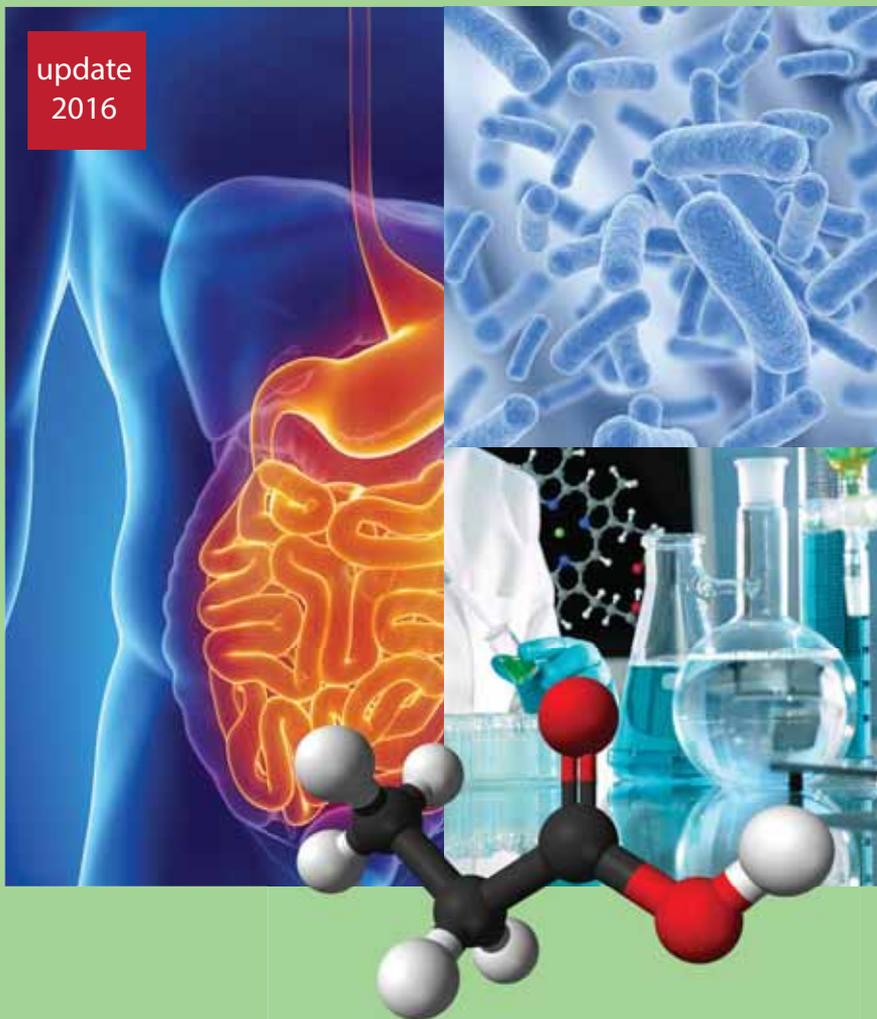


МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА И ИНУЛИН В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Теоретические аспекты
и возможности клинического применения

update
2016



**МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА И ИНУЛИН
В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

**Теоретические аспекты и возможности
клинического применения**

Под редакцией профессора, д.м.н. М. Д. Ардатской

**Москва
2016**

УДК [615.03:616.345-085](07)
ББК 54.133-52я7
А79

Ардатская Мария Дмитриевна.

Масляная кислота и инулин в клинической практике : теорет. аспекты и возможности клинич. применения / [Ардатская М.Д.] ; под ред. М.Д. Ардатской. – М. : Прима Принт, 2016. – 72 с. : ил. – Авт. указан на обороте тит. л. – ISBN 978-5-9907558-2-6.

ISBN 978-5-9907558-2-6

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

В пособии представлены современные данные о расселении микроорганизмов в ЖКТ и функции микробиоты, выполняемые для организма человека. В пособии обобщены данные современной литературы, посвященные физиологическим эффектам низкомолекулярных метаболитов толстокишечной микрофлоры и их роли при патологических состояниях толстой кишки.

Рассмотрены механизмы действия масляной кислоты и инулина, которые являются основными компонентами препарата Закофальк. В пособии представлены патогенетически обоснованные подходы к применению масляной кислоты и инулина при различных заболеваниях толстой кишки, результаты зарубежных и отечественных клинических исследований, приведены рекомендации по рациональной фармакотерапии.

Сведения об авторе:

Ардатская Мария Дмитриевна, д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ.

E-mail: ma@uni-med.ru, ma@sai.msu.ru

Тел.: (499) 730-64-89, (916) 544-02-00

121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 21

ISBN 978-5-9907558-2-6

УДК [615.03:616.345-085](07)
ББК 54.133-52я7

Содержание

Современные представления о микрофлоре человека	4
Короткоцепочечные жирные кислоты: основные понятия, механизмы образования, особенности распределения в организме.	8
Механизмы действия короткоцепочечных жирных кислот	13
Регуляция барьерной функции эпителия толстой кишки	13
Энергообеспечение колоноцитов, симбиотической микробиоты и всего организма.	14
Участие в процессах пролиферации и дифференцировки колоноцитов	15
Противовоспалительное действие и влияние на оксидативный стресс	17
Участие в водно-солевом и электролитном балансе	18
Регуляция моторики кишечника и влияние на висцеральную чувствительность	19
Поддержание баланса микробной экосистемы	20
Другие эффекты КЦЖК	21
Препараты на основе КЦЖК (метабиотики)	22
Клиническое применение Закофалька в практической гастроэнтерологии.	26
Синдром раздраженного кишечника	26
Антибиотикоассоциированная диарея.	40
Диарея различного генеза	45
Воспалительные заболевания кишечника	46
Ишемические поражения кишечника	51
Другие заболевания толстой кишки	54
Полипоз толстой кишки и профилактика колоректального рака.	55
Целиакия	56
Режимы терапии и способы применения масляной кислоты и инулина в клинической практике	58
Литература	61

Современные представления о микрофлоре человека

Со времени открытия Левенгуком микроорганизмов постоянно возникал вопрос о роли и механизмах воздействия микрофлоры на организм человека. Воззрения на микрофлору менялись в зависимости от уровня ее познания: от антагонистических позиций, открытых и положенных в основу инфекционных болезней И.И. Мечниковым, развитых в работах отечественных ученых Н.Ф. Гамалеи, Л.Г. Перетца, Г.Н. Габричевского, до оценки той пользы, которую получает человек от симбиоза (Б.А. Шендеров, О.В. Чахава, А.О. Тамм и др.). В настоящее время активно изучаются молекулярные и биохимические механизмы в условиях нормального сосуществования микрофлоры и макроорганизма и перехода от благополучия к взаимной агрессии (В.Н. Бабин, А.В. Дубинин, И.В. Домарадский и др.).

Общая численность микроорганизмов, обитающих в различных биотопах человеческого организма, достигает величины порядка 10^{15} , т. е. число микробных клеток примерно на два порядка превышает численность собственных клеток макроорганизма. Отношения в этом сообществе имеют филогенетически древнее происхождение и жизненно важны для обеих частей системы организм–микробиота [1,2,3]. Количество видов обнаруживаемых бактерий в организме человека насчитывает от 2,5 – 10 тыс., штаммов до 70 тыс. Доминантные виды (160–300) различаются по частоте обнаружения: лишь 18 видов обнаруживается у всех лиц, 75 – у 50%, 57 – у 90%; видовой состав относительно стабилен у конкретного человека. Содержание бактерий (КОЕ/г) и количество видов у отдельных индивидуумов может различаться в 12–2200 раз. Более 99% прокариотических организмов, выявляемых у взрослого человека, принадлежат к облигатным анаэробам; лишь представители 700–1000 видов бактерий могут быть культивированы [4].

Значительная часть (около 60%) микрофлоры заселяет различные отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), примерно 15–16% приходится на ротоглотку; урогенитальный тракт, исключая вагинальный отдел (9%), заселен довольно слабо (2%), остальная часть приходится на кожные покровы [5,6,7].

В любом микробиоценозе всегда имеются постоянно обитающие виды бактерий (главная, автохтонная, индигенная, резидентная микрофлора) – 90%, а также добавочные (сопутствующая, факультативная) – около 10% и транзитные (случайные виды, аллохтонная, остаточная микрофлора) – 0,01% [5, 10]. Главная микрофлора толстой кишки включает в себя анаэробные бактерии родов *Bacteroides* (грамотрицательные бактерии, принадлежащие к почти 20 родам) и *Firmicutes* (грамположительные бактерии, принадлежащие к более чем 200 родам). Аэробные бактерии, представленные кишечными палочками, лактобациллами, энтерококками и др., составляют сопутствующую микрофлору. К остаточной микрофлоре относят ста-

филококки, клостридии, протей, грибы [5]. Однако такое деление крайне условно. В толстой кишке человека в различном количестве присутствуют бактерии родов *Actinomyces*, *Bacillus*, *Citrobacter*, *Corynebacterium*, *Enterobacter*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Pseudomonas*, *Veillonella*, *Acidominococcus*, *Anaerovibrio*, *Butyrivibrio*, *Acetovibrio*, *Campylobacter*, *Desulfuromonas*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Propionibacterium*, *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Selenomonas*, *Spirochaeta*, *Succinimonas*, *Wolinella*. Помимо указанных групп микроорганизмов можно обнаружить также представителей и других анаэробных бактерий (*Gemiger*, *Anaerobiospirillum*, *Methanobrevibacter*, *Megasphaera*, *Bilophila*), различных представителей непатогенных простейших родов *Chilomastix*, *Endolimax*, *Entamoeba*, *Enteromonas*) и более десяти кишечных вирусов [7, 8]. Современные представления об экосистеме толстого кишечника (по М. Roberfroid et al.) схематично представлены на рисунке 1.

Анализируя видовой, численный состав и инфраструктуру микробно-го ценоза, можно кратко сформулировать 5 основных положений:

- Численность микроорганизмов более 10^{13} – 10^{15}
- Популяционный состав превышает 30 000 видов, 70 000 штаммов (различия у отдельных индивидуумов могут составлять 12–2200 раз). По преобладанию родов *Bacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus* большинство людей делят на три «энтеротипа»
- Соотношение анаэробов к аэробам в норме постоянно 10:1, независимо от локализации
- 90–95% микроорганизмов находятся в иммобилизационном состоянии
- Основные представители: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Archea*

Важно подчеркнуть, что микробиота человека имеет выраженный индивидуальный характер и различается как на видовом, так и на штаммовом уровне. Штаммовые различия могут затрагивать 25% и более их генома. Состав симбиотической микробиоты определяется гено- и эпигенотипом человека, состоянием его иммунной и антиоксидантной системы, физико-химической характеристикой анатомической области ее обитания, пищевым рационом, хирургическими и медикаментозными вмешательствами, другими стрессовыми воздействиями [11–18]. Так в одном из исследований была продемонстрирована генетическая детерминированность состава фекальной микрофлоры. Более высокое сродство было обнаружено между составом микрофлоры монозиготных близнецов, живущих раздель-

Микробиота толстой кишки имеет выраженный индивидуальный характер и различается как на видовом, так и на штаммовом уровне

но, нежели у разнояйцевых близнецов. При этом у неродственных людей были обнаружены значительные различия в составе кишечного микробиоценоза [19].

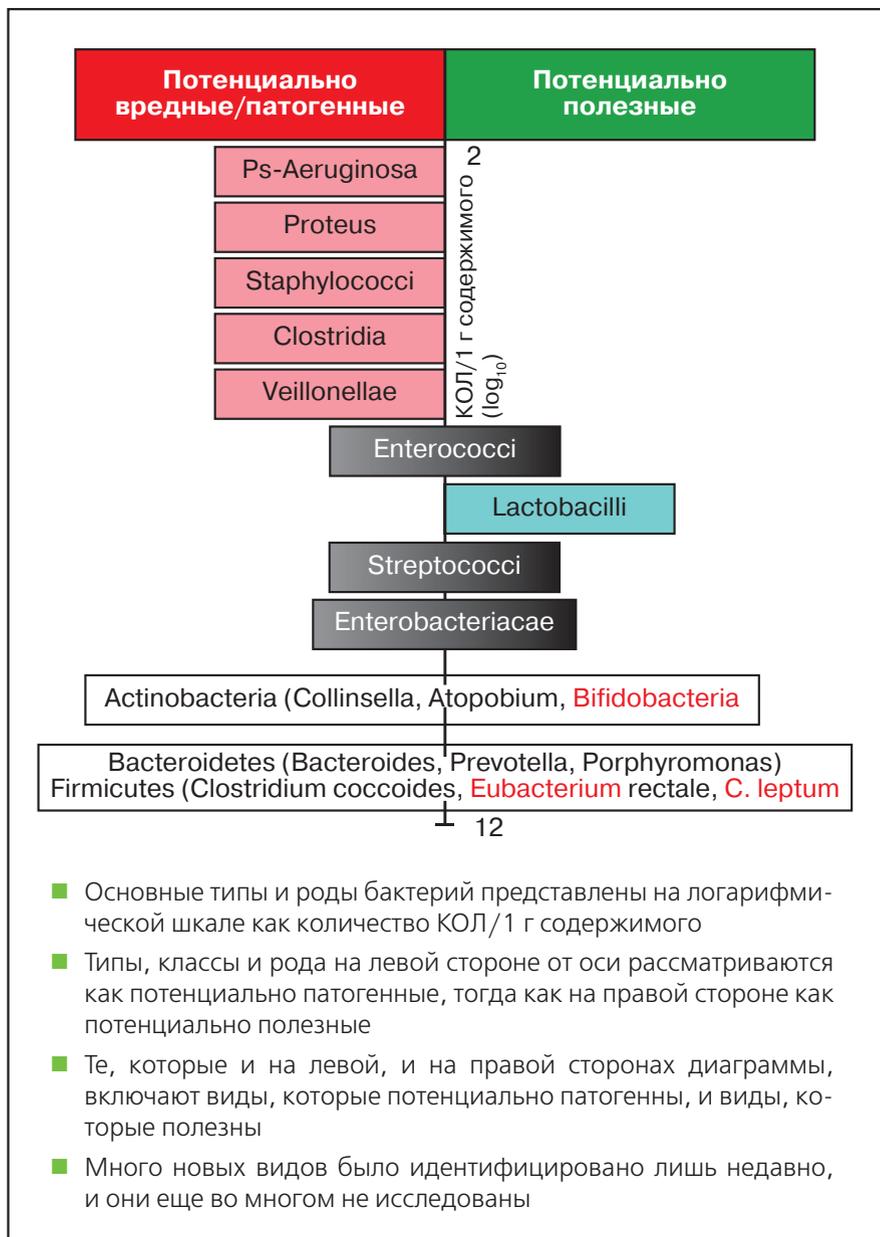


Рис. 1. Современные представления об экосистеме толстой кишки.

M. Roberfroid et al. [9]

Физиологические эффекты, оказываемые микробиотой на организм хозяина, представлены в таблице 1.

Следует отметить, что весь метаболический потенциал микрофлоры человека сосредоточен в толстой кишке (так микрофлора, населяющая кожу, может не продуцировать КЦЖК), и именно он определяет ее роль для организма в целом.

Таким образом, системные функции симбиотической микробиоты в поддержании гомеостаза организма осуществляются через продукцию множества микробных низкомолекулярных соединений, являющихся эффекторами, кофакторами и/или сигнальными молекулами, регулирующими скорость и выраженность протекания разнообразных физиологических функций, метаболических и поведенческих реакций [20, 21]. Среди подобных соединений особая и разносторонняя (полифункциональная) роль принадлежит **короткоцепочечным жирным кислотам (КЦЖК)** [22, 23].

В последние десятилетия отмечается постоянно растущий научный интерес в изучении физиологических эффектов КЦЖК в норме, их роль в патофизиологии различных заболеваний ЖКТ, а также конструирование и появление лекарственных препаратов (метабиотиков) на основе метаболитов толстокишечной микрофлоры.

Системные функции микрофлоры толстой кишки реализуются через продукцию низкомолекулярных метаболитов, среди которых особую роль играют КЦЖК

Из большого числа эффектов, оказываемых нормальной кишечной микрофлорой на человеческий организм в первую очередь следует выделить:

- **Защитную функцию** – обеспечение колонизационной резистентности, которая реализуется путем блокировки участков слизистой оболочки толстой кишки для адгезии патогенов, создание неблагоприятных условий для роста патогенов, синтез антибиотикоподобных субстанций и др.
- **Иммунизирующую функцию** – микрофлора поддерживает синтез иммуноглобулинов, опосредует созревание и функционирование иммунокомпетентных органов в ЖКТ
- **Регуляция моторной функции толстой кишки** – времени транзита, объема, консистенции и частоты стула
- **Метаболическую функцию** – синтез короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), витаминов, бактериоцинов, антиоксидантов, участие в метаболизме желчных кислот, стероидов

№	Эффект
1	Трофические и энергетические функции – тепловое обеспечение организма
2	Энергообеспечение эпителия
3	Регулирование перистальтики кишечника
4	Участие в регуляции дифференцировки и регенерации тканей, в первую очередь эпителиальных
5	Поддержание ионного гомеостаза организма
6	Детоксикация и выведение эндо- и экзогенных ядовитых соединений, разрушение мутагенов, активация лекарственных соединений
7	Образование сигнальных молекул, в том числе нейротрансмиттеров
8	Стимуляция иммунной системы
9	Стимуляция местного иммунитета, образование иммуноглобулинов
10	Обеспечение цитопротекции
11	Повышение резистентности эпителиальных клеток к мутагенам (канцерогенам)
12	Ингибирование роста патогенов
13	Ингибирование адгезии патогенов к эпителию
14	Перехват и выведение вирусов
15	Поддержание физико-химических параметров гомеостаза приэпителиальной зоны
16	Поставка субстратов глюконеогенеза
17	Поставка субстратов липогенеза
18	Участие в метаболизме белков
20	Участие в рециркуляции желчных кислот, стероидов и других макромолекул
21	Хранилище микробных плазмидных и хромосомных генов
22	Регуляция газового состава полостей
22	Синтез и поставка организму витаминов группы В, пантотеновой кислоты и др.

Таблица 1. Локальные и системные функции микробиоты. (Бабин В.Н., Минускин О.Н., Дубинин А.В. и др., 1998 г.)

Короткоцепочечные жирные кислоты: основные понятия, механизмы образования, особенности распределения в организме

КЦЖК вырабатываются главным образом анаэробными бактериями

Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) – монокарбоновые кислоты с длиной цепи до 6 атомов углерода, поэтому в англоязычной литературе их еще называют «short chain fatty acids» (SCFA). Первоначально КЦЖК называли летучими жирными кислотами (ЛЖК), этот термин до сих пор можно встретить в литературе. Это название произошло не столько от летучести, сколько от их специфического,

нередко неприятного запаха. Наиболее важными КЦЖК являются уксусная (ацетат, С2), пропионовая (пропионат, С3), изомаляная, масляная (бутират, С4), изовалериановая, валериановая (валерат, С5), изокапроновая и капроновая (гексанат, С6) кислоты. КЦЖК – основной продукт микробной ферментации углеводов, жиров и белков. Вырабатываются КЦЖК главным образом анаэробными бактериями, которые доминируют в составе кишечной микрофлоры. Кишечные бактерии синтезируют большое количество различных гликозидгидролаз, способных ферментировать сложные макромолекулы непереваренных в вышележащих отделах ЖКТ полисахаридов, а также пищевых и эндогенных белков (слизь, слущивающиеся эпителиальные клетки). Тип ферментируемого в толстой кишке субстрата определяет спектр и количество КЦЖК. При этом неразветвленные КЦЖК – уксусная, пропионовая и масляная – образуются при анаэробном брожении углеводов (пектинов, ксиланов, арабиногалактанов и пр.), тогда как метаболизм белков и продуктов их расщепления ведет к образованию разветвленных кислот – изомаляной (из валина) и изовалериановой (из лейцина). Ежедневно образуется около 200–1000 миллимоль (мМ) КЦЖК, из них лишь менее 5% экскретируется с фекалиями. Остальные более 95% быстро всасываются апикальной мембраной колоноцитов, в митохондриях которых КЦЖК (главным образом бутират) подвергаются бета-окислению с образованием универсального источника энергии АТФ. Значительная часть КЦЖК (преимущественно уксусная и пропионовая кислота) проникает в локальные кишечные капилляры и по системе воротной вены достигает печени, где подвергается дальнейшей трансформации с образованием глюкозы (около 50% поступивших КЦЖК). Пропионат в гепатоцитах, преимущественно, участвует в глюконеогенезе, а также является регулятором метаболических процессов и липидного обмена в печени. Ацетат принимает участие в липогенезе и является важным энергетическим субстратом для сердца, мозга, почек, мышц и других периферических тканей. Метаболизм КЦЖК в организме представлен на рисунке 2.

Следует подчеркнуть, что каждая КЦЖК образуется при ферментации субстрата бактериями определенного вида (табл. 2), что позволяет судить о функциональной активности конкретных представителей кишечной микрофлоры [24, 25, 26]. Так, например, основными продуцентами бутирата являются анаэробные бактерии видов *Eubacterium rectale*, *Eubacterium ramulus*, *Eubacterium hallii*, *Roseburia cecicola*, *Roseburia faecis*, *Faecalibacterium prausnitzii* (рис. 3) и *Coprococcus*, а также фузобактерии, непатогенные виды клостридий. Бактерии видов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* являются основными продуцентами ацетата.

Каждая КЦЖК образуется при ферментации субстрата бактериями определенного вида

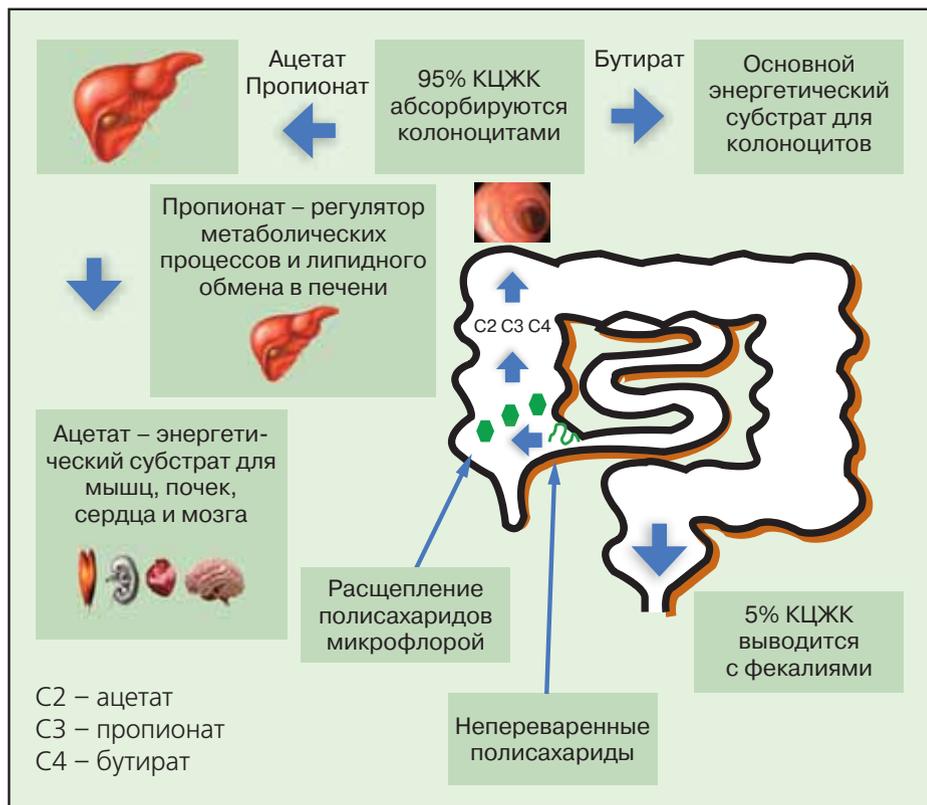


Рис. 2. Метаболизм короткоцепочечных жирных кислот в организме

Бактерии кишечника	Основные карбоновые кислоты	Дополнительно продуцируемые кислоты
Bifidobacterium, Lactobacillus, Actinomyces, Ruminococcus	Уксусная кислота	+ молочная
Veillonella, Propionibacterium, Arachnia, Anaerovibrio (polar flagella)	Пропионовая кислота	+ уксусная
Acidaminococcus, Bacteroides, Clostridium, Eubacterium, Lachnospira, Butyrivibrio (polar flagella), Gemmiger, Coprococcus, Fusobacterium	Масляная кислота	+ уксусная без изомаляной
Streptococcus, Leptotrichia buccalis, Peptococcus	Молочная кислота	
Megasphaera, Clostridium	Масляная, изомаляная, валериановая, изовалериановая, капроновая, изокапроновая кислоты	

Таблица 2. Микроорганизмы кишечника, продуцирующие КЦЖК

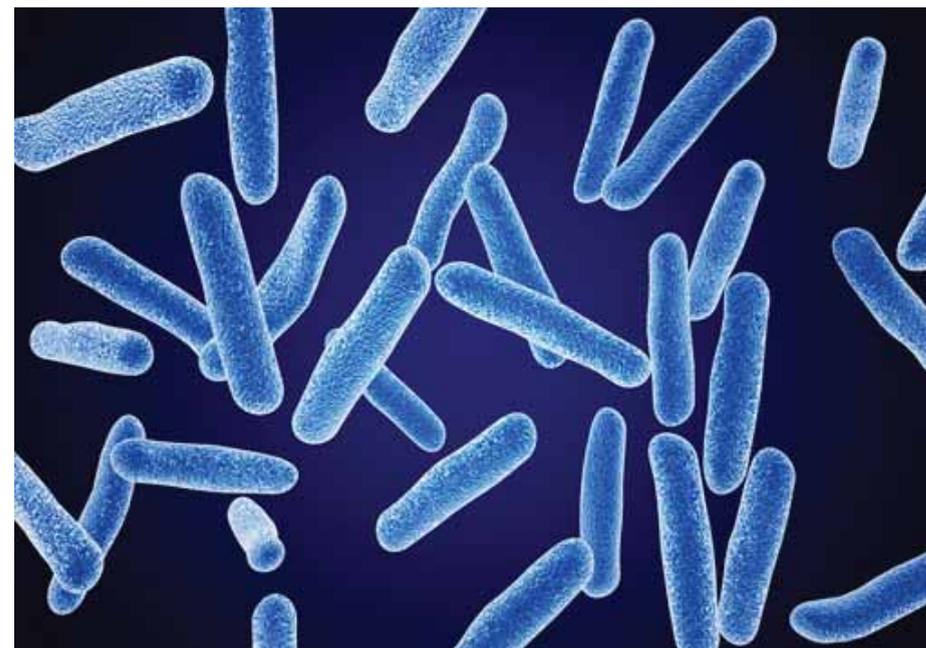


Рис. 3. Faecalibacterium prausnitzii – важнейший продуцент масляной кислоты в толстой кишке

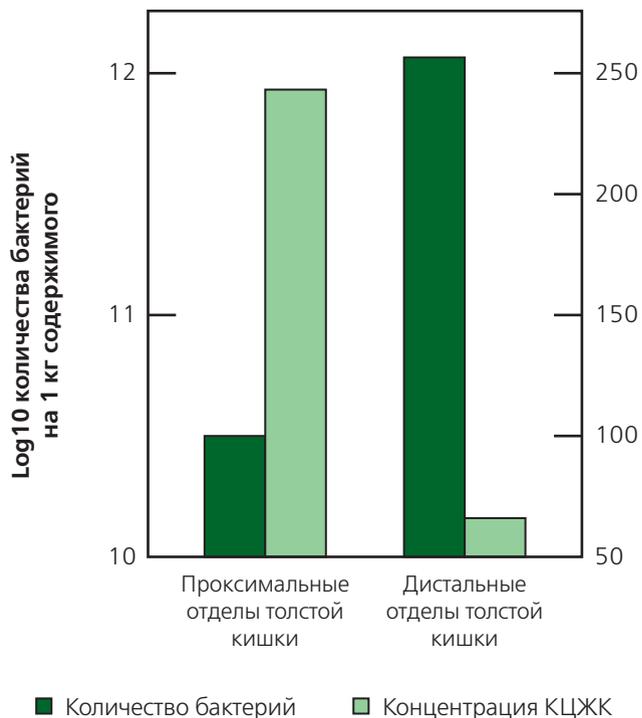
Процесс формирования КЦЖК кишечными бактериями зависит от многих факторов: возраста и состояния здоровья хозяина, факторов окружающей среды, в первую очередь, пищевого рациона, состава микробиоты. Их содержание в просвете толстой кишки определяется также скоростью продвижения пищевого комка, активностью локальной нейроэндокринной системы, составом и количеством кишечных соков, муцина, скоростью обновления кишечного эпителия, приемом лекарств, в частности различных антимикробных средств, присутствия таких неорганических доноров электронов, как нитраты и сульфаты, комплексом всех перечисленных факторов. Например, пероральное назначение клиндамицина приближает содержание в фекалиях КЦЖК к таковому у безмикробных животных [22, 27, 28].

Независимо от индивидуальных различий в составе кишечной микрофлоры, кишечный микробиоценоз у каждого человека функционирует как целая экосистема и метаболический орган, который обеспечивает необходимое количество и профиль основных метаболитов – КЦЖК. Несмотря на вариации концентраций КЦЖК при их измерении в кале у разных людей, их соотношение является стабильным и составляет

Основными продуцентами масляной кислоты являются не бифидо- и лактобактерии, а полезные представители других групп бактерий: эубактерии, пептококки, фузобактерии и непатогенные клостридии

Максимальная концентрация КЦЖК регистрируется в проксимальных отделах толстой кишки

следующую пропорцию **Ацетат:Пропионат:Бутират = 60:20:20** [29]. Таким образом, роль кишечной микрофлоры заключается в синтезе необходимого количества КЦЖК в нужной пропорции. Уровень и соотношение КЦЖК являются важным параметром кишечного гомеостаза, который должен поддерживаться в заданном диапазоне [30].



- С точки зрения физиологических и микробиологических характеристик, проксимальная часть толстой кишки (слепая кишка, восходящая ободочная кишка) и дистальная часть (нисходящая ободочная кишка, сигмовидная и прямая кишка) совершенно отличны друг от друга
- Непереваренные остатки пищи, которые поступают из тонкой кишки, в слепую и восходящую ободочную кишку служат питательным субстратом для живущих здесь бактерий, которые в первую очередь используют наиболее легкодоступные углеводные субстраты для своего метаболизма
- Из-за высокого уровня легкодоступных субстратов слепая и восходящая ободочная кишка являются участками самого интенсивного бактериального метаболизма и здесь образуется максимальная концентрация КЦЖК, хотя количество бактерий здесь ниже, чем в дистальных отделах*

*Macfarlane G.T. et al. FEMS Microbiology Ecology 101, 1992, 81–8

Рис. 4. Количество бактерий и их метаболитов в проксимальных и дистальных отделах толстой кишки

Наибольшую концентрацию в просвете толстой кишки имеет ацетат 60%, в меньшей степени присутствуют пропионат (25%) и бутират (15%) [31]. При этом отмечено, что продукция КЦЖК в полости кишечника имеет регионарные различия [32] (рис. 4). Образование КЦЖК с неразветвленной цепью наиболее интенсивно происходит в проксимальных отделах толстой кишки, где концентрация питательных веществ, а, следовательно, и рост, и ферментативная активность микрофлоры максимальны. Просветный pH в проксимальном отделе кишки оказывается наиболее низким (5,6 против 6,3 в дистальных отделах). Повышенная кислотность ускоряет образование масляной кислоты, способствуя в первую очередь росту бутират-продуцирующей флоры, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Eubacterium rectale*, и подавляет рост конкурирующих с ней грамотрицательных бактерий, таких как *Bacteroides* [33]. В то же время нарастание pH по ходу толстого кишечника приводит к постепенному снижению КЦЖК в дистальных отделах [34]. При этом деградация белков до изомеров КЦЖК проходит активнее в дистальных отделах толстой кишки, что также сопровождается образованием других токсичных и канцерогенных метаболитов (аммиака, аминов, фенолов и др). Таким образом, избыточная ферментация белков может быть связана с развитием колоректального рака и ВЗК, которые обычно развиваются сначала в дистальных отделах толстой кишки. Важно подчеркнуть, что, несмотря на более низкие абсолютные концентрации КЦЖК в дистальных отделах, молярные соотношения между тремя основными КЦЖК поддерживаются неизменными [34].

Механизмы действия короткоцепочечных жирных кислот

В настоящее время в научной литературе накоплено большое количество данных, убедительно показывающих важнейшую функциональную роль КЦЖК в регуляции разнообразных физико-биохимических процессов на уровне как ЖКТ, так и всего организма в целом.

Регуляция барьерной функции эпителия толстой кишки

Основными элементами защитного кишечного барьера являются слизистый слой, выстилающий колоноциты, антимикробные белки и плотные клеточные контакты, предохраняющие слизистую оболочку толстой кишки от различных патогенов. КЦЖК, в первую очередь бутират, улучшают кишечный барьер, предотвращая транслокацию бактерий из просвета кишечника в кровеносное русло. Это реализуется на уровне всех трех элементов защитного барьера кишки.

Во-первых, масляная кислота стимулирует синтез муцина и секрецию слизи за счет усиления экспрессии гена MUC2

В дистальных отделах толстой кишки снижена концентрация КЦЖК и увеличена продукция токсичных и канцерогенных субстанций из белков

Бутират улучшает кишечный барьер, предотвращая транслокацию бактерий из просвета кишечника во внутреннюю среду организма

[35], ответственного за увеличение продукции муцина. Дефицит муцина встречается при ряде заболеваний кишечника, в частности при язвенном колите [36]. Экспериментальные данные на крысах, а также на примере клеточной линии колоноцитов демонстрируют повышение экспрессии гена MUC2 под действием бутирата [37, 38]. Также масляная кислота усиливает экспрессию кишечного фактора ТТФ (фактора трилистника) [39], отвечающего за вязко-эластичные свойства слизи. Он ингибирует миграцию воспалительных клеток в слизистую оболочку и участвует в восстановлении слоя кишечной слизи [40].

Во-вторых, масляная кислота индуцирует у колоноцитов и фагоцитов продукцию антимикробных пептидов LL-37 и CAP-18, которые препятствуют прикреплению и инвазии бактерий через слизистую оболочку ЖКТ [41]. Это было продемонстрировано при экспериментальной шигеллезной инфекции, когда при пероральном назначении бутирата повышалась экспрессия генов колоноцитов, участвующих в продукции LL-37 и CAP-18, и усиливалось их высвобождение. При этом отмечено снижение клинических проявлений и степени выраженности воспаления в толстой кишке, увеличивалась элиминация возбудителей дизентерии из просвета кишечника [42].

В-третьих, на различных линиях кишечного эпителия было установлено, что в низких концентрациях бутират обратимо снижает проницаемость слизистой за счет активации в клетках AMP-протеинкиназы, сопровождающейся усилением связи между колоноцитами [43].

Еще одним фактором защитного барьера является трансклутаминаза, которая усиливает процессы репарации поврежденной слизистой путем ускорения клеточной миграции. На фоне тяжелого воспаления при язвенном колите активность этого фермента падает [44]. В экспериментальных работах было показано, что масляная кислота нормализует уровень трансклутаминазы при местном применении [45].

Энергообеспечение колоноцитов, симбиотической микробиоты и всего организма

Бутират играет ключевую роль в энергетическом снабжении колоноцитов

Как указывалось ранее, КЦЖК, проникнув в колоноциты, быстро метаболизируются в митохондриях до CO_2 и ацетил-КоА (далее идет на синтез фосфолипидов мембран), что представляет собой ключевой этап окислительного метаболического пути, становясь для эпителиоцитов кишечника главным энергетическим субстратом. Ключевую роль в энергетическом снабжении колоноцитов играет бутират, который обеспечивает энергопотребности колоноцитов на 70% и является более предпочтительным, чем глюкоза и другие субстраты, источником

энергии для колоноцитов [46, 47, 48] (рис. 5). При этом из бутирата образуется основная часть CO_2 , который является важным регулятором абсорбции натрия на мембранном уровне [53, 54]. Другие КЦЖК (пропионат, ацетат) являются важными источниками энергии для клеток мозга, мышечной и сердечной тканей. Поэтому в условиях воспалительных, ишемических, дисциркуляторных, атрофических процессов в толстой кишке бутират играет важнейшую роль в восстановлении энергетического статуса и улучшении метаболических процессов в колоноцитах.

В масштабах человеческого организма, КЦЖК обеспечивают от 5 до 30% ежедневной энергетической потребности взрослого человека [55, 56, 57, 58]. Также КЦЖК являются важным энергетическим субстратом для многих представителей нормальной микробиоты пищеварительного тракта, обеспечивая у них разнообразные ферментативные процессы [56].



Рис. 5. Метаболизм бутирата в колоноците

Участие в процессах пролиферации и дифференцировки колоноцитов

Бутират играет важную роль в сохранении нормального фенотипа колоноцитов за счет регуляции апоптоза клеток и усиления процессов ДНК репарации [59, 60]. Так, было показано отчетливое влияние бутирата, как *in vitro*, так и *in vivo*, на созревание клеток кишечника, которое реализуется путем регуляции процессов их пролиферации и дифференцировки и нормализации соотношения клеток, находящихся в стадии пролиферации или апоптоза [57, 59]. Масляная кислота так же контролирует патологический рост колоноцитов [48, 61, 62, 63, 64], тормозя их репликацию и стимулируя апоптоз [47, 63, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72]. Исследования *in vitro* показали, что масляная кислота усиливает проапоптотическое действие ФНО-альфа [73, 74], ингибирует COX-2 ак-

Бутират тормозит рост опухолевых клеток в толстой кишке

тивность опухолевых клеток [75] и обладает способностью репрессировать генную экспрессию генов MUC-1 и MUC-2 в раковых клетках, вызывает подавление пролиферации и повышает степень дифференцировки опухолевых клеток [37, 76]. Это влияние бутирата на атипичные клетки отличается

от его воздействия на нормальные энтероциты. Было показано, что масляная кислота не только стимулирует процессы физиологической пролиферации в базальных криптах слизистой оболочки толстой кишки [77], но и препятствует распространению зоны пролиферации в сторону поверхности крипт (явление, ассоциированное с тенденцией к злокачественному росту) [78]. Масляная кислота также уменьшает количество и размер aberrантных участков в криптах (одного из наиболее ранних диагностических признаков неопластического поражения толстой кишки) [79]. Такие противоположные свойства масляной кислоты получили название «парадоксального эффекта масляной кислоты («парадокс бутирата»)» [80].

Одним из ключевых механизмов, с помощью которого масляная кислота оказывает биологическое воздействие на атипичные клетки толстой кишки, является гиперацетилирование гистонов вследствие ингибирования гистоновой деацетилазы (HDAC). Это свойство масляной кислоты компенсирует дисбаланс в ацетилировании гистонов, который может привести к дисрегуляции транскрипции и инактивации генов, контролирующих количество циклов деления клеток, процессы клеточной дифференциации и апоптоза, а также развитие рака [81]. Так, в культуре клеток, полученных из опухоли толстой кишки, масляная кислота, действуя как ингибитор HDAC, увеличивает экспрессию гена P21WAF1 путем селективной регуляции степени ацетилирования ген-ассоциированных гистонов и индуцирует остановку клеточного цикла в фазе G1 [29]. Другой механизм заключается в снижении экспрессии ключевого регулятора процессов апоптоза и ангиогенеза – neuropilin-1 (NRP-1), стимулирующего миграцию опухолевых клеток и обеспечивающего их выживание в толстой кишке, в ответ на связывание фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [82].

Таким образом, регулярная регенерация слизистого слоя нижних отделов в присутствии бутирата позволяет избавляться от функционально погибших колоноцитов без нарушения функций соседних здоровых клеток и развития локальных воспалительных реакций. Это является важнейшим механизмом поддержания тканевого гомеостаза слизистой оболочки толстой кишки, т.к. эпителий толстой кишки отличается высокой скоростью клеточной регенерации по сравнению с другими тканями организма (среднее время жизни колоноцита составляет 3 суток) и адекватное энергетическое и пластическое обеспечение эпителия толстой кишки, регуляция процессов пролиферации и дифференцировки в этих условиях является критичным.

Бутират стимулирует процессы физиологической пролиферации нормальных энтероцитов

Противовоспалительное действие и влияние на оксидативный стресс

Окислительный стресс является одним из механизмов воспалительных и пролиферативных патологических процессов в кишечнике. Окислительный стресс – это нарушение баланса между образованием активных форм кислорода и активностью антиоксидантной системы, в результате которого запускается каскад реакций, приводящих к повреждению липидов, белков и ДНК. Нейтрофильные гранулоциты являются важным потенциальным источником окисляющих субстанций при воспалении толстой кишки. Результаты нескольких исследований демонстрируют возможности масляной кислоты в коррекции оксидативного стресса. Так было показано, что бутират способен значительно уменьшать вызванное перекисью водорода повреждение ДНК. Возможно, бутират непосредственно влияет на систему репарации ДНК и активность энзиматической и неэнзиматической антиоксидантной систем. Кроме того, в ряде исследований показано, что бутират усиливает активность глутатион-S-трансферазы и каталазы – ферментов антиоксидантной системы [55].

Противовоспалительный эффект масляной кислоты в настоящее время хорошо изучен. В первую очередь подавление воспаления происходит за счет снижения активности гистоновой ацетилазы и соответственно ингибированием активации связанного с ней ядерного фактора в эпителиоцитах толстой кишки. Ядерный фактор NF-κB регулирует многие клеточные гены, принимающие участие в раннем иммунном и воспалительном ответах, включая IL – 1b, ФНО-α, IL-2, 6, 8 и 12, индуцибельную NO – синтазу (iNOS), циклооксигеназу – 2 (ЦОГ-2), молекулу межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1), молекулу адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (VCAM-1), T-клеточный рецептор α, молекулы MHC II класса. Подавляя активность ядерного фактора, бутират приводит к падению секреции этих провоспалительных цитокинов, что было подтверждено в исследованиях *in vitro* и *in vivo* [55]. Также бутират, но не другие КЦЖК, значительно уменьшает гамма-интерферон индуцируемое высвобождение белка-10 в субэпителиальных миофибробластах кишечника человека [88]. Способность бутирата к уменьшению концентрации провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-8 (ИЛ-8) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α), подтверждена в исследованиях [137].

Масляная кислота воздействует на нейтрофилы и макрофаги, вовлекаемые в воспалительный процесс, путем индукции у колоноцитов и T-киллеров синтеза цитокинов, участвующих в клеточной миграции, хемотаксисе лейкоцитов и подавлении образования молекул адгезии [43, 55, 57, 83, 84, 85, 86]. КЦЖК также способны подавлять пролиферацию и активность T-клеток [86], увеличивать экспрессию пролифератора пероксисом, который является есте-

Бутират обладает противовоспалительным эффектом

ственным модулятором воспаления, подавляющим выработку C-реактивного белка и оксида азота [87]. КЦЖК могут индуцировать апоптоз у лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов, повышать содержание антител в периферической крови.

Полученные данные о противовоспалительном действии бутирата позволяют обсуждать его применение при различных воспалительных процессах в толстой кишке.

Участие в водно-солевом и электролитном балансе

Масляная кислота – основной регулятор водно-электролитного обмена в толстой кишке

В отличие от тонкой кишки, где основным анионом, регулирующим всасывание воды, является хлор, в толстой кишке важнейшими анионами, обеспечивающими водно-солевой, электролитный и окислительно-восстановительный баланс являются КЦЖК, среди которых главную роль играет бутират [89]. Абсорбция масляной кислоты и других КЦЖК через апикальную мембрану колоноцитов происходит путем неионной диффузии [46], за счет обмена КЦЖК на HCO_3^- и с

помощью активного транспорта белками-переносчиками. Последний путь является основным и наиболее важным с клинической точки зрения. Бутират стимулирует абсорбцию NaCl , воздействуя на две сцепленные транспортные системы кишечной щеточной каемки – $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ и Na^+/H^+ , и $\text{Cl}^-/\text{бутират}$ и Na^+/H^+ . Поступление бутирата и других КЦЖК в колоноциты сопровождается выходом из них иона водорода, что приводит к закислению внутрипросветного содержимого толстой кишки [43, 90] (рис. 6). Вторым важным механизмом бутирата является подавления секреции Cl^- за счет угнетения активности Na-K-2Cl (NKCC1)-транспортера, расположенного на базолатеральной мембране колоноцита. Это подтверждается исследованиями *in vitro*, в которых бутират успешно подавляет секрецию ионов хлора, вызываемую простагландином E_2 , токсином холеры и фосфохолином. Это действие масляной кислоты объясняется снижением продукции внутриклеточного цАМФ (вторичным по отношению к экспрессии и регуляции аденилатциклазы) [90]. По данным сравнительных исследований, проабсорбционное и антисекреторное действие оказывается максимальным именно при назначении бутирата, а не других КЦЖК [91]. КЦЖК играют важную роль и в минеральном обмене, влияя на абсорбцию не только ионов натрия, но и катионов кальция, магния, цинка и железа [7, 56]. Абсорбция бутирата приводит к шестикратному увеличению сорбции натрия, троекратному повышению выделения калия, возрастанию в три раза содержания в просвете кишки бикарбоната и 30–50% падению концентрации глюкозы в слизистой толстой кишки [7].

Таким образом, масляная кислота является основным регулятором водно-электролитного баланса в толстой кишке что, несомненно, демон-

стрирует возможности ее применения в лечении диареи различного генеза.



Рис. 6. Масляная кислота – основной регулятор водно-электролитного баланса в толстой кишке

Регуляция моторики кишечника и влияние на висцеральную чувствительность

КЦЖК играют важную роль и в регуляции подвижности кишечника. В терминальном отделе подвздошной кишки и проксимальных отделах толстой кишки КЦЖК стимулируют рецепторы L-клеток, которые вырабатывают регуляторный пептид PYY, который, в свою очередь, замедляет моторику как толстой, так и тонкой кишки, модулируя такие физиологические функции, как илео-толстокишечное торможение, защиту от коло-подвздошного рефлюкса [92, 93, 94]. В толстой кишке бутират взаимодействует с рецепторами на мембранах колоноцитов (GPR41, GPR43, 5-HT-4), количество которых возрастает с увеличением в просвете бутирата. Одновременно происходит выброс ацетилхолина и гистамина, которые участвуют в регуляции сокращений гладкой мускулатуры толстой кишки. Воздействуя на 5-HT-4 рецепторы афферентных волокон блуждающего нерва, гистамин приводит к усилению сокращений стенок толстой кишки и, соответственно, к рефлекторному усилению моторики [4]. Также бутират, но не другие КЦЖК, усиливает моторику кишки путем увеличения числа ChAT мезентериальных нейронов и повышения ацетилирования Н3 гистонов в нейронах кишечника. Выявленные эффекты бутирата на моторику кишки являются дозозависимыми [43, 93, 95, 96, 97, 98].

Масляная кислота снижает висцеральную гиперчувствительность

Недавнее исследование Vahoutvin SA [99] показало, что масляная кислота снижает висцеральную гиперчувствительность у здоровых добровольцев, которым вводили физиологические дозы бутирата (50 и 100 мМоль/л) в клизмах в дистальные отделы толстой кишки. Снижение масляной кислотой висцеральной чувствительности объясняется увеличением порога чувствительности висцеральных механорецепторов, увеличением высвобождения серотонина (5-НТ) [100], модификацией уровня продукции YY-гормона, который подавляет фазные сокращения циркулярной гладкой мускулатуры толстой кишки. Также бутират подавляет, как уже указывалось ранее, гистоновую деацетилазу, что приводит к усилению апоптоза клеток микроглии [101].

Данные эффекты КЦЖК (в первую очередь бутирата) в отношении двигательной функции толстой кишки и висцеральной гиперчувствительности определяют потенциальные возможности их применения при функциональных заболеваниях кишечника, сопровождающихся нарушением моторики.

Поддержание баланса микробной экосистемы

КЦЖК обладают известной антимикробной активностью. Благодаря этому они могут служить важным фактором в поддержании баланса микробной экосистемы. Они могут как препятствовать колонизации кишечника патогенными микроорганизмами, например, шигеллами и сальмонеллами, так и служить промоторами роста некоторых анаэробных бактерий. В отношении грамотрицательных патогенных бактерий подавление роста отмечается уже в концентрации КЦЖК 10-100 мМ [7, 57, 102]. В исследованиях *in vitro* установлено, что бутират и пропионат подавляют рост сальмонелл [103].

В экспериментальных исследованиях на модели инфекции, вызываемой энтерогеморрагическими кишечными палочками, было показано, что повышенная продукция ацетата препятствует транслокации токсина Шига через кишечную стенку в кровеносное русло [104]. Кроме того, наряду с подавлением патогенных бактерий, КЦЖК специфически ингибируют у них экспрессию генов вирулентности, это облегчает иммунным механизмам элиминировать такие патогены. Основываясь на этих наблюдениях, предложено включать КЦЖК или пищевые субстраты, из которых они образуются, в программы профилактики и лечения заболеваний ЖКТ [4, 135, 136]. КЦЖК, являясь продуктом жизнедеятельности нормальной микрофлоры, в свою очередь оптимизируют

рост и развитие симбиотических бактерий. КЦЖК регулируют pH (создают слабокислую среду) в просвете толстой кишки, что обеспечивает благоприятную среду для жизнедеятельности симбиотной микрофлоры и неблаго-

приятные условия для патогенной флоры. Таким образом, КЦЖК являются одним из факторов, обеспечивающих колонизационную резистентность пищеварительного тракта [7, 105, 106, 107].

Другие эффекты КЦЖК

КЦЖК оказывают также значительное число эффектов и на системном уровне. Бутират влияет на чувство насыщения путем стимуляции синтеза и секреции аппетит-регулирующих пептидов (глюкагон-подобный пептид 1 (GLP-1) и пептид YY) [108]. Так было показано в исследованиях на животных, что добавление в корм инулина и фруктоолигосахаридов – субстратов для образования КЦЖК, в том числе бутирата, – приводило к ускорению насыщения, снижению массы тела и увеличению продукции аппетит-регулирующих пептидов (GLP-1, PYY) [109]. Также бутират оказывает влияние на инсулинорезистентность и обмен холестерина, связанное с усилением расходования энергии клетками, за счет усиления функции митохондрий [110]. Как известно, на фоне голодания около половины всего образующегося холестерина в организме, продуцируется в кишечнике. Бутират подавляет экспрессию девяти ключевых генов, ответственных за биосинтез холестерина [111]. Бутират способен повышать продукцию фетального гемоглобина путем изменения эпигенетических механизмов экспрессии фетального гена, ответственного за этот процесс [43]. Фенилбутират натрия играет роль утилизатора аммиака в крови, окисляясь до фенилацетата, он связывает глутамин и выводит его с мочой [43].

Таким образом, КЦЖК, продуцируемые кишечной микробиотой, являются универсальными «сигнальными» химическими молекулами, участвующими во внутри- и межклеточной передаче информации в организме человека и оказывающими многочисленные физиологические эффекты как на уровне ЖКТ, так и системном уровне. Большинство эффектов КЦЖК реализуется на уровне экспрессии тех или иных генов, ответственных за функционирование как отдельных клеток, так и многих органов и тканей и всего организма в целом. Это наглядно продемонстрировало проведенное на высоком методическом уровне исследование, в котором изучалось влияние масляной кислоты на экспрессию генов колоноцитов у здоровых добровольцев [112]. Добровольцы получали клизмы с бутиратом 100 мМ и с плацебо (60 мл, pH=7) в течение двух недель, разделенным двухнедельным отмывочным периодом. В результате введения масляной кислоты отмечалось суммарно изменение активности 501 гена, из которых экспрессия 473 усиливалась, а 28 – уменьшалась. Топическое введение бутирата в дистальную часть толстой кишки вызвало усиление экспрессии кластеров генов, ответственных за энергетический метаболизм колоноцита, метаболизм жирных кислот и окислительный стресс. Таким образом, данное исследование впервые показало влияние бутирата на транскрипцию генов дистальной части толстой

кишки у здоровых людей и подтвердило ранее полученные результаты в других работах.

Как видно из представленных выше данных, среди всех КЦЖК ведущую роль играет масляная кислота, которая не только является источником энергии для эпителиальных клеток, но и влияет на широкий спектр клеточных функций, поддерживая кишечный гомеостаз. Биологическая важность масляной кислоты подтверждается тем фактом, что многие заболевания кишечника, такие как воспалительные заболевания кишечника, нарушения его моторики и функций, опухоли толстой кишки, диарея на фоне антибактериальной терапии и др., часто сопровождаются сниженной концентрацией масляной кислоты в толстой кишке. Поэтому восстановление достаточного количества бутирата в толстой кишке рассматривается на сегодняшний день как эффективный способ поддержания гомеостаза и эубиоза толстой кишки, а также для лечения и профилактики заболеваний толстой кишки.

Физиологические и фармакологические эффекты масляной кислоты суммированы в таблице 3.

Физиологические эффекты	Фармакологическое действие	Применение
Восстановление трофики слизистой оболочки толстой кишки	Антиатрофическое (анаболическое) 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

Таблица 3. Физиологические, фармакологические эффекты и возможные области клинического применения масляной кислоты

Препараты на основе КЦЖК (метабиотики)

Учитывая столь важное влияние масляной кислоты на кишечный гомеостаз, а также дефицит ее при многих функциональных и органических заболе-

ваниях толстой кишки, были предприняты попытки терапевтического применения этого вещества.

Масляная кислота при пероральном приеме быстро разлагается и всасывается, не достигая точки своего приложения, а именно толстой кишки. Поэтому первоначально масляная кислота вводилась в виде клизм. Однако местное применение не позволяло доставить вещество в проксимальные отделы, а также было ограничено из-за специфического неприятного запаха. В связи с этим с конца 90-х годов прошлого века были начаты разработки лекарственных форм масляной кислоты для перорального приема. В 1999 г. был разработан препарат в форме таблеток, содержащих бутират натрия, в полимерной оболочке, обеспечивающей pH-зависимое высвобождение молекулы активного вещества. В попытке увеличить выделение лекарственного вещества в дистальных отделах толстой кишки, где отмечается наибольший дефицит масляной кислоты, компанией Cosmo в 2000 г. была создана специальная лекарственная форма – полимерная матриксная система NMX, позволяющая доставлять действующее вещество непосредственно в толстую кишку в эффективно заданной дозе [113]. На основе данной системы доставки, в 2009 г. был разработан препарат нового поколения Закол (Zacol), содержащий масляную кислоту в форме бутирата кальция и пребиотик инулин. В 2011 г. Закол появился на российском фармацевтическом рынке под торговым названием Закофальк, являющийся на сегодняшний день единственным современным препаратом-метабиотиком, содержащим естественный метаболит толстокишечной микрофлоры. 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, приводя 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 NMX-оболочку, подтверждается результатами сцинтиграфии, 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 [114] (рис. 7). Кроме того, пролонгированное действие лекарственных средств в такой оболочке позволяет назначать препарат один или два раза в день, а не многократно, тем самым повышая приверженность пациентов к терапии [115].

Таблетка Закофалька содержит 250 мг масляной кислоты (в виде кальциевой соли), а также 250 мг инулина. Инулин – хорошо растворимое при-

родное пищевое волокно, является хорошо известным и изученным пребиотиком, стимулирующим рост полезной микрофлоры. В отличие от других пребиотиков, например лактулозы, снижающей образование бутирата и пропионата в толстой кишке в пользу ацетата [116], инулин является источником эндогенной масляной кислоты, выделяющейся при ферментации инулина бутират-продуцирующими бактериями. Так в образцах фекалий, полученных от лиц, употреблявших в пищу инулин, отмечалось повышенное содержание важнейшей бутират-продуцирующей бактерии *Faecalibacterium prausnitzii* [117]. Было обнаружено, что введение инулина способно снизить воспаление кишечника [118], а также предотвратить образование предраковых и опухолевых очагов в толстой кишке путем стимуляции апоптоза колоноцитов [119]. По данным исследований, также было установлено, что инулин снижает риск возникновения остеопороза, за счет повышения всасывания кальция в толстой кишке, влияет на метаболизм липидов, что приводит к повышению устойчивости к возрастным сосудистым заболеваниям (атеросклероз) и снижает вероятность развития сахарного диабета [120].

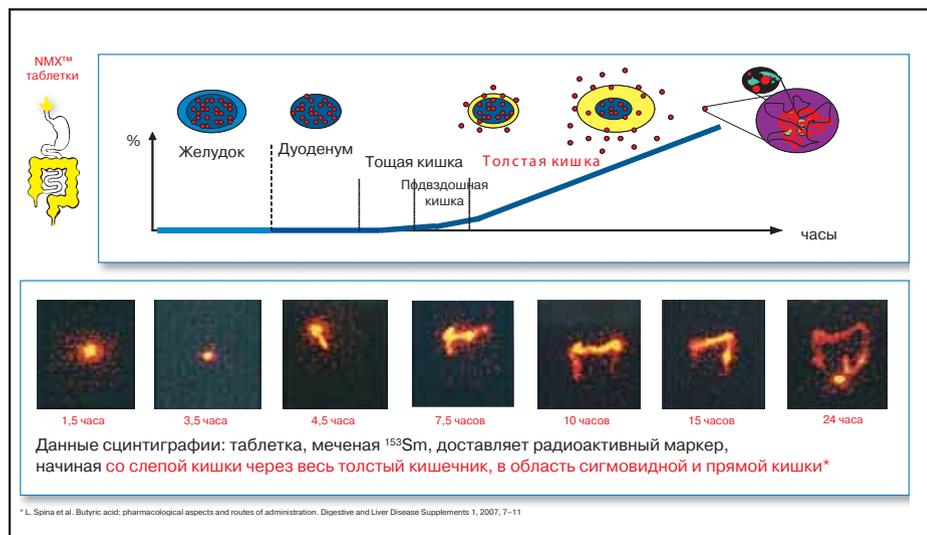


Рис. 7. Полимерная мультиматриксная система (NMX™) обеспечивает действие масляной кислоты и инулина на протяжении всей толстой кишки в течение 24 часов

Закофальк – первый пероральный препарат с непосредственной доставкой масляной кислоты в толстую кишку

Закофальк NMX 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.

Закофальк – первый инновационный пероральный препарат масляной кислоты и инулина с непосредственной доставкой действующего вещества в заданной дозе в толстую кишку. В отличие от про- и пребиотиков, которые стимулируют микрофлору толстой кишки, что опосредовано приводит к образованию КЦЖК, в первую очередь ацетата и пропионата, Закофальк напрямую доставляет масляную кислоту и инулин в толстую кишку в эффективно заданном количестве.

Применение Закофалька представляется одним из наиболее патогенетически оправданных подходов к терапии и профилактике функциональных и органических заболеваний толстой кишки, сопровождающихся снижением концентрации масляной кислоты в толстой кишке, и является важным дополнением к научно обоснованной здоровой диете (рис. 8).

ЗАКОФАЛЬК[®]_{NMX} для восполнения дефицита масляной кислоты при:

- ✓ Дисбиозе толстой кишки
- ✓ Антибиотикотерапии
- ✓ Язвенном колите и болезни Крона
- ✓ Операции на толстой кишке
- ✓ После перенесенных ОКИ
- ✓ После приема антибиотиков
- ✓ Радиационном и ишемическом колитах
- ✓ СРК с запором и диареей
- ✓ Дивертикулярной болезни кишечника
- ✓ Для профилактики рака толстой кишки

ЗАКОФАЛЬК[®]_{NMX} НЕ ЗАМЕНЯЕТ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ, НО УСКОРЯЕТ ДОСТИЖЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА

Схема приема

Начальная доза:
3–4 таблетки в сутки, 1–2 недели

Поддерживающая доза:
1–2 таблетки в сутки, от 2 недель до нескольких месяцев

ЗАКОФАЛЬК[®]_{NMX}

Базовая терапия основного заболевания

Ускоренная репарация и улучшение слизистой толстой кишки

✓ Более быстрое купирование симптомов
 ✓ Более стойкая ремиссия

Рис. 8. Закофальк применяется для восполнения дефицита масляной кислоты, возникающего при различных заболеваниях толстой кишки в дополнение к базовой терапии основного заболевания

Клиническое применение Закофалька в практической гастроэнтерологии

С момента появления препаратов масляной кислоты началось ее активное клиническое применение. В этой главе будут представлены патогенетически обоснованные подходы к применению Закофалька при различных заболеваниях толстой кишки, а также результаты зарубежных клинических исследований и российский опыт применения Закофалька.

Синдром раздраженного кишечника

Лечение синдрома раздраженного кишечника (СРК) представляет довольно непростую терапевтическую проблему из-за отсутствия ясного понимания патогенетических механизмов развития данного заболевания. Несмотря на большое количество научных теорий, практическая задача терапии пациента с СРК во многом решается эмпирически, путем индивидуального подбора средств, направленных на купирование тех или иных симптомов у данного конкретного больного. При СРК применяется большой спектр различных фармакологических групп препаратов: спазмолитики, слабительные, антидиарейные препараты, кишечные антибиотики, пеногасители, месалазин, антидепрессанты, про- и пребиотики и другие. С одной стороны, это позволяет подбирать больному индивидуальную терапию, с другой – неоднородность самого СРК и возможное объединение в рамках данной нозологии разных по патогенезу подтипов заболевания, которые проявляются сходными симптомами [115].

В последние годы под пристальным вниманием 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 [121]. Изучение биоптатов слизистой толстой (но не тонкой) кишки у пациентов с ПИ-СРК выявило умеренную инфильтрацию собственной пластинки лимфоцитами и плазматическими клетками на фоне ее отека, повышается количество энтерохромаффинных клеток, свидетельствующее о воспалительном процессе [122]. В недавно проведенном отечественном исследовании [123] было продемонстрировано наличие минимального воспаления в слизистой оболочке толстой кишки у больных с СРК. Так, эндоскопические признаки дистального колита выявлены у 69% больных, морфологические признаки колита – у 94%, повышенный уровень кальпротектина – у 29% и повышение уровней провоспалительных цитокинов IL-8 и IFN- γ у 45% и 90% больных соответственно (рис. 9).

В настоящее время появляется все 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, что указывает на возможную роль воспалительных и дисрегуляторных нарушений иммунной системы кишечника в качестве причины, характерной для СРК симптоматики [124].

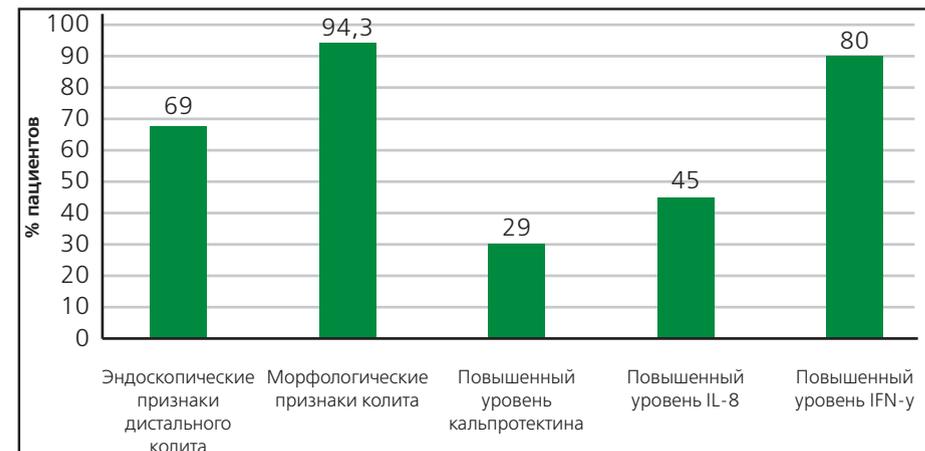


Рис. 9. Распространенность признаков воспаления в слизистой оболочке толстой кишки у больных СРК, %

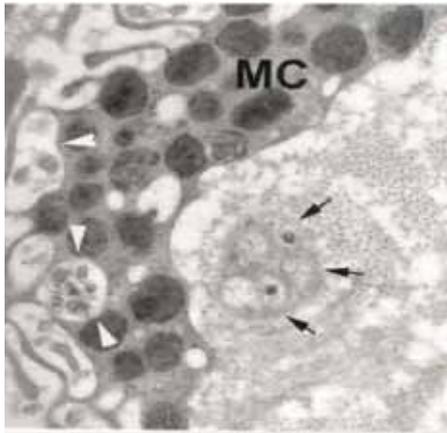
Как указывалось выше, масляная кислота оказывает прямое противовоспалительное действие на слизистую оболочку толстой кишки, которое проявляется, в том числе и в снижении продукции провоспалительных цитокинов, уровень которых повышен у больных СРК. Наличие в Закофальке системы доставки в дистальные отделы толстой кишки позволяет масляной кислоте оказывать противовоспалительное действие в сигмовидной и прямой кишке, где как раз и отмечаются воспалительные изменения слизистой у больных СРК.

Накопленные к настоящему времени данные позволили предположить взаимосвязь между воспалением в слизистой оболочке толстой кишки и развитием висцеральной гиперчувствительности, которая признается одним из ведущих и специфичных механизмов патогенеза СРК и отмечается у 60% больных [125].

У пациентов с ПИ-СРК обнаружен феномен дегрануляции тучных клеток в слизистой оболочке толстой кишки. При дегрануляции тучных клеток, как известно, высвобождается гистамин и ряд ферментов (химаза, триптаза, арилсульфатаза, калликреин, супероксиддисмутаза и экзоглукозидазы), участвующих в воспалении. Дегрануляция тучных клеток была выявлена, в частности, и в

У пациентов с СРК имеются признаки минимального субклинического воспаления слизистой оболочки толстой кишки

непосредственной близости от нервных волокон в слизистой оболочке у больных ПИ-СРК, что может служить подтверждением участия воспаления в сенситизации нервных окончаний с последующим формированием висцеральной гиперчувствительности у этой группы больных [126] (рис. 10).



- Воспаление вызывает сенситизацию нервных окончаний слизистой оболочки толстой кишки при СРК
- Типичное появление дегранилирующих тучных клеток (МС) (показаны белыми стрелками) в непосредственной близости (<5мкм) от нервного волокна (чёрные стрелки) в слизистой оболочке толстой кишки с СРК

Рис. 10. Воспаление вызывает сенситизацию нервных окончаний слизистой оболочки толстой кишки при СРК

Благодаря данным о выявленной взаимосвязи предложено новое объяснение висцеральной гиперчувствительности, свойственной больным СРК, согласно которому болевые ощущения могут быть следствием повреждения энтеральной нервной системы в условиях изменения состава бактериальной микрофлоры кишечника или в результате перенесенной кишечной инфекции. Механизм развития висцеральной чувствительности представлен на рисунке 11.

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 экс-

периментальные 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 [127].

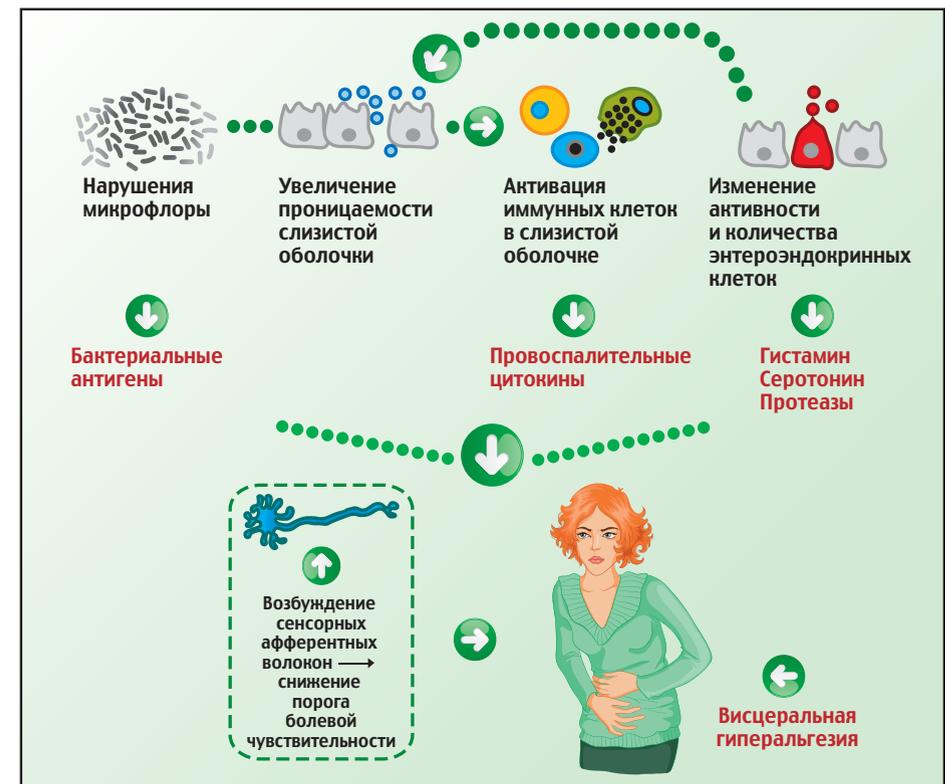


Рис. 11. Механизм развития висцеральной гиперчувствительности при СРК

При СРК порог болевой чувствительности снижен на 50–70% по сравнению с нормой. В соответствии с концепцией гиперчувствительности пациенты с СРК сильнее, чем группа контроля, реагируют на сократительную активность кишки. Феномен висцеральной гиперчувствительности был подтвержден с помощью баллонного теста в исследованиях W.E. Whitehead [128] (рис. 12). В другом исследовании повышение объемно-пороговой чувствительности прямой кишки было отмечено у всех обследованных больных [123]. При этом наибольшее повышение объемно-пороговой чувствительности отмечено при СРК не связанном с перенесенной инфекцией, чем при ПИ-СРК.

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 что арсенал средств для ее нормализации крайне ограничен. В двойном слепом плацебо-контролируемом пе-

Воспаление является причиной развития висцеральной гиперчувствительности на периферическом уровне у пациентов с СРК

Ишемия толстой кишки у пациентов с СРК возникает в 3–4 раза чаще, чем у здоровых лиц

Висцеральная гиперчувствительность – основная причина ощущения боли при СРК

рекрётном исследовании Vanhoutvin с соавторами [99] 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 показали, что введение масляной кислоты повышало пороги болевой чувствительности и снижало дискомфорт.

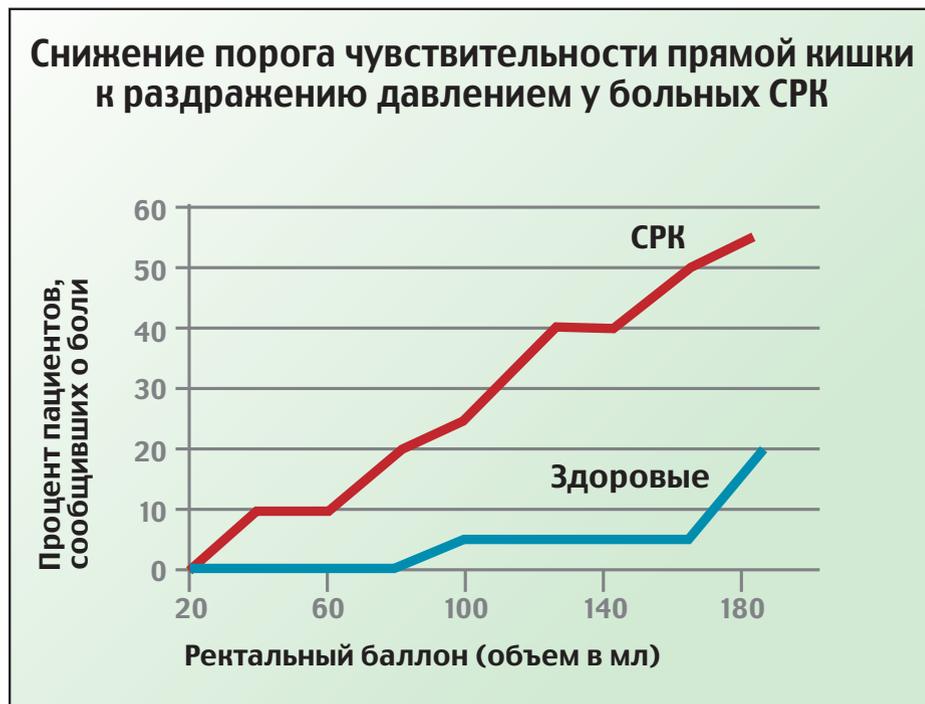


Рис.12. Снижение порога чувствительности прямой кишки к раздражению давлением у больных СРК

При этом отмечено, что введение бутирата имело дозозависимый эффект, чем выше была доза бутирата, тем больше снижалась висцеральная чувствительность (рис. 13). В настоящее время применение масляной кислоты в качестве лекарственного средства для снижения висцеральной чувствительности запатентовано в Евросоюзе [129] (рис. 14).

Таким образом, Закофальк, обладая противовоспалительным и антиатрофическим действием, а также регулируя защитный барьер слизистой оболочки толстой кишки, является эффективным средством для снижения

висцеральной чувствительности и купирования абдоминальной боли у пациентов с СРК.

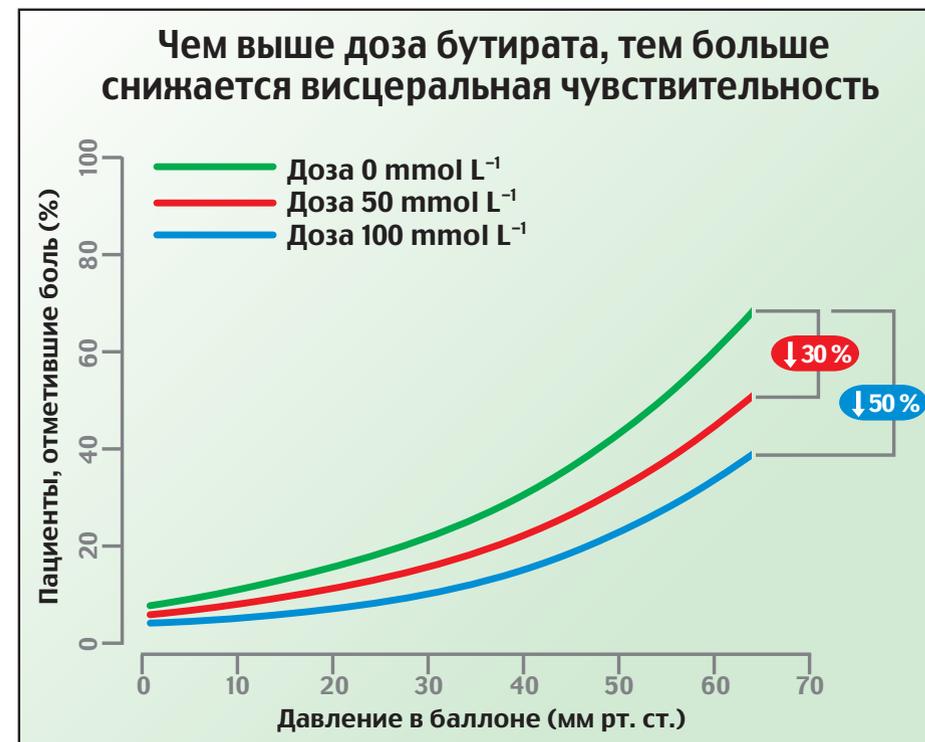


Рис. 13. Дозозависимый эффект масляной кислоты в отношении висцеральной гиперчувствительности

Эти данные позволили разработать новые терапевтические подходы, позволяющие контролировать висцеральную гиперчувствительность при СРК. В настоящий момент накоплено значительное количество клинических данных, демонстрирующих эффективность масляной кислоты в уменьшении интенсивности и частоты абдоминальной боли у пациентов СРК.

Данные недавно проведенных исследований продемонстрировали эффективность масляной кислоты в уменьшении болевого синдрома и других симптомов у пациентов с СРК, а также в повышении качества их жизни. Так в двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании [130] 66 пациентов с СРК получали бутират натрия в дозе 300 мг в сутки в микрокапсулированной лекарственной форме или плацебо в дополнение к стандартной терапии. Через 4 недели в группе пациентов, получавших бутират, было отмечено значимое достоверное снижение частоты боли при дефекации.



Рис. 14. Европейский патент «Применение бутирата как лекарственного средства для снижения висцеральной гиперчувствительности»

Через 12 недель в этой группе больных отмечалось значимое снижение частоты спонтанной боли в животе, боли после приема пищи и боли во время дефекации, а также отмечено уменьшение тенезмов, по сравнению с группой плацебо (рис. 15, 16).

Масляная кислота в составе комплексной терапии эффективно купирует боль в животе и другие симптомы по сравнению с плацебо у пациентов с СРК

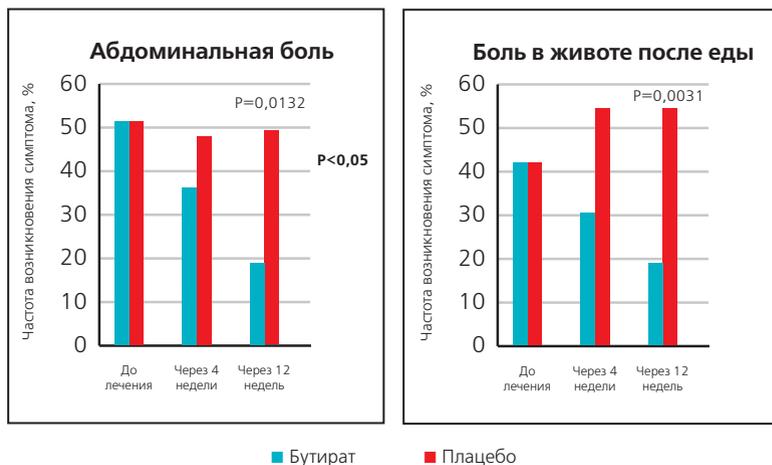


Рис. 15. Бутират достоверно уменьшает абдоминальную боль и боль в животе после еды по сравнению с плацебо

В другом пилотном исследовании [131] было продемонстрировано уменьшение боли и чувства дискомфорта в животе, и нормализация стула у паци-

ентов с СРК, получавших микрокапсулированный бутират натрия в течение 6 недель, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (рис. 17, 18). Также было отмечено повышение качества жизни у пациентов, получавших бутират (рис. 19). Побочных эффектов лечения бутиратом у пациентов СРК в обоих исследованиях отмечено не было.

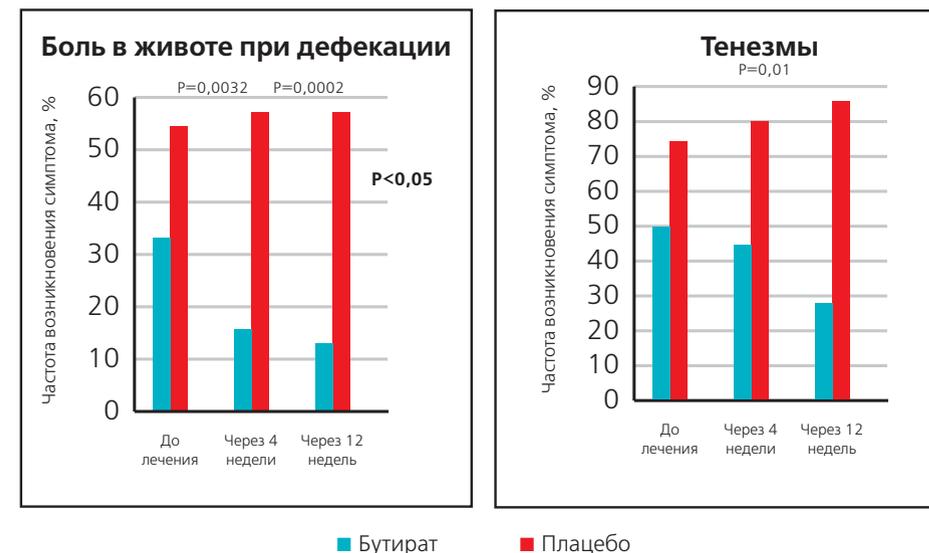


Рис. 16. Бутират достоверно уменьшает боль в животе при дефекации и тенезмы по сравнению с плацебо



Рис. 17. Бутират натрия в микрокапсулах с кишечнорастворимой оболочкой достоверно уменьшает клинические проявления СРК

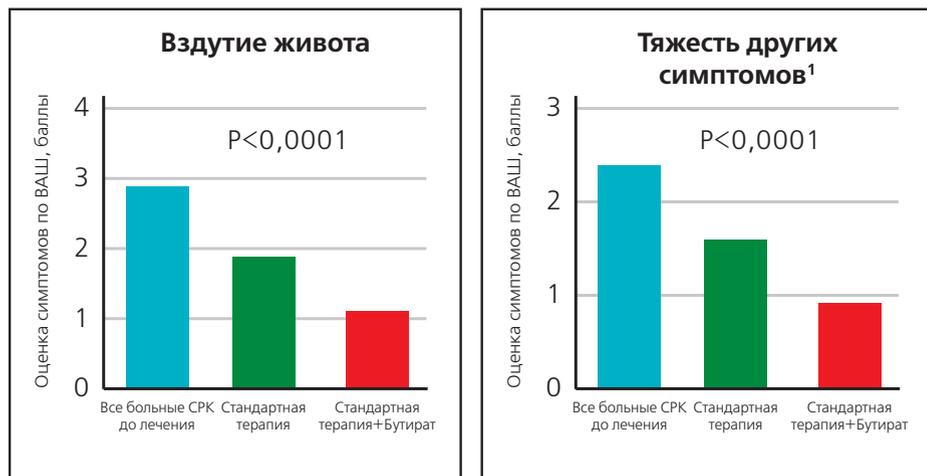


Рис. 18. Бутират натрия в микрокапсулах с кишечнорастворимой оболочкой уменьшает клинические проявления СРК

¹Другие симптомы: тенезмы, чувство неполного опорожнения, натуживание

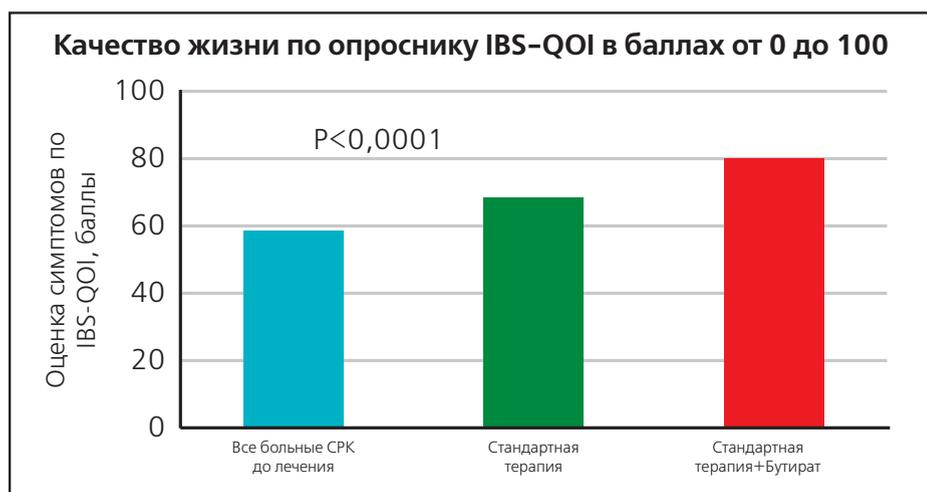


Рис. 19. Бутират натрия в микрокапсулах с кишечнорастворимой оболочкой достоверно повышает качество жизни пациентов СРК

Применение масляной кислоты в дополнении к стандартной терапии позволяет повысить качество жизни пациентов с СРК

В клиническом исследовании, проведенном в СПбГМУ им. акад. Павлова [217] было показано, что боль полностью не купировалась только у 32% пациентов, получавших Закофальк в комбинации со спазмолитиками, по сравнению с 83% пациентов на одной спазмолитической терапии (рисунок 20). Таким образом, эффективность купирования боли повышается более чем в 2,5 раза.



Рисунок 20. Динамика полного исчезновения абдоминальной боли у пациентов с СРК при применении стандартной терапии и в комбинации с Закофальком

В исследовании Маева И.В. и соавт. [218] у пациентов СРК с недостаточным ответом (отсутствие эффекта и неполное купирование абдоминальной боли) на базовую терапию спазмолитиками добавление в схему лечения Закофалька позволило добиться полного купирования боли дополнительно еще у более 60 % пациентов (рисунок 21).

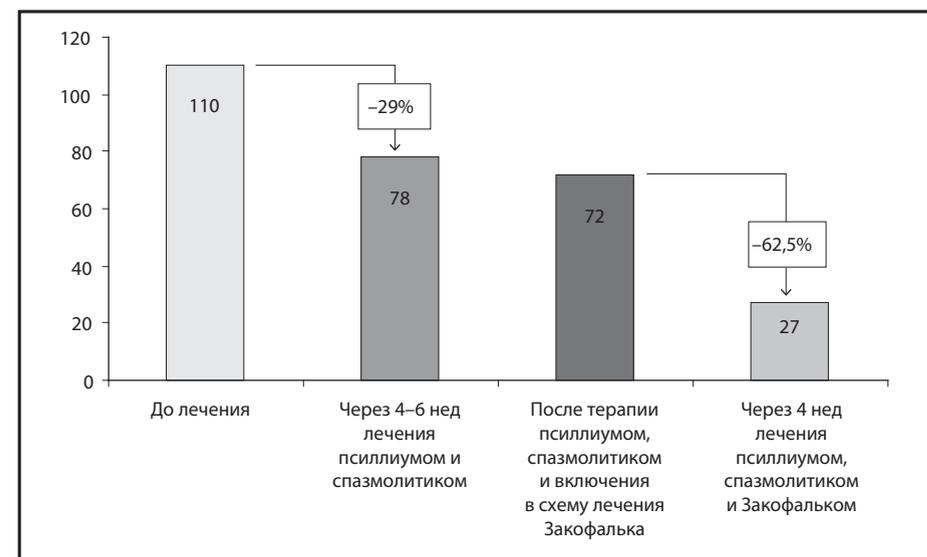


Рисунок 21. Динамика полного купирования боли у больных с СРК (число больных, PP)

Закофальк значительно повышает эффективность терапии болевого синдрома при СРК

По результатам нашего исследования [219], комбинация Закофалька со стандартной спазмолитической терапией позволяет значительно повысить эффективность терапии болевого синдрома у пациентов СРК, по сравнению с только стандартной терапией.

Так в отношении полного купирования боли у пациентов с СРК **Закофальк демонстрирует дополнительный эффект к спазмолитикам у 43% пациентов** (рисунок 22).

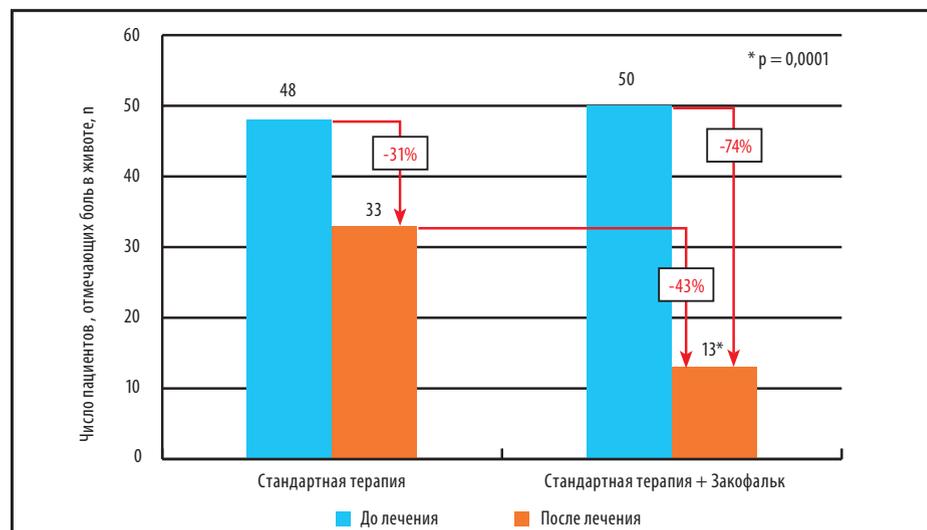


Рисунок 22. Динамика полного купирования боли у больных СРК при применении стандартной терапии и в комбинации с Закофальком

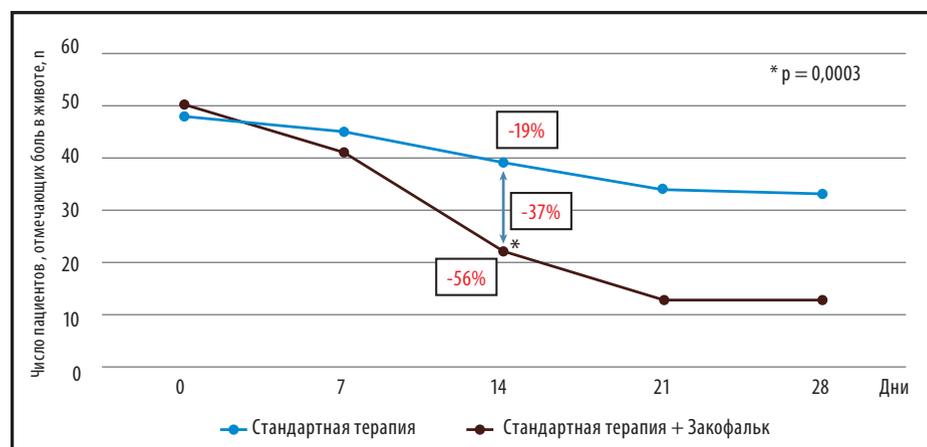


Рисунок 23. Сроки наступления полного купирования боли у больных СРК при применении стандартной терапии и в комбинации с Закофальком

Также отмечено достоверное наступление эффекта в более ранние сроки у более 50 % больных. **В группе пациентов с Закофальком полное купирование боли наступало раньше, уже к 14 дню терапии** (рисунок 23).

Включение Закофалька в комбинацию со спазмолитиками позволяет значительно снизить интенсивность болевого синдрома у больных СРК с сильной (7,3 балла по ВАШ) до минимальной – 1,94 балла по ВАШ, по сравнению с только стандартной терапией спазмолитиками 4,8 по ВАШ (слабая боль) (рисунок 24).

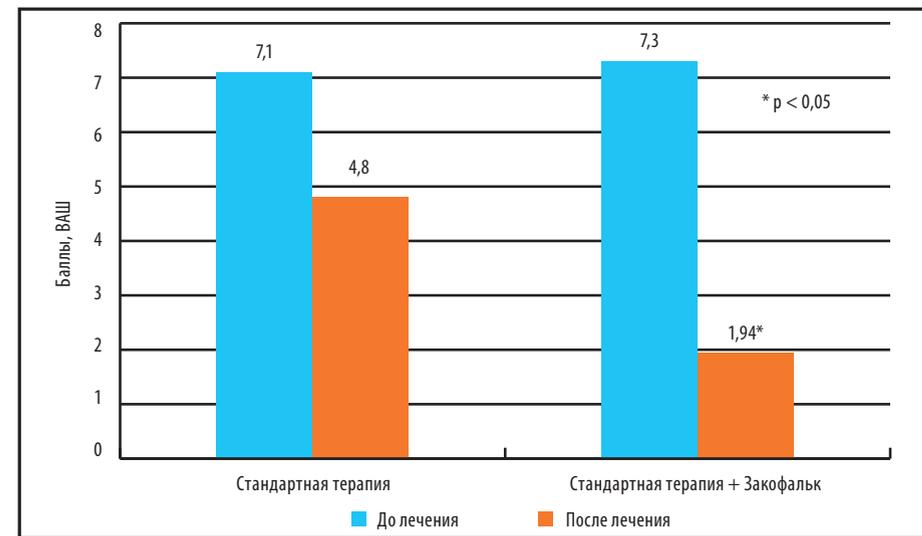


Рисунок 24. Динамика интенсивности абдоминальной боли по ВАШ у больных СРК при применении стандартной терапии и в комбинации с Закофальком

Учитывая важную роль масляной кислоты в регуляции водно-электролитного баланса в толстой кишке, применение Закофалька позволяет добиться положительных результатов при использовании у больных СРК с диареей. 22 пациента с СРК с диареей получали Закофальк 1 таблетка x 4 раза в день в монотерапии в течение 1 месяца. Оценивали выраженность абдоминальной боли, метеоризма и флатуленции у больных до и после лечения [132]. Отмечено статистически достоверное улучшение симптоматики у пациентов СРК с диареей (рис. 25).

Эффективность Закофалька в купировании диареи и болевого синдрома при СРК продемонстрировано и в другом исследовании. Комбинированная терапия Тримебутина с Закофальком оказалась эффективной у 90,7% больных СРК с диареей [133].

Исследования последних лет убедительно показывают нарушения микробиологического статуса толстой кишки при СРК. Микрофлора пациентов СРК

Закофальк эффективен у пациентов с СРК с диареей

существенно отличается от таковой у здоровых лиц. Так по данным А. Kassinen [134], методом ПЦР обнаруживаются существенные различия в содержании некоторых родов бактерий *Sorogococcus*, *Collinsella*, *Sorobacillus*. В другом исследовании 2015 г. [220] было выявлено значительное достоверное снижение количество бутират-продуцирующих бактерий у пациентов СРК с диареей и СРК смешанного типа, что соотносилось с большей выраженностью клинических симптомов у этих больных – абдоминальной болью и диареей. В условиях нарушенной микроэкологии толстой кишки у пациентов СРК изменяется метаболическая активность микрофлоры, что приводит к изменениям содержания КЦЖК. У пациентов с СРК снижена концентрация как отдельных, так и суммарных КЦЖК [27]. Причем эти изменения различны у пациентов с СРК с запором и СРК с диареей. Кроме того, изменяется бактериальный протеолиз, что влияет на слизеобразование. При СРК с запором увеличивается протеолиз, что приводит к ухудшению вязкости слизи и увеличению ее количества. При СРК с диареей снижается протеолиз, что лишает микрофлору кишечника пептидов. Возникают нарушения энергообеспечения слизистой оболочки толстой кишки, развивается гипоксия, нарушается трофика, усугубляются дисбиотические расстройства, отмечается изменение функции бокаловидных клеток и состава гликопротеинов, которые предохраняют слизистую оболочку от повреждения и влияют на порог чувствительности рецепторов.

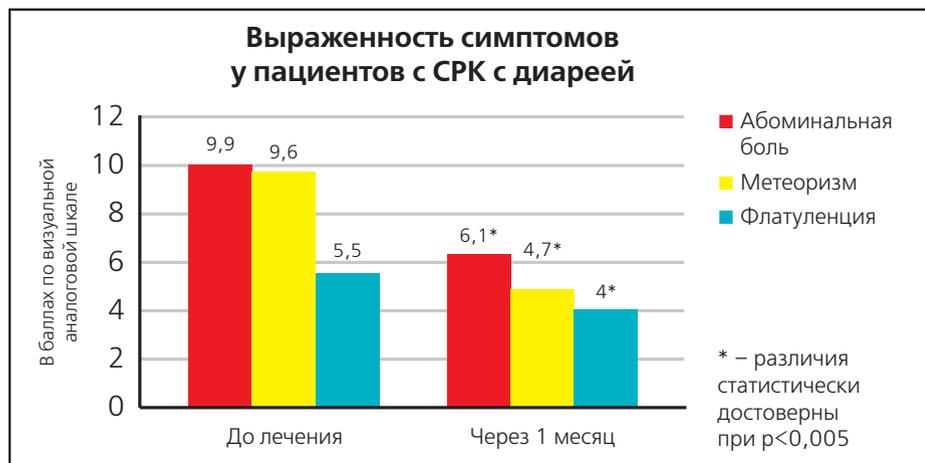


Рис. 25. Закофальк эффективно снижает выраженность симптомов у пациентов с СРК с диареей

В условиях таких нарушений микроэкологического равновесия и метаболической активности микрофлоры у пациентов с СРК Закофальк выступает, с одной стороны, в качестве колонопротектора, восстанавливая энергетический потенциал колоноцитов, нормализуя слизеобразование и функцию бокаловидных клеток, снижая проницаемость слизистой, а с другой стороны – в качестве пребиотика, создавая условия для роста и развития нормальной микрофлоры.

Таким образом, с учетом новых изученных и предполагаемых механизмов патогенеза СРК Закофальк NMX представляет собой высокоэффективный препарат, оказывающий патогенетическое действие в лечении больных СРК и ПИ-СРК.

Закофальк воздействует на целый спектр патофизиологических процессов при СРК [126]:

- способствует снижению висцеральной гиперчувствительности;
- прямое патогенетическое действие на синдром диареи (восполнение дефицита бутирата);
- снижает воспалительную инфильтрацию и уменьшает проницаемость слизистой оболочки;
- предотвращает ишемию толстой кишки;
- улучшает метаболизм колоноцита;
- создает условия для восстановления микрофлоры.

Применение Закофалька в лечении СРК позволяет оптимизировать терапию данной группы больных благодаря: а) введению Закофалька в схему лечения СРК для достижения эффекта при неэффективности одних спазмолитиков; б) сокращению курса терапии спазмолитиками; в) уменьшению дозы спазмолитиков при комбинированной терапии с Закофальком.

У пациентов с СРК Закофальк применяется по 3–4 таблетки в день до еды в составе комплексной терапии. Длительность приема не менее 30 дней, курс может быть продлен до 3 месяцев.

При различных вариантах СРК возможно сочетанное применение Закофалька и Мукофалька. Мукофальк обеспечивает эффективную энтеросорбцию на уровне и тонкой и толстой кишок, а в комбинации с Закофальком усиливает противовоспалительный и цитопротективный эффект в толстой кишке, что чрезвычайно важно учитывать при лечении больных ПИ-СРК (табл. 4) [126].

Показание	1-я линия	2-я линия
СРК с диареей и ПИ-СРК	Закофальк для купирования диареи и снижения висцеральной гиперчувствительности	Мукофальк в качестве антидиарейного препарата
СРК с запором	Мукофальк	Закофальк для снижения висцеральной гиперчувствительности
СРК с абдоминальной болью	Спазмолитики	Закофальк для снижения висцеральной гиперчувствительности

Таблица 4. Закофальк и Мукофальк в терапии СРК

Антибиотикоассоциированная диарея

Антибиотикоассоциированная диарея (ААД) – одно из осложнений лечения антибиотиками, встречается у 5–25% больных, получающих эти препараты [138]. Об ААД может идти речь, если на фоне приема антибактериальных препаратов (или в течение 4 недель после их отмены) имеет место не менее трех эпизодов неоформленного стула в течение двух последовательных дней или более. Симптомы ААД у большинства пациентов возникают во время лечения антибиотиками, а у 30% больных – через 1–10 дней после его прекращения. Частота возникновения диареи при применении различных антибиотиков максимальна для амоксициллина/клавуланата – 10–25% и цефиксима – 15–20%. Следует помнить, что потенциальный риск развития ААД имеется при назначении любого антибиотика и любой продолжительности курса терапии. Не существует безопасных с точки зрения развития ААД антимикробных препаратов. В 15–25% случаев причиной ААД служит *C. difficile* [139]. Наиболее тяжелым вариантом ААД, ассоциированной с *C. difficile*, является псевдомембранозный колит. Большинство случаев ААД (80–90%) составляют идиопатические формы, не связанные с каким-либо инфекционным агентом, а обусловленные нарушениями собственной микрофлоры под влиянием антибиотиков.

Факторами риска развития ААД являются [221]:

- Возраст (младше 6 лет и старше 65 лет)
- Сопутствующие болезни, в первую очередь, заболевания органов пищеварения, оперативные вмешательства, противоязвенная терапия
- Пребывание в отделении интенсивной терапии
- Иммунодефицитные состояния
- Длительная госпитализация
- Длительный курс антибиотиков (более 3 дней, особенно, более 20 дней)
- Большое число назначенных антибиотиков

При ААД происходит истощение бутират-продуцирующей микрофлоры

Развитие ААД и колита связано с расстройством функционирования микрофлоры кишечника. В результате снижения в нем количества анаэробов на фоне антибактериальной терапии нарушается метаболическая функция кишечной микрофлоры. Нарушение переваривания и всасывания углеводов и клетчатки само по себе приводит к осмотической секреции воды и осмотической диарее. Важно отметить, что при ААД происходит в первую очередь истощение бутират-

продуцирующих анаэробов, количество их значительно снижается вплоть до полной элиминации [140, 141] (рис. 26).

Это соответственно приводит к снижению образования именно бутирата, в то время как концентрация других КЦЖК (ацетат, лактат) увеличивается [140] (рис. 26А, 27).

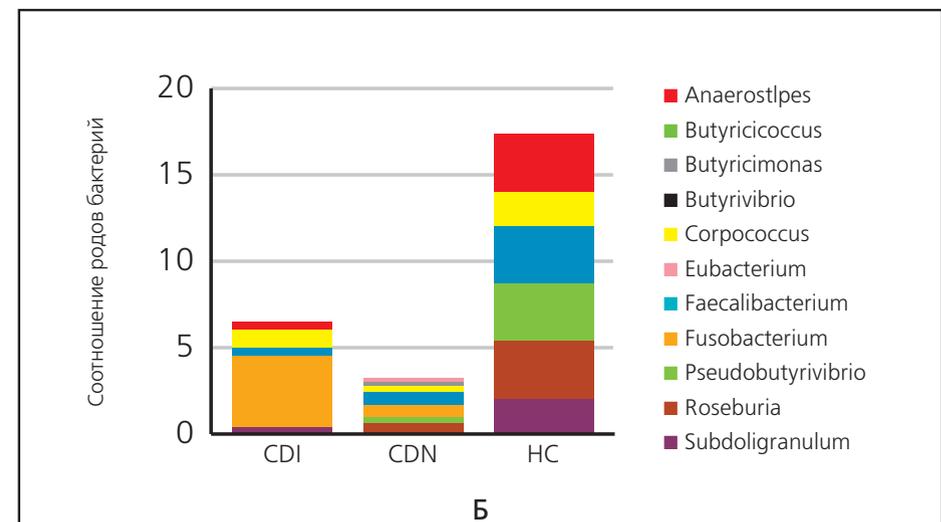
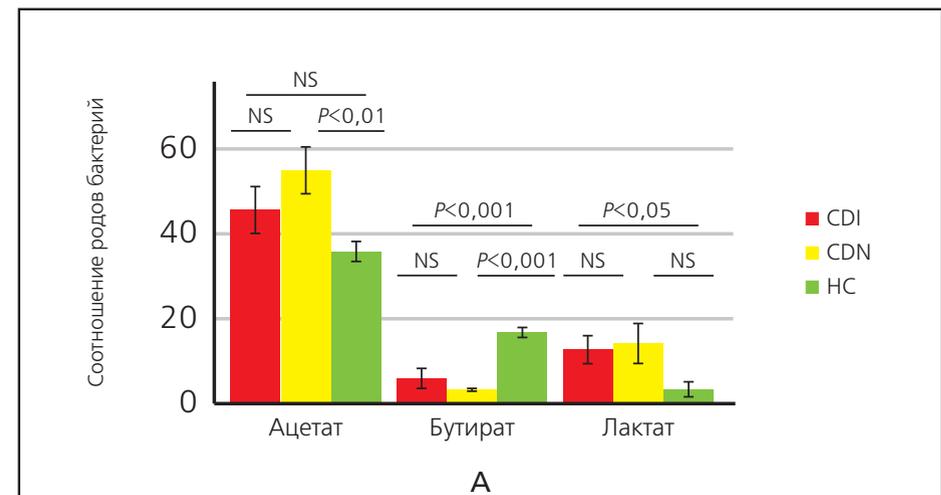


Рис. 26. Соотношение родов бактерий – продуцентов различных КЦЖК, определенных в фекальных образцах методом сравнения 16S рибосомальной РНК у пациентов с диареей, ассоциированной с *Clostridium difficile* (CDI), ААД, не связанной с *Clostridium difficile* (CDN) и у здоровых лиц (HC) (А). Истощение основных бутират-продуцирующих бактерий у пациентов с ААД по сравнению со здоровыми лицами (В)

Возникающее в этих условиях снижение синтеза бутирата приводит к дефициту энергообеспечения и дистрофическим изменениям покровного эпителия, повышается проницаемость кишечного барьера по отношению к антигенам пищевого микробного происхождения, нарушается всасывание воды и электролитов. Из-за изменения состава нормальной кишечной микрофлоры нарушается деконъюгация желчных кислот (ЖК). Избыток пер-

Дефицит масляной кислоты играет ключевую роль в патогенезе ААД

вичных ЖК, являющихся мощными стимуляторами кишечной секреции, ведет к секреторной диарее. Расстройство защитной функции кишечной микрофлоры под влиянием антибиотиков приводит к снижению колонизационной резистентности, т. е. снижается способность нормальной микрофлоры кишечника эффективно подавлять рост патогенных микроорганизмов. При уменьшении количества анаэробов нормальной кишечной микрофлоры происходит ослабление конкуренции с патогенами за рецепторы слизистой оболочки кишечника, снижается местный иммунитет – продукция лизоцима, иммуноглобулина А. В создавшихся благоприятных условиях начинается прогрессирующее размножение и рост патогенной флоры, в частности *C. difficile*.

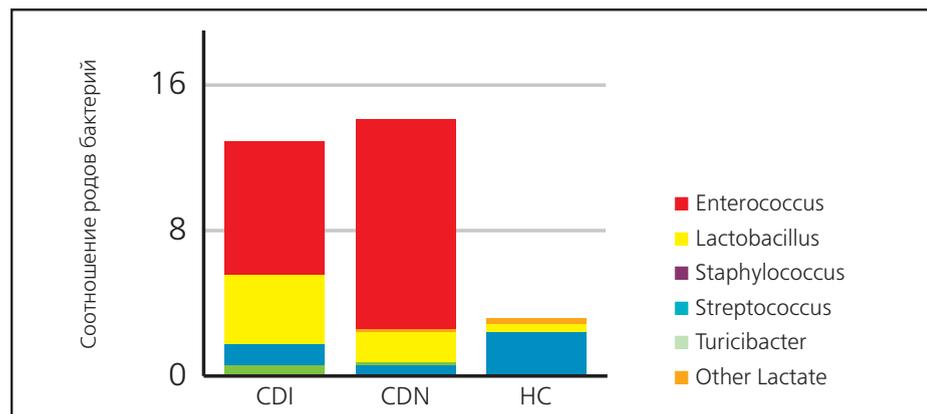


Рис.26А. Относительное количество лактат-продуцирующих микроорганизмов у пациентов с ААД и здоровых лиц, у пациентов с диареей, ассоциированной с *Clostridium difficile* (CDI), ААД, не связанной с *Clostridium difficile* (CDN), и у здоровых лиц (HC)

Патологическое действие *C. difficile* и микробных токсинов приводит к повреждению слизистой оболочки толстой кишки, воспалению, усугубляется диарея и развивается колит [142, 143].

Кроме того, заслуживает внимания тот факт, что антибиотики вызывают значительные изменения физико-химических свойств слизистого слоя толстой кишки. В этом случае уменьшаются внешний и внутренний слой слизи, повышается проницаемость кишечной стенки и абсорбция содержимого просвета кишечника. Дефицит бутирата, регулирующего восстановление слизистого слоя и обеспечивающего другие защитные свойства слизистой оболочки, еще больше усугубляет повышенную проницаемость, тем самым увеличивая метаболическую нагрузку на органы детоксикации. Под воздействием антибиотиков может происходить увеличение отдельных видов микроорганизмов нормальной транзитной флоры с наличием таких факторов пато-

генности, как увеличение адгезивности, энтеротоксинпродуктивность, множественная лекарственная устойчивость [144–146] (рис. 27).



Рис. 27. Патогенез антибиотикоассоциированной диареи

Эффективность Закофалька в профилактике развития ААД продемонстрирована в клинических исследованиях у пациентов, получавших стандартную эрадикационную терапию хеликобактерной инфекции. Уже через 7 дней у пациентов, получавших Закофальк вместе с эрадикационной терапией, отмечено существенное снижение частоты диареи (9,3% vs 30,08%) и метеоризма (44% vs 64%), по сравнению с группой не получавших Закофальк [147] (рис. 28).

По данным Буторовой Л.И. и соавт., включение Закофалька в схему стандартной эрадикационной терапии позволило значительно снизить риск развития ААД у этих пациентов. В условиях агрессивной антибиотикотерапии хеликобактерной инфекции через 2 недели в группе Закофалька не было зафиксировано ни одного случая диареи, тогда как в группе контроля диарея возникла у 82% пациентов. Также назначение Закофалька позволило повысить эффективность собственно эрадикационной терапии за счет более высокой приверженности пациентов к лечению и потенцирования противовоспалительного эффекта антибиотиков [148] (рис. 29).

Следует отметить, что **Закофальк включен в Национальные Рекомендации по диагностике и лечению дисбактериоза (дисбиоза) кишечника, принятые Научным обществом гастроэнтерологов России(НОГР) и Российским научным медицинским обществом терапевтов (РНМОТ) [221].**

Закофальк эффективно предотвращает развитие ААД

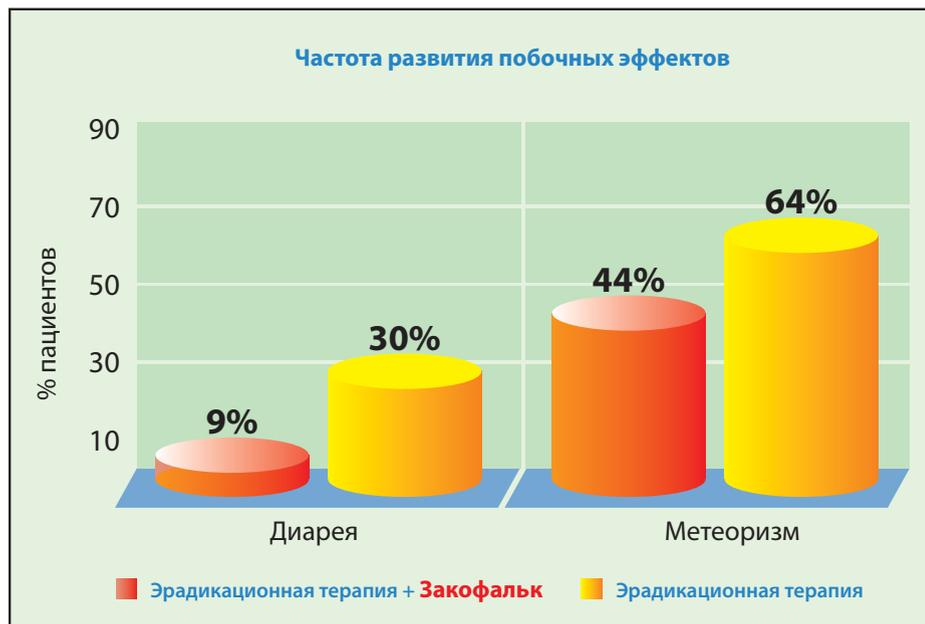


Рис. 28. Через 7 дней от начала терапии отмечается существенное снижение частоты развития диареи и метеоризма в группе пациентов, получавших Закофальк

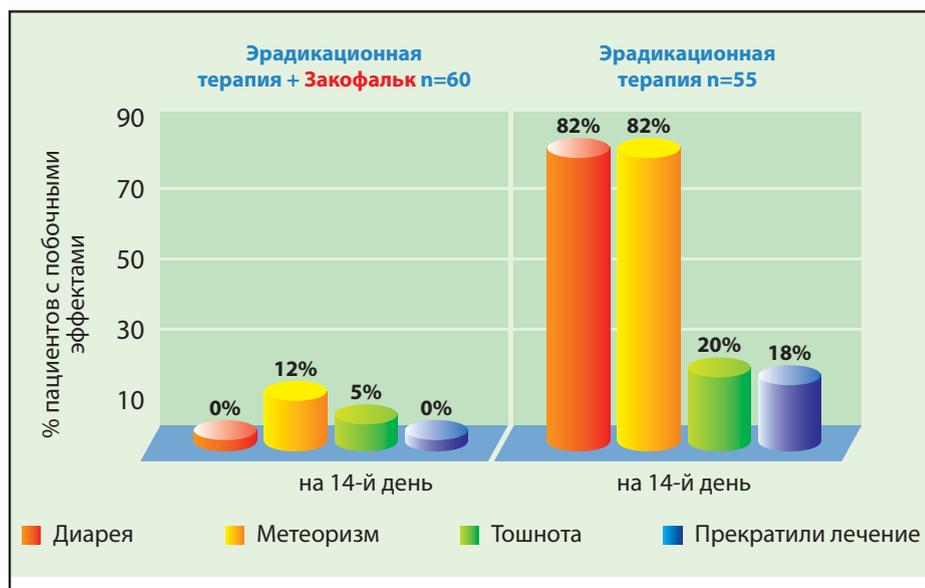


Рис. 29. Закофальк эффективно предотвращает развитие антибиотик-ассоциированного дисбиоза и диареи и снижает частоту побочных эффектов антихеликобактерной терапии

Учитывая вышеизложенные данные, Закофальк, восполняя дефицит масляной кислоты и стимулируя рост нормальной толстокишечной флоры, оказывает прямое патогенетическое действие на весь спектр патологических процессов, возникающих при ААД:

- прямое патогенетическое действие на синдром диареи;
- восстанавливает целостность и уменьшает проницаемость слизистой оболочки, тем самым снижая нагрузку на печень;
- обеспечивая колоноцит энергией, улучшает его метаболизм, предотвращая трофические изменения;
- создает условия для восстановления нормальной микрофлоры;
- повышает колонизационную резистентность и защищает слизистую от повреждающих факторов.

Диарея различного генеза

Учитывая ведущую роль масляной кислоты в регуляции водно-электролитного баланса в толстой кишке, применение бутирата в качестве препарата для лечения диареи является абсолютно оправданным.

Применение масляной кислоты было продемонстрировано у пациентов с диареей различного происхождения. 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 [149]. Эти результаты позднее были воспроизведены и при других видах инфекционной диареи у детей и на многочисленных животных моделях [150–151].

Также имеются данные об эффективности перорального бутирата у пациентов с врожденной хлоридной диареей. Применение бутирата в дозе 100 мг/кг в день позволило нормализовать объем, консистенцию и частоту стула, а также снизить потери электролитов Na^+ , Cl^- с фекалиями, предотвратить явления анальной инконтиненции. Эффективность бутирата зависела от генотипа пациентов [152,153]. В исследовании, посвященном изучению бутирата в профилактике диареи путешественников, было показано, что пероральный бутират натрия эффективно предотвращает возникновение диареи путешественников, значительно снижая частоту стула в день и такие симптомы, как боль в животе, вздутие, тошноту и повышение температуры [154] (рис. 30).

Бутират эффективно предотвращает развитие диареи путешественников

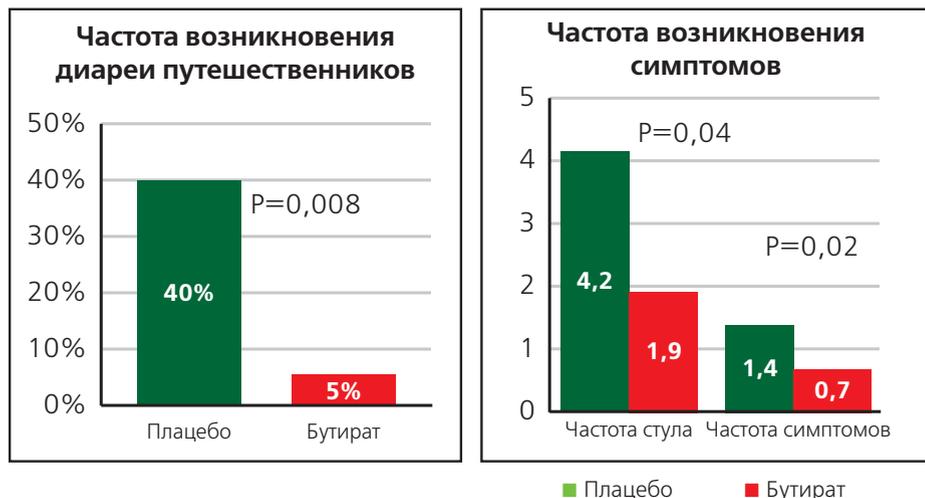


Рис. 30. Бутират эффективно предотвращает развитие диареи путешественников, снижая частоту стула и другие симптомы (боль в животе, вздутие, тошнота, повышение температуры)

Воспалительные заболевания кишечника

Снижение уровня масляной кислоты при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) обнаружено во многих исследованиях, что послужило основанием для изучения эффективности бутирата при ВЗК (табл. 5) [155].

	Здоровые добровольцы (n=50)	Диапазон	Пациенты с ВЗК (n=8)	Диапазон	P-values
Ацетат	209,7±14,0	21,5-400,5	162,0±28,0	64,2-308,9	0,160
Бутират	176±16,0*	45,2-503,3	86,9±21,0*	32,7-204,2	0,004
Пропионат	93,3±5,3*	33,8-185,1	65,6±5,3*	45,1-91,7	0,001

Таблица 5. Концентрация КЖК (в мкмоль/г) в кале здоровых добровольцев и пациентов с ВЗК.

Одной из причин снижения бутирата у пациентов с ВЗК является значительное снижение количества бутират-продуцирующих микроорганизмов. Было изучено состояние ассоциированной со слизистой и фекальной микрофлоры у пациентов с болезнью Крона, язвенным колитом и у здоровых людей [169]. Отмечалось резкое снижение бутират-продуцентов (в частности *Faecalibacterium prausnitzii*) как в фекальных образцах, так и в биоптатах слизистой толстой кишки у пациентов с ВЗК, по сравнению со здоровыми лицами. При этом отмечалось значительное увеличение бактерий родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*.

У пациентов с ВЗК выявляется дефицит масляной кислоты

Противовоспалительное, антиатрофическое, антидиарейное действие, а также регуляция пролиферативных процессов в колоноцитах и снижение проницаемости кишечного барьера обосновывает необходимость применения масляной кислоты при этой патологии толстой кишки в качестве своеобразного колонопротектора. Исследованиям терапевтического применения масляной кислоты при язвенном колите и болезни Крона было посвящено большинство клинических работ. Так в 2003 г. Vernia с соавт. опубликовали результаты двойного слепого плацебо-контролируемого мультицентрового исследования [156], в ходе которого 51 пациент с дистальной формой язвенного колита, резистентной к местной терапии 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 Scherppach 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 [157]. При более длительном применении, в течение 6 недель, масляная кислота при язвенном проктите оказывалась сопоставимой по эффективности с микроклизмами с аминосалицилатами и глюкокортикостероидами [158]. 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 [156–160]. Опубликованы результаты открытого пилотного мультицентрового исследования препарата Закофальк [161]. Исследование проведено на базе 19 гастроцентров, 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 получали комбинированную терапию месалазином (2,4 г/сутки) в комбинации с Закофальком 1 таблетка 3 раза в день. В группе пациентов, получавших Закофальк, отмечалось статистически значимое снижение частоты дефекаций, примеси крови и слизи, а также сокращение индекса клинической активности (рис. 31).

Эффективность Закофалька в комплексной терапии ВЗК доказана в мультицентровых исследованиях

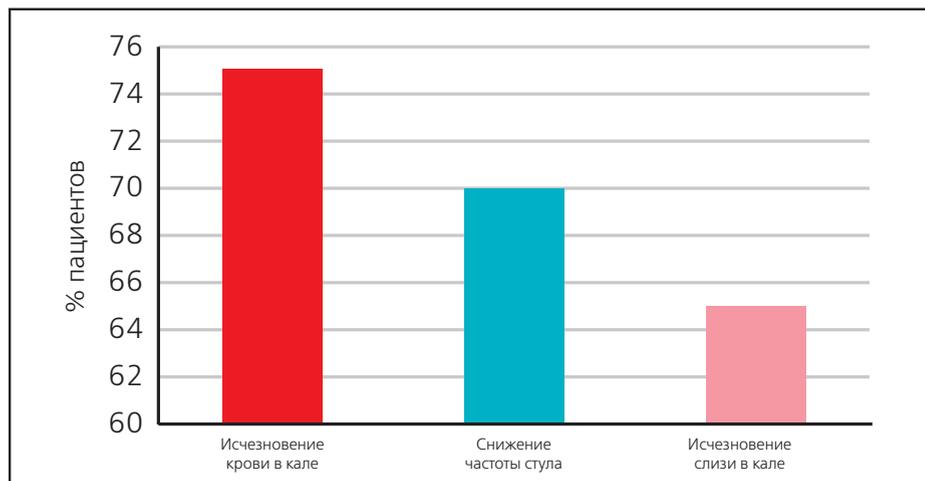


Рис. 31. Редукция клинических показателей уже через 2 месяца комбинированной терапии месалазином и Закофальком

Через 6 месяцев терапии 86% пациентов находились в фазе клинической ремиссии (табл. 6).

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

Таблица 6. Количество пациентов в ремиссии через 6 месяцев комбинированной терапии

Применение 4 г масляной кислоты в форме пероральных таблеток у пациентов с легкими и среднетяжелыми обострениями болезни Крона на фоне стандартной противорецидивной терапии позволило добиться клинической ремиссии у 53% больных (рис. 32) [162]. Применение препарата также сопровождалось значимым снижением эндоскопической и гистологической активности, уменьшением уровня лейкоцитов, СОЭ, а также содержания NF κB и ИЛ-1 в слизистой оболочке илеоцекальной зоны.

По данным исследования, у детей со среднетяжелым обострением НЯК, получавших

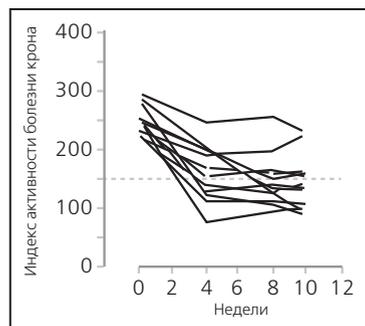


Рис. 32. Изменение индекса активности болезни Крона у пациентов, получавших комбинацию стандартной терапии и масляной кислоты

Закофальк® NMX в составе комплексной терапии, была достигнута положительная клиническая динамика: уменьшилась выраженность астенического, интоксикационного и абдоминального болевого синдрома, кратность дефекаций; улучшились характер стула и показатели биохимического гомеостаза, пищеварительной функции кишечника. У 3 детей полностью восстановился микробиоценоз кишечника, у 2 уменьшилось число штаммов условно-патогенной микрофлоры и достигнута элиминация патогенной микрофлоры; у 3 пациентов отмечена положительная эндоскопическая динамика [163].

В недавнем рандомизированном клиническом метаболомическом исследовании было показано, что применение Закофалька® NMX (3 табл. в день) на фоне базисной терапии месалазином (Салофальк в гранулах, 3 г в день) у больных язвенным колитом улучшает клиническую симптоматику, метаболомический профиль сыворотки крови и показатели микробиоценоза, достоверно устраняя анаэробный дисбаланс, повышая долю бутират-продуцирующих бактерий и нормализуя патологически повышенные уровни янтарной кислоты и других метаболитов, связанных с воспалением [200, 201].

Метаболический дисбиоз толстой кишки, являющийся одним из ведущих патогенетических факторов ВЗК, приводит к серьезным метаболомическим сдвигам в организме человека. Одним из таких изменений является значимое повышение уровня дикарбоновых кислот (янтарной и фумаровой), другим – серьезные нарушения метаболизма ароматических аминокислот фенилаланина, тирозина и триптофана, приводящие к повышению концентраций фенилуксусной (ФУК), парагидроксифенилуксусной (ПГФУК) и индолуксусной кислот (ИУК) [202]. Согласно современным представлениям, янтарная кислота микробного происхождения рассматривается как провоспалительная сигнальная молекула, индуцирующая воспаление, а уровень янтарной кислоты в крови – как один из возможных маркеров воспаления и гипоксии [203, 204]. Основными бактериальными продуцентами янтарной кислоты в организме человека являются *Bacteroides* spp., а также *Eggerthella lenta*, которая в ряде случаев может быть причиной клинически выраженной бактериемии, в том числе у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [205–208]. Повышенный уровень янтарной кислоты в сыворотке крови недавно был выявлен у пациентов с прогрессирующим колоректальным раком [209]. Что касается измененной продукции фенилкарбоновых и индолкарбоновых кислот, то гиперпродукция ФУК и ПГФУК характерна также и для колоректального рака, частота развития которого при ВЗК (особенно при язвенном колите) достоверно увеличена [210]. Кроме того, повышение выработки ПГФУК микробиотой может приводить к активной продукции паракрезол *Clostridium difficile*. Паракрезол – токсическое фенольное соединение с выраженной бактериостатической активностью в отношении

нормофлоры, может, в свою очередь, усугубить уже имеющийся при ВЗК дисбиоз кишечника, способствуя развитию инфекции *S. difficile*, отягчающей течение и ухудшающей прогноз при язвенном колите [211].

Прием Закофалька® NMХ в течение 4 недель на фоне базисной терапии полностью устранял указанные метаболические нарушения, нормализуя патологически измененные уровни микробных метаболитов, в том числе янтарной кислоты (рис. 33) [201, 212].

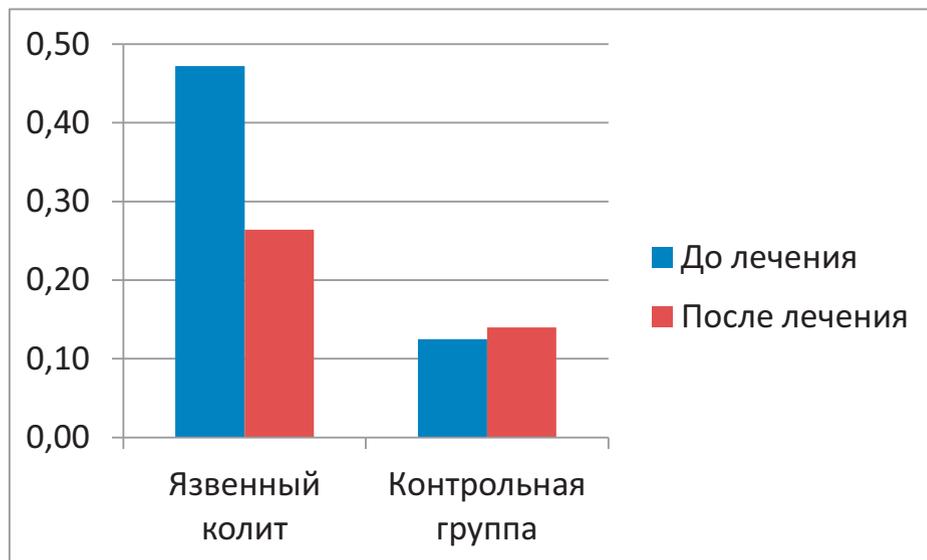


Рис. 33. Динамика концентрации янтарной кислоты в сыворотке крови (в усл. ед.) на фоне приема Закофалька в течение 4 недель ($p < 0,01$ для группы пациентов с язвенным колитом, в контрольной группе здоровых добровольцев различия в концентрациях недостоверны) [201, 212].

Количественная оценка состояния микробиоценоза толстой кишки выявила достоверное устранение анаэробного дисбаланса (снижение доли бактероидов, связанных с хроническим воспалением, что отражалось в уменьшении соотношения *Bacteroides fragilis*/*Faecalibacterium prausnitzii* до нормальных значений), повышении доли некультивируемых бутират-продуцирующих бактерий (примерно в 1,5 раза) и уменьшении количества условно-патогенных микроорганизмов (*Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis/vulgaris*, *Staphylococcus aureus*) у пациентов с язвенным колитом, получавших Закофальк (рис. 34). Стоит отметить, что повышение доли бутират-продуцирующих бактерий, играющих ключевую роль в энергетическом обеспечении кишечного эпителия, а также положительная динамика соотношения *Bacteroides fragilis*/*Faecalibacterium prausnitzii* на фоне приема масляной кислоты и инулина наблюдались и в группе практических здоровых лиц [201, 212].

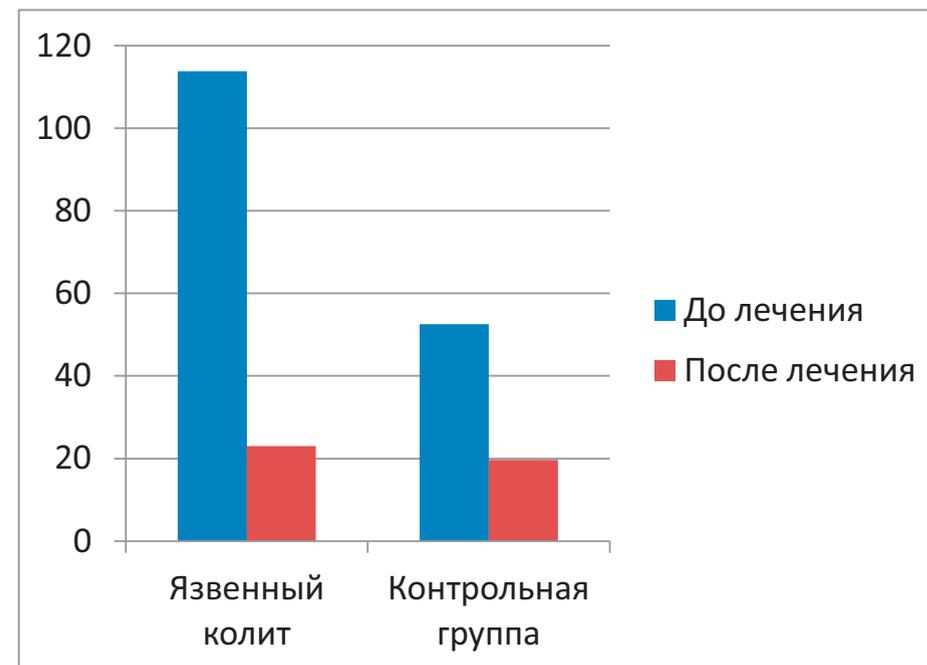


Рис. 34. Динамика соотношения *Bacteroides fragilis*/*Faecalibacterium prausnitzii* на фоне приема Закофалька в течение 4 недель (во всех случаях различия достоверны) [201, 212].

Ишемические поражения кишечника

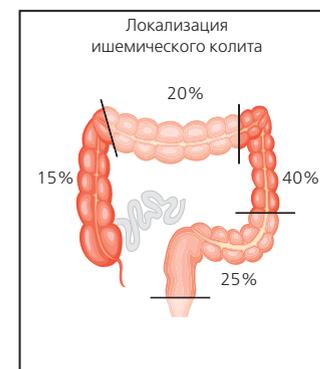


Рис. 35. Локализация поражения толстой кишки при ишемическом колите

Ишемия толстой кишки – частое состояние, которое преимущественно встречается в пожилом и старческом возрасте и является наиболее частым интестинальным ишемическим расстройством. Ишемический колит (синоним «ишемическая колонопатия») – воспалительные изменения и нарушение целостности стенки толстой кишки, обусловленные нарушением кровоснабжения кишечной стенки. Основной причиной заболевания является атеросклеротическое поражение верхней и нижней брыжеечной артерии и ее ветвей у пожилых лиц, страдающих атеросклерозом. Ишемический колит возникает вследствие недостаточного поступления артериальной крови к толстой кишке (чаще – к левой половине, особенно в области селезеночного изгиба) (рис. 35).

Селезеночный изгиб толстой кишки вовлекается в процесс при ишемических нарушениях в 80% случаев. Высокая уязвимость кровообращения кишки в данной области вызвана стыком бассейна верхней и нижней брыжеечных артерий. Ишемическое поражение ободочной кишки имеет, как правило, сегментарный характер. При этом чаще всего имеется поражение сегмента на всем протяжении, «скачкообразное» поражение встречается редко. Прямая кишка, имеющая обильное кровоснабжение, чрезвычайно редко подвержена ишемическим поражениям.

При ишемии толстой кишки в первую очередь поражается слизистая оболочка

Толстая кишка в норме имеет меньшее кровоснабжение, чем тонкая кишка и, соответственно, более чувствительна к ишемии. Кроме того, показано, что физиологическая моторная активность толстой кишки сопровождается уменьшением кровотока, тогда как, например, кровоснабжение тонкой кишки усиливается во время пищеварения и перистальтической активности. Таким образом, сочетание в норме сниженного кровоснабжения и уменьшения кровотока во время функциональной активности выделяет толстую кишку в качестве уникального органа кровотока. Уменьшение кровотока в толстой кишке также наблюдается в результате воздействия эмоциональных стрессов [164]. Дополнительным фактором, усиливающим ишемию кишки у пожилых, является запор. Хронический запор (натуживание) повышает внутрикишечное давление и уменьшает кровоток в стенке толстой кишки.

Наиболее частой формой ишемии толстой кишки являются обратимая ишемическая колонопатия и транзиторный язвенный ишемический колит, встречающиеся в 60% случаев. При ишемии толстой кишки прежде всего поражается слизистая оболочка, так как она особенно чувствительна к состояниям гипоксии. По-видимому, это обусловлено высокой активностью происходящих в ней метаболических процессов. При нарастании степени ишемии повреждение распространяется от слизистой оболочки в сторону подслизистого и мышечного слоев. При тяжелых формах возникают глубокие повреждения, часто заканчивающиеся перфорацией или образованием стриктур. В условиях нарушенного кровоснабжения в стенке толстой кишки масляная кислота, как основной энергетический субстрат для колоноцитов, играет ключевую роль в обеспечении слизистой энергией, предотвращая ишемическое повреждение или способствуя быстрейшему восстановлению нормального функционального состояния колоноцитов.

Закофальк в составе комплексной терапии демонстрирует эффективность у пожилых пациентов с ишемическим колитом

Данные клинического исследования [165], проведенного у 30 пожилых пациентов (возраст больных 64–102, средний возраст составил 79 лет), страдающих ишемическим колитом, подтверждают возможность эффективного применения Закофалька у этой группы пациентов. Больные принимали Закофальк 3 таблетки в сутки в течение 4–12 недель в составе

комплексной терапии, включавшей гипотензивные, сахароснижающие, антиаритмические препараты и статины. Помимо клинической оценки симптомов по ВАШ, больным также проводилось эндоскопическое исследование толстой кишки с биопсией, бактериологическое исследование кала на дисбактериоз. На фоне терапии все больные отметили снижение выраженности болевого абдоминального синдрома, вздутия живота, снижение тенезм, уменьшение примеси слизи и крови в стуле, нормализацию стула, улучшение аппетита и настроения (рис. 36).

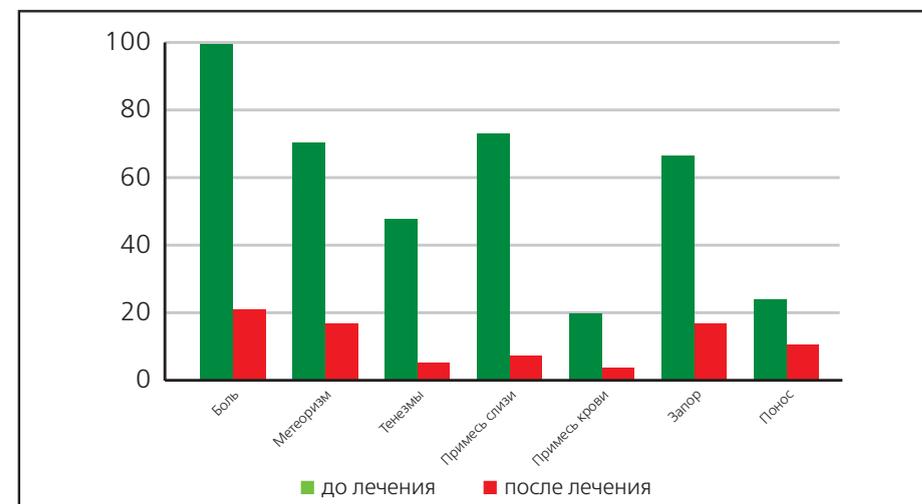


Рис. 36. Динамика клинических симптомов у пациентов с ишемическим колитом, получавших Закофальк

По данным контрольного эндоскопического исследования выявлено уменьшение площади отека, частичное или полное восстановление сосудистого рисунка, исчезновение контактной кровоточивости, частичное или полное восстановление цвета слизистой. Отмечено значительное повышение количества бифидо- и лактобактерий по данным бактериологического анализа.

Применение Закофалька при обратимых ишемических поражениях толстой кишки приводит к:

- уменьшению симптоматики и защите/восстановлению слизистой при хроническом процессе (хронический язвенный ишемический колит);
- сокращению сроков восстановления слизистой оболочки после обострения при обратимой колонопатии и транзиторном язвенном ишемическом колите;
- профилактике/уменьшению степени выраженности повреждений слизистой оболочки при последующих обострениях при обратимой колонопатии и транзиторном язвенном ишемическом колите.

Закофальк – пребиотик выбора у пожилых пациентов

Связанное с атеросклерозом ишемическое поражение толстой кишки, сниженное потребление пищевых волокон и, как следствие, недостаточное количество КЦЖК для энергетического снабжения колоноцитов, атрофические изменения толстой кишки, наличие запоров – все эти факторы следует учитывать при назначении терапии у пожилых больных. И в данном случае Закофальк, несомненно, является пребиотиком выбора у данной категории пациентов.

Другие заболевания толстой кишки

Бутират снижает число эпизодов дивертикулита

Многочисленные физиологические эффекты масляной кислоты в отношении слизистой оболочки толстой кишки позволяют применять Закофальк при различных заболеваниях толстой кишки. В настоящее время есть данные по применению препаратов масляной кислоты у пациентов с дивертикулярной болезнью. В проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 52 пациента с дивертикулезом получали плацебо или 300 мг бутирата натрия в кишечнорастворимых микрокапсулах в течение 12 мес. Через год в группе, получавшей бутират, достоверно снизилось число эпизодов дивертикулита (рис. 37) и достоверно уменьшилась абдоминальная боль (рис. 38) [166].



Рис. 37. Частота возникновения дивертикулита у пациентов, принимавших бутират и плацебо

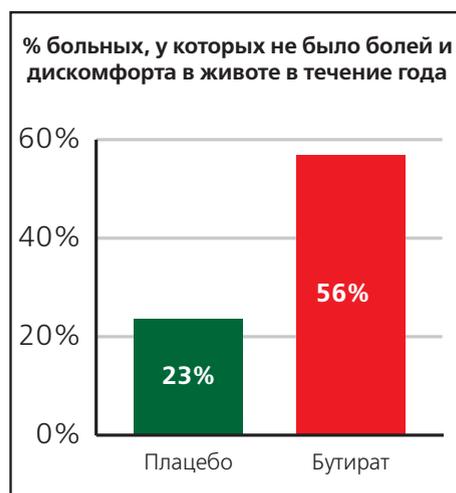


Рис. 38. Снижение эпизодов абдоминальной боли и дискомфорта в животе на фоне приема бутирата по сравнению с плацебо

Препараты масляной кислоты демонстрируют эффективность в ускорении заживления слизистой у пациентов с лучевыми колитами. 19 пациентам с

хроническим лучевым проктитом вводили клизмы, содержащие КЦЖК – 60 мМ ацетата натрия, 30 мМ пропионат натрия и 40 мМ бутирата натрия или плацебо в течение пяти недель [167]. К концу лечения у пациентов, получавших клизмы с КЦЖК, было отмечено уменьшение количества дней с ректальным кровотечением по сравнению с предыдущей неделей ($4,4 \pm 1,8$ до $1,4 \pm 2,2$, $p = 0,001$) и улучшение эндоскопической картины по балльной шкале ($4,8 \pm 1,4$ до $2,2 \pm 1,2$, $p = 0,001$). Значения гемоглобина также были значительно выше у больных, получавших клизмы с КЦЖК ($13,1 \pm 0,9$ г/дл против $10,7 \pm 2,1$ г/дл, $p = 0,02$). Изменения в гистологических параметрах слизистой оболочки не были значимыми по сравнению с плацебо. В другом исследовании, проведенном на базе Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба (г. Обнинск) [168], пациентам с поздними лучевыми повреждениями толстой кишки Закофальк назначался в составе комплексной терапии 4 таблетки в сутки 3–4 недели. На 3–4-е сутки от начала лечения отмечена положительная динамика, снижение боли и дискомфорта в животе у 82% и нормализация стула у 65% больных. Также у всех больных уменьшился метеоризм и улучшилось самочувствие, улучшилась эндоскопическая картина (уменьшение отека слизистой и геморрагий).

Полипоз толстой кишки и профилактика колоректального рака

Как уже говорилось выше, масляная кислота является ключевым регулятором, контролирующим пролиферативные процессы эпителия толстой кишки, и вовлечена в контроль процессов неопластической трансформации колоноцитов [47, 48]. Известно, что в процессе раковой трансформации клетки проходят путь от аэробного дыхательного цикла до анаэробного цикла, теряя часть своей способности к окислению, и таким образом повышенное содержание масляной кислоты внутри клетки образует подходящий проапоптотический сигнал для опухолевых клеток [47, 170, 171]. Защитный эффект масляной кислоты в отношении развития полипоза толстой кишки и колоректального рака хорошо подтвержден «in vivo» и «in vitro» [46, 47, 70, 119, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178]; он коррелирует с более низкой концентрацией бутирата, обнаруженной у пациентов с полипозным раком толстой кишки по сравнению со здоровыми субъектами [179, 180]. Многие исследования также подтвердили, что масляная кислота, кроме предотвращения опухолевой дегенерации нормальных колоноцитов, защищает клетки эпителия от повреждающего действия канцерогенов [47, 172, 173]. На клетки опухолей кишечника бутират оказывает массу эффектов [181], вызывая торможение клеточного роста и репликации, восстановление апоптоза, промотирование дифференциации клеток и торможение недифференцированных клеток [61–63,

182–184]. На молекулярном уровне бутират функционирует как мощный ингибитор гистоновой деацетилазы (HDAC) и как активатор генов p21 и p53 [61,62, 185–188], так что остановка клеточного цикла может быть вызвана накоплением ацетилированных гистонов в клеточном хроматине [185] и сопутствующей повышенной экспрессией генов p21 и p53 [185, 188, 189, 190]. Профилактические эффекты бутирата в отношении колоректального рака могут также быть опосредованы усилением сигнала трансформирующего фактора роста-бета и его супрессивной функцией в доброкачественных эпителиальных клетках [191]. Бутират также является мощным активатором кислой сфингомиелиназы [192], что приводит к продукции хорошо изученных антипролиферативных веществ, таких как керамид и сфингозин [193–195]. Совместная инкубация бутирата и меса-лазина вызывала аддитивные эффекты в отношении ингибции клеточного роста и индукции апоптоза в клетках Caco-2; эти эффекты были связаны с увеличением активности каспазы-3, расщепления PARP и каспазы-8, при одновременном снижении экспрессии Xiap и Survivin [196].

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 подтверждается многочисленными исследованиями. Так анализ смертности от колоректального рака в Испании за 1995–2000 гг. продемонстрировал ее обратную зависимость от уровня потребления пищевых волокон [197]. Аналогичная закономерность наблюдалась и для японской популяции [198]. 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 метаанализе публикаций, посвященных факторам риска рака толстой кишки. В нем также отмечалось профилактическое воздействие пищевых волокон [199].

Целиакия (глютеновая энтеропатия)

Целиакия – генетически детерминированное заболевание с преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта, характеризующееся развитием иммунопатологических процессов в слизистой оболочке тонкой кишки и изменением ее строения в ответ на поступление пептидов некоторых злаковых культур (пшеницы, ржи, овса, ячменя). Заболеваемость целиакией постоянно растет, а распространенность в европейских странах достигает 1–2% [213].

Целиакия развивается в любом возрасте и сопровождается поражением желудочно-кишечного тракта, яркой гастроинтестинальной симптоматикой (абдоминальными болями, нарушением консистенции и объема стула, рвотой, метеоризмом) и синдромом нарушенного всасывания.

Помимо генетических факторов, важное патогенетическое значение при целиакии имеют нарушения микробиоценоза кишечника, как первичные, так и вторичные. Вторичный дисбиоз кишечника у больных целиакией, развивающийся в результате нарушений переваривания пищи, а также вследствие дефицита пищевых волокон на фоне безглютеновой диеты, существенно усугубляет течение заболевания, приводя к сопутствующим нарушениям слизистого барьера толстой кишки (колонопатии). Косвенно это может подтверждаться, например, повышенным риском развития микроскопического колита у больных целиакией [214].

В недавнем рандомизированном клиническом исследовании было показано, что метаболический дисбиоз у пациентов с целиакией может проявляться значимым повышением сыровоточных концентраций карбоновых кислот микробного или смешанного (микробного + эндогенного) происхождения – индолуксусной, индолпропионовой (ИПК), бензойной, янтарной и фумаровой, свидетельствующем об нарушении функциональной активности микробиоты. Таксономический (микробиологический) дисбиоз характеризовался повышенным соотношением *Bacteroides fragilis*/*Faecalibacterium prausnitzii*, тенденцией к снижению количества бутират-продуцирующих бактерий и уменьшением числа бифидобактерий [200–202, 215].

Дополнительное применение Закофалька® NMX (3 табл. в день) в течение 4 недель на фоне безглютеновой диеты приводило, наряду с улучшением клинической симптоматики, к достоверной нормализации уровней микробных метаболитов в крови, улучшению соотношения *Bacteroides fragilis*/*Faecalibacterium prausnitzii* в пользу бутират-продуцирующей бактерии *Faecalibacterium prausnitzii*, повышению уровня бифидобактерий и увеличению пула бутират-продуцирующих бактерий в целом (рис. 39) [201, 215].

С учетом полученных результатов, можно надеяться, что применение Закофалька® NMX при целиакии позволит избежать развития сопутствующих колонопатий на фоне дисбиотических нарушений бактериального метаболизма. Следует отметить, что **целесообразность назначения масляной кислоты в комбинации с инулином у больных целиакией отражена в действующих Национальных рекомендациях по диагностике и лечению целиакии взрослых, утвержденных Российским научным медицинским обществом терапевтов (РНМОТ)** [216].

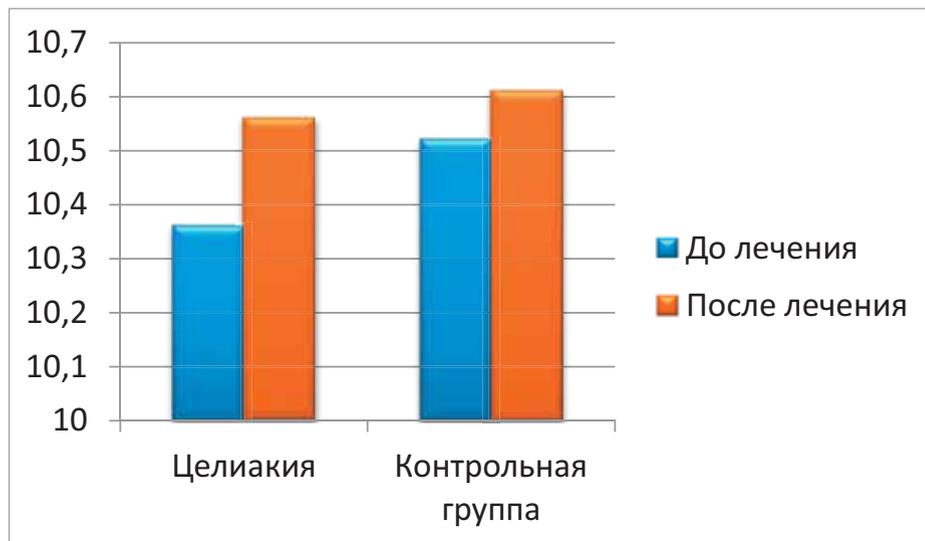


Рис. 39. Динамика уровня бутират-продуцирующих бактерий (БПБ) на фоне приема Закофалька в течение 4 недель (количество БПБ выражено как десятичный логарифм числа колониеобразующих единиц; $p < 0,01$ для группы пациентов с целиакией, в контрольной группе здоровых добровольцев различия недостоверны) [201, 215].

Режимы терапии и способы применения масляной кислоты и инулина в клинической практике

Бактерии, входящие в состав пробиотиков, не образуют масляной кислоты

Закофальк применяется в качестве дополнительного источника масляной кислоты и инулина. Как указывалось выше, дефицит масляной кислоты выявляется при многих функциональных и органических заболеваниях толстой кишки.

В отличие от пробиотиков, которые стимулируют толстокишечную микрофлору, что опосредованно приводит к образованию КЦЖК, а именно ацетата и пропионата, но не бутирата, т.к. бактерии входящие в состав пробиотиков не образуют бутирата, Закофальк напрямую доставляет масляную кислоту и инулин в толстую кишку в эффективно заданной дозе. Кроме того, многие пробиотики могут уничтожаться желудочным соком и желчью еще в верхних отделах ЖКТ, не достигая толстой кишки. Закофальк, благодаря таргетированной доставке, восполняет дефицит масляной кислоты на всем ее протяжении, в том числе и в дистальных отделах, которые в наибольшей степени подвержены риску заболеваний.

В отличие от обычных пребиотиков, при расщеплении которых образуется бутират, доза которого не контролируется и зависит от вариации микрофлоры,

Закофальк имеет стандартизованную дозу бутирата и инулина, что обеспечивает предсказуемость эффекта. Также обычные пребиотики метаболизируются в основном в проксимальных отделах толстой кишки, не достигая дистальных.

Потенциальные области применения комбинации масляной кислоты и инулина, механизмы реализации ее терапевтических эффектов, а также способы применения, дозы и длительность курса лечения представлены в таблице 7.

Потенциальная область терапевтического применения	Механизмы реализации терапевтических эффектов	Способ применения, дозы, длительность курса Закофалька
СРК и ПИ - СРК	Снижение висцеральной гиперчувствительности Антидиарейное действие Снижение воспалительной инфильтрации слизистой толстой кишки Уменьшение проницаемости слизистой толстой кишки Предотвращение ишемии толстой кишки Восстановление нормальной микрофлоры	В составе комплексной терапии 3-4 таблетки в сутки, длительность курса 4-8 недель, поддерживающая терапия 1-2 таблетки в сутки длительно
Антибиотикоассоциированная диарея	Прямое патогенетическое действие на синдром диареи Восстановление целостности и снижение проницаемости слизистой толстой кишки Улучшение метаболизма колоноцитов, предотвращение трофических изменений Восстановление нормальной микрофлоры Повышение колонизационной резистентности Защита слизистой от повреждающих факторов (колонопротективное действие)	Профилактика: с первого дня приема антибиотиков 2 таблетки в сутки 2 недели Лечение: в составе комплексной терапии – 3–4 таблетки в сутки до нормализации стула, далее поддерживающая терапия 1–2 таблетки в сутки 4 недели
Ишемические поражения кишечника	Улучшение энергоснабжения колоноцитов (антиатрофическое действие) Восстановление целостности и снижение проницаемости слизистой толстой кишки Восстановление нормальной микрофлоры	В составе комплексной терапии 3-4 таблетки в сутки, длительность курса 4-12 недель, поддерживающая терапия 1-2 таблетки в сутки длительно

Таблица 7. Начало (продолжение на странице 60)

Таблица 7. Продолжение (начало на странице 59)

Потенциальная область терапевтического применения	Механизмы реализации терапевтических эффектов	Способ применения, дозы, длительность курса Закофалька
Синдром диареи	Прямое антидиарейное действие (восполнение дефицита бутирата – основного регулятора водно-электролитного баланса в толстой кишке)	В составе комплексной терапии 3-4 таблетки в сутки, до нормализации стула, далее поддерживающая терапия 1-2 таблетки в сутки 1 месяц
Воспалительные заболевания кишечника (НЯК, Болезнь Крона) Дивертикулит Лучевые колиты Целиакия	Противовоспалительное действие Антиатрофическое действие Антидиарейное действие Регуляция пролиферативных процессов в колоноцитах Снижение проницаемости кишечного барьера Нормализация метаболической функции микробиоты (модуляция метабиома) Снижение отношения провоспалительных бактерий (группа <i>Bacteroides fragilis</i>) к противовоспалительным (<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>) Стимуляция роста бутират-продуцирующих бактерий	В составе комплексной терапии 3-4 таблетки в сутки, длительность курса 1 месяц, поддерживающая терапия 1-2 таблетки в сутки длительно
Дисбиоз толстой кишки на фоне заболеваний ЖКТ	Тройное пребиотическое действие: ■ восстановление целостности слизистой и ассоциированной с ней нормальной микрофлоры; ■ создание благоприятных условий для роста собственной нормальной микрофлоры, в том числе бутират-продуцирующих бактерий; ■ подавление патогенной микрофлоры	В составе комплексной терапии основного заболевания 3-4 таблетки в сутки, длительность курса 1 месяц, поддерживающая терапия 1-2 таблетки в сутки длительно

Литература

1. Бабин В. Н., Домарадский И. В., Дубинин А. В., Кондракова О. А. / Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры // Росс. хим. журн. (ЖРХО им. Менделеева), 1994, т. 38 (6), с. 66–78.
2. Бабин В.Н., Минушкин О.Н., Дубинин А.В и др. / Молекулярные аспекты симбиоза в системе хозяин–микрофлора.// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 1998, № 6, с.76–82.
3. Дубинин А.В., Бабин В.Н., Раевский П.М. / Трофические и регуляторные связи макроорганизма и микрофлоры // Клиническая медицина, 1991(7), с. 24–28.
4. Шендеров Б.А. Мишени и эффекты короткоцепочечных жирных кислот. Современная медицинская наука, 2013, 1–2.
5. Красноголовец В.Н. Дисбактериоз кишечника // Москва. Медицина, с. 51–78.
6. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Бабин В.Н., Домарадский И.В., Дубинин А.В. Дисбактериоз кишечника // Российский Медицинский журнал, № 3, 1999, с. 40–45.
7. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание// Москва, 1998, в 3 томах.
8. Тец В.В. Справочник по клинической микробиологии // Санкт-Петербург, 1994, 211 с.
9. M. Roberfroid et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *British Journal of Nutrition*, Vol. 104, Suppl. 2, 2010
10. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микрoэкологические и иммунные нарушения у детей // Москва, «Медицина», 1991 г., 240 с.
11. Zoentendal EG, Vaughan EE, Vos WM, A microbial world within us. // *Mol Microbiol.* – 2006; 69: P. 1639-50. doi: 10.1111/J.1365-2958.2006.05056.x.
12. Шендеров Б.А. Роль питания и кишечной микрофлоры в программировании и реализации эпигенома здоровых и больных людей // Вестник восстановительной медицины. – 2013, январь. Специальный выпуск. С. 102–107.
13. Шендеров Б.А. Омик-технологии и их значение в современной профилактической и восстановительной медицине // Вестник восстановительной медицины. – 2012, 3(49). – С. 70-8.
14. Олескин А.В., Шендеров Б.А. Биополитика, микробиота человека и нейрoхимия// Вестник восстановительной медицины. – 2013.
15. Qin J, Li R, Raes J, Arumugan M, Burgdorf KS, Manichanh C. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. // *Nature.* – 2010; 464. – P. 59-65.
16. Backhed F. Programming of host metabolism by the gut microbiota. // *Ann Nutr Metab.* – 2011. 58 Suppl 2.-P. 44-52.
17. Holmes E., Li JV, Athanasiou T, Ashrafian H, Nicholson JK. Understanding the role of gut microbiome-host metabolic signal disruption in health and disease.// *Trends Microbiol.* – 2011. 19. – P. 349-59.
18. Peris-Bondia F, Latorre A, Artacho A, Moya A, D’Auria G. The active human gut microbiota differs from the total microbiota.// *PLoS One.* – 2011; 6(7). – e22448. doi: 10.1371/journal.pone.0022448.
19. Zoentendal EG, Akkermans AD & de Vos WM. Temperature gradient gel electrophoresis analysis of 16S rRNA from human fecal samples reveals stable and hostspecific communities of active bacteria. *Appl Environ Microbiol* 64, 1998, 3854–3859.

20. Shenderov B.A. Probiotics and Functional Foods. 2011. In Food Engineering, Encyclopedia of Life Support Systems (EOLSS). Developed under the Auspices of the UNESCO, Eolss Publishers, Oxford, UK. — 33 p. [http://www.eolss.net].
21. Shenderov BA. Probiotic (symbiotic) bacterial languages. // *Anaerobe*. — 2011; 17. — P. 490-5.
22. Cummings JY, Rombeau JL, Sakata T (eds). *Physiological and Clinical Aspects of Short-Chain Fatty Acids*. // Cambridge University Press. — 2004. — 596 p.
23. Hu S, Dong TS, Dalai SR, Wu F, Bissonnette M, Rwon JH, et al. The microbe — derived short chain fatty acid butyrate targets miRNA-dependent p21 gene expression in human colon cancer. // *PLoS ONE*. — 2011.6: e16221. Doi: 10.1371/journal.pone.0016221.
24. Готтшалк Г. Метаболизм бактерий. — Пер. с англ. — М.: МИР, 1982.
25. Hove-H; Norgaard-H; Mortensen-PB. Lactic acid bacteria and the human gastrointestinal tract. // *Medical Department CA, Rigshospitalet, Denmark*. — *Eur-J-Clin-Nutr*, 1999.-May; 53(5): P. 339-350.
26. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н., Иконников Н.С. // «Дисбактериоз» кишечника: понятие, диагностические подходы и пути коррекции. Возможности и преимущества биохимического исследования кала. Пособие для врачей. М., 2004.
27. Ардатская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта // Автореферат дисс. докт. мед. наук. — Москва. — 2003. 45с.
28. Macfarlane S., Macfarlane GT. Regulation of short-chain acid production. // *Proc Nutr Soc*. — 2003. 62.-P. 67-72.
29. Topping DL, Clifton PM. Short-Chain Fatty Acids and Human Colonic Function: Roles of Resistant Starch and Nonstarch Polysaccharides. *Physiol Rev* 81: 1031–1064, 2001
30. Roy Fuller & Gabriela Perdigon «Gut Flora, Nutrition, Immunity and Health», Blackwell Publishing, 2003
31. 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.
32. Macfarlane G.T. et al. *FEMS Microbiology Ecology* 101, 1992, 81–8
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Finnie, I. A., et al., Colonic mucin synthesis is increased by sodium butyrate. *Gut*, 1995. 36 (1): p. 93–9.
39. Thim, L., Trefoil peptides: from structure to function. *Cell Mol Life Sci*, 1997. 53 (11–12): p. 888–903.
40. 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.
41. 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.
42. Raqib R., Sarker P., Bergman P., Ara G., Lindh M., Sack DA, Islam KMN, Gudmundsson GH, Andersson J, Agerberth B. Improved outcome in shigellosis associated with butyrate induction of an endogenous peptide antibiotic. // *PNAS*.-2006. 103(24). — P. 9178-83.
43. Canani RB, Di Costanzo M, Leone L, Pedata M, Meli R, Calignano A. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. // *World J Gastroenterol*. — 2011. 17(12).-P. 1519-28.
44. 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.
45. 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.
46. Velazquez OC., et al. Butyrate and the colonocyte. In: *Dietary Fiber in Health and Disease*, Plenum Press, N.Y. 1977: 123-134.
47. Wachtershauer A., et al. Rationale for the luminal provision of butyrate in intestinal diseases. *Eur J Nutr* 2000; 39:164-171.
48. Augenlicht LH., et al. Short Chain fatty acids and colon cancer. *J Nutr* 2002; 132: 3804-3808
49. Ahmad M.S., Krishnan S., Ramakrishna B.S., Mathan M., Pulimood A.B., Murthy S.N. Butyrate and glucose metabolism by colonocytes in experimental colitis in mice. // *Gut*. — 2000. — V.46. — Pp. 493-499.
50. Roediger W.E.W. The starved colon-diminished mucosal nutrition, diminished absorption, and colitis. // *Dis. Col and Rect*. — 1990. — V. 33. — N 10. — Pp. 858-862. 105
51. Clausen M.R., Mortensen P.B. Kinetic studies on colonocyte metabolism of short chain fatty acids and glucose in ulcerative colitis. // *Gut*. — 1995. — V.37. — Pp. 684-689.
52. Schreiber S. Aspects of the immunology of inflammatory bowel diseases. // *Recent Advances in the Pathophysiology of Gastrointestinal and Liver Diseases*. — Nantes, 1997. — Pp. 133-171.
53. Charney A.N., Engr R.W. Membrane site of action of CO₂ on colonic sodium absorption. // *A.M.J. Physiol*. — 1989. — V.256. — Pp. 584-590
54. Roediger W.E.W. Short chain fatty acids as metabolic regulators of ion absorption in the colon. // *Acta. Vet. Scand*. — 1989. — V.86. — Pp. 116-125.
55. Hamer HM, Jonkers D, Venema K, Vanhoutvin S, Troost EJ, Brummer R-J. Review article: the role of butyrate on colonic function. // *Aliment Pharmacol Ther*. — 2008. 27.-P. 104-19.
56. Ерофеев НП, Радченко ВГ, Селиверстов ПВ. Клиническая физиология толстой кишки. Механизмы действия короткоцепочечных жирных кислот в норме и при патологии. // Санкт-Петербург: Форте Принт, 2012. -56 с.
57. Neish A.S. Microbes in Gastrointestinal Health and Disease. // *Gastroenterology*.-2009; 136(1). — P. 65-80.

58. Livesey G, Elia M. Short-chain fatty acids as an energy source in the colon: metabolism and clinical implications. //In: *Physiological and Clinical Aspects of Short-Chain Fatty Acids* (Cummings JY, Rombeau JL, Sakata T (eds). Cambridge University Press. – 2004. - P. 427-82.
59. Augenlicht L., Shi L., Mariadason J, Laboisse C., Velcich A. Repression of MUC2 gene expression by butyrate, a physiological regulator of intestinal cell maturation.// *Oncogene* –2003. 22(32). – P. 4983-92.
60. Toden S., Bird AR, Topping DL., Conlon MA. Dose-Dependent Reduction of Dietary Protein-Induced Colonocyte DNA Damage by Resistant Starch in Rats Correlates More Highly with Caecal Butyrate than with other Short Chain Fatty Acids. //*Cancer Biology & Therapy*. – 2007; 6(2). – P. e1–e6.
61. Kobayashi H., et al. Sodium butyrate inhibits cell growth and stimulates p21WAF1/CIP1 protein in human colonic adenocarcinoma cells independently of p53 status. *Nutr Cancer* 2003; 46:202–211
62. Orchel A., et al. Quantification of p21 gene expression in Caco-2 cells treated with sodium butyrate using real-time reverse transcription-PCR (RT-PCR) assay. *Acta Pol Pharm* 2003; 60:103–105
63. Ruemmele FM., et al. Butyrate induced Caco-2 cell apoptosis is mediated via the mitochondrial pathway. *Gut* 2003; 52:94–100
64. Rouet-Benzineb P., et al. Leptin counteracts sodium butyrate-induced apoptosis in human colon cancer HT-29 cells via NF-kappaB signaling. *J Biol Chem* 2004; 279:16495–16502
65. Caderni G., et al. Slow-release pellets of sodium butyrate increase apoptosis in the colon of rats treated with azoxymethane, without affecting aberrant crypt foci and colonic proliferation. *Nutrition and Cancer* 1998; 30:175–181
66. Hernandez A., et al. Butyrate sensitizes human colon cancer cells to TRAIL-mediated apoptosis. *Surgery* 2001; 130:265–272
67. Kim YH., et al. Sodium butyrate sensitizes TRAIL-mediated apoptosis by induction of transcription from DR5 gene promoter through Sp1 sites in colon cancer cells. *Carcinogenesis* 2004; 25:1813–1820
68. Avivi-Green C., et al. Different molecular events account for butyrate-induced apoptosis in two human colon cancer cell lines. *J Nutr* 2002; 132:1812–1818
69. Menzel T., et al. Butyrate and aspirin in combination have an enhanced effect on apoptosis in human colorectal cancer cells. *Eur J Cancer Prev* 2002; 11:271–281
70. Avivi-Green C., et al. Apoptosis cascade proteins are regulated in vivo by high intracolonic butyrate concentration: correlation with colon cancer inhibition. *Oncol Res* 2000; 12:83–95
71. Haza AI., et al. Effect of colonic luminal components on induction of apoptosis in human colonic cell lines. *Nutr cancer* 2000; 36:79–89
72. Litvak DA., et al. Induction of apoptosis in human gastric cancer by sodium butyrate. *Anticancer. Res* 2000; 20:779–784
73. Luhrs H., et al. Butyrate-enhanced TNFalpha-induced apoptosis is associated with inhibition of NF-kappa B. *Anticancer Res* 2002; 22:1561–1568
74. Jones SA., epithelial cells. *Exp Cell Res* 2004; 292:29–39
75. Tong X., et al. Butyrate suppress Cox-2 activation in colon cancer cells through HDAC inhibition. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 317:463–471
76. Kondo K., et al. Decreased MUC1 expression induces E-cadherin-mediated cell adhesion of breast cancer cell lines. *Cancer Res* 1998; 58:214–219
77. 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.
78. 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.
79. Alrawi, S. J., et al., Aberrant crypt foci. *Anticancer Res*, 2006. 26 (1A): p. 107–19.
80. Hamer, H. M., et al., Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008. 27 (2): p. 104–19.
81. 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.
82. Yu, D. C., et al., Butyrate suppresses expression of neuropilin I in colorectal cell lines through inhibition of Sp1 transactivation. *Mol Cancer*, 2010. 9: p. 276.
83. Vinolo MA, Rodrigues HG, Nachbar RT, Curi R. Regulation of inflammation by Short chain fatty acids.// *Nutrients*.- 2011. 3(10). – P. 858-76.
84. Vinolo MA, Rodrigues HG, Hatanaka E., Sato FT, Sampaio SC, Curi R. Suppressive effect of short – chain fatty acids on production of proinflammatory mediators by neutrophils.// *J Nutr Biochem*. – 2011: 22(9). – P. 849-55.
85. Brisseau GF, Rotstein OD. The effect of short-chain fatty acids on phagocytic cell function. // In: *Physiological and Clinical Aspects of Short-Chain Fatty Acids* (Cummings JY, Rombeau JL, Sakata T (eds). Cambridge University Press. – 2004. -P. 361-372.
86. Meijer K, de Vos P, Priebe MG. 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.
87. 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.
88. Inatomi O., et al. Butyrate blocks interferon-gamma-inducible protein-10 release in human intestinal subepithelial myofibroblasts. *J Gastroenterol* 2005; 40:483–489
89. Yamada T, Alpers D. H., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. *Textbook of Gastroenterology*, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995
90. Binder HJ. Role of Colonic Short-Chain Fatty Acid Transport in Diarrhea. //*Ann Rev Physiol*.- 2010. 72.- P. 297-313.
91. 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.
92. Cherbut C. Lactulose and colonic motility.//*Annales de Gastroenterologie et d'Hepatoologie*. – 1998. – V. 34. – N 2. – Pp. 85-94.
93. Cherbut C., Aube A.C., Blottiere H.M., Galmiche J.P. Effects of short-chain fatty acids on gastrointestinal motility.// *Scand. J. Gastroenterology*. – 1997. – V. 32. – Suppl. 222. – Pp. 58–61.
94. Nieuwenhuijs V.B., Verheem A., Van Duijvenbode-Beumer H. et al. The role of interdigestive small bowel motility in the regulation of gut microflora, bacterial overgrowth, and bacterial translocation in rats.// *Annals of Surgery*. – 1998. – V. 228. – N 2. – Pp.188–193.
95. MacFabe DF. Short-chain fatty acid fermentation products of the gut microbiome: implications in autism spectrum disorders. //*Microb Ecol Health Dis*. 2012; 23.-P.19260-http://dx.doi.org/10.3402/mehd.v23i0. 19260.
96. Белобородова Н В. Интеграция метаболизма человека и его микробиома при критических состояниях. // *Общая Реаниматология*. – 2012. VIII(4). – P. 42-54.
97. Tazoe H, Otomo Y, Kaji I, Tanaka R, Karaki SI, Kuwahara A. Roles of short-chain fatty acids receptors, GPR41 and GPR43 on colonic functions.// *J Physiol Pharmacol*. – 2008. 59 Suppl 2.-P. 251-62.

98. Soret R., Chevalier J, De Coppet P, Poupeau G, Derkinderen P, Segain JP, Neunlist M. Short-chain fatty acids regulate the enteric neurons and control gastrointestinal motility in rats.// *Gastroenterology*. – 2010. 138(5).-P. 1772-82.
99. Vahoutvin SA, Troost FJ, Kilkens TO, et al. The effects of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers. // *Neurogastroenterol Motil*. – 2009. 21(9). – P. 952-e76.
100. Kilkens, T. O., et al., Acute tryptophan depletion affects braingut responses in irritable bowel syndrome patients and controls. *Gut*, 2004. 53 (12): p. 1794–800.
101. 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.
102. Defoirdt T, Boon N., Sorgeloos P, Verstraete W., Bossier P. Short-chain fatty acids and poly- β -hydroxyalkanoates: (New) Biocontrol agents for a sustainable animal production. // *Biotechnology Advances*.- 2009. 27(6). – P. 680-5.
103. Meimandipour A, Shuhaimi M, Soleimani AF, Azhar K, Hair-Bejo M, Kabeir BM, Javanmard A, Anas M, Yazid AM. Selected microbial groups and short-chain fatty acids profile in a simulated chicken cecum supplemented with two strains of *Lactobacillus*.// *Poultry Science*.- 2010. 89. – P. 470-6.
104. Fukuda S, Toh H, Yase K, Oshima K, Nakanishi Y, Yoshimura K, Tobe T, Clarke JM, Topping DL, Suzuki T, Taylor TD, Itoh K, Kikuchi J, Morita H, Hattori M, Ohno H. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. // *Nature*.- 2011. 469(7331).-P. 543-7.
105. Cummings J.A. Short chain fatty acids in the human colon. *Gut*. – 1991. – V. 22 – Pp. 763-779.
106. Basson M.D., Sgambati S.A. Effects of short-chain fatty acids on human rectosigmoid mucosal colonocyte brush-border enzymes.// *Metabolism*. – 1998. – V. 47. – № 2. – Pp. 133-134.
107. Cowley H.M., Hill R.H. Differential effects of SCFA on mucosal structure of the gastrointestinal tract of gnotobiotic mice.// *Abstr. Book. XIX Intern. Congress on microbial ecology and disease*.- Rome, 1994.
108. Delzenne, N. M., et al., Impact of inulin and oligofructose on gastrointestinal peptides. *Br J Nutr*, 2005. 93 Suppl 1: p. S157–61.
109. 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.
110. Gao, Z., et al., Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes*, 2009. 58 (7): p. 1509–17.
111. Alvaro, A., et al., Gene expression analysis of a human enterocyte cell line reveals down-regulation of cholesterol biosynthesis in response to short-chain fatty acids. *IUBMB Life*, 2008. 60 (11): p. 757–64.
112. Vanhoutvin SA et al. Butyrate-induced transcriptional changes in human colonic mucosa. *PLoS One*. 2009 Aug 25;4(8)
113. 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.
114. 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.
115. Головенко О.В., Халиф И.Л., Головенко А.О. Роль масляной кислоты и инулина в лечении органических и функциональных заболеваний кишечника: пособие для врачей, 2-е издание дополненное. Москва, 4ТЕ АРТ, 2012. – 40 с.
116. Е.А. Корниенко. Актуальные вопросы коррекции кишечной микрофлоры у детей. Учебное пособие. Москва, 2006
117. Louis P, Young P, Holtrop G., Flint H.J. Diversity of human colonic butyrate-producing bacteria revealed by analysis of the butyryl-CoA: acetate CoA-transferase gene.// *Environ Microbiol*. – 2010. 12(2).-P. 304-14.
118. Welters CF., et al. Effect of dietary inulin supplementation on inflammation of pouch mucosa in patients with an ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:621-627
119. Pool-Zobel B., et al. Experimental evidences on the potential for prebiotic fructans to reduce the risk of colon cancer. *Br J Nutr* 2002; 87 Suppl 2:S273-281
120. Roberfroid M.B., Prebiotics and probiotics: are they functional foods? *Am J Clin Nutr*. 2000 Jun; 71(6 Suppl):1682S-7S; discussion 1688S-90S.
121. DuPont AW. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Clin Infect Dis*. 2008 Feb 15;46(4):594- 9.
122. 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.
123. Корниенко Е.А., Типикина М.Ю. Результаты исследования эффективности пробиотиков и коррекции моторики кишечника у детей. *Фарматека №2*, 2014, с 33-37.
124. 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
125. 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
126. Агафонова Н.А. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника. Пособие для врачей. Москва, Форте принт, 2013. – 52 с.
127. Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Lawrence J. Brandt. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Ninth Edition. 2010 Elsevier
128. Whitehead W. E., Delvaux M. Standardization of procedures for testing smooth muscle tone and sensory thresholds in the gastrointestinal tract // *Dig Dis Sci*. 1994; 42: 223–241.
129. Steven Alfons Lieven William Vanhoutvin, et al. Butyrate as a medicament to improve visceral perception in humans. *WO 2009154463A2*, 23.12.2009 <http://patentscope.wipo.int/search/en/result.jsf>
130. T. Banasiewicz, et al. Microencapsulated sodium butyrate reduces the frequency of abdominal pain in patients with irritable bowel syndrome. *Colorectal Dis*. 2013 Feb;15(2):204-9
131. Tarnowski W, et al. Outcome of treatment with butyric acid In irritable bowel syndrome – preliminary report. *Gastroenterol Prakt* 2011; 1: 43-8.
132. Scarpellini, E., Efficiacia del butirato nel trattamento della variante diarroica della syndrome del colon irritable. *Digestive and Liver Disease*, 2007 (Suppl. 1:): p. 19–22.
133. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В. Эволюция представлений о СРК. Москва, Форте Принт, 2013 г – 80 с.

134. A. Kassinen. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology*. 2007 Jul;133(1):24-33.
135. Defoirdt T, Boon N., Sorgeloos P, Verstraete W., Bossier P. Short-chain fatty acids and poly- β -hydroxyalkanoates: (New) Biocontrol agents for a sustainable animal production. // *Biotechnology Advances*.- 2009. 27(6). – P. 680-5.
136. Defoirdt T. Quorum sensing disruption and the use of short-chain fatty acids and poly-hydroxyalkanoates to control luminescent vibriosis. // PhD Thesis. Ghent University. Belgium. –2010. – P. 228.
137. Andoh A, Bamba T, Sasaki M. Physiological and anti-inflammatory roles of dietary fiber and butyrate in intestinal functions. *J Parent Enteral Nutr* 1999; 23: 70-3
138. McFarland L.V. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Diagn Dis* 1998, 16:292-307.
139. Wistrom J., Northy S. et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients a prospective study // *J. Antimicrob. Chemother.*
140. Vijay C. Antharam, et al. Intestinal Dysbiosis and Depletion of Butyrogenic Bacteria in *Clostridium difficile* Infection and Nosocomial Diarrhea. *Journal of Clinical Microbiology*. September 2013, Vol. 51, № 9 p. 2884–2892
141. Vincent B. Young, Thomas M. Schmidt. Antibiotic-Associated Diarrhea Accompanied by Large-Scale Alterations in the Composition of the Fecal Microbiota. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*, Mar. 2004, p. 1203–1206 Vol. 42, No. 3
142. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Антибиотикоассоциированная диарея и псевдомембранозный колит // *Consilium medicum*. – 2002. – Т. 4, № 6. – С. 67–71.
143. Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Иванов Г.А. Современные представления об инфекции *Clostridium difficile*. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, № 3, т. 4, 2002.
144. Vollard E.J., Clasener H. et al. Influence of amoxicillin erythromycin and roxitromycin on colonization resistance and appearance of secondary colonization in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemotherapy*. 1987; 13: 131–38.
145. Beyer G., Heimer-Bau M. et al. Impact of Moxifloxacin versus Claritromycin on normal oropharyngeal microflora. *Eur J Clin Microbiol Inf Dis*. 2000; 7: 548–50.
146. Mundy L.M., Sahn D.F., Gilmore M. Relationships between Enterococcal virulence and antimicrobial resistance. *Clin. Microbiol. Rev*. 2000; 4: 513–22.
147. Nista EC., et al. Effect of butyric acid and inulin supplementation on side effects of anti-H. Pylori therapy: preliminary data. Presentation at DDW 2006
148. Буторова Л.И. и соавт. Значение дисбиотических нарушений толстой кишки в патогенезе *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний гастродуоденальной зоны. Роль пробиотиков в повышении эффективности антихеликобактерной терапии // *Лечащий врач*, 2013, № 3.
149. Ramakrishna, B. S., et al., Amylase-resistant starch plus oral rehydration solution for cholera. *N Engl J Med*, 2000. 342 (5): p.308–13.
150. 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.
151. Alam, N. H. and H. Ashraf, Treatment of infectious diarrhea in children. *Paediatr Drugs*, 2003. 5 (3): p. 151–65.
152. Canani et al. Genotype-dependency of butyrate efficacy in children with congenital chloride diarrhea *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013, 8:194.
153. Berni Canani R, Terrin G, Cirillo P, Castaldo G, Salvatore F, Cardillo G, Coruzzo A, Troncone R. Butyrate as an effective treatment of congenital chloride diarrhea. *Gastroenterology* 2004; 127: 630-634
154. L. Krokowicz et al. Sodium butyrate and short chain fatty acids in prevention of travellers' diarrhoea: A randomized prospective study. *Travel Med Infect Dis*. 2014 Mar-Apr;12(2):183-8
155. N. Huda-Faujan et al. The Impact of the Level of the Intestinal Short Chain Fatty Acids in Inflammatory Bowel Disease Patients Versus Healthy Subjects. *The Open Biochemistry Journal*, 2010, 4, 53-58
156. Vernia, P., et al., Topical butyrate improves efficacy of 5-ASA in refractory distal ulcerative colitis: results of a multicenter trial. *Eur J Clin Invest*, 2003. 33 (3): p. 244–8.
157. Scheppach, W., et al., Effect of butyrate enemas on the colonic mucosa in distal ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1992. 103 (1): p. 51–6.
158. 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.
159. 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.
160. 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.
161. Assisi, R. F., Combined butyric acid/mesalazine treatment in ulcerative colitis with mild-moderate activity. Results of a multicenter pilot study. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2008. 54 (3): p. 231–8.
162. Sabatino, A. D., et al., Oral butyrate for mildly to moderately active Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Volume 22, Issue 9, pages 789–794, November 2005.
163. Федулова Э.Н. и соавт. Применение масляной кислоты в лечении неспецифического язвенного колита у детей. *Врач*, 2013, №1.
164. Steven D. Wexner, Neil Stollman. *Diseases of the Colon*. Informa Healthcare. 2007
165. Ильянкова А.А., Иваников И.О. Ишемический колит: новые подходы к лечению. В сборнике научно-практических работ под редакцией М.Д. Ардатской «Опыт применения препарата Закофальк в различных областях гастроэнтерологии.» Москва, 4ТЕ Арт, 2013 – 64 с.
166. L. Krokowicz et al. Microencapsulated sodium butyrate administered to patients with diverticulosis decrease incidence of diverticulitis – a prospective randomized study. *Int J Colorectal Dis* (2014) 29: 387-393
167. Pinto A. et al. Short chain fatty acids are effective in short-term treatment of chronic radiation proctitis: randomized, double-blind, controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 1999 Jun;42(6):788-95; discussion 795-6.
168. Бердов Б.А., Пасов В.В., Курпешева А.К., Рухадзе Г.О. Опыт применения препарата Закофальк в комплексном лечении больных ранним и поздним лучевым ректитом. В сборнике научно-практических работ под редакцией М.Д. Ардатской «Опыт применения препарата Закофальк в различных областях гастроэнтерологии», Москва, 4ТЕ Арт, 2013 – 64 с.
169. Wang W. et al. Increased proportions of Bifidobacterium and the Lactobacillus group and loss of butyrate-producing bacteria in inflammatory bowel disease. *J Clin Microbiol*. 2014 Feb; 52(2):398-406.
170. Smith JG., et al. Butyric acid from the diet: actions at the level of gene expression. *Crit Rev Sci Nutr* 1998; 38:259–297
171. Johnson IT. Anticarcinogenic effects of diet-related apoptosis in the colorectal mucosa. *Food Chem Toxicol* 2002; 40:1171–1178
172. Abrahamse SL., et al. Potential of short chain fatty acids to modulate the induction of DNA damage and change in the intracellular calcium concentration by oxidative stress in isolated distal colon cells. *Carcinogenesis* 1999; 20:629–634

173. Rosignoli P., et al. Protective activity of butyrate on hydrogen peroxide-induced DNA damage in isolated human colonocytes and HT29 tumor cells. *Carcinogenesis* 2001; 22:1675–1680
174. Gatof D., Ahnen D. Primary prevention of colorectal cancer: diet and drugs. *Gastroenterol Clin N. Am* 2002; 31: 587–623
175. Scheppach W., et al. Histological changes in the colonic mucosa following irrigation with shortchain fatty acids. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9:163–168
176. Russo GL., et al. Protective effects of butyric acid in colon cancer. In: *Advances in Nutrition and Cancer 2*, Kluwer Academic/Plenum Publishers, NY 1999: 131–147
177. Augeron C., Laboisse CL. Emergence of permanently differentiated cell clones in a human colonic cancer cell line in culture after treatment with sodium butyrate. *Cancer Res* 1984; 44:3961–3969
178. D'Argenio G., et al. Short-chain fatty acid in the human colon. Relation to inflammatory bowel diseases and colon cancer. In: *Advances in Nutrition and Cancer 2*. Kluwer Academic/Plenum Publishers, N Y 1999:149–158
179. Weaver GA., et al. Short chain fatty acid distribution of enema samples from a sigmoidoscopy population: an association of high acetate and low butyrate ratios with adenomatous polyps and colon cancer. *Gut* 1988; 29:1539–1543
180. Bradburn DM., et al. Colonic fermentation of complex carbohydrates in patients with familial adenomatous polyposis. *Gut* 1993; 34:630–636
181. Kruh J. Effects of sodium butyrate, a new pharmacological agent, on cells in culture. *Mol Cell Biochem* 1982; 42:65–82
182. Fu H., et al. Effect of short-chain fatty acids on the proliferation and differentiation of the human colonic adenocarcinoma cell line Caco-2. *Chin J Dig Dis* 2004; 5:115–117
183. Forest V., et al. Butyrate restores motile function and actin cytoskeletal network integrity in apc mutated mouse colon epithelial cells. *Nutr Cancer* 2003; 45:84–92
184. Zeng H., Briske-Anderson M., Prolonged butyrate treatment inhibits the migration and invasion potential of HT1080 tumor cells. *J Nutr* 2005; 135:291–295
185. Chen Y-X., et al. Histone acetylation regulates p21 WAF1 expression in human colon cancer cell lines. *World J Gastroenterol* 2004; 10:2643–2646
186. Johnstone RW. Histone-deacetylase inhibitors: novel drugs for the treatment of cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2002; 1:287–299
187. Monneret C. Histone deacetylase inhibitors. *Eur J Med Chem* 2005; 40:1–13
188. Joseph J., et al. Role of p53 status in chemosensitivity determination of cancer cells against histone deacetylase inhibitor sodium butyrate. *Int J Cancer* 2005; 115:11–18
189. Takai N., et al. Histone deacetylase inhibitors have a profound antigrowth activity in endometrial cancer cells. *Clin Cancer Res* 2004; 10:1141–1149
190. Archer SY., et al. p21WAF1 is required for butyrate-mediated growth inhibition of human colon cancer cells. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95:6791–6796
191. Nguyen KA., et al. Dietary fiber enhances a tumor suppressor signalling pathway in the gut. *Ann Surg* 2006; 243:619–627
192. Wu J., et al. Acid sphingomyelinase expression is stimulated by butyrate but not functionally involved in cell proliferation and apoptosis in HT29 and HepG2 cells. *J Lipid Res* 2005; 16: [in press]
193. Ahn EH., Schroeder JJ. Sphingoids bases and ceramide induce apoptosis in HT-29 and HCT-116 human colon cancer cells. *Exp Biol Med* 2002; 227:345–353
194. Parodi PW., Conjugated linoleic acid and other anticarcinogenic agents of bovine milk fat. *J Dairy Sci* 1999; 82:1339–1349
195. Berra B., et al. Dietary sphingolipids in colorectal cancer prevention. *Eur J Cancer Prev* 2002; 11:193–197
196. Scwab M., et al. Combined treatment of Caco-2 cells with butyrate and mesalazine inhibits cell proliferation and reduces Survivin protein level. *Cancer Lett.* 2009; 273:98–106.
197. Lopez, J. C., et al., Plantago ovata consumption and colorectal mortality in Spain, 1995–2000. *J Epidemiol*, 2009. 19 (4): p. 206–11.
198. 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.
199. 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.
200. Sitkin S., Tkachenko E., Vakhitov T., Oreshko L., Zhigalova T. Serum metabolome in mild-moderate active ulcerative colitis and celiac disease. *United European Gastroenterol. J.* 2013 Oct;1(1 Suppl):A508. doi: 10.1177/2050640613502900.
201. Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я., Орешко Л.С., Жигалова Т.Н. Метаболом сыворотки крови по данным газовой хроматографии – масс-спектрометрии (ГХ-МС) у пациентов с язвенным колитом и больных целиакией // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 12. – С. 44–57.
202. Sitkin S., Vakhitov T., Tkachenko E., Oreshko L., Zhigalova T. Metabolic dysbiosis concept and its biomarkers in ulcerative colitis and celiac disease. *J Crohns Colitis.* 2015;9(Suppl 1):S437. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju027.829.
203. Komaromy-Hiller G, Sundquist PD, Jacobsen LJ, Nuttall KL. Serum succinate by capillary zone electrophoresis: marker candidate for hypoxia. *Ann Clin Lab Sci.* 1997 Mar-Apr;27(2):163-168.
204. Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, Palsson-McDermott EM, McGettrick AF, Goel G, Frezza C, Bernard NJ, Kelly B, Foley NH, Zheng L, Gardet A, Tong Z, Jany SS, Corr SC, Haneklaus M, Caffrey BE, Pierce K, Walmsley S, Beasley FC, Cummins E, Nizet V, Whyte M, Taylor CT, Lin H, Masters SL, Gottlieb E, Kelly VP, Clish C, Auron PE, Xavier RJ, O'Neill LA. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . *Nature.* 2013 Apr 11;496(7444):238-242. doi: 10.1038/nature11986.
205. Shah HN, Olsen I, Bernard K, Finegold SM, Gharbia S, Gupta RS. Approaches to the study of the systematics of anaerobic, gram-negative, non-sporeforming rods: current status and perspectives. *Anaerobe.* 2009 Oct;15(5):179-194.
206. Thota VR, Dacha S, Natarajan A, Nerad J, Eggerthella lenta bacteremia in a Crohn's disease patient after ileocecal resection. *Future Microbiol.* 2011 May;6(5):595-597.
207. Белобородова Н.В., Байрамов И.Т., Оленин А.Ю., Федотчева Н.И. Экзометаболиты некоторых анаэробных микроорганизмов микрофлоры человека // Биомедицинская химия. – 2011. – Т. 57, вып. 1. – С. 95–105.
208. Venugopal AA, Szpunar S, Johnson LB. Risk and prognostic factors among patients with bacteremia due to Eggerthella lenta. *Anaerobe.* 2012 Aug;18(4):475-478.
209. Zhu J, Djukovic D, Deng L, Gu H, Himmati F, Abu Zaid M, Chiorean EG, Raftery D. Targeted serum metabolite profiling and sequential metabolite ratio analysis for colorectal cancer progression monitoring. *Anal Bioanal Chem.* 2015 Oct;407(26):7857-7863.
210. Qiu Y., Cai G., Su M. et al. Urinary metabonomic study on colorectal cancer // *J. Proteome Res.* – 2010. – Vol. 9, No. 3. – P. 1627–1634.

211. Negrón ME, Barkema HW, Rioux K, De Buck J, Checkley S, Proulx MC, Frolkis A, Beck PL, Dieleman LA, Panaccione R, Ghosh S, Kaplan GG. Clostridium difficile infection worsens the prognosis of ulcerative colitis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jul-Aug;28(7):373-380.
212. Sitkin S., Tkachenko E., Vakhitov T., Oreshko L., Zhigalova T. P399. Oral butyrate plus inulin improve serum metabolomic profile and gut microbiota composition in ulcerative colitis and celiac disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(Suppl 1): S232. doi: 10.1016/S1873-9946(14)60519-5.
213. Tack GJ, Verbeek WH, Schreurs MW, Mulder CJ. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Apr;7(4):204-213.
214. Green PH, Yang J, Cheng J, Lee AR, Harper JW, Bhagat G. An association between microscopic colitis and celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Nov;7(11):1210-6.
215. Sitkin S., Tkachenko E., Oreshko L. Serum metabolome in celiac disease is influenced by gut microbiota // Abstracts of Invited Lectures & Poster Abstracts of the Falk Symposium 193 «Celiac Disease and Other Small Bowel Disorders» (Amsterdam, The Netherlands, September 5–6, 2014). – 2014. – Poster Abstract 95.
216. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Орешко Л.С., Ситкин С.И., Карпов А.А., Немцов В.И., Осипенко М.Ф., Радченко В.Г., Федоров Е.Д., Медведева О.И., Селиверстов П.В., Соловьева Е.А., Шабанова А.А., Журавлева М.С. Рекомендации по диагностике и лечению целиакии взрослых // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 5 (117). – С. 3–12.
217. Немцов В.И. Синдром раздраженной кишки (СРК): новые представления об этиопатогенезе и лечении. *Лечащий врач*, 2015, № 6, С.60.
218. И.В. Маев, Т.С. Оганесян, Ю.А. Кучерявый, С.В. Черемушкин, Т.В. Баркова, Н.А. Кривобородова, Н.В. Черемушкина. Комбинированная терапия при синдроме раздраженного кишечника: контроль моторики кишечника, кишечного транзита и висцеральной гиперчувствительности. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. №5, 2015.
219. Ардатская М.Д., Топчий Т.Б., Лощина Ю.Н, Калашникова М.А. Клиническая эффективность масляной кислоты и инулина в купировании болевого синдрома у пациентов с синдромом раздраженной кишки. // *Лечащий Врач*, № 12, 2015
220. Pozuelo, M. et al. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Sci. Rep.* 5, 12693; doi: 10.1038/srep12693, 2015
221. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Минушкин О.Н., Орешко Л.С., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Суворов А.Н., Хавкин А.И., Шендеров Б.А. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2015; 117 (5):13–50

