

Переваги комбінованого пробіотика Опефера у профілактиці та лікуванні ожиріння (експериментальне обґрунтування)

За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ожиріння належить до найбільш актуальних проблем людства через значну поширеність у світі та істотний внесок у високі показники супутньої захворюваності та смертності (МОЗ, 2009; ВООЗ, 2011). На сьогодні цей патологічний стан набуває характеру епідемії: близько 1,7 млрд осіб на планеті мають надмірну масу тіла. ВООЗ визнала ожиріння глобальною епідемією і взяла цю проблему під свій контроль (ВООЗ, 2011). Метаболічні порушення при ожирінні можуть спричинити розвиток низки хвороб, а саме: захворювань серцево-судинної системи (артеріальної гіпертонії, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця), інсульту, цукрового діабету 2 типу, захворювань опорно-рухового апарату (остеохондрозу хребта та обмінно-дистрофічного поліартриту), хвороби гепатобіліарної системи (дискінезії жовчного міхура, хронічного холециститу, жовчнокам'яної хвороби), пухлин різної локалізації, зокрема легенів, молочної залози, тіла матки та яєчників, а також передчасну смерть. Тривалість життя осіб із цією патологією на 3-5 років, а при тяжких формах ожиріння на 15 років менша порівняно з особами з нормальною масою тіла (М.М. Гинзбург, 2000; Yang, 2007).



P.C. № 05.03.02-09/68940 від 12.11.2014 до 12.11.2019



Ожиріння – хронічне захворювання обміну речовин, що характеризується надмірним розростанням жирової тканини. До розвитку цієї патології призводить енергетичний дисбаланс між надлишком енергії, що надходить в організм з їжею, та витратами цієї енергії. У такому випадку надлишок енергії акумулюється у вигляді накопичення адипозної тканини. Розвиток ожиріння є індивідуальним та залежить від стадії перебігу, віку, раціону, фізичної активності та генетичних факторів. Надмірне вживання жирів хоча і є важливою причиною ожиріння, проте останнім часом вчені довели, що безконтрольне використання харчових добавок, а саме підсилювача смаку глутамату натрію (Е 621), теж є причиною надмірної маси тіла (Т.М. Фалалєєва, 2010).

Глутамат натрію (підсилювач смаку) внесено до переліку дозволених в Україні харчових добавок тільки у 2000 році згідно з постановою Кабінету Міністрів України № 342 від 17.02.2000. Глутамат натрію (C₅H₈NO₂Na, Е 621) широко використовується у виробництві різних продуктів харчування (бульйонних кубиків, консервів, заморожених продуктів, чіпсів, соусів, супів, фаст-фуду тощо). Складно знайти консерви, напівфабрикати або готові продукти, вироблені промисловим шляхом, які не містили б цю харчову добавку. При цьому вміст глутамату натрію може значно перевищувати допустимі норми, що може призводити до розвитку захворювань травного тракту.

Вивчення здатності глутамату натрію спричиняти ожиріння триває вже кілька десятиліть. Показано, що у щурів із ожирінням, індукованим глутаматом натрію, розвивається інсулінорезистентність до периферичного засвоєння глюкози, зокрема, у 3-місячних щурів спостерігали гіперінсулінемію (К. Oida, 1984). При цьому підвищувалася чутливість адипоцитів до інсуліну, що збільшувало їх емність для транспорту глюкози та синтезу ліпідів (Т. Nakagawa, 2000).

Характер харчування населення у наші дні викликає серйозну стурбованість: зростає споживання фаст-фуду, що супроводжується зменшенням частки овочів, фруктів,

молочних і кисломолочних продуктів у раціоні, вкрай негативно позначається на стані здоров'я. Дійсно, за останні 10 років частота захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) серед дітей та дорослих зростає. У 2011 році в Україні зареєстровано 7089010 хворих на гастроентерологічну патологію, 18956,3 на 100 тис. дорослого населення. За станом на кінець 2011 року на диспансерному обліку перебувало 5028034 пацієнтів із захворюваннями органів травлення, тобто 70,9% від загальної кількості зареєстрованих осіб. Починаючи з 2006 року поширеність гастроентерологічних захворювань зростає на 11,2% (Ю.М. Степанов, 2013). Значна частина лікарів пов'язують це насамперед із порушенням характеру харчування. На тлі порушення режиму та якості дієти розвиваються не лише гастроентерологічні порушення та метаболічні розлади, зокрема ожиріння, а й дисбіотичні розлади.

У зв'язку з викладеним вище пошук нових нетоксичних засобів профілактики розвитку ожиріння є одним із найважливіших завдань сучасної медицини. У науковій літературі зараз активно дискутується питання впливу пробіотиків на жировий обмін та ожиріння (S.W. Kim, 2013; E. Angelakis, 2012; R. Luoto, 2010; 2012). F. Backhed та співавт., провівши дослідження у 2004 році, були піонерами у вивченні ролі мікрофлори товстої кишки в регуляції обміну речовин. Показано, що мікрофлора кишечника змінюється в осіб із надмірною масою тіла та що мікробіоценоз кишки можна вважати екологічним чинником, який модулює розвиток ожиріння.

Встановлено, що внаслідок тривалого перебування на дієті з високим вмістом жирів істотно змінювався склад мікрофлори товстої кишки у мишей, зокрема, знижувалася кількість *Bifidobacterium* і *Lactobacillus*, які, як відомо, мають багато фізіологічно позитивних ефектів, у тому числі поліпшують бар'єрну функцію слизової оболонки кишки, та збільшувалася кількість *Firmicutes* і *Proteobacteria*, продуктами метаболізму у яких є багато токсичних речовин (М. Hildebrandt, 2009; P. Turnbaugh, 2008). Автори виявили, що додавання пробіотики олігофруктози до дієти з високим вмістом жирів забезпечувало відновлення кількості біфідобактерій, усувало ендотоксемію та сповільнювало розвиток ожиріння. Отримані результати дозволяють припустити, що підвищення кількості біфідобактерій може

зменшити проникність кишечника та знизити рівень циркулюючого ендотоксину. Крім того, при зростанні кількості біфідобактерій підвищується чутливість до глюкози, посилюється секреція інсуліну, знижується приріст маси тіла і продукція прозапальних медіаторів (P.D. Cani, 2007; F. Fak, 2012; Y. Kadooka, 2010). У роботах останніх років також були встановлені позитивні ефекти пробіотичних бактерій стосовно розвитку ожиріння. Так, застосування *Lactobacillus gasseri* SBT2055 та *Lactobacillus paracasei* SSP *paracasei* F19 (F19) запобігає розвитку індукованого дієтою ожиріння (R. Luoto, 2010; F. Fak, 2012).

З огляду на важливу роль мікробіоти в порушенні обміну речовин перспективним є використання для профілактики та лікування хворих з ожирінням природних та безпечних біологічних засобів на основі коменсальної мікробіоти слизових оболонок людини – пробіотиків, для яких є доведеною: здатність нормалізувати кишкову мікрофлору; впливати на обмін білків, ліпідів, вуглеводів; збалансувати запальну реакцію організму за рахунок впливу на продукцію про- та протизапальних цитокінів; змінювати мікроекологічне оточення різних органів та систем організму. Обґрунтування використання пробіотиків є також характер порушення мікробіоти ШКТ при метаболічних розладах, що проявляється в істотному зниженні кількості *Bifidobacterium* та *Lactobacillus* на тлі підвищення кількості *Firmicutes* і *Proteobacteria* (М. Hildebrandt, 2009; P. Turnbaugh, 2008).

На сьогодні на фармацевтичному ринку розвинених країн світу представлено кількості пробіотичних засобів із задекларованим досить високим рівнем імунологічних властивостей, спрямованих на посилення індукції прозапальних цитокінів. Водночас лише декілька пробіотичних штамів із науково-дослідних лабораторій та одиниці готових форм пробіотичних засобів, які можуть впливати на метаболізм окремих речовин та продукцію протизапальних цитокінів, рекомендовано використовувати для корекції порушення обміну речовин. На фармацевтичному ринку України представлено понад 50 пробіотичних засобів.

Серед цих засобів, які використовують для оптимізації кишкового мікробіоценозу, виділяють пребіотики, пробіотики, синбіотики (N.A. Nagalingam, 2012). Термін «пробіотик» у науковий обіг увели Гібсон і Роберфройд. Поняття «пробіотик» визначають як «вибірково ферментований інгредієнт, що приводить до конкретних змін у складі та/або активності шлунково-кишкової мікрофлори, тим самим приносячи користь здоров'ю організму хазяїна» (A.S. Neish, 2009). На сьогодні лише вуглеводні сполуки є предметом досліджень пребіотичної активності. У більшості досліджень вивчали фруктани (інулін або фруктоолігосахариди, отримані з різних культур або сахарози) та галактоолігосахариди. Для цих інгредієнтів селективна ферментація і відповідні зміни мікробіоти, пов'язані з потенційною користю для здоров'я, були підтверджені в дослідженнях на людях. Пребіотик є субстратом, який піддається селективній ферментації, стимулюючи ріст і активність конкретного мікроорганізму або групи мікроорганізмів, що становлять інтерес, та забезпечує бажаний ефект для здоров'я. Не виключено також, що пребіотики безпосередньо впливають на здоров'я, наприклад, через імунну систему (H.J. Flint, 2012).

Загалом результати більшості досліджень на людях (переважно з використанням фруктанів) підтверджують ефект щоденного вживання пребіотиків відносно зниження апетиту, зменшення маси тіла або маси жирової тканини шляхом зміни концентрації біологічно активних пептидів ШКТ у крові та підвищення толерантності до глюкози (H.J. Flint, 2012).

Існує доказова база клінічного застосування пребіотиків у дітей для лікування та профілактики захворювань. Накопичено дані щодо ефективності пребіотиків при різних захворюваннях у дітей. Так, R. Orel і L.V. Reberšak (2016) провели пошук досліджень, присвячених використанню пребіотиків у дітей, у базах MEDLINE, PubMed, UpToDate, Cochrane Database of Systemic Reviews, the Cochrane Controlled Trials Register. Аналіз результатів досліджень, які

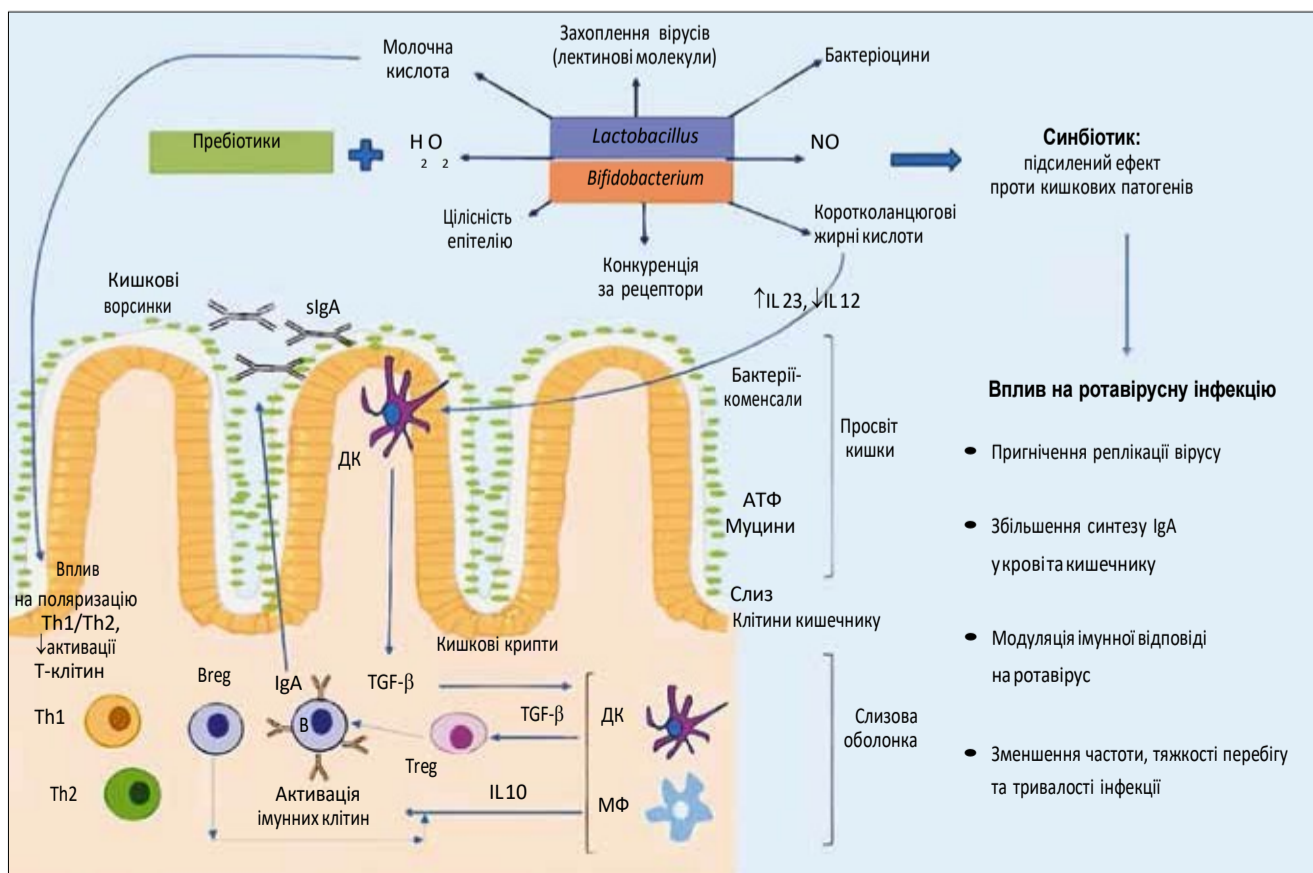


Рис. 1. Механізм синергічної дії про- і пребіотиків (G. Gonzalez-Ochoa et al., 2017)

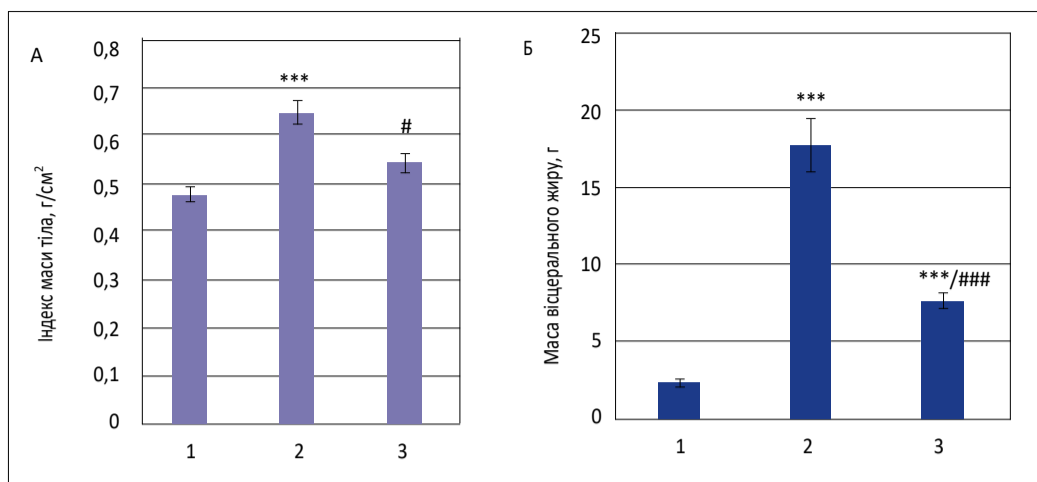


Рис. 2. Індекс маси тіла (А) та маса вісцерального жиру (Б) у щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння та корекції синбіотиком Опефера

Примітки: 1-ша група – інтактні щурів; 2-га – група глутамат натрію; 3-тя – група глутамат натрію + Опефера (n=10, M±SD); *** – p<0,05 порівняно з інтактними щурами; # – p<0,05, ### – p<0,001 порівняно з групою глутамат натрію.

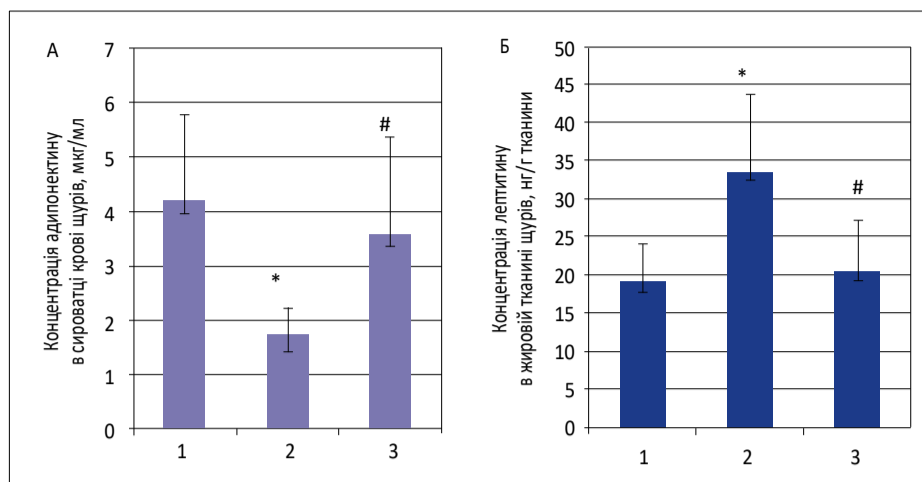


Рис. 3. Концентрація адипоцитарних гормонів (А – адипонектину в сироватці крові, Б – лептину в жировій тканині щурів) за умов глутамат-індукованого ожиріння та корекції синбіотиком Опефера

Примітки: 1-ша група – інтактні щурів; 2-га – група глутамат натрію; 3-тя – група глутамат натрію + Опефера (n=10, M±SD); * – p<0,05 порівняно з інтактними щурами; # – p<0,05 порівняно з групою глутамат натрію.

мали належну методологічну якість, показав, що пребіотики мають такі позитивні ефекти:

- зменшують біль при кольках у немовлят, що проявляється у зменшенні кількості епізодів плачу;
- збільшують частоту дефекації та/або пом'якшують консистенцію випорожнень при закрепах у немовлят і дітей переддошкільного віку, зменшують частоту закреплів загалом і поліпшують травлення;
- сприяють кращому всмоктуванню мінералів (кальцію, заліза) у кишечнику;
- сприяють набору маси тіла у немовлят;
- знижують частоту гастроінтестинальних інфекцій та призначення антибіотиків;
- зменшують частоту респіраторних інфекцій;
- знижують ризик розвитку алергічних захворювань.

Значний інтерес становить використання синбіотиків з метою оздоровлення мікробіому. Синбіотики представлені комбінованими засобами, які отримані шляхом оптимального поєднання пробіотиків і пребіотиків і мають властивості двох складових. Результатом їх взаємодії є покращення властивостей засобу щодо нормалізації складу мікрофлори, підвищення її захисних функцій, у тому числі імунітету, знешкодження патогенних мікроорганізмів (K.R. Pandey, 2015).

Увагу клініцистів привертає комбіноване застосування про- і пребіотиків, оскільки завдяки цьому досягається синергічний і, відповідно, кращий терапевтичний ефект. Механізм синергічної дії про- і пребіотиків схематично зображено на рисунку 1 на прикладі їх впливу на імунну систему при ротавірусному гастроентериті (G. Gonzalez-Ochoa et al., 2017).

Ефективність застосування синбіотиків показано при гострій діарейі у дітей віком від 2 місяців до 5 років. Пацієнти були рандомізовані на дві групи: I група (n=79) отримувала синбіотик (*Bifidobacterium lactis* + інулін), а II група (n=77) – плацебо 1 раз/добу протягом 5 днів. До призначення лікування випорожнення дітей тестували на наявність *Rotavirus*, *Adenovirus*, *Entamoeba histolytica*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile*, *Cryptosporidium* і паразитів. У дітей, які приймали синбіотик, відзначено меншу тривалість діареї (3,9±1,2 дні vs 5,2±1,3 дні, p<0,001), нижчу частоту епізодів випорожнень на 3-й день захворювання (5,5±2,9 vs 8,3±3,01, p<0,001), меншу кількість дітей із діареєю на 5-й день лікування (17,7 vs 38,9%, p=0,002). Найменша тривалість діареї на тлі прийому синбіотика була у дітей із ротавірусною інфекцією (p=0,001). Крім того, тривалість діареї була меншою у тих пацієнтів, які розпочали лікування синбіотиками протягом перших 24 год захворювання, ніж у тих, які зробили це пізніше (A. Işek et al., 2014).

Результати наших та інших досліджень підтверджують, що комбіновані мультиштамові пробіотики мають більш виражений ефект, ніж пробіотики, що містять монокультуру пробіотичних бактерій, для лікування та профілактики ожиріння (О.А. Савченко., 2014; N. Kobyliak, 2016, 2017; Н.М. Timmerman, 2004). Тому доцільно використовувати комбіновані пробіотики, які містять у своєму складі біфідо- та лактофлору і пребіотики. Одним із таких синбіотиків є Опефера (компанія WorldMedicine).

Опефера – комбінований пробіотик, який містить живі ліофілізовані бактерії (*Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium spp.* *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*), *Saccharomyces boulardii*: сухий екстракт квіток ромашки аптечної (*Matricaria chamomilla L.*), інулін.

Лакто- та біфідобактерії у складі Опефери мають високу антагоністичну активність проти широкого спектру патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, пригнічують життєдіяльність стафілококів, шигел, ротавірусів, протея, ентеропатогенної кишкової палички, деяких дріжджеподібних грибів, запобігають їх адгезії до слизової оболонки кишечника. Лакто- та біфідобактерії створюють сприятливі умови для розвитку корисної мікрофлори кишечника, підтримують і регулюють фізіологічну рівновагу кишкової мікрофлори, сприяють нормалізації мікробіоценозу ШКТ, а також підвищують неспецифічну резистентність організму, мають імуномодуляторні властивості, синтезують амінокислоти, вітаміни (К, групи В, у тому числі пантотенову кислоту), які сприяють всмоктуванню заліза, кальцію, вітаміну D. Лакто- і біфідобактерії активізують пристінкове травлення, беруть участь у ферментативному розщепленні білків, жирів, вуглеводів та процесах метаболізму жовчних кислот і холестерину. Кисле середовище, яке створюють лактобактерії, сприяє розвитку біфідобактерій, що становлять 85-95% кишкової мікрофлори організму.

Streptococcus thermophilus володіє максимальною лактазною активністю і синтезує полісахариди, які є необхідним компонентом для росту лактобактерій. Таким чином ці види бактерій проявляють симбіоз, компенсують метаболізм і стимулюють ріст один одного.

Saccharomyces boulardii при проходженні через ШКТ чинить біологічну захисну дію щодо нормальної кишкової мікрофлори. Генетично зумовлена стійкість *Saccharomyces boulardii* до дії антибіотиків дозволяє застосовувати їх одночасно з антибіотиками для захисту нормального мікробіоценозу кишечника.

Екстракт квіток ромашки аптечної (*Matricaria chamomilla L.*) містить ефірну олію, до складу якої входить хамазулен, прохамзулен, інші терпени та сесквітерпени, а також флавоноїди,

полісахариди, макро- та мікроелементи, каротин, аскорбінову кислоту, β-ситостерин, холін, органічні кислоти. Цей комплекс біологічно активних речовин має спазмолітичні, проти-запальні, антимікробні, в'язучі, потогінні, жовчогінні та седативні властивості, підвищує секрецію травних залоз, покращує апетит, усуває спазми кишечника, пригнічує процеси бродіння, поліпшує функціональний стан ШКТ.

Інулін – рослинний полісахарид, полімер D-фруктози, який позитивно впливає на функціональний стан мікрофлори ШКТ та як пребіотик стимулює ріст сахаролітичної мікрофлори.

Дія інуліну на людський організм:

- підвищує імунітет, запускає захисні механізми;
- має гепатопротекторні властивості, відновлює клітини печінки;
- виводить з організму радіонукліди і важкі метали;
- бере участь у ліпідному обміні, сприяє схудненню;
- прискорює процес травлення і виведення калових мас, запобігаючи запорам і процесам гниття;
- бере участь в обміні вуглеводів;
- зменшує інтоксикацію: виводить токсини, патогенні мікроорганізми, гриби, шлаки;
- знижує ризик утворення різного роду пухлин;
- регулює рівень фосфоліпідів, тригліцеридів і холестерину у крові;
- покращує засвоєння вітамінів і мінералів.

Серед сучасних комбінованих пробіотиків Опефера вирізняється завдяки своєму унікальному складу, який не має аналогів на українському ринку.

У зв'язку з викладеним вище метою дослідження було вивчити вплив синбіотика Опефера на розвиток експериментального ожиріння у щурів, спричиненого глутаматом натрію. Введення глутамату натрію (4 мг/г) на 2, 4, 6, 8, 10-й день життя призводило до розвитку ожиріння у 4-місячних щурів, що підтверджують також інші автори (K. Oida, 1984; N. Kobyliak, 2016, 2017). Синбіотик Опефера вводили 1-місячним тваринам, що отримували глутамат натрію в неонатальному періоді. Терапію пробіотиком Опефера проводили 3 курсами, один курс – 2 тижні, 1 раз на місяць. Підтвердженням зменшення ожиріння було значуще зниження індексу маси тіла та маси вісцерального жиру (рис. 2). Окрім цього, введення синбіотика Опефера забезпечувало нормалізацію ліпідного обміну в сироватці крові щурів. Найбільш виражений ефект синбіотика стосувався рівня холестерину в сироватці крові, який був статистично значущо відновлений до рівня в інтактних щурів. У тварин, яким вводили синбіотик Опефера, концентрація ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) зменшувалася на 32,3% (p<0,05), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) – на 30,6% (p<0,05), а ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) підвищувалася на 25,7% (p<0,05) порівняно з групою плацебо (табл.). Введення комбінованого пробіотика Опефера сприяло відновленню гормональної активності жирової тканини. Так, концентрація адипонектину в сироватці крові та лептину в жировій тканині при введенні пробіотика не відрізнялася від їх рівнів у інтактних щурів (рис. 3).

Таким чином, курсове введення синбіотика Опефера (впродовж 2 тижнів 1 раз на місяць) приводило до підвищення рівня адипонектину в крові, зниження концентрації лептину в жировій тканині та нормалізації ліпідного обміну в тварин, яким у неонатальному періоді вводили глутамат натрію. Отримані результати свідчать про ефективність синбіотика Опефера у запобіганні ожирінню.

Висновки. Отримані у дослідженні дані є експериментальним обґрунтуванням доцільності застосування синбіотика Опефера для лікування та профілактики ожиріння. Таким чином, в арсеналі лікаря-практика є ефективний та безпечний продукт, який можна призначати дітям віком від 1 року. Спосіб застосування та рекомендована добова доза: дітям раннього віку (від 1 року до 3 років): по 1 капсулі 2 р/добу; – дітям віком від 3 до 12 років: по 1 капсулі 3 р/добу; – дорослим та дітям віком від 12 років і старіше: по 1-2 капсули 3 р/добу.

Список літератури знаходиться в редакції.



Таблиця. Біохімічні показники ліпідного обміну в сироватці крові щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння та корекції синбіотиком Опефера

	Інтактні щурів (n=15)	3 глутамат-індукованим ожирінням		P ₁	P ₂	P ₃
		Плацебо (n=15)	Опефера (n=15)			
Тригліцериди, ммоль/л	1,15±0,27	3,53±0,57	2,91±0,72	<0,001	<0,05	>0,05
Загальний холестерин, ммоль/л	4,53±0,34	7,04±0,26	4,72±0,37	<0,001	>0,05	<0,001
Ліпопротеїди дуже низької щільності, ммоль/л	0,51±0,12	1,58±0,26	1,07±0,41	<0,001	<0,05	<0,05
Ліпопротеїди високої щільності, ммоль/л	1,63±0,14	1,09±0,19	1,37±0,11	<0,001	<0,05	<0,05
Ліпопротеїди низької щільності, ммоль/л	2,37±0,22	4,35±0,29	3,02±0,49	<0,001	<0,05	<0,05

Примітки: Дані представлені як M±SD;

p₁ – інтактні щурів vs група плацебо з глутамат-індукованим ожирінням;

p₂ – інтактні щурів vs група з глутамат-індукованим ожирінням, що отримувала синбіотик;

p₃ – група плацебо з глутамат-індукованим ожирінням vs група з глутамат-індукованим ожирінням, що отримувала синбіотик.