

НГУ

<sup>1</sup>Новосибирский государственный университет  
Институт химической биологии и фундаментальной  
медицины СО РАН, <sup>3</sup>ЗАО «Био-Веста»

<sup>4</sup>Центральная клиническая больница СО РАН  
г. Новосибирск



# Пробиотические продукты в диетическом питании лиц с метаболическим синдромом

Солдатова Г.С.<sup>1,4</sup>, Калмыкова А.И.<sup>3</sup>, Кабилов М.Р.<sup>2</sup>,  
Омельченко В.А.<sup>1</sup>



# Актуальность проблемы

- Основные составляющие каскада **метаболических** нарушений или **метаболического синдрома** (МС) – абдоминальное ожирение, гиперлипидемия, тканевая инсулинорезистентность, артериальная гипертензия тесно связаны с функциональным состоянием органов пищеварения, страдает функциональное состояние печени, поджелудочной железы, нарушена микробная экологии толстой кишки – ключевые патогенетические факторы развития МС.  
Отмечается значительный рост числа больных с избыточной массой тела и ожирением, проблема признана эпидемией XXI века (Аметов А.С., 2012)
- Появляются новые сведения о причинах ожирения, участии микробиоты, в частности *B. Firmicutes*, в формировании депо жира в адипоцитах и уменьшении окисления СЖК в мышцах (Turnbaugh P.J., Ridaura V.K., Faith J.J., Rey F.E., Knight R., Gordon J.I., November, 2009; Herbert Tilg, Alexander Moschen and Arthur Kaser, 2009)
- Как при ожирении, так и при нарушенном кишечном микробиоценозе страдают все виды обмена, в первую очередь липидный, приводя к прогрессированию атеросклероза, жировому повреждению печени
- Ухудшается качество жизни пациентов
- Нет единых подходов к коррекции ожирения, нарушенных обменных процессов при данной патологии, неоднозначны результаты восстановления кишечного микробиоценоза при лечении пре- и пробиотиками

# Цель исследования

Изучить при ожирении:

- кишечную микрофлору
- липидный обмен
- эффективность жидких пробиотиков в диетическом питании у лиц с ожирением

# Задачи исследования

У пациентов с ожирением изучить:

- состояние кишечной микрофлоры, в том числе геномный анализ кишечной микробиоты
- функциональное состояние печени
- состояние липидного обмена
- уровень про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови
- влияние жидких пробиотиков на состояние липидного обмена, функцию печени, цитокиновый статус, кишечную микробиоту и качество жизни

# Материал и методы

## Критерии включения:

- пациенты в возрасте 40-70 лет
- окружность талии  $\geq 94$  см для мужчин,  $\geq 80$  см для женщин, ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>

## Критерии исключения:

- нейроэндокринная форма ожирения
- онкологическая патология любых органов и систем
- наличие тяжелой соматической патологии в стадии декомпенсации
- острое инфекционное заболевание в течение предшествующих 2-х недель, обострение хронического заболевания
- антибактериальная терапия в течение 10-14 дней до момента исследования.
- прием пре- и пробиотиков за 1 месяц до начала исследования

*(Исследование проведено с информированного согласия пациентов и утверждено ЛЭК ЦКБ СО РАН протокол №12 от 29.05.2013г.)*

Обработка материала методами статистики проводилась с помощью программы **GraphPad Prism 5**

# Филогенетический анализ микробиоты по гену 16S рРНК

Образец

ДНК

Ампликон

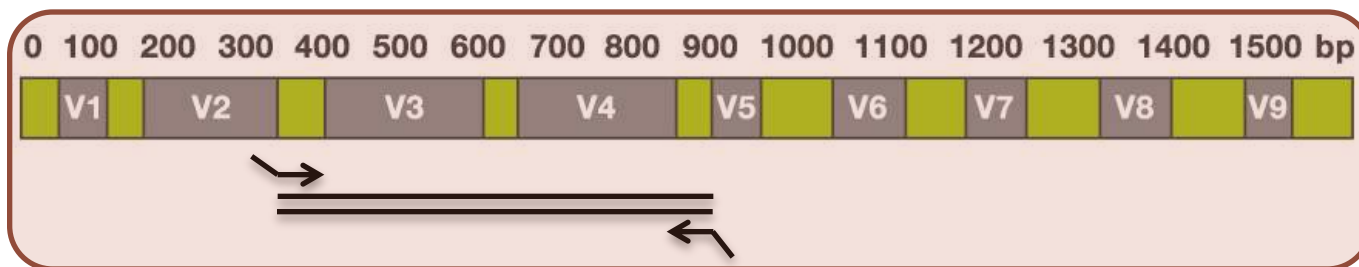
Сиквенсы

Разнообразие

ПЦР с баркодированными праймерами

Глубокое секвенирование

Биоинформатический анализ (RDP)



НИИ ХБиФМ  
СО РАН, директор академик  
Власов В.В.

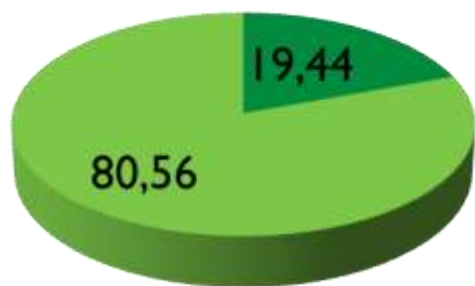
# Дизайн исследования



# Характеристика исследуемых

распределение по полу  
(n=49)

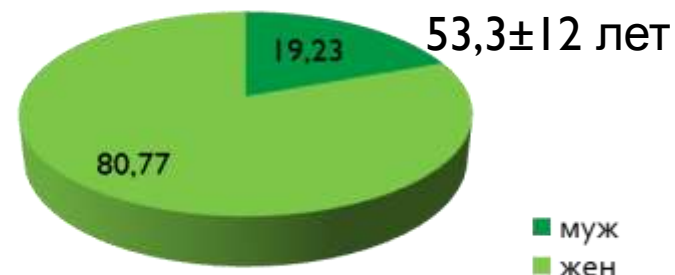
Средний возраст:  $54,7 \pm 12,3$  лет



■ муж  
■ жен

Основная группа

распределение по полу (n=39)

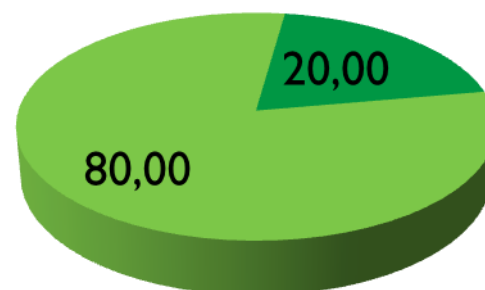


■ муж  
■ жен

53,3 ± 12 лет

Контрольная группа

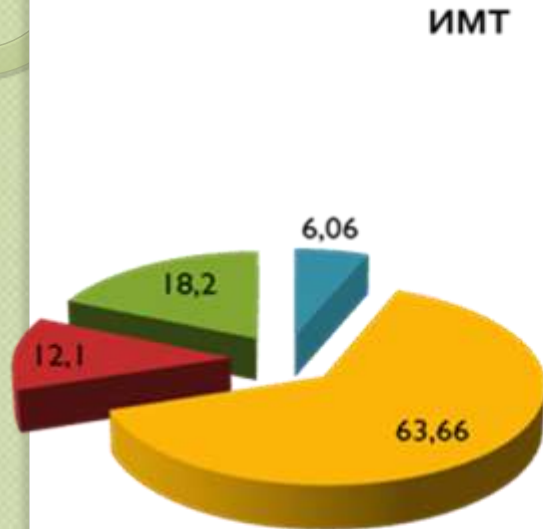
распределение по полу (n=10)



■ жен  
■ муж

57,2 ± 11,4 лет

# ИМТ (кг/м<sup>2</sup>)



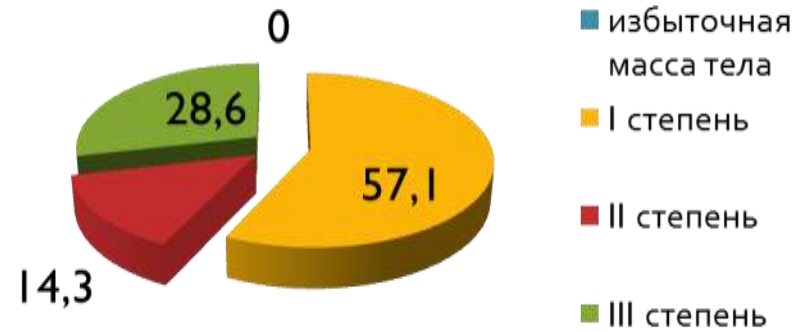
$36,17 \pm 7,03$

## Основная группа



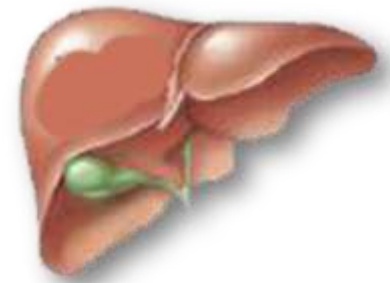
$34,88 \pm 5,56$

## Группа контроля



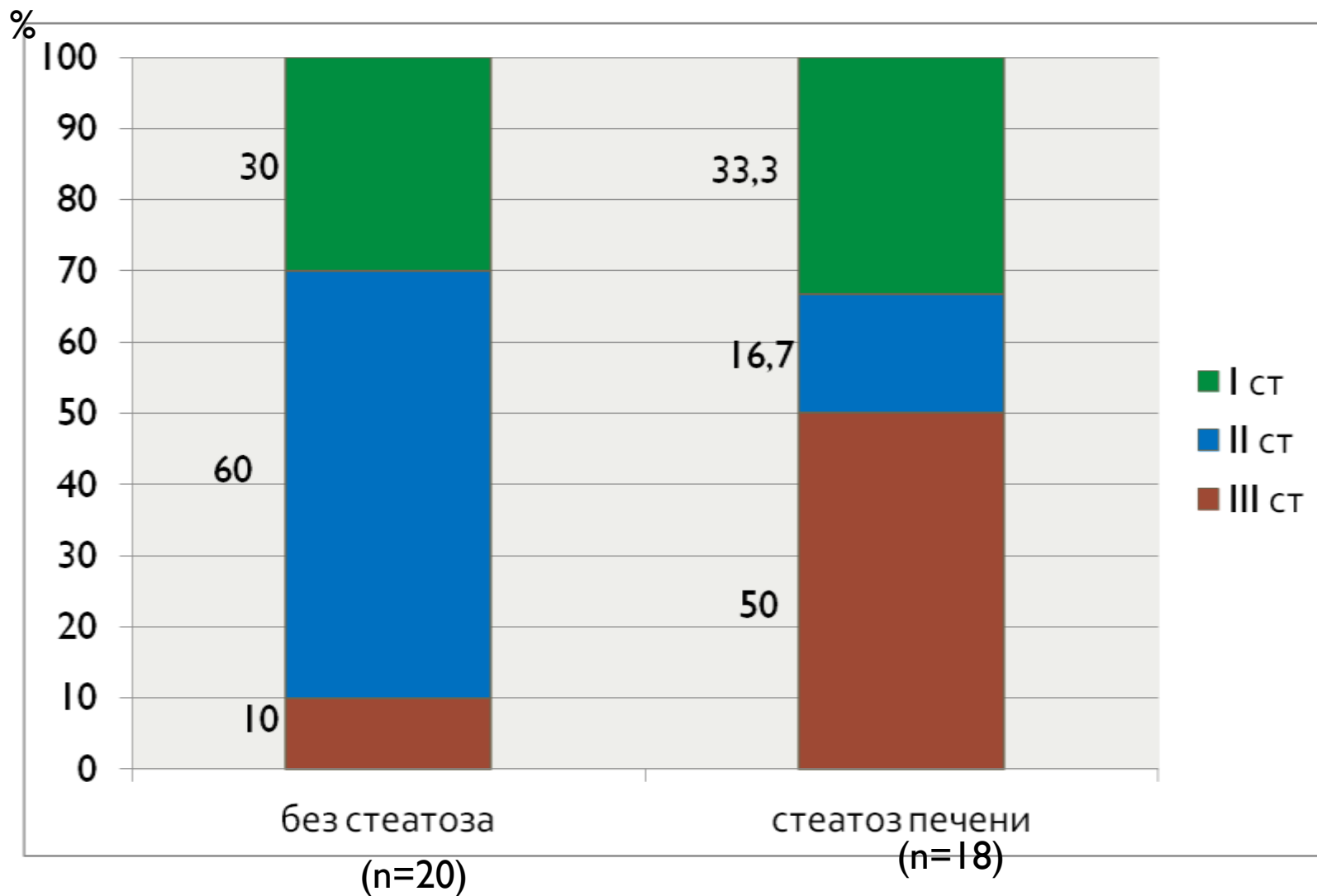
$39,07 \pm 11,4$

# Состояние печени и ЖВП у пациентов с ожирением по данным УЗИ (N=28)

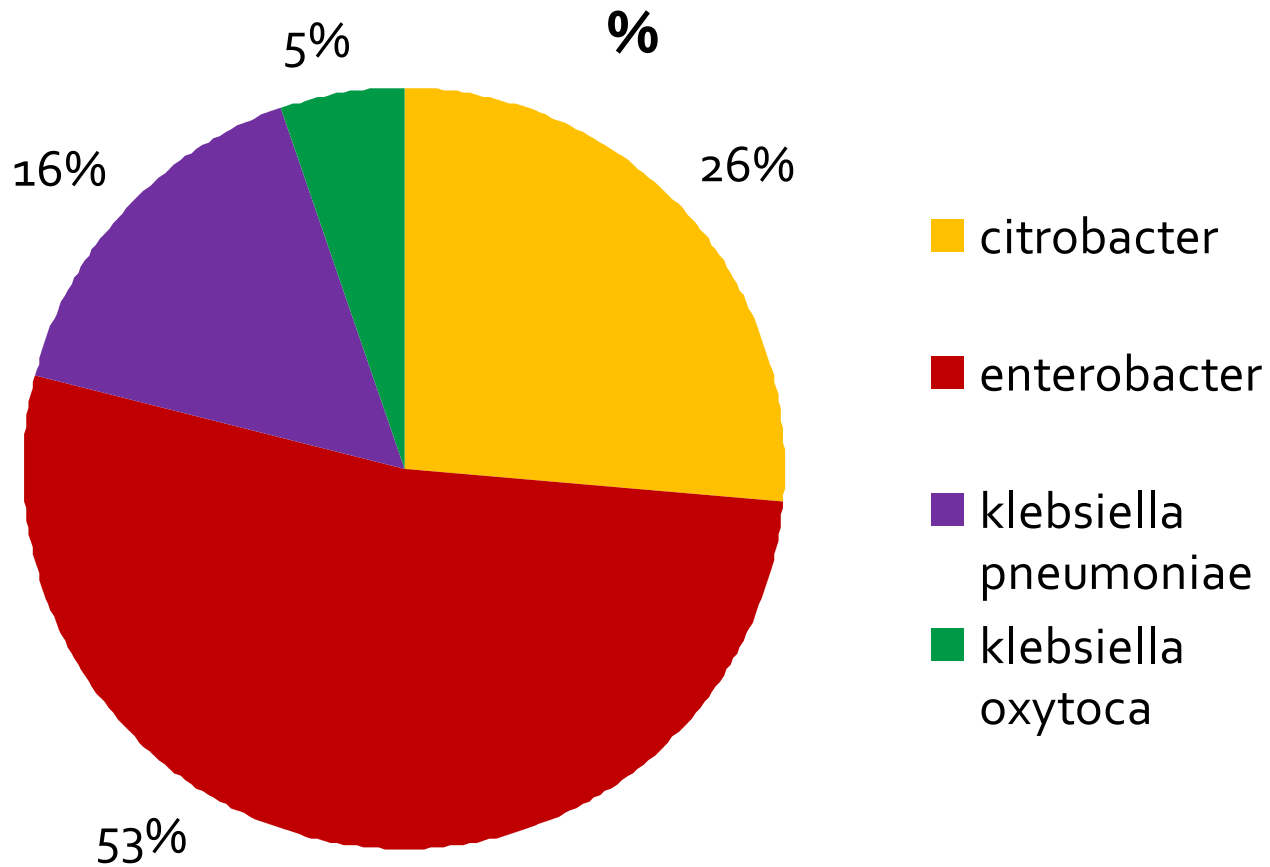


| Данные УЗИ   | N               | %                    |
|--|-----------------|----------------------|
| Сглаженность сосудистого рисунка                           | 0               | 0                    |
| Снижение звукопроводимости печени (повышение эхогенности)  | 16              | 57,1                 |
| КВР>140мм  | 21              | 75,0                 |
| Камни ЖП   | 2               | 7,1                  |
| <b>Жировая дистрофия<br/>(в т.ч. выраженные изменения)</b> | <b>18<br/>3</b> | <b>64,3<br/>10,7</b> |
| Норма  | 3               | 10,7                 |
| Киста печени   | 1               | 3,6                  |
| Удаленный ЖП   | 3               | 10,7                 |
| Отключенный ЖП   | 1               | 3,6                  |
| Осмотр затруднен   | 3               | 10,7                 |

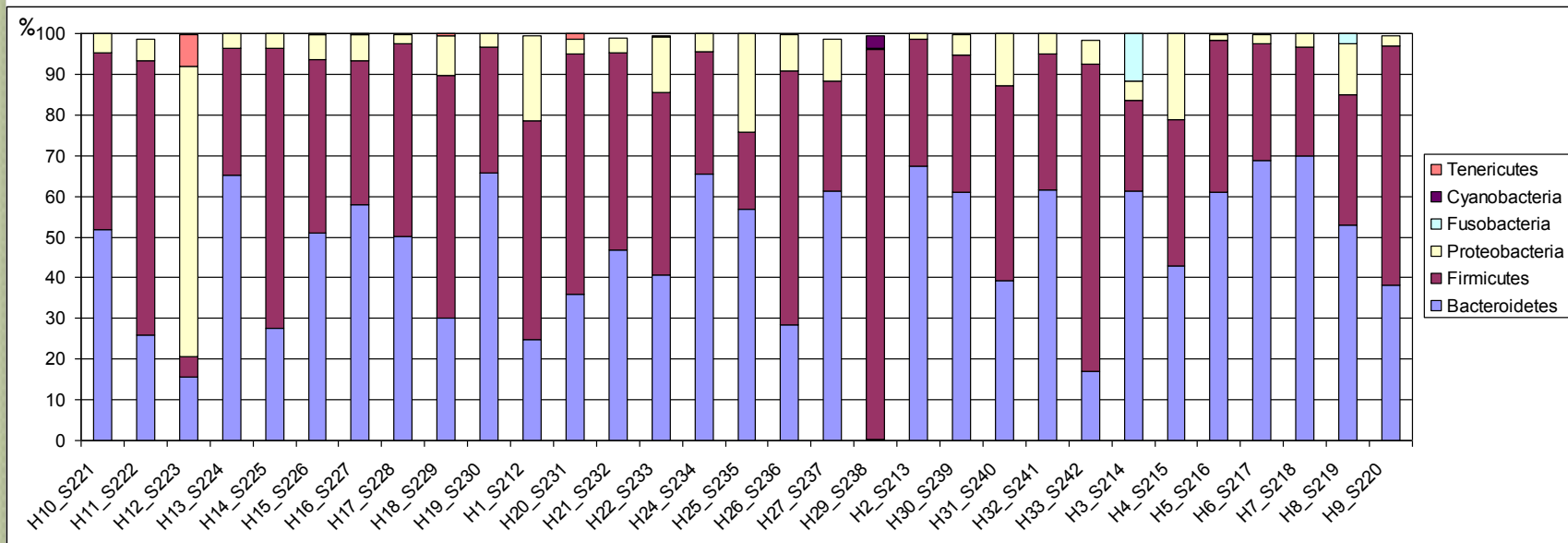
# Состояние печени (НАЖБП) и кишечный микробиоценоз



# Характеристика условно-патогенной микрофлоры



# Метагеномный анализ микрофлоры толстого кишечника пациентов с ожирением (ИХБФМ СО РАН)



Correlation of ИМТ-корреляция:

Firmicutes: Pearson  $r = 0.3916$  ( $p = 0.043$ )

Bacteroidetes: Pearson  $r = -0.3322$  ( $p = 0.0905$ )

# Взаимосвязь кишечной микрофлоры и активности цитокинов

|             | pr ( <b>Bacteroides</b> ) | pr ( <b>Firmicutes</b> ) |
|-------------|---------------------------|--------------------------|
| RA IL-1     | -0,16 (p=0,4)             | 0,21 (p=0,26)            |
| <b>IL-6</b> | <b>-0,37 (p=0,04)</b>     | <b>0,42 (p=0,02)</b>     |
| IL-10       | 0,005 (p=0,98)            | 0,7 (p=0,7)              |

IL-1RA – антагонист рецептора интерлейкина 1, препятствует активации провоспалительного цитокина IL-1

IL-6 – провоспалительный цитокин, медиатор острой фазы воспаления

IL 10 - противовоспалительный цитокин

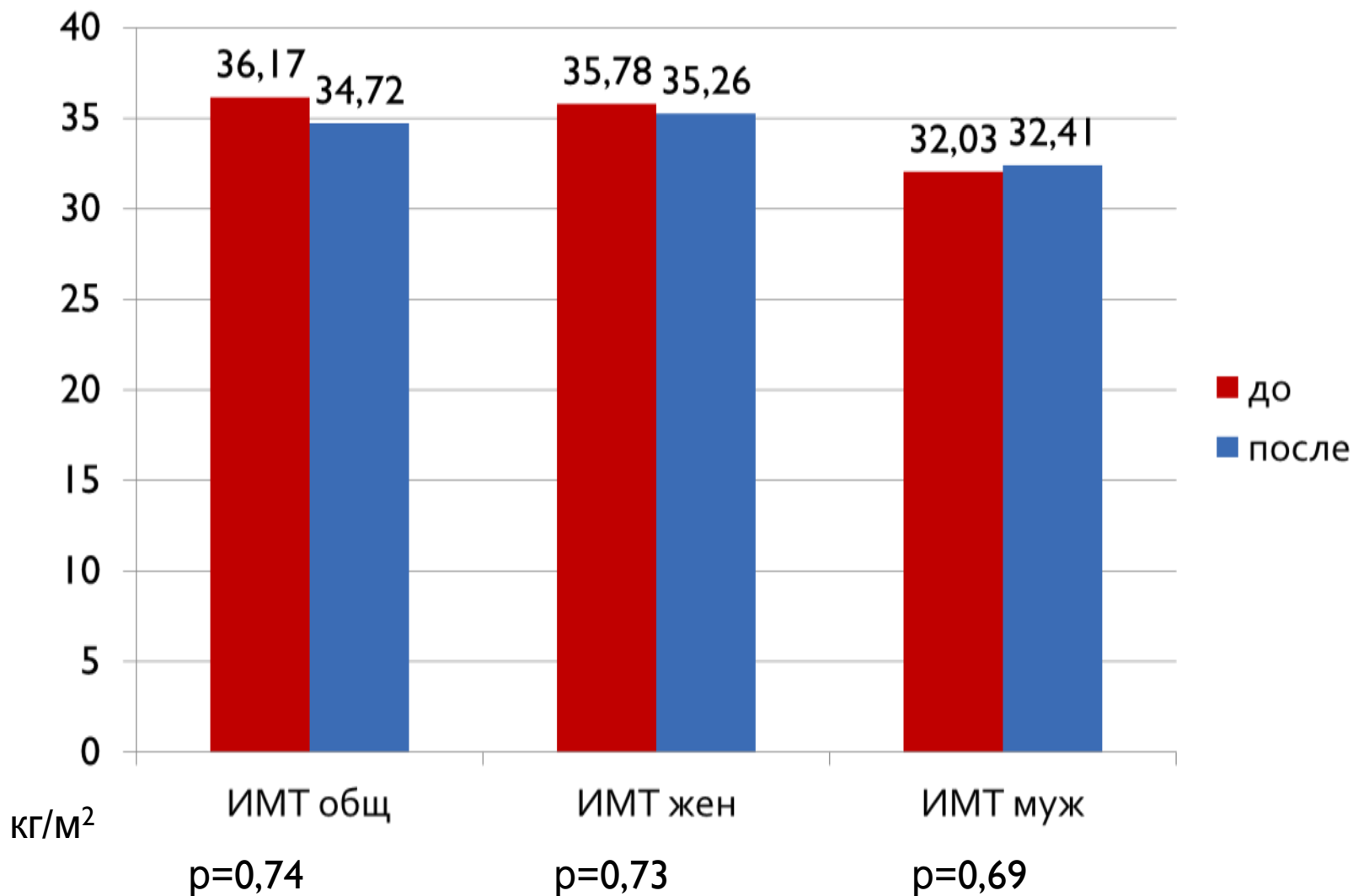
# Жидкий пробиотик



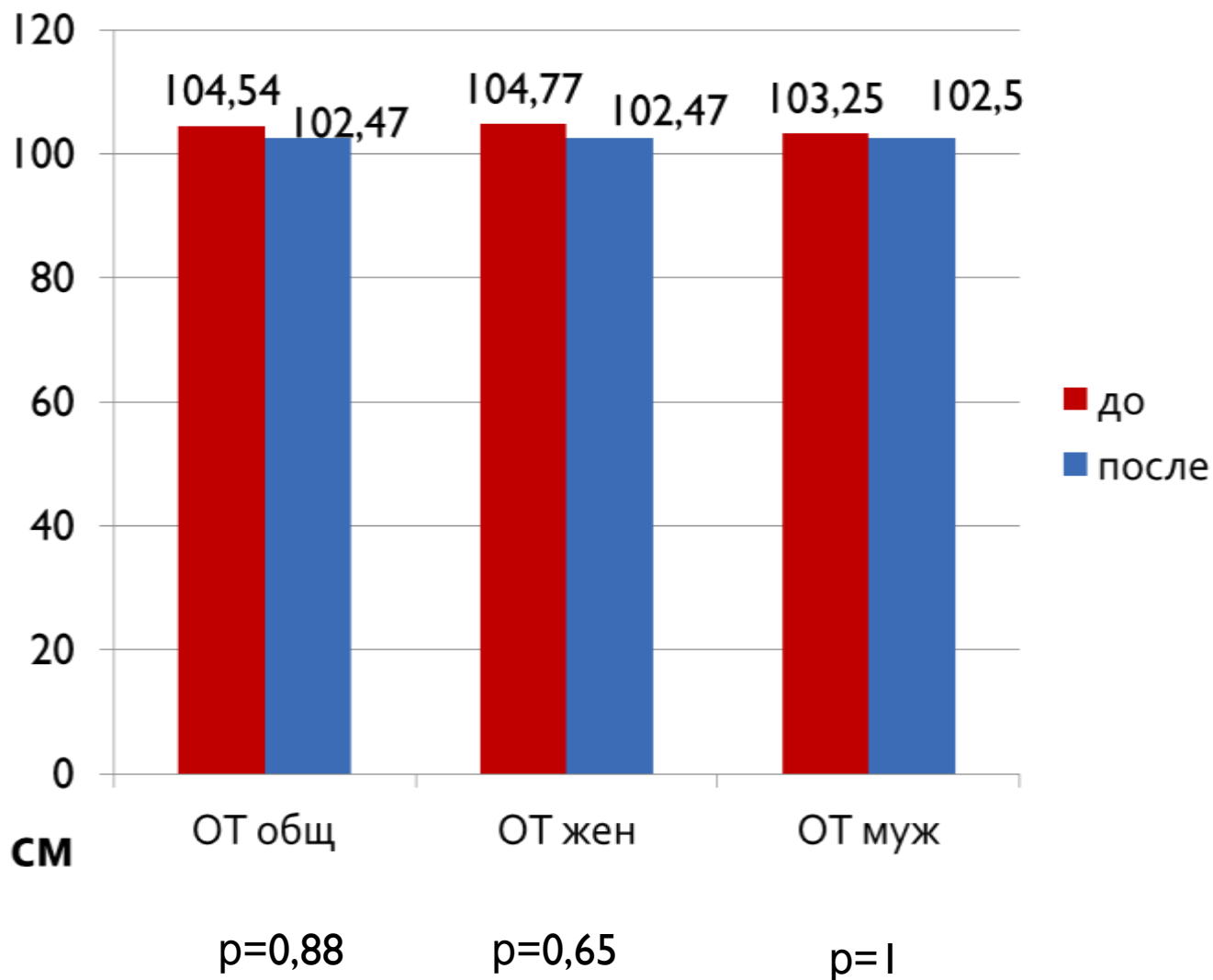
*Bifidobacterium adolescentis* ( $10^7$  КОЕ/мл);  
бифидогенные факторы,  
продукты метаболизма бифидобактерий

Перорально из расчета 50 мл 1 раз в день в течение первых 2 недель, далее 2 раза в день в течение 8 недель.

# Динамика ИМТ под влиянием лечения



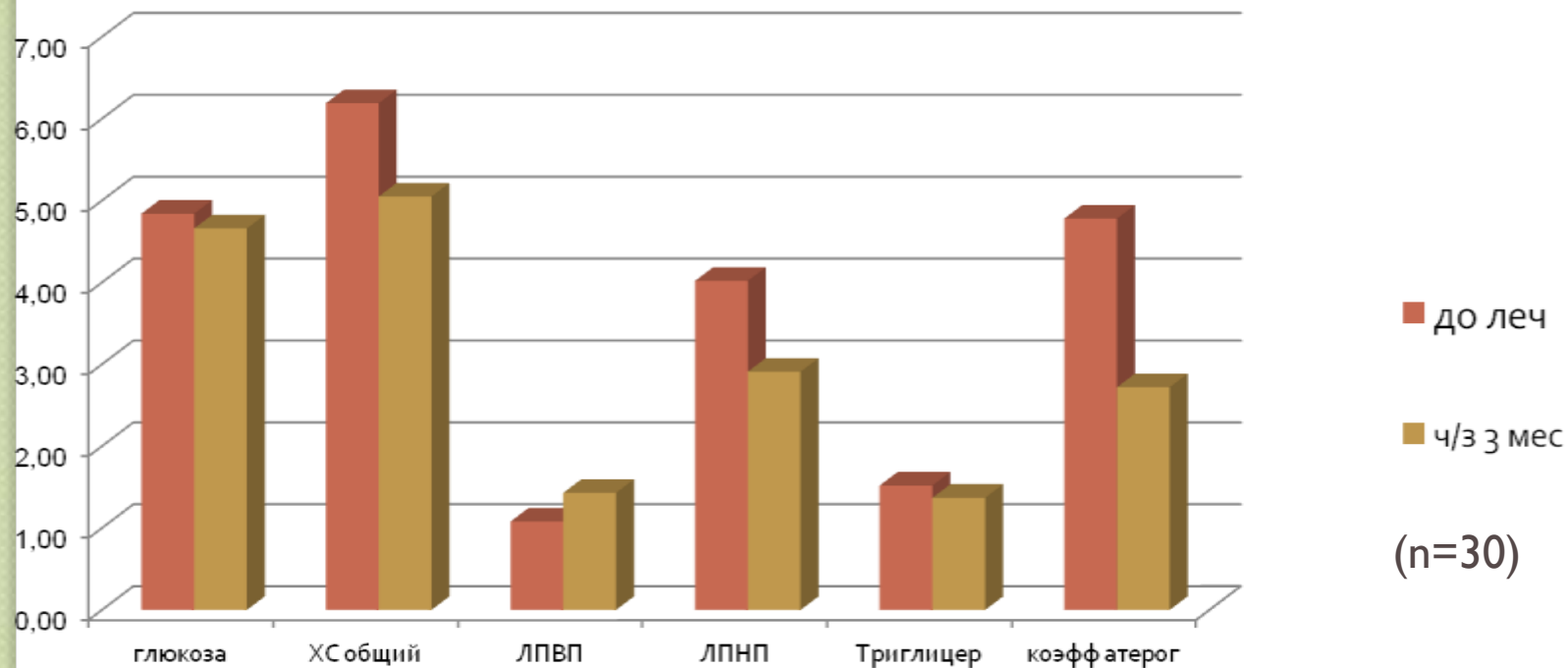
# Динамика окружности талии под влиянием лечения

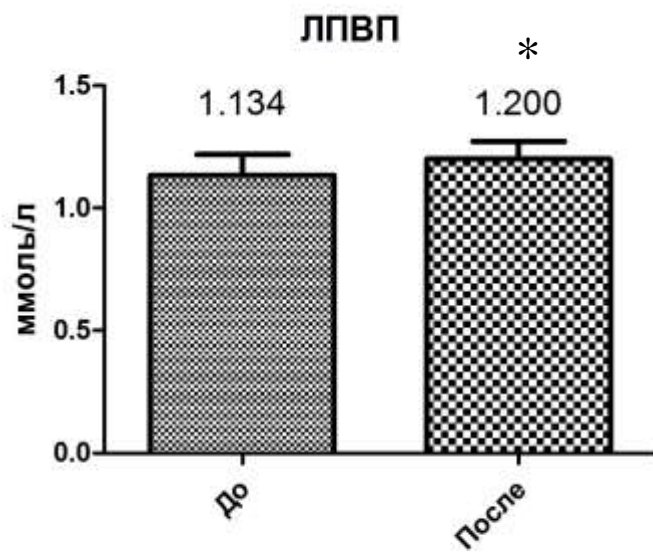


# Динамика показателей липидного обмена в процессе лечения

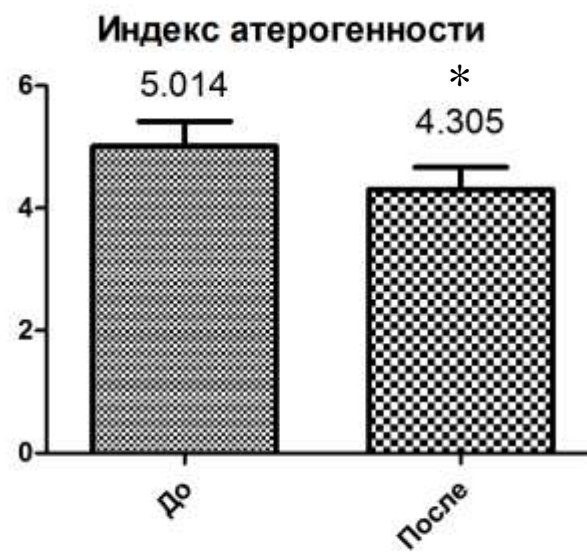
| показатель  | ДО        | ПОСЛЕ     | P      |
|-------------|-----------|-----------|--------|
| <b>ОХС</b>  | 6,12±1,18 | 6,11±1,38 | 0,85   |
| <b>ТГ</b>   | 1,7±0,97  | 1,85±1,23 | 0,27   |
| <b>ЛПНП</b> | 4,41±0,95 | 4,4±1,04  | 0,37   |
| <b>ЛПВП</b> | 1,13±0,41 | 1,2±0,35  | 0,026* |
| <b>ИА</b>   | 5,01±1,80 | 4,31±1,6  | 0,022* |

# Динамика показателей липидного обмена через 3 месяца приема биовестина



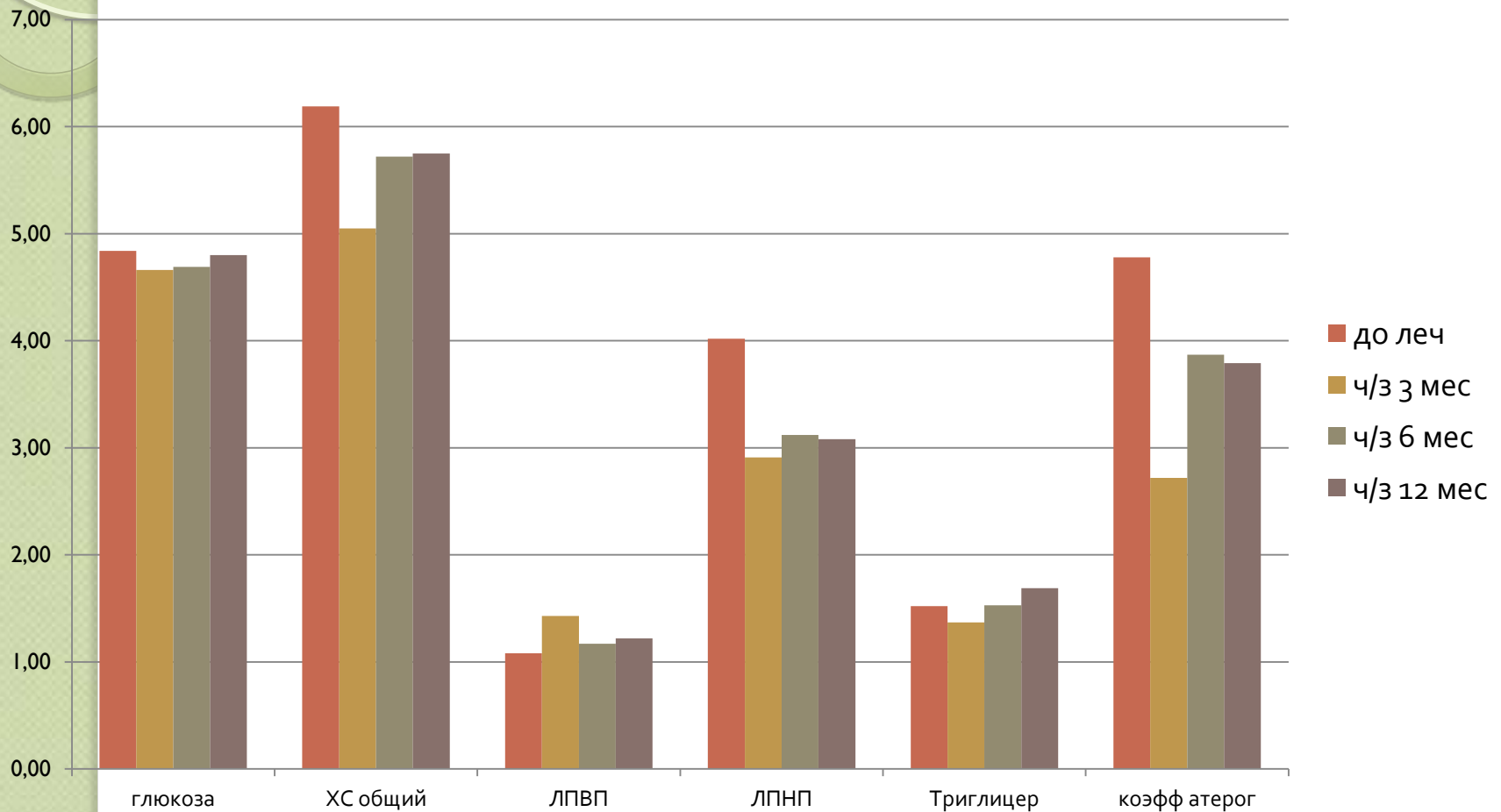


P=0,026

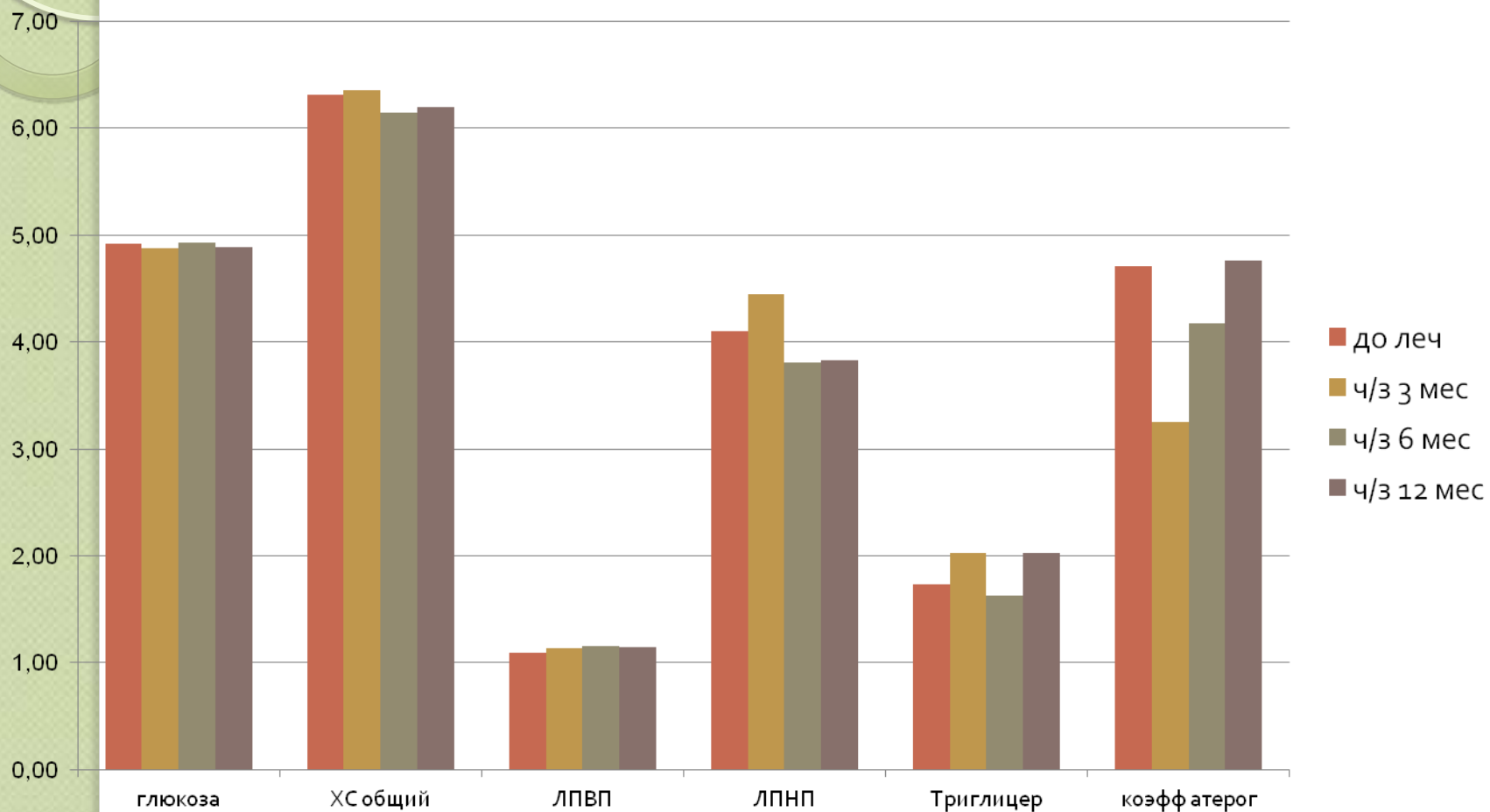


P=0,022

# Показателей липидного обмена в динамике наблюдения

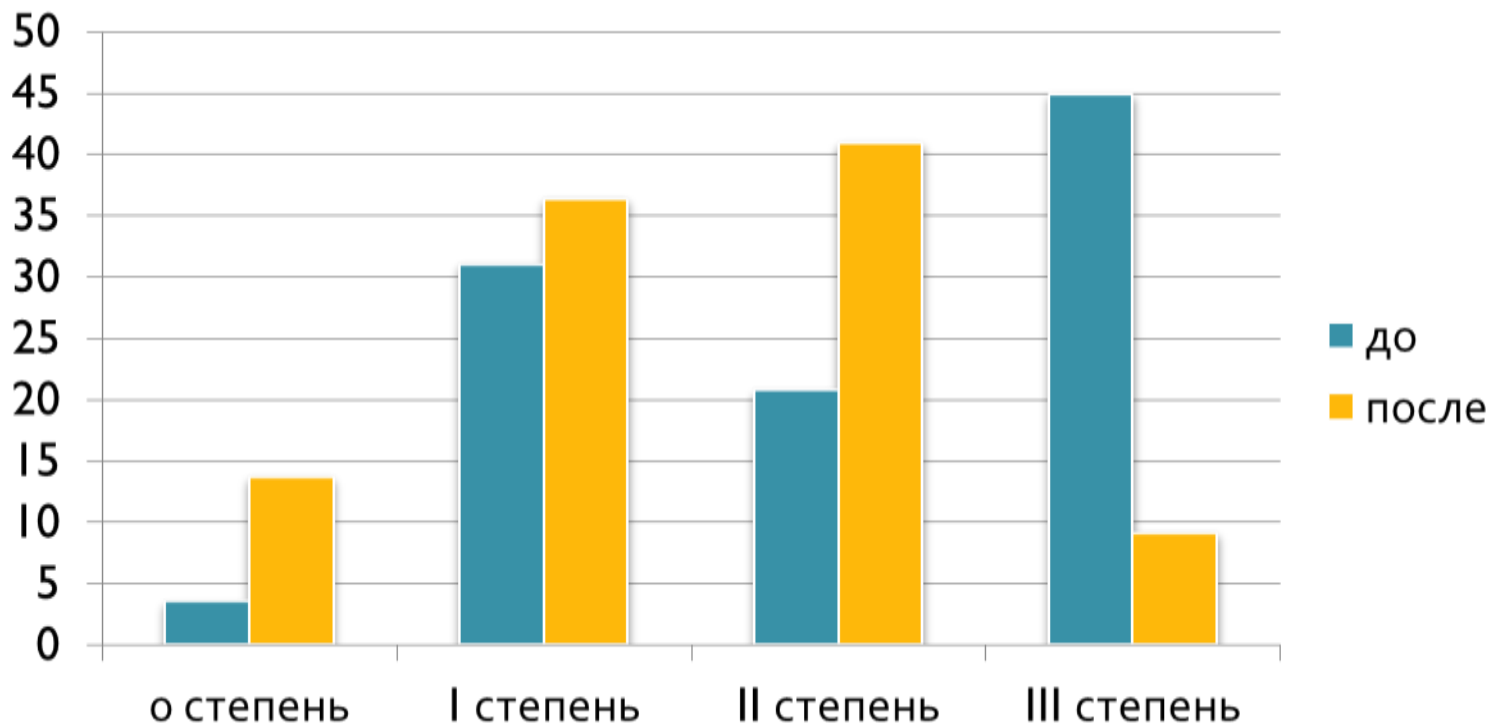


# Показателей липидного обмена в динамике группы контроля



# Динамика кишечной микробиоты под влиянием лечения

УГМ выявлены у 48,3% пациентов с ожирением.



**Улучшение бактериологических показателей микрофлоры кишечника отмечается в 45,5% ( $p=0,012$ ).**

# Цитокиновый статус под влиянием лечения пробиотиком

| цитокины       | До        | после     | p      |
|----------------|-----------|-----------|--------|
| IL-1RA (пг/мл) | 648±342   | 560,6±275 | 0,016* |
| IL-6 (пг/мл)   | 2,96±2,27 | 3,59±3,09 | 0,08   |
| IL-10 (пг/мл)  | 3,29±1,99 | 4,04±2,33 | 0,038* |

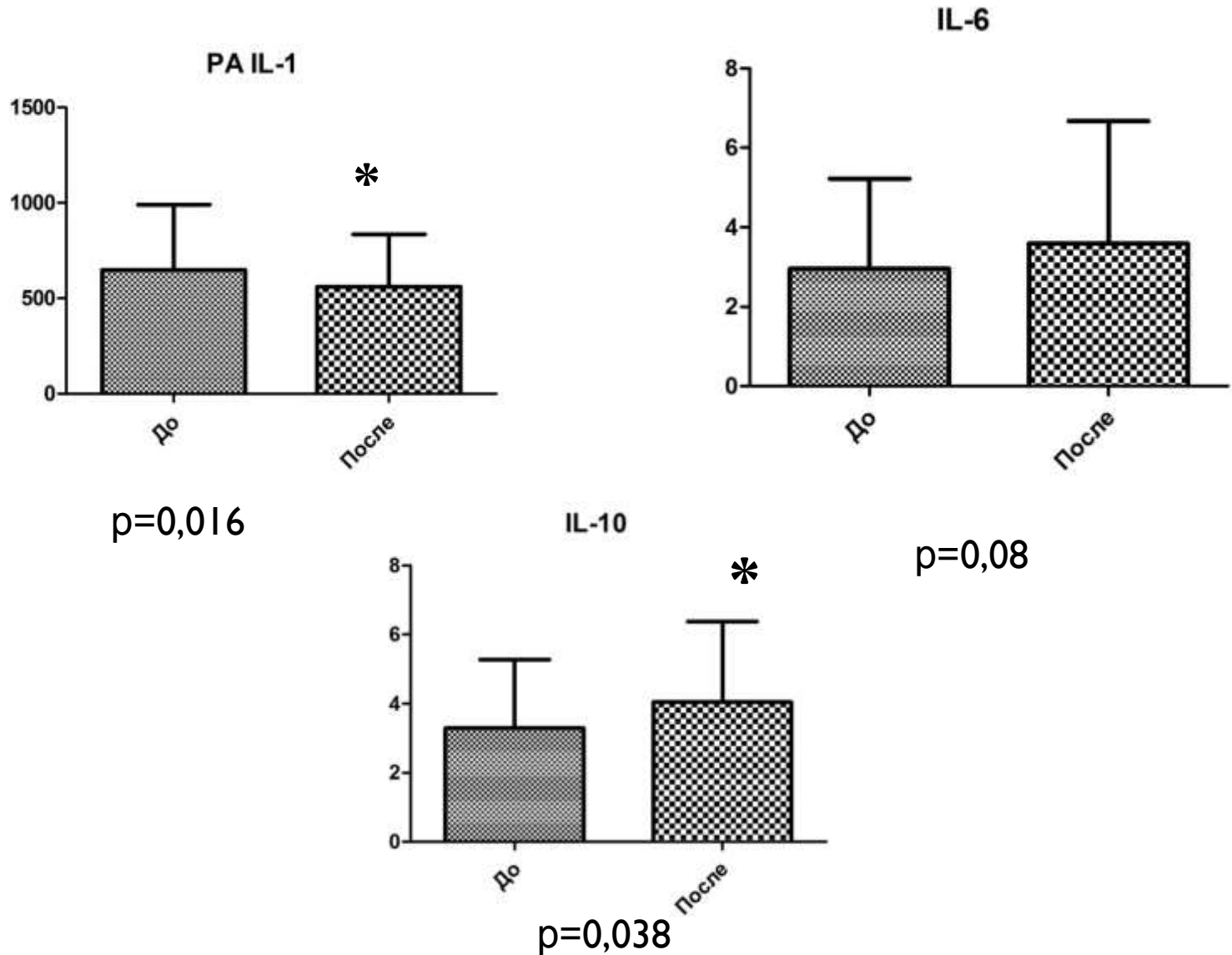
пг/мл = пикограмм/мл

IL-1RA – антагонист рецептора интерлейкина I, препятствует активации провоспалительного цитокина IL-1

IL-6 – провоспалительный цитокин, медиатор острой фазы воспаления

IL 10 - противовоспалительный цитокин

# Цитокиновый статус



# Качество жизни

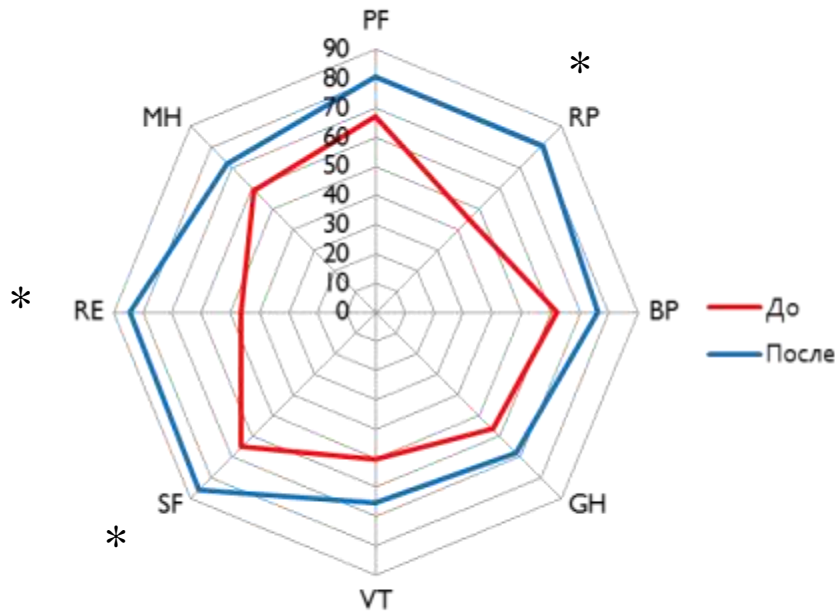
интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования здорового или больного человека, основанная на его субъективном восприятии

Новик А.А., Ионова Т.И., Кайнд П., 2007

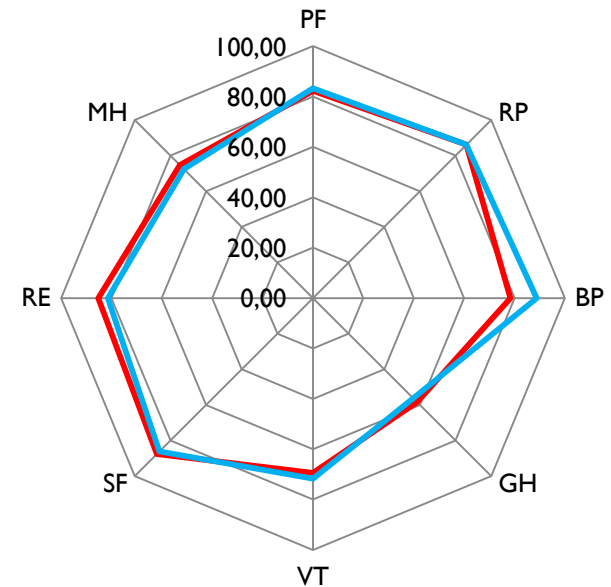
Использован опросник SF-36 (стандартизованная российская версия), состоящий из основных шкал:

- **PF** физическое функционирование;
- **RP** ролевое функционирование;
- **BP** физическая боль;
- **GH** общее здоровье;
- **VT** жизнеспособность;
- **SF** социальное функционирование;
- **RE** ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием;
- **MH** психическое здоровье

# Оценка качества жизни SF-36



Основная группа (n=39)



Контрольная группа (n=10)

**RP** ролевое функционирование;  
**SF** социальное функционирование;  
**RE** ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием;

# Выводы

У пациентов с ожирением

- имеется более тяжелая степень нарушенного микробиоценоза с преобладанием Firmicutes [(pr = 0.3916 (p = 0.043)]
- нарушения липидного обмена выявлены в 89,7% случаев, при этом у 64,3% подтверждена НАЖБ печени
- более тяжелые нарушения кишечной микрофлоры были у пациентов со стеатозом печени и сочетались с повышением уровня провоспалительных цитокинов
- пробиотик (**Биовестин А**) достоверно улучшает состояние липидного обмена ( ↑ЛПВП с  $1,13 \pm 0,41$  до  $1,2 \pm 0,35$  (p=0,026), ↓ ИА с  $5,01 \pm 1,80$  до  $4,31 \pm 1,6$  (p=0,022))
- отмечена тенденция к снижению ИМТ, уменьшение тяжести нарушенной микробиоты (**p=0,012**), снижение активности провоспалительных цитокинов, улучшение качества жизни

# Принципы коррекции дисбиоза



- **Функциональное питание**
- Пульс-терапия **пробиотиками** (10 дней каждого месяца не менее 6 месяцев),
- **Витаминно**-минеральный комплекс;
- Травяные индивидуальные сборы
- **Пребиотики** - Бифидогенные средства (пектины, лактулоза)
- Пищевые волокна (растворимые и нерастворимые)

# Центр коллективного пользования “Геномика” СО РАН

Институт химической биологии  
и фундаментальной медицины СО РАН

Web адрес: [sequest.niboch.nsc.ru](http://sequest.niboch.nsc.ru)

E-mail: [kabilov@niboch.nsc.ru](mailto:kabilov@niboch.nsc.ru)

Руководитель: к.б.н. Кабилов М.Р.

## **Анализ на капиллярных секвенаторах**

- Секвенирование по Сэнгеру;
- Фрагментный анализ.

## **Высокопроизводительное параллельное секвенирование:**

- Секвенирование de novo и ресеквенирование бактериальных и вирусных геномов;
- Ресеквенирование генома человека и других эукариот;
- Секвенирование транскриптомов;
- Секвенирование метагеномов;
- Секвенирование генов 16S рРНК.

