

О.М. Левченко, д.м.н., медичний директор з поліклінічного підрозділу КНП «Одеська обласна консультативна поліклініка»

# Травні ферменти тваринного та нетваринного походження: відмінності, недоліки й переваги у відтворенні фізіологічного травлення

Ферментні препарати (ФП) – різноманітна група фармакологічних засобів, які використовують з метою поліпшення процесів травлення за різних захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ), перебіг котрих супроводжується появою синдромів мальдигестії, мальабсорбції, зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ЗНПЗ). Історично склалося так, що для замісної ферментної терапії (ЗФТ) спочатку використовували ФП тваринного походження, які містили панкреатин. Саме вони рекомендовані Американською колегією гастроентерологів (American College of Gastroenterology, ACG) [13], робочою групою з уніфікації принципів діагностики та лікування ХП у Європі (HaPanEU) та Об'єднаною європейською гастроентерологічною асоціацією (United European Gastroenterology, UEG) [11] для корекції ЗНПЗ. Недостатня ефективність ЗФТ ФП тваринного походження в деяких пацієнтів спонукала шукати способи вдосконалення ФП.



О.М. Левченко

Так з'явилася новітня генерація ФП, яка містить рослинні, мікробні, грибні ферменти та не має жодного активного інгредієнта тваринного походження. ФП нетваринного походження швидко отримали широке визнання: зараз 35% ФП, які реалізуються на світовому фармацевтичному ринку, припадають саме на нетваринні ФП. Такі ФП активно призначають у Німеччині, США, Франції, Іспанії, але лідером з їхнього використання є Японія, де віддають перевагу застосуванню мікробних (80%) ензимів. Провідні міжнародні товариства покладають великі надії на ФП: так, Фонд муковісцидозу (Cystic Fibrosis Foundation, CFF) у 2020 р. уклав угоду із фармацевтичною компанією Synspira Therapeutics Inc. щодо розробки ФП нетваринного походження з метою представлення альтернативного препарату для ЗФТ [10]. У квітні 2023 р. CFF виділив 15,5 млн дол. для проведення клінічних випробувань нового ФП нетваринного походження з метою нівелювання ЗНПЗ у хворих на муковісцидоз [9]. Якщо результати клінічних досліджень виявляться успішними, хворі на муковісцидоз зможуть значно зменшити кількість ФП, які вони повинні приймати для належного перетравлення їжі, а також скоротити свої фінансові витрати. Така пильна увага до нового класу ФП ґрунтується на поглибленні та вдосконаленні знань щодо фізіології травлення, появі інноваційних можливостей у способах доставки ФП.

## Фізіологія травних ферментів: фокус на ліпазу

Згідно із сучасними уявленнями, процес травлення, який умовно розподіляють на 5 етапів (порожнинне та пристінне травлення, всмоктування, внутрішньоклітинне травлення, транспорт нутрієнтів до внутрішнього середовища організму), залежить від наявності й активності травних ферментів. З огляду на необхідність корекції ЗНПЗ за допомогою ЗФТ велике значення надають вивченню та розумінню фізіології перетравлення жирів. Доведено, що травлення розпочинається в порожнині рота: слинна амілаза, лінгвальна ліпаза, птіалін ініціюють перетравлення крохмалю та жирів. Продовжується цей процес у шлунку, де під впливом шлункової ліпази продовжується гідроліз жирів (рис. 1), а пепсин, активований соляною кислотою та пепсиногеном, ініціює розщеплення білків [16]. Шлункова перистальтика забезпечує ретельне змішування їжі з ферментами та розщеплення великих молекул жиру на дрібніші частинки. Саме цю фізіологічну особливість (порожнинне травлення в шлунку) взяли до уваги під час розробки ФП нетваринного походження.

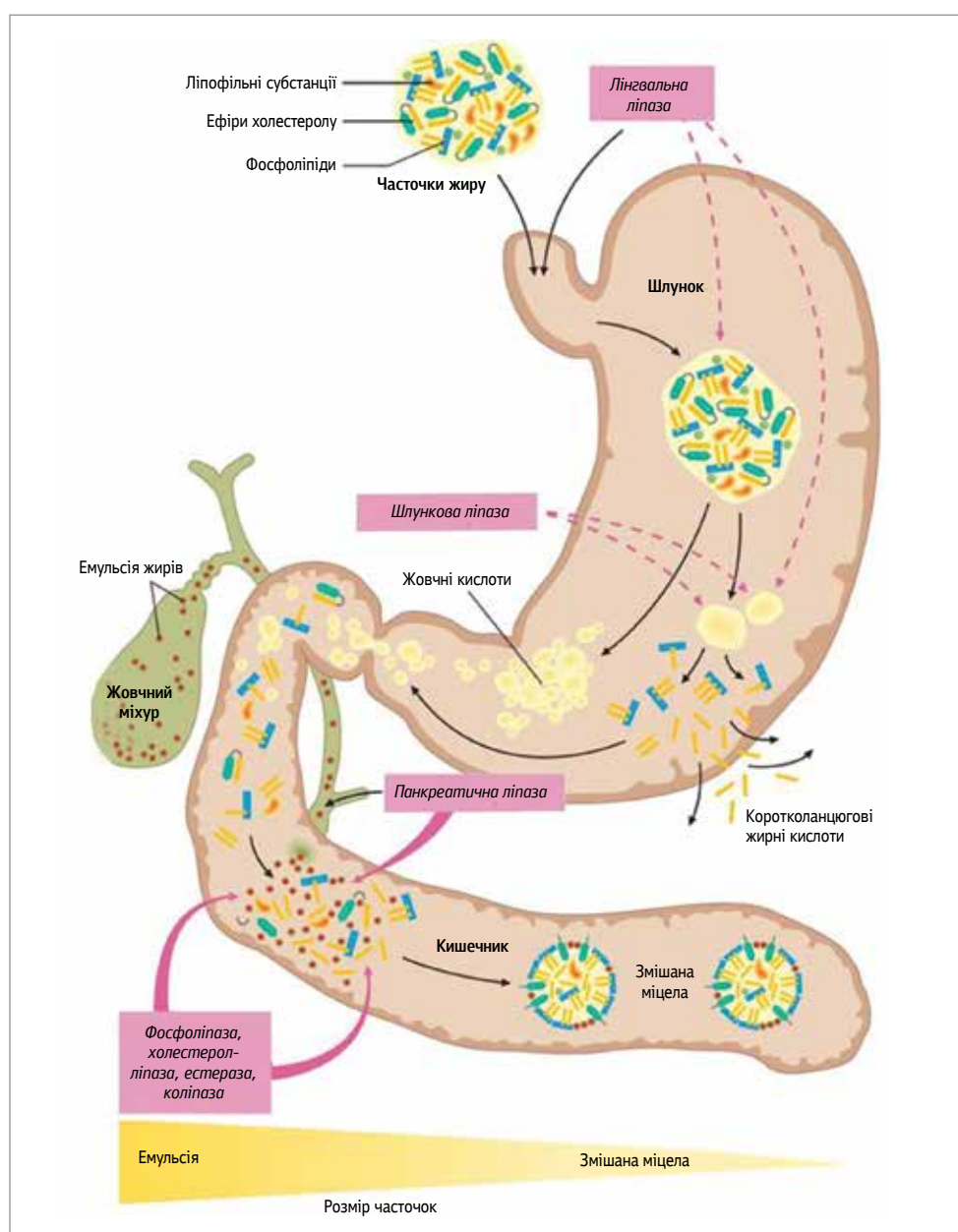


Рис. 1. Травлення жирів: основні етапи та ключові ферменти [16]

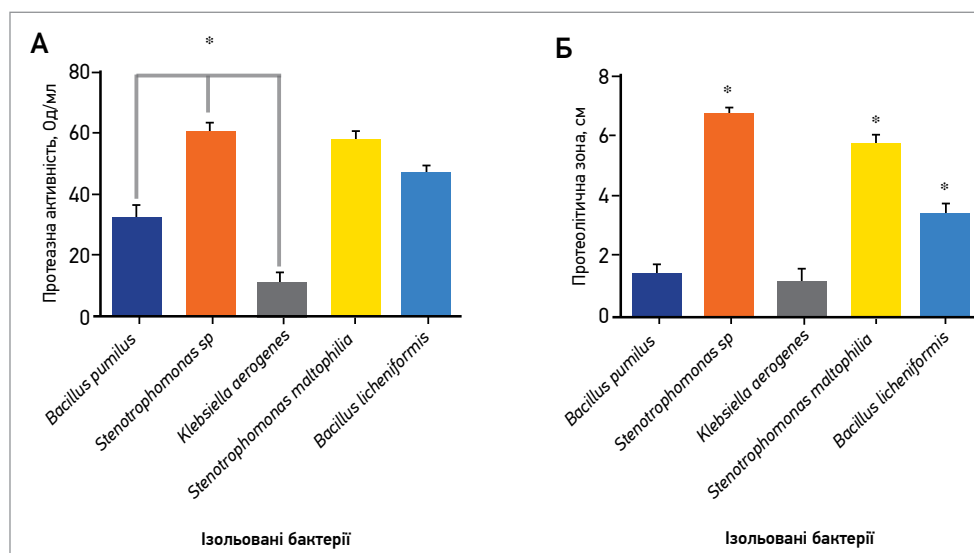


Рис. 2. Порівняння протеазної активності виділених мікробних протеаз [14]

Примітки: А – протеазна активність у знежиреному молочному агарі; Б – порівняння протеолітичної активності різних мікробів (\* – достовірні відмінності;  $p < 0,05$ ).

Враховали також особливості подальших етапів травлення, які відбуваються в тонкій кишці: емульговані ліпіди надходять до дванадцятипалої кишки (ДПК), де під впливом жовчних кислот, панкреатичної ліпази, коліпази й інших ферментів прості міцели, фосфоліпіди, холестерин, довголанцюгові тригліцериди зазнають гідролізу [16]. Отримані продукти перетравлення жиру разом із жовчними кислотами спонтанно збираються в змішані міцели, здатні перетинати водний шар над мікрворсинками, спонтанно розпадатися та поглинатися ентероцитами шляхом пасивної дифузії. Моногліцериди та вільні жирні кислоти, поглинені ентероцитами, повторно етерифікуються та перетворюються в хіломікрони, які залишають ентероцити шляхом екзоцитозу й потрапляють до крові через лімфатичну циркуляцію [1].

## ФП нетваринного походження Мікробні ФП

Протягом останніх років значну популярність здобули ФП мікробного, грибкового та рослинного походження. Мікробні ФП – високоочищені ферменти, отримані шляхом мікробіологічного синтезу з різноманітних живих мікроорганізмів. Мікробним ФП притаманний широкий спектр травної активності, що дозволяє їм забезпечувати перетравлення всіх основних компонентів їжі (білків, вуглеводів, жирів, клітковини) за рахунок наявності відповідних ферментів [14]. Мікробні ліпази широко використовуються в усьому світі завдяки своїй універсальності, відносній швидкості виробництва й економічності: ринок лише мікробних ліпаз у 2018 р. у США оцінювався в 425,0 млн дол. і, за прогнозами, зросте на 6,8% до 2023 р. й становитиме 590,2 млн дол. [8]. Зазвичай ліпази отримують зі штамів бактерій *Bacillus*, *Achromobacter*, *Alcaligenes*, *Arthrobacter*, *Pseudomonas* [8]. Найвідомішою бактеріальною ліпазою є ліпротамаза, ефективність якої вивчалася в межах подвійного рандомізованого контрольованого дослідження III фази в хворих на муковісцидоз із ЗНПЗ ( $n=215$ ) [4]. Прийом у середньому 5,5 капсул ліпротамази на добу протягом 12 міс сприяв достовірному зростанню коефіцієнту абсорбції жирів (КАЖ), збільшенню маси тіла та росту пацієнтів, зменшенню маси калових мас [4]. Тривалий прийом ліпротамази характеризувався хорошою переносимістю та високим рівнем безпеки [5].

Мікробні протеази виділяють з *Bacillus pumilus*, *Stenotrophomonas*, *Klebsiella aerogenes*, *Stenotrophomonas maltophilia* та *Bacillus licheniformis*, але, згідно з даними лабораторного дослідження, найвищу протеазну активність мають штами *Stenotrophomonas* і *Klebsiella aerogenes*: 60,34 й 11,09 Од/мл відповідно (рис. 2) [14].

Всі виділені мікробні протеази розщеплюють поверхневі білки лінії клітин фібробластів L929. «Отримані результати свідчать, що мікробні протеази можуть бути використані як безпечні й ефективні альтернативи трипсину в біофармацевтичних цілях», – резюмували дослідники [14].

Згодуювання мікробних ФП свинням з ознаками ЗНПЗ сприяло покращенню стану лабораторних тварин, супроводжувалося зростанням КАЖ на 59% та коефіцієнта абсорбції азоту на 43% (в обох випадках  $p < 0,05$ ) [17]. ФП мікробного походження забезпечували зростання свиней, нормалізацію постпрандіального ліпідного профілю [17]. Мікробні ФП імітували активність природних ендогенних ферментів ПЗ і зберігали свою активність упродовж усього ШКТ, включаючи шлунок, тонкий та товстий кишечник [19].

#### Грибкові ФП

Серед ФП нетваринного походження значну увагу приділяють грибковим ферментам, частка яких на ринку ферментів складає уже  $>50\%$  [12]. Грибкові ФП отримують шляхом ферментації з використанням добре відомих у харчовій промисловості грибків *Aspergillus*, а також *Trichoderma*, *Rhizopus* і *Penicillium* [12]. Процес створення та очищення грибкових ферментів є складним і ретельно контрольованим. Після отримання грибкових ферментів вони зазнають багаторівневого очищення, що гарантує повне відокремлення ензимів від початкового грибкового матеріалу; якість отриманого продукту закріплюють завдяки стабілізації.

Особливе значення надають грибковій ліпазі 2, яку отримують із дріжджових грибів *Yarrowia lipolytica* (YLLIP2) [2]. В експериментальному дослідженні *in vitro* доведено найвищу активність YLLIP2 порівняно з усіма іншими ліпазами при pH 4-7 як за наявності жовчі (pH 6:  $94 \pm 34$  Од/мг), так і без неї (pH 4:  $43 \pm 13$  Од/мг); продемонстрована висока стабільність та помірна стійкість до впливу пепсину. В тваринній моделі ЗНПЗ, відтвореній у карликових домашніх свиней шляхом перев'язування протоки ПЗ, призначення YLLIP2 (4-80 мг) сприяло достовірному ( $p < 0,05$ ) зростанню КАЖ. Активність 10 мг YLLIP2 за pH 6 визнана еквівалентною 1200 мг панкреатину (100000 Од Фармакопеї США, USP), завдяки чому вона рекомендована для проведення ЗФТ [2].

Деяким грибковим ферментам, зокрема целюлазі, амілазі, ліпазі, притаманні безпосередній й опосередковані антимікробні властивості: пряма антимікробна дія ґрунтується на здатності цих ферментів порушувати цілісність клітинної мембрани, руйнувати життєво необхідні клітинні органели, тоді як непряма протимікробна дія залежить від утворення проміжних сполук [12].

#### Рослинні ФП

Рослинні ферменти здатні забезпечити перетравлення білків; більшість мікробних ферментів можуть сприяти деградації жирів, деякі – навіть розщеплювати глютен (пептидаза DPP-IV) у зерновмісних продуктах, сахарозу (інвертаза) – в продуктах із високим вмістом цукру, лактозу (лактаза) – в молочних продуктах, цукор рафінозу (альфа-галактозидаза) – в квасолі й інших газоутворювальних овочах, складні вуглеводи чи волокна (геміцелюлаза, пектиназа,  $\beta$ -глюканаза, ксиланаза) – у фруктах, овочах, цільному зерні [20]. Найбільшу поширеність отримали такі рослинні ферменти, як бромелайн (концентрована суміш протеолітичних ферментів, екстрагованих зі свіжих плодів ананасу, які допомагають розщеплювати та засвоювати білки) і папаїн (фермент із папаї, т. зв. рослинний пепсин, який забезпечує розщеплення білків, жирів; на відміну від пепсину папаїн активний не лише

в кислому, а й у лужному середовищі, стійкий до дії високих температур) [20].

#### Тваринні ФП vs ФП нетваринного походження

Застосування традиційних тваринних ФП пов'язано з деякими недоліками: вони майже повністю руйнуються під впливом соляної кислоти та пепсину, що нівелює їхню роль у порожнинному травленні в шлунку й обумовлює необхідність доставки в неушкоджену вигляді до ДПК. Кишкороворозчинна оболонка, призначена для захисту ферментів від дії кислого середовища шлунка, може уникати розчинення в передніх відділах тонкого кишечника через підвищену кислотність у ДПК [6]. Великий розмір таблеток/мікрогранул традиційних ФП, обмежена активність в умовах вузького діапазону pH

асоційовані з невчасною евакуацією ферментів зі шлунка, їхнім інгібуванням і зниженням ефективності ЗФТ.

ФП нетваринного походження, на відміну від традиційних ФП, демонструють функціональну активність за широкого спектра pH 2-10, що дозволяє їм демонструвати стабільну результативність не лише в шлунку, ДПК, а й у тонкій та товстій кишці [6]. З початком дії у шлунку нетваринні ФП покращують початкові етапи порожнинного травлення, забезпечуючи ранній та рівномірний гідроліз харчових субстратів. Мікробні та грибкові ліпази не потребують додаткової активації жовчаними кислотами; вони також є стійкими до дії людських протеаз і панкреатичних ферментів. ФП нетваринного походження не чинять інгібувального впливу на власну

панкреатичну секрецію, а навпаки, здатні стимулювати її. Цим ФП притаманні широка субстратна специфічність та наявність додаткових ферментів (лактаза, мальтаза, інвертаза, целюлаза), які забезпечують перетравлення різноманітних харчових субстратів. Мікробні та грибкові ФП, незважаючи на своє походження, не містять залишків мікробів завдяки сучасній технології виробництва та фільтрації, що дозволяє отримати чистий продукт, представлений винятково необхідними ферментами [6]. ФП нетваринного походження можуть застосовуватися у вегетаріанців/веганів, а також у хворих із гіперчутливістю до панкреатину, яку діагностують у 5% вітчизняних пацієнтів із хронічним панкреатитом.

Продовження на стор. 38.

# ПАНЖЕСТ®

## PANGEST





Працює у лужному pH\*

Працює у кислому pH\*

**КАПСУЛА В КАПСУЛІ\***

### Комплекс із 8 ферментів\*

Ретельно підібрані з урахуванням їх активності при різних значеннях pH шлунково-кишкового тракту\*

\*Інструкція з використання дієтичної добавки Панжест  
 Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Декларація про відповідність продукції вимогам українського законодавства у галузі харчових продуктів від 04.08.2021  
 Виробник: AORA Хелс С.Л. Ц/Фарадей 7, 28049 Мадрид, Іспанія/AORA HEALTH S.L. C/Faraday 7, 28049 Madrid, Spain для АТ «Фармак», Україна  
 УКР/ПРОМО/12/2021/ДД/ТНТ/ДМ/002

О.М. Левченко, д.м.н., медичний директор з поліклінічного підрозділу КНП «Одеська обласна консультативна поліклініка»

## Травні ферменти тваринного та нетваринного походження: відмінності, недоліки й переваги у відтворенні фізіологічного травлення

Продовження. Початок на стор. 36.

### Сучасні ФП нетваринного походження

ФП нетваринного походження лише починають з'являтися в клінічній практиці, тому ще не містять у своєму доказовому досвіді великих рандомізованих досліджень, систематичних оглядів і метааналізів. Уже доступні результати лабораторних та експериментальних досліджень, які доводять ефективність мікробних, грибкових і рослинних ФП *in vitro* й *in vivo*.

Опубліковані результати перших клінічних досліджень: в одному обсерваційному випробуванні хворих із порушенням травлення різноманітного генезу (n=62) рандомізували для прийому прокінетика домперидону (n=19) або ФП нетваринного походження (n=43) [18]. Доведено, що домперидон і нетваринний ФП однаково ефективно зменшували всі патологічні симптоми (p<0,05), але ФП краще нівелював абдомінальний біль, ніж домперидон (p=0,021) [18]. На підставі отриманих даних учені назвали нетваринний ФП цінною альтернативою гастропрокінетикам у полегшенні поширених шлунково-кишкових скарг [18].

Окрім дослідження властивостей ФП нетваринного походження, в світі розробляються нові ФП цієї групи: нещодавно на міжнародному ринку з'явився продукт у вигляді таблеток із кишковорозчинним покриттям, які містять 3 мікробні ферменти, піногасник симетикон, репаратант слизової оболонки азулен [15].

### Панжест відтворює процес фізіологічного травлення

Вітчизняний фармацевтичний ринок також має нетваринні ФП: в Україні нову генерацію ферментних засобів презентує АТ «Фармак» під торговою назвою Панжест. Його прототипом був засіб Enzymax Dual Release, розроблений і синтезований іспанською компанією Aora Health. Нині зазначена фірма продовжує виробляти цей продукт на замовлення АТ «Фармак» як Панжест, який має 3 інноваційні характеристики. Перша з них – унікальна система доставки, яка отримала назву «капсула в капсулі» (КвК) [21]. Вона застосовується не тільки для захисту ферментів, а й для забезпечення поступового вивільнення ензимів у певних відділах ШКТ. Зовнішня капсула розпадається в шлунку, вивільнюючи ліпазу, амілазу, глюкоамілазу, альфа-галактозидазу, протеазу 4,5 і протеазу 3,0, які забезпечують розщеплення їжі в шлунку завдяки своїй стабільності в умовах кислого рН. Внутрішня капсула виготовлена з рослинного полімеру, який втрачає цілісність у кишечнику, після чого із другої капсули до порожнини ДПК надходить комплекс мікробних та грибкових ферментів. У такий спосіб система доставки КвК захищає активні інгредієнти, чутливі до дії соляної кислоти, від деактивації у шлунку, а також забезпечує їхнє потрапляння до суворо визначеного відділу ШКТ – тонкого кишечника, де вони забезпечують фізіологічне перетравлення їжі.

Друга інновація Панжесту полягає в оригінальності його складу: він містить комплекс із 8 мікробних та грибних

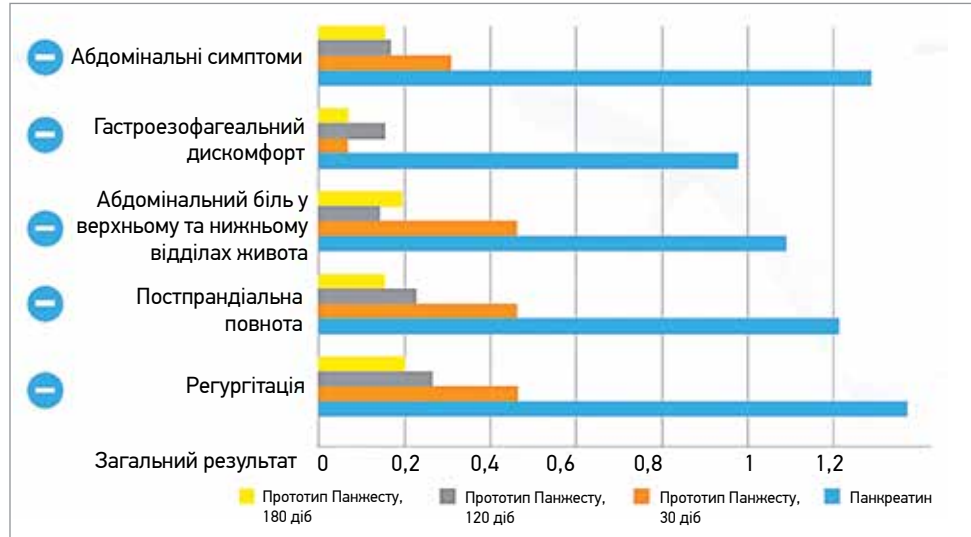


Рис. 3. Динаміка шкал Patient assessment of upper gastrointestinal symptoms index (PAGI-SYM) і Patient assessment of constipation (PAC-SYM) на тлі прийому нетваринного ФП та панкреатин-вмісного ФП [7]



Рис. 4. Середня добова кількість капсул панкреатину та нетваринного ФП [7]

Примітка: \*\* p<0,005.

ферментів (табл.) [21]. Така широка субстратна специфічність дозволяє покращити травлення в ШКТ завдяки перетравленню всіх основних компонентів їжі: жирів, вуглеводів, білків. Відбір ферментів для створення Панжесту проводили, намагаючись забезпечити їхню максимальну функціональну активність у діапазоні рН тонкого кишечника.

Третя інноваційна характеристика Панжесту – його склад: активні інгредієнти мають винятково мікробне та грибкове походження без жодного тваринного компонента [21]. Грибкові ліпази в складі засобу Панжест виробляють згідно зі стандартизованою біотехнологією, що забезпечує активність цих ензимів у широкому діапазоні температур/рН та дозволяє чинити максимальну функціональну активність як у кислому середовищі шлунка, так і в лужному вмісті тонкого кишечника. Панжест містить 3 різні протеази; 2 з них мають грибкове походження; вони також працюють при широкому діапазоні рН та захищаються стабільними за екстремальних

температур. Панжест містить додаткові ферменти: глюкоамілаза допомагає засвоювати частково перероблений крохмаль із клітковини харчових продуктів, альфа-галактозидаза розщеплює специфічні олігосахариди, необхідні для засвоєння галактосахаридів перед метаболізацією кишковими бактеріями. Наявність альфа-галактозидази в складі Панжесту вважають його додатковою перевагою, яка дозволяє зменшувати газоутворення на тлі вживання їжі з високим вмістом клітковини.

Низькі дози мікробних ферментів можуть бути ефективнішими за ФП тваринного (свинячого) походження. Свідчення цьому наведено в звіті, представленому фірмою-виробником щодо активності прототипу засобу Панжест: порівняння *in vitro* ефективності ФП нетваринного походження з результативністю панкреатин-вмісного ФП (Креон) свідчило на користь першого [3]. Порівняно з панкреатин-вмісним ФП прототип Панжесту сприяв посиленню ліполізу в шлункову фазу в 3,3 раза, в дуоденальну – в 19 разів.

Таблиця. Склад засобу Панжест [21]				
Склад однієї капсули				
Фермент	Зовнішня капсула	Внутрішня капсула	Усього	Дія
Ліпаза	3200 FIP	4500 FIP	7700 FIP	Сприяє перетравленню жирів
Амілаза	1720 DU	2250 DU	3970 DU	Сприяє перетравленню вуглеводів
Глюкоамілаза	11,2 AGU	6 AGU	17,2 AGU	Сприяє перетравленню крохмалю в глюкозу
Альфа-галактозидаза	–	62,5 GalU	62,5 GalU	Сприяє розщепленню специфічних незасвоєваних олігосахаридів
Протеаза 4,5	2496 HUT	500 HUT	2996 HUT	Перетравлюють білки на амінокислоти
Протеаза 3,0	12 SAPU	–	12 SAPU	
Протеаза 6,0	–	1500 HUT	1500 HUT	
Нейтральна протеаза	–	1500 PC	1500 PC	

Отримані дані вчені пояснили високою ефективністю та стабільністю мікробних ліпаз на відміну від тваринного ФП. Активність протеолізу під впливом прототипу Панжесту в шлункову фазу перевищувала таку панкреатин-вмісного ФП удвічі та зберігалася в тонкому кишечнику на 2 год довше [3]. Панжест-індукований розпад вуглеводів розпочинався вже через 20 хв після прийому їжі, через 2 год його активність у шлунку в 7 разів перевищувала таку ФП тваринного походження [3]. Отже, Панжест відтворював процес фізіологічного травлення та посилював його.

Ефективність прототипу Панжесту досліджували в клінічному випробуванні, під час проведення якого хворим на муковісцидоз рекомендували 6-місячний прийом цього комбінованого ФП нетваринного походження з метою нівелювання проявів ЗНПЗ [7]. Протягом перших 30 дів пацієнти приймали панкреатин-вмісний ФП, після чого їх переводили на прийом ФП нетваринного походження. Під час оцінки стану хворих через 30, 90, 180 дів прийому прототипу Панжесту вчені зафіксували достовірне поліпшення значень шкали оцінки втоми (Fatigue assessment scale) та покращення таких її підшкал, як фізична та ментальна втоми. Застосування нетваринного ФП асоціювалося зі зменшенням вираженості абдомінальних симптомів, гастроезофагеального дискомфорту, нівелюванням абдомінального болю різноманітної локалізації, постпрандіальної повноти, регургітації порівняно із тваринним ФП (рис. 3).

Головний результат дослідження стосувався ефективності ЗФТ: порівняно зі стандартною терапією панкреатин-вмісним ФП прототип Панжесту забезпечив збільшення абсорбції ліпази на 79% і сприяв зменшенню середньої кількості капсул ФП, які хворі приймали протягом доби (рис. 4). Протягом дослідження в групі ФП нетваринного походження не зареєстровано значних побічних ефектів.

Автори дослідження вважають, що застосування ФП нетваринного походження, за допомогою яких активується порожнинне і пристінкове травлення, є безпечною та економічно доступною стратегією ведення хворих на муковісцидоз [7].

### ВИСНОВКИ

Наразі в світі тривають активні дослідження особливостей дії, ефективності та безпеки ФП нетваринного походження; зазначені випробування підтримують авторитетні міжнародні організації. На думку дослідників, поєднання ферментів бактеріального та грибкового походження з інноваційними формами доставки – один із найперспективніших напрямів наукових розробок. На вітчизняному фармацевтичному ринку представлений комбінований засіб мікробного та грибкового походження – Панжест (виробник – Aora Health, Іспанія, на замовлення АТ «Фармак», Україна). Панжест має такі переваги, як новітня форма доставки (КвК), комбінація 8 ферментів нетваринного походження, що зберігають свою стабільність у кислому шлунковому середовищі та здатні діяти в широкому діапазоні рН. Перші експериментальні та клінічні дослідження демонструють високу ефективність і безпечність Панжесту у відтворенні процесу фізіологічного травлення, зменненні проявів ЗНПЗ порівняно з панкреатин-вмісними ФП. Підтримуючи перші перспективні результати, медична спільнота з нетерпінням чекає на публікацію даних прямих порівняльних широкомасштабних досліджень ФП тваринного та нетваринного походження.

Список літератури знаходиться в редакції.