с аналогичными природными сорбентами, в том числе с растительной клетчаткой, что объясняется своеобразной молекулярной структурой хитозана.

Хитозан связывает ионы водорода за счет значительного количества аминогрупп в его молекуле, при этом образуется избыточный положительный заряд. Хелато- и комплексообразующая функция хитозана реализуется за счет координационно связанных металлов и свободных аминогрупп, что в конечном счете характеризует способность данных комплексов связывать металлы. Эффективность удерживания хитозаном радионуклидов и токсичных металлов значительно превосходит аналогичные свойства ионообменных смол, что объясняет также механизм выведения из организма ксенобиотиков.

³ ГОСТ 31659-2012. Продукты пищевые. Метод выявления бактерий рода *Salmonella*. М., 2014. 20 с.

⁴ ГОСТ 30726-2001. Продукты пищевые. Методы выявления и определения количества бактерий вида *Escherichia coli*. М., 2010. 6 с.

⁵ ГОСТ 31747-2012. Продукты пищевые. Методы выявления и определения количества бактерий группы кишечных палочек (колиформных бактерий). М., 2013. 15 с.

Хитозан обладает способностью изолировать полисахариды клеточных мембран грамотрицательных патогенных бактерий (сильных бактериальных токсинов) посредством взаимодействия положительного заряда своей молекулы с отрицательно заряженными молекулами жирных кислот. Важно отметить, что этот процесс связывания токсинов осуществляется в пищеварительном тракте до их всасывания в кровь.

Таким образом, хитозан обладает очищающим эффектом за счет адсорбции в кишечнике, других биообъектах различных токсических веществ, нежелательных продуктов обмена, предотвращая тем самым возможные аллергические реакции и обеспечивая функционирование органов и систем, ответственных за поддержание "чистоты" внутренней среды и выведение шлаков.

Эндофульвин – природный детоксикант, содержащий сорбенты в виде гуминовых кислот. Благодаря высокому связывающему потенциалу они эффективно выводят из организма эндотоксины, тяжелые металлы, радионуклиды, холестерин, нитраты, инсектициды, продукты распада и гниения, другие токсичные вещества. Гуминовые кислоты инактивируют патогенную микрофлору, нормализуют перистальтику и пищеварение, повышают иммунитет микробиоты. Являясь пребиотиками, стимулируют рост микроорганизмов рода *Bifidobacterium*. Гуминовые кислоты безопасны для организма, клинически подтверждено отсутствие их мутагенной, канцерогенной, тератогенной и эмбриотоксической активности.

На основании вышеизложенного разработан качественный и количественный состав рецептуры специализированного продукта – БАД в форме биотехнологического комплекса бактериальных метафилтратов (табл. 1). Его функциональные свойства обусловлены входящими в состав ингредиентами и действующими веществами.

Таблица 1. Рецептурная формула БАД
Table 1. Recipe formula of dietary supplement

Наименование компонента	Содержание, мг/5,5 г	Содержание, мг/16,5 г	% от РСП в 16,5 г
Флорация	1 375	4 125	186
<i>Растворимые пищевые волокна, не менее</i>	<i>1 238</i>	<i>3 714</i>	
Метафилтрат <i>Bifidobacterium bifidum</i>	620	1 860	–
Метафилтрат <i>Bifidobacterium breve</i>	600	1 800	–
Метафилтрат <i>Lactobacillus delbrueckii subsp.bulgaricus</i>	500	1 500	–
Лактулоза (50 %)	400	1 200	30
<i>Лактулоза</i>	<i>200</i>	<i>600</i>	
Метафилтрат <i>Hericium coralloides</i> (ежовик коралловидный)	242,506	721,758	–
Постбиотический метафилтрат "Субтизим" (Subtizym)	200	600	–
Метафилтрат <i>Propionibacterium freudenreichii</i>	100	300	–
Кремния диоксид	30	90	–
Эндофульвин (Endofulvin)	9,62	28,86	45
<i>Гуминовые кислоты</i>	<i>7,5</i>	<i>22,5</i>	
Хитозан	5	15	–
Парааминобензойная кислота	2	6	–
Никотинамид	1,81	5,43	30
<i>Витамин B₃</i>	<i>1,8</i>	<i>5,4</i>	
Цистеин	1,25	3,75	–
Кальция пантотенат	0,654	1,962	30
<i>Витамин B₅</i>	<i>0,6</i>	<i>1,8</i>	
Рибофлавин (<i>витамин B₂</i>)	0,16	0,48	30
Вспомогательные вещества			
Глицерин фармакопейный (носитель)	1 375	4 125	–
Молочная кислота пищевая (регулятор кислотности)	37	111	–
Итого	5 500	–	–

БАД не содержит красителей, консервантов, лактулозу, сахарозу, ГМО, глютен.

Технология производства

Технология производства специализированного продукта включает подготовку сырья, приготовление раствора, фасовку и упаковку. При приготовлении раствора компоненты рецептуры дозируют в реактор-гомогенизатор, последовательно перемешивая в следующем порядке: метафилтраты *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*, *Hericium coralloides*, *Propionibacterium freudenreichii*, Subtizym, лактулоза, аэросил (одновременно гомогенизируют); эндофульвин; парааминобензойная

кислота; никотинамид; цистеин; кальция пантотенат; рибофлавин; флорация (перемешивают до полного растворения); хитозан (перемешивают 30 минут); молочная кислота; глицерин (перемешивают 1 час).

При выгрузке продукта смесь фильтруют (решетка 0,5 мм) и направляют на линию розлива жидких форм. При фасовке обеспечивают перемешивание полученной смеси.

Инновационность технологии заключается в том, что форма БАД в виде жидкого концентрата обеспечивает быструю эвакуацию продукта из содержимого желудка, предупреждает кислотный гидролиз биоактивных ингредиентов, а многократный (трехкратный) прием – их оптимальное распределение в кишечной трубке с максимальной реализацией заданных функциональных свойств в течение определенного времени.

Проведены органолептические и физико-химические исследования разработанной формы БАД, по результатам которых определены показатели качества, регламентируемые в технической документации (табл. 2).

Таблица 2. Регламентируемые качественные характеристики специализированного продукта
Table 2. Regulated quality characteristics of the specialized product

Показатель	Характеристика
Внешний вид	Жидкая форма, цвет от темно-коричневого до коричневого, допускаются отдельные вкрапления, возможны осадок и расслоение жидкости
Вкус и запах	Специфические, характерные для продукта
Остаток, сухой %	Не менее 50
Пищевые волокна (растворимые), г в 5,5 г	Не менее 1,24
Лактулоза, мг в 5,5 г	160–240 (200)
Рибофлавин, мг в 5,5 г	0,13–0,19 (0,16)
Никотинамид, мг в 5,5 г	1,4–2,2 (1,8)
Количественное содержание гуминовых кислот, пантотената кальция регламентируется технологической закладкой	

В процессе экспериментов изучены критерии безопасности БАД по санитарно-гигиеническим и санитарно-токсикологическим показателям согласно требованиям технического регламента⁶ после 15 месяцев хранения в условиях температурного режима 0–25 °С при влажности не более 60 % (табл. 3, 4).

Таблица 3. Микробиологические критерии безопасности
Table 3. Microbiological safety criteria

Показатель	Значение		
	Регламентируемый уровень	Полученные данные	
КМАФАнМ, КОЕ/г, не более	$5 \cdot 10^3$	Менее 1 000	
Дрожжи, КОЕ/г, не более	50	20	
Плесени, КОЕ/г, не более	50	15	
V.cereus, КОЕ/г, не более	200	Не обнаружены	
Масса продукта, г, в которой не допускаются микроорганизмы	патогенные в том числе сальмонеллы	1,0	Не обнаружены
	БГКП (колиформы)	1,0	Не обнаружены

Таблица 4. Токсикологические показатели безопасности БАД
Table 4. Toxicological safety indicators of dietary supplements

Показатель	Значение		
	Регламентируемый уровень, мг/кг, не более	Полученные данные	
Токсичные элементы	Свинец	0,5	0,09
	Мышьяк	0,05	Менее 0,01
	Кадмий	0,03	Менее 0,01
	Ртуть	0,01	Менее 0,01

⁶ ТР ТС022/2011. Технический регламент Таможенного союза. О безопасности пищевой продукции (с изменениями на 14 июля 2021 года). Утв. решением Комиссии Таможенного Союза 09.12.2011 № 880. Техэксперт: [сайт]. URL: <https://docs.cntd.ru/document/902320560>.

Пестициды	Сумма изомеров ГХЦГ	0,1	Менее 0,006
	ДДТ и его метаболиты	0,1	Менее 0,004
	Гептахлор	Не допускается (<0,002)	Менее 0,001
	Алдрин	Не допускается (<0,002)	Менее 0,002

Данные таблиц свидетельствуют о гигиеническом благополучии разработанного продукта и служат основанием для определения его срока годности – 1 год при вышеуказанных режимах хранения с "запасом прочности", составляющим 3 месяца.

Клинические испытания эффективности и функциональной направленности биокомплекса

В ходе клинических испытаний биокомплекс назначали 60 волонтерам внутрь по 1 чайной ложке (5,5 г концентрата) 3 раза в день между приемами пищи в течение 30 дней. Допускается предварительно растворять концентрат в небольшом количестве воды (30–50 см³).

Определяли биохимические, гематологические, иммунологические показатели крови, динамику микробного пейзажа толстой кишки и копроскопию (копрограмму) до и после приема БАД. Дополнительно исследовали кал на дисахариды, скрытую кровь и дисбактериоз. Все испытуемые прошли анкетирование для субъективной оценки физического и эмоционального состояния. При оценке физического состояния все испытуемые отмечали нарушения функций различных органов и систем.

Испытуемые прошли анкетирование по 10-балльной шкале для субъективной оценки своего физического состояния до и после прохождения программы (табл. 5); шкала баллов: 0 – отсутствие изменений; 10 – выраженные изменения.

Таблица 5. Результаты анкетирования по субъективной оценке физического состояния
Table 5. The results of the questionnaire on the subjective assessment of the physical condition

Показатель	До приема препаратов (в баллах)	После приема препаратов (в баллах)
Состояние кожных покровов, волос, ногтей (выпадение волос, ломкость ногтей)	9	2
Состояние полости рта, носа, глотки (налет на языке, сухость кожи)	6	1
Состояние желудочно-кишечного тракта (метеоризм, урчание)	10	1
Характер стула, частота стула (кашицеобразный, запоры)	8	1
Состояние нервной системы (слабость, утомляемость, головокружение)	10	0
Состояние опорно-двигательного аппарата (боли, хруст в суставах)	6	4

На фоне проведения диетотерапии отмечено улучшение физического состояния от 60 до 100 %.

Биохимический синдром выявил положительную динамику показателей цитолиза, холестаза, липидного обмена у всех волонтеров (100 % случаев). Результаты показателей биохимического анализа крови в динамике представлены в табл. 6.

Таблица 6. Динамика исследований биохимических показателей крови до и после приема препарата
Table 6. Dynamics of studies of biochemical blood parameters before and after taking the drug

Биохимический показатель	Испытуемый									
	1-й		2-й		3-й		4-й		5-й	
	До	После	До	После	До	После	До	После	До	После
АЛАТ, Е/л	N*	N	N	N	72	28	N	N	N	N
АСАТ, Е/л	N	N	N	N	68	32	N	N	N	N
Гамма-ГТП, ммоль/л	N	N	45,5	26,1	92,59	59	N	N	N	N
Общий холестерин, ммоль/л	5,63	3,68	7,09	6,5	7,13	6,28	8,23	6,57	6,8	5,4
ЛПНП, ммоль/л	3,72	2,12	4,7	3,4	4,72	3,96	5,64	5,08	4,0	3,6
ЛПВП, ммоль/л	1,09	1,26	1,3	1,4	1,7	1,6	1,44	1,36	1,1	1,2
Глюкоза, ммоль/л	N	N	7,3	6,2	6,8	5,8	6,8	5,28	5,8	5,2

Примечание. *N – норма.

При исследовании фекаса выявлена скрытая, не диагностируемая ранее дисахаридазная недостаточность. Дисахариды в фецесе выявлены у шести из десяти испытуемых (60 %). После прохождения программы дисахариды в фецесе не обнаружены (100 %).

При исследовании микробного пейзажа у всех волонтеров выявлены различной степени изменения микрофлоры кишечника: снижение количества нормальных симбионтов [бифидобактерии, лактобактерии, *Escherichia coli* (Lac+)], наличие патогенных микробов (*Klebsiella pneumoniae*, грибы рода *Candida albicans*). На фоне приема препаратов восстановление микробиоты отмечено в 90 % случаев (табл. 7).

Динамика местного кишечного синдрома: нарушение стула от запоров до послабления, метеоризм, урчание и переливание, боли различной локализации и различного характера, наличие слизи на каловых массах отмечены в 100 % случаев (10 человек); на фоне проводимой терапии указанные жалобы исчезли полностью у 8 волонтеров (80 %), уменьшились у 2 (20 %) (табл. 8).

У всех пациентов (100 % случаев) выявлены положительные сдвиги в копрограмме.

Таблица 7. Динамика микробного пейзажа толстой кишки
Table 7. Dynamics of the microbial landscape of the colon

До приема препаратов	После приема препаратов
<i>Escherichia coli</i> (Lac-) – 10^8 КОЕ/г	<i>Escherichia coli</i> (Lac-) не обнаружены
<i>Escherichia coli</i> (Lac+) – $5 \cdot 10^7$ КОЕ/г	<i>Escherichia coli</i> (Lac+) – 10^8 КОЕ/г
Снижение <i>Escherichia coli</i> (Lac+) – 10^5 КОЕ/г	<i>Escherichia coli</i> (Lac+) – 10^8 КОЕ/г
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> – 10^6 КОЕ/г	Не обнаружены
Снижение бифидобактерий, лактобактерий	Норма (10^8 КОЕ/г; 10^6 КОЕ/г)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> – 10^8 КОЕ/г	Не обнаружены
Грибы рода <i>Candida albicans</i>	Не обнаружены
Снижение бифидобактерий, лактобактерий	V.b – норма, лактобактерии – 10^5 КОЕ/г
Снижение бифидобактерий, лактобактерий	Норма
Снижение бифидобактерий, лактобактерий	Норма
Снижение бифидобактерий, лактобактерий	Норма

Таблица 8. Динамика показателей копрограммы
Table 8. Dynamics of coprogram indicators

До приема препаратов	После приема препаратов
Крахмал внеклеточный+; крахмал внутриклеточный+; йодофильная флора	Мыла (ед.)
Нейтральный жир+; мыла+; крахмал внеклеточный+	Крахмал внеклеточный+
Крахмал внеклеточный+; растительные клетки+; нейтральный жир+; слизь в кале+	Крахмал внеклеточный+
Жирные кислоты+; крахмал внеклеточный+; йодофильная флора+	Отсутствует
Йодофильная флора+; жирные кислоты+	Отсутствуют
Жирные кислоты+; мыла+; крахмал внеклеточный+	Крахмал внеклеточный (ед.)
Нейтральный жир (ед.); слизь+ (удельный вес 1,026 ед.) <i>Candida albicans</i> вагинальная – $5 \cdot 10^5$ КОЕ/мл	Нейтральный жир (ед.); слизь+ (удельный вес 1,018 ед.), <i>Candida albicans</i> вагинальная не обнаружена
Мыла++; жирные кислоты+; слизь+ <i>Candida albicans</i> вагинальная – $5 \cdot 10^5$ КОЕ/мл	Мыла+ <i>Candida albicans</i> вагинальная не обнаружена
Мыла (ед.); слизь+	Мыла (ед.)
Мыла ++; крахмал++; жирные кислоты+	Мыла+; крахмал+

Субъективная оценка общей переносимости 30-дневного курса апробации препарата для коррекции биоциноза кишечника: отличная – 60 %; хорошая – 40 %; неудовлетворительная – 0 %.

По результатам медицинских исследований получены доказательства эффективности комплексного применения БАД для восстановления микробиоты кишечника и проведения лечебно-оздоровительных мероприятий при хронических заболеваниях организма.

Прием рекомендуемого суточного количества БАД (16,5 г) обеспечивает поступление необходимого количества витаминов и пищевых волокон (табл. 9).

Таблица 9. Поступление витаминов и пищевых волокон при приеме рекомендуемого количества БАД
Table 9. The intake of vitamins and dietary fiber when taking the recommended amount of dietary supplements

Показатель	Значение	% от РСП
Витамин В ₂ , мг	0,48	30 ¹
Витамин В ₃ , мг	5,4	30 ¹
Витамин В ₅ , мг	1,8	30 ¹
Гуминовые кислоты, мг	22,5	45 ¹
Лактулоза, мг	600	30 ¹
Пищевые волокна, растворимые, мг	3 715	187 ²
Пищевая ценность продукта (100 г): белки – 0 г, жиры – 0 г, углеводы – 0 г, пищевые волокна – 26 г. Энергетическая ценность продукта (100 г): 460 кДж/110 ккал		

Примечание. ¹РСП (рекомендуемое суточное потребление) согласно ТР ТС022/2011⁷. ²Не превышает верхний допустимый уровень потребления.

В ходе испытаний разработаны рекомендации по применению биокомплекса (5,5 г концентрата 3 раза в сутки во время еды; курс диетотерапии – 1 месяц).

Рецептура и технология специализированного продукта апробированы в производственных условиях компании "АртЛайф" (г. Томск). Стабильность качественных характеристик гарантирована посредством внедрения на предприятии национальных и международных стандартов серии ISO 22000 и GMP⁸.

Заключение

В результате проведенных исследований:

– дана характеристика исходных сырьевых ингредиентов и их функциональных свойств для определения качественного и количественного состава рецептуры специализированного продукта;

– разработана технология производства жидкой концентрированной формы БАД, которая определяет инновационность технологического решения, обеспечивает сохранность и функциональную активность биологически активных компонентов рецептуры;

– установлены регламентируемые характеристики: пищевая ценность, режимы и сроки хранения.

Полученные в работе материалы и заключение Роспотребнадзора являются основанием для использования биотехнологического комплекса в качестве эффективного средства избирательной сорбции эндотоксинов и пребиотического корректора биоценоза кишечника.

Благодарности

Авторы выражают благодарность производственному коллективу ООО "АртЛайф" за содействие и консультации в проведении работы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

Вековцев А. А., Никитюк Д. Б., Позняковский В. М. Новые масштабные биотехнологические проекты в метаболической коррекции дисфункциональных состояний и синдромов дезадаптации // Актуальные проблемы хранения и переработки сельскохозяйственного сырья : коллективная монография. СПб. : Лань, 2020. С. 18–26. EDN: VWBLVV.

Вековцев А. А., Сербя Е. М., Бямбаа Б., Позняковский В. М. Микробиом и биоактинг: парадигма управления здоровьем // Индустрия питания. 2021. Т. 6, № 2. С. 16–22. DOI: <https://doi.org/10.29141/2500-1922-2021-6-2-2>. EDN: MMZHEE.

Шмид Р. Д. Наглядная биотехнология и генетическая инженерия. М. : Лаборатория знаний, 2019. 324 с.

Черешнев В. А., Позняковский В. М. Фактор питания и эволюционно-генетическое формирование кишечной микрофлоры: значение для сохранения иммунитета и здоровья // Индустрия питания. 2020. Т. 5, № 3. С. 5–16. DOI: <https://doi.org/10.29141/2500-1922-2020-5-3-1>. EDN: JJAЕО.

⁷ ТР ТС022/2011. Технический регламент Таможенного союза. О безопасности пищевой продукции (с изменениями на 14 июля 2021 года). Утв. решением Комиссии Таможенного Союза 09.12.2011 № 880. Техэксперт: [сайт]. URL: <https://docs.cntd.ru/document/902320560>.

⁸ ГОСТ Р ИСО 22000-2019. Системы менеджмента безопасности пищевой продукции. Требования к организациям, участвующим в цепи создания пищевой продукции. Техэксперт: [сайт]. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200124394> ; ГОСТ Р 52249-2009. Правила производства и контроля качества лекарственных средств. Техэксперт: [сайт]. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200071754>.

- Ahern P. P., Maloy K. J. Understanding immune – microbiota interactions in the intestine // *Immunology*. 2020. Vol. 159, Iss. 1. P. 4–14. DOI: <https://doi.org/10.1111/imm.13150>.
- Dominguez-Bello M. G., Godoy-Vitorino F., Knight R., Blaser M. J. Role of the microbiome in human development // *Gut*. 2019. Vol. 68, Iss. 6. P. 1108–1114. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317503>.
- Mills S., Stanton C., Lane J. A., Smith G. J. [et al.]. Precision nutrition and the microbiome, Part I: Current state of the science // *Nutrients*. 2019. Vol. 11, Iss. 4. Article number: 923. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11040923>.
- Varda-Brkić D., Tripković V., Žele-Starčević L., Bedenić B. The human microbiome in health and disease // *Signa Vitae ; Croatian International symposium on intensive care medicine / Gašparović, Vladimir (ur.)*. Brijuni, Hrvatska, 2017. S. 42–43.
- Vemuri R., Shankar E. M., Chieppa M., Eri R. [et al.]. Beyond just bacteria: Functional biomes in the gut ecosystem including Virome, Mycobiome, Archaeome and Helminths // *Microorganisms*. 2020. Vol. 8, Iss. 4. Article number: 483. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8040483>.
- Huttenhower C., Gevers D., Knight R., Abubucker S. [et al.]. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome // *Nature*. 2012. Vol. 486. P. 207–214. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature11234>.
- Mani V., Hollis J. H., Gabler N. K. Dietary oil composition differentially modulates intestinal endotoxin transport and postprandial endotoxemia // *Nutrition & Metabolism*. 2013. Vol. 10. Article number: 6. DOI: <https://doi.org/10.1186/1743-7075-10-6>.
- Okada Y., Tsuzuki Y., Hokari R., Komoto S. [et al.]. Anti-inflammatory effects of the genus *Bifidobacterium* on macrophages by modification of phospho-I κ B and SOCS gene expression // *International Journal of Experimental Pathology*. 2009. Vol. 90, Iss. 2. P. 131–140. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2613.2008.00632.x>.

References

- Vekovtsev, A. A., Nikityuk, D. B., Poznyakovsky, V. M. 2020. New large-scale biotechnological projects in the metabolic correction of dysfunctional states and maladaptation syndromes. In *Actual problems of storage and processing of agricultural raw materials*. Monography St. Petersburg, pp. 18–26. EDN: VWBLVV. (In Russ.)
- Vekovtsev, A. A., Serba, E. M., Byambaa, B., Poznyakovsky, V. M. 2021. Microbiome and biohacking: A paradigm of health management. *Food Industry*, 6(2), pp. 16–22. DOI: <https://doi.org/10.29141/2500-1922-2021-6-2-2>. EDN: MMZHEE. (In Russ.)
- Schmid, R. 2019. Visual biotechnology and genetic engineering. *Taschenatlasder Biotechnologieund Gentechnik*. Moscow. (In Russ.)
- Chereshnev, V. A., Poznyakovsky, V. M. 2020. Nutrition factor and evolutionary-genetic formation of intestinal microflora: Importance for maintaining immunity and health. *Food Industry*, 5(3), pp. 5–16. DOI: <https://doi.org/10.29141/2500-1922-2020-5-3-1>. EDN: JJAEO. (In Russ.)
- Ahern, P. P., Maloy, K. J. 2020. Understanding immune – microbiota interactions in the intestine. *Immunology*, 159(1), pp. 4–14. DOI: <https://doi.org/10.1111/imm.13150>.
- Dominguez-Bello, M. G., Godoy-Vitorino, F., Knight, R., Blaser, M. J. 2019. Role of the microbiome in human development. *Gut*, 68(6), pp. 1108–1114. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317503>.
- Mills, S., Stanton, C., Lane, J. A., Smith, G. J. et al. 2019. Precision nutrition and the microbiome, Part I: Current state of the science. *Nutrients*, 11(4). Article number: 923. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11040923>.
- Varda-Brkić, D., Tripković, V., Žele-Starčević, L., Bedenić, B. 2017. The human microbiome in health and disease. *Signa Vitae; Croatian International symposium on intensive care medicine / Gašparović, Vladimir (ur.)*. Brijuni, Hrvatska, S. 42–43.
- Vemuri, R., Shankar, E. M., Chieppa, M., Eri, R. et al. 2020. Beyond just bacteria: Functional biomes in the gut ecosystem including Virome, Mycobiome, Archaeome and Helminths. *Microorganisms*, 8(4). Article number: 483. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8040483>.
- Huttenhower, C., Gevers, D., Knight, R., Abubucker, S. et al. 2012. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 486, pp. 207–214. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature11234>.
- Mani, V., Hollis, J. H., Gabler, N. K. 2013. Dietary oil composition differentially modulates intestinal endotoxin transport and postprandial endotoxemia. *Nutrition & Metabolism*, 10. Article number: 6. DOI: <https://doi.org/10.1186/1743-7075-10-6>.
- Okada, Y., Tsuzuki, Y., Hokari, R., Komoto, S. et al. 2009. Anti-inflammatory effects of the genus *Bifidobacterium* on macrophages by modification of phospho-I κ B and SOCS gene expression. *International Journal of Experimental Pathology*, 90(2), pp. 131–140. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2613.2008.00632.x>.

Сведения об авторах

Позняковский Валерий Михайлович – ул. Ворошилова, 22а, г. Кемерово, Россия, 650029; Кемеровский государственный медицинский университет, д-р биол. наук, профессор; ул. Марковцева, 5, г. Кемерово, Россия, 650056; Кузбасская государственная сельскохозяйственная академия; e-mail: pvm1947@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5749-1459>

Valery M. Poznyakovsky – 22a Voroshilova Str., Kemerovo, Russia, 650029; Kemerovo State Medical University, Dr Sci. (Biology), Professor; 5 Markovtseva Str., Kemerovo, Russia, 650056; Kuzbass State Agricultural Academy; e-mail: pvm1947@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5749-1459>

Захаренко Мария Анатольевна – ул. Марковцева, 5, г. Кемерово, Россия, 650056; Кузбасская государственная сельскохозяйственная академия, канд. техн. наук, доцент; e-mail: mariya_zakharenko@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2361-1571>

Maria A. Zakharenko – 5 Markovtseva Str., Kemerovo, Russia, 650056; Kuzbass State Agricultural Academy, Cand. Sci. (Engineering), Associate Professor; e-mail: mariya_zakharenko@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2361-1571>

Австриевских Александр Николаевич – ул. Нахимова, 8/2, г. Томск, Россия, 634034; ООО "АртЛайф"; ул. Марковцева, 5, г. Кемерово, Россия, 650056; Кузбасская государственная сельскохозяйственная академия, д-р техн. наук, профессор; e-mail: alexander@artlife.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5447-7205>

Alexander N. Avstrievskikh – 8/2 Nakhimova Str., Tomsk, Russia, 634034; LLC ArtLife; 5 Markovtseva Str., Kemerovo, Russia, 650056; Kuzbass State Agricultural Academy, Dr Sci. (Engineering), Professor; e-mail: alexander@artlife.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5447-7205>

Зиновьева Елена Николаевна – ул. Марковцева, 5, г. Кемерово, Россия, 650056; Кузбасская государственная сельскохозяйственная академия, аспирант; e-mail: zinoveva1978elena@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7277-7754>

Elena N. Zinov'eva – 5 Markovtseva Str., Kemerovo, Russia, 650056; Kuzbass State Agricultural Academy, PhD. Student; e-mail: zinoveva1978elena@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7277-7754>