

## ВОЗМОЖНОСТИ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО ВЛИЯНИЯ НА МИКРОБИОТУ КИШЕЧНИКА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Курмангулов А. А., Вахромеева К. А., Дороднева Е. Ф.

*ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Тюмень, e-mail: diaamond@narod.ru*

---

Проведено открытое проспективное исследование влияния пищевых волокон в рамках компонентов диетического питания на функциональные характеристики микробиоты кишечника при метаболическом синдроме. Исследовались биохимические (копрологические) и хроматографические (короткоцепочные жирные кислоты в кале) показатели собственного и симбиотного пищеварения. Шестимесячное наблюдение за пациентами показало предпочтение выбора пищевого рациона с включением не менее 35 г/сутки пищевых волокон по сравнению с классической диетической моделью, основанных на принципах рационального питания. Статистически значительно улучшились антропометрические данные (масса тела, окружность талии), копрологические (рН кала, уровень йодофильных микроорганизмов) и хроматографических (общее содержание и спектр жирных кислот низкой молекулярной массы) в группе пациентов с метаболическим синдромом на фоне употребления, ежедневного употребления не менее 35 г/сутки пищевых волокон в составе рациона питания.

---

Ключевые слова: короткоцепочные жирные кислоты, метаболический синдром, микробиота кишечника, пищевые волокна, функциональное питание.

## OPPORTUNITIES OF NON-DRUG TREATMENT ON MICROBIOTA OF GUT IN METABOLIC SYNDROME

Kurmangulov A. A., Vahromeeva K. A., Dorodneva E. F.

*Tyumen State Medical University, Tyumen, e-mail: diaamond@narod.ru*

---

Conducted an open prospective study the effect of dietary fibers in the context of dietary components on the functional characteristics of the intestinal microbiota in metabolic syndrome. Were studied biochemical (scatological) and chromatographic (short-chain fatty acids in feces) indicators and own symbiotes digestion. Six-month monitoring of patients showed a preference for the choice of the diet with the inclusion of not less than 35 g/day dietary fibers compared to the classic diet model, based on the principles of a balanced diet. Statistically significantly improved anthropometric data (body weight, waist circumference), scatological (feces pH, level of microorganisms of jodofillies) and chromatographic (total content and spectrum of fatty acids of low molecular weight) in the group of patients with metabolic syndrome against the use of daily consumption of not less than 35 g/day of dietary fibers in the composition of the diet.

---

Keywords: short-chain fatty acids, metabolic syndrome, microbiota of gut, dietary fibers, functional food.

**Актуальность.** Развитие метаболического синдрома определяется внутренними и внешнесредовыми факторами, к числу которых, наряду с генетической предрасположенностью, возрастом, пищевым поведением, гиподинамией, курением [7,8], исследователи все чаще стали относить изменение функциональной активности микробиоты кишечника [2, 6]. Однако существующие методы исследования микроорганизмов кишечника посредством бактериального посева на питательные среды показали свою низкую диагностическую ценность [9]. Новая генерация некультуральных методов исследования, основанная на изучении стойких метаболитов микроорганизмов в кале, среди которых короткоцепочные жирные кислоты (КЖК) занимают особую роль, дает новые возможности количественной и качественной оценки микробиоты кишечника [3, 4]. Низкомолекулярные метаболиты микроорганизмов могут являться эффекторами, кофакторами и сигнальными

молекулами, регулирующими скорость и выраженность протекания метаболических реакций как в норме, так и при патологических процессах. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что изучение микробиоты кишечника при МС дает возможность для оценки дополнительных факторов этиологии, патогенеза данной патологии, а также разработки на этой основе современных программ диагностики и лечения МС. Появление продуктов питания с пищевыми волокнами (ПВ), являющимися пребиотиками для микроорганизмов [1], открывает новые возможности воздействия на микробиоту кишечника, что и определяет актуальность настоящего исследования.

**Целью** открытого контролируемого исследования было изучение немедикаментозного влияния на функциональную активность микробиоты кишечника у людей с МС.

**Материал и методы исследования.** Критерием включения в исследование явилось наличие диагноза МС, верифицированного на основании установления минимум трех из 5 нижеперечисленных критериев: центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин, повышенное артериальное давление (АД)  $\geq 130/85$  мм рт. ст.; повышение уровня триглицеридов  $\geq 1,7$  ммоль/л; снижение уровня липопротеины высокой плотности (у мужчин  $< 1,0$  ммоль/л, у женщин  $< 1,3$  ммоль/л); гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л). Критериями исключения из исследования явились: возраст старше 50 лет; острые воспалительные заболевания или обострение хронических заболеваний, симптоматические варианты артериальной гипертонии, заболевания соединительной ткани, онкологическая патология, острые кишечные инфекции и/или острые заболевания неизвестной этиологии с кишечной симптоматикой, перенесенные менее 3 месяцев назад, другие соматические заболевания в стадии декомпенсации, с неблагоприятным ближайшим прогнозом, эпизоды гипертермии за 3 месяца до исследования, неустановленной этиологии, лечение антимикробными препаратами в период за 3 месяца до исследования, отказ от участия в исследовании, предполагаемые затруднения последующего проспективного наблюдения.

В исследовании приняли 51 человек с МС, которые в соответствии с задачами работы была разделены на три группы. В 1-ой группе (n=18) проводилась коррекция веса путем диетической модели, основанной на классических принципах рационального питания. В качестве базы для модели брались Европейские клинические рекомендации по профилактике ССЗ (пересмотр 2012 г.) [5]. Во 2-ой группе (n=17) к указанной выше методике добавлялись компоненты функционального питания, которые по технологии создания можно было разделить на две группы продуктов. Первая группа была представлена продуктами, содержащими в нативном виде значительные количества ПВ. К ним относились

хлебобулочные изделия из муки грубого помола, крупы определенных сортов злаков (гречневая), некоторые виды овощей (горох, фасоль, капуста брюссельская, лук-порей, спаржа и др.) и фруктов (груша, слива, курага и др.), морские гидробионты. Вторая группа представляла собой продукты, дополнительно технологическим способом обогащенные ПВ (отруби, хлопья различных видов злаков). Продукты второй группы не относились ни к лекарственным препаратам, ни к биологически активным добавкам, были полностью безопасны и предназначены для употребления в качестве продуктов питания. Диетическая программа составлялась каждому пациенту отдельно на основании полученных первичных данных оценки потребления групп ПВ, при этом суточное содержание в рационе ПВ у каждого пациента доводилось до 35 г. Важным пунктом было соблюдение адекватного водного баланса с употреблением не менее 2 литров жидкости ежедневно. 3-ью группу (группа контроля) (n=16) составили исследуемые, по тем или иным причинам не прошедшие немедикаментозную коррекцию веса.

Исследуемые образцы фекалий подвергались макро- и микроскопическому, а также химическому исследованиям. Хроматографическое исследование КЖК в кале проводилось на газожидкостном хроматографе с изотермическим режимом работы (температура термостата 150 °С, температура испарителя и детектора 230 °С, газ-носитель – азот, с давлением на входе в колонку 1,8 атм., расход газа-носителя – 2мл/мин, воздуха 300 мл/мин, соотношение потоков газа-носителя на сброс и в колонку – 50:1). Время хроматографирования одной пробы составляло около 8 мин.

Протеолитическую активность микроорганизмов оценивали по сумме концентраций изокилот C4-C6 -  $\text{ИзоCn} \sum(\text{изоC4} + \text{изоC5} + \text{изоC6})$ , а также пропорции всех изокилот C4-C6 ко всем неразветвленным кислотам C4-C6 ( $\text{ИзоCn/Cn}$ ).

Для количественной оценки изменения окислительно-восстановительного баланса в полости кишечника рассчитывался анаэробный индекс (АИ) – отношение суммы концентраций (С) восстановленных кислот к менее восстановленным: Спропионовая+Смасляная/Суксусная.

Для изучения особенностей фактического питания использовался метод анализа общей полуколичественной оценки потребления групп пищевых продуктов, пищевых веществ и энергии с учетом особенностей питания населения России. В основе данного метода лежит метод ретроспективной регистрации количества, частоты и вида потребляемого продукта питания в течение предшествующего месяца, осуществляемое посредством заполнения формы-вопросника, включающего 67 видов продуктов и блюд с последующей обработкой результатов. Данный алгоритм позволил классифицировать обследуемых по характеру питания и величинам потребления основных групп пищевых

продуктов, в том числе и ПВ.

Все группы исследования были сопоставимы по основным медико-биологическим характеристикам и при проведении сравнительного анализа с применением критерия Манна – Уитни уровень  $p$  не принимал значений меньше 0,05. Период наблюдения составил 6 месяцев, по истечению которого проводилось повторное клинико-лабораторное обследование, включая развернутое копрологическое и хроматографическое исследование кала.

**Результаты исследования.** Анализ антропометрических и некоторых клинических данных полученных результатов с помощью критерия Вилкоксона показал статистически значимое динамическое снижение веса, индекса массы тела (ИМТ), ОТ, индекс окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ) в 1-ой и 2-ой группах исследования ( $p < 0,05$ ). При этом более выраженная динамика изменений антропометрических данных оказалась во 2-ой группе. Так, медиана веса в группе на функциональном питании снизилась с 98,7 до 90,6 кг ( $p < 0,01$ ), медиана ИМТ с 38,6 до 36,6 кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ), медиана ОТ с 108 до 103 см ( $p < 0,05$ ), медиана ОТ/ОБ с 1,09 до 1,03 ( $p < 0,01$ ), в группе на классической диетической модели медиана веса снизилась с 92,5 до 89 кг ( $p < 0,01$ ), медиана ИМТ с 38,48 до 36,86 кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ), медиана ОТ с 108 до 106 см ( $p < 0,001$ ), медиана ОТ/ОБ с 1,11 до 1,08 ( $p < 0,01$ ), Уровень АД (систолического и диастолического), а также частоты сердечных сокращений статистически значимо во всех группах исследования в динамике не изменялся ( $p > 0,05$ ).

Таблица 1

**Динамика данных копрологического исследования в зависимости от группы лечения, Ме [25–75 %]**

Показатель	Исходно			Через 6 месяцев		
	1 группа (n=18)	2 группа (n=16)	3 группа (n=17)	1 группа (n=18)	2 группа (n=16)	3 группа (n=17)
Консистенция и форма, тип по Бристольской шкале, тип	4,0 [4,0-4,0]	4,0 [3,0-4,0]	3,0 [4,0-4,0]	3,0 [3,0-4,0]	4,0 [3,0-4,0]	4,0 [4,0-4,0]
Реакция рН, ЕД (степень числа 10)	6,2 [6,0-6,5]	6,0 [5,7-6,4]	6,2 [6,0-6,4]	6,4 [6,1-6,6]*	6,4 [5,9-6,7]**	6,3 [6,0-6,6]
Жир нейтральный, ЕД	0,75 [0,0-2,0]	0,5 [0,0-2,0]	0,0 [0,0-1,0]	0,5 [0,0-1,0]	0,5 [0,0-1,0]	0,0 [0,0-1,0]
Жирные кислоты, ЕД	0,0 [0,0-1,0]	1,0 [0,0-2,0]	0,5 [0,0-1,0]	0,0 [0,0-1,0]	0,0 [0,0-1,5]	0,0 [0,0-1,0]
Соли жирных кислот, ЕД	1,5 [0,0-2,0]	1,0 [0,0-1,5]	1,0 [0,0-4,0]	1,0 [0,0-2,0]	0,5 [0,0-1,0]*	1,0 [0,0-1,0]
Растительная	0,75 [0,0-	0,5 [0,0-1,0]	0,5 [0,0-1,0]	0,5 [0,0-1,0]	0,5 [0,0-1,0]	0,5 [0,0-1,0]

клетчатка перевариваемая, ЕД	1,0]					
Растительная клетчатка неперевариваемая, ЕД	0,0 [0,0-2,0]	0,0 [0,0-2,0]	0,0 [0,0-0,0]	0,0 [0,0-2,0]	1,0 [0,0-3,0]**	0,0 [0,0-0,0]
Крахмал, ЕД	0,0 [0,0-1,0]	1,0 [0,0-2,0]	0,0 [0,0-1,0]	0,0 [0,0-1,0]	1,0 [0,0-1,0]	0,0 [0,0-1,0]
Йодофильные микроорганизмы, ЕД	0,0 [0,0-4,0]	1,0 [0,0-4,5]	2,0 [0,0-4,0]	0,0 [0,0-4,0]	0,0 [0,0-2,5]***	1,0 [0,0-3,5]

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с аналогичной группой в динамике, критерий Вилкоксона.

Динамика некоторых данных копрологического исследования в зависимости от группы лечения представлена в Таблице 1. Наиболее существенные изменения были установлены во 2-ой группе исследования: увеличение рН кала с 6,0 [5,7-6,4] до 6,4 [5,9-6,7] ( $p < 0,01$ ), снижение солей жирных кислот с 1,0 [0,0-1,5] ЕД до 0,5 [0,0-1,0] ЕД ( $p < 0,01$ ), снижение йодофильных организмов с 1,0 [0,0-4,5] ЕД до 0,0 [0,0-2,5] ЕД ( $p < 0,001$ ). В 3-ей группе копрологическое исследование не показало статистических значимых изменений по сравнению с исходными данными. В 1-ой группе статистически значимые изменения были установлены только в динамике показателя рН кала ( $p < 0,05$ ). Полученные данные могут свидетельствовать о том, что традиционная диетическая модель не может существенным образом влиять на микробиоту кишечника, а добавление пищевых волокон изменяет собственное и симбионтное пищеварение.

Таблица 2

**Динамика данных хроматографического исследования КЖК в кале в зависимости от группы лечения,  $M \pm SD$**

Показатель	Исходно			Через 6 месяцев		
	1 группа (n=18)	2 группа (n=16)	3 группа (n=17)	1 группа (n=18)	2 группа (n=16)	3 группа (n=17)
Общее содержание $\Sigma$ (С2+...С6), мг/г	4,99±2,26	4,800±2,24	4,568±2,15	5,157±2,1	6,791±2,76**	4,776±1,7
С2 (уксусная), ЕД	0,667±0,06	0,688±0,04	0,678±0,05	0,658±0,08	0,658±0,06*	0,675±0,04
С3 (пропионовая), ЕД	0,171±0,02	0,167±0,03	0,170±0,02	0,170±0,02	0,172±0,03	0,170±0,02
С4 (масляная), ЕД	0,162±0,05	0,145±0,02	0,152±0,04	0,173±0,07	0,170±0,04*	0,155±0,04

ЕД						
ИзоСп ∑(изоС4+изоС5+ изоС6), ЕД	0,074±0,03	0,064±0,02	0,074±0,03	0,071±0,02	0,034±0,02**	0,069±0,03
ИзоСп/Сп, ЕД	0,36±0,25	0,276±0,1	0,363±0,25	0,30±0,15	0,189±0,17	0,329±0,24
Анаэробный индекс (С2-С4), ЕД	(-) 0,509±0,133	(-) 0,458±0,088	(-) 0,481±0,10	(-) 0,549±0,24**	(-) 0,530±0,14***	(-) 0,487±0,09

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с аналогичной группой в динамике, критерий Вилкоксона.

Динамика данных хроматографического исследования КЖК в кале в зависимости от группы лечения представлена в Таблице 2. Наиболее существенные изменения были установлены во 2-ой группе исследования: статистически значимо увеличилась концентрация не только общего пула КЖК (С<sub>2</sub>+...С<sub>6</sub>) ( $p < 0,01$ ), но изменился и их профиль – уменьшение относительной концентрации уксусной кислоты (0,658±0,06 ЕД) при увеличении относительной концентрации масляной кислоты (0,170±0,04 ЕД) ( $p < 0,05$ ), относительная доля пропионовой кислоты не изменялась ( $p > 0,05$ ). Подобные изменения свидетельствуют о приближении концентрации и профиля КЖК к нормальным значениям, указанным в предыдущей главе диссертационной работы. Ни в 1-ой, ни в 3-ей группе общая концентрация КЖК и их профиль статистически значимо не изменялись ( $p > 0,05$ ). Также во 2-ой группе исследования статистически значимо ( $p < 0,01$ ) снизилась относительная концентрация суммы изокилот (изоС<sub>4</sub>+изоС<sub>5</sub>+изоС<sub>6</sub>), что свидетельствует о снижении в просвете кишечника микроорганизмов, обладающих протеолитическими свойствами.

Полученные данные хроматографического исследования КЖК в кале могут быть интерпретированы следующим образом: диетическая модель с включением элементов функционального питания (пищевых волокон) вызывает гораздо более существенные изменения по сравнению с классической диетой в концентрации и профиле КЖК, что свидетельствует об изменениях функциональной активности микробиоты кишечника, что в конечном итоге приводит к улучшению процессов симбионтного пищеварения. Благодаря комплексному воздействию пищевых волокон на спектр и активность микроорганизмов ЖКТ изменяются физиологические процессы не только в просвете кишечника, но и в организме в целом, что отражается в клинико-метаболических параметрах. ПВ, являясь энергетическим субстратом для представителей нормальной микробиоты кишечника, относятся к пребиотикам и оказывают специфическое действие на состав и активность микробиоты кишечника, а также позитивное действие на здоровье человека в целом.

**Заключение.** Шестимесячное наблюдение за пациентами с МС продемонстрировало наиболее значимое снижение антропометрических и улучшение метаболических параметров на фоне применения диетической модели с использованием продуктов функционального питания с ПВ. Включение в суточный рацион ПВ в количестве не менее 35 г/сутки приводило к улучшению функциональной активности микробиоты кишечника, проявляющегося статистически значимым увеличением рН кала, снижением содержания солей жирных кислот, йодофильных микроорганизмов, а также увеличением общего пула и изменением профиля КЖ, что, в общем итоге, предопределяет возможности использования пищевых волокон в рамках комплексных программ по лечению и профилактики МС.

### Список литературы

1. Белобородова Н. В. Интеграция метаболизма человека и его микробиома при критических состояниях // Общая реаниматология. – 2012. – Т. VIII, № 4. – С. 42–54.
2. Борщев Ю. Ю., Ермоленко Е. И. Метаболический синдром и микроэкология кишечника // Трансляционная медицина. – 2014. – № 1. – С. 19-28.
3. Егшатын Л. В., Ткачева О. Н., Кафарская Л. И. Изменения кишечной микрофлоры, ассоциированный с возрастом и образом жизни // Ожирение и метаболизм. – 2015. – № 12(2). – С. 3-9.
4. Курмангулов А. А., Дороднева Е. Ф., Исакова Д. Н. Особенности пищеварения в кишечнике у людей с метаболическим синдромом // Медицинская наука и образование Урала. – 2015. – № 1. – С. 119-123.
5. Рекомендации Европейского Общества Кардиологов (пересмотр 2012 г.) // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 4(96), приложение 2. – С. 1-84.
6. Ситкин С. И. Метаболом сыворотки крови и микробиота кишечника при язвенном колите и целиакии // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2014. – Т. 6, № 3. – С. 12-22.
7. Сметанина С. А., Суплотова Л. А. Табакокурение как модифицируемый фактор риска развития метаболических нарушений у женщин репродуктивного возраста при ожирении // Терапевт. – 2014. – № 10. – С. 10–14.
8. Суплотова Л. А., Сметанина С. А., Мурычева К. А. Клинико-метаболические и молекулярно-генетические ассоциации у женщин репродуктивного возраста при инсулинорезистентности, ожирении и метаболическом синдроме // Медицинская наука и образование Урала. – 2013. – № 2 (74). – С. 84–87.

9. Siezen R. J., Kleerebezem M. The human gut microbiome: are we our enterotypes? // *Microbial Biotechnology*. – 2011. – № 4(5). – P. 550–3.