



Представлено Інститутом мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України на здобуття Національної премії України імені Бориса Патона 2024 року

***КОРЕКЦІЯ МІКРОБІОМУ ТА
ПЕРСОНІФІКОВАНА РЕАБІЛІТАЦІЯ У
ВІЙСЬКОВИЙ ТА МИРНИЙ ЧАС***

АВТОРИ РОБОТИ:

1. **Сафронова Лариса Анатоліївна**, доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, заступник директора з наукової роботи Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України;
2. **Фоміна Марина Олександрівна**, доктор біологічних наук, старший дослідник, провідний науковий співробітник відділу фізіології промислових мікроорганізмів Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України;
3. **Кривцова Марина Валеріївна**, доктор біологічних наук, професор, старший науковий співробітник відділу проблем інтерферону та імуномодуляторів Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України;
4. **Гармашева Інна Леонтіївна**, кандидат біологічних наук, старший дослідник, старший науковий співробітник відділу фізіології промислових мікроорганізмів Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України;
5. **Бабенко Лідія Павлівна**, кандидат біологічних наук, старший дослідник;
6. **Бубнов Ростислав Володимирович**, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу проблем інтерферону та імуномодуляторів Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України;
7. **Біла Вікторія Володимирівна**, кандидат медичних наук, директор КНП «Перинатальний центр м. Києва»;
8. **Демченко Ольга Миколаївна**, кандидат медичних наук, завідувачка відділу інфекційного контролю КНП «Перинатальний центр м. Києва»

АКТУАЛЬНІСТЬ РОБОТИ

- Мікробіом має величезний вплив на здоров'я та розвиток численних захворювань людини та тварин. Кишковий мікробіом відіграє найбільш вагомую роль для організму господаря як в нормі, так і при патології, допомагаючи контролювати травлення, підтримуючи імунний гомеостаз, енергетичний метаболізм та багато інших аспектів здоров'я. Існують численні докази того, що розвиток багатьох імуноопосередкованих, метаболічних і неврологічних захворювань пов'язані зі змінами складу та функцій кишкової мікробіоти, тобто дисбактеріозом.
- Впровадження інноваційних підходів до корекції мікробіому є особливо актуальним в умовах військового часу, що спричинено також нагальною потребою попередження трансформації мікробіому у напрямку домінування патогенних мікроорганізмів з високим рівнем антибіотикорезистентності.
- Надзвичайно актуальними сьогодні є розроблення та впровадження в медичну практику широкого спектру мікробіота-асоційованих маркерів для стратифікації пацієнтів на основі фенотипових даних, а також індивідуалізованого протоколу терапії пробіотиками для корекції мікробіому, з урахуванням характеристик пацієнта та супутніх захворювань, в тому числі набутих за період участі в бойових діях, що є основою персоналізованого лікування різних патологічних станів.
- Персоналізована реабілітація та корекція мікробіому є важливим підходом до оздоровлення організму, який базується на розумінні фізіологічних особливостей пацієнтів та їхнього мікробіому. Ці стратегії можуть у значній мірі забезпечити оптимальні умови для швидкого відновлення військовослужбовців.

Мета роботи

Метою роботи є вивчення ролі мікробіому в розвитку різних захворювань та розроблення сучасних методів його корекції для персоналізованого лікування та реабілітації пацієнтів у військовий та мирний час

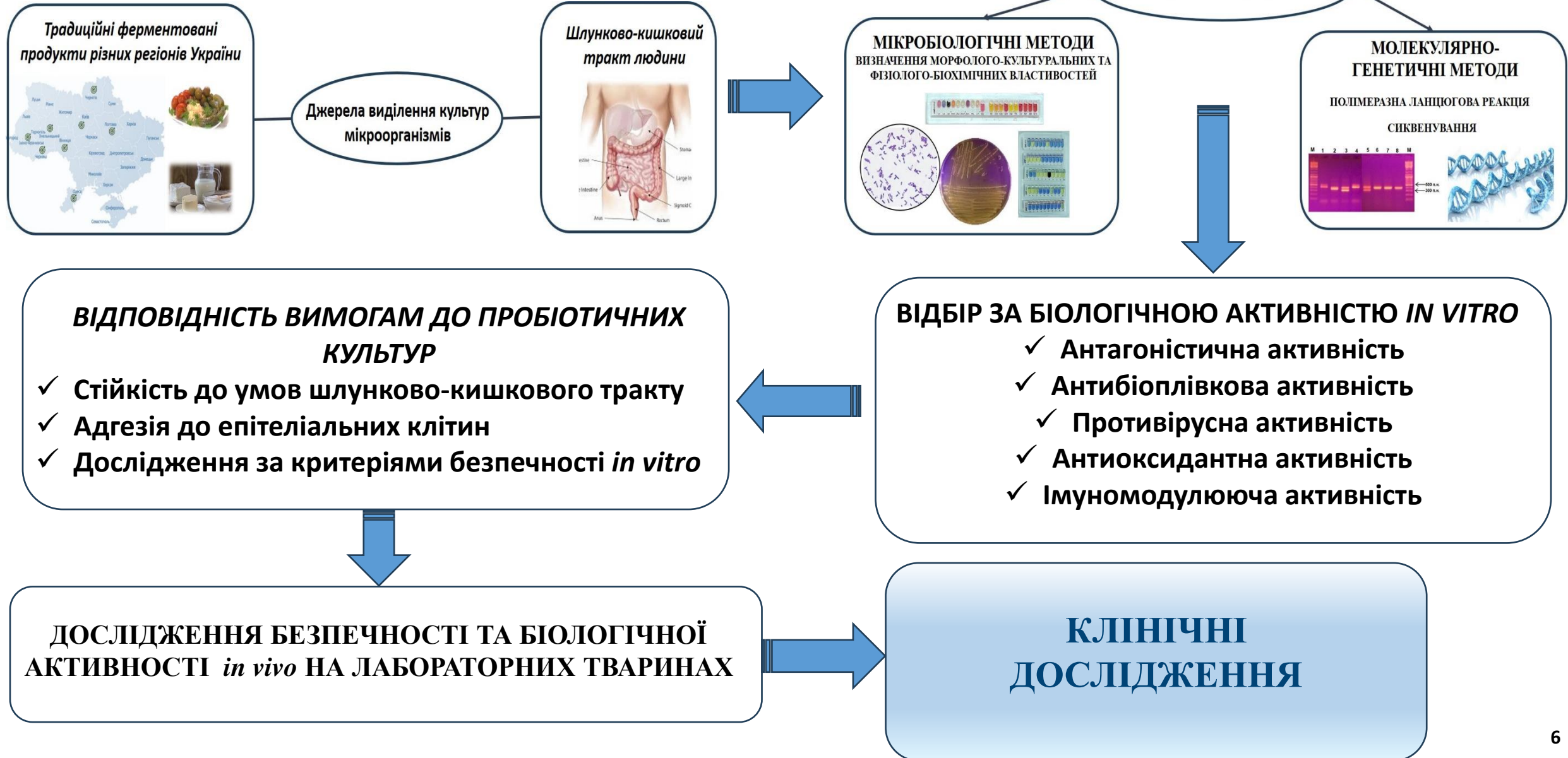
НАУКОВА НОВИЗНА (I)

- ❖ Для корекції мікробіому створено пул таксономічно різноманітних пробіотичних штамів мікроорганізмів, сучасне систематичне положення та біологічні властивості яких встановлено за використання новітніх мікробіологічних, біохімічних і молекулярно-генетичних методів.
- ❖ Обґрунтовано і експериментально доведено комплексний підхід до розробки основ ефективної взаємодії пробіотиків з макроорганізмом, що базується на безпечності препаратів і антимікробній, біосинтетичній, імуномодулювальній активностях штамів мікроорганізмів, що є їх основою.
- ❖ Розроблено стратегію застосування антимікробних засобів для корекції факультативної мікробіоти ротової порожнини з метою подолання медикаментозної стійкості мікроорганізмів та підвищення ефективності лікування. Створено нові підходи до лікування інфекційно-запальних захворювань сечостатевої системи шляхом використання пробіотичних та імуномодулювальних засобів.
- ❖ Отримано нові дані щодо високого потенціалу пробіотиків та пребіотиків у лікуванні та профілактиці різних захворювань. Встановлено нові можливості корекції мікробіому для поліпшення здоров'я та інноваційні підходи до персоніфікованої медицини та реабілітації поранених військових. На основі отриманих результатів досліджень, які виходять за межі стандартних уявлень про застосування пробіотиків, запропоновано нові підходи до трансляції результатів біологічних досліджень.

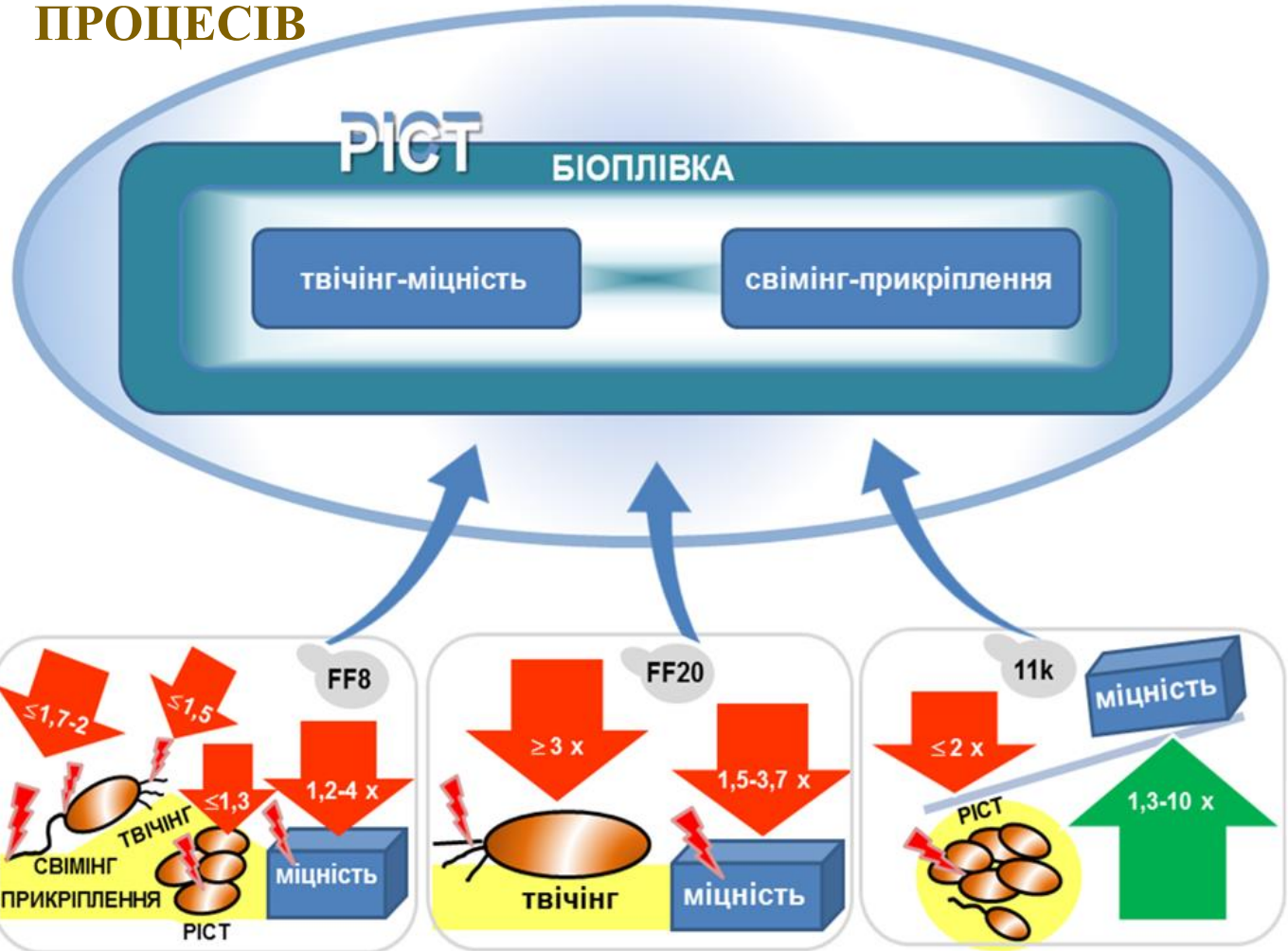
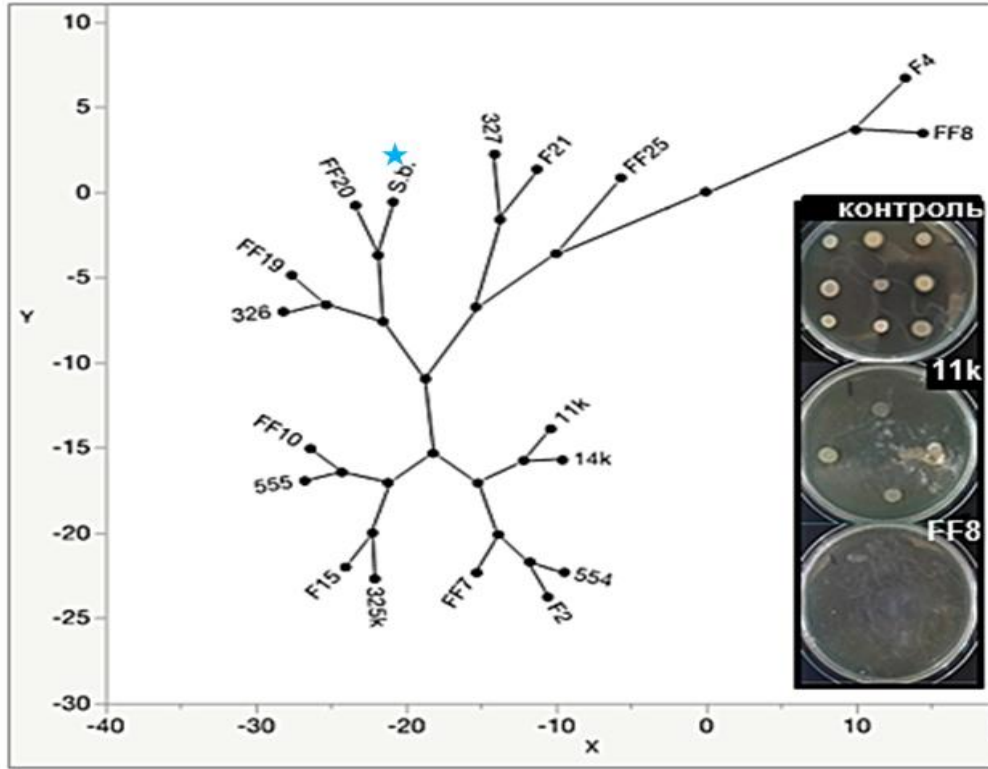
НАУКОВА НОВИЗНА (II)

- ❖ Обґрунтовано доцільність використання пробіотиків як ефективного засобу лікування не лише у шлунково-кишковому тракті, але і в інших системах організму, таких як уrogenітальна, дихальна, імунна, серцево-судинна та нервова, що відкриває сучасні перспективи у застосуванні пробіотиків у медицині та ветеринарії.
- ❖ Показана ефективність персоніфікованого лікування пробіотиками різних медичних сценаріїв від метаболічних порушень до реабілітації військових. Розроблено широкий спектр мікробіота-асоційованих маркерів для стратифікації пацієнтів на основі фенотипових даних, що є основою персоніфікованого лікування різних захворювань. Одним з пріоритетних досягнень роботи на світовому рівні є створення холістичної концепції "Персоніфікована реабілітація поранених військових на різних етапах", яка охоплює фізичний, психологічний та біологічний аспекти. Комплексна реабілітація військових включає застосування пробіотиків разом з нейром'язовою реабілітацією на основі прецизійних втручань.
- ❖ Розроблено інноваційні підходи до персоніфікованої реабілітації пацієнтів, які об'єднують новітні методи, такі як таргетні ультразвук-керовані втручання та індивідуалізована терапія пробіотиками
- ❖ Розроблений комплексний індивідуалізований протокол терапії пробіотиками, що враховує фенотип господаря і бере до уваги інші характеристики пацієнта та супутні захворювання, що отримані за бойових умов.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ВІДБОРУ ШТАМІВ МІКРООРГАНІЗМІВ З ПРОБІОТИЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ



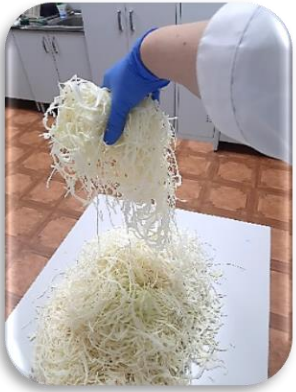
АНТИМІКРОБНА ТА АНТИБІОПЛІВКОТВІРНА АКТИВНІСТЬ САХАРОМЦЕТНИХ ДРІЖДЖІВ ЩОДО ПСЕВДОМОНАД - РОЗПОВСЮДЖЕНИХ АГЕНТІВ ГНІЙНИХ І ЗАПАЛЬНИХ РАНОВИХ ПРОЦЕСІВ



Ієрархічна кластеризація антагоністичної активності дріжджового супернатанту до представників *Pseudomonas* spp. На дендрограмі наведено коди дріжджових штамів, зіркою позначено комерційний штам *S. boulardii* [препарат «Ентерол 250»], наведений як контроль пробіотичного штаму дріжджів. На фото – пригнічення росту бактерій штамами дріжджів *S. cerevisiae* 11k та *K. marxianus* FF8 при застосуванні дот-тесту

Вплив модельних дріжджів *K. marxianus* FF8, *S. uvarum* FF20 і *S. cerevisiae* 11k на агрегативну поведінку псевдомонад *P. aeruginosa* PA01 та *P. fluorescens* SBW25 VM і WS. На стрілках показано, у скільки разів дріжджі змінюють показники агрегативної поведінки бактерій; червоними стрілками донизу показано пригнічення показників, а зеленою стрілкою вгору – їх підвищення

БАКТЕРІАЛЬНИЙ ПРЕПАРАТ «ЛАКТОКАП» ДЛЯ ФЕРМЕНТУВАННЯ ОВОЧЕВОЇ СИРОВИНИ



На основі біологічно-активних штамів *Lactobacillus plantarum* розроблено закваску «ЛактоКап» для ферментування овочевої сировини. Використання біологічно-активних заквасочних культур *L. plantarum* для ферментування овочів сприяє покращенню якості кінцевого продукту за рахунок швидкого зниження рН і зменшення кількості сторонньої мікробіоти. Завдяки наявності пробіотичних властивостей, використання даних культур дозволяє отримувати функціональні ферментовані продукти з підвищеною корисністю для організму людини.

СХЕМА ПОСЛІДОВОГО ВІДБОРУ КУЛЬТУР МОЛОЧНОКИСЛИХ БАКТЕРІЙ



За ліцензією бактеріальний препарат «ЛактоКап» використовується компанією «Латура» (Lature s.r.o. Чеська Республіка) для виготовлення квашеної капусти та пробіотичного напою на основі соку з квашеної капусти і моркви

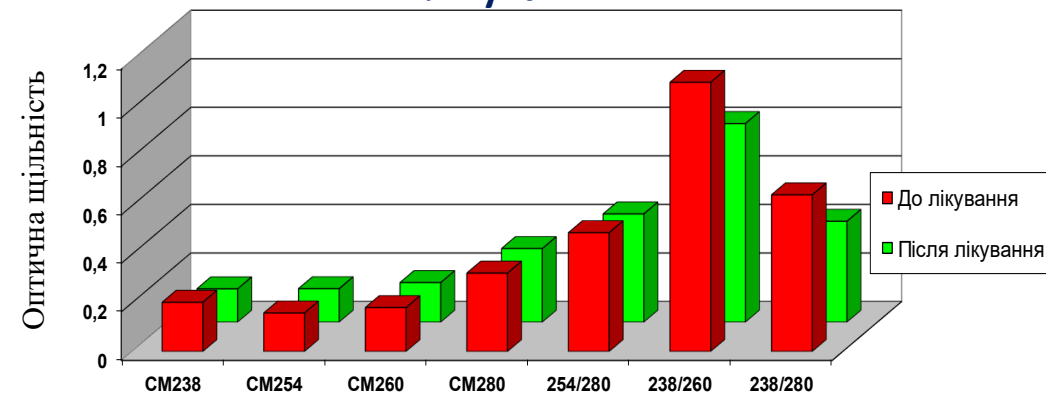


Впроваджено у виробництво препарат Субалін

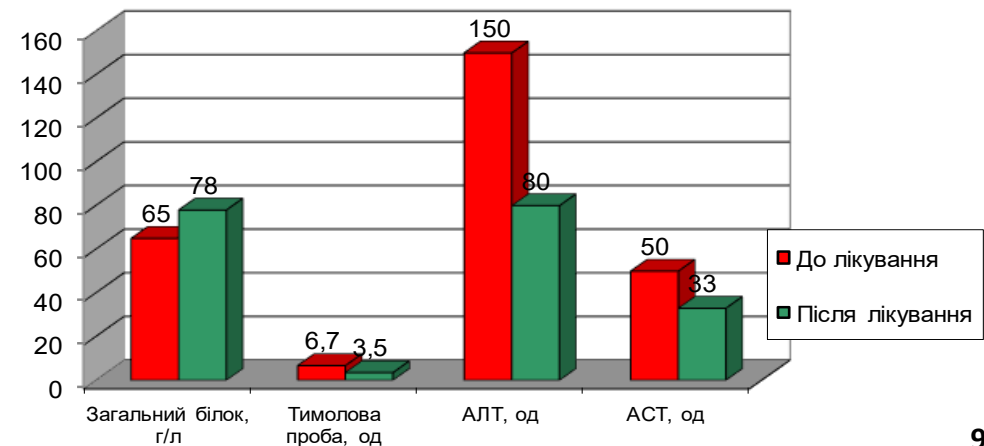


- Впроваджено у виробництво препарат Субалін (ПраТ «Біофарма», м. Київ).
- Обґрунтовано застосування Субаліну для корекції синдрому ендогенної інтоксикації при лікуванні дітей із хронічним гепатитом. Препарат сприяє відновленню складу кишкової мікробіоти і процесів детоксикації в організмі, що призводить до зменшення вмісту молекул середньої маси у сироватці крові.
- Встановлено доцільність призначення Субаліну для комплексного імунореабілітаційного лікування хворих з хронічною обструктивною хворобою легень (патент України № 58706 від 06.09.2010).

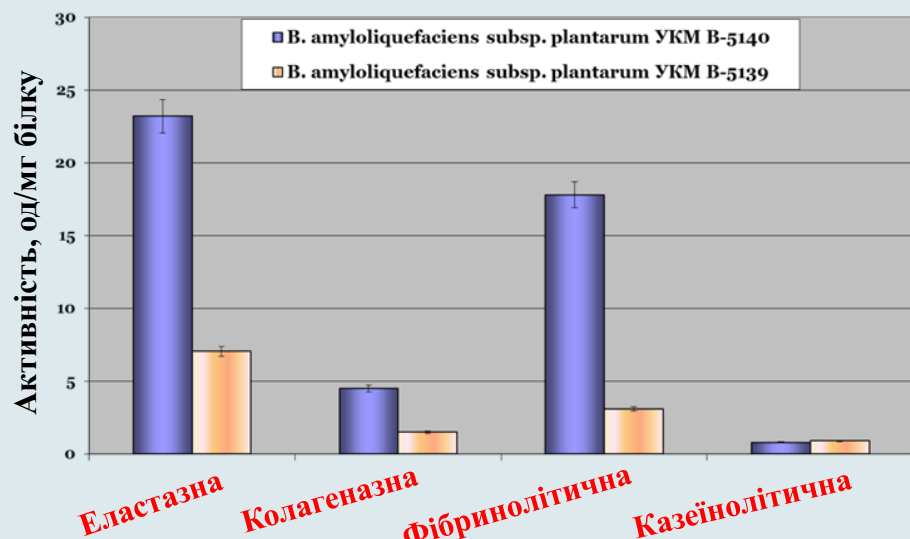
Вплив Субаліну на рівень молекул середньої маси у сироватці крові хворих на гепатит у процесі лікування



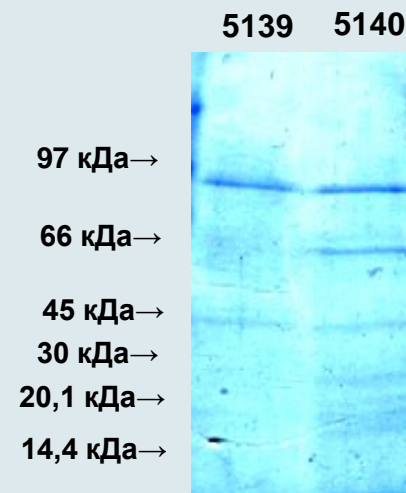
Вплив Субаліну на біохімічні показники сироватки крові хворих на гепатит



Спектр протеолітичних активностей комплексних ферментних препаратів



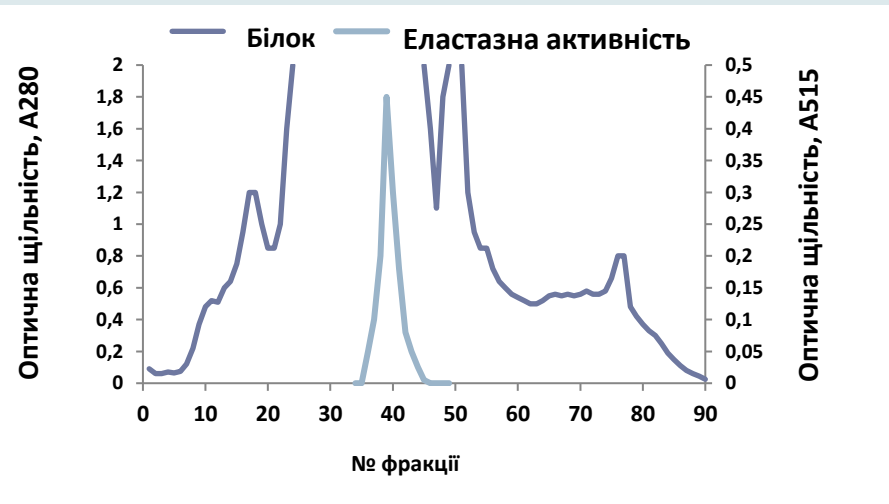
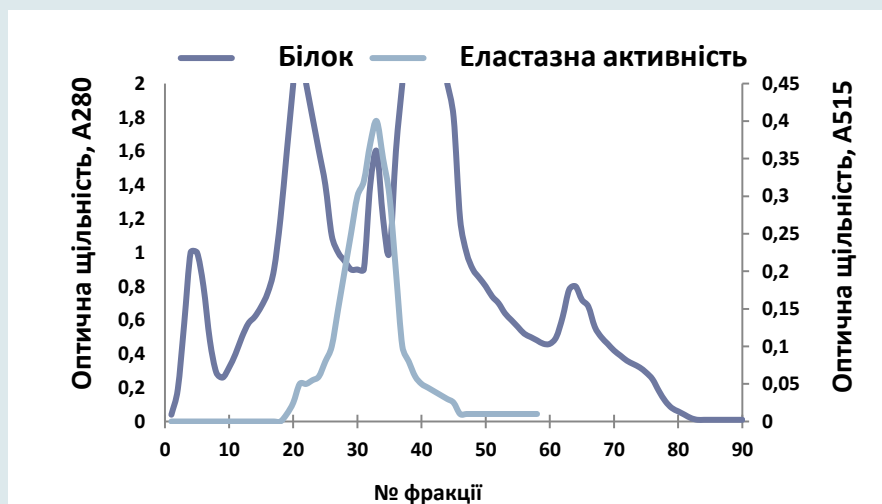
Електрофореграми комплексних ферментних препаратів



Профілі елюції комплексних ферментних препаратів на TSK HW-55

B. amyloliquefaciens ssp. *plantarum* УКМ В-5140

B. amyloliquefaciens ssp. *plantarum* УКМ В-5139



❖ За гідроліз білків відповідає одна протеаза широкої субстратної специфічності

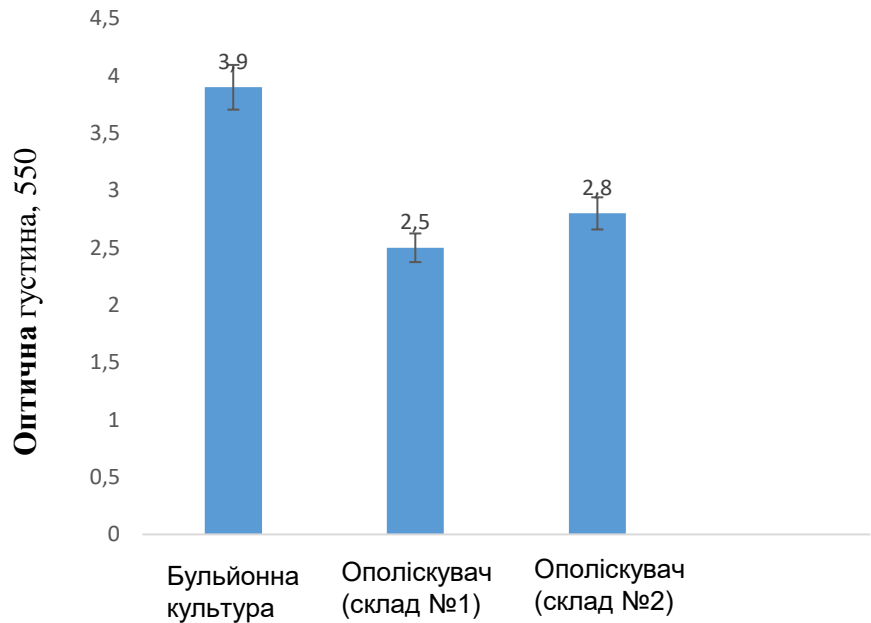
РОЗРОБЛЕНО СЕРІЮ ЗАСОБІВ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ МІКРОБІОМУ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ З КОМПЛЕКСНОЮ (АДИТИВНОЮ) АНТИМІКРОБНОЮ, АНТИБІОПЛІВКОТВІРНОЮ ТА АНТИОКСИДАНТНОЮ АКТИВНІСТЮ З ВРАХУВАННЯМ ДОМІНУЮЧИХ ПРЕДСТАВНИКІВ СКЛАДУ МІКРОБІОТИ

МВ



PLANTA-ORA-SEPT

Серія лікувально-гігієнічних засобів догляду за ротовою порожниною при пародонтиті з урахуванням особливостей мікробіоти



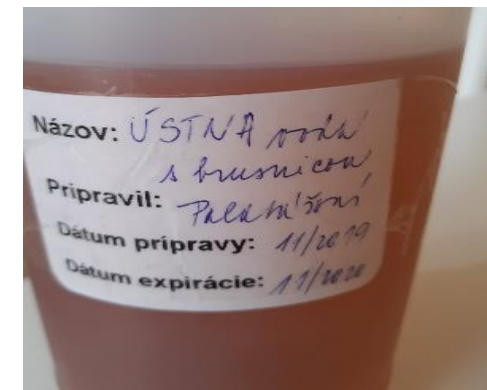
Антибіоплівкотвірна активність засобів догляду за ротовою порожниною на основі фітокомпозицій

Засіб на основі фітокомпозиції № 1

(екстракти + композиція із 2-х ефірних олій) може бути застосований в умовах вищої персистенції умовно-патогенних мікроорганізмів, в тому числі асоціацій бактерій роду *Staphylococcus*, мікроскопічних грибів роду *Candida* та бактерій родини *Enterobacteriaceae*.

Засіб на основі фітокомпозиції № 2

(екстракти + 4 ефірні олії) володіє виразною здатністю пригнічувати ріст пародонтопатогенних мікроорганізмів

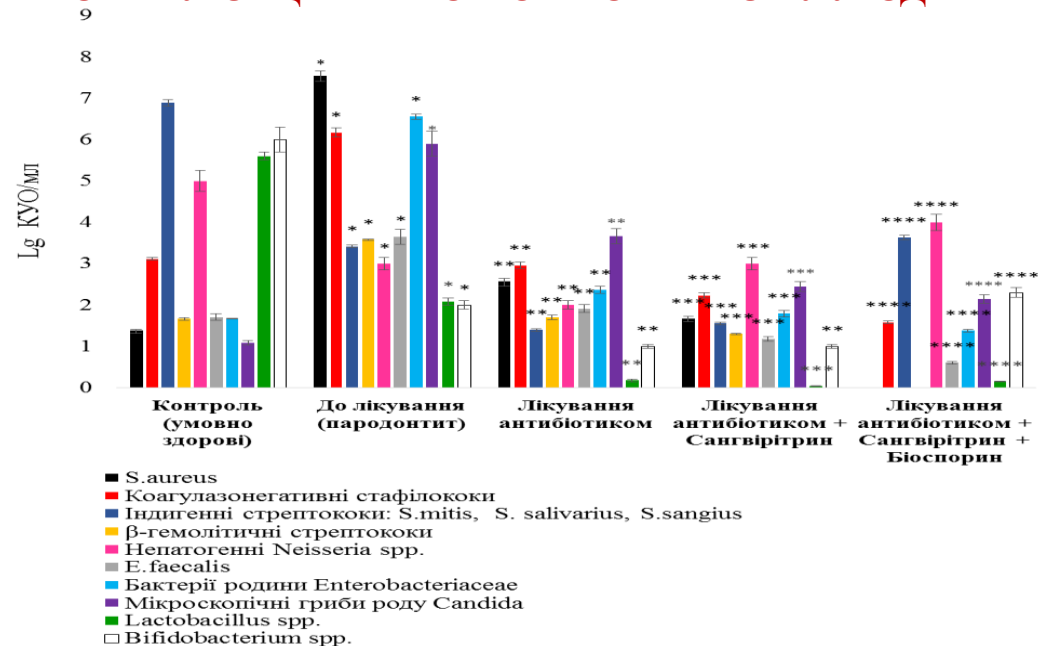


КОРЕКЦІЯ МІКРОБІОТИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ПРИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ПАРОДОНТУ З УРАХУВАННЯМ СКЛАДУ ТА ЧУТЛИВОСТІ ДОМІНУЮЧИХ МІКРОБНИХ АСОЦІАЦІЙ ДО АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ, ФІТОПРЕПАРАТІВ ТА ПРОБІОТИКІВ

Запропонований підхід включає:

- ✓ виділення домінуючих анаеробних пародонтопатогенних та умовно патогенних асоціацій у складі мікробіоти ротової порожнини;
- ✓ вивчення чутливості ізолятів до антибіотиків, фіто- та антисептиків;
- ✓ спостереження за динамікою та стабілізацією спектру мікробіоти при використанні фітосептиків та пробіотиків із відповідною антагоністичною активністю;
- ✓ застосування засобів догляду за ротовою порожниною на основі фітоекстрактів з урахуванням балансу мікробіоти ротової порожнини та базового захворювання.

РОЗРОБЛЕНО МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ДО ІНТЕРВАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ФІТОСЕПТИКІВ ТА ПРОБІОТИКІВ ДЛЯ НОРМАЛІЗАЦІЇ МІКРОБІОТИ ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ



Ефективність використання комплексної корекції мікробіоти ротової порожнини при пародонтиті з використанням комбінації фітосептика та пробіотика

РОЗРОБЛЕНО КОМПОЗИЦІЮ ФІТОЕКСТРАКТ+ПРОБІОТИК

- ❖ Композиція інгредієнтів фітобіотику Vitis-lact включає суміш екстрактів листків та плодів брусниці та пробіотичний штам *Lactobacillus plantarum* 77/5.
- ❖ Свідectvo про первісне депонування штаму мікроорганізму в Депозитарії Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України



ЛІКУВАЛЬНА ТА АНТИМІКРОБНА ДІЯ БАКТЕРІЙ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ВАГІНІТУ У МИШЕЙ ЛІНІ BALB/C

ЛІКУВАЛЬНА ДІЯ:

- ✓ зникали візуальні клінічні ознаки інфекційно-запального процесу в піхві
- ✓ нормалізувалась цитоморфологічна структура тканини стінки піхви

АНТИМІРОБНА ДІЯ:

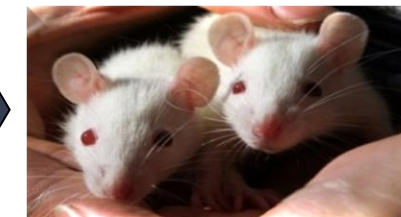
- ✓ штамозалежна прискорена елімінація патогенів із сечостатевої системи, нирок та кишечника
- ✓ збільшення кількості лакто- та біфідобактерій
- ✓ нормалізація кількості умовно-патогенних мікроорганізмів

Антимікробна дія ефективніша у:

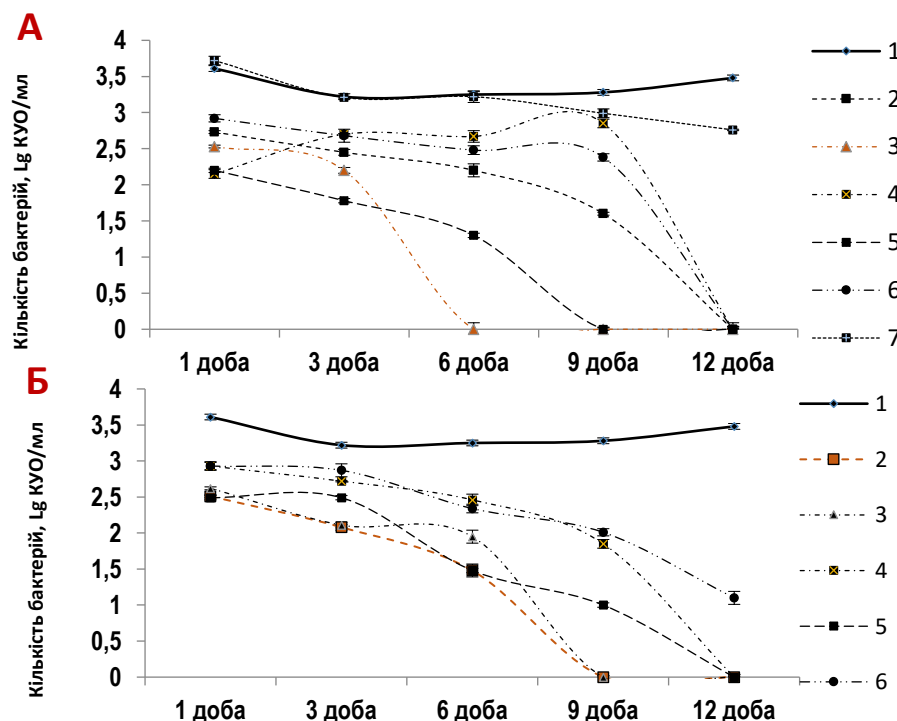
- ☐штаму *L. casei* IMB B-7280
- ☐композиції B-7280 - VKL - VKB

Моделювання інфекції:

одноразове введення у піхву *Staphylococcus aureus* 8325-4 у дозі 5×10^7 кл. на тварину



Лікувальна схема: пробіотичні бактерії вводили після інфікування щодоби протягом 7 днів у кількості 1×10^6 кл. на тварину (у піхву або у піхву та *per os*).



Елімінація *S. aureus* 8325-4 із піхви інфікованих мишей

А

1. Контроль інфекції
2. B-7279
3. **B-7280**
4. VKL
5. VKB
6. B-7281
7. Лабілакт

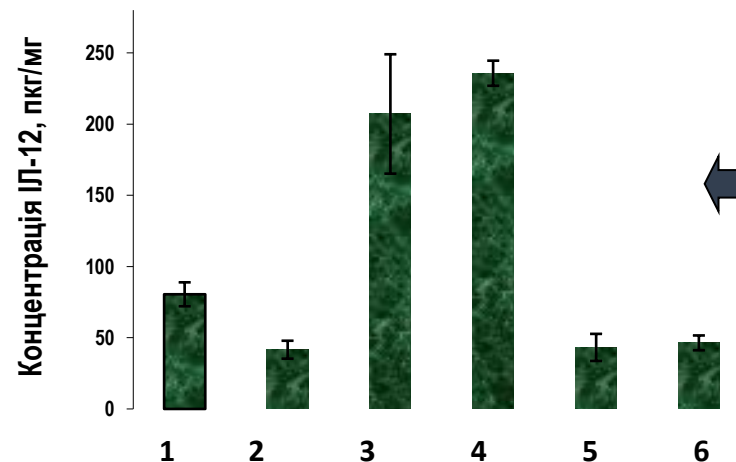
Б

1. Контроль інфекції
2. **B-7280 - VKL - VKB**
3. B-7280 - VKL - B-7279
4. B-7279 - VKL - VKB
5. B-7280 - VKB - B-7279
6. B-7280 - VKB - VKL - B-7279

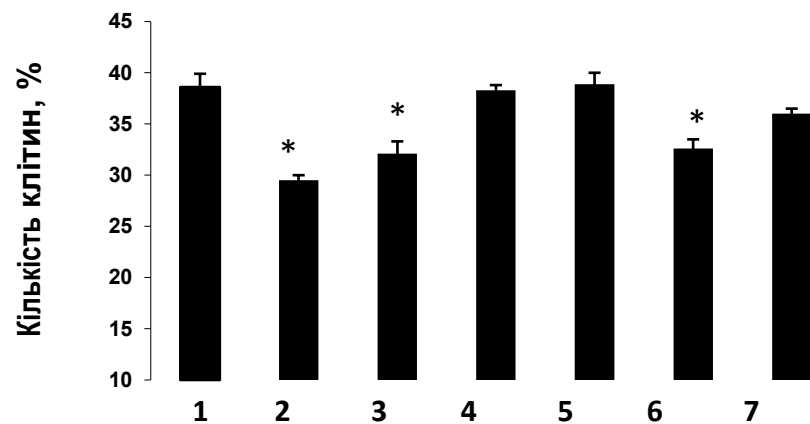
ІМУНОМОДУЛЮВАЛЬНА ТА ПРОТИЗАПАЛЬНА ДІЯ БАКТЕРІЙ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ВАГІНІТУ

Підтвердження імуномодулювальної та протизапальної дії:

- ✓ нормалізація показників вродженого та набутого імунітету
- ✓ зменшення запалення та балансування Th1/Th2 імунної відповіді шляхом зміни продукції інтерферонів- γ , ІЛ-4, -12, ФНП- α



Продукція ІЛ-12 макрофагами на 1 добу спостереження ($M \pm m$)
 1 – інтактні миші,
 2- інфіковані миші; інфіковані миші, яким вводили штамп В-7279 (3), штамп В-7280 у піхву (4) або у піхву та перорально (5), чи композицію В-7280-VKL-VKB (6)



Кількість CD4+ Т-лімфоцитів у селезінці інфікованих мишей на 3 добу спостереження

1 – інтактні миші, 2- інфіковані миші; інфіковані миші, яким вводили штамп В-7279 (3), В-7280 (4), VKL (5), VKB (6) або композицію В-7280-VKL-VKB (7)

Рівень цитокінів у сироватці крові інфікованих мишей, які отримували пробіотичні бактерії на 3 добу спостереження

Групи мишей	Концентрація цитокінів, пкг/мл		
	ІЛ-12	ІФН- γ	ІЛ-4
Інтактні	2648,5 \pm 113,1	6,6 \pm 1,1	3,5 \pm 0,9
Інфіковані	1373,7 \pm 99,0*	8,7 \pm 2,4	8,7 \pm 0,7*
В-7280 (у піхву)	2397,2 \pm 73,2*	21,3 \pm 1,3*	11,8 \pm 1,1*
В-7280 (у піхву та <i>per os</i>)	2205,0 \pm 99,8*	8,4 \pm 1,0	7,9 \pm 1,5*
В-7279 (у піхву)	2591,4 \pm 82,2*	5,2 \pm 1,0	4,6 \pm 0,8*
В-7280-VKL-VKB (у піхву)	2349,9 \pm 83,1*	5,7 \pm 1,5	5,2 \pm 1,7

* (P < 0,05). - різниця порівняно з показниками інтактних мишей .

• (P < 0,05) - різниця порівняно з мишами, які не отримували пробіотичні штами

РОЗРОБЛЕНО КАПСУЛЬНУ ФОРМУ ПРОБІОТИКА ДІАЛАК ТА СУПОЗИТОРІЇ ЗІ ШТАМОМ *L. casei* IMB B-7280



Діюча речовина: *Lactobacillus casei* IMB B-7280.

Основні біологічні властивості: молочнокислі бактерії, що входять до складу пробіотика, ефективно знижують, рівень холестерину в крові та впливають на імунну систему: активують фактори вродженого імунітету, а також продукцію інтерферонів й інших цитокінів, здатних підвищувати опірність організму до інфекційних та інших хвороб. Мають високу антагоністичну активність відносно патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів:.

Показання для застосування: відновлення складу мікробіоти шлунково-кишкового тракту та піхви, нормалізація обміну речовин, покращення показників імунореактивності організму.

ПРОФІЛАКТИЧНА ТА ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОБІОТИКІВ ПРИ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ У ХВОРИХ ЛЮДЕЙ

ОБСТЕЖЕНО ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ($32,5 \pm 13,5$ РОКІВ)

- 1 • 30 хворих жінок з дисбіозом піхви
- 2 • 10 хворих жінок з вагінозом
- 3 • 10 клінічно здорових жінок

СХЕМА ПРОБІОТИКОТЕРАПІЇ

Хворі жінки отримували протягом 10 днів один раз на добу одночасно :

- ✓ супозиторії зі штамом *L. casei* IMB B-7280 вагінально
- ✓ пробіотик капсульної форми перорально



ПРОФІЛАКТИЧНИЙ ТА ЛІКУВАЛЬНИЙ ЕФЕКТ ПІДТВЕРДЖУВАВСЯ

- ✓ зникненням клінічних ознак захворювання
- ✓ нормалізацією цитологічних показників
- ✓ відновленням до норми кількості бактерій роду *Lactobacillus* spp. і *Bifidobacterium* spp. у піхві
- ✓ суттєвим зменшенням кількості умовно-патогенних мікроорганізмів або їх повне зникнення у піхві
- ✓ покращення стану системи імунітету

ВПРОВАДЖЕННЯ ПЕРСОНІФІКОВАНОГО ПІДХОДУ ДО ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ ПАПІЛОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ТА АСОЦІЙОВАНИХ З НЕЮ ПЕРЕДПУХЛИННИХ І ПУХЛИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

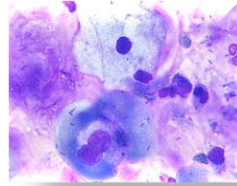
ХВОРИ З ЦЕРВІКАЛЬНИМИ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНИМИ НЕОПЛАЗІЯМИ I СТУПЕНЯ

Ідентифіковано: ВПЛ-16, -18, 33-45, -56

Виявлено: плоску та мікропапілярну кондилому

У цитологічних препаратах: койлоцити, двоядерні клітини, дискераціоцити, симпласти і незмінені епітеліоцити

У гістологічних препаратах: койлоцити, дискераціоцити



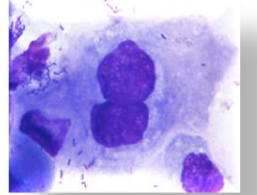
ХВОРИ З ЦЕРВІКАЛЬНИМИ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНИМИ НЕОПЛАЗІЯМИ II СТУПЕНЯ

Ідентифіковано: ВПЛ-16, -18, -31, -35, -45, -56, -58

Виявлено: плоску та мікропапілярну кондилому

У цитологічних препаратах: койлоцити з ознаками атипії, дво- та багатоядерні клітини з гігантськими ядрами, дискераціоцити, нормальні епітеліоцити

У гістологічних препаратах: койлоцитарна атипія, патологічні мітози



У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ПАПІЛОМАВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ РЕКОМЕНДОВАНО ЗАСТОСОВУВАТИ ПРЕПАРАТИ ІНТЕРФЕРОНІВ ТА/АБО ЇХ ІНДУКТОРИ ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ СУПУТНИХ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ, А ТАКОЖ ПРОВЕДЕННЯ ЛОКАЛЬНОЇ ЦИТОСТАТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ТА ДЕСТРУКТИВНОГО ВТРУЧАННЯ

ДІАГНОЗ

СХЕМА КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ

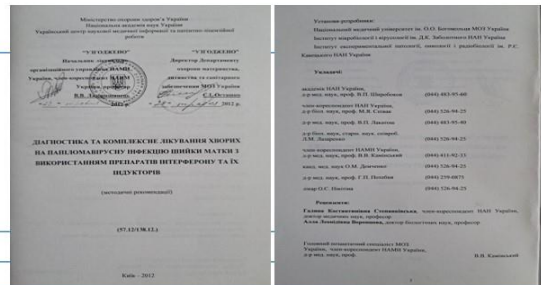
Диспластичні процеси шийки матки, асоційовані з вірусами папіломи людини (локальні ураження):

- До проведення кріохірургічного лікування у піхву вводять свічки Кіпферон по 1 свічці 2 рази на добу (1 свічка містить ІФН- α_2 500 000 МЕ та імуноглобуліни класу G, A, M) протягом 10 діб

ЦІН II та ЦІН II

- Після кріодеструкції призначають Аміксин за схемою: 0,25 г першого дня (1 таблетка), а потім через 48 год по 0,25 г

- Як протизапальну терапію в післяопераційному періоді застосовували вагінальні таблетки "Неопенотран"



ПРОБІОТИКИ ТА ПРЕБІОТИКИ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ

Створено метод моделювання біологічних процесів та патологій із застосування УЗД на щурах та мишах:

- модель ожиріння гіпоталамічного генезу та дієт-індукованого ожиріння,
- ниркової недостатності,
- ураження печінки
- серцевої недостатності на щурах;
- вдосконалено спосіб дослідження репродуктивної та уrogenітальної системи на тваринних моделях.

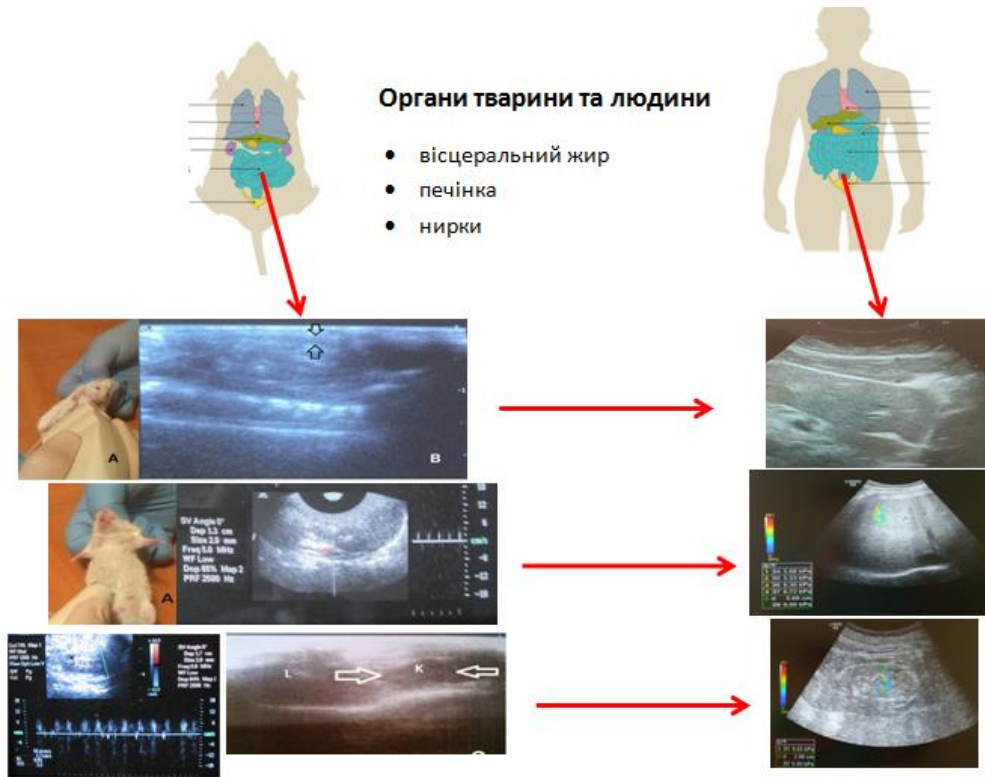
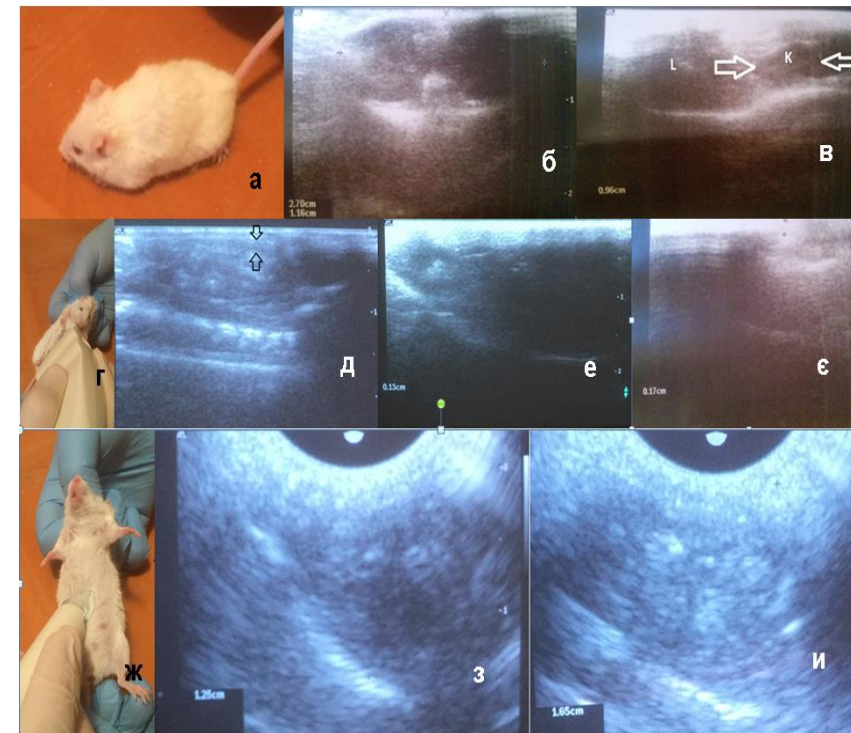
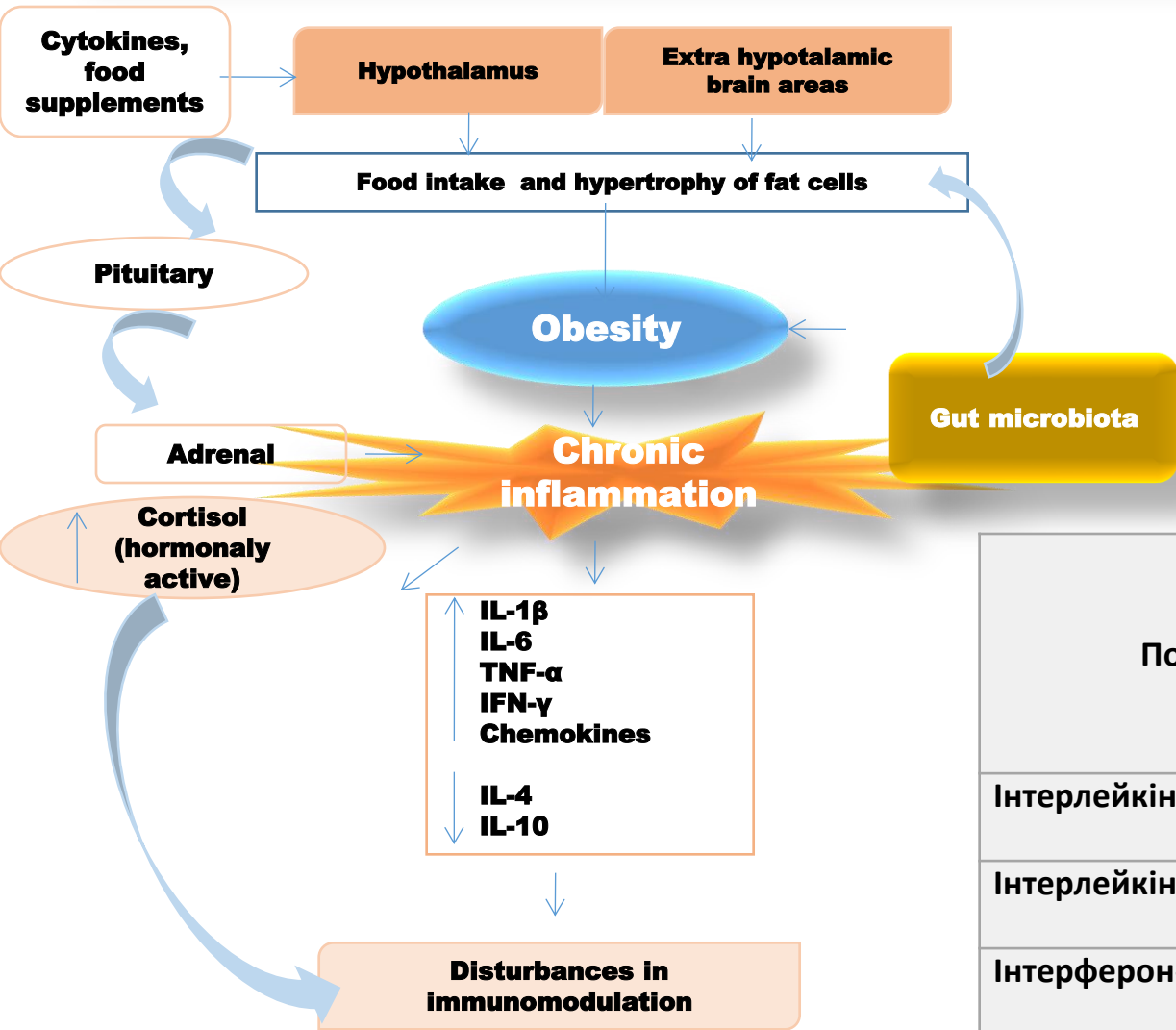


Схема трансляції даних з тваринних моделей у клініку зважаючи на тотожність змін органів у людей та експериментальних тварин, що реєструються при УЗД

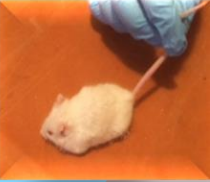


Ультразвукове дослідження мишей впродовж експерименту з моделювання дієт-індукованого ожиріння

ЛІКУВАЛЬНА ДІЯ ІМУНОБІОТИКІВ НА МОДЕЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ



МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ОЖИРІННЯ ТА МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ



СИСТЕМНЕ І ХРОНІЧНЕ ЗАПАЛЕННЯ
ДИСФУНКЦІЯ СПЕЦИФІЧНИХ НЕЙРОНІВ ГІПОТАЛАМУСА
АКТИВАЦІЯ ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНО-НАДНИРКОВОЇ (НРА) ОСІ, ПОРУШЕННЯ
МІКРОБОІТИ

Вміст прозапальних цитокінів в сироватці крові щурів за умов ожиріння та корекції пробіотиками

Показники	Інтактні щури	Щури з ожирінням	
		Контрольні щури з ожирінням	<i>B. animalis</i> VKL і VKB та <i>L. casei</i> IMVB-7280 (1:1:2)
Інтерлейкін 10, у.о.	0,311± 0,014	0,222± 0,013*	0,334± 0,020#
Інтерлейкін 12В р40, у.о.	0,808± 0,025	1,302± 0,046*	1,057± 0,041*#
Інтерферон- γ , у.о.	0,299± 0,013	0,317± 0,019*	0,289± 0,018#

* $p < 0,05$ порівняно з інтактними щурами

$p < 0,05$ порівняно з контрольними щурами з ожирінням

1. Venugopal Lalitha et al., International journal of clinical and experimental physiology, 2015
2. Velloso LA1, Araújo EP, de Souza CT. Neuroimmunomodulation, 2008

СТВОРЕНО ПРИНЦИПИ СТРАТИФІКАЦІЇ ХВОРИХ ЗА ДОПОМОГОЮ ДОСТУПНИХ ДІАГНОСТИЧНИХ МАРКЕРІВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ТА АСОЦІЙОВАНИХ СТАНІВ

Проведено:

- ретроспективний аналіз клінічних даних для виявлення взаємозв'язків між перебігом MetC та асоційованих з ним станів з проявами, які можливо виявити при УЗД;
- серію фокусних перспективних досліджень для валідації та встановлення діагностичної цінності ультразвукової діагностики для підвищення ефективності виявлення основних симптомів MetC та асоційованих з MetC станів, що можуть бути використані для фенотипування пацієнта й індивідуалізованого призначення пробіотиків та пребіотиків;
- фокусне пілотне когортне клінічне дослідження ефективності індивідуалізованого призначення пробіотиків згідно до виявлених симптомів MetC та асоційованих станів.

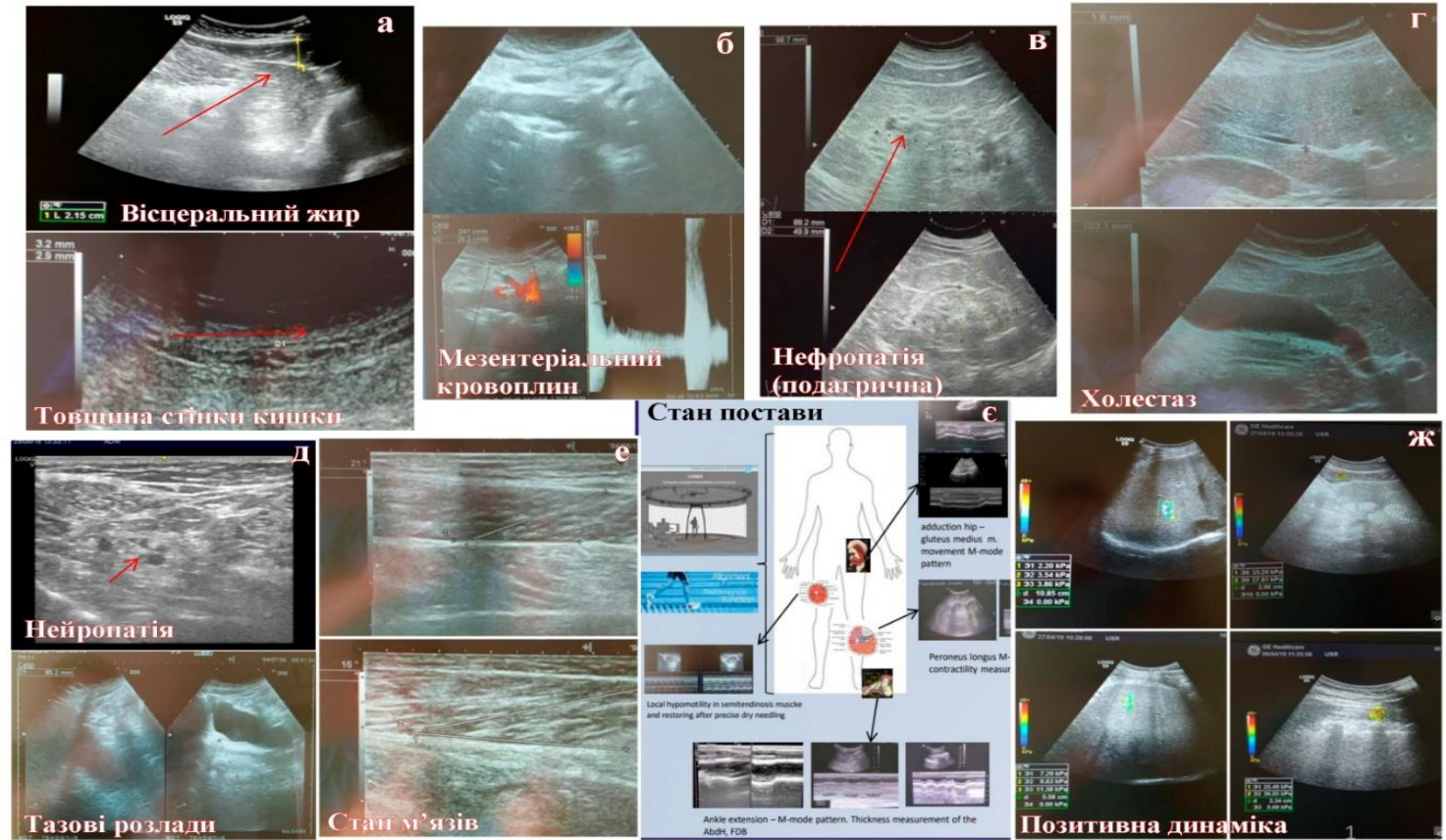


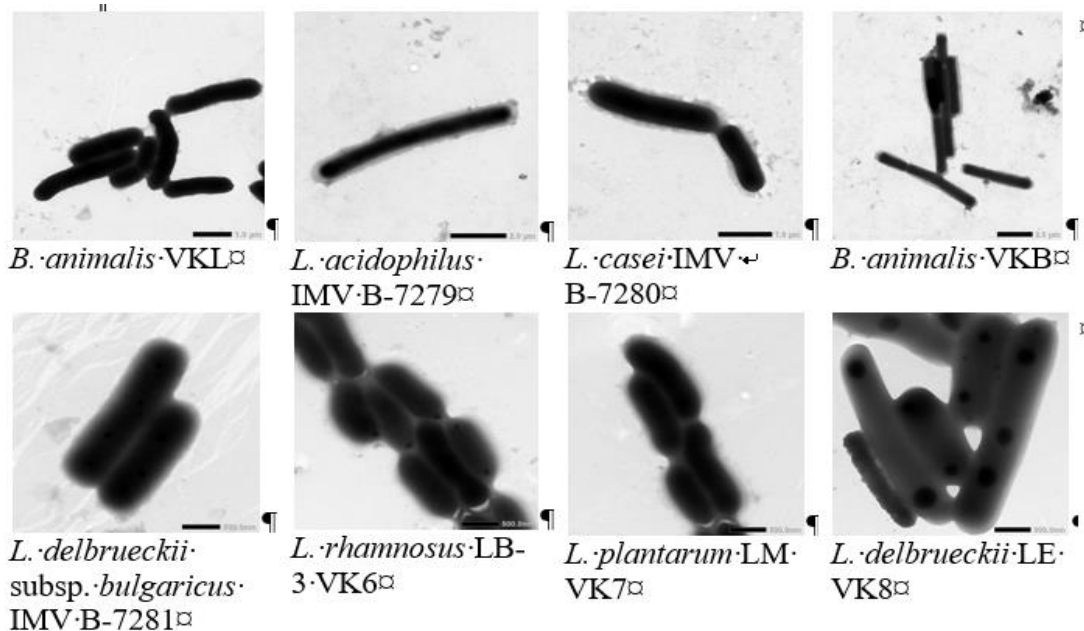
Схема УЗ біомаркерів:

а – вимірювання товщини вісцерального жиру на УЗД; б – доплерографія показників мезентеріального кровоплину; в – УЗ ознаки нефронії (хвороби нирок); г – УЗ ознаки нейропатії (зміна структури як потовщення волокон периферійних нервів на УЗД); д – ознаки холестазу, поперечні розміри жовчних проток; е – порушення структури м'язів (кут нахилу, фрактальна структура, наявність ділянок спастичності, тригерних точок, порушення скоротливості, рухливості при функціональному УЗД активних та пасивних рухів м'язових волокон); є – порушення постави (рухливість окремих ділянок тіла, що оцінюють при УЗД діафрагми, структура тіла, що може змінювати зовнішній вигляд, спотворювати ОТ тощо); ж – мультипараметрична оцінка печінки при УЗД (розміри, структура паренхіми на сірій шкалі, соноеластографія зсувної хвилі, кровоплин, визначення кровоплину при доплерографії та мікроциркуляції на методиках як B-flow)

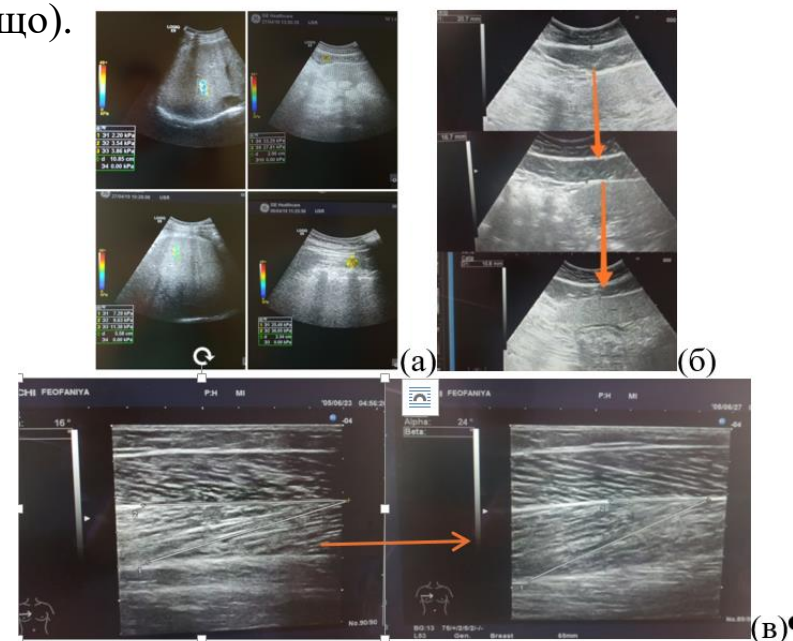
НА ОСНОВІ ПРОВЕДЕНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ РОЗРОБЛЕНО ІННОВАЦІЙНІ ПІДХОДИ ДО СЕЛЕКТИВНОЇ ПРОБІОТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ *MetC* ЗА СТРАТИФІКАЦІЄЮ ПАЦІЄНТІВ З ВИКОРИСТАННЯМ МАРКЕРІВ БАГАТОПАРАМЕТРИЧНОГО УЗД

- Визначено штамозалежний пробіотичний вплив лактобацил та біфідобактерій, а також потенційно пребіотичних речовин на протікання метаболічного синдрому,
- Обґрунтовано наукові основи для індивідуалізованого та персоніфікованого застосування пробіотичних та пребіотичних засобів для корекції патологічних метаболічних станів, створено алгоритм для підбору препаратів на основі пробіотичних мікроорганізмів та пребіотичних речовин.

- Створено **алгоритм індивідуалізованого підбору про- та пребіотичних препаратів** для лікування та профілактики MetC, який включає застосування пробіотичних штамів лакто- та біфідобактерій та пребіотичних речовин різного походження, враховують широкий спектр властивостей штамів (культурально-морфологічні, фізіолого-біохімічні властивості; стійкість пробіотичних штамів до дії антибіотиків різних груп та біологічних рідин; адгезивну активність тощо).



Штами досліджуваних пробіотичних бактерій роду *Lactobacillus* та *Bifidobacterium* (електронна мікроскопія, масштаб показано на зображеннях)



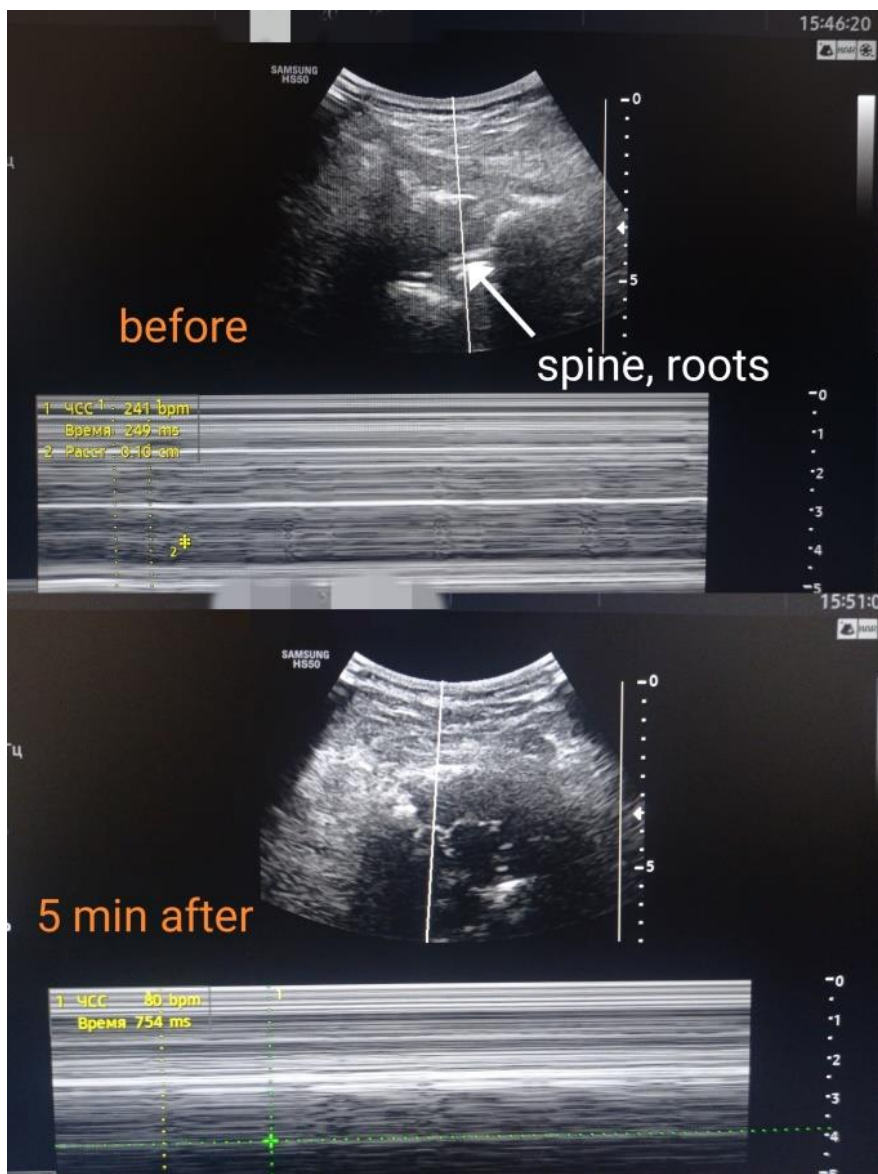
а – динаміка стану печінки (щільності паренхіми за даними соноеластографії від 7-11 до 2-4 кПа); б – зменшення вісцерального жиру після прийому пробіотиків (20-15-10 мм); в – покращення структури м'язів, збільшення кута нахилу волокон («pennation angle») з 16 до 24 градусів.

ХОЛІСТИЧНА КОНЦЕПЦІЯ ПЕРСОНАЛІЗОВАНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ДЛЯ ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ



Холістична концепція персоналізованої реабілітації для військовослужбовців "Персоніфікована реабілітація військових поранених на різних етапах": ключові компоненти і важливі виклики. Червоним кольором показані аспекти, що стосуються застосування пробіотиків і корекції мікробіому.

КОМПЛЕКСНА СИСТЕМА МОНІТОРИНГУ ЗА ДОПОМОГОЮ МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧНОГО УЛЬТРАЗВУКУ ДЛЯ ВІДСТЕЖЕННЯ ЗМІН У РІЗНИХ ОРГАНАХ ТА СИСТЕМАХ ПАЦІЄНТІВ З НАСЛІДКАМИ БОЙОВИХ ТРАВМ В ПРОЦЕСІ ПРОБІОТИКОТЕРАПІЇ



- ❖ Корекція дисбіозу кишкового мікробіому розглядається як важлива складова реабілітаційної стратегії для військовослужбовців.
- ❖ Пробіотикотерапія на основі фенотипу господаря з використанням маркерів мультипараметричного УЗД показала перспективні результати у пацієнтів з наслідками бойових травм, ускладненнями з боку різних органів.
- ❖ Застосування пробіотичних штамів молочнокислих бактерій було обґрунтовано не лише через їх вплив на зв'язок кишечник-головний мозок (gut-brain axis), але й через їхню потенційну модуляцію імунної системи.

Приклад розробленого фенотипового маркера для стратифікації господаря та моніторингу ефекту. Рухи передніх та задніх рогів спинного мозку в порожнині спинномозкового каналу (реєстрація за допомогою УЗД на рівні верхньо-шийного відділу) є сурогатним фенотиповим маркером впливу на вісь "кишечник-мозок" gut-brain axis (GBA). До (вгорі) та після (внизу) інтервенції: частота вібрації структур змінилась: від 240 до 80 за хвилину.

ВИСНОВКИ

1. Отримано і науково обґрунтовано нові теоретичні і експериментальні результати комплексного дослідження пробіотичних властивостей штамів мікроорганізмів різної родової приналежності як компонентів ефективних препаратів, встановлено сучасне таксономічне положення цих мікроорганізмів.
2. Створені пробіотики для корекції мікробіому різних біотопів організму, доведено їх ефективність для профілактики та лікування різних патологічних станів.
3. Розроблено інноваційні методи персоніфікованого лікування пробіотиками різних медичних сценаріїв від метаболічних порушень до реабілітації військових.
4. Встановлено нові можливості корекції мікробіому для поліпшення здоров'я та інноваційні підходи до персоніфікованої медицини та реабілітації поранених військових.

ПРАКТИЧНА РЕАЛІЗАЦІЯ РОБОТИ

- Розширено сферу застосування пробіотика Біоспорину для лікування дітей з кишковими інфекціями і дисбактеріозами, у стоматологічній практиці при лікуванні стоматиту у дітей;
- Отримано дозвіл на застосування Субаліну в комплексному лікуванні дітей, хворих на хронічний вірусний гепатит;
- Обґрунтовано доцільність призначення Субаліну для комплексного імунореабілітаційного лікування хворих із хронічною обструктивною хворобою легень.
- Налагоджено виробництво Біоспорину та Субаліну на біотехнологічному підприємстві ПраТ «Біофарма» (Київ).
- Для ветеринарної медицини розроблений та зареєстрований препарат Ендоспорин для лікування і профілактики післяпологових гнійно-катаральних ендометритів та затримання посліду, кишкових та гнійних інфекцій у сільськогосподарських тварин та як кормова добавка для птахівництва. Налагоджено виробництво препарату на Херсонському державному підприємстві - біологічній фабриці.
- Створена унікальна колекція культур молочнокислих бактерій і сахароміцетних дріжджів, ізольованих з традиційних ферментованих продуктів і шлунково-кишкового тракту здорових довгожителів, на їх основі розроблено препарати для приготування ферментованих продуктів з підвищеними функціональними властивостями.
- Отримані у роботі результати впроваджені у практику лікарів-стоматологів (акти впровадження), а також в практику роботи Київського міського пологового будинку No 7 (КНП Перинатальний центр м. Києва) - автореферат дисертації к.м.н. Демченко О. М., жіночих консультацій No 1 і No2 Голосіївського та No1 Солом'янського районів м. Києва, методичну роботу кафедри акушерства та гінекології No1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (Інформаційний лист «Застосування пробіотика Діалак з вмістом штаму *Lactobacillus casei* ІМВ В- 7280 при бактеріальних вагінозах»).
- Розроблена авторами холістична концепція "Персоніфікована реабілітація поранених військових на різних етапах" впроваджена в медичну практику в Клінічній лікарні «Феофанія».
- ТУ У «Композиція штамів молочнокислих бактерій *Lactobacillus plantarum* «ЛактоКап».
- Лабораторний регламент на виробництво композицій штамів молочнокислих бактерій *Lactobacillus plantarum* «ЛактоКап».
- Лабораторний регламент на заквашування капусти препаратом «ЛактоКап».

ПІДПИСАНО 7 ЛІЦЕНЗІЙНИХ УГОД

- ✓ на препарат **Біоспорин** з ООО «Биофарма»;
- ✓ на препарат **Субалін** з ПраТ «Біофарма» (м. Київ);
- ✓ на препарат **Біоспорин** з ПраТ «Біофарма» (м. Київ);
- ✓ на препарат **Субалін** з ДП "Ензим« (Ладизин, Вінницька область);
- ✓ на препарат **Ендоспорин** з ТОВ «Бактеріальні препарати» (м. Київ);
- ✓ на препарат **Ендоспорин** з Lature s.r.o. (Чехія);
- ✓ на **штам *Lactobacillus plantarum* 47cm (ІМВ В-7565)** для заквашування овочевої сировини з Lature s.r.o. (Чехія).

ПУБЛІКАЦІЇ

- **7 монографій**
- **2 підручники**
- **2 методичні рекомендації**
- **168 статей (44 у зарубіжних виданнях)**
- **17 патентів України**

**ЗАГАЛЬНА КІЛЬКІСТЬ ПОСИЛАНЬ НА ПУБЛІКАЦІЇ АВТОРІВ/Н-ІНДЕКС
ЗА РОБОТОЮ ЗГІДНО З БАЗАМИ ДАНИХ СКЛАДАЄ:**

- Web of Science - 1151/30**
- Scopus - 1609/42**
- Google Scholar - 2653/69**