



І.І. Князькова, д.м.н., професор, завідувачка кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету

Поєднання цинку та пробіотиків – оптимальна терапія різних видів діареї

Цинк є металом-кофактором для ≈ 100 білків людського організму. В організмі здорових дорослих міститься 2-3 г цинку, що поступається лише вмісту заліза (Solomons N.W., Jacob R.A., 1981; King J.C., Cousins R.J., 2006). Хронічний дефіцит цинку уражає $\approx 17\%$ населення світу (Wessels K.R., Brown K.H., 2012), причинами чого є недостатнє надходження цього мікроелемента та/або його низька біодоступність у продуктах харчування (Maret W., Sandstead H.H., 2006).

Продемонстровано, що між бактеріями кишечника з'являється конкуренція за споживання цинку, тому в умовах його недостатності може відбуватися селекція бактерій на користь тих із них, які здатні вижити за низького вмісту цинку (Koren O., Tako E., 2020; Gielda L.M., DiRita V.J., 2012), тобто формування несприятливого дисбіозу.

Водночас дослідження довели, що профілактичні дози цинку підвищують вміст у кишечнику грамнегативних факультативних анаеробів, збільшують концентрацію коротколанцюгових жирних кислот у просвіті товстого кишечника та сприяють підтримці видового різноманіття кишкової мікробіоти (Vahjen W. et al., 2001, 2010; Pieper R. et al., 2012).

Було також зафіксовано зростання кількості лактобацил на тлі призначення добавок цинку (Starke I.C. et al., 2014). Протекторними ефектами цинку в кишечнику є модуляція проникності його стінки (Crane J.K. et al., 2007; Sturniolo G.C. et al., 2001), зниження апоптозу клітин ворсинок (Salgueiro M.J. et al., 2000), контроль імунної відповіді T-хелперів 1 типу (Bhutta Z.A. et al., 2005) та зменшення кількості епізодів діареї (Crane J.K. et al., 2007).

О. Koren і Е. Тако виявили різку композиційну та функціональну перебудову мікробіоти кишечника курей в умовах дефіциту цинку. Зміни видового складу бактерій зумовлюють зміни функцій мікробіоти, зокрема, вироблення коротколанцюгових жирних кислот, що, своєю чергою, несприятливо впливає на всмоктування цинку, формуючи хибне коло дисбіозу та дефіциту цинку.

Препарати цинку успішно застосовуються з метою профілактики та лікування діареї (Roy S.K. et al., 2007), оптимізації імунної відповіді (Qadri F. et al., 2005), а також зменшення проникності епітелію та стінки травного тракту (Sturniolo G.C. et al., 2001).

Докази свідчать, що добавки цинку зменшують вміст бактерій, які спричиняють діарею, на кшталт *Escherichia coli* (Qadri F. et al., 2005), водночас підвищуючи вміст корисних бактерій – лактобацил і стрептококів кишечника (Salvatore S. et al., 2007). Підсумок двох доказових досліджень наведено в таблиці.

В дослідженні W.A. Brooks і співавт. (2005) 275 дітей з гострою водянистою діареєю віком від 1 до 6 міс було рандомізовано до груп цинку та плацебо. Автори відзначили достовірну перевагу цинку стосовно тривалості діареї та стаціонарного лікування, а також кількості ускладнень.

Висока ефективність цинку при діарей обумовила те, що Всесвітньою організацією охорони здоров'я рекомендовано застосування добавок цинку як для лікування, так і для профілактики цього стану (Walker C.L.F., Black R.E., 2010).

Автори	Тип дослідження	Учасники	Лікування	Наслідки
Roy S.K. et al., 1997	Рандомізоване подвійне сліпе контрольоване дослідження	111 дітей віком від 3 до 24 міс	Група лікування: 20 мг цинку/добу, група контролю: дієта без цинку	Набір маси тіла в дітей з діареєю на тлі застосування цинку
Sazawal S. et al., 1995	Рандомізоване подвійне сліпе контрольоване дослідження	937 дітей віком від 6 до 35 міс	20 мг цинку/добу	Зменшення тривалості та тяжкості діареї на тлі застосування цинку

Зниження вмісту цинку в тканинах кишечника та погіршення всмоктування цього мікроелемента супроводжує бактерійні інфекції, хворобу Крона та неспецифічний запальний коліт (Skrovanek S. et al., 2014; Liu J.Z. et al., 2012; Sikora S.K. et al., 2011; Owczarek D., 2016; Sturniolo G.C. et al., 2001). Продемонстровано, що добавки цинку покращували результати лікування хворих із хворобою Крона (Siva S. et al., 2017).

Цинк є ефективним і при інфекційних захворюваннях, зокрема, за шигеліозу. В таких пацієнтів спостерігаються мальабсорбція азоту й аномальна втрата слизу та трансмукозальних білків, що можна подолати за допомогою добавок цинку (Alam A.N. et al., 1994; Roy S.K. et al., 2008; Raqib R. et al., 2004; Rahman M.J. et al., 2005).

Механізми впливу цинку на стан кишкової мікробіоти – його взаємодія з епітелієм кишечника, зменшення запалення слизової оболонки та покращення функціонування імунної системи організму-господаря (Usama U. et al., 2018; Ou D. et al., 2007).

Так, внутрішньоклітинний цинк є необхідним для належної підтримки бар'єрної функції стінки кишечника та регенерації ушкодженого епітелію (Alam A.N. et al., 1994). Цинк також регулює проникність стінки кишечника за рахунок контролю протеолізу та транскрипції білка оклюдину, захищаючи кишечник від надходження різноманітних іонів і патогенів (Miyoshi Y. et al., 2016). За дефіциту цинку порушуються щільні міжклітинні з'єднання епітелію кишечника та з'являється міграція великих кількостей нейтрофілів, унаслідок чого розвивається запалення слизової оболонки (рис.) (Ohashi W., Fukada T., 2018; Finamore A. et al., 2008).

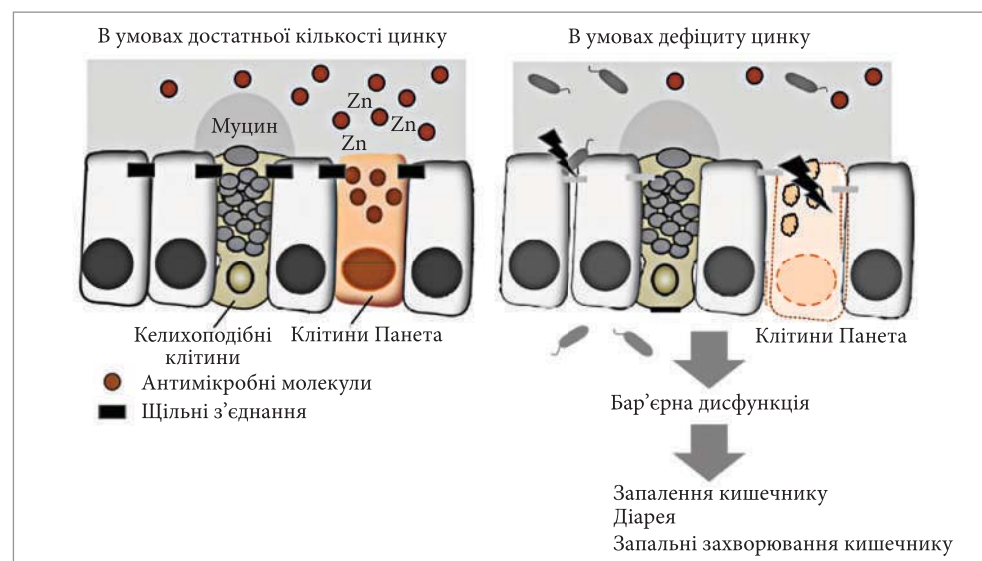


Рис. Сприятливий вплив цинку на стан слизової оболонки кишечника



І.І. Князькова

із цинком. Групу контролю склали діти із пневмонією без ААД. Сумарна ефективність лікування в групі комбінації пробіотиків і цинку склала 92%, а в групі монотерапії пробіотиками – лише 68% ($p=0,02$). Комбінована терапія також достовірно краще знижувала активність діаміноксидаз (до $1,05 \pm 0,39$ проти $1,31 \pm 0,42$ мкмоль/л; $p=0,03$), яка посилено продукується за ушкодження ворсинок кишечника, а також уміст D-лактату – аномального продукту бактерійної ферментації (до $26,03 \pm 10,75$ проти $33,79 \pm 11,68$ мкг/мл; $p=0,02$). Обидва види лікування забезпечували сприятливі зміни кількості біфідобактерій, *Escherichia coli* та їхні співвідношення. Отже, за ААД комбінація пробіотиків із цинком має явні переваги над застосуванням лише пробіотиків. Систематичні огляди стосовно цього питання однотайно підтверджують, що сполучення цинку та пробіотиків достовірно зменшує тривалість епізоду діареї, об'єм калових мас, частоту випорожнень та тривалість госпіталізації у дітей з гострою діареєю віком від 6 міс до 5 років (Lazzerini M., Ronfani L., 2011; Lamberti M. et al., 2013). Добавки пробіотиків є ефективними в лікуванні гострих ентеритів, зокрема ротавірусних, а також ААД (van Niel C.W. et al., 2002), а цинк за рахунок стимуляції місцевого імунітету травного тракту та посилення відновлення слизової оболонки додатково сприяє скороченню тривалості епізоду ААД (Hess S.Y. et al., 2009; Powell S.R., 2000). Рандомізоване відкрите контрольоване дослідження M. Hata та співавт. (2011) довело, що комбінація цинку та пробіотиків є ефективнішою в лікуванні гострої діареї у дітей, ніж монотерапія цинком. Автори відзначили достовірні відмінності в частоті випорожнень (2,1 проти 3,1 р/добу; $p=0,001$) та тривалості епізоду діареї (52,1 проти 72,6 год; $p=0,001$). Аналогічні результати отримали і M. Nikhurpa та R. Agnihotri (2021), які рандомізували 104 дитини з гострою діареєю віком від 6 міс до 5 років до груп цинку в поєднанні з пробіотиками та монотерапії цинком. Середня тривалість епізоду діареї (до моменту утворення твердих калових мас) склала $53,5 \pm 30,5$ год у групі цинк + пробіотики та $57,6 \pm 34,3$ год у групі цинку. А.А. Abraham і співавт. (2016) довели, що комбінація цинку та пробіотиків має перевагу над монотерапією пробіотиками в лікуванні блювання та діареї у дітей.

У час пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) особливу увагу привертає зв'язок кишкової мікробіоти та статусу цинку в організмі з функцією імунітету.

Під час будь-яких інфекцій цинк виступає складовою так званого нутритивного імунітету і витрачається на обмеження росту та реплікації патогенів, а також на стримування надмірної запальної відповіді (Singh S. et al., 2021). Враховуючи це, рекомендації робочої групи з лікування COVID-19 Центру профілактики та контролю хвороб США рекомендують добавки цинку як допоміжне лікування (de Faria Coelho-Ravagnani C. et al., 2021; Calder P.C. et al., 2021; CDC, 2021).

В експериментальному дослідженні S.R. Gordon та S. Vaishnav (2020) добавки

сульфату цинку до раціону лабораторних мишей спричинило суттєві зміни складу мікробіоти, а також зниження кількості й активності Т-хелперів-17. Натомість кількість Т-регуляторних клітин та інтерлейкіну-10 залишилась незмінною. У другій частині досліджу науковці пересадили мікробіом мишей, які отримували цинк, тваринам зі стерильним кишечником, що також зумовило зниження кількості й активності Т-хелперів-17. Таким чином, збільшення вмісту цинку у раціоні впливає не лише на виживаність і ступінь патогенності кишкової мікробіоти, а й на її імунний потенціал, протидіючи надмірній імунній відповіді.

Ще одне експериментальне дослідження показало, що збагачені цинком пробіотики здатні покращувати ріст, антиоксидантний статус, імунну функцію та морфологічні характеристики лабораторних щурів, вирощених в умовах теплового стресу. Включення в раціон тварин комбінації цинку та пробіотиків достовірно підвищувало вміст глутатіону й активність глутатіонпероксидази та супероксиддисмутази, водночас знижуючи рівень малонового діальдегіду. Крім того, застосування комплексної добавки цинк + пробіотики відновлювало баланс про- та протизапальних цитокінів, підвищуючи концентрацію інтерлейкінів 2, 6 та інтерферону γ на тлі зниження інтерлейкіну-10. Забарвлення тканин кишечника гематоксилін-еозином виявило, що цинк і пробіотики сприяли збільшенню висоти кишкових ворсинок та загальної товщини кишкової стінки, тобто зміцненню кишкового бар'єра.

Кишкова мікробіота також бере участь у підтриманні місцевого імунітету слизових оболонок, у т. ч. визначає формування набутого імунітету на оральній вакцині (Valdezi Y. et al., 2014). R.P. Lazarus і співавт. (2018) рандомізували 620 немовлят віком 5 тижнів до рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, покликаного встановити роль цинку та пробіотиків в імуногенності ротавірусної вакцини, яка признається орально у віці 6 та 10 тижнів. Первинною кінцевою точкою виступала сероконверсія – ознака успішної вакцинації, яку визначали за наявністю специфічних імуноглобулінів класу IgA у кількості ≥ 20 Од/мл у раніше серонегативних немовлят або за підвищенням вмісту цих імуноглобулінів учетверо. Сероконверсія відбулася в 39,4% дітей, які отримували пробіотики та цинк, у 30,9% дітей, які отримували лише пробіотик, у 28,0% дітей, які отримували лише цинк та у 27,4% дітей, які отримували плацебо. Отримані дані підтверджують синергетичну дію цинку та пробіотиків на імунітет й обґрунтовують потребу в подальших дослідженнях цієї комбінації як методу підвищення ефективності вакцинацій.

Експериментальні дослідження також показали, що мікробіота та продукovanі нею метаболіти, наприклад бактеріальні ліпополісахариди, здатні протидіяти реплікації вірусів у кишечнику (Pfeiffer J.K., Virgin H.W., 2016). Пробиотики мають потенціал «перебудувати» кишкову мікробіоту та вивільняти продукти життєдіяльності, які безпосередньо взаємодіють із лімфоїдною тканиною (Pratahaj I. et al., 2015).

Враховуючи вищеписаний синергізм цинку з пробіотиками, можна припустити, що ця комбінація чинитиме потужніший сприятливий вплив на стан імунітету, ніж кожен із компонентів у вигляді монотерапії. Ця гіпотеза знайшла підтвердження в літературних даних. Так, у квазіекспериментальному рандомізованому дослідженні Z. Setiyaningrum і співавт. (2016) вивчався вплив комбінованої добавки цинку та пробіотиків на рівні лімфоцитів і моноцитів та на відношення кількості нейтрофілів до кількості лімфоцитів у пацієнтів із легневим туберкульозом. У цього контингенту хворих побічні ефекти протитуберкульозних препаратів значною мірою порушують мікробіоту, несприятливо впливаючи на процеси одужання та імунної відповіді. Через 4 тижні застосування добавки в групі лікування спостерігалось зростання

кількості лімфоцитів на тлі зменшення кількості моноцитів і зниження співвідношення нейтрофілів/лімфоцитів. Найпотужнішим був вплив комбінації цинк + пробіотики на кількість лімфоцитів, яка зросла на 12,8% від вихідного рівня. Автори зробили висновок, що призначення подібних добавок покращує стан імунної системи пацієнтів із туберкульозом, впливаючи на баланс різних популяцій клітин-ефекторів імунітету.

Дієтична добавка Селфік Цинк («Геолік Фарм Маркетинг Груп», Україна) може бути рекомендована як додаткове джерело життєздатних бактерій та цинку до раціону харчування. Селфік Цинк містить молочнокислі бактерії (*Lactobacillus acidophilus*), непатогенні ентерококи (*Streptococcus thermophilus*), біфідобактерії (*Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*), а також цинк. Пробиотичні бактерії, які входять до складу Селфік Цинк, є облігатними для кишечника людини і складають 95-96% загальної маси мікробіому.

Селфік Цинк застосовується з метою регуляції мікрофлори кишечника та запобігання появі ААД; для поліпшення частоти дефекації та консистенції випорожнень у людей з частими закрепками, в т. ч. за синдрому подразненого кишечника; при профілактиці дисбактеріозу на тлі інфекційних гастроентеритів бактеріальної або вірусної природи; для запобігання рецидивам у пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт тощо); для усунення дисбактеріозу в пацієнтів із частими алергіями та/або atopічними захворюваннями; в разі частих кишкових коліків, діареї мандрівників і для зміцнення імунітету.

Однією із ключових передумов ефективності пробіотичного препарату є показник відновлюваності (приживлюваності) бактерій препарату в кишечнику. При виробництві Селфік Цинку застосовується

інноваційна технологія ошадливої ліофілізації та кріопротекції, яка зберігає до 6% вологи у мікробному біоконцентраті, за рахунок чого відновлюваність бактерій у кишечнику підвищується на 65%. Крім того, особливі умови транспортування та зберігання Селфік Цинк (при температурі 2-6 °С), а також короткий термін зберігання препарату (до 12 міс) забезпечують зберігання життєздатності пробіотичних бактерій у його складі.

Таким чином, важливими перевагами дієтичної добавки Селфік Цинк є збереження життєздатності мікробіологічного субстрату в цьому засобі, а також наявність цинку, який діє синергетично із пробіотиками, зміцнюючи слизову оболонку кишечника, покращуючи її бар'єрну функцію та посилюючи місцевий імунітет.

3

СЕЛФІК

ЦИНК

пробіотик з власним обличчям

1 капсула в кислотно-захисній оболонці містить не менше 10^8 КОЕ кожного виду бактерій, які є облігатними щодо мікробіоти кишечника

- ✓ *Lactobacillus acidophilus*
- ✓ *Streptococcus thermophilus*
- ✓ *Bifidobacterium bifidum*
- ✓ *Bifidobacterium longum*
- ✓ Цинку цитрат 10 мг



Вік 3 років

20 капсул

УНІКАЛЬНА ТЕХНОЛОГІЯ «ОЩАДЛИВОЇ ЛІОФІЛІЗАЦІЇ ТА КРІОПРОТЕКЦІЇ», що зберігає до 6% вологи у мікробному концентраті, на 65% підвищує відновлюваність бактерій у кишечнику

ВІДНОВЛЮВАНІСТЬ ТА ЖИТТЄЗАДТНІСТЬ БАКТЕРІЙ у складі забезпечуються спеціальними температурними умовами транспортування, зберігання (не вище 6 °С) та обмеженим (до 12 міс.) терміном придатності

ЦИНК СПРИЯЄ ВІДНОВЛЕННЮ БАР'ЄРНОЇ ТА ФЕРМЕНТНОЇ ФУНКЦІЙ ЕНТЕРОЦИТІВ, зменшує секрецію хлору та рідини у кишечнику при діареї



Від 3-х років

Перед їдою

По 1 капсулі 1-2 рази на день

10-14 днів



Виробник: ДПІ «Ензим», Україна, 24321, Вінницька обл., м. Ладжин, вул. Хлібозаводська, 2, тел.: +38 (0432) 32 92 49
на замовлення: ТОВ «Легер Фарма», Україна, 02081, м. Київ, вул. Урлівська, 23-Б, оф. 241, тел.: +38044 2392641.



Препарат не є лікарським засобом. Інформація для медичних фахівців. Перед застосуванням ознайомитися з інструкцією. Препарат має протипоказання. Зберігати у недоступних для дітей місцях.