

Пребиотики, пробиотики и синбиотики в профилактике остеопороза

В статье приведены данные анализа перспектив применения пребиотиков, пробиотиков и их комбинации (синбиотиков) в профилактике остеопороза. Наибольшую ценность представляют полисахаридные пребиотики инулин и олигофруктоза. Они оказывают положительное влияние на абсорбцию и метаболизм минералов, состав и архитектуру кости. Эффективность пребиотиков зависит от таких факторов, как возраст, менопаузальный статус и способность абсорбировать кальций. Синбиотики, то есть комбинация пробиотика и соответствующего ему пребиотика, могут давать аддитивный эффект. Положительное влияние пребиотиков на костную ткань обусловлено следующими механизмами: повышение растворимости кальция вследствие повышения продукции бактериями короткоцепочечных жирных кислот; расширение поглощающей поверхности вследствие пролиферации энтероцитов, опосредованной продуктами бактериальной ферментации, преимущественно лактата и бутирата; увеличение экспрессии кальцийсвязывающих белков; синергизм и повышение биодоступности фитоэстрогенов. Пробиотики при изолированном назначении имеют второстепенное значение и имеют перспективы при вторичном остеопорозе, связанном с воспалительными заболеваниями кишечника, либо интоксикацией тяжелыми металлами.

Ключевые слова:

остеопороз, кальций, пребиотики, инулин, олигофруктоза, минеральная абсорбция, пробиотики, синбиотики.

У народов, использующих типичную западную диету, с возрастом наблюдается увеличение хрупкости костей вследствие остеопороза. Остеопорозом страдает каждая третья женщина в постменопаузе, и вследствие общего старения наций его вероятность во всем мире значительно возрастает. Снижение численности людей, страдающих этой глобальной проблемой, имело бы существенное социальное и экономическое значение.

Наряду с уменьшением возрастной резорбции костей, другой возможностью существенно отодвинуть по времени период наступления хрупкости костей вследствие остеопороза может быть более эффективное накопление костной массы в молодом возрасте. А ключом к этому является увеличение количества усвоенного организмом кальция (Са). В настоящее время считается, что употребление в течение жизни Са в биодоступной форме, помимо достаточной физической активности и адекватного потребления витамина D, может увеличить удержание массы костной ткани и стабильность структуры кости, достигающей пика между 20-м и 30-м годом жизни. Также можно замедлить развитие остеопороза в более пожилом возрасте и даже у женщин после менопаузы. Поступление Са в организм зависит не только от его количества в рационе, но и от его биодоступности, т. е. кишечной абсорбции и адекватного использования в организме [14].

Кальций, содержащийся в еде, проходит через кишечную оболочку, попадая в кровь, а затем попадает в костную систему, где и оседает. Однако Са выводится вместе с мочой, калом, а усвоение и отложение



О.Е. Зайченко

Харьковский национальный медицинский университет

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Зайченко Ольга Євгенівна
к. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини № 1

61022, м. Харків, просп. Леніна, 4
E-mail: zaichenko1305@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
8 лютого 2014 р.

его в костях в норме составляет не более 30 % содержащегося в пище Са (до 50 % в молодом возрасте). Следовательно, увеличение усвоения кальция (и магния) нашим организмом будет являться важным фактором снижения риска остеопороза.

Гомеостаз Са и, что особенно важно, концентрация ионов кальция (Ca^{++}) в крови очень строго регулируется комплексным механизмом. Когда эта концентрация опускается слишком низко, паратиреоидный гормон и кальцитриол поднимают концентрацию Са в крови до необходимого уровня за счет извлечения Са из костей или способствуя его реабсорбции из почек. Если концентрация Са в крови становится слишком высокой, кальцитонин дает команду на отправку лишнего Са в кости или его выделение с мочой [5].

Весь Са, необходимый для построения наших костей и их поддержания в хорошем состоянии, должен поступать с пищей. Общепринято считать, что существует два рабочих механизма абсорбции Са — активная и пассивная. Активная абсорбция в основном происходит из тонкого кишечника и регулируется кальцитриолом (метаболит витамина D). Пассивная абсорбция происходит в толстом кишечнике и является диффузионным процессом. Однако существует еще и третий механизм, в соответствии с которым уже поглощенный Са забирается из межклеточных жидкостей назад в пищеварительный тракт. Этот механизм называется эндогенной секрецией [5].

Данные клинических исследований свидетельствуют, что увеличение баланса Са положительно влияет на массу костной ткани, но, к сожалению, решение не является столь простым, т. к. процент абсорбции Са имеет обратную корреляционную связь с его потреблением. То есть возможным решением может стать ситуация, когда увеличение потребления Са будет частично инвертировано соответствующим уменьшением в эффективности поглощения Са.

Многие пищевые факторы поддерживают поглощение Са. Среди них казеинофосфопептиды, продукты протеолиза казеина, которые формируют растворимые комплексные соединения с Са, комплексобразующие органические кислоты (например, лимонная или яблочная кислота), которые увеличивают долю растворенного Са в кишечнике, доступного абсорбции, и неперевариваемые, но ферментируемые пребиотические углеводы, одни или в комбинации с пробиотическими молочнокислыми бактериями [14].

Следует напомнить определение пробиотиков и пребиотиков. Havenaar и Huis In't Veld было предложено следующее определение пробиоти-

ков: «Препарат или продукт, содержащий определенные виды живых микроорганизмов в достаточном количестве, которые изменяют микрофлору в организме хозяина путем внедрения или колонизации, тем самым оказывая положительное воздействие на здоровье организма хозяина».

Термин «пребиотик» был введен Гибсоном и Роберфройдом, которые определили пребиотики как неперевариваемый пищевой компонент, который положительно влияет на организм хозяина, выборочно стимулируя рост и/или жизнедеятельность одной или ограниченного количества бактерий в толстом кишечнике. Это определение сходно с определением диетических волокон, за исключением их селективной способности стимулировать определенные виды бактерий. Подобная селективность показана для бифидобактерий, рост которых может быть стимулирован приемом в пищу таких пребиотиков, как фруктозоолигосахариды и инулин, трансгалактозироваанные олигосахариды и олигосахариды сои, о которых, собственно, и пойдет речь далее.

К синбиотикам относят препараты, содержащие одновременно пробиотик и соответствующий данному виду бактерий пребиотик, что обеспечивает их синергизм [29].

Инулин — самый исследованный и самый широко используемый в промышленных условиях пребиотик в мире. Если зайти в любой магазин в Европе, даже в небольшой супермаркет на железнодорожной станции, на полках магазина можно найти до десятка разных продуктов с инулином. С другими пребиотическими добавками также есть продукты, но их меньше. В настоящее время опубликовано более 400 научных статей об исследовании инулина специалистами научных организаций разных стран мира.

Инулин представляет собой органическое вещество из группы полисахаридов, полимер D-фруктозы. Он содержится во многих растениях, в частности, в корнях цикория, клубнях топинамбура (земляной груши), в клубнях и корнях георгинов, артишоков и одуванчиков. Олигофруктоза является компонентом инулина и может быть извлечена из него. Инулин и олигофруктоза являются естественными составляющими таких продуктов, как фрукты, овощи (артишоки, спаржа, лук), злаковые культуры (пшеница). Их среднесуточное потребление в рационе человека достигает нескольких граммов (3–11 г в Европе; Van Loo и соавт.). Инулин и олигофруктоза хорошо усваиваются, содержат мало калорий и отлично подходят для диабетич-

ков в качестве сахарозаменителя, обладая сладковатым вкусом [6, 7].

Мировой объем производства инулина — 100 тыс. тонн в год. На мировом рынке только три крупных производителя инулина: 70 % рынка занимает бельгийская компания Veneco-Orafti, остальную долю примерно поровну делят компании Cosucra также из Бельгии и Sensus из Голландии. В мире продажи инулина по разным регионам различные: наибольшим потребителем всегда была и до сих пор является Северная Европа, но за ней буквально по пятам следует Северная Америка, где мода на диетические продукты активно развивается, и вполне вероятно, что уже вскоре Северная Америка обгонит Северную Европу. Другими крупными рынками являются Латинская Америка, центральная и южная Европа и Азия [2, 3].

Практически весь промышленный инулин получают из корнеплодов цикория, а не топинамбура, хотя содержание инулина в них приблизительно одинаково — 16 %. Цикорий легче перерабатывать, у его корнеплодов более правильная форма. Молекула инулина из цикория имеет большую длину цепи, а чем длиннее цепь, тем меньше растворим инулин в воде, лучше образует гель, более устойчив к гидролизу. На американском континенте пытаются производить инулин из агавы — агавин. Агавин отличается по свойствам от европейского инулина прежде всего потому, что его молекула представляет собой сильно разветвленную цепь полисахарида. Поэтому агавин лучше растворяется и почти не образует гель с водой. В Украине также налажено производство инулина и инулин-содержащих продуктов.

Было замечено выгодное отличие инулина и олигофруктозы от других пищевых волокон, содержащих фитиновую и урсоловую кислоты. Инулин и олигофруктоза не только не снижают, но, наоборот, увеличивают усвоение минералов, таких как кальций (Ca), магний (Mg) и железо (Fe). Lopez и соавт. даже показали, что инулин может уменьшать отрицательный эффект фитиновой кислоты на абсорбцию минералов [1, 7].

Было предложено несколько гипотез, согласно которым инулин, олигофруктоза и другие пребиотики могут улучшать минеральную абсорбцию: (1) кислые метаболиты бактериальной ферментации углеводов в толстой кишке (главным образом молочная, уксусная и пропионовая кислоты) понижают локальную pH диссоциации кальций-фосфат-магниевых комплексов, тем самым увеличивая внутриполостную концентрацию ионизированного Ca и увеличение пассивного поглощения Ca, и (2) модификация элект-

рического заряда Ca короткоцепочечными жирными кислотами путем формирования кальций-водородных комплексных соединений, облегчая прохождение через мембрану [14].

Ранее считалось, что стимулирующий эффект инулина/олигофруктозы на минеральную абсорбцию в основном обусловлен их пребиотическими свойствами. В действительности они резистентны к гидролизу пищеварительными ферментами тонкого кишечника и поэтому селективно ферментируются микрофлорой толстого кишечника, модулируя состав природной экосистемы. Они увеличивают популяцию бифидобактерий и подавляют рост клостридий (Roberfroid и соавт.).

В илеостомической модели (Ellegard и соавт.) оба вещества обнаруживались в толстом кишечнике в количестве 90 % от исходного, подтверждая их устойчивость к ферментативному и кислотному гидролизу в верхних отделах пищеварительного тракта. Оба избирательно расщепляются микрофлорой кишечника человека, изменяя бактериальный состав в пользу бифидобактерий. Многочисленные клинические исследования на добровольцах продемонстрировали этот эффект, начиная с дозировки 5 г в день, при приеме в течение более 2 мес. Исследованы различные возрастные группы: грудные младенцы (Boehm и соавт., Mogo и соавт.), взрослые люди от 20 до 50 лет (Gibson и соавт., Rao и соавт., Kruse и соавт.) и люди пожилого возраста, от 68 до 89 лет (Kleessen и соавт.). Во всех случаях отмечалось значительное увеличение числа бифидобактерий [1].

Ohta и соавт. провели сравнительное исследование влияния олигофруктозы, галактоолигосахаридов, раффинозы, изомальтоолигосахаридов и лактозы на минеральную абсорбцию у крыс. Олигофруктоза существенно увеличивала абсорбцию кальция, магния и фосфора в кишечнике и стимулировала регенерацию костной ткани. Галактоолигосахариды увеличивали абсорбцию кальция и магния, но в несколько меньшей степени, чем олигофруктоза. Для изомальтоолигосахаридов не было замечено увеличения минеральной абсорбции [4, 5].

Bosscher и соавт. провели сравнение *in vitro* способности инулина и других растворимых волокон, таких как этерифицированный пектин, камедь рожкового дерева, предварительно клейстеризованный рисовый крахмал и др., влиять на абсорбцию минералов (Ca, Fe и Zn). В этом модельном эксперименте инулин увеличивал абсорбцию всех использованных минералов. Было определено, что все растворимые волокна до некоторой степени влияли на биодоступность

минералов. Тип эффекта зависел от типа волокон [10].

Если инулин и олигофруктоза усваиваются, степень утилизации Са может увеличиться на 65%. Недавние исследования на крысах показали, что эти две субстанции увеличили поглощение Са в значительной степени так же, как увеличили минеральную плотность костей. На крысах показано, что инулин и олигофруктоза увеличивают всасывание Са; при этом дополнительный Са откладывается в костях. Эти результаты наблюдаются в широком интервале содержания Са в диете (Roberfroid и соавт.). Авторы давали 2 дозы инулина (5 и 10 % рациона) молодым растущим самкам крыс. Инулин вводился в три стандартных рациона с разным содержанием Са (0,2; 0,5 и 1 %). Регулярное обследование крыс методом двойной рентгеновской абсорбциометрии показало, что вне зависимости от содержания Са в рационе инулин при обеих дозировках (5 и 10 %) увеличивал минеральную плотность костей всего организма [5, 13].

Для оптимизации данного эффекта был разработан новый продукт — инулин, обогащенный олигофруктозой. Наиболее известным производителем является бельгийская компания Beneo-Orafti (Beneo™) [2, 5].

В более ранних исследованиях, таких как Delzenne и соавт., было показано, что наличие в диете 10% инулина из цикория или олигофруктозы приводит к значительному росту (около 60%) видимого поглощения кальция, магния и железа у крыс. Аналогичный рост (около 65 %) абсорбции Са также наблюдался в исследовании Brommage и соавт. на крысах, принимавших 5 % олигофруктозы или других неперевариваемых углеводов.

Wolf и соавт. наблюдали положительное, зависевшее от дозы соотношение между концентрацией олигофруктозы в пище и абсорбцией Са, Р, Mg, Ма, Cl, К, Fe, Mn и Zn [5]. В исследовании на 240 однодневных цыплятах инулин улучшал видимую задержку кальция, цинка и меди, а также концентрацию кальция в костях голени [24].

Крысы с удаленными яичниками являются принятой во всем мире моделью женщин постменопаузального периода. Taguchi и соавт. продемонстрировали на этой модели, что присутствие в диете олигофруктозы (2,5 или 5 %) увеличивает абсорбцию кальция и магния, и это препятствует потере костной массы вследствие дефицита эстрогенов. Используя эту же модель, Scholz-Ahrens и соавт. исследовали зависимость абсорбции Са и минерализации (содержания Са) в бедренной и позвоночной (поясничной) костях

от дозировки олигофруктозы (2,5–5 % и 10 % в диете), подтвердив возрастание содержания Са в костных тканях при приеме олигофруктозы. Те же авторы показали, что присутствие олигофруктозы в диете (2,5–10 %) значительно снижает потерю костной структуры большой берцовой кости, вызванную удалением яичников, тем самым упрочняя костную ткань. Данные эффекты были более выражены в случае диеты с высоким содержанием Са (1 % вместо 0,5 %). Возрастание минеральной плотности костей было в дальнейшем подтверждено Lemort и соавт. на обычных крысах, в диете которых содержалось 5 или 10% инулина, и различные количества добавленного Са [12, 14, 15, 19].

Coudray и соавт. выявили, что при длительном использовании инулина в рационе (10 %) наибольший эффект наблюдался у крыс, получавших рацион с меньшим содержанием Са (0,25 % по сравнению с 0,75 %).

Результаты, подобные вышеуказанным экспериментальным исследованиям, были также получены при исследованиях на добровольцах, которые употребляли инулин или олигофруктозу. При приеме инулина до 40 г/день (Coudray и соавт.) рост усвоения Са до 60 % ($p < 0,01$) наблюдался и в организме человека.

Результаты Abrams и соавт., показавшие увеличение накопления Са в костной ткани, приводящее к повышению минеральной плотности костей в долгосрочном исследовании (1 год) с участием 100 детей, позволяют утверждать, что ежедневный прием инулина, обогащенного олигофруктозой, увеличивает пиковую минеральную плотность костной ткани человека (достигаемую к возрасту примерно 20–30 лет). Общая минеральная плотность костей за год исследования увеличилась более чем на 40 %. Было показано, что увеличение абсорбции Са за счет приема инулина, обогащенного олигофруктозой, привело к более эффективному созданию «резерва Са» (максимальной плотности костей), что является важным шагом в направлении предотвращения остеопороза [4, 5, 13, 18].

В исследовании Van den Heuvel и соавт. у подростков, получавших 15 г/сут олигофруктозы или сахарозы, на фоне олигофруктозы было показано достоверное повышение абсорбции Са (+ 10,8 %). При приеме девочками-подростками инулина, обогащенного олигофруктозой, абсорбция Са повышалась на 18 %, а суточная абсорбция Са повысилась на 90 мг, при этом экскреция Са с мочой оставалась на прежнем уровне.

Среди 10–15-летних девочек было выявлено, что максимальная польза от потребления инулина, обогащенного олигофруктозой, наблюда-

ется при низкой абсорбции Са до начала лечения (Griffin и соавт.). Если абсорбируемый Са накапливается в костях, эти молекулы могут помочь оптимизировать пиковую костную массу [1].

У подростков представляла интерес обратная корреляция между относительным увеличением абсорбции, вызванным фруктанами типа инулина, и базальной абсорбционной способностью. Это может указывать на более высокую эффективность фруктанов типа инулина у подростков с более низким уровнем абсорбции, что может быть обусловлено генетическим полиморфизмом [26].

В исследовании на 29 девушках (Griffin и соавт.) прием 8 г/день инулина, обогащенного олигофруктозой, повышал истинное усвоение Са почти на 20 % ($p < 0,007$), в то время как прием такого же количества олигофруктозы не приводил к заметным результатам. Данный эффект подтвержден в расширенном эксперименте на 54 девочках-подростках, у которых поглощение Са увеличивалось на 9%. Ключевую роль в повышенной эффективности данного вида инулина может играть его распределение по длине цепи и, как следствие, профиль его превращения по длине кишечника. Опосредованно эта гипотеза была подтверждена при исследовании рака на крысах, в котором уменьшение числа очагов aberrантных крипт в дальних отделах кишечника было наивысшим при использовании этого продукта в прямой сравнительной модели [1].

С другой стороны, прием 15 г/сут олигофруктозы молодыми мужчинами (20–26 лет) в течение 9 дней не оказывал влияния на поглощение кальция или железа, тогда как у мальчиков (14–16 лет) было показано увеличение истинной относительной абсорбции кальция на 11 % [9].

Coudray и соавт. провели исследование с девятью здоровыми взрослыми добровольцами, принимавшими до 40 г/день инулина из цикория в течение 28 дней (2 дня — контрольная диета, затем 14 дней, в течение которых постоянно повышалась доза инулина, а затем 12 дней приема максимальной дозы инулина). При употреблении инулина видимая абсорбция Са достоверно возрастала, в отличие от контроля ($p < 0,01$), от 21,3 % ($\pm 12,5$) до 33,7 % ($\pm 12,1$), что показывает относительное увеличение на 58%. Возрастание абсорбции кальция не оказывало отрицательного влияния на абсорбцию других минералов, таких как магний, железо и цинк.

Van den Heuvel и соавт. в эксперименте со здоровыми молодыми людьми не наблюдали какого-либо существенного изменения минеральной абсорбции при приеме 15 г/сут либо плацебо,

либо инулина/олигофруктозы. Если толстый кишечник является основным местом, где фруктаны увеличивают абсорбцию Са, 24-часовой период сбора мочи может быть слишком мал для получения полного баланса и выявления эффекта фруктанов. На основании этих результатов van den Heuvel и соавт. провели аналогичное исследование с использованием стабильных изотопов, но на этот раз с группой взрослых мужчин и путем сбора мочи в течение 36 ч вместо 24 ч. Двенадцать человек употребляли 15 г/день либо олигофруктозы из цикория, либо плацебо (сахарозу) в течение 9 дней. Было получено существенное увеличение (+ 26%; $p < 0,05$) частичной истинной абсорбции Са при приеме олигофруктозы — с 47,8 % (плацебо) до 60,1 % (олигофруктоза). Это показывает, что олигофруктоза может способствовать увеличению пика костной массы в молодом возрасте. В еще одном исследовании подобного дизайна 20 г/сут трансгалактоолигосахаридов или сахарозы повышали истинную абсорбцию Са на 16 % (Van den Heuvel и соавт.).

Однако эффективность влияния приема инулина 15 г/сут на растворимый (ионизированный) Са сыворотки у здоровых молодых женщин не была доказана в рандомизированных перекрестных исследованиях. То же можно сказать о влиянии смеси олигофруктозы с казеинофосфопептидами на поглощение фосфорнокислого Са у молодых взрослых пациентов обоих полов [14].

Напротив, у женщин постменопаузального периода в рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании олигофруктоза в дозе 10 г/сут повышала абсорбцию Са в постменопаузе только у женщин с длительностью менопаузы более 6 лет (Tahiri и соавт.) [14, 26].

Низкая эффективность олигосахаридов и кальциевых добавок в рационе в раннем постменопаузальном периоде (первые 5 лет постменопаузы) как профилактических мероприятий для предотвращения остеопороза, возможно, объясняется гормональной перестройкой организма и связанными с ней изменениями метаболизма Са [14, 27].

Было доказано, что фруктаны типа инулина благоприятно влияют не только на фазу абсорбции минералов, но и на другие аспекты костного здоровья, в особенности минерализацию костной ткани, плотность, рост, резорбцию и ремоделирование костной ткани. Так, в исследовании Holloway и соавт. у женщин с длительностью менопаузы более 10 лет, не принимавших гормональную заместительную терапию, прием инулина, обогащенного олигофруктозой, в дозе

10 г/сут в течение 6 нед достоверно повышал относительную абсорбцию Ca на 7 %. Маркеры ремоделирования костной ткани также повышались: экскреция деоксипиридинолина с мочой — на 1,1 нмоль/моль креатинина, остеокальцин плазмы — на 4,7 нг/мл. Авторы отметили обратную зависимость между плотностью позвоночных костей и увеличением минеральной абсорбции вследствие приема пребиотика [4, 5, 15, 17].

Van den Heuvel и соавт. в двойном слепом рандомизированном исследовании показали, что прием галактолигосахаридов в дозе 20 г/сут повышал абсорбцию Ca на 16 % в группе постменопаузальных женщин. При этом экскреция Ca с мочой не изменилась, что позволяет предполагать накопление дополнительного Ca [16].

Во всех исследованиях усвоения Ca на людях увеличения общего содержания Ca в моче не наблюдалось. Это означает, что дополнительное количество поглощенного Ca действительно откладывается в костях. Результаты одного из исследований, проведенных на женщинах после менопаузы (Holloway и соавт.), показали увеличение поглощения кальция (и магния) в этой группе риска по остеопорозу. Процесс контролировался с помощью биомаркеров гомеостаза Ca (1,25-дигидроксивитамин D; паратиреоидный гормон) и восстановления костной ткани (остеокальцин, диоксипиридинолин) [5, 27].

Более эффективной в сравнении с изолированным приемом выявилась смесь инулина и олигофруктозы, повышая абсорбцию Ca почти на 20 % (Griffin и соавт.). Coudray и соавт. выявили синергистический эффект комбинации фруктанов типа инулина с различной длиной цепочки у взрослых самцов крыс. Потенциальным механизмом данного эффекта является разный профиль ферментации компонентов смеси, что может приводить к повышению эффективности более низких доз. Короткоцепочечные компоненты, такие как олигофруктоза, более активны в проксимальной части толстого кишечника, где они селективно ферментируются бифидобактериями, тогда как длинноцепочечные молекулы эффективны в дистальной части толстого кишечника [5, 6].

Инулин и олигофруктоза могут также модулировать трансцеллюлярный активный транспорт Ca путем изменения активности рецепторов витамина D и повышения концентрации кальбиндина D9K (внутриклеточный железосодержащий белок, участвующий в перемещении Ca через базолатеральную мембрану эпителиальных клеток слизистой оболочки).

Другим способом влияния на улучшение минеральной абсорбции является повышение про-

дукции масляной кислоты и/или определенных полиаминов, путем которых инулин и олигофруктоза могут косвенным образом индуцировать гистологические (клеточный рост) и функциональные (увеличение абсорбирующей поверхности) изменения в кишечном эпителии (Roberfroid; Scholz-Arhens и соавт.).

Толстокишечная ферментация инулина/олигофруктозы приводит к продукции короткоцепочечных жирных кислот (в особенности уксусной, пропионовой и масляной) и других органических кислот (молочной), способствуя снижению pH в толстом кишечнике. Снижение pH приводит к модификации соотношения ионизированного/неионизированного кальция и, соответственно, его растворимости, повышая биодоступность (Rémesy и соавт.; Ohta и соавт.). Было показано, что короткоцепочечные жирные кислоты прямо стимулируют всасывание Ca в толстом кишечнике более эффективно, нежели раствор, содержащий Ca + NaCl, несмотря на его более низкий pH (Trinidad и соавт.) [4, 5, 13, 14, 28].

Особый интерес представляет взаимодействие пребиотиков с фитоэстрогенами. Острая недостаточность гормонов яичников приводит к потере около 20 % костной массы в течение первых 5–7 лет менопаузы (Avioli & Lindsay). Однако кажущаяся перспективной гормональная заместительная терапия у многих женщин неприемлема в связи с большим количеством побочных эффектов. Этот факт послужил толчком к изучению эффектов применения фитоэстрогенов, к которым относятся изофлавоны, преимущественно содержащиеся в сое и соевых продуктах. Фенольное кольцо изофлавонов связывается с рецепторами эстрогенов, что предположительно лежит в основе их эффективности, как и пара гидроксильных групп, усиливающих активность фенольного кольца. Применение их в качестве пищевой добавки достоверно повышает минеральную плотность кости, однако эффективность изофлавонов сои несколько ниже у населения азиатских стран.

Фруктаны типа инулина могут оказывать положительный эффект на метаболизм изофлавонов. Механизм состоит в том, что фитоэстрогены преимущественно встречаются в растениях в форме гликозидов, которые подлежат гидролизу перед кишечной абсорбцией. Гидролиз же обеспечивается глюкозидазами кишечных бактерий, таких как лактобактерии, бифидобактерии и бактероиды. Олигофруктоза повышает активность b-глюкозидазы в толстом кишечнике, что приводит к усилению кишечной абсорбции фитоэстрогенов, пролонгированию их клиренса и превращению такого фитоэстрогена, как

даидзеин, в эквол, являющийся более мощной молекулой (Uehara и соавт.). Эквол имеет более длительный период полувыведения и более высокую аффинность к рецепторам эстрогена, чем даидзеин, а также максимальную антиоксидантную активность среди изофлавонов (Setchell и соавт.). Сохраняющий эффект изофлавонов на минеральную плотность кости с повышением продукции эквола при потреблении олигофруктозы был подтвержден в экспериментальной модели на мышах, перенесших овариэктомию [13, 31].

Uehara и соавт. сообщили, что неперевариваемые олигосахариды (НОС) улучшают биодоступность изофлавонов сои, таких как генистеин и даидзеин, у крыс, получавших изофлавоновые конъюгаты. То есть комбинация НОС и изофлавонов сои может быть более эффективной, чем изолированное использование этих компонентов в предотвращении потери костной массы при остеопорозе.

В исследовании на 60 самках крыс было выявлено, что овариэктомия повышает скорость ремоделирования кости, на что указывает более высокое содержание маркеров ремоделирования кости, снижение уровня sRANKL, что соответственно приводило к снижению минеральной плотности бедренной кости. В группах животных, получавших комбинацию НОС и изофлавонов сои, наблюдалось снижение маркеров ремоделирования кости, повышение sRANKL и восстановление минеральной плотности кости, что было достоверно более существенным в сравнении с изолированным назначением обоих компонентов [11, 12, 30].

При совместном приеме изофлавонов сои, короткоцепочечных фруктоолигосахаридов и пробиотиков (*Lactobacillus casei*) наблюдалось повышение протективного эффекта даидзеина на минеральную плотность кости и ее механические свойства. Без пробиотика эффекты были сходными, за исключением недостоверного увеличения метафизарной минеральной плотности кости [20].

У крыс хирургическая менопауза (овариэктомия) вызывает селективное снижение количества рецепторов витамина D в тощей кишке, что приводило к сниженной реактивности клеток кишечника к передаче сигналов, опосредованной витамином D, и, следовательно, к снижению кишечной абсорбции Ca. Это подтверждается исследованием Soga и соавт., в котором выявлено, что у женщин с остеопорозом снижена минеральная абсорбция в результате снижения концентрации 1,25-дигидроксивитамина D, который является регулятором гомеостаза кост-

ного минерала. Изолированное добавление НОС в рацион крыс после овариэктомии приводило к достоверному повышению сывороточных концентраций кальция и магния [12, 30].

Аналогичные результаты были получены у людей. Так, в 2-годичном клиническом исследовании у пациентов, принимавших соевое молоко, способных к продукции эквола, наблюдалось повышение минеральной плотности кости на 2,4 % [13].

Всасывание Ca может зависеть от генетического полиморфизма рецепторов витамина D. Так, было проведено исследование абсорбции Ca на фоне приема фруктанов типа инулина в зависимости от полиморфизма гена рецептора витамина D Fok1. Выявлено, что через 8 нед абсорбция Ca в группе фруктанов повышалась на $(8,5 \pm 1,6) \%$ ($p < 0,001$), через 1 год — на $(5,9 \pm 2,8) \%$ ($p = 0,04$). Через 1 год в группе фруктанов общая минерализация костной ткани увеличилась на $(35 \pm 16) \text{ г}$ ($p = 0,03$), а минеральная плотность кости — на $(0,015 \pm 0,004) \text{ г/см}^2$ ($p = 0,01$) по сравнению с контрольной группой. Однако лица с генотипом *ff* имели минимальный начальный ответ на фруктаны [8].

Логичным представляется вопрос о возможной эффективности пробиотиков, как изолированно, так и в сочетании с пребиотиками. Пробиотики могут оказывать мощный эффект на прирост костной массы независимо от влияния пребиотиков. Это может происходить путем микробной продукции метаболитов или ферментов, либо синтеза витаминов, т. к. некоторые витамины (D, C, K и фолиевая кислота) участвуют в метаболизме Ca и необходимы для формирования костного матрикса и прироста костной массы. Можно ожидать, что оптимальной будет комбинация пробиотиков и пребиотиков, однако эффект будет зависеть от сопутствующих заболеваний и степени риска остеопороза.

У детенышей обезьян макака-резус при назначении состава, содержащего *Lactobacillus reuteri*, улучшался гематокрит, но не наблюдалось влияния на задержку кальция, железа и цинка. Однако в цели исследования не входило изучение минерального баланса. Эффект увеличения количества лакто- и бифидобактерий в фекалиях был выраженным только при сочетании пробиотиков (*Bifidobacterium lactis* HN019) и пребиотиков (галактоолигосахаридов). Синбиотики также более эффективно стимулируют минеральную абсорбцию в сравнении с изолированным применением пребиотиков либо пробиотиков.

Эффективность изолированного назначения пробиотиков была показана в единичных экс-

периментах: *Bifidobacterium longum* BB536, как изолированно, так и в сочетании с лактулозой, повышали устойчивость костей к переломам у крыс. Однако в этом исследовании не проводилось изучение изолированного назначения лактулозы.

Пробиотический йогурт, содержащий *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus reuteri* и *Lactobacillus gasseri*, повышал видимую абсорбцию Са и уровень минерализации кости у молодых крыс. Масса кости на 35 % превышала таковую в контрольной группе, однако данные по потребляемой пище и массе тела приведены не были.

В эксперименте Scholz-Ahrens и соавт. и Marten и соавт. у крыс, получавших пребиотик (смесь короткоцепочечных фруктоолигосахаридов и смолы акации) или синбиотик (в сочетании с *Lactobacillus acidophilus* NCC90), снижалась экскреция фосфора с мочой, однако задержка фосфора оставалась неизменной. Пребиотики (как изолированно, так и в составе синбиотиков) значительно снижали рН в слепой кишке в отличие от изолированного назначения пробиотиков. Абсорбция Са после 15 нед приема препаратов в группе, получавшей синбиотик, имела тенденцию к повышению, а в группе пребиотиков достигала достоверного значения в сравнении с контрольной группой животных, подлежащих овариэктомии. Что касается минеральной плотности кости, максимальный эффект оказывали синбиотики, за ними следовали пребиотики, а в группе пробиотиков эффект был пограничным. Структура кости может влиять на ее прочность независимо от минеральной плотности. Потеря трабекулярной плотности кости после овариэктомии была минимальной при приеме пребиотиков (9,1 % в сравнении в 12,8 % на фоне приема синбиотиков и 16,9 % на фоне пробиотиков). Таким образом, был сделан вывод, что изолированный прием пробиотиков (*Lactobacillus acidophilus* NCC90) не является столь многообещающим в предотвращении остеопороза, как пре- и синбиотики, хотя другие штаммы (*Lactobacillus helveticus*) могут быть более эффективными. Более того, тестируемая смесь (короткоцепочечные фруктоолигосахариды и смола акации) имеют меньший потенциал в стимуляции минеральной абсорбции, чем олигофруктоза [14, 27].

В пользу синбиотиков могут свидетельствовать еще некоторые экспериментальные исследования. В эксперименте на мышах пробиотик *S. thermophilus*—*L. acidophilus* с добавкой инулина улучшал показатели длины бедренной кости, минеральную плотность кости, сывороточную концентрацию RANKL и остеопротегерина,

уровни тартрат-резистентной кислой фосфатазы [25].

У крыс *Lactobacillus GG* и *Bifidobacterium lactis* в сочетании с инулином, обогащенным олигофруктозой, повышали концентрацию Са в плазме крови, а также снижали концентрацию остеокальцина [23].

Пробиотики в качестве монопрепарата могут быть эффективными в профилактике вторичного остеопороза. Остеопороз может возникать в результате воспаления кишечника, в частности, у больных воспалительными заболеваниями кишечника. В эксперименте на мышах *Lactobacillus reuteri* ATCC PTA 6475 (пробиотик, обладающий анти-TNF- α активностью) улучшал параметры структуры костной ткани у самцов (минеральная плотность, фракция объема кости, число и плотность трабекул) как в бедренной кости, так и в позвонках поясничного отдела. Также у самцов повышались сывороточные маркеры остеобластов и динамические параметры остеогенеза. У самок подобных изменений выявлено не было [21].

Кроме того, польза пробиотиков может состоять в предотвращении остеопороза, индуцированного солями тяжелых металлов. Пища и вода, которую мы потребляем, часто загрязняются большим количеством тяжелых металлов, таких как свинец, кадмий, мышьяк, хром, ртуть, которые связаны с многочисленными заболеваниями. Так, кадмий, помимо гепатотоксичности и канцерогенности, способен вызывать остеопороз. Кадмий присутствует почти во всех продуктах, его концентрация в растительной пище выше, чем в мясе, яйцах, молоке, молочных продуктах и рыбе. Курение — второй основной источник загрязнения кадмием.

Лактобактерии имеют свойство связывать и детоксицировать некоторые тяжелые металлы, в частности кадмий. Halttunen и соавт. продемонстрировали, что не только лакто-, но и бифидобактерии могут предотвращать кадмий-индуцированный остеопороз. Эти бактерии связывали молекулы кадмия в интервале от 5 мин до 1 ч. Более того, металл оставался в связанном состоянии даже по истечении 48 ч после тестирования. *Lactobacillus rhamnosus GG* и *Bifidobacterium longum* продуцируют экзополисахариды, содержащие карбоксильные, гидроксильные и фосфатные группы, обладающие отрицательным зарядом и связывающие тяжелые металлы [22].

Таким образом, в профилактике остеопороза перспективными представляются поли- и олигосахаридные пребиотики. К ним относятся инулин, олигофруктоза, фруктоолигосахариды,

галактоолигосахариды, олигосахариды сои. Они оказывают положительное влияние на абсорбцию и метаболизм минералов, состав и архитектуру кости. Оптимальной является комбинация фруктоолигосахаридов с различной длиной цепочки, являющихся синергистами. Эффективность пребиотиков зависит от таких факторов, как возраст, менопаузальный статус и способность абсорбировать Са. Синбиотики, то есть комбинация пробиотика и соответствующего ему пребиотика, могут давать аддитивный эффект. Основными механизмами их влияния на минеральную плотность кости являются: повышение растворимости минералов вследствие повышения продукции бактериями короткоцепочечных жирных кислот; расширение поглощающей по-

верхности вследствие пролиферации энтероцитов, опосредованной продуктами бактериальной ферментации, преимущественно лактата и бутирата; увеличение экспрессии кальцийсвязывающих белков; улучшение функционирования пищеварительного канала; разрушение связывающей минералы фитиновой кислоты; высвобождение из пищевых продуктов факторов, модулирующих костную ткань, таких как фитоэстрогены; коррекция модулирующих факторов роста, таких как полиамины. Пробиотики при изолированном назначении играют второстепенную роль и имеют перспективы при вторичном остеопорозе, связанном с воспалительными заболеваниями кишечника, либо интоксикацией тяжелыми металлами.

Список литературы

1. Инулин и олигофруктоза: эффективность в качестве пребиотического волокна для потребителей всех возрастов, полов и диет [Электронный ресурс] / ORAFTI Active Food Ingredients, ВИМ Каерс Regulatory & Nutrition Support Manager / 10 апреля 2009 /— Режим доступа: http://www.topinambur.net/ispolzovanie/inulin_oligofruktoza.html.— Заголовок с экрана.
2. Панюшин С.К. Характеристика мирового рынка пребиотиков (по материалам прессы и собственных публикаций 2011 г.) [Электронный ресурс].— Режим доступа: <http://www.prebiotics.ru/stati/xarakteristika-mirovogo-ryinka-prebiotikov>.— Заголовок с экрана.
3. Перковец М.В. Пребиотики: широкие перспективы узкого рынка [Электронный ресурс].— Режим доступа: <http://www.badopad.ru/articles/144/>.— Заголовок с экрана.
4. Перковец М.В. Влияние инулина и олигофруктозы на снижение риска некоторых «болезней цивилизации» // Пищевая промышленность.— 2007.— № 5.— С. 22—23.
5. Перковец М.В. Диетические свойства инулина и олигофруктозы Beneo™. Улучшение усвоения кальция [Электронный ресурс] / ORAFTI Active Food Ingredients /— Режим доступа: <http://karavan-m.by/images/Beneo/receptury/usvoenie%20Ca.pdf>.— Заголовок с экрана.
6. Перковец М.В. Нутрициологические свойства инулина и олигофруктозы Beneo™. [Электронный ресурс] / ORAFTI Active Food Ingredients /— Режим доступа: <http://karavan-m.by/images/Beneo/receptury/nutriciolog%20svoystva.pdf>.— Заголовок с экрана.
7. Функциональная гастроэнтерология. Инулин [Электронный ресурс].— Режим доступа: // <http://www.gastroscan.ru/handbook/369/5689>.— Заголовок с экрана.
8. Abrams S.A., Griffin I.J., Hawthorne K.M. et al. A combination of prebiotic short- and long-chain inulin-type fructans enhances calcium absorption and bone mineralization in young adolescents // *Am. J. Clin. Nutr.*— 2005.— Vol. 82 (2).— P. 471—476.
9. Andersson H., Asp N.-G., Bruce A. et al. Health effects of probiotics and prebiotics: A literature review on human studies // *Scandinavian Journal of Nutrition/Naringsforskning*.— 2001.— Vol. 45.— P. 58—75.
10. Bosscher D., Van Caillie-Bertrand M., Van Cauwenbergh R., Deelstra H. Availabilities of Calcium, Iron, and Zinc From Dairy Infant Formulas Is Affected by Soluble Dietary Fibers and Modified Starch Fractions // *Nutrition*.— 2003.— Vol. 19.— P. 641—645.
11. Chang K.L., Hu Y.C., Hsieh B.S. et al. Combined effect of soy isoflavones and vitamin D3 on bone loss in ovariectomized rats // *Nutrition*.— 2013.— Vol. 29 (1).— P. 250—257.
12. Clara Y.P., Weaver C.M. Vitamin D Interactions with Soy Isoflavones on Bone after Menopause: A Review // *Nutrients*.— 2012.— Vol. 4.— P. 1610—1621.
13. Coxam V. Inulin-type fructans and bone health: state of the art and perspectives in the management of osteoporosis // *British Journal of Nutrition*.— 2005.— Vol. 93, Suppl. 1.— P. S111—S123.
14. de Vrese M. Health benefits of probiotics and prebiotics in women // *Menopause International*.— 2009.— Vol. 15.— P. 35—40.
15. Farrell V.A. Nutrients and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: Dissertation submitted to the faculty of the department of nutritional sciences for the degree of Doctor of Philosophy.— University of Arizona, 2009.— 144 p.
16. Hamilton-Miller J.M.T. Probiotics and prebiotics in the elderly // *Postgrad. Med. J.*— 2004.— Vol. 80.— P. 447—451.
17. Holloway L., Moynihan S., Abrams S.A. et al. Effects of oligofructose-enriched inulin on intestinal absorption of calcium and magnesium and bone turnover markers in postmenopausal women // *Br. J. Nutr.*— 2007.— Vol. 97 (2).— P. 365—372.
18. Kraus C., Schwarz E. Functional bones and joints— even in old age [Электронный ресурс] / Proteva Food AG, German Branch.— Режим доступа: http://gelengforte.ru/uploads/arts_080530_080657_0.doc.— Заголовок с экрана.
19. Legette L.L., Lee W., Martin B.R., Story J.A. Probiotics enhance magnesium absorption and inulin-based fibers exert chronic effects on calcium utilization in a postmenopausal rodent model // *J. Food Sci.*— 2012.— Mar 6.
20. Mathey J., Mardon J., Fokialakis N. et al. Modulation of soy isoflavones bioavailability and subsequent effects on bone health in ovariectomized rats: the case for equol // *Osteoporos Int.*— 2007.— Vol. 18 (5).— P. 671—679.
21. McCabe L.R., Irwin R., Schaefer L., Britton R.A. Probiotic use decreases intestinal inflammation and increases bone density in healthy male but not female mice // *J. Cell Physiol.*— 2013.— Vol. 228 (8).— P. 1793—1798.
22. Monachese M., Burton J.P., Reida G. Bioremediation and Tolerance of Humans to Heavy Metals through Microbial Processes: a Potential Role for Probiotics? // *Appl. Environ. Microbiol.*— 2012.— Vol. 78 (18).— P. 6397—6404.
23. Naughton V., McSorley E., Naughton P.J. Changes in calcium status in aged rats fed Lactobacillus GG and Bifidobacterium lactis and oligofructose-enriched inulin // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.*— 2011.— Vol. 36 (1).— P. 161—165.
24. Ortiz L.T., Rodríguez M.L., Alzueta C. et al. Effect of inulin on growth performance, intestinal tract sizes, mineral retention and tibial bone mineralisation in broiler chickens // *Br. Poult. Sci.*— 2009.— Vol. 50 (3).— P. 325—332.
25. Resta-Lenert S.C., Lee S.J., Maruggi M. Synbiotics prevent development of osteoporosis in chronic inflammation of young and old mdr1a mice // *The FASEB Journal*.— 2008.— Vol. 22.— P. 883.10.
26. Roberfroid M.B. Inulin-Type Fructans: Functional Food Ingredients // *J. Nutr.*— 2007.— Vol. 137.— P. 2493S—2502S.
27. Scholz-Ahrens K.E., Ade P., Marten B. et al. Prebiotics, Probiotics, and Synbiotics Affect Mineral Absorption, Bone Mineral Content, and Bone Structure // *J. Nutr.*— 2007.— Vol. 137.— P. 838S—846S.

28. Scholz-Ahrens K.E., Schrezenmeir J. Inulin and Oligofructose and Mineral Metabolism: The Evidence from Animal Trials // *J. Nutr.*— 2007.— Vol. 137.— P. 2513S—2523S.
29. Schrezenmeir J., de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition // *Am. J. Clin. Nutr.*— 2001.— Vol. 73 (Suppl. 1).— P. 361S—364S.
30. Wafay H.A., Abdel-Moniem M., Megahed H.A., Elmalt H. The effect of soy isoflavones and nondigestive oligosaccharides on bone turnover markers // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.*— 2013.— Vol. 5, Suppl. 2.— P. 152—156.
31. Zafar T.A., Weaver C.M., Jones K. et al. Inulin Effects on Bioavailability of Soy Isoflavones and Their Calcium Absorption Enhancing Ability // *J. Agric. Food Chem.*— 2004.— Vol. 52 (10).— P. 2827—2831.

О.С. Зайченко

Харківський національний медичний університет

Пребіотики, пробіотики та синбіотики у профілактиці остеопорозу

У статті наведено дані аналізу перспектив застосування пребіотиків, пробіотиків та їх комбінації (синбіотиків) у профілактиці остеопорозу. Найбільшу цінність мають полісахаридні пребіотики інулін і олігофруктоза. Вони здійснюють позитивний вплив на абсорбцію та метаболізм мінералів, склад та архітектуру кісткової тканини. Ефективність пребіотиків залежить від таких чинників, як вік, менопаузальний статус і здатність абсорбувати кальцій. Синбіотики, тобто комбінація пробіотика та відповідного йому пребіотика, можуть мати адитивний ефект. Позитивний вплив пребіотиків на кісткову тканину зумовлений такими механізмами: підвищення розчинності кальцію внаслідок підвищення продукції бактеріями коротколанцюгових жирних кислот; розширення поверхні поглинання внаслідок проліферації ентероцитів, опосередкованої продуктами бактеріальної ферментації, переважно лактату й бутирату; збільшення експресії кальційзв'язувальних білків; синергізм і підвищення біодоступності фітоестрогенів. Пробиотики в разі ізольованого призначення відіграють другорядну роль і мають перспективи при вторинному остеопорозі, пов'язаному із запальними захворюваннями кишечника, або інтоксикацією важкими металами.

Ключові слова: остеопороз, кальцій, пребіотики, інулін, олігофруктоза, мінеральна абсорбція, пробіотики, синбіотики.

О.Е. Zaichenko

Kharkiv National Medical University

Prebiotics, probiotics and synbiotics in osteoporosis prevention

The article presents the analysis of prospects of application of prebiotics, probiotics and their combinations (synbiotics) in the prevention of osteoporosis. The most valuable are the polysaccharide prebiotics inulin and oligofructose. They have a positive influence on the absorption and metabolism of minerals, bone composition and its architecture. Effectiveness of prebiotics depends on factors such as age, menopausal status and ability to absorb calcium. Synbiotics, i.e. a combination of probiotics and corresponding prebiotic, can produce additive effect. The following mechanisms stipulate the positive effects of prebiotics on the bone tissue: enhancing the solubility of calcium due to increased production of short chain fatty acids by bacteria; enhanced absorption surface due to the proliferation of enterocytes, bacterial fermentation products, mediated mostly lactate, and butyrate; increase of the expression of calciumbinding proteins; synergism and increase the bioavailability of phytoestrogens. Probiotics with isolated appointment are of secondary importance and have prospects with secondary osteoporosis associated with inflammatory bowel disease or intoxication with heavy metals.

Key words: osteoporosis, calcium, prebiotics, inulin, oligofructose, mineral absorption, probiotics, synbiotics.