

УДК 613.26+612.397]:616-002-085

НАТУРАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС ФЕРМЕНТИРОВАННЫХ ПИЩЕВЫХ ВОЛОКОН И КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ПРИ КОРРЕКЦИИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТАТУСА

С.В. Кузнецов^{1*}, В.Ф. Кузнецов¹, Н.Л. Негодяева², Т.П. Обернебесова³

¹Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера,

²Кировский государственный медицинский университет,

³Пермский базовый медицинский колледж, Россия

NATURAL COMPLEX OF FERMENTABLE DIETARY FIBERS AND SHORT CHAIN FATTY ACIDS IN PROINFLAMMATORY STATUS CORRECTION

S.V. Kuznetsov^{1*}, V.F. Kuznetsov¹, N.L. Negodyaeva², T.P. Obernebesova³

¹Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University,

²Kirov State Medical University,

³Perm Basic Medical College, Russian Federation

Цель. Изучить влияние натурального комплекса короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), являющихся ингибиторами гистондеацетилаз (ИГДАЦ) и ферментированных пищевых волокон (ФПВ), предшественниками КЦЖК, на показатели иммунограммы у пациентов с воспалительными процессами различной локализации.

Материалы и методы. 21 пациент в течение 20 дней получал натуральный комплекс ФПВ и КЦЖК – БАД «Рекицен-РД®», по 1 столовой или десертной ложке (в зависимости от возраста) 3 раза в день за 30 минут до еды. С помощью общепринятых методик изучали различные параметры иммунного статуса до и после приема натурального комплекса ФПВ и КЦЖК.

Результаты. Установлено нормализующее влияние натурального комплекса ФПВ и КЦЖК на общее количество лимфоцитов, моноцитов, интенсивность процесса фагоцитоза, концентрацию IgA, IgM, IL-1 β , а также на количество пальпируемых лимфоузлов пациентов.

Выводы. При применении натурального комплекса ФПВ и КЦЖК статистически значимо снижается до нормы уровень провоспалительного цитокина IL-1 β , что способствует нормализации параметров иммунограммы.

Ключевые слова. Воспаление, иммунограмма, короткоцепочечные жирные кислоты, ингибиторы гистондеацетилаз.

Aim. To study the influence of a natural complex of short chain fatty acids (SCFA), as inhibitors of histondeacetylases and fermentable dietary fibers (FDF), as SCFA precursors on the immunogram indices in patients with inflammatory processes of different localization.

© Кузнецов С.В., Кузнецов В.Ф., Негодяева Н.Л., Обернебесова Т.П., 2017

тел.: +7 (342) 229 37 33

e-mail: st1987@mail.ru

[Кузнецов С.В. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник ЦНИЛ; Кузнецов В.Ф. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии; Негодяева Н.Л. – ассистент кафедры патологической физиологии; Обернебесова Т.П. – преподаватель отделения «Стоматология ортопедическая»].

Materials and methods. Twenty one patients received a natural complex of FDF and SCFA – BAS “Rekicen RD®” – 1 table-spoon or 1 dessert-spoon (depending on age) 3 times a day, 30 minutes prior to food intake. The generally accepted methods were used to study different parameters of immune status before and after taking a natural FDF and SCFA complex.

Results. The normalizing influence of a natural FDF and SCFA complex on the total number of lymphocytes, monocytes, intensity of phagocytosis, IgA, IgM, IL-1 β concentration as well as the number palpable lymph nodes was established in patients.

Conclusions. The analyzed data indicated that the FDF and SCFA complex used, statistically significantly reduces proinflammatory cytokine IL-1 β level to the norm, thus contributing to normalization of immunogram parameters.

Key words. Inflammation, immunogram, short chain fatty acids, histone deacetylase inhibitors.

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение выработки провоспалительных цитокинов играет значимую роль в формировании различных заболеваний и патологических процессов. К ним, в частности, относятся: неспецифический язвенный колит [8], болезнь Крона [20], ожирение, атеросклероз, кардиомиопатии и другие воспалительные процессы различной локализации [2, 7, 9]. Кроме того, высокий уровень провоспалительного цитокина ИЛ-1 β является угрозой остановки сердца [12]. Существуют сведения о том, что хронические воспалительные заболевания часто сочетаются с предрасположенностью к формированию онкологического процесса [9].

Одним из механизмов формирования данных патологических процессов является дефицит в питании пищевых волокон, обладающих противовоспалительным, противораковым, антиатеросклеротическим и иммуномодулирующим действием. В толстом кишечнике пищевые волокна ферментируются нормофлорой толстого кишечника с образованием короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), через которые реализуются эффекты пищевых волокон [4].

В целом организме КЦЖК выступают в качестве ингибитора гистондеацетилазы, а пищевые волокна в процессе симбиотного

пищеварения пополняют пул КЦЖК. В работе использован натуральный комплекс ферментированных пищевых волокон (ФПВ) и КЦЖК, полученный путем безалкогольной ферментации пищевых волокон пшеничных отрубей винными дрожжами. Представленный комплекс уже содержит натуральные КЦЖК в соотношении, соответствующем нормальному содержанию в просвете толстого кишечника. Наряду с этим содержит ферментированные пищевые волокна, обладающие более высокой биологической активностью в сравнении с интактными отрубями [3, 4].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У обследованных нами пациентов ($n = 21$) установлены часто рецидивирующие воспалительные процессы различной локализации. Так, у 10 человек были отмечены острые респираторные заболевания до 4–5 раз в год, а также герпетические высыпания на коже – чаще 2 раз в год. Три пациента страдали хроническим тонзиллитом, у 3 человек выявлена пиодермия различной локализации, у 1 пациента установлено наличие выраженной лимфаденопатии, у 1 – хронический гастрит, у 1 – остеохондроз. В 2 случаях отмечались урогенитальный

хламидиоз и длительная субфебрильная температура. Возраст обследуемых – от 13 до 54 лет. Следует отметить, что на момент исследования у пациентов отсутствовали клинические признаки обострения хронических заболеваний.

Пациенты в течение 20 дней энтерально использовали продукт, содержащий натуральный комплекс ферментированных пищевых волокон и короткоцепочечных жирных кислот – БАД «Рекицен-РД®» (производство ЗАО «Ягодное», г. Киров), по 1 столовой или десертной ложке (в зависимости от возраста) 3 раза в день за 30 минут до еды.

С помощью общепринятых методик определяли количество лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, В-лимфоцитов, концентрацию сывороточных IgG, IgA, IgM. Вычисляли процент фагоцитоза, фагоцитарное число и фагоцитарный индекс. В сыворотке крови определяли концентрации провоспалительного интерлейкина IL-1 β и противовоспалительного цитокина, вырабатываемого хелперами 2-го вида, IL-4. Определение цитокинов производили с помощью иммуноферментного анализа в

соответствии с инструкциями завода-изготовителя (ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург).

У всех обследуемых пальпаторно измеряли количество и диаметр лимфатических узлов до использования БАД «Рекицен-РД®» и после.

Полученные результаты сравнивали с регионарными нормами с учетом модификации метода. Вычисляли среднее арифметическое показателей, определяли достоверность различий с использованием одностроннего критерия Фишера. Для описания изменения количества пальпируемых лимфатических узлов использовали непараметрический критерий Вилкоксона для двух связанных групп, рассчитывали среднее арифметическое показателей, а также интерквартильный размах (25–75 %).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне использования натурального комплекса ФПВ и КЦЖК отмечено уменьшение количества пальпируемых лимфатических узлов ($p = 0,005$) (таблица).

Показатели иммунограммы при рецидивирующих воспалительных процессах

Показатель	До применения БАД «Рекицен-РД»	После использования БАД «Рекицен-РД»	Норма	p^*
Лимфатические узлы	3,64 (2,00–5,00)	2,64 (1,00–3,00)		< 0,05
Нейтрофилы, тыс.	2,54 (0,70–4,40)	2,33 (1,29–3,32)	1,56–6,13	> 0,05
Лимфоциты, тыс.	3,25 (2,30–4,89)	2,96 (1,66–4,67)	1,18–3,74	< 0,05
Эозинофилы, тыс.	0,12 (0,0–0,59)	0,14 (0,0–0,42)	0,0–0,54	< 0,05
Моноциты, тыс.	0,3 (0,06–0,52)	0,35 (0,1–0,7)	0,24–0,82	< 0,05
В-лимфоциты, тыс.	0,95 (0,82–1,25)	1,04 (0,53–1,44)	0,19–0,32	> 0,05
% фагоцитоза	68,16 (51–90)	67,47 (55–80)	60–80	> 0,05
Фагоцитарное число	1,24 (0,70–2,45)	1,21 (0,86–2,2)	0,82–1,12	< 0,05
Фагоцитарный индекс	1,92 (1,22–2,93)	1,79 (1,32–2,55)	1,52–1,96	< 0,05
IgG, г/л	12,13 (7,1–17,08)	11,59 (7,3–15,99)	10–16	> 0,05
IgA, г/л	1,26 (0,79–1,93)	1,23 (0,91–1,91)	1–1,6	< 0,05
IgM, г/л	1,12 (0,57–1,81)	1,33 (0,64–2,8)	2–2,8	< 0,05
IL-1, пг/мл	378,64 (0,75–1100)	36,31 (0,36–363,49)	0–50	< 0,01
IL-4, пг/мл	541,43 (30–700)	445,9 (1,5–700)	0–50	> 0,05

До и после использования БАД «Рекицен-РД®» у пациентов отмечены следующие изменения иммунограммы. До использования «Рекицен-РД®» лимфоцитоз выявлен у 33 % человек, после – у 5 % ($p = 0,0448$). Снижение количества моноцитов до использования «Рекицен-РД®» выявлено у 38 % человек, после использования – у 10 % ($p = 0,0335$). Снижение процента фагоцитоза было выявлено у 14 % человек, повышение – у 14 % человек до использования «Рекицен-РД®», после его применения у 5 % ($p = 0,0465$) отмечалось снижение данного показателя. Снижение фагоцитарного числа было зарегистрировано у 14 % пациентов, повышение – у 38 % человек до использования «Рекицен-РД®», после повышения наблюдалось у 19 % ($p = 0,0258$). Снижение фагоцитарного индекса отмечено у 14 % человек, повышение – у 14 % до использования «Рекицен-РД®», после использования снижение данного показателя у 5 %, повышение – у 5 % ($p = 0,119$). Снижение концентрации IgA было выявлено у 24 % человек, повышение – у 5 % до использования «Рекицен-РД®», после использования снижение отмечено у 5 % ($p = 0,0465$). Снижение IgG было выявлено у 19 % пациентов, повышение – у 10 % до использования «Рекицен-РД®», после снижения выявлено у 19 % ($p = 0,2231$). Концентрация IgM была снижена у 100 % человек до использования «Рекицен-РД®», после использования – у 71 % ($p = 0,0103$). Увеличение концентрации IL-1 β было отмечено у 77 % пациентов до использования «Рекицен-РД®», после – у 20 % ($p = 0,0008$).

Параметры иммунограммы до и после использования натурального комплекса ФПВ и КЦЖК свидетельствуют о модулирующем воздействии данного продукта. Так, было

установлено увеличение сниженных и повышение пониженных показателей.

О напряженности механизмов гуморального иммунитета свидетельствует существенное увеличение концентрации IL-4, который вырабатывается Т-хелперами 2-го вида. Увеличение концентрации IL-1 β свидетельствует об активации провоспалительных закономерностей. После энтерального использования «Рекицен-РД®» отмечено достоверное снижение до нормы концентрации IL-1 β , при этом концентрация IL-4 существенно не изменилась. На этом фоне уменьшилось количество эпизодов лимфоцитоза, снизилось количество моноцитопений, уменьшилось количество случаев сниженного процента фагоцитоза, а количество повышенных показателей снизилось, они стали в пределах нормы. Уменьшилось и количество сниженных показателей концентрации IgA и IgM.

Представленные данные свидетельствует о том, что использование натуральных комплексов ФПВ и КЦЖК при наличии провоспалительного статуса способствует восстановлению до нормы выработки провоспалительного цитокина IL-1 β , на фоне увеличенной концентрации IL-4 установлены процессы модуляции большинства тех параметров иммунитета, которые были изменены.

В работе использовали натуральный комплекс ФПВ и КЦЖК, содержащий масляную, пропионовую, уксусную, валериановую и капроновую кислоты в концентрациях, соизмеримых с нормальным уровнем этих веществ в кишечнике [3].

Выделяют несколько механизмов противовоспалительного действия КЦЖК. Масляная кислота, являющаяся ингибитором гистондеацетилаз, тормозит активацию нуклеарного фактора κ B (NF- κ B) [10], который активи-

рует ранний воспалительный ответ, способствуя выработке провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-12 и др.) [5, 11]. Бутират действует также через специфические G-белоксвязывающие рецепторы для КЦЖК, которые экспрессированы на иммунных клетках, включая полиморфонуклеары [13, 17], модулируя их активность. Бутират моделирует активность NF- κ B и, соответственно, выработку цитокинов у пациентов с воспалительной патологией, например с язвенным колитом, болезнью Крона [15–17, 19].

КЦЖК модулируют выраженность оксидативного стресса, который вовлечен в воспалительный процесс, в инициацию и прогрессию канцерогенеза. При формировании оксидативного стресса возникает дисбаланс между образованием реактивных форм кислорода и антиоксидантных защитных механизмов, ведущих к каскаду реакций перекисного окисления липидов, усиливающих выраженность воспалительных реакций. У здоровых людей локальное применение бутирата в физиологических концентрациях увеличивает антиоксидантный потенциал [14, 18].

Показано также модулирующее действие натурального комплекса ФПВ и КЦЖК на проницаемость гематоинтестинального барьера в условиях холодового дистресса [1, 4]. Толстый кишечник постоянно уязвим для многих токсичных факторов. КЦЖК в этой ситуации выполняют барьерную функцию, препятствуя развитию эндотоксинемии и снижая выработку провоспалительных цитокинов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Косарева П.В., Кузнецов В.Ф., Аверьянова Н.И. Условно-патогенная флора кишечника как источник эндогенного инфицирования при пиелонефрите. Казанский медицинский журнал 2009; 90 (1): 110–111.
2. Кузнецов В.Ф., Давидов М.И., Обернебесова Т.П. Фагоцитарный тест в оценке антимикробной защиты при воспалительных урологических заболеваниях Урология и нефрология 1995; 1: 16–18.
3. Кузнецов В.Ф., Кулемин Л.М., Бондаренко В.М. Ферментированные пищевые волокна и короткоцепочечные жирные кислоты как компонент функционального питания. Вятский медицинский вестник. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной биохимии», посвященной 20-летию Кировской государственной медицинской академии 2007; 4: 188–192.
4. Кузнецов С.В., Кузнецов В.Ф., Хоринко В.П., Кулемин Л.М. Возрастные особенности соотношения регенерации и повреждения гепатоцитов крыс при стрессе и патогенетические аспекты их коррекции. Пермский медицинский журнал 2012; 29 (3): 84–92.
5. Baeuerle P.A., Henkel T. Function and activation of NF κ B in the immune system. Annu Rev Immunol 1994; 12: 141–179.
6. Barnes P.J., Karin M. Nuclear factor- κ B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. N Engl J Med 1997; 336: 1066–1071.
7. Canani R.B., 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): 1519–1528.
8. Diakos C., Prieschl E.E., Sdemann M.D., Wubmig G.A., Csonga R., Sobanov Y., Baumruker T., Zlabinger G.J. n-Butyrate inhibits Jun NH(2)-terminal kinase activation and cytokine transcription in mast cells. Biochem Biophys Res Commun 2006; 20. 349(2): 863–868.

9. *Hursting S.D., Dunlap S.M., Ford N.A., Hursting M.J., Lashinger L.M.* Calorie restriction and cancer prevention: a mechanistic perspective. *Cancer & Metabolism* 2013; 1: 10.
10. *Inan M.S., Rasoulpour R.J., Yin L., Hubbard A.K., Rosenberg D.W., Giardina C.* The luminal short-chain fatty acid butyrate modulates NF-kappaB activity in a human colonic epithelial cell line. *Gastroenterology* 2000; 118: 724–734.
11. *Jobin C., Sartor R.B.* The I kappa B/NF-kappa B system: a key determinant of mucosal inflammation and protection. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000; 278: 451–462.
12. *McTiernan C.F., Lemster B.H., Frye C., Brooks S., Combes A., Feldman A.M.* Interleukin-1 β inhibits phospholamban gene expression in cultured cardiomyocytes. *Circ Res* 1997; 81 (4): 493–503.
13. *Meijer K., de Vos P., Priebe M.G.* Butyrate and other shortchain fatty acids as modulators of immunity: what relevance for health? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 715–721.
14. *Rezaie A., Parker R.D., Abdollahi M.* Oxidative stress and pathogenesis of inflammatory bowel disease: an epiphenomenon or the cause? *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2015–2021.
15. *Segain J.P., Raingeard de la Bletiere D., Bourreille A., Leray V., Gervois N., Rosales C., Ferrier L., Bonnet C., Blottiere H.M., Galmiche J.P.* Butyrate inhibits inflammatory responses through NFkappaB inhibition: implications for Crohn's disease. *Gut* 2000; 47: 397–403.
16. *Schwab M., Reynders V., Loitsch S., Steinhilber D., Stein J., Schroder O.* Involvement of different nuclear hormone receptors in butyrate-mediated inhibition of inducible NF kappa B signalling. *Mol Immunol* 2007; 44: 3625–3632.
17. *Sina C., Gavrilova O., Forster M., Till A., Derer S., Hildebrand F., Raabe B., Chalaris A., Scheller J., Rehmann A., Franke A., Ott S., Hasler R., Nikolaus S., Folsch U.R., Rose-John S., Jiang H.P., Li J., Schreiber S., Rosenstiel P.* G protein-coupled receptor 43 is essential for neutrophil recruitment during intestinal inflammation. *J Immunol* 2009; 183: 7514–7522.
18. *Skrzydowska E., Sulkowski S., Koda M., Zalewski B., Kanczuga Koda L., Sulkowska M.* Lipid peroxidation and antioxidant status in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 403–406.
19. *Thibault R., Blachier F., Darcy-Vrillon B., de Coppet P., Bourreille A., Segain J.P.* Butyrate utilization by the colonic mucosa in inflammatory bowel diseases: a transport deficiency. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 684–695.
20. *Yazısız V.* Similarities and differences between Behcet's disease and Crohn's disease. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5(3): 228–238.

Материал поступил в редакцию 01.12.2016