



Практическая гастроэнтерология

О.В. Головенко
И.Л. Халиф
А.О. Головенко

**Роль масляной кислоты
и инулина в лечении
органических
и функциональных
заболеваний кишечника**

Пособие для врачей
2-е издание, дополненное

Москва
2012

О.В. Головенко, И.Л. Халиф, А.О. Головенко

**Роль масляной кислоты
и инулина в лечении органических
и функциональных заболеваний
кишечника**

*ФГБУ «ГНЦ Колопроктологии»
Минздравсоцразвития России, Москва*

*Пособие для врачей
2-е издание, дополненное*

УДК 616.33/35(07)
ББК 54.13я7
Г61

ФГБУ «ГНЦ колопроктологии» Минздравсоцразвития России

О.В. Головенко, И.Л. Халиф, А.О. Головенко

Головенко, О. В.

Роль масляной кислоты и инулина в лечении органических и функциональных заболеваний кишечника : пособие для врачей / О. В. Головенко, И. Л. Халиф, А. О. Головенко ; ФГБУ «ГНЦ Колопроктологии» Минздравсоцразвития России, Москва. – 2-е изд., доп. – М. : 4ТЕ АРТ, 2012. – 40 с. : ил. – (Практическая гастроэнтерология). – ISBN 978-5-905757-25-9.

I. Халиф, И. Л.

II. Головенко, А. О.

ISBN 978-5-905757-25-9

Пособие адресовано врачам различных специальностей, аспирантам и студентам старших курсов медицинских институтов.

В пособии обобщены данные современной литературы, посвященные физиологическим и терапевтическим эффектам масляной кислоты и инулина, которые являются основными компонентами препарата Закофальк. Масляная кислота служит не только источником энергии для эпителиальных клеток толстой кишки, но и влияет на широкий спектр клеточных функций, поддерживая кишечный гомеостаз: восстанавливает трофику слизистой оболочки толстой кишки, оказывает прямое противовоспалительное действие, улучшает функционирование защитного барьера слизистой оболочки, регулирует процессы дифференцировки и пролиферации эпителия, восстанавливает водно-электролитный баланс. Инулин входит в группу природных пищевых волокон, являющихся пребиотиками – веществами, стимулирующими рост «полезной» микрофлоры. Он служит эффективным источником эндогенной масляной кислоты, выделяющейся при ферментации инулина нормофлорой толстой кишки. В таблетках Закофальк используется метод доставки масляной кислоты и инулина с помощью уникальной технологии – полимерной мультиматриксной системы (NMX), которая позволяет добиться высокой концентрации активных терапевтических компонентов препарата во всех отделах толстой кишки. В пособии рассмотрены результаты исследований эффективности Закофалька, приведены рекомендации по рациональной фармакотерапии.

Головенко Олег Владимирович – ведущий научный сотрудник отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника, доктор медицинских наук. Электронная почта: DrGolovenko@yandex.ru. Тел.: 8 (499) 199-06-57. Адрес: 123423, Москва, ул. Саляма Адила, д. 2.

Халиф Игорь Львович – руководитель отдела по изучению воспалительных заболеваний кишечника, доктор медицинских наук, профессор.

Головенко Алексей Олегович – клинический ординатор отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника.

УДК 616.33/35(07)
ББК 54.13я7

ISBN 978-5-905757-25-9

© О.В. Головенко, И.Л. Халиф, А.О. Головенко

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Механизмы действия масляной кислоты.....	6
Показания к применению масляной кислоты и результаты клинических испытаний	15
Закофальк – препарат таргетированной доставки масляной кислоты	29
Использованная литература	31

ВВЕДЕНИЕ

Экосистема кишечника – комплекс эпителиоцитов, иммунных клеток, кишечных нейронов, интестинальной микрофлоры и питательных веществ – представляет собой основу функционирования желудочно-кишечного тракта и организма в целом. Сложные взаимосвязи между этими составляющими экосистемы в последние годы стали объектом интенсивных научных исследований, проводимых с целью разработки новых подходов к терапии множества заболеваний кишечника и других систем.

Одним из наиболее значимых компонентов этой системы являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) – органические монокарбоновые кислоты с длиной цепи до 6 атомов углерода. В англоязычной литературе их называют «short chain fatty acids» (SCFA). К ним относятся уксусная (C2), пропионовая (C3), изомасляная, масляная или бутират (C4), изовалериановая, валериановая (C5), изокапроновая и капроновая (C6) кислоты. Они вырабатываются в просвете толстой кишки в процессе бактериальной ферментации неперевариваемых пищевых углеводов, а также пищевых и эндогенных белков (слизь, и слущивающиеся эпителиальные клетки) [1]. Вырабатываются КЦЖК, главным образом, анаэробными бактериями, которые доминируют в составе кишечной микрофлоры. Разветвленные КЦЖК – уксусная, пропионовая и масляная – образуются при анаэробном брожении углеводов, тогда как метаболизм белков ведет к образованию разветвленных кислот – изомасляной (из валина) и изовалериановой (из лейцина).

Наибольшую концентрацию в толстой кишке имеет ацетат (60%), в меньшей степени в просвете кишки присутствуют пропионат (25%) и бутират (15%) [2]. Как следствие более высокого уровня кислых продуктов ферментации, просветный pH в проксимальном отделе кишки оказывается

наиболее низким (pH≈5,6 против 6,3 в дистальных отделах). Такая повышенная кислотность ускоряет образование масляной кислоты, способствуя росту бутират-продуцирующей флоры (в первую очередь, *Faecalibacterium prauznitzii* и *Eubacterium rectale*) и подавляя рост конкурирующих с ней грамотрицательных бактерий, таких как *Bacteroides* [3]. В то же время нарастание pH по ходу толстой кишки приводит и к постепенному снижению концентрации КЦЖК в дистальных ее отделах [4].

Учитывая данные, свидетельствующие об участии бутирата в поддержании нормального состояния толстой кишки, неоднократно предпринимались попытки исследовать терапевтическое действие масляной кислоты при различных патологических процессах в толстой кишке. В ходе эпидемиологических исследований была неоднократно подтверждена обратная зависимость между приемом пищевых волокон и частотой возникновения колоректального рака [5–6], причем это снижение риска злокачественных опухолей в наибольшей степени было связано именно с масляной кислотой [7–8]. Аналогичная зависимость была продемонстрирована и для поражений толстой кишки воспалительного характера, а именно для язвенного колита [9] и колита отключенной кишки [9].

В данном пособии будут представлены имеющиеся на настоящий момент сведения о механизмах действия и возможностях применения масляной кислоты, а также комбинированного препарата масляной кислоты и инулина (Закофальк) при различных органических и функциональных заболеваниях толстой кишки.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ

Физиологические и фармакологические эффекты масляной кислоты суммированы в таблице 1. Ниже они разбираются уже подробно.

Табл. 1.

Эффекты масляной кислоты и потенциальная область ее применения

Физиологические эффекты	Фармакологическое действие	Потенциальная область применения
Восстановление трофики слизистой оболочки толстой кишки	Антиатрофическое действие	Атрофические, воспалительные, ишемические, дисциркуляторные процессы в толстой кишке
Прямое противовоспалительное действие и регулирование защитного барьера слизистой оболочки	Противовоспалительное действие Восстановление барьерных функций	Воспалительные процессы в толстой кишке Заболевания печени, пищевая аллергия
Регуляция процессов дифференцировки и пролиферации	Проапоптотическое действие	Воспалительные и неопластические процессы в толстой кишке
Регуляция водно-электролитного баланса в толстой кишке	Антидиарейное действие	Синдром диареи
Создание благоприятной среды для роста собственной полезной микрофлоры	Пребиотическое действие	Синдром дисбиоза

Влияние на трансэпителиальный транспорт ионов

Поглощение короткоцепочечных жирных кислот, и в частности бутирата, апикальной мембраной колоноцитов осуществляется несколькими путями. Неионная диффузия [10], то есть пассивный перенос недиссоциированной (жирорастворимой) формы, в случае масляной кислоты ограничен, поскольку 90% молекул КЦЖК – слабых кислот – находятся в просвете кишки в анионной диссоциированной форме. Всасывание бутирата также возможно за счет обмена КЦЖК на ионы HCO_3^- , однако основ-

ным и наиболее значимым с клинической точки зрения является активный транспорт переносчиками КЦЖК. Эти транспортные белки эпителия представлены транспортером монокарбонатов соединений (изоформой 1 (MCT1), являющимся переносчиком, сцепленным с трансмембранным H^+ -градиентом [11], а также SLC5A8, осуществляющий совместный с Na^+ -градиентом перенос молекул кислот [12]. Эта взаимосвязь абсорбции жирных кислот с транспортом ионов объясняет тот факт, что масляная кислота оказывает существенное влияние на всасывание NaCl и на баланс электролитов в целом [13]. Бутират является наиболее мощным ингибитором транспорта NaCl через эпителиальный барьер и, кроме того, оказывает антисекреторное действие за счет подавления секреции ионов хлора в просвет кишки. Подобное действие масляной кислоты на эпителиальный барьер достигается за счет нескольких механизмов: (1) стимуляции абсорбции NaCl путем влияния на две сцепленные транспортные системы кишечной щеточной каемки: $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ и Na^+/H^+ , и Cl^- /бутират и Na^+/H^+ ; и (2) подавления секреции Cl^- за счет угнетения активности Na-K-2Cl (NKCC1)-транспортера, расположенного на базолатеральной мембране энтероцита. Как показали исследования *in vitro*, бутират успешно подавляет секрецию ионов хлора, вызываемую простагландином E2, токсином холеры и фосфохолином. Этот эффект опосредуется снижением продукции внутриклеточного цАМФ, достигающимся за счет изменения экспрессии и активности аденилатциклазы [14], причем это действие, по данным сравнительных исследований, оказывается максимальным именно при назначении бутирата, а не других короткоцепочечных кислот [15]. Кроме того, масляная кислота способна увеличивать активность бутират/ Cl^- -обменника [16], а также регулировать правильный фолдинг (сворачивание в третичную структуру) $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ белка-переносчика SLC26A3 [17], мутация которого является причиной редкого генетического заболевания – врожденной хлоридной диареи.

Влияние на рост и дифференцировку клеток

Данные эпидемиологических исследований, подтвердивших снижение риска колоректального рака на фоне приема пищевых волокон, а также выявленное снижение переносчиков (MCT1 и SMCT1) [18] и рецепторов к КЦЖК (GPR43) [19] в ткани рака толстой кишки привели к исследованию антиканцерогенного действия масляной кислоты. Наиболее подробно этот эффект был продемонстрирован на примере клеточных линий раковых опухолей. Как было показано в ходе ряда испытаний *in vitro*, масляная кислота вызывает подавление пролиферации [20], приводит к апоптозу [21] и повышает степень дифференцировки опухолевых клеток [22]. Это влияние бутирата в отношении злокачественных клеток контрастирует с его влиянием на нормальные энтероциты: бутират является мощным стимулятором физиологичной пролиферации в базальных криптах слизистой оболочки толстой кишки [23] и, в то же время, препятствует распространению зоны пролиферации в сторону поверхности крипт – явлению, ассоциированному с тенденцией к злокачественному росту [24]. Бутират также снижает число и размер аберрантных крипт-фокусов (микроаденом), являющихся наиболее рано выявляемыми очагами кишечной неоплазии [25]. Подобное противоречивое действие масляной кислоты позволило ряду авторов назвать бутират «парадоксальным» соединением [26].

Ключевым механизмом воздействия масляной кислоты на раковые клетки является гиперацетилирование гистонов путем ингибирования гистоновой деацетилазы (HDAC). Чрезмерная активность этого фермента приводит к дисрегуляции транскрипции, а также к «выключению» генов, ответственных за контроль клеточного цикла, дифференцировки, апоптоза и, следовательно, к росту злокачественных опухолей. Раковые клетки более восприимчивы к действию ингибиторов HDAC, чем доброкачественные клетки, однако природа этих отличий пока оста-

ется неясной. [27] Подавление активности HDAC под действием масляной кислоты вызывает гиперацетилирование гистонов, что делает нуклеосомальную ДНК более доступной для для факторов транскрипции [28] Кроме того, такое гиперацетилирование повышает экспрессию гена p21 (WAF1), ответственного за синтез белка p21WAF1/Cip1, блокирующего клеточный цикл в точке G1. При такой остановке цикла ферменты репарации ДНК получают возможность исправить дефекты нуклеиновой кислоты [29].

Механизм действия бутирата помимо вышеперечисленного включает гиперацетилирование негистоновых белков, селективное ингибирование фосфорилирования гистонов, а также воздействие на внутриклеточную киназную сигнальную систему [30]. Еще одним недавно подтвержденным механизмом действия бутирата является угнетение активности нейропиллина-1 (NRP-1) [31] – основного регулятора ангиогенеза и апоптоза раковых клеток, усиливающего миграцию опухолевых клеток под действием эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF). При этом, как было продемонстрировано *in vitro*, апоптоз под действием бутирата осуществляется не за счет прямого повреждения клеток, а путем повышения экспрессии иницирующего апоптоз белка BAK (Bcl-2) [32] и угнетения активности BclxL [33] – молекулы, экспрессированной на поверхности митохондрий и обладающей антиапоптотической активностью.

Апоптоз опухолевых клеток, вызываемый масляной кислотой, может протекать и без участия HDAC. Нормальная слизистая оболочка толстой кишки экспрессирует GPR109A – рецептор к никотиновой кислоте, сцепленный с G-белками, обладающий аффинностью к бутирату [34]. Экспрессия этого рецептора в раковых опухолях подавляется за счет метилирования ДНК. Масляная кислота, как было продемонстрировано [35], препятствует метилированию ДНК и тем самым увеличивает экспрессию GPR109A, активация которого запускает клеточно-специфичный апоптоз. Кроме того, бутират моду-

лирует каноничный сигнальный путь Wnt, активизирующий в большинстве клеток колоректального рака [36].

Масляная кислота может применяться и для первичной химиопрофилактики колоректального рака. Бутират усиливает транскрипцию генов детоксифицирующих ферментов, таких как глутатион-S-трансфераза. Модуляция этих генов повышает устойчивость клеток к генотоксичным канцерогенам, таким как H₂O₂ и 4-гидроксиноненал (HNE) [37–38].

Противовоспалительное действие и влияние на оксидативный стресс

Большинство экспериментальных работ с применением бутирата касаются его противовоспалительного действия. Подавление воспаления масляной кислотой происходит в первую очередь за счет ингибирования активации ядерного фактора NF-κB в клетках слизистой оболочки толстой кишки, вызываемого снижением активности гистоновой ацетилазы. Ядерный фактор κB (NF-κB) в отсутствие воспаления связан с ингибирующим белком (IκB) и присутствует в цитоплазме в неактивной форме. Воспаление приводит к распаду комплекса ядерного фактора κB с IκB и перемещению свободного ядерного фактора в ядро, где последний активирует экспрессию генов иммунного ответа. Эти гены, ответственные за ранний воспалительный ответ, включают ИЛ-1b, ФНО-α, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, индуцибельную NO-синтазу (iNOS), циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), молекулу межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), молекулу адгезии сосудистого эндотелия (VCAM-1), T-клеточный рецептор-α и молекулы МНС II класса. Активность NF-κB часто нарушена у пациентов с раком толстой кишки [39–40], а также с воспалительными заболеваниями кишечника [41–42].

В ходе эксперимента с культивированием биоптатов слизистой оболочки толстой кишки, клеток собственной пластинки и полиморфоядерных клеток, полученных у пациентов с болезнью Крона, мас-

ляная кислота снижала уровень провоспалительной ПНК за счет угнетения активации NF-κB при стабильном уровне IκBα [41]. Этот эффект приводил к падению продукции ФНО-α и других цитокинов на фоне введения стимулятора воспаления, липополисахарида. Эти результаты были воспроизведены *in vitro* и *in vivo*: бутират доказано вызывает снижение уровня миелопероксидазы, циклооксигеназы-2, молекул адгезии и различных цитокинов [43–44].

Другие механизмы действия бутирата связаны с усилением экспрессии на γ-рецепторы, активируемые пролифератом пероксисом (PPARγ) [45], экспрессируемые колоноцитами, а также с ингибированием продукции интерферона-γ [46]. Экспрессия белка PPARγ у больных язвенным колитом в стадии ремиссии оказывается на 60% ниже, чем у здоровых лиц из контрольной группы [47], а сам белок считается естественным модулятором воспаления, подавляющим выработку C-реактивного белка и оксида азота [48]. Масляная кислота также способна воздействовать на иммунные клетки при помощи специфических сцепленных с G-белками рецепторов к КЦЖК: GPR41 (или FFA3) и GPR43 (или FFA2), экспрессируемые иммунными клетками, в том числе полиморфоядерными, что указывает на участие бутирата в регуляции активации лейкоцитов [49]. Косвенно участие КЦЖК в процессах иммунной регуляции подтверждено результатами эксперимента с гомозиготными мышами, не имеющими гена GPR43. У этих животных развивалось мощное воспаление слизистой оболочки кишечника, протекавшее на фоне усиленной продукции воспалительных медиаторов и притока иммунных клеток [50].

Влияние на неспецифические барьерные механизмы толстой кишки

Основными компонентами неспецифического защитного кишечного барьера являются слой слизи, выстилающий эпителий, антимикробные белки и плотные клеточные контакты, предохраняющие

слизистую оболочку кишки от различных патогенов. Бутират оказывает протективное воздействие на этот барьер, в первую очередь, за счет усиления экспрессии гена MUC2 [51], вызывающего увеличение продукции муцина – основного компонента слизи, дефицит которого выявляется при ряде заболеваний кишечника, в том числе и при язвенном колите [52]. Повышение экспрессии гена MUC2 и продукции слизи под действием бутирата было подтверждено на примере клеточной линии колоноцитов (LS174T) [53–54], а в изолированной перфузируемой кишке крысы [55]. В ходе еще одного эксперимента на крысах была продемонстрирована корреляция толщины слоя слизи с концентрацией КЦЖК в слепой кишке и в стуле [52].

Другим важным компонентом слизи, отвечающим за ее вязко-эластичные свойства, являются муцин-ассоциированные пептиды – факторы трилистника (TTF). Кишечный фактор (ITF или TTF3) секретируется бокаловидными клетками кишечника [56] и ингибирует миграцию воспалительных клеток в слизистую оболочку, а также участвует в восстановлении слоя кишечной слизи, хотя точный механизм этого действия пока не установлен [57]. Масляная кислота значительно усиливает экспрессию этого фактора, что было продемонстрировано в эксперименте, в ходе которого крысам в кишку вводилась тринитробензолсульфоновая кислота – токсичное соединение, вызывающее явления колита и существенное угнетение синтеза TTF. Ректальное введение бутирата приводило к нормализации экспрессии фактора и увеличивало слой слизи [58]. Следует отметить, что это благоприятное воздействие не проявлялось при воспроизведении эксперимента в линии клеток рака толстой кишки [59–60].

Еще одним составляющим защитного барьера толстой кишки, является транслугтаминаза, необходимая для физиологической регенерации слизистой оболочки. Активность этого фермента падает на фоне тяжелого воспаления при язвенном колите [61]. Как было показано на модели химически инду-

цированного колита у крыс, масляная кислота при местном применении нормализует уровень трасглугтаминазы [62].

Антимикробные белки, включающие кателицидин (LL-37) и дефенсины, препятствуют прикреплению и инвазии бактерий через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта [63]. Масляная кислота в ходе нескольких исследований *in vitro* усиливала экспрессию LL-37 в клеточных линиях колоноцитов и в свежeweделенных изолированных клетках слизистой [64]. Молекулярный механизм этого действия, вероятно, связан с усилением ацетилирования гистонов и сигнальным путем, включающим митогенактивируемую протеинкиназу [65–66].

Регулирование барьерной функции толстой кишки под действием масляной кислоты также опосредуется ее влиянием на проницаемость слизистой оболочки. В низких концентрациях бутират вызывает обратимое снижение проницаемости, что было продемонстрировано на примере клеточных линий колоноцитов [67], где масляная кислота усиливала образование плотных клеточных контактов за счет стимуляции АМФ-активируемой протеинкиназы [68].

Белки теплового шока (HSP) оказывают противовоспалительное действие, подавляя выработку модуляторов воспаления. Масляная кислота, как было показано [69], ускоряет экспрессию HSP-70 и HSP-25 в линии клеток Caco-2, морфологически напоминающих выстилку тонкой кишки.

Влияние на висцеральную чувствительность и моторику кишечника

Процессы регуляции кишечной нервной системы, контролирующей моторику желудочно-кишечного тракта, пока остаются мало изученными. Масляная кислота, участвующая в поддержании гомеостаза слизистой оболочки толстой кишки, способна влиять и на возбудимость кишечных нейронов. Как было продемонстрировано в работе Soret *in vivo* и *in vitro*, бутират значительно повышает число иммуноре-

активных нейронов, активизирующихся под воздействием холинацетилтрансферазы, и уменьшает число нейронов, активизируемых NO-синтазой. Подобные изменения сопровождаются усилением сократительной способности кишечной мускулатуры, опосредуемой ацетилхолином [70]. Как было показано в ходе проведенного у здоровых добровольцев исследования висцеральной чувствительности методом баллонографии, ректальное введение 50–100 ммоль/л бутирата повышает порог переносимого давления и уменьшает боль, дискомфорт и интенсивность позыва на дефекацию. В качестве других механизмов, способных объяснить снижение висцеральной чувствительности на фоне терапии бутиратом, рассматриваются увеличение высвобождения серотонина (5-HT) [71], а также описанное выше ингибирование гистоновой деацетилазы, приводящее к усилению апоптоза клеток микроглии [72]. Активность масляной кислоты в отношении гладкомышечных клеток была продемонстрирована на примере кишечника крысы, где введение бутирата вызывало фазные и тонические сокращения. Этот эффект проявлялся только при нанесении препарата со стороны слизистой оболочки и исчезал при механическом удалении эпителия [73–74].

Другие эффекты

Известно, что в слизистой оболочке толстой кишки присутствуют эндокринные L-клетки, секретирующие глюкагоноподобный пептид (GLP-1), пептид YY (PYY) и оксинтомодулин – белки, участвующие в регуляции аппетита [75]. Как было показано в ходе экспериментов у животных, добавление в корм предшественников масляной кислоты – инулина и фруктоолигосахаридов – вызывало ускорение насыщения, снижение массы тела и увеличение эндогенной продукции GLP-1 и/или PYY [76]. Позднее эти результаты были воспроизведены и у человека, фруктоолигосахариды также ускоряли насыщение и повышали уровень GLP-1 [77]. Масляная кислота

увеличивает экспрессию PYY и проглюкагона *in vitro* в эпителиальных клетках крысы [78], а также интенсивность высвобождения этого белка у крыс и кроликов [79–80]. Другим подтверждением участия бутирата в регуляции аппетита является присутствие GPR43, рецепторов к КЦЖК, на эндокринных L-клетках толстой кишки [81].

Добавление масляной кислоты в корм также предотвращало развитие ожирения, вызываемого избыточным питанием, а также позволяло преодолеть резистентность к инсулину [82]. Мыши с ожирением, получавшие добавки с бутиратом в течение 5 недель, теряли в среднем 10,2% от исходной массы тела, в основном за счет уменьшения количества жира. Потери жира достигали 10%. Кроме того, в этой группе животных отмечалось снижение уровня глюкозы на 30%, а преодолеть устойчивость к инсулину удалось у половины мышей. Механизм этого действия масляной кислоты, вероятно, связан с усилением расходования энергии клеткой за счет усиления функции митохондрий. Кроме того, масляная кислота подавляет экспрессию девяти ключевых генов, ответственных за биосинтез холестерина в кишечнике, который становится продуцентом около половины всего холестерина на фоне голодания [83].

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

Воспалительные заболевания кишечника

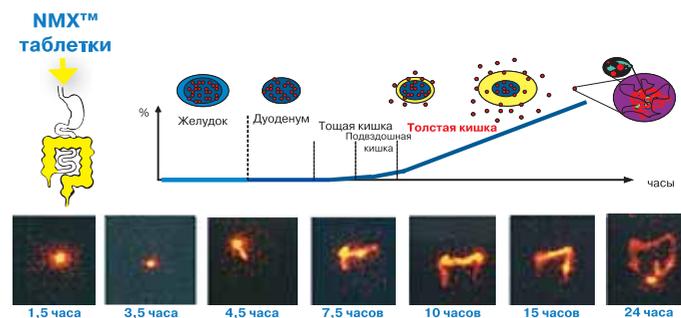
Исследованиям терапевтического применения масляной кислоты при язвенном колите, болезни Крона и других воспалительных заболеваниях толстой кишки было посвящено большинство клинических работ. Так в 2003 г Vernia с соавт. опубликовали результаты двойного слепого плацебо-контролируемого мультицентрового испытания [84], в ходе которого 51 пациент с дистальной

формой язвенного колита, резистентной к местной терапии 5-аминосалицилатами/гидрокортизоном случайным образом получали местный препарат 5-АСК в дозе 2 г, а также 80 ммоль/л бутирата натрия дважды в день, либо эту же дозу 5-АСК с плацебо в течение 6 недель. Группе пациентов, получавших комбинированную терапию, соответствовала большая частота клинической ремиссии (6 из 24 против 1 из 27), более интенсивное снижение частоты стула, меньшая частота возникновения недержания.

В исследовании, выполненном Scherrach с соавт, масляная кислота в концентрации 100 мМ/л, применявшаяся в виде клизм в течение 2 недель, существенно уменьшала частоту стула, выделение крови и показатели эндоскопической активности при дистальных формах язвенного колита в стадии обострения [85]. При более длительном применении – в течение 6 недель – масляная кислота при язвенном проктите оказывалась сопоставимой по эффективности с микроклизмами с аминосалицилатами и глюкокортикостероидами [86].

Эти результаты, свидетельствующие об эффективности терапии язвенного колита при помощи масляной кислоты, позднее были неоднократно воспроизведены у пациентов с проктитом и проктосигмоидитом умеренной или выраженной активности [85–89]. Однако местное применение бутирата было существенно ограничено неприятным запахом препарата, в связи с чем был разработан препарат в форме таблеток, содержащих бутират и инулин в полимерной оболочке, обеспечивающей рН-зависимое высвобождение молекулы активного вещества. На российском рынке препарат известен под торговой маркой Закофальк. Мультиматриксная полимерная структура (NMX™), реализованная в препарате Закофальк, обеспечивает начало высвобождения активных веществ в дистальном отделе подвздошной кишки и последующее равномерное выделение на протяжении всей толстой кишки, что подтверждается данными сцинтиграфии (рис. 1).

Рис. 1. Полимерная мультиматриксная система (NMX™) обеспечивает действие масляной кислоты и инулина на протяжении всего толстого кишечника в течение 24 часов



Данные сцинтиграфии: таблетка, меченная ^{153}Sm , доставляет радиоактивный маркер, начиная со слепой кишки, через весь толстый кишечник, в область сигмовидной и прямой кишки [112]

Опубликованы результаты открытого пилотного мультицентрового испытания препарата Закофальк, содержащего масляную кислоту в комбинации с пребиотиком инулином [90]. Исследование проведено на базе 19 гастроцентров в Италии, которые входят в группу по изучению ВЗК в Италии. В исследование вошли пациенты с легкой и умеренной формами язвенного колита (18–65 лет, количество пациентов = 196), у которых в течение 6 месяцев не достигался удовлетворительный ответ на стандартную терапию месалазином. Оценивались клинические, лабораторные и эндоскопические показатели; рассчитывался индекс клинической активности заболевания. В ходе этого исследования пациенты дополнительно получали таблетированный препарат масляной кислоты и инулина, назначалась комбинированная терапия месалазином (2,4 г/сутки) в комбинации с Закофальком 1 таблетка (250 мг масляной кислоты и 250 мг инулина) 3 раза в день.

Рис. 2.
Редукция клинических показателей уже через 2 месяца терапии

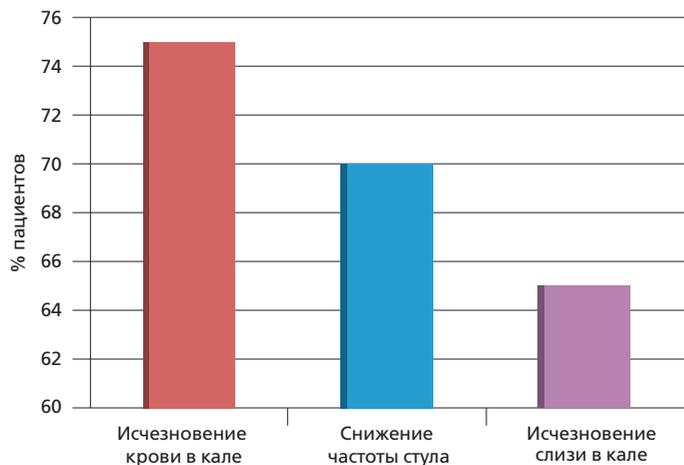


Табл. 2.
Количество пациентов в ремиссии через 6 месяцев комбинированной терапии

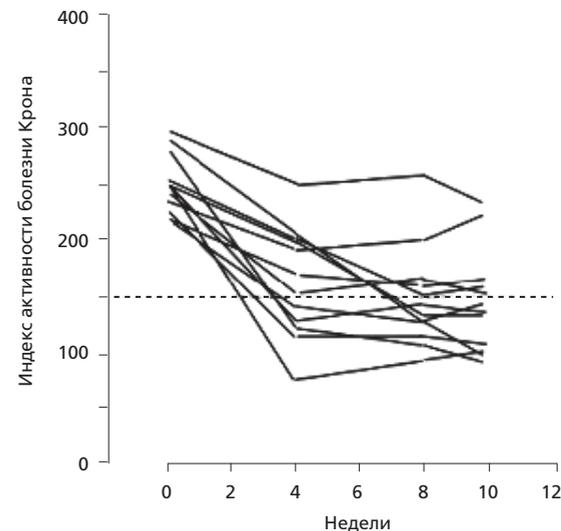
Результаты комбинированной терапии через 6 месяцев	
Количество пациентов	196
Полная клиническая и эндоскопическая ремиссия	110
Клиническая ремиссия и эндоскопическое улучшение	46
Полная клиническая ремиссия и незначительное эндоскопическое улучшение	14
Отсутствие клинического и эндоскопического улучшения	26

В группе пациентов, получавших препарат, отмечалось статистически значимое снижение частоты дефекаций, примеси крови и слизи, а также сокращение индекса клинической активности (рис. 2). Через 6 месяцев 86% пациентов терапии находились в фазе клинической ремиссии (табл. 2).

Применение 4 г масляной кислоты в форме пероральных таблеток у пациентов с легкими и средне-тяжелыми обострениями болезни Крона на фоне

стандартной противорецидивной терапии позволило добиться клинической ремиссии у 53% больных (рис. 3) [91].

Рис. 3.
Изменение индекса активности болезни Крона



Применение препарата также сопровождалось значимым снижением эндоскопической и гистологической активности, уменьшением уровня лейкоцитов, СОЭ, а также содержания NFκB и ИЛ-1β в слизистой оболочке илеоцекальной зоны.

Диарея различного генеза

Применение масляной кислоты было продемонстрировано и в случае диареи, не связанной с аутоиммунным воспалительным процессом. Клинические исследования, проведенные у детей с острой диареей, вызванной *V.cholerae*, продемонстрировали значимое снижение объема стула и меньшую продолжительность заболевания у пациентов, получавших, помимо стандартной пероральной регидратации, устойчивые пищевые крахмалы, являющиеся

предшественниками бутирата [92]. Эти результаты позднее были воспроизведены и при других видах инфекционной диареи у детей и на многочисленных животных моделях [93–94]. Имеются доказательные данные и об успешном применении пероральной таблетированной формы масляной кислоты и инулина при диарее, ассоциированной с анти-*H.pylori*-терапией [95].

Колит отключенной кишки

Недостаток КЦЖК – источника питания колоноцитов – в просвете кишки или неспособность к их окислению приводит к атрофии слизистой, в долгосрочный период – и к «алиментарному колиту» [96]. Так колит отключенной кишки может развиваться как осложнение после хирургического прекращения поступления кишечного содержимого в кишку (например, при наложении илеостомы при сохраненной толстой кишке) и характеризуется значительным уменьшением концентрации КЦЖК до 0, 4,0 и 0,8 мМ уксусной, пропионовой и масляной кислот в отключенном отделе [9]. Применение препаратов масляной кислоты способно на раннем этапе предотвратить развитие трофических изменений слизистой кишки. В пользу перспективности использования бутирата при колите отключенной кишки свидетельствуют обнадеживающие результаты назначения свечей с масляной кислотой при воспалении илеоанального резервуарного анастомоза до закрытия превентивной илестомы [97].

Синдром раздраженного кишечника

Лечение синдрома раздраженного кишечника представляет достаточно сложную терапевтическую задачу ввиду отсутствия полного понимания патогенетических механизмов развития данного заболевания. Несмотря на обилие научных концепций, чисто практическая задача терапии конкретного пациента с СРК во многом решается эмпирически за счет подбора, иногда длительного, эффективной индивиду-

альной терапии. При СРК применяются различные фармакологические группы препаратов: спазмолитики, слабительные, антидиарейные препараты, препараты месалазина, антидепрессанты, пеногасители, серотонинэргические препараты и другие, что, с одной стороны, позволяет индивидуализировать терапию, а с другой – указывает на вероятную неоднородность самого СРК, возможное объединение в рамках данной нозологии разных по патогенезу подтипов заболевания, проявляющихся сходными симптомами.

В последние годы в фокусе исследователей СРК оказалась проблема так называемого минимального, «субклинического» воспаления, изучение которой началось с анализа особенностей гистологической и цитологической картины у пациентов с постинфекционным СРК (ПИ-СРК). По данным ряда исследований у 5–30% пациентов после перенесенного бактериального гастроэнтерита развивается СРК (табл. 3).

Табл. 3.
Частота постинфекционного СРК (ПИ-СРК) [107]

Исследование (год)	Период наблюдения	Количество пациентов с острым инфекционным гастроэнтеритом	% с ПИ-СРК
<i>Borgaonkar et al. [9] (2006)</i>	3 months	191	4
<i>Dunlop et al. [11] (2003)</i>	3 months	747	14
<i>Gwee et al. [12] (1996)</i>	3 months	75	27
<i>Gwee et al. [13] (1999)</i>	12 months	94	23
<i>Ilnyckyj et al. [14]^{a, b} (2003)</i>	3 months	109	4
<i>Ji et al. [15]^a (2005)</i>	12 months	101	15
<i>Marshall et al. [16]^a (2006)</i>	2–3 years	1368	30
<i>McKendrick and Read [17] (1994)</i>	12 months	38	32
<i>Mearin et al. [18]^a (2005)</i>	12 months	467	12
<i>Neal et al. [8] (1997)</i>	6 months	386	6
<i>Neal et al. [1] (2002)</i>	6 years	192	4

Okhuysen et al. [19] (2004)	6 months	97	7
Parry et al. [20] ^a (2003)	6 months	128	14
Rodriguez and Ruigomez [21] ^a (1999)	12 months	318	4
Stermer et al. [22] ^{a,b} (2006)	6 months	483	14
Thornley et al. [23] (2001)	6 months	188	9

^a Study with control group

^b Study without pathogen identification

Изучение биоптатов слизистой толстой кишки у пациентов с ПИ-СРК выявило увеличение количества лимфоцитов и энтерохромафинных клеток (рис. 4, 5).

Рис. 4.

Увеличение количества лимфоцитов в биоптатах слизистой оболочки у пациентов после острого инфекционного гастроэнтерита [108]

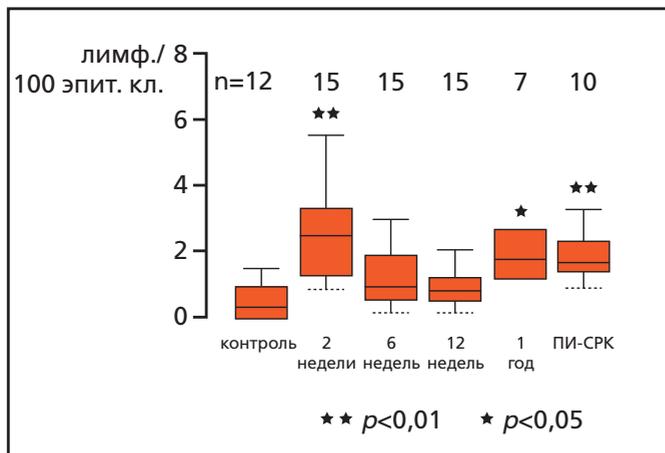
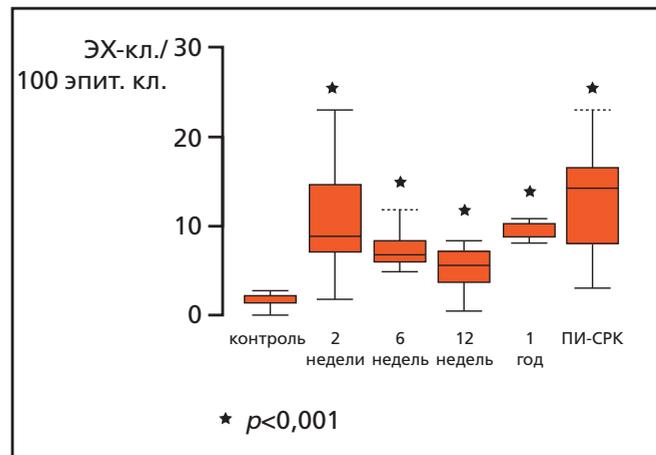


Рис. 5.

Увеличение количества энтероэндокринных клеток у пациентов с ПИ-СРК [108]



Биопсии 15 пациентов (рис. 4) в течение трех визитов демонстрируют снижение уровня лимфоцитов в течение 3 месяцев. Через год на прием пришло только 7 пациентов с сохраняющимися жалобами, у которых была взята биопсия. Аналогично снижается и количество энтерохромафинных клеток (рис. 5)

В настоящее время все больше и больше данных в пользу того, что воспаление и иммунная дисрегуляция лежат в основе не только ПИ-СРК, но и в основе СРК без предшествующей инфекции, особенно при СРК с диареей. Важно отметить, что по результатам ряда работ отмечается корреляция между развитием минимального воспаления в слизистой оболочке и симптоматикой СРК (табл. 4), что указывает на возможную роль воспалительных и дисрегуляторных нарушений иммунной системы кишечника в качестве причины, характерной для СРК симптоматики.

Табл. 4.
Корреляция между активностью иммунной системы и симптомами СРК [109]

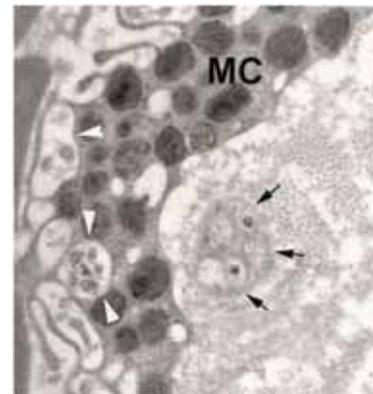
Patients (n)	Immune factor	Site	Symptoms	Correlation	P-value	Autor
23	Mast cells	Colon	Abdominal pain	$r=0,47$	$P=0,004$	Akbar et al. ⁵¹ 2008
44			Abdominal pain	None	$P>0,05$	Barbara et al. ⁴⁷ 2004
48			Abdominal pain	None	$P>0,05$	Cremon et al. ³² 2009
48			Abdominal bloating	$r=0,39$	$P=0,022$	Cremon et al. ³² 2009
20	Mast cells	Jejunum	Global GI symptoms	None	$P>0,05$	Guilarte, ⁴⁴ 2008
44	Mast cells close to nevers	Colon	Abdominal pain	$r=0,75$	$P=0,001$	Barbara, ⁴⁷ 2004
50	Mast cells	Colon	Fatigue	$r=0,64$	$P=0,0001$	Piche et al. ⁵² 2008
			Depression	$r=0,29$	$P=0,03$	
74	T cells	Blood	Bowel habit dissatisfaction	$r=0,30$	$P=0,02$	Ohman et al. ⁷⁸ 2009
			Global IBS symptoms	$r=0,29$	$P=0,02$	Ohman et al. ⁷⁸ 2009
74	B cells	Blood	IBS symptoms	None	$P>0,05$	Ohman et al. ⁷⁸ 2009
55	TNF- α release	Serum	Anxiety	$r=0,59$	$P=0,001$	Liebregts et al. ⁴⁰ 2007
38	Proteases	Feces	IBS symptoms, diarrhea	None	$P>0,05$	Róka et al. ⁵⁸ 2007
51	Mucosal permeability	Colon	Abdominal pain	$r=0,65$	$P=0,01$	Piche et al. ⁹ 2009

GI, gastrointestinal; IBS, irritable bowel syndrome

Связующим звеном между воспалительно-инfiltrационными изменениями в слизистой оболочке толстой кишки и развитием симптомов СРК может выступать сенсibilизация нервных окончаний слизистой оболочки толстой кишки, что приводит к развитию висцеральной гиперчувствительности на периферическом уровне (рис. 6). Данный механизм не исключает, а дополняет существующее

представление о том, что развитие сенсibilизации может происходить на разных уровнях ЦНС: таламус, лимбическая система (аффективный компонент боли), кора больших полушарий (память, поведенческие стереотипы, стрессы).

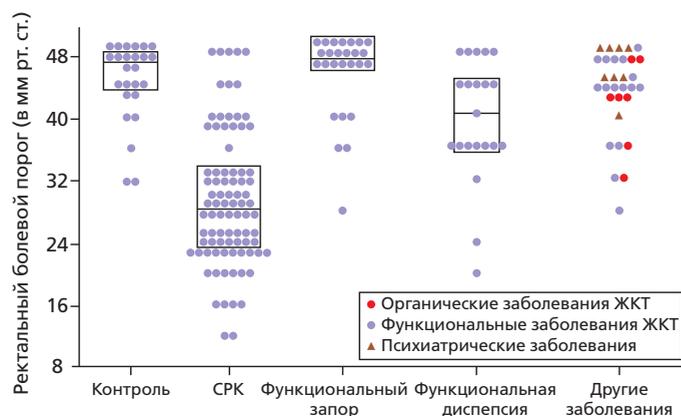
Рис. 6.
Воспаление вызывает сенсibilизацию нервных окончаний слизистой оболочки толстой кишки при СРК [110]



Типичное появление дегранулирующих тучных клеток (MC) (показаны белыми стрелками) в непосредственной близости (<5 мкм) от нервного волокна (черные стрелки) в слизистой оболочке толстой кишки пациента с СРК

На сегодняшний день висцеральная гиперчувствительность признается одним из ведущих и специфических механизмов патогенеза СРК и отмечается у 60% пациентов с СРК (рис. 7).

Рис. 7.
Висцеральная гиперчувствительность отмечается у 60% с СРК [111]



В качестве еще одного аргумента, подтверждающего важность нарушений висцеральной регуляции на периферическом уровне, стоит отметить, что ишемия толстой кишки встречается в 3,4–3,9 раз чаще у пациентов с СРК, чем в популяции. Полагают, что в основе большей частоты ишемии толстой кишки при СРК лежит гиперчувствительность сосудов, повышенная реактивность автономной нервной системы и изменения чувствительности серотониновых рецепторов. Клинические и экспериментальные исследования показали, что, например, алосетрон (препарат, воздействующий на серотониновые рецепторы) увеличивает риск ишемии. Однако риск ишемии у пациентов с СРК сам по себе выше независимо от применяемой терапии [113].

В контексте обсуждения роли масляной кислоты как одного из важнейших регуляторов гомеостаза слизистой оболочки толстой кишки и применительно к ее возможной роли при СРК, нельзя обойти вниманием возможность применения масляной кислоты для нормализации висцеральной гиперчувствительности. Тем более арсенал средств для ее нормализации крайне ограничен. В двойном слепом

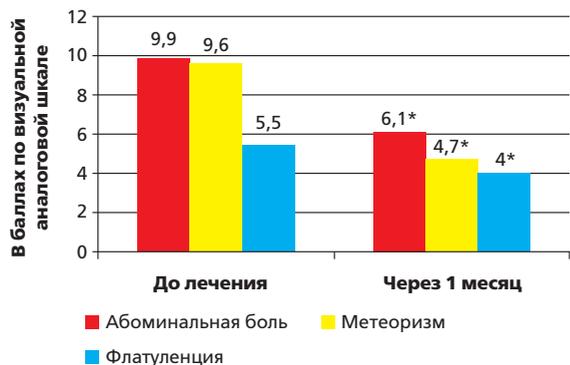
плацебо-контролируемом перекрёстном исследовании Vanhoutvin с соавторами [114] изучали эффект ректального введения масляной кислоты на висцеральную гиперчувствительность у здоровых добровольцев. Каждый участник исследования ежедневно вводил себе перед сном бутират (50 и 100 ммоль) или физиологический раствор (плацебо) с помощью ректальных клизм. Соответственно, три режима – три периода по одной неделе. Эффект масляной кислоты на боль и дискомфорт, вызванные раздуванием ректального баллона, оценивали по визуальной аналоговой шкале. Результаты исследования представлены в таблице 5. Видно, что введение масляной кислоты повышало пороги болевой чувствительности и снижало дискомфорт.

Табл. 5.
Снижение чувствительности к боли и снижение дискомфорта по шкале оценки (в %)

Параметр	При давлении 4 мм рт. ст.		При давлении 67 мм рт. ст.	
	50 ммоль бутирата	100 ммоль бутирата	50 ммоль бутирата	100 ммоль бутирата
Боль	-23,9%	-42,1%	-23,8%	-42,0%
Дискомфорт	-44,2%	-69,0%	-1,9%	-5,2%

Использованию пероральных препаратов масляной кислоты в качестве монотерапии синдрома раздраженного кишечника было посвящено исследование, в ходе которого бутират назначался при диарейном варианте этого заболевания [98]. Двадцать два пациента получали терапию масляной кислотой и инулином в дозе 4 таблетки в день в течение месяца. Масляная кислота помимо нормализации частоты стула (у 68% пациентов) значительно уменьшала интенсивность болей и диареи, а также степень вздутия живота (рис. 8).

Рис. 8.
Выраженность симптомов у пациентов с СРК с диареей



* – различия статистически достоверны при $p < 0,005$

Аналогичные результаты получены и при использовании псиллиума – разновидности пищевых волокон с наибольшим спектром терапевтического действия, большая часть эффектов которого объясняется его функцией источника эндогенной масляной кислоты. Применение псиллиума при синдроме раздраженного кишечника рекомендовано Национальным институтом повышения клинической квалификации Великобритании (NICE). Доказательной базой для применения предшественников масляной кислоты послужили результаты нескольких открытых [99-100] и рандомизированных испытаний [101].

Полипоз толстой кишки и профилактика колоректального рака

Масляная кислота способна предотвращать и замедлять канцерогенез в толстой кишке, по-разному воздействуя на апоптоз и пролиферацию в здоровой и опухолевой ткани. Клинические исследования терапевтического применения масляной кислоты с целью профилактики колоректального рака при полипозе толстой кишки на сегодняшний момент не проводились. Однако действие предшественников бутирата – пищевых волокон подтверждает-

ся многочисленными исследованиями. Так анализ смертности от колоректального рака в Испании за 1995–2000 гг. продемонстрировал ее обратную зависимость от уровня потребления пищевых волокон [102]. Аналогичная закономерность наблюдалась и для японской популяции [103]. В крупномасштабном (около 500 000 человек) исследовании риска рака толстой кишки у американцев среднего возраста в качестве фактора риска также было определено малое потребление фруктов, овощей и других источников пищевых волокон. Результаты исследований, выполненных до 2006 года, были объединены при мета-анализе публикаций, посвященных факторам риска рака толстой кишки. В нем также отмечалось профилактическое воздействие пищевых волокон [104].

ЗАКОФАЛЬК – ПРЕПАРАТ ТАРГЕТИРОВАННОЙ ДОСТАВКИ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ

Масляная кислота при употреблении внутрь быстро разлагается и всасывается в желудке. Местное применение препарата в форме клизм также было ограничено невозможностью доставить вещество в более проксимальные отделы толстой кишки, а также специфическим неприятным запахом. В связи с этим с конца 1990-х годов за рубежом были начаты разработки лекарственных форм масляной кислоты для перорального применения.

Наиболее современным с точки зрения доставки масляной кислоты и единственным представленным на российском рынке препаратом в настоящее время является Закофальк. В таблетках Закофальк используется метод доставки масляной кислоты в толстую кишку с помощью полимерной мультиматриксной системы (NMX) [105]. Микрогранулы Закофалька формируются с помощью липофильных и гидрофильных вспомогательных веществ, заключенных в оболочку с pH-зависимым высвобождением. После распада этой оболочки в терминальном отделе подвздошной кишки жидкость, содержащаяся в просвете кишки, взаимодействует с микрогранулой, приво-

дя к набуханию ядра и образованию вязкой внешней гелеобразной массы. По мере продвижения микрогранулы по толстой кишке эта вязкая масса постепенно отделяется от ядра микрогранулы, доставляя масляную кислоту к слизистой оболочке. Липофильные компоненты замедляют проникновение воды к ядру клетки, тем самым пролонгируя действие препарата. Эффективное распределение активных компонентов, заключенных в ММХ-оболочку, подтверждается результатами скинтиграфии, по данным которой радиоактивная метка ($^{152}\text{Sm}_2\text{O}_3$) через 7,5 ч после приема препарата обнаруживалась во всех отделах толстой кишки [106]. Кроме того, пролонгированное действие лекарственных средств в такой оболочке позволяет назначать препарат один или два раза в день, а не многократно.

Таблетка Закофальк содержит 250 мг масляной кислоты (в виде кальциевой соли), а также 250 мг инулина – природных неперевариваемых пищевых волокон, являющихся пребиотиком, стимулирующим рост нормофлоры, и, главное, источником эндогенной масляной кислоты, выделяющейся при ферментации инулина этими бактериями.

Закофальк ММХ применяется у взрослых по 3–4 таблетки в день до еды. Таблетки рекомендуется принимать, не разжевывая. Длительность приема составляет не менее 30 дней. В зависимости от исходного уровня дефицита масляной кислоты и инулина возможно уменьшение количества принимаемых таблеток до 1–2 в день.

Применение таргетированных препаратов масляной кислоты представляется одним из наиболее патогенетически оправданных подходов к терапии и профилактике воспалительных заболеваний кишечника, синдрома раздраженного кишечника, диареи различного генеза, ожирения и гиперхолестеринемии, колоректального рака, и является важным дополнением к научно обоснованной здоровой диете.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Canani, R. B., et al., Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World J Gastroenterol*, 2011. 17 (12): p. 1519–28.
2. Fredstrom, S. B., et al., Apparent fiber digestibility and fecal short-chain fatty acid concentrations with ingestion of two types of dietary fiber. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1994. 18 (1): p. 14–9.
3. Guilloteau, P., et al., From the gut to the peripheral tissues: the multiple effects of butyrate. *Nutr Res Rev*, 2010. 23 (2): p. 366–84.
4. Cummings, J. H., et al., Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut*, 1987. 28 (10): p. 1221–7.
5. Bingham, S. A., et al., Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet*, 2003. 361 (9368): p. 1496–501.
6. Park, Y., et al., Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies. *JAMA*, 2005. 294 (22): p. 2849–57.
7. Nordgaard, I., et al., Colonic Production of Butyrate in Patients with Previous Colonic Cancer during Long-Term Treatment with Dietary Fibre (*Plantago ovata* Seeds). *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1996. 31 (10): p. 1011–1020.
8. McIntyre, A., P.R. Gibson, and G.P. Young, Butyrate production from dietary fibre and protection against large bowel cancer in a rat model. *Gut*, 1993. 34 (3): p. 386–91.
9. Harig, J. M., et al., Treatment of diversion colitis with short-chain-fatty acid irrigation. *N Engl J Med*, 1989. 320 (1): p. 23–8.
10. Velazquez, O. C., H. M. Lederer, and J. L. Rombeau, Butyrate and the colonocyte. Production, absorption, metabolism, and therapeutic implications. *Adv Exp Med Biol*, 1997. 427: p. 123–34.
11. Cuff, M., et al., The human colonic monocarboxylate transporter Isoform 1: its potential importance to colonic tissue homeostasis. *Gastroenterology*, 2005. 128 (3): p. 676–86.
12. Gupta, N., et al., SLC5A8 (SMCT1)-mediated transport of butyrate forms the basis for the tumor suppressive function of the transporter. *Life Sci*, 2006. 78 (21): p. 2419–25.
13. Kunzelmann, K. and M. Mall, Electrolyte transport in the mammalian colon: mechanisms and implications for disease. *Physiol Rev*, 2002. 82 (1): p. 245–89.

14. Binder, H.J., Role of colonic short-chain fatty acid transport in diarrhea. *Annu Rev Physiol*, 2010. 72: p. 297–313.
15. Binder, H.J. and P. Mehta, Short-chain fatty acids stimulate active sodium and chloride absorption in vitro in the rat distal colon. *Gastroenterology*, 1989. 96 (4): p. 989–96.
16. Canani, R.B., et al., Butyrate as an effective treatment of congenital chloride diarrhea. *Gastroenterology*, 2004. 127 (2): p. 630–4.
17. Roomans, G.M., Pharmacological approaches to correcting the ion transport defect in cystic fibrosis. *Am J Respir Med*, 2003. 2 (5): p. 413–31.
18. Li, H., et al., SLC5A8, a sodium transporter, is a tumor suppressor gene silenced by methylation in human colon aberrant crypt foci and cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003. 100 (14): p. 8412–7.
19. Tang, Y., et al., G-protein-coupled receptor for short-chain fatty acids suppresses colon cancer. *Int J Cancer*, 2011. 128 (4): p. 847–56.
20. Comalada, M., et al., The effects of short-chain fatty acids on colon epithelial proliferation and survival depend on the cellular phenotype. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2006. 132 (8): p. 487–97.
21. Chirakkal, H., et al., Upregulation of BAK by butyrate in the colon is associated with increased Sp3 binding. *Oncogene*, 2006. 25 (54): p. 7192–200.
22. Hodin, R.A., et al., Cellular growth state differentially regulates enterocyte gene expression in butyrate-treated HT-29 cells. *Cell Growth Differ*, 1996. 7 (5): p. 647–53.
23. Scheppach, W. and F. Weiler, The butyrate story: old wine in new bottles? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2004. 7 (5): p. 563–7.
24. Scalmati, A. and M. Lipkin, Proliferation and differentiation biomarkers in colorectal mucosa and their application to chemoprevention studies. *Environ Health Perspect*, 1993. 99: p. 169–73.
25. Alrawi, S.J., et al., Aberrant crypt foci. *Anticancer Res*, 2006. 26 (1A): p. 107–19.
26. Hamer, H.M., et al., Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008. 27 (2): p. 104–19.
27. Dashwood, R.H., M.C. Myzak, and E. Ho, Dietary HDAC inhibitors: time to rethink weak ligands in cancer chemoprevention? *Carcinogenesis*, 2006. 27 (2): p. 344–9.
28. Davie, J.R., Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate. *J Nutr*, 2003. 133 (7 Suppl): p. 2485S-2493S.

29. Topping, D.L. and P.M. Clifton, Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiol Rev*, 2001. 81 (3): p. 1031–64.
30. Daly, K. and S.P. Shirazi-Beechey, Microarray analysis of butyrate regulated genes in colonic epithelial cells. *DNA Cell Biol*, 2006. 25 (1): p. 49–62.
31. Yu, D.C., et al., Butyrate suppresses expression of neuropilin 1 in colorectal cell lines through inhibition of Sp1 transactivation. *Mol Cancer*, 2010. 9: p. 276.
32. Ruemmele, F.M., et al., Butyrate mediates Caco-2 cell apoptosis via up-regulation of pro-apoptotic BAK and inducing caspase-3 mediated cleavage of poly-(ADP-ribose) polymerase (PARP). *Cell Death Differ*, 1999. 6 (8): p. 729–35.
33. Ruemmele, F.M., et al., Butyrate induced Caco-2 cell apoptosis is mediated via the mitochondrial pathway. *Gut*, 2003. 52 (1): p. 94–100.
34. Soga, T., et al., Molecular identification of nicotinic acid receptor. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003. 303 (1): p. 364–9.
35. Thangaraju, M., et al., GPR109A is a G-protein-coupled receptor for the bacterial fermentation product butyrate and functions as a tumor suppressor in colon. *Cancer Res*, 2009. 69 (7): p. 2826–32.
36. Bordonaro, M., D.L. Lazarova, and A.C. Sartorelli, Butyrate and Wnt signaling: a possible solution to the puzzle of dietary fiber and colon cancer risk? *Cell Cycle*, 2008. 7 (9): p. 1178–83.
37. Pool-Zobel, B., S. Veeriah, and F.D. Bohmer, Modulation of xenobiotic metabolising enzymes by anticarcinogens – focus on glutathione S-transferases and their role as targets of dietary chemoprevention in colorectal carcinogenesis. *Mutat Res*, 2005. 591 (1–2): p. 74–92.
38. Scharlau, D., et al., Mechanisms of primary cancer prevention by butyrate and other products formed during gut flora-mediated fermentation of dietary fibre. *Mutat Res*, 2009. 682 (1): p. 39–53.
39. Shao, J., et al., Overexpression of the wild-type p53 gene inhibits NF-kappaB activity and synergizes with aspirin to induce apoptosis in human colon cancer cells. *Oncogene*, 2000. 19 (6): p. 726–36.
40. Lind, D.S., et al., Nuclear factor-kappa B is upregulated in colorectal cancer. *Surgery*, 2001. 130 (2): p. 363–9.
41. Segain, J.P., et al., Butyrate inhibits inflammatory responses through NFkappaB inhibition: implications for Crohn's disease. *Gut*, 2000. 47 (3): p. 397–403.

42. Schreiber, S., S. Nikolaus, and J. Hampe, Activation of nuclear factor kappa B inflammatory bowel disease. *Gut*, 1998. 42 (4): p. 477–84.
43. Andoh, A., T. Bamba, and M. Sasaki, Physiological and anti-inflammatory roles of dietary fiber and butyrate in intestinal functions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1999. 23 (5 Suppl): p. S70–3.
44. Song, M., B. Xia, and J. Li, Effects of topical treatment of sodium butyrate and 5-aminosalicylic acid on expression of trefoil factor 3, interleukin 1beta, and nuclear factor kappaB in trinitrobenzene sulphonic acid induced colitis in rats. *Postgrad Med J*, 2006. 82 (964): p. 130–5.
45. Wachtershauser, A., S.M. Loitsch, and J. Stein, PPAR-gamma is selectively upregulated in Caco-2 cells by butyrate. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000. 272 (2): p. 380–5.
46. Stempelj, M., et al., Essential role of the JAK/STAT1 signaling pathway in the expression of inducible nitric-oxide synthase in intestinal epithelial cells and its regulation by butyrate. *J Biol Chem*, 2007. 282 (13): p. 9797–804.
47. Dubuquoy, L., et al., Impaired expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2003. 124 (5): p. 1265–76.
48. Tuepker, J., Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 2003. 107 (16): p. e109; author reply e109.
49. Meijer, K., P. de Vos, and M.G. Priebe, Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: what relevance for health? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2010. 13 (6): p. 715–21.
50. Sina, C., et al., G protein-coupled receptor 43 is essential for neutrophil recruitment during intestinal inflammation. *J Immunol*, 2009. 183 (11): p. 7514–22.
51. Hatayama, H., et al., The short chain fatty acid, butyrate, stimulates MUC2 mucin production in the human colon cancer cell line, LS174T. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007. 356 (3): p. 599–603.
52. Einerhand, A.W., et al., Role of mucins in inflammatory bowel disease: important lessons from experimental models. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2002. 14 (7): p. 757–65.
53. Augenlicht, L., et al., Repression of MUC2 gene expression by butyrate, a physiological regulator of intestinal cell maturation. *Oncogene*, 2003. 22 (32): p. 4983–92.
54. Finnie, I.A., et al., Colonic mucin synthesis is increased by sodium butyrate. *Gut*, 1995. 36 (1): p. 93–9.

55. Barcelo, A., et al., Mucin secretion is modulated by luminal factors in the isolated vascularly perfused rat colon. *Gut*, 2000. 46 (2): p. 218–24.
56. Thim, L., Trefoil peptides: from structure to function. *Cell Mol Life Sci*, 1997. 53 (11–12): p. 888–903.
57. Barrett, K.E., A new twist on trefoils. Focus on «TFF3 modulates NF- κ B and a novel regulatory molecule of NF- κ B in intestinal epithelial cells via a mechanism distinct from TNF- α ». *Am J Physiol Cell Physiol*, 2005. 289 (5): p. C1069–71.
58. Loncar, M.B., et al., Tumour necrosis factor alpha and nuclear factor kappaB inhibit transcription of human TFF3 encoding a gastrointestinal healing peptide. *Gut*, 2003. 52 (9): p. 1297–303.
59. Lin, J., et al., Short-chain fatty acid induces intestinal mucosal injury in newborn rats and down-regulates intestinal trefoil factor gene expression in vivo and in vitro. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005. 41 (5): p. 607–11.
60. Tran, C.P., et al., Short-chain fatty acids inhibit intestinal trefoil factor gene expression in colon cancer cells. *Am J Physiol*, 1998. 275 (1 Pt 1): p. G85–94.
61. D'Argenio, G., et al., Differential expression of multiple transglutaminases in human colon: impaired keratinocyte transglutaminase expression in ulcerative colitis. *Gut*, 2005. 54 (4): p. 496–502.
62. D'Argenio, G., et al., Butyrate, mesalamine, and factor XIII in experimental colitis in the rat: effects on transglutaminase activity. *Gastroenterology*, 1994. 106 (2): p. 399–404.
63. Kiehne, K., et al., Defensin expression in chronic pouchitis in patients with ulcerative colitis or familial adenomatous polyposis coli. *World J Gastroenterol*, 2006. 12 (7): p. 1056–62.
64. Schaubert, J., et al., Expression of the cathelicidin LL-37 is modulated by short chain fatty acids in colonocytes: relevance of signalling pathways. *Gut*, 2003. 52 (5): p. 735–41.
65. Schaubert, J., et al., Histone-deacetylase inhibitors induce the cathelicidin LL-37 in gastrointestinal cells. *Mol Immunol*, 2004. 41 (9): p. 847–54.
66. Steinmann, J., et al., Phenylbutyrate induces antimicrobial peptide expression. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009. 53 (12): p. 5127–33.
67. Mariadason, J.M., D.H. Barkla, and P.R. Gibson, Effect of short-chain fatty acids on paracellular permeability in Caco-2 intestinal epithelium model. *Am J Physiol*, 1997. 272 (4 Pt 1): p. G705–12.

68. Peng, L., et al., Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr*, 2009. 139 (9): p. 1619–25.
69. Arvans, D.L., et al., Luminal bacterial flora determines physiological expression of intestinal epithelial cytoprotective heat shock proteins 25 and 72. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2005. 288 (4): p. G696–704.
70. Soret, R., et al., Short-chain fatty acids regulate the enteric neurons and control gastrointestinal motility in rats. *Gastroenterology*, 2010. 138 (5): p. 1772–82.
71. Kilkens, T.O., et al., Acute tryptophan depletion affects brain-gut responses in irritable bowel syndrome patients and controls. *Gut*, 2004. 53 (12): p. 1794–800.
72. Chen, P.S., et al., Valproic acid and other histone deacetylase inhibitors induce microglial apoptosis and attenuate lipopolysaccharide-induced dopaminergic neurotoxicity. *Neuroscience*, 2007. 149 (1): p. 203–12.
73. Mitsui, R., et al., Neural and non-neural mediation of propionate-induced contractile responses in the rat distal colon. *Neurogastroenterol Motil*, 2005. 17 (4): p. 585–94.
74. Tazoe, H., et al., Roles of short-chain fatty acids receptors, GPR41 and GPR43 on colonic functions. *J Physiol Pharmacol*, 2008. 59 Suppl 2: p. 251–62.
75. Delzenne, N.M., et al., Impact of inulin and oligofructose on gastrointestinal peptides. *Br J Nutr*, 2005. 93 Suppl 1: p. S157–61.
76. Cani, P.D., et al., Oligofructose promotes satiety in rats fed a high-fat diet: involvement of glucagon-like Peptide-1. *Obes Res*, 2005. 13 (6): p. 1000–7.
77. Gee, J.M. and I.T. Johnson, Dietary lactitol fermentation increases circulating peptide YY and glucagon-like peptide-1 in rats and humans. *Nutrition*, 2005. 21 (10): p. 1036–43.
78. Zhou, J., et al., Peptide YY and proglucagon mRNA expression patterns and regulation in the gut. *Obesity (Silver Spring)*, 2006. 14 (4): p. 683–9.
79. Plaisancie, P., et al., Luminal peptide YY-releasing factors in the isolated vascularly perfused rat colon. *J Endocrinol*, 1996. 151 (3): p. 421–9.
80. Longo, W.E., et al., Short-chain fatty acid release of peptide YY in the isolated rabbit distal colon. *Scand J Gastroenterol*, 1991. 26 (4): p. 442–8.

81. Ropert, A., et al., Colonic fermentation and proximal gastric tone in humans. *Gastroenterology*, 1996. 111 (2): p. 289–96.
82. Gao, Z., et al., Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes*, 2009. 58 (7): p. 1509–17.
83. Alvaro, A., et al., Gene expression analysis of a human enterocyte cell line reveals downregulation of cholesterol biosynthesis in response to short-chain fatty acids. *IUBMB Life*, 2008. 60 (11): p. 757–64.
84. Vernia, P., et al., Topical butyrate improves efficacy of 5-ASA in refractory distal ulcerative colitis: results of a multicentre trial. *Eur J Clin Invest*, 2003. 33 (3): p. 244–8.
85. Scheppach, W., et al., Effect of butyrate enemas on the colonic mucosa in distal ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1992. 103 (1): p. 51–6.
86. Senagore, A.J., et al., Short-chain fatty acid enemas: a cost-effective alternative in the treatment of nonspecific proctosigmoiditis. *Dis Colon Rectum*, 1992. 35 (10): p. 923–7.
87. Luhrs, H., et al., Butyrate inhibits NF-kappaB activation in lamina propria macrophages of patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*, 2002. 37 (4): p. 458–66.
88. Vernia, P., et al., Topical butyrate improves efficacy of 5-ASA in refractory distal ulcerative colitis: results of a multicentre trial.
89. Tonelli, F., et al., Effects of short chain fatty acids on mucosal proliferation and inflammation of ileal pouches in patients with ulcerative colitis and familial polyposis. *Dis Colon Rectum*, 1995. 38 (9): p. 974–8.
90. Assisi, R.F., Combined butyric acid/mesalazine treatment in ulcerative colitis with mild-moderate activity. Results of a multicentre pilot study. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2008. 54 (3): p. 231–8.
91. Sabatino, A.D., et al., Oral butyrate for mildly to moderately active Crohn's disease.
92. Ramakrishna, B.S., et al., Amylase-resistant starch plus oral rehydration solution for cholera. *N Engl J Med*, 2000. 342 (5): p. 308–13.
93. Rabbani, G.H., et al., Clinical studies in persistent diarrhea: dietary management with green banana or pectin in Bangladeshi children. *Gastroenterology*, 2001. 121 (3): p. 554–60.
94. Alam, N.H. and H. Ashraf, Treatment of infectious diarrhea in children. *Paediatr Drugs*, 2003. 5 (3): p. 151–65.

95. Nista, E., Effect of butyric acid and inulin supplementation on side effects of anti-H. pylori therapy: preliminary data. Presentation at DDW 2006, 2006.
96. Roediger, W. E., The starved colon – diminished mucosal nutrition, diminished absorption, and colitis. *Dis Colon Rectum*, 1990. 33 (10): p. 858–62.
97. Wischmeyer, P., J. H. Pemberton, and S. F. Phillips, Chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: responses to butyrate and glutamine suppositories in a pilot study. *Mayo Clin Proc*, 1993. 68 (10): p. 978–81.
98. Scarpellini, E., Efficacia del butirato nel trattamento della variante diarroica della sindrome del colon irritable *Digestive and Liver Disease*, 2007 (Suppl. 1.): p. 19–22.
99. Jalihal, A. and G. Kurian, Ispaghula therapy in irritable bowel syndrome: improvement in overall well-being is related to reduction in bowel dissatisfaction. *J Gastroenterol Hepatol*, 1990. 5 (5): p. 507–13.
100. Parisi, G. C., et al., High-fiber diet supplementation in patients with irritable bowel syndrome (IBS): a multicenter, randomized, open trial comparison between wheat bran diet and partially hydrolyzed guar gum (PHGG). *Dig Dis Sci*, 2002. 47 (8): p. 1697–704.
101. Luther, J. and W. D. Chey, ACP Journal Club. Psyllium increased symptom relief in patients with the irritable bowel syndrome more than bran or placebo. *Ann Intern Med*, 2010. 152 (2): p. JC1–11.
102. Lopez, J. C., et al., Plantago ovata consumption and colorectal mortality in Spain, 1995–2000. *J Epidemiol*, 2009. 19 (4): p. 206–11.
103. Wakai, K., et al., Dietary fiber and risk of colorectal cancer in the Japan collaborative cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007. 16 (4): p. 668–75.
104. Larsson, S. C. and A. Wolk, Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer*, 2006. 119 (11): p. 2657–64.
105. Prantera, C., et al., A new oral delivery system for 5-ASA: preliminary clinical findings for MMx. *Inflamm Bowel Dis*, 2005. 11 (5): p. 421–7.
106. Brunner, M., et al., Gastrointestinal transit and 5-ASA release from a new mesalazine extended-release formulation. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003. 17 (3): p. 395–402.
107. DuPont AW. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Clin Infect Dis*. 2008 Feb 15;46(4):594-9.
108. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, Neal KR. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut*. 2000 Dec;47(6):804-11.
109. Barbara G, Cremon C, Carini G, Bellacosa L, Zecchi L, De Giorgio R, Corinaldesi R, Stanghellini V. The immune system in irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011 Oct;17(4):349-59
110. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, Pasquinelli G, Morselli-Labate AM, Grady EF, Bunnett NW, Collins SM, Corinaldesi R. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2004 Mar;126(3):693-702.
111. Bouin M, Plourde V, Boivin M, et al. Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: Sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. *Gastroenterology* 2002; 122:1771
112. L. Spina et al. Butyric acid: pharmacological aspects and routes of administration. *Digestive and Liver Disease Supplements* 1, 2007, 7–11
113. Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Lawrence J. Brandt. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Ninth Edition. 2010 Elsevier
114. Vanhoutvin SA, Troost FJ, Kilkens TO, Lindsey PJ, Hamer HM, Jonkers DM, Venema K, Brummer RJ The effects of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil*. 2009 Sep;21(9):952-e 76

Научное издание

О.В. Головенко, И.Л. Халиф, А.О. Головенко

**Роль масляной кислоты
и инулина в лечении органических
и функциональных заболеваний кишечника**

Пособие для врачей

Сдано в набор 20.11.2012.

Подписано в печать 03.12.2012.

Формат 60x90^{1/16}. Бумага мелованная, 115 г

Гарнитура FreeSet. Печать офсетная

Усл. печ. л. 1,75. Уч.-изд. л. 2,00

Тираж 10 000 экз. Заказ 2720

Оригинал-макет подготовлен ООО «4ТЕ АРТ».

127473, Москва, ул. Краснопролетарская, д. 16, стр. 1.

Тел.: (495) 234-40-88

