



Т. Д. Звягинцева, С. В. Гріднева

Харьковская медицинская академия
последипломного образования

Колонопротекция в гастроэнтерологии

Здоровье — это драгоценность, и притом единственная, ради которой действительно стоит не только не жалеть времени, сил, трудов и всяких благ, но и пожертвовать ради него частицей самой жизни, поскольку жизнь без него становится нестерпимой и унижительной.

Мишель де Монтень

Освещены вопросы взаимосвязи патологии кишечника и заболеваний внутренних органов (легких, сердечно-сосудистой системы, кожи), а также основные механизмы патогенеза дивертикулярной болезни толстой кишки, неспецифического язвенного колита и болезни Крона, синдрома раздраженного кишечника. Показана эффективность препарата «Зафакол» как колонопротектора, нормализующего слизеобразование и функцию бокаловидных клеток, снижающего проницаемость слизистой оболочки и обладающего канцеропреентивным действием, а также как пре- и пробиотика в лечении заболеваний кишечника.

Ключевые слова: «Зафакол», толстая кишка, бутират, синдром раздраженного кишечника, воспалительные заболевания толстой кишки.

В клинике внутренних болезней изменения со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой системы, почек, кожи и других органов сопровождаются нарушениями деятельности кишечника, имеющего огромную функциональную значимость в связи с его участием в системных механизмах обеспечения гомеостаза организма в целом и согласованной деятельности органов и систем. Повреждение слизистой оболочки кишечника может стать причиной неконтролируемого или избыточного действия антигенных, токсических, хемотаксических факторов на иммунную систему, отвечающую за нормальную работу легких, сердца, почек и т. д. [2].

Взаимосвязь патологии кишечника и заболеваний легких проявляется более высоким уровнем развития воспаления в кишечнике у лиц с заболеваниями дыхательных путей, включая бронхиальную астму и хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), чем у лиц без легочной патологии. Частота болезни Крона

(БК) на 27 % выше у лиц с бронхиальной астмой и на 55 % — у пациентов с ХОБЛ по сравнению с общей популяцией. Неспецифический язвенный колит (НЯК) встречался на 30 % чаще у лиц с ХОБЛ, чем в общей популяции, что можно объяснить схожестью воздействующих генетических и экологических факторов или воспалений в иммунной системе [33].

Связь болезней сердечно-сосудистой системы (в частности коронарного атеросклероза) и патологии кишечника (опухолей толстой кишки) обусловлена воздействием одних и тех же факторов риска при обеих нозологиях. Развитию обоих заболеваний способствуют курение, употребление жирной пищи, ожирение, сахарный диабет, гипертония и малоподвижный образ жизни. У лиц, страдающих выраженным коронарным атеросклерозом, вероятность выявления рака кишечника повышается более чем в три раза. Новообразование толстой кишки (как доброкачественные, так и злокачественные) выявлены у 34,0 % больных коронарным атеросклерозом, у 18,8 % лиц, не страдающих этим заболеванием, и у

20,8 % лиц из контрольной группы (которым не проводили коронарную ангиографию) [17].

Связующим звеном между коронарным атеросклерозом и новообразованиями кишечника считают не только общие факторы риска, но и хроническое воспаление, которое, вероятно, играет роль в развитии обоих заболеваний, что подтверждается данными исследований, показавших, что холестеринснижающие препараты, так же, как и ацетилсалициловая кислота, обладающая противовоспалительным свойством, могут защищать как от болезней сердца, так и от рака кишечника [17].

У лиц с НЯК обнаружены изменения со стороны миокарда, преимущественно в виде невоспалительных изменений — кардиомиопатий двух типов — метаболической и дилатационной, причем первая встречалась в 2 раза чаще. У некоторых пациентов дилатационная кардиомиопатия была первичной, предшествуя развитию НЯК. Помимо кардиомиопатий, у больных с НЯК выявлены другие изменения со стороны сердечно-сосудистой системы — ишемическая болезнь сердца, мелкоочаговые инфаркты миокарда, гипертоническая болезнь [5].

В развитии хронической ишемической болезни толстой кишки важными предрасполагающими факторами являются патологические процессы, сопровождающиеся гиповолемией, такие как хронические заболевания сердца с застойной сердечной недостаточностью, аневризмы брюшной аорты, шок, инсульты, массивные кровотечения, протекающие с синдромом гипотензии, а также ограничение кровотока на почве атеросклероза аорты и артерий толстой кишки. К развитию ишемии в стенке толстой кишки также могут приводить операции на желудке, ободочной и прямой кишке, аллергические реакции [11].

Транслокация патогенных и условно-патогенных микроорганизмов за пределы кишечника с дальнейшим попаданием этих бактерий в почки и развитием в них острого инфекционно-воспалительного процесса при нарушенном пассаже мочи является этиологическим фактором острого первичного и вторичного пиелонефрита. Из возбудителей острого пиелонефрита доминирующая роль принадлежит кишечной палочке. Дисбактериоз кишечника у таких пациентов прогрессирует в процессе лечения пиелонефрита антибактериальными препаратами, приводя к угнетению звеньев клеточного и гуморального иммунитета, развитию антибиотикорезистентных форм микроорганизмов и развитию аллергических реакций [13].

У пациентов с НЯК поражения почек в виде хронического тубулоинтерстициального нефри-

та или мезангиального гломерулонефрита рассматривали как внекишечные проявления заболевания. Выявлен единственный случай амилоидоза почек при НЯК [5].

С нарушением деятельности кишечника связаны заболевания кожи. Изменения в иммунной системе кожных покровов у больных псориазом проявляются эпидермальной гиперпролиферацией вследствие накопления в крови, а затем и в коже антигенов β -стрептококковых белков (BSP) — стрептококковых оболочечных и мембранных белков, являющихся продуктами распада β -стрептококковых антигенов (BS). Накопление BS в крови связано с повышенной проницаемостью стенок кишечника для BSP. BS — это комменсалы слизистой оболочки кишечника, существующие в ней в течение всей жизни индивидуума и не вызывающие патологических процессов. Однако при наличии генетически наследуемого «псорафактора-1» (повышенная проницаемость кишечника для определенных белков) возникают явления псориаза [8].

Установлено наличие корреляции между псориазом и нарушениями функционирования стенок кишечника. Заболеваемость псориазом при БК составляет 22 %. Выявлена повышенная проницаемость кишечной стенки для BSP у лиц, склонных к целиакии [8].

Тесная взаимосвязь нарушений опорно-двигательного аппарата и деятельности кишечника проявляется прямой корреляционной зависимостью частоты и выраженности поражения суставов (артритов) от распространенности и степени активности НЯК, что связано с глубокими иммунопатологическими, дисрегуляторными, сосудистыми, метаболическими нарушениями, проницаемостью слизистого барьера кишечника, характеристикой толстокишечной флоры [8].

Таким образом, нарушение деятельности кишечника является первопричиной многих патологических состояний со стороны внутренних органов вследствие его повышенной проницаемости, изменений микробиоценоза с повышением количества условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, иммунного дисбаланса.

Среди заболеваний кишечника особое место занимает дивертикулярная болезнь толстой кишки (ДБТК), в развитии которой играют роль как местные, так и системные факторы, в результате чего кишечная стенка приобретает характерные изменения [6].

Помимо неправильного питания (ограничение растительной пищи, уменьшение потребления жидкости), объяснением высокой частоты ДБТК у людей пожилого и старческого возраста являет-

ся совокупность таких этиологических факторов, как низкая физическая активность, гипотония или атония кишечника, и, как следствие, появление запоров, ожирение, возрастание количества аутоиммунных реакций, связанное с ослаблением супрессорной функции тимуса, обменно-дистрофические нарушения генетически детерминированной дисплазии соединительной ткани, воспалительные процессы в толстой кишке и др. [15].

В развитии ДБТК играют определенную роль нарушения гемодинамики кишечной стенки (при спазме мышечного слоя происходит сдавление внутривенных сосудов с нарушением микроциркуляции, возникновением ишемии и замедлением венозного оттока), вещества эндогенного происхождения, в частности желчные кислоты (кишечные «спазмогены»), усиливающие перистальтику мускулатуры толстой кишки, нарушение (дискоординация) моторики толстой кишки вследствие мышечной дисфункции [15].

В качестве основного пускового механизма воспаления в стенке кишки при ДБТК рассматривается фактор некроза опухоли α (ФНО- α). У больных дивертикулезом обнаружено значительное повышение содержания ФНО- α наряду с гистологическими признаками воспаления (увеличение количества нейтрофилов в слизистой оболочке). При ДБТК слизистая оболочка дивертикула содержит повышенное количество лимфоцитов, узлов лимфоидной гиперплазии, в ней определяется высокий уровень бокаловидных клеток в составе крипт, метаплазия клеток Панета по сравнению с участками слизистой оболочки вне зоны дивертикулов [9].

Более выраженные воспалительные изменения в кишечнике отмечены у пациентов с НЯК и БК. Эти заболевания представляют большую медико-социальную проблему. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) развиваются под влиянием факторов окружающей среды у генетически предрасположенных лиц при взаимодействии иммунных факторов защиты и микрофлоры, обитающей в просвете кишки, и проявляются неспособностью иммунной системы, ассоциированной со слизистой оболочкой кишечника, контролировать воспалительный процесс [10].

Установлена генетическая предрасположенность к НЯК, связанная с определенными локусами системы HLA (CW-4, DR-5 и др.), группой крови и генетической регуляцией иммунной системы, аутоиммунной агрессии, а также с регуляцией воспалительной реакции нарушения микроциркуляции [5].

Период обострения НЯК характеризуется наличием на слизистой оболочке язв разного разме-

ра и формы или эрозий, покрытых фибрином или без него. При заживлении язв могут образовываться псевдополипы, а в дальнейшем возникать фиброзированное рубцевание (сужение) и укорочение толстой кишки. Во время ремиссии слизистая оболочка обычно бледно-розовой окраски с неизменным сосудистым рисунком [5].

Возможность контакта бактерий с клетками иммунной системы обеспечивается способностью бактериальных клеток к адгезии и инвазии, компетентностью слоя слизи, задерживающей и фиксирующей патогенные микроорганизмы, полноценностью функции межклеточных контактов эпителиального слоя, плотностью сигнальных рецепторов, уровнем экспрессии антимикробных пептидов и завершенностью процесса аутофагии [10].

Повышенная проницаемость кишечной стенки у лиц с НЯК отмечается вследствие изменения экспрессии белков плотных контактов — соединительнотканых комплексов, тесно связывающих эпителиальные клетки между собой. Плотные контакты сформированы трансмембранными белками, к которым относятся окклюдин, клаудины, молекулы адгезии JAMs и трицеллюлин. Гистологически при НЯК выявлено снижение экспрессии клаудина-1, клаудина-4, окклюдина и трицеллюлина (TRIC-a), увеличение экспрессии клаудина-2 [10].

Генетическая предрасположенность к ВЗК проявляется мутациями генов, кодирующих белки сигнальных рецепторов. У больных НЯК обнаружена мутация гена, кодирующего экспрессию toll-подобного рецептора (TLR)-4, что нарушает распознавание липополисахарида клеточной стенки бактерий. При ВЗК увеличивается экспрессия TLR-9, локализованных на клеточной мембране Т-лимфоциты памяти, причем установлена прямая корреляция между тяжестью обострения заболевания и уровнем экспрессии сигнальных рецепторов, также повышается экспрессия TLR-3 и TLR-4 на мембране эпителиоцитов [10].

Гистологически при БК выявляют гранулемы, в состав которых входят разные типы макрофагов (эпителиоидные, гигантские типа Пирогова — Лангханса, клетки типа инородных тел, ксантомные клетки), а также лимфоциты, плазматические, эозинофилы, нейтрофилы. Отмечена выраженная диффузная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки (СОТК) CD68⁺-положительными макрофагами, выработка которых стимулируется ФНО- α , а также повышенное содержание дендритных клеток [5].

Макрофаги, дендритные клетки и клетки Панета экспрессируют ген NOD2 (или CARD15) — локус предрасположенности к БК, участвующий в регуляции иммунного ответа и проницаемости кишечного барьера для бактериальных полисахаридов [10].

У лиц с ВЗК отмечено нарушение экспрессии антимикробных пептидов дефензинов — белковых молекул, активирующих адаптивный иммунитет разрушающих мембраны бактерий, нейтрализующих бактериальные экзотоксины. При БК снижена продукция дефензина HD (human defensin)-5 и HD-6. У больных НЯК, напротив, выявлено повышение уровня HD-5, HD-6, hBD-2 по сравнению со здоровыми лицами [10].

Генетически детерминированные дефекты генов NOD2, ATG16L1, NLR обуславливают у лиц с БК недостаточную активность слизистой оболочки кишечника, что приводит к проникновению патогенов вглубь слизистой оболочки и изменению кишечного микробиома, проявляющегося как повышением, так и снижением уровня популяций бифидо- и лактобактерий, *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Clostridium leptum*, *C. coccoides*, *C. difficile*, энтеробактерий, грибов рода *Candida*. *Firmicutes* и *Bacteroides* — основные продуценты короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), необходимых для формирования слизистого барьера, экспрессии клаудина-2, энергообеспечения колоноцитов и регуляции иммунного ответа [12].

Риск развития рака толстой кишки для лиц с ВЗК увеличивается на 0,5–1,0% в год через 8–10 лет после постановки диагноза. Риск колоректального рака (КРР) повышается при диагностировании ВЗК в молодом возрасте, длительном периоде болезни, распространенности процесса в кишке и наличии семейного анамнеза (КРР у родственников). Для БК толстой кишки получены сходные результаты [5].

Наличие у больного НЯК полипа толстой кишки, превышающего 1 см в диаметре, покрытого спонтанно кровоточащей слизистой оболочкой, с неровной поверхностью, неправильной формы, отличающегося по цвету от других полипов, являетсястораживающим фактором. Наиболее важный и общеизвестный морфологический фактор риска и маркер рака толстой кишки — дисплазия железистого эпителия [5]. Различают дисплазию в плоской слизистой (*dysplasia in flat mucosa*) и приподнятые новообразования с дисплазией (*raised lesion with dysplasia*). Последние на фоне НЯК относят к DALM (*dysplasia associated lesion or mass*).

Среди наиболее часто встречающейся функциональной патологии кишечника особое место

занимает синдром раздраженного кишечника (СРК), основными проявлениями которого являются абдоминальная боль, метеоризм, нарушение частоты и консистенции стула (диарея или запор) [7].

При СРК структурные нарушения кишечной стенки проявляются увеличением плотности сигнальных рецепторов, ответственных за взаимодействие организма с бактериальными клетками, а также повышением кишечной проницаемости за счет уменьшения экспрессии глутаминсинтетазы, изменением функции плотных контактов между эпителиальными клетками, нарушением всасывания желчных кислот вследствие мутации их транспортера в подвздошной кишке и снижения экспрессии FGF-19 (19-го фактора роста фибробластов), что приводит к изменению кишечного микробиома [7].

О наличии минимального воспаления в СОТК у больных с СРК свидетельствуют выявленные в 69% случаев эндоскопические признаки дистального колита, в 94% — морфологические признаки колита, в 29% — повышенный уровень кальпротектина, в 45 и 90% — увеличение содержания провоспалительных цитокинов интерлейкина-8 (ИЛ-8) и интерферона- γ [2].

Воспаление и иммунная дисрегуляция лежат в основе не только постинфекционного СРК, но и СРК без предшествующей инфекции, особенно при СРК с диареей. Наличие корреляции между развитием минимального воспаления в слизистой оболочке и симптоматикой СРК указывает на возможную роль воспалительных и дисрегуляторных нарушений иммунной системы кишечника в качестве причины, характерной для СРК-симптоматики [14].

В слизистой оболочке кишечника пациентов с СРК отмечено повышение уровня интраэпителиальных лимфоцитов, плазматических и тучных клеток. Последние несут на своей поверхности рецепторы для IgE и выделяют при дегрануляции большое количество биологически активных веществ (гепарин, лейкотриены, протеазы), что приводит к активации Т-клеток и дифференцировке их в функциональные эффекторные клетки (CD8⁺-цитотоксические Т-клетки, CD4⁺-Т-хелперные клетки) [14].

Дегрануляция тучных клеток выявлена в непосредственной близости от нервных волокон в слизистой оболочке у больных с постинфекционным СРК, что служит подтверждением участия воспаления в сенсibilизации нервных окончаний с последующим формированием висцеральной гиперчувствительности у этой группы больных [1]. Таким образом, болевые ощущения при висцераль-

ной гиперчувствительности у лиц с СРК являются следствием повреждения энтеральной нервной системы в условиях изменения состава бактериальной микрофлоры кишечника или в результате перенесенной кишечной инфекции.

Нарушения висцеральной регуляции на периферическом уровне подтверждаются более частой (в 3,4–3,9 раза) встречаемостью ишемии толстой кишки у пациентов с СРК, чем в популяции. В основе этого лежит гиперчувствительность сосудов, повышенная реактивность автономной нервной системы и изменения чувствительности серотониновых рецепторов. Установлено, что алосетрон (препарат, воздействующий на серотониновые рецепторы) увеличивает риск ишемии, однако у пациентов с СРК он выше независимо от применяемой терапии [2].

Отсутствие ясного понимания патогенетических механизмов развития того или иного заболевания кишечника с учетом наличия разнообразных структурно-морфологических нарушений в стенке кишки диктует необходимость поиска новых препаратов, действие которых будет направлено на разные звенья патогенеза кишечных заболеваний.

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины появился новый оригинальный колонопротектор «Зафакол», в состав которого входят кальция бутират — 307 мг (эквивалентно 250 мг масляной кислоты), фруктоолигосахариды (инулин) — 100 мг, штаммы бифидобактерий (*Bifidobacterium bifidum* и *B. lactis*) в суммарной дозе $1,02 \cdot 10^9$ КОЕ в 1 таблетке.

Масляная кислота (бутират), которая входит в состав «Зафакола», относится к КЦЖК и является наряду с уксусной (ацетат) и пропионовой (пропионат) кислотами основным продуктом ферментации углеводов анаэробными бактериями, доминирующими в составе кишечной микрофлоры [2]. Соотношение концентраций трех основных КЦЖК в кале (ацетат, пропионат, бутират) составляет 60 : 20 : 20 [44].

Основными продуцентами бутирата являются анаэробные бактерии видов *Eubacterium rectale*, *E. ramulus*, *E. hallii*, *Roseburia cecicola*, *R. faecis*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Coprococcus*, а также фузобактерии, непатогенные виды клостридий [2].

Из КЦЖК 95 % быстро всасываются апикальной мембраной колоноцитов, в митохондриях которых они (главным образом бутират) подвергаются β -окислению с образованием универсального источника энергии — АТФ [2].

Из-за высокого уровня легкодоступных субстратов проксимальные отделы кишечника являются участками наиболее интенсивного бактери-

ального метаболизма углеводов. Тут образуется максимальная концентрация КЦЖК, хотя количество бактерий ниже, чем в дистальных отделах. В процессе ферментации белков в дистальных отделах кишечника образуются токсичные и канцерогенные субстанции (аммиак, амины, фенолы, нитрозоамины), что может быть связано с развитием КРР и ВЗК, которые обычно возникают сначала в дистальных отделах толстой кишки, где концентрация бутирата снижена [2].

Важные функции бутирата — снижение проницаемости кишечного барьера и предотвращение транслокации бактерий из просвета кишечника в кровеносное русло за счет активации в клетках АМР-протеинкиназы, сопровождающейся усилением связи между колоноцитами [2].

Бутират — основной источник энергии для колоноцита, обеспечивает его энергопотребности на 70 % (глюкоза — всего на 30 %). При этом 70 % бутирата используется клеткой как источник энергии, а остальное идет на синтез фосфолипидов клеточных мембран. Бутират индуцирует продукцию колоноцитами и фагоцитами антимикробных пептидов LL-37 и CAP-18, которые препятствуют прикреплению и инвазии бактерий через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта [29].

Уменьшение воспалительных процессов в толстом кишечнике под действием бутирата происходит посредством усиления экспрессии кишечного фактора ТТФ (фактора трилистника), отвечающего за вязко-эластичные свойства слизи и ингибирующего миграцию воспалительных клеток в слизистую оболочку; снижения секреции провоспалительных медиаторов (ФНО- α , оксид азота, интерферон- γ , ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-12, повышение высвобождения противовоспалительного цитокина ИЛ-10 из моноцитов, ингибирование адгезии эндотелиальных лейкоцитов с помощью модуляции экспрессии ФМА-1 и МАСЭ-1 и активации макрофагально-ядерного фактора κ B (NF- κ B) [36].

Одним из механизмов противовоспалительного действия бутирата является влияние на оксидативный стресс, который задействован как в развитии воспаления, так и в запуске канцерогенеза. Бутират способствует снижению активности толстокишечной миелопероксидазы и восстановлению концентрации антиоксиданта глутатиона в толстой кишке, усилению активности глутатион-S-трансферазы в клетках НТ-29 и повышению активности каталазы в гладкомышечных клетках крысы [3, 21].

Достаточно изученным противовоспалительным эффектом бутирата также является подав-

ление активации NF-κB — фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов, которые кодируют провоспалительные цитокины, хемокины, индуцируемые воспалением ферменты, такие как индуцибельная NO-синтаза и циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), молекулы адгезии, факторы роста, некоторые белки острой фазы и рецепторы иммунной системы. У пациентов с НЯК исходно повышенная концентрация активированного NF-κB снижается под воздействием бутирата, что сопровождается уменьшением индекса активности заболевания и количества нейтрофилов и лимфоцитов [3].

Помимо подавления активации NF-κB, бутират также оказывает противовоспалительное действие путем ингибирования продукции интерферона-γ и усиления экспрессии γ-рецепторов, активируемых пролифератом пероксисом (PPARγ). Этот рецептор представляет собой лигандактивируемый фактор транскрипции, с высокой частотой экспрессируемый в клетках толстокишечного эпителия. Его активация препятствует развитию воспаления. Экспрессия белка PPARγ у больных НЯК в стадии ремиссии на 60 % ниже, чем у здоровых лиц контрольной группы [3, 40].

Важно отметить, что атипичные клетки (клетки КРР) имеют более высокую метаболическую активность, чем нормальные клетки, предпочитая быстрый источник энергии, в первую очередь аэробный гликолиз вместо окислительного метаболизма. Это явление называется парадоксальным эффектом, или эффектом Варбурга (Warburg effect). Таким образом, бутират стимулирует процессы физиологической пролиферации в базальных криптах слизистой оболочки толстой кишки и препятствует распространению зоны пролиферации в сторону поверхности крипт (явление, ассоциированное с тенденцией к злокачественному росту) [26] (таблица).

Бутират играет роль в сохранении нормального фенотипа колоноцитов за счет регуляции апоптоза клеток и усиления процессов ДНК-репарации, а также усиливает проапоптотическое

действие ФНО-α, ингибирует ЦОГ-2-активность опухолевых клеток, обладает способностью репрессировать генную экспрессию MUC-1 и MUC-2 в раковых клетках, вызывает подавление патологической пролиферации и повышает степень дифференциации опухолевых клеток [47].

Защитный эффект масляной кислоты в отношении развития полипоза толстой кишки и КРР подтвержден *in vivo* и *in vitro*. Он коррелирует с более низкой концентрацией бутирата, обнаруженной у пациентов с полипозным раком толстой кишки по сравнению со здоровыми субъектами [3].

Помимо предотвращения опухолевой дегенерации нормальных колоноцитов, масляная кислота защищает клетки эпителия от повреждающего действия канцерогенов. Бутират вызывает торможение роста и репликации опухолевых клеток кишечника, восстановление апоптоза, промотирование дифференциации клеток и торможение недифференцированных клеток. Профилактические эффекты бутирата в отношении КРР опосредованы усилением сигнала трансформирующего TGF-β (фактора роста-β) и его супрессивной функцией в доброкачественных эпителиальных клетках [30].

Влияние масляной кислоты на клеточные функции, как правило, связано с регуляцией экспрессии генов путем ингибирования гистондеацетилазы (HDAC). Это приводит к гиперацетилированию гистонов и повышению доступности нуклеосомальной ДНК для факторов транскрипции. Бутират подавляет пролиферацию раковых клеток, усиливая синтез белка p21WAF1/Cip1, блокирующего клеточный цикл в точке G1. При такой остановке цикла ферменты репарации ДНК получают возможность исправить дефекты последней [20].

Одним из эффектов является влияние масляной кислоты на систему плазминоген/плазмин (PPS). Увеличение некоторых компонентов системы PPS в опухоли или сыворотке крови соответствует более инвазивному опухолевому фенотипу и ассоциируется с менее благоприятным прогнозом у пациентов с раком толстой кишки. Масляная кислота способна изменять соотношение компонентов системы PPS, понижая активность активатора плазминогена [16].

Масляная кислота подавляет миграцию опухолевых клеток, ингибируя экспрессию фактора, ускоряющего диссоциацию белка комплемента C2b и активируя прометастатическую металлопротеиназу, замедляет рост сосудов опухоли, изменяя активность двух участвующих в ангиогенезе

Таблица. Влияние бутирата на клеточный цикл нормального колоноцита и атипичной клетки

Эффект	Колоноцит	Атипичная клетка
Пролиферация	Увеличивает	Угнетает
Апоптоз	Угнетает	Увеличивает

незе белков — сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и фактора, индуцируемого гипоксией (HIF)-1 α [47].

При местном применении масляная кислота нормализует уровень транслугтаминазы, усиливающей процессы репарации поврежденной слизистой оболочки путем ускорения клеточной миграции. Активность транслугтаминазы обратно пропорционально коррелирует с тяжестью воспаления при НЯК [19].

Из бутирата образуется основная часть CO₂, который является важным регулятором абсорбции натрия на мембранном уровне [18].

Инулин, входящий в состав «Зафакола», представляет смесь олиго- и полисахаридов с количеством фруктозных остатков от 2 до 60. Инулин является природным, неперевариваемым, хорошо растворимым пищевым волокном, способным проходить через желудок и тонкий кишечник без изменений или абсорбции. При достижении инулином толстого кишечника он стимулирует сократительную способность кишечной стенки, а также рост полезных бактерий, ферментирующих инулин, что приводит к образованию эндогенной масляной кислоты [34].

Способствуя размножению полезной микрофлоры, инулин усиливает ее детоксикационные функции, и таким образом повышает колонизационную резистентность организма, способность микрофлоры поддерживать все виды обмена веществ в организме, особенно углеводный и липидный метаболизм, обладает иммуномодулирующим и антиоксидантным действием [34].

Часть инулина в нерасщепленном виде выводится из организма, связывая кристаллы холестерина, жирные кислоты, токсические и химические соединения, попавшие в организм с пищей или образовавшиеся в процессе жизнедеятельности патогенных микроорганизмов [34].

Таким образом, инулин выступает одновременно как пребиотический фактор для микрофлоры толстой кишки, промотор синтеза эндогенной масляной кислоты, сорбент, антиоксидант и иммуномодулятор.

Наличие в составе «Зафакола» бифидобактерий — *Bifidobacterium bifidum* и *B. lactis* является очень значимым, учитывая полифункциональность бифидобактерий в организме.

Антиоксическое действие *B. bifidum* обеспечивается быстрым заселением кишечника, восстановлением нормальной микрофлоры, которая препятствует проникновению токсинов во внутреннюю среду организма и, являясь естественным биосорбентом, аккумулирует в значительном количестве попадающие извне или об-

разующиеся в организме токсические вещества (аммиак, фенол, азот и др.) [4].

B. bifidum обладает антидиарейным эффектом, основанным на антагонизме широкого спектра патогенных (шигеллы, сальмонеллы, золотистый стафилококк и др.) и условно-патогенных микроорганизмов (протей, клебсиеллы и др.) [4].

Вырабатывая уксусную и молочную кислоты, *B. bifidum* способствует снижению рН, что помогает ограничить размножение потенциальных патогенных и гнилостных бактерий, устраняет метеоризм, уменьшает побочные эффекты трехкомпонентной и четырехкомпонентной терапии заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, препятствует поглощению азота кровотоком, достоверно улучшает работу печени. В высокой концентрации бифидобактерии активизируют пристеночное пищеварение кишечника, синтез витаминов и аминокислот, усиливают защитную функцию кишечника и иммунную защиту организма, увеличивают скорость регенерации слизистой оболочки кишечника [4].

B. lactis — анаэробный штамм бифидобактерий, который наряду с *B. bifidum* предотвращает диарею и уменьшает ее длительность, стимулирует иммунную систему, уменьшает содержание *H. pylori* в организме, способствует повышению абсорбции и концентрации кальция в крови, уменьшает выраженность аллергических и воспалительных реакций [25].

Установлено, что *B. lactis* улучшает апоптотический ответ на повреждения ДНК при раке толстой кишки, снижает неконтролируемый рост клеток при полипах кишечника [35].

Таким образом, с учетом эффектов инулина, масляной кислоты и бифидобактерий, «Зафакол» является колонопротектором, восстанавливая энергетический потенциал колоноцитов, нормализуя слизееобразование и функцию бокаловидных клеток, снижая проницаемость слизистой оболочки, обладая канцеропревентивным действием в отношении нормальных колоноцитов и тормозя рост и репликацию опухолевых клеток кишечника, а также, будучи пре- и пробиотиком, создает условия для роста и нормализации кишечной микрофлоры, изменения которой разной степени выраженности встречаются как при воспалительных, так и при функциональных заболеваниях кишечника.

В ряде многоцентровых плацебоконтролируемых исследований показаны многочисленные положительные эффекты масляной кислоты и инулина на деятельность кишечника при ДБТК, ВЗК, КРР и СРК [23, 24, 27, 31, 41, 46].

При применении 250 мг бутирата натрия в кишечно-растворимых микрокапсулах в течение 12 мес у пациентов с ДБТК достоверно снижались количество эпизодов дивертикулита и уменьшалась абдоминальная боль [27].

Масляная кислота стимулирует синтез муцина и секрецию слизи за счет усиления экспрессии гена MUC2, ответственного за увеличение продукции муцина, дефицит которого встречается при НЯК. Продемонстрировано повышение экспрессии гена MUC2 под действием бутирата [23].

Отмечено снижение уровня масляной кислоты при ВЗК и злокачественных опухолях [24].

У пациентов с ВЗК по сравнению со здоровыми лицами [46] обнаружено резкое снижение уровня бутират-продуцирующих микроорганизмов (*Faecalibacterium prausnitzii*) и увеличение содержания бактерий родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* как в фекальных образцах, так и в биоптатах СОТК.

При применении у пациентов с дистальной формой НЯК, резистентной к местной терапии аminosалицилатами/гидрокортизоном 2 г местного препарата 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) в сочетании с 80 ммоль/л бутирата натрия дважды в сутки либо этой же дозы 5-АСК с плацебо в течение 6 нед установлена большая частота клинической ремиссии в группе пациентов, получавших комбинированную терапию [45].

Масляная кислота в концентрации 100 ммоль/л при применении в виде клизм в течение 2 нед существенно уменьшала частоту стула, выделение крови и показатели эндоскопической активности при дистальных формах НЯК в стадии обострения [38].

При язвенном проктите масляная кислота при использовании в течение 6 нед была сопоставимой по эффективности с микроклизмами с аminosалицилатами и глюкокортикостероидами [39].

Применение масляной кислоты *per os* в дозе 4 г/сут у пациентов с легким и среднетяжелым течением БК на фоне стандартной противоречивой терапии позволило добиться клинической ремиссии у 53% больных, снижения эндоскопической и гистологической активности, уменьшения уровня лейкоцитов, СОЭ, а также содержания NF-κB и ИЛ-1 в слизистой оболочке илеоцекальной зоны [36].

По результатам гистологического исследования биоптатов толстой кишки у пациентов с НЯК установлено увеличение зоны пролиферации. Этот процесс не зависит от степени воспаления. Лечение при помощи клизм с масляной кислотой в течение 2 нед, по данным биопсии, снижало скорость пролиферации в верхней час-

ти крипт у больных с активным НЯК до значений, сопоставимых с таковыми в группе здоровых лиц [38].

О профилактическом действии масляной кислоты в отношении злокачественного роста в толстой кишке свидетельствует продемонстрированная в исследованиях обратная зависимость между приемом пищевых волокон и частотой возникновения КРР. Именно масляная кислота опосредует антиканцерогенное действие ферментируемых пищевых волокон [31].

О влиянии масляной кислоты на развитие рака толстой кишки свидетельствуют полученные недавно сведения об уменьшении количества его переносчиков (MCT1 и SMCT1) в ткани раковой опухоли толстой кишки у человека, что приводит к ухудшению поглощения и метаболизма соединения в колоноцитах, а также о дефиците рецепторов к КЦЖК, а именно GPR43, в злокачественных клетках. Выявлена прямо пропорциональная зависимость между активностью SMCT1 и безрецидивной выживаемостью [32, 42].

В образцах кишечного содержимого пациентов с аденоматозными полипами или раком толстой кишки выявлена меньшая величина соотношения масляная/уксусная кислота по сравнению со здоровыми лицами [26].

Масляная кислота нормализует висцеральную гиперчувствительность, снижает продукцию провоспалительных цитокинов, уровень которых повышен у больных СРК [41].

Применение масляной кислоты у пациентов с СРК в дозе 250 мг/сут в дополнение к стандартной терапии в течение 4 нед способствовало уменьшению болевого синдрома и тенезмов, повышению качества жизни. Продемонстрировано уменьшение боли и чувства дискомфорта в животе, нормализация стула, повышение качества жизни у пациентов с СРК, получавших микрокапсулированный бутират натрия в течение 6 нед, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [43].

Прием масляной кислоты уменьшает симптоматику заболевания у больных СРК с диареей [37].

Введение инулина снижает воспаление в кишечнике, предотвращает образование предраковых и опухолевых очагов в толстой кишке у животных путем стимуляции апоптоза колоноцитов [22].

В образцах фекалий, полученных от лиц, употреблявших в пищу инулин, установлено повышенное содержание важнейшей бутират-продуцирующей бактерии — *F. prausnitzii*. 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) [28].

Препарат «Зафакол» воздействует на все этиопатогенетические механизмы локальных и системных нарушений функций при заболеваниях толстой кишки. Множественные эффекты препарата позволяют использовать его как для лечения ДБТК, воспалительных заболеваний кишечника (НЯК, болезни Крона), так и функциональной патологии кишечника (СРК), а также для коррекции состояний, обусловленных дефицитом КЦЖК.

Применение препаратов, содержащих масляную кислоту и неферментируемые пищевые волокна, — перспективное направление в профилактике рака толстой кишки.

Статья опубликована при поддержке ООО «Фармюнион БСВ Девелопмент».

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования, написание текста — Т. З., С. Г.

Сбор и обработка материала — С. Г.

Редактирование — Т. З.

Список литературы

- Агафонова Н.А. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: Пособие для врачей. — М.: Форте принт, 2013. — 52 с.
- Ардатская М.Д. Масляная кислота и инулин в клинической практике: теоретические аспекты и возможности клинического применения: Пособие / Под ред. М.Д. Ардатской. — М.: Форте принт, 2014. — 64 с.
- Головенко О.В., Халиф И.Л., Головенко А.О. Роль масляной кислоты в лечении органических и функциональных заболеваний толстой кишки // Клини. перспективны гастроэнтерол, гепатол. — 2011. — № 3. — С. 124—134.
- Грачева Н.М., Партин О.С., Аваков А.А. и др. Пробиотики в комплексном лечении больных с заболеваниями ЖКТ с сопутствующим дисбактериозом кишечника // Лечащий врач. — 2008. — № 9. — С. 78—79.
- Захворювання кишечника: Посібник для лікарів / За ред. А.Е. Дорофеева, Т.Д. Звягінцевої, Н.В. Харченко. — Горлівка: Ліхтар, 2010. — 532 с.
- Звягінцева Т.Д., Чернобай А.И. Дивертикулярная болезнь толстого кишечника: терапевтические возможности колонопротекции // Сучасна гастроентерол. — 2012. — № 4 (66). — С. 67—75.
- Ивашкин В.Т. Полужесткая Е.А. Синдром раздраженного кишечника: патофизиологические и клинические аспекты проблемы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2015. — № 1. — С. 4—16.
- Короткий Н.Г., Песляк М.Ю. Псориаз как следствие включения β-стрептококков в микробиоценоз кишечника с повышенной проницаемостью (концепция патогенеза) // Вестн. дерматол. и венерол. — 2005. — № 1. — С. 9—18.
- Левченко С.В. Этиология и патогенез дивертикулярной болезни толстой кишки // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2011. — № 2. — С. 93—96.
- Полужесткая Е.А., Ляшенко О.С. и др. Механизмы, обеспечивающие взаимодействие бактериальных клеток с организмом хозяина и их нарушение у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2014. — № 5. — С. 42—53.
- Румянцев В.Г. Ишемический колит // Фарматека. — 2008. — № 13. — С. 30—35.
- Ставцев Д.С., Астрелина Т.А., Князев О.В., Пухликова Т.В. Значение иммуногенетических факторов в развитии болезни Крона // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2015. — № 3. — С. 70—77.
- Ухаль М.И., Ухаль О.М. Новый підхід до антибактеріально-го лікування хворих на гострий пієлонефрит в умовах кишкового дисбактеріозу // Укр. мед. віст. VIII Конгрес Світової федерації укр. лікар. т-в. — Львів, 2000. — С. 313—314.
- Barbara G., Cremon C., Carini G. et al. The immune system in irritable bowel syndrome // J. Neurogastroenterol. Motil. — 2011. — Vol. 17 (4). — P. 349—359.
- Bassotti G., Battaglia E., De Roberto G. et al. Alterations in colonic motility and relationship to pain in colonic diverticulosis // J. Clin. Pathol. — 2010. — Vol. 58. — P. 973—977.
- Berger D.H. Plasmin/plasminogen system in colorectal cancer // World J. Surg. — 2002. — Vol. 26 (7). — P. 767—771.
- Chan A.O., Jim M.H. et al. Prevalence of colorectal neoplasm among patients with newly diagnosed coronary artery disease // JAMA. — 2007. — Vol. 298 (12). — P. 1412—1419.
- Charney A.N., Engr R.W. Membrane site of action of CO₂ on colonic sodium absorption // A.M.J. Physiol. — 1989. — Vol. 256. — P. 584—590.
- D'Argenio G. et al. Differential expression of multiple transglutaminases in human colon: impaired keratinocyte transglutaminase expression in ulcerative colitis // Gut. — 2005. — Vol. 54 (4). — P. 496—502.
- Davie J.R. Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate // J. Nutr. — 2003. — Vol. 133 (7 Suppl). — P. 2485S—2493S.
- Ebert M.N. et al. Expression of glutathione S-transferases (GSTs) in human colon cells and inducibility of GSTM2 by butyrate // Carcinogenesis. — 2003. — Vol. 24 (10). — P. 1637—1644.
- Femia A.P. et al. Antitumorogenic activity of the prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics Lactobacillus rhamnosus and Bifidobacterium lactis on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats // Carcinogenesis. — 2002. — Vol. 23. — P. 1953—1960.
- 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. — Vol. 356 (3). — P. 599—603.
- Huda-Faujan N. 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. — N 4. — P. 53—58.
- Kalliomäki M., Antoine J.M., Herz U. et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of allergic diseases by probiotics // J. Nutr. — 2010. — Vol. 140 (3). — P. 713S—215.
- Kiehne K. et al. Defensin expression in chronic pouchitis in patients with ulcerative colitis or familial adenomatous polyposis coli // World J. Gastroenterol. — 2006. — N 12 (7). — P. 1056—1062.
- Krokowicz L. et al. Microencapsulated sodium butyrate administered to patients with diverticulosis decrease incidence of diverticulitis — a prospective randomized study // Int. J. Colorectal Dis. — 2014. — Vol. 29. — P. 387—393.
- 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. — N 12 (2). — P. 304—314.

29. Menzel T. et al. Butyrate inhibits leukocyte adhesion to endothelial cells via modulation of VCAM // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2004. — N 10. — P. 122—128.
30. Nguyen K. A. et al. Dietary fiber enhances a tumor suppressor signalling pathway in the gut // *Ann. Surg.* — 2006. — Vol. 243. — P. 619—627.
31. Park Y. et al. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies // *JAMA.* — 2005. — Vol. 294 (22). — P. 2849—2857.
32. Paroder V. et al. Na(+)/monocarboxylate transport (SMCT) protein expression correlates with survival in colon cancer: molecular characterization of SMCT // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2006. — Vol. 103 (19). — P. 7270—7275.
33. Peng Y. H., Liao W. C. et al. Association of inflammatory bowel disease with asthma risk: A nationwide cohort study // *Allergy Asthma Proc.* — 2015. — Vol. 36 (5). — e92—98.
34. Roberfroid M. Functional food concept and its application to prebiotics // *Dig. Liver. Dis.* — 2002. — Vol. 34, suppl. 2. — P. 105—110.
35. Roller M., Clune Y., Collins K. et al. Consumption of prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* has minor effects on selected immune parameters in polypsectomised and colon cancer patients // *Br. J. Nutr.* — 2007. — Vol. 97 (4). — P. 676—684.
36. Sabatino A. D. et al. Oral butyrate for mildly to moderately active Crohn's disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 22, N 9. — P. 789—794.
37. Scarpellini E. Efficacia del butirato nel trattamento della variante diarrea della sindrome del colon irritabile // *Dig. Liver Dis.* — 2007 (suppl. 1). — P. 19—22.
38. Scheppach W. et al. Effect of butyrate enemas on the colonic mucosa in distal ulcerative colitis // *Gastroenterol.* — 1992. — Vol. 103 (1). — P. 51—56.
39. Senagore A. J. et al. Short-chain fatty acid enemas: a cost-effective alternative in the treatment of nonspecific proctosigmoiditis // *Dis. Colon. Rectum.* — 1992. — Vol. 35 (10). — P. 923—927.
40. Stempel M., Kedinger M., Augenlicht L., Klampfer L. Essential role of the JAK/STAT1 signaling pathway in the expression of inducible nitric-oxide synthase in intestinal epithelial cells and its regulation by butyrate // *J. Biol. Chem.* — 2007. — Vol. 282 (13). — P. 9797—9804.
41. Steven A. L., Vanhoutvin W. et al. Butyrate as a medicament to improve visceral perception in humans // *WO.* — 2009154463A2, 23.12.2009. — *Moda access:* <http://patent-scope.wipo.int/search/en/result.jsf>.
42. Tang Y. et al. G-protein-coupled receptor for short-chain fatty acids suppresses colon cancer // *Int. J. Cancer.* — 2011. — Vol. 128 (4). — P. 847—856.
43. Tarnowski W. et al. Outcome of treatment with butyric acid in irritable bowel syndrome — preliminary report // *Gastroenterol. Prakt.* — 2011. — N 1. — P. 43—48.
44. Topping D. L., Clifton P. M. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides // *Physiol. Rev.* — 2001. — Vol. 81. — P. 1031—1064.
45. Vernia P., Annesse V., Bresci G. et al. Topical butyrate improves efficacy of 5-ASA in refractory distal ulcerative colitis: results of a multicenter trial // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 33 (3). — P. 244—248.
46. Wang W., Chen L., Zhou R. et al. Increased proportions of *Bifidobacterium* and the *Lactobacillus* group and loss of butyrate-producing bacteria in inflammatory bowel disease // *J. Clin. Microbiol.* — 2014. — Vol. 52 (2). — P. 398—406.
47. Zeng H., Briske-Anderson M. Prolonged butyrate treatment inhibits the migration and invasion potential of HT1080 tumor cells // *J. Nutr.* — 2005. — Vol. 135 (2). — P. 291—295.

Т. Д. Звягінцева, С. В. Гріднева

Харківська медична академія післядипломної освіти

Колонопротекція в гастроентерології

Висвітлено питання взаємозв'язку патології кишечника і захворювань внутрішніх органів (легень, серцево-судинної системи, шкіри), а також основні механізми патогенезу дивертикулярної хвороби товстої кишки, неспецифічного виразкового коліту та хвороби Крона, синдрому подразненого кишечника. Показано ефективність препарату «Зафакол» як колонопротектора, який нормалізує слизеутворення і функцію келихоподібних клітин, знижує проникність слизової оболонки та володіє канцеропреventивною дією, а також як пре- і пробіотика в лікуванні захворювань кишечника.

Ключові слова: «Зафакол», товста кишка, бутират, синдром подразненого кишечника, запальні захворювання товстої кишки.

T. D. Zvyagintseva, S. V. Gridneva

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Colonprotection in gastroenterology

The authors gave considerations of the issues of the relationship between the bowel disease and diseases of internal organs (lungs, cardiovascular system, skin), as well as the basic mechanisms of pathogenesis of diverticular disease of the colon, ulcerative colitis and Crohn's disease, irritable bowel syndrome. The role of the drug as *Zafakol* as colonprotector, normalizing mucus education and function of goblet cells, reducing permeability of the mucosa and having cancer-preventive action, as well as pre- and probiotics in the treatment of colon diseases is shown.

Key words: *Zafakol*, colon, butyrate, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease. □

Контактна інформація

Звягінцева Тетяна Дмитрівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри гастроентерології
61176, м. Харків, вул. Корчагінінців, 58. Тел. (57) 738-71-96

Стаття надійшла до редакції 10 травня 2016 р.