

## Новости гастро- и гепатологии

### RECENT NEWS

#### УДХК регулирует апоптоз, вызванный желчными кислотами

Желчные кислоты (ЖК) представляют собой группу стероидных соединений, обладающих специфическими химическими и биологическими свойствами. В высоких концентрациях ЖК становятся токсичными для клеток млекопитающих; кроме того, эти кислоты играют важную роль в патогенезе различных заболеваний печени и рака толстой кишки. Цитотоксичность ЖК обусловлена прежде всего повреждением клеточных мембран, а также недетергентными эффектами, такими как окислительный стресс и апоптоз.

Гидрофильная урсодезоксихолевая кислота (УДХК) и ее конъюгированная с таурином форма (ТУДХК), напротив, проявляют выраженные цитопротекторные свойства. В различных исследованиях было установлено, что эти кислоты действуют как мощные ингибиторы классических путей апоптоза, однако точные механизмы такого влияния пока не выяснены.

УДХК, которую первоначально применяли для растворения холестериновых камней в желчном пузыре, в настоящее время используется в качестве первой линии терапии различных форм холестатического синдрома. Благоприятный эффект УДХК и ТУДХК описан при экспериментальных состояниях, характеризующихся нарушением регуляции апоптоза, в частности на моделях болезни Альцгеймера и болезни Гентингтона.

Amaral J.D. et al. *Chin Med J.* 2009, May 20; 122(10): 1209-1213

#### Влияние УДХК на передачу сигналов TGF $\beta$ /Smad в звездчатых клетках печени

Фиброз является ключевым этапом прогрессирования поражения печени от простого повреждения в цирроз. На сегодня известно, что УДХК проявляет значительные клинические эффекты при хронических заболеваниях печени. Целью экспериментального исследования китайских ученых было изучить влияние УДХК на передачу сигналов посредством трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF $\beta$ <sub>1</sub>)/Smad, а также описать молекулярные механизмы, благодаря которым УДХК подавляет прогрессирование фиброза в печени.

Звездчатые клетки печени крыс, культивируемые *in vitro*, случайным образом распределяли в одну из четырех групп. В группе А (контроль) использовали только питательную среду, а в группах В, С и D к питательной среде добавляли различные концентрации УДХК (1,0; 0,5 и 0,25 ммоль/л соответственно) с последующей культивацией 24 или 48 ч. Экспрессию TGF $\beta$ <sub>1</sub>, рецепторов TGF I типа, Smad3, Smad4, Smad7 и CREB определяли при помощи ПЦР в реальном масштабе времени.

Полученные результаты показали, что по сравнению с контрольной группой экспрессия белка и мРНК TGF $\beta$ <sub>1</sub> в группах В и С (высокой и средней концентрации УДХК) через 24 и 48 ч культивации значительно снижалась ( $p < 0,05$ ). Кроме того, УДХК во всех трех концентрациях значительно и дозозависимо снижала экспрессию белка и мРНК Smad3 через 24 и 48 ч культивации ( $p < 0,05$ ). Экспрессия белка и мРНК Smad7 в группах высокой и средней концентрации УДХК, напротив, достоверно повышалась.

Наблюдаемые изменения в экспрессии TGF $\beta$ <sub>1</sub> и Smad свидетельствуют о том, что УДХК способна замедлять развитие фиброза в печени путем влияния на передачу сигналов TGF $\beta$ <sub>1</sub>/Smad в звездчатых клетках.

Liang T.J. et al. *Liver Int* 2009 Sep; 29(8): 1184-1188

#### Влияние комбинации УДХК и витамина Е на адипокины и апоптоз у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом

Адипокины и печеночноклеточный апоптоз играют важную роль в патогенезе неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). В проведенных ранее рандомизированных контролируемых исследованиях УДХК в комбинации с витамином Е нормализовала активность аминотрансфераз сыворотки и улучшала гистологическую картину печени. В настоящем исследовании ученые из Швейцарии изучали влияние данной комбинации на адипокины и печеночноклеточный апоптоз.

Циркулирующие уровни адипонектина, резистина, лептина, интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-8, ретинолсвязывающего белка-4, белка-хемоаттрактанта моноцитов-1 и фактора некроза опухоли альфа определяли при помощи иммуноферментного анализа в начале исследования и через 2 года лечения УДХК + витамин Е, УДХК + плацебо или плацебо + плацебо. Апоптоз оценивали по данным иммуногистохимического исследования активированной каспазы-3 и циркулирующих уровней фрагментов апоптозассоциированного цитокератина-18 (M30).

В результате было установлено, что у пациентов, получавших УДХК + витамин Е, уровни адипонектина повышались, в то время как в остальных группах наблюдалось их снижение. Повышение адипонектина в группе комбинированной терапии коррелировало с разрешением стеатоза печени ( $p < 0,04$ ). Уровни M30 ухудшились в группе плацебо + плацебо и улучшились в двух других группах. При этом отмечалась положительная корреляция концентрации M30 с печеночноклеточным апоптозом ( $p < 0,02$ ) и стеатозом и отрицательная корреляция с уровнями адипонектина ( $p < 0,04$ ).

Таким образом, у пациентов с НАСГ комбинированная терапия УДХК и витамином Е не только нормализует активность аминотрансфераз и улучшает гистологическую картину печени, но также снижает печеночноклеточный апоптоз и восстанавливает циркулирующие уровни адипонектина. Это позволяет утверждать, что комбинация УДХК + витамин Е, помимо выраженного цитопротекторного действия, также проявляет благоприятные метаболические эффекты.

Balmer M.L. et al. *Eur J Clin Nutr* 2009 Aug; 63 (8): 921-933

#### Влияние пищевых волокон на С-реактивный белок – маркер воспаления и фактор сердечно-сосудистого риска

С-реактивный белок (СРБ) является чувствительным маркером воспаления и независимым предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний – ведущей причины смерти во всем мире. В эпидемиологических исследованиях повышенное содержание пищевых волокон (клетчатки) в рационе четко ассоциировалось со снижением сердечно-сосудистого риска и уровней СРБ. Целью настоящей работы было оценить влияние пищевых волокон на уровни СРБ в различных клинических исследованиях.

Поиск исследований проводили по медицинским базам данных, при этом также анализировали соответствующие исследования, упомянутые в списках литературы. Критериями включения было проведение исследования с участием взрослых пациентов длительностью не менее 2 нед, в ходе которого участники употребляли повышенные количества пищевых волокон. Было обнаружено 7 таких исследований, при этом в 6 из них повышенное употребление клетчатки (от 3,3 до 7,8 г/МДж) сопровождалось достоверным снижением уровней СРБ на 25-54%. У участников всех шести исследований наблюдалось снижение массы тела, и их рацион характеризовался измененным соотношением жирных кислот. В седьмом исследовании с участием пациентов, имеющих избыточную массу тела и ожирение, дополнительное употребление клетчатки не привело к снижению СРБ.



DR. FALK PHARMA GmbH

урсодезоксихолевая кислота  
**Урсофалк®**  
 Золотой стандарт гепатологии



Основываясь на полученных результатах, авторы пришли к выводу, что при условии снижения массы тела и коррекции соотношения насыщенных, моно- и полиненасыщенных жирных кислот в рационе повышенное употребление пищевых волокон (>3,3 г/МДж) сопровождается значительным снижением уровней СРБ. Точные механизмы этого эффекта неизвестны, однако предполагается, что пищевые волокна могут изменять секрецию и/или метаболизм инсулина, глюкозы, адипонектина, ИЛ-6, свободных жирных кислот и триглицеридов.

North C.J. et al. Eur J Clin Nutr 2009 August; 63 (8): 921-933

## Влияние подорожника на липопротеиды у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Ученые из Италии изучали эффекты 2-месячного лечения препаратом подорожника в отношении оптимизации метаболического контроля и профиля липопротеидов, а также изменения постпрандиального уровня липидов у больных СД 2 типа.

В исследование включили 40 пациентов с СД 2 типа, находившихся на контролируемой диете и получавших лечение производными сульфаниламочевина. Участников разделили на две группы: в контрольной проводилась только коррекция диеты, а в основной она была дополнена препаратом подорожника.

Через 2 мес лечения у пациентов обеих групп произошло достоверное снижение индекса массы тела, окружности талии, уровней гликозилированного гемоглобина и глюкозы плазмы натощак. Различий в постпрандиальных концентрациях липопротеидов между группами не наблюдалось. В то же время триглицериды достоверно снизились только у больных, получавших подорожник.

Таким образом, в этом исследовании были получены новые доказательства благоприятного влияния подорожника на липиды сыворотки. У пациентов с СД 2 типа препараты, содержащие различные части подорожника, можно использовать для снижения уровня триглицеридов – известного фактора риска кардиоваскулярной патологии.

Sartore G. et al. Eur J of Clin Nutr 2009; 63: 1269-1271

## Пищевые волокна: современные тенденции и польза для здоровья при метаболическом синдроме и СД 2 типа

Пищевые волокна можно успешно применять как в профилактике, так и в лечении СД 2 типа. В эпидемиологических исследованиях было отмечено, что употребление нерастворимых пищевых волокон, к которым относятся семена подорожника, обратно ассоциируется с риском развития СД 2 типа. В клинических исследованиях, в которых проводили пробы с различными продуктами, было продемонстрировано, что пища, содержащая определенное количество β-глюкана, семян подорожника или гуаровой камеди, уменьшает подъемы инсулина и глюкозы у здоровых добровольцев и пациентов с СД 2 типа.

Диета, обогащенная растворимыми пищевыми волокнами, может улучшать контроль СД 2 типа в целом, в то время как нерастворимая клетчатка (например, отруби) практически не оказывает влияния на постпрандиальные изменения уровней инсулина и глюкозы. Согласно результатам ряда исследований, систематическое употребление нерастворимых пищевых волокон ассоциируется с меньшим увеличением веса, что связывают с их насыщающим эффектом.

Учитывая результаты многочисленных исследований и наблюдений, можно утверждать, что ежедневное употребление не менее 25 г нерастворимых пищевых волокон в составе диеты, богатой цельными злаками, фруктами и овощами, позволяет значительно снизить риск развития ожирения, метаболического синдрома и СД 2 типа, а также продлить жизнь и улучшить состояние здоровья в целом.

de Mello V.D., Laaksonen D.E. Arq Bras Endocrinol Metabol 2009 July; 53 (5): 509-518

## Водорастворимые пищевые волокна при кардиоваскулярных заболеваниях

Одним из доказанных способов уменьшения риска развития кардиоваскулярных заболеваний является снижение уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) путем ограничения употребления насыщенных жиров. В последнее время установлена важная профилактическая роль и других подходов, таких как увеличение содержания в рационе растворимых пищевых волокон.

В рандомизированных контролируемых исследованиях было убедительно показано, что 4 основных вида водорастворимых пищевых волокон – β-глюкан, подорожник, пектин и гуаровая камедь – эффективно снижают уровень холестерина ЛПНП, не оказывая при этом существенного влияния на концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов. Подсчитано, что каждый дополнительный грамм водорастворимой клетчатки в рационе снижает общий холестерин и холестерин ЛПНП сыворотки на 0,028 и 0,029 ммоль/л соответственно. Несмотря на различия в молекулярной структуре, разные виды растворимых пищевых волокон оказывают сходное физиологическое действие, что указывает на наличие общего механизма, лежащего в основе их эффектов. В этом отношении наиболее вероятным представляется тот факт, что водорастворимые пищевые волокна способны уменьшать абсорбцию и реабсорбцию желчных кислот, в результате чего в печени интенсифицируется превращение холестерина в желчные кислоты, что в конечном итоге приводит к повышению захвата ЛПНП гепатоцитами. Учитывая, что, по данным эпидемиологических исследований, диета с высоким содержанием водорастворимых пищевых волокон ассоциируется со снижением риска развития кардиоваскулярных заболеваний, можно широко рекомендовать дополнительный прием препаратов на основе растворимой клетчатки как для первичной, так и для вторичной профилактики данной патологии.

Theiwsissen E., Mensink R.P. Physiol Behav 2008 May 23; 94(2): 285-292. Epub 2008 Jan 5

## Изменения липидов сыворотки в ответ на прием клетчатки подорожника: различия между пре- и постменопаузальными женщинами с гиперхолестеринемией

Кардиоваскулярные заболевания являются ведущей причиной смерти мужчин и женщин. В предыдущих исследованиях было показано, что семена подорожника, будучи ценным источником растворимой клетчатки, позволяют значительно снизить уровни липидов сыворотки. В настоящей работе впервые была проведена оценка изменения липидов в ответ на прием пищевых волокон подорожника в зависимости от менопаузального статуса.

В исследование включили 11 постменопаузальных и 8 пременопаузальных женщин, у которых общий холестерин сыворотки превышал 200 мг/дл. На протяжении 6 нед пациентки принимали обычную домашнюю пищу и дополнительно 15 мг подорожника в день. Семена подорожника входили в состав печенья; каждое печенье содержало около 5 г пищевых волокон подорожника.

Контрольное обследование через 6 нед показало, что дополнительный прием клетчатки подорожника обеспечил достоверное снижение уровня общего холестерина (примерно на 5,2%;  $p < 0,05$ ) только у постменопаузальных женщин; у женщин в пременопаузе снижение этого показателя было менее выраженным (на 1,3%) и недостоверным. Кроме того, у пациенток, находящихся в постменопаузе, наблюдалось значительное повышение уровня холестерина ЛПВП (примерно на 10,2%;  $p < 0,05$ ). Достоверных изменений холестерина ЛПНП, триглицеридов, аполипопротеинов А1 и В у женщин обеих групп не отмечалось.

Результаты этого исследования показали, что пре- и постменопаузальные женщины с гиперхолестеринемией по-разному отвечают на дополнительный прием пищевых волокон подорожника. Употребление диетических добавок или лекарственных препаратов на основе семян подорожника может снижать риск кардиоваскулярных заболеваний у женщин в постменопаузе.

Ganji V., Kuo J. Nutr J. 2008 August 26; 7: 22

Подготовил **Алексей Гладкий**



# Мукофальк®

Гидрофильные волокна оболочки семян  
индийского подорожника



[www.dr.falkpharma.com.ua](http://www.dr.falkpharma.com.ua)

