

А.И. Хавкин^{1, 3}, А.В. Налетов², М.А. Мацынина⁴

¹ НИКИ детства, Москва, Российская Федерация

² Донецкий ГМУ им. М. Горького, Донецк, Российская Федерация

³ НИУ «БелГУ», Белгород, Российская Федерация

⁴ СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Противовоспалительные эффекты оливкового масла и его компонентов. Перспективы применения в лечении воспалительных заболеваний кишечника

Автор, ответственный за переписку:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А.В. Мазурина, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии НИКИ детства Минздрава Московской области, профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ» Минобрнауки России
Адрес: 115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62, **тел.:** +7 (499) 237-02-23, **e-mail:** gastropedclin@gmail.com

В последние годы отмечается значительный рост распространенности воспалительных заболеваний кишечника. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в инструментальной диагностике данной группы заболеваний, их лечение в большинстве случаев остается формализованным, основанным на достаточно жестких схемах. В этом контексте актуальным направлением современных исследований является изучение эффективности использования диетотерапии и определенных продуктов питания в целях модуляции активности воспалительного процесса, позволяющей избежать побочных реакций иммуносупрессивной, в том числе и иммунобиологической, терапии. Соблюдение средиземноморской диеты доказало свою эффективность в терапии хронической неинфекционной патологии. Недавние исследования также установили ее преимущества в лечении воспалительных заболеваний кишечника. Одной из составляющих средиземноморской диеты является оливковое масло. В данной статье будут представлены результаты современных исследований, посвященных влиянию употребления оливкового масла и его соединений на течение воспалительных процессов в кишечнике. Ряд исследований, проведенных *in vitro* и на животных моделях, выявил механизмы, с помощью которых оливковое масло и его компоненты оказывают положительное влияние на течение воспаления в кишечной стенке посредством противовоспалительного, антиоксидантного, иммуномодулирующего и противоопухолевого действия. Немногочисленные клинические исследования, проведенные на пациентах с воспалительными заболеваниями кишечника, показали возможность использования диетотерапии с добавлением оливкового масла у данной группы пациентов в качестве дополнительного лечения.

Ключевые слова: клинические исследования, оливковое масло, полифенолы, воспалительные заболевания кишечника, диетотерапия, средиземноморская диета

Для цитирования: Хавкин А.И., Налетов А.В., Мацынина М.А. Противовоспалительные эффекты оливкового масла и его компонентов. Перспективы применения в лечении воспалительных заболеваний кишечника. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(3):249–255. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i3.2754>

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — группа хронических, иммуноопосредованных, мультифакториальных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), имеющих сложный этиопатогенез. Среди основных звеньев патогенеза ВЗК рассматривается сочетание генетической предрасположенности, дефектов врожденного и приобретенного иммунитета, нарушения состояния кишечной микробиоты и влияния факторов окружающей среды [1–3]. ВЗК разделяют на болезнь Крона (БК), язвенный колит (ЯК) и недифференцированный колит. Глобальная распространенность ВЗК растет, причем заболеваемость в основном увеличивается в развивающихся странах среди лиц молодого возраста. Причина наблюдаемых эпидемиологических тенденций ВЗК остается не до конца установленной. Предполагается, что данным процессам

способствуют прогрессирующее загрязнение окружающей среды, снижение качества продуктов питания и чрезмерное употребление некоторых лекарственных средств, особенно антибиотиков [4].

На сегодняшний день все больше внимания исследователей направлено на изучение роли диетических факторов в патогенезе ВЗК и использования диетотерапии в лечении данных пациентов. Между диетой, кишечным микробиомом и иммунным гомеостазом существует сложная система взаимодействий. Потенциальное влияние питания и отдельных пищевых компонентов на звенья патогенеза ВЗК остается не до конца изученным [2, 4]. Большой интерес исследователей вызывают схемы питания, которые потенциально могут модулировать течение ВЗК. Наиболее перспективные результаты в этом отношении демонстрируют средиземноморская

диета (MedDiet), безглютеновая диета, диета с низким содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (low-FODMAP) [4–9].

MedDiet — тип питания, который основан на традиционных блюдах стран северного побережья Средиземного моря. Диета характеризуется низким потреблением мяса и молочных продуктов, высоким потреблением растительной пищи, включая фрукты, овощи, цельные злаки, орехи и бобовые, которые подвергаются минимальной термической обработке, рыбы и других морепродуктов, умеренным потреблением выдержанного сыра и красного вина (обычно во время еды). Оливковое масло является основным источником жиров в MedDiet [10]. На сегодняшний день соблюдение MedDiet и употребление в пищу ее специфических компонентов все чаще изучается в отношении профилактики и снижения риска развития хронических неинфекционных заболеваний [10, 11]. Считается, что оливковое масло, и особенно оливковое масло первого отжима (ОМПО), которое содержит высокую концентрацию полифенолов, токоферолов, мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК), является одним из основных биологически активных компонентов, входящих в состав MedDiet и оказывающих положительное влияние на здоровье [12].

В данной статье будут представлены результаты современных исследований, посвященных влиянию употребления оливкового масла и его соединений на течение ВЗК.

Олеиновая кислота является основной МНЖК оливкового масла, составляя до 80% от общего количества жирных кислот. Линолевая кислота — самая распространенная полиненасыщенная жирная кислота (ПНЖК) в оливковом масле, ее концентрация варьирует от 2,5 до 20%. В оливковом масле также содержатся альфа-линоленовая, пальмитиновая, пальмитолеиновая, стеариновая кислоты, а эйкозановая, миристиновая и гепта-

декановая кислоты могут присутствовать в следовых количествах. Более того, содержание жирных кислот в оливковом масле часто различается в зависимости от района производства, его широты, климата, сорта и стадии созревания плодов. К другим фракциям оливкового масла относят токоферолы, стерины, полифенолы, пигменты, углеводы, ароматические и алифатические спирты, тритерпеновые кислоты, воски и второстепенные компоненты. Некоторые из этих соединений придают маслу уникальный характер. Так, бета-каротин действует как антиоксидант, защищая масло во время хранения, и как пигмент — придавая маслу желтый оттенок. Другой пигмент оливкового масла — хлорофилл — ответственен за зеленый оттенок масла [13].

В состав оливкового масла входят большое количество таких полифенолов, как гидрокситирозол (ГТ) и тирозол (Тир), флавоны (апигенин, лютеолин, рутин), кофейная кислота, ванильная кислота, *p*-кумаровая кислота, а также секоиридоиды (олеуропеин, лигistroзид, олеацеин, олеокантал). ОМПО производится путем холодного отжима и переработки оливок. При этом сохраняются фенольные соединения. Рафинированное оливковое масло и ОМПО содержат одинаковое количество МНЖК, однако рафинированное масло имеет значительно более низкое содержание полифенолов и, следовательно, оказывает меньшее благотворное воздействие на здоровье [12, 13].

ГТ — важнейший полифенол ОМПО — и его предшественник олеуропеин (Ole) обладают выраженными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, антиатерогенным, кардиопротекторным, липидорегулирующим, противоопухолевым, противодиабетическим и нейропротекторным действиями [14]. Снижение уровня циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2), металлопротеиназ и интерлейкина (IL) 6 рассматривается в качестве ведущего механизма противовоспалительного эффекта оливкового масла и его полифенолов [15].

Anatoly I. Khavkin^{1, 3}, Andrew V. Nalyotov², Maria A. Matsynina⁴

¹ Research Clinical Institute of Childhood, Moscow, Russian Federation

² Donetsk State Medical University, Donetsk, Russian Federation

³ National Research University of the Belgorod State University, Belgorod, Russian Federation

⁴ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Anti-inflammatory Effects of Olive Oil and Its Components. Prospects of Application in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases

In recent years, there has been a significant increase in the prevalence of inflammatory bowel diseases. Despite the significant progress made in the instrumental diagnosis of this group of diseases, their treatment in most cases remains formalized, based on fairly strict schemes. In this context, an urgent area of modern research is to study the effectiveness of the use of diet therapy and certain foods in order to modulate the activity of the inflammatory process, which allows avoiding adverse reactions of immunosuppressive, including immunobiological, therapy. Adherence to the Mediterranean diet has proven its effectiveness in the treatment of chronic non-infectious diseases. Recent studies have also established its benefits in the treatment of inflammatory bowel diseases. Recent studies have also established its benefits in the treatment of inflammatory bowel diseases. This article will present the results of modern research on the effect of the use of olive oil and its components on the course of inflammatory processes in the intestine. A number of studies conducted in vitro and in animal models have revealed the mechanisms by which olive oil and its components have a positive effect on the course of inflammation in the intestinal wall through anti-inflammatory, antioxidant, immunomodulatory and antitumor effects. Few clinical studies conducted on patients with inflammatory bowel diseases have shown the possibility of using diet therapy with the addition of olive oil in this group of patients as an additional treatment.

Key words: clinical studies, olive oil, polyphenols, inflammatory bowel diseases, diet therapy, Mediterranean diet

For citation: Khavkin Anatoly I., Nalyotov Andrew V., Matsynina Maria A. Anti-inflammatory Effects of Olive Oil and Its Components. Prospects of Application in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(3):249–255. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i3.2754>

Основные полифенолы, содержащиеся в оливковом масле, в значительной степени метаболизируются в кишечнике и обладают низкой биодоступностью [14, 15]. Полифенолы, которые не всасываются в тонкой кишке, попадают в толстую кишку, где подвергаются метаболизму под воздействием кишечной микробиоты. Так, молекулы Ole достигают толстой кишки в неизмененном виде, где микробиота может преобразовывать их в ГТ [14]. Полифенолы оливкового масла, достигая высокой концентрации в кишечнике, могут оказывать прямое противовоспалительное и антиоксидантное действия, модулируя гомеостаз эпителия кишечника, положительно влияя на состояние кишечной микробиоты [16, 17].

Аномальный иммунный ответ кишечника, который приводит к повышенному высвобождению провоспалительных цитокинов наряду с увеличением образования активных форм кислорода (АФК), является важным звеном патогенеза ВЗК. Одними из основных участников этого каскада являются фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), ЦОГ-2, IL-8, ядерный транскрипционный фактор κ B (NF- κ B) и индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS) [18, 19].

В исследовании A. Cardeno и соавт. перитонеальные макрофаги, выделенные у мышей, стимулировали липополисахаридами (ЛПС) кишечных бактерий, а затем обрабатывали неомыляемой фракцией (НФ) ОМПО. Установлено, что НФ ОМПО проявляла противовоспалительный и антиоксидантный эффекты, ингибируя индуцированную ЛПС внутриклеточную продукцию АФК [20]. Также НФ оливкового масла снижала экспрессию ЦОГ-2 и iNOS путем понижающей регуляции сигнала NF- κ B-пути и фосфорилирования митоген-активированных протеинкиназ (МАРК) [20]. В другом исследовании тех же авторов было выявлено, что присутствие НФ ОМПО *in vitro* способствовало апоптозу и снижало активацию Т-клеток, выделенных у пациентов с ВЗК, уменьшая количество CD69⁺ и CD25⁺ Т-клеток и секрецию интерферона гамма [21].

G. Serra и соавт. в своем исследовании оценили способность фенольного экстракта ОМПО противодействовать провоспалительным/прооксидантным эффектам пищевых оксистеролов в дифференцированных энтероцитоподобных клетках аденокарциномы человека (Caco-2). Предварительная обработка фенольным экстрактом ОМПО клеток Caco-2 противодействовала повышению уровня IL-8, IL-6 и iNOS путем модуляции пути МАРК/NF- κ B [22]. Аналогичным образом в другом исследовании тех же авторов было выяснено влияние *ex vivo* фенольного экстракта ОМПО на иммунные клетки человека, обработанные оксистеролами. В то время как обработка оксистеролом увеличивала выработку провоспалительных цитокинов и АФК, добавление полифенолов ОМПО значительно снижало секрецию цитокинов и ингибировало выработку АФК и фосфорилирование МАРК [23]. Защитные эффекты ОМПО были также продемонстрированы на модели цитотоксичности, индуцированной альтернариолом (микотоксином), в клетках Caco-2 *in vitro*. Альтернариол оказывает цитотоксическое действие и приводит к увеличению выработки АФК, в то время как добавление экстракта ОМПО имело выраженное цитопротекторное и антиоксидантное действие [24]. В исследовании, проведенном E. Muto и соавт., изучена способность фенольного экстракта ОМПО модулировать воспалительную реакцию в клетках Caco-2, подвергшихся воздействию ЛПС или IL-1 β с целью индукции воспаления. Авторами сделан вывод, что эпителиальные клетки кишечника

представляют собой прямую мишень действия фенолов оливкового масла, где они регулируют экспрессию IL-8 посредством воздействия на транскрипционные и посттранскрипционные механизмы [25]. G. Serelli и соавт. исследовали эффекты метаболитов ГТ и Тир в клетках Caco-2, обработанных ЛПС. Установлено, что полифенолы ингибировали экспрессию iNOS и внутриклеточного сигнального пути NF- κ B за счет предотвращения опосредованного цитокинами фосфорилирования и деградации I κ B, являющегося ингибитором NF- κ B [26]. Добавление водного экстракта оливковой выжимки приводило к значительному снижению секреции IL-8 [27]. Инкубация клеток Caco-2 с ОМПО установила значительное снижение выработки АФК [28].

Исследование, проведенное T. Guina и соавт., продемонстрировало, как полифенолы, содержащиеся в вине, ингибируют сигнальные пути NOX1/p38 МАРК/NF- κ B, чем противодействуют провоспалительным/прооксидантным эффектам оксистеролов [29].

Представленные работы демонстрируют положительные антиоксидантные, противовоспалительные, иммуномодулирующие эффекты полифенолов оливкового масла и вина — основных составляющих MedDiet.

Оливковое масло и его фенольные соединения также доказали свою пользу в модулировании колоректального канцерогенеза. Ряд исследований продемонстрировали противоопухолевые эффекты ГТ и его метаболитов в клетках толстой кишки путем остановки клеточного цикла и стимуляции апоптоза [30, 31].

В двух исследованиях было изучено влияние фенолов оливкового масла на культуры клеток, взятые при биопсии у пациентов с ВЗК *in vitro*. В первом исследовании у 14 пациентов с активным ЯК при проведении колоноскопии были взяты биоптаты, которые в дальнейшем обрабатывались ЛПС с наличием/отсутствием Ole. В образцах, которые подверглись обработке Ole, выявлена сниженная экспрессия IL-17 и ЦОГ-2. Кроме того, данные образцы показали признаки заживления слизистой оболочки с уменьшенной инфильтрацией клеток CD3, CD4 и CD20 [32].

Иммуномодулирующие эффекты экстракта листьев оливы также были исследованы на различных типах клеток в образцах слизистой оболочки здоровых доноров и пациентов с БК. В моделях колита у животных использование экстракта снижало экспрессию провоспалительных медиаторов (IL-1 β , TNF- α и iNOS), а также улучшало целостность кишечного эпителиального барьера, восстанавливая экспрессию зонулина, муцинов и треофилового пептида. В образцах слизистой оболочки кишечника пациентов с БК применение данного оливкового компонента снижало выработку провоспалительных медиаторов (IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α) [33].

Таким образом, данные, полученные в ходе исследований *in vitro*, указывают на потенциальную роль фенолов оливкового масла в ряде ключевых моментов патофизиологии ВЗК — противовоспалительные эффекты, которые в ряде работ сочетались со значительной антиоксидантной и противоопухолевой активностью.

Данные, доказывающие эффективность использования оливкового масла в уменьшении воспаления, были расширены и подтверждены в моделях на животных с колитом, индуцированным декстрансульфатом натрия (DSS).

В работе V.K.R. Kondreddy и соавт. изучено влияние триглицеридов, компонентов оливкового масла (олеиновая кислота и ГТ) и рыбьего жира (омега-3 ПНЖК) на модуляцию колита. Установлено, что олеиновая кис-

лота и ГТ уменьшают повреждение на клетках Caco-2, в то время как триглицериды усиливали повреждение. Кроме того, обработка клеток сочетанием ПНЖК (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты), олеиновой кислоты и ГТ оказывала синергическое воздействие с усилением защитных эффектов и снижением уровня IL-8. Позже авторы подтвердили полученные результаты на модели DSS-индуцированного колита у крыс, где комбинированное использование рыбьего жира и оливкового масла привело к значительному уменьшению повреждений [34].

S. Sánchez-Fidalgo и соавт. изучали влияние употребления ОМПО, обогащенного ГТ, на течение колита, индуцированного DSS, у мышей. Особи были разделены на три группы с учетом соблюдения диеты: стандартное питание, диета с ОМПО, диета с ОМПО, обогащенная ГТ. Установлено, что у особей, соблюдавших диету с ОМПО, выявлены улучшение морфологических признаков воспаления кишечника, снижение индекса активности заболевания, а также 50% снижение уровня смертности. Добавление ГТ к ОМПО приводило к улучшению гистологической картины и более значимому снижению уровня iNOS в сравнении с диетой с ОМПО без ГТ. В обеих группах мышей, находившихся на питании с ОМПО, уровни iNOS, TNF- α и активация p38 MAPK были снижены, тогда как уровень противовоспалительного цитокина IL-10 был значительно повышен [35]. В другом исследовании данных авторов индекс активности заболевания, пролиферация клеток, а также уровни экспрессии моноцитарного хемотаксического белка 1 (MCP-1), TNF- α , ЦОГ-2 и iNOS были значительно снижены у мышей, которые получали ОМПО [36]. В дальнейшем той же исследовательской группой проанализировано влияние НФ ОМПО на модель ЯК у мышей. Мыши были рандомизированы на три группы: получавшие подсолнечное масло, ОМПО, подсолнечное масло, обогащенное НФ. Гистологическая картина и индекс активности заболевания были значительно лучше в группе на диете с ОМПО и в группе, получавшей подсолнечное масло, обогащенное НФ, в сравнении с группой, получавшей подсолнечное масло. В обеих группах было достигнуто значительное снижение уровней MCP-1 и TNF- α , iNOS, ЦОГ-2; наблюдалась сниженная экспрессия p38 MAPK, а экспрессия IkB была повышена [37].

Аналогичным образом в исследовании T. Takashima и соавт. продемонстрированы преимущества диеты с ОМПО в моделях DSS-индуцированного колита у крыс. У особей, получавших ОМПО, были снижены экспрессия воспалительных маркеров (транскрипционный фактор STAT3, ЦОГ-2 и iNOS) и уровень клеточной пролиферации. Кроме того, диета ОМПО повышала уровень каспазы-3 [38].

В исследовании M. Carriello и соавт. введение ОМПО приводило к улучшению морфологической картины кишечной стенки, меньшей потере массы тела, уменьшению ректального кровотечения и снижению уровней экспрессии генов IL-1 β , трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), IL-6 у мышей с DSS-индуцированным колитом [39].

Противовоспалительный эффект Ole, полученного из оливкового масла, и Ole, обогащенного наноструктурированными липидными носителями (НЛН), был изучен в моделях колита на мышах. Установлено, что Ole накапливался в воспаленной слизистой оболочке толстой кишки. Ole-НЛН показал свою эффективность в снижении секреции TNF- α , IL-6 и образования АФК [40].

Ректальное введение водного раствора, содержащего оливковое масло и ГТ, уменьшало тяжесть воспаления слизистой оболочки кишки на модели колита у крыс. При этом не выявлено развития побочных эффектов от данного метода терапии [41].

Исследования показали, что полифенолы ОМПО способствуют нормализации состава кишечной микрофлоры, обладая пребиотическими эффектами в отношении *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [14, 42, 43]. Ряд работ продемонстрировали, что потребление ОМПО повышает концентрацию *Bacteroides* spp., особенно *B. fragilis*, при этом препятствуя росту протеобактерий, *Firmicutes*, *Rikenella* и *Deferribacteres* [42, 44–46].

Однако не все проведенные исследования позволили подтвердить описанные преимущества от приема оливкового масла. Так, R.D.P. Nascimento и соавт. изучали воздействие ОМПО и льняного масла в моделях на мышах с DSS-индуцированным колитом и не обнаружили заметных преимуществ от употребления данных масел [47]. Аналогичным образом в исследовании E. Bigagli и соавт. прием ОМПО не влиял на такие признаки заболевания, как диарея, активность миелопероксидазы и повреждение слизистой оболочки [48].

В ряде исследований продемонстрировано положительное влияние MedDiet, важной составляющей которой является оливковое масло, на состояние кишечной микрофлоры у пациентов с ВЗК и модуляцию патогенеза и течения заболевания [49, 50]. Например, F. Chicco и соавт. проведено исследование на 142 пациентах с ВЗК (84 с ЯК и 58 с БК), которые соблюдали MedDiet в течение 6 мес. Соблюдение диеты показало улучшение антропометрических показателей, связанных с развитием метаболического синдрома, уменьшение стеатоза печени и улучшение показателей воспаления и активности заболевания среди пациентов с ВЗК [8]. Результаты исследования, проведенного E. Papada и соавт., установили связь между соблюдением MedDiet и улучшением качества жизни у пациентов с БК, а также снижением уровня фекального кальпротектина [9]. В работе L. Godny и соавт. у пациентов с ЯК после операции на кишечнике установлена взаимосвязь между высокой приверженностью к MedDiet и снижением уровня фекального кальпротектина. Авторы делают вывод, что соблюдение данной диеты может снизить воспалительный процесс в кишечнике [51]. Однако в исследовании J. Vrdoljak и соавт. среди пациентов с ВЗК в целом выявлена низкая приверженность MedDiet [52].

Современные данные о противовоспалительных и антиоксидантных эффектах полифенолов, входящих в состав оливкового масла, указывают на его потенциальную терапевтическую пользу в лечении хронических воспалительных заболеваний, таких как ВЗК [53–55]. Клинические исследования, оценивающие эффективность использования определенных компонентов MedDiet, таких как оливковое масло, в терапии пациентов с ВЗК, остаются на сегодняшний день единичными.

В перекрестном рандомизированном клиническом исследовании M. Morvaridi и соавт. было изучено влияние ОМПО и масла Canola (рапсовое масло) на течение ЯК. У пациентов наблюдалось статистически значимое снижение скорости оседания эритроцитов и С-реактивного белка после употребления ОМПО. Кроме того, потребление оливкового масла уменьшало такие симптомы заболевания, как метеоризм, запор, позывы к дефекации и чувство неполного опорожнения кишечника [53].

В рандомизированном контролируемом исследовании S. Martín-Peláez и соавт. был определен характер

изменений фекальной микробиоты через 3 нед ежедневного приема 25 мл ОМПО, обогащенного фенолами. Полученные результаты установили значимое увеличение в фекалиях количества *Bifidobacterium* и содержания ГТ. Кроме того, у пациентов были выявлены изменения в липидограмме с уменьшением количества окисленных липопротеинов низкой плотности [54].

В исследовании EPIC (Европейское проспективное исследование диеты и рака) обследована когорта из 25 639 человек. По результатам работы после 7–11 лет наблюдения было установлено, что употребление олеиновой кислоты является защитным фактором в отношении снижения риска заболеваемости ЯК. Исследование продемонстрировало дополнительные преимущества употребления в пищу оливкового масла с целью первичной профилактики ЯК [55].

Таким образом, общие эффекты употребления оливкового масла могут быть сведены к следующим категориям: противовоспалительное действие, которое заключается в подавлении провоспалительных сигнальных путей (уменьшение экспрессии ЦОГ-2, iNOS, p38 MAPK, а также сигнального пути NF-κB) и выработки цитокинов (TNF-α, IL-6); улучшение гистологических признаков воспаления в стенке кишки, нормализация биоразнообразия микробиоты кишечника. Многочисленные исследования, проведенные *in vitro* и в моделях на животных, демонстрируют механизмы, с помощью которых оливковое масло и его полифенолы оказывают свое противовоспалительное, антиоксидантное, иммуномодулирующее и противоопухолевое действие. На сегодняшний день клинические исследования, оценивающие эффективность диетотерапии с включением оливкового масла, проведенные

у пациентов с ВЗК, остаются немногочисленными, однако они показывают многообещающие результаты.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.И. Хавкин — анализ литературы, написание обзора.

А.В. Налетов — анализ литературы, написание обзора.

М.А. Мацынина — анализ литературы, написание обзора.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anatoly I. Khavkin — analysis, writing.

Andrew V. Nalyotov — analysis, writing.

Maria A. Matsynina — analysis, writing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А.И. Хавкин

<https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

А.В. Налетов

<https://orcid.org/0000-0002-4733-3262>

М.А. Мацынина

<https://orcid.org/0000-0001-6687-3494>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Хавкин А.И., Налетов А.В., Марченко Н.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей: современные достижения в диагностике и терапии // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2023. — Т. 33. — № 6. — С. 7–15. — doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-7-15> [Khavkin AI, Nalyotov AV, Marchenko NA. Inflammatory Bowel Diseases in Children: Modern Achievements in Diagnostics and Therapy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(6):7–15. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-7-15>]
2. Хавкин А.И., Налетов А.В., Федюлова Э.Н., Марченко Н.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей: алгоритмы диагностики и современные стратегии терапии // *Вопросы диетологии*. — 2023. — Т. 13. — № 3. — С. 32–43. — doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2023-3-32-42> [Khavkin AI, Nalyotov AV, Fedulova EN, Marchenko NA. Inflammatory bowel diseases in children: diagnostic algorithms and modern therapy strategies. *Voprosy dietologii = Nutrition*. 2023;13(3):32–42. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2023-3-32-42>]
3. Хавкин А.И., Налетов А.В., Марченко Н.А. Кишечная микробиота и микроРНК при воспалительных заболеваниях кишечника // *Вопросы диетологии*. — 2023. — Т. 13. — № 4. — С. 55–63. — doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2023-4-55-63> [Khavkin AI, Nalyotov AV, Marchenko NA. Intestinal microbiota and microRNA in inflammatory bowel diseases: review of current data and future research prospects. *Voprosy dietologii = Nutrition*. 2023; 13(4): 55–63. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2023-4-55-63>]
4. Хавкин А.И., Налетов А.В., Шумилов П.В. и др. Диетические аспекты лечения воспалительных заболеваний кишечника // *Вопросы детской диетологии*. — 2024. — Т. 22. — № 1. — С. 51–62. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2024-1-51-62> [Khavkin AI, Nalyotov AV, Shumilov PV, et al. Dietary aspects in the treatment of inflammatory bowel disease. *Voprosy detskoi dietologii = Pediatric Nutrition*. 2024;22(1):51–62. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2024-1-51-62>]

5. Cox SR, Lindsay JO, Fromentin S, et al. Effects of Low-FODMAP diet on symptoms, fecal microbiome, and markers of inflammation in patients with quiescent inflammatory bowel disease in a randomized trial. *Gastroenterology*. 2020;158(1):176–188.e7. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.09.024>
6. Bodini G, Zanella C, Crespi M, et al. A randomized, 6-wk trial of a low FODMAP diet in patients with inflammatory bowel disease. *Nutrition*. 2019;67–68:110542. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.06.023>
7. Schreiner P, Yilmaz B, Rossel JB, et al. Vegetarian or gluten-free diets in patients with inflammatory bowel disease are associated with lower psychological well-being and a different gut microbiota, but no beneficial effects on the course of the disease. *United Eur Gastroenterol J*. 2019;7(6):767–781. doi: <https://doi.org/10.1177/2050640619841249>
8. Chicco F, Magri S, Cingolani A, et al. Multidimensional impact of Mediterranean diet on IBD patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(1):1–9. doi: <https://doi.org/10.1093/ibd/izaa097>
9. Papada E, Amerikanou C, Forbes A, Kaliora AC. Adherence to Mediterranean diet in Crohn's disease. *Eur J Nutr*. 2020;59(3):1115–1121. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-019-01972-z>
10. Tosti V, Bertozzi B, Fontana L. Health benefits of the Mediterranean Diet: metabolic and molecular mechanisms. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018;73(3):318–326. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/glx227>
11. Mattioli AV, Palmiero P, Manfrini O, et al. Mediterranean diet impact on cardiovascular diseases: A narrative review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2017;18(12):925–935. doi: <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000573>
12. De Santis S, Cariello M, Piccinin E, et al. Extra virgin olive oil: lesson from nutrigenomics. *Nutrients*. 2019;11(9):2085. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11092085>
13. Blekas G, Tsimidou M, Boskou D. Olive oil composition. In: *Olive Oil*. Urbana, IL, USA: AOCS Press; 2006.
14. Corona G, Tzounis X, Dessì MA, et al. The fate of olive oil polyphenols in the gastrointestinal tract: Implications of

- gastric and colonic microflora-dependent biotransformation. *Free Radic Res.* 2006;40(6):647–658. doi: <https://doi.org/10.1080/10715760500373000>
15. Menicacci B, Cipriani C, Margheri F, et al. Modulation of the senescence-associated inflammatory phenotype in human fibroblasts by olive phenols. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11):2275. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18112275>
16. Karković Marković A, Torić J, Barbarić M, Jakobišić Brala C. Hydroxytyrosol, tyrosol and derivatives and their potential effects on human health. *Molecules.* 2019;24(10):2001. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules24102001>
17. Deiana M, Serra G, Corona G. Modulation of intestinal epithelium homeostasis by extra virgin olive oil phenolic compounds. *Food Funct.* 2018;9(8):4085–4099. doi: <https://doi.org/10.1039/c8fo00354h>
18. Шрайнер Е.В., Хавкин А.И., Новикова М.С. и др. Современные стратегии и перспективы лечения язвенного колита // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2023. — № 1. — С. 149–157. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-149-157> [Shrayner EV, Khavkin AI, Novikova MS, et al. Modern strategies and prospects for the treatment of ulcerative colitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2023;(1):149–157. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-149-157>]
19. Яблокова Е.А., Джабаров А.К., Лохматов М.М. и др. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника у детей // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2023. — № 1. — С. 165–177. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-165-177> [Yablokova EA, Dzhabarova AK, Lokhmato MM, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases in children, a modern view of the problem. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2023;(1):165–177. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-165-177>]
20. Cardeno A, Sanchez-Hidalgo M, Aparicio-Soto M, Alarcón-De-La-Lastra C. Unsaponifiable fraction from extra virgin olive oil inhibits the inflammatory response in LPS-activated murine macrophages. *Food Chem.* 2014;147:117–123. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.09.117>
21. Cárdeno A, Magnusson M, Strid H, et al. The unsaponifiable fraction of extra virgin olive oil promotes apoptosis and attenuates activation and homing properties of T cells from patients with inflammatory bowel disease. *Food Chem.* 2014;161:353–360. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.04.016>
22. Serra G, Incanì A, Serrelli G, et al. Olive oil polyphenols reduce oxysterols-induced redox imbalance and pro-inflammatory response in intestinal cells. *Redox Biol.* 2018;17:348–354. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.05.006>
23. Serra G, Deiana M, Spencer JPE, Corona G. Olive oil phenolics prevent oxysterol-induced proinflammatory cytokine secretion and reactive oxygen species production in human peripheral blood mononuclear cells, through modulation of p38 and JNK pathways. *Mol Nutr Food Res.* 2017;61(12):1700283. doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700283>
24. Chiesi C, Fernandez-Blanco C, Cossignani L, et al. Alternariol-induced cytotoxicity in Caco-2 cells. Protective effect of the phenolic fraction from virgin olive oil. *Toxicon.* 2015;93:103–111. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2014.11.230>
25. Muto E, Dell'Agli M, Sangiovanni E, et al. Olive oil phenolic extract regulates interleukin-8 expression by transcriptional and posttranscriptional mechanisms in Caco-2 cells. *Mol Nutr Food Res.* 2015;59(6):1217–1221. doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201400800>
26. Serrelli G, Melis MP, Corona G, Deiana M. Modulation of LPS-induced nitric oxide production in intestinal cells by hydroxytyrosol and tyrosol metabolites: Insight into the mechanism of action. *Food Chem Toxicol.* 2019;125:520–527. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.01.039>
27. Di Nunzio M, Picone G, Pasini F, et al. Olive oil industry by-products. Effects of a polyphenol-rich extract on the metabolome and response to inflammation in cultured intestinal cell. *Food Res Int.* 2018;113:392–400. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.07.025>
28. Borges TH, Cabrera-Vique C, Seiquer I. Antioxidant properties of chemical extracts and bioaccessible fractions obtained from six Spanish monovarietal extra virgin olive oils: Assays in Caco-2 cells. *Food Funct.* 2015;6(7):2375–2383. doi: <https://doi.org/10.1039/c5fo00529a>
29. Guina T, Deiana M, Calfapietra S, et al. The role of p38 MAPK in the induction of intestinal inflammation by dietary oxysterols: Modulation by wine phenolics. *Food Funct.* 2015;6(4):1218–1228. doi: <https://doi.org/10.1039/c4fo01116c>
30. Mateos R, Caro GP, Bacon JR, et al. Anticancer activity of olive oil hydroxytyrosyl acetate in human adenocarcinoma Caco-2 cells. *J Agric Food Chem.* 2013;61(13):3264–3269. doi: <https://doi.org/10.1021/jf305158q>
31. Lopez de las Hazas MC, Piñol C, Macià A, Motilva MJ. Hydroxytyrosol and the colonic metabolites derived from virgin olive oil intake induce cell cycle arrest and apoptosis in colon cancer cells. *J Agric Food Chem.* 2017;65(31):6467–6476. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b04933>
32. LaRussa T, Oliverio M, Suraci E, et al. Oleuropein Decreases Cyclooxygenase-2 and Interleukin-17 Expression and Attenuates Inflammatory Damage in Colonic Samples from Ulcerative Colitis Patients. *Nutrients.* 2017;9(4):391. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9040391>
33. Vezza T, Algeri F, Rodríguez-Nogales A, et al. Immunomodulatory properties of Olea europaea leaf extract in intestinal inflammation. *Mol Nutr Food Res.* 2017;61(10):1601066. doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201601066>
34. Kondreddy VKR, Naidu KA. Oleic acid, hydroxytyrosol and n-3 fatty acids collectively modulate colitis through reduction of oxidative stress and IL-8 synthesis; in vitro and in vivo studies. *Int Immunopharmacol.* 2016;35:29–42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.03.019>
35. Sánchez-Fidalgo S, Sánchez De Ibarguen L, Cárdeno A, Alarcon De La Lastra C. Influence of extra virgin olive oil diet enriched with hydroxytyrosol in a chronic DSS colitis model. *Eur J Nutr.* 2011;51(4):497–506. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-011-0235-y>
36. Sánchez-Fidalgo S, Cárdeno A, Hidalgo MS, et al. Dietary extra virgin olive oil polyphenols supplementation modulates DSS-induced chronic colitis in mice. *J Nutr Biochem.* 2013;24(7):1401–1413. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.11.008>
37. Sánchez-Fidalgo S, Cárdeno A, Hidalgo MS, et al. Dietary unsaponifiable fraction from extra virgin olive oil supplementation attenuates acute ulcerative colitis in mice. *Eur J Pharm Sci.* 2013;48(3):572–581. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2012.12.004>
38. Takashima T, Sakata Y, Iwakiri R, et al. Feeding with olive oil attenuates inflammation in dextran sulfate sodium-induced colitis in rat. *J Nutr Biochem.* 2014;25(2):186–192. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.10.005>
39. Cariello M, Contursi A, Gadaleta RM, et al. Extra-virgin olive oil from Apulian Cultivars and intestinal inflammation. *Nutrients.* 2020;12(4):1084. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12041084>
40. Huguet-Casquero A, Xu Y, Gainza E, et al. Oral delivery of oleuropein-loaded lipid nanocarriers alleviates inflammation and oxidative stress in acute colitis. *Int J Pharm.* 2020;586:119515. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119515>
41. Voltes A, Bermúdez A, Rodríguez-Gutiérrez G, et al. Antiinflammatory local effect of hydroxytyrosol combined with pectin-alginate and olive oil on trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in wistar rats. *J Invest Surg.* 2020;33(1):8–14. doi: <https://doi.org/10.1080/08941939.2018.1469697>
42. Marcelino G, Hiane PA, Freitas KDC, et al. Effects of olive oil and its minor components on cardiovascular diseases, inflammation, and gut microbiota. *Nutrients.* 2019;11(8):1826. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11081826>
43. Skrypnik K, Bogdański P, Łoniewski I, et al. Effect of probiotic supplementation on liver function and lipid status in rats. *Acta Sci Pol Technol Aliment.* 2015;17(2):185–192. doi: <https://doi.org/10.17306/J.AFS.0554>
44. Liu Z, Wang N, Ma Y, Wen D. Hydroxytyrosol improves obesity and insulin resistance by modulating gut microbiota in high-fat diet-induced obese mice. *Front Microbiol.* 2019;10:390. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00390>
45. Millman J, Okamoto S, Kimura A, et al. Metabolically and immunologically beneficial impact of extra virgin olive and flaxseed oils on composition of gut microbiota in mice. *Eur J Nutr.* 2020;59(6):2411–2425. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02088-0>

46. Farràs M, Martinez-Gili L, Portune K, et al. Modulation of the gut microbiota by olive oil phenolic compounds: implications for lipid metabolism, immune system, and obesity. *Nutrients*. 2020;12(8):2200. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12082200>

47. do Nascimento RDP, Lima AV, Oyama LM, et al. Extra virgin olive oil and flaxseed oil have no preventive effects on DSS-induced acute ulcerative colitis. *Nutrients*. 2020;74:110731. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110731>

48. Bigagli E, Toti S, Lodovici M, et al. Dietary extra-virgin olive oil polyphenols do not attenuate colon inflammation in transgenic HLAB-27 rats but exert hypocholesterolemic effects through the modulation of HMGR and PPAR-α gene expression in the liver. *Lifestyle Genom*. 2018;11(2):99–108. doi: <https://doi.org/10.1159/000495516>

49. Daniel K, Vitetta L, Singh MAF. Effects of olives and their constituents on the expression of ulcerative colitis: A systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2021;127(8):1153–1171. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114521001999>

50. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*. 2016;65(11):1812–1821. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309957>

51. Godny L, Reshef L, Pfeffer-Gik T, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with decreased fecal calprotectin in patients with ulcerative colitis after pouch surgery. *Eur J Nutr*. 2020;59(7):3183–3190. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02158-3>

52. Vrdoljak J, Viločić M, Živković PM, et al. Mediterranean diet adherence and dietary attitudes in patients with inflammatory bowel disease. *Nutrients*. 2020;12(11):3429. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12113429>

53. Morvaridi M, Jafarirad S, Seyedian SS, et al. The effects of extra virgin olive oil and canola oil on inflammatory markers and gastrointestinal symptoms in patients with ulcerative colitis. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(6):891–899. doi: <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0549-z>

54. Martín-Peláez S, Mosele JI, Pizarro N, et al. Effect of virgin olive oil and thyme phenolic compounds on blood lipid profile: Implications of human gut microbiota. *Eur J Nutr*. 2015;56(1):119–131. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-015-1063-2>

55. de Silva PS, Luben R, Shrestha SS, et al. Dietary arachidonic and oleic acid intake in ulcerative colitis etiology: A prospective cohort study using 7-day food diaries. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(1):11–18. doi: <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328365c372>

Статья поступила: 24.03.2024, принята к печати: 16.06.2024
The article was submitted 24.03.2024, accepted for publication 16.06.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор [**Anatoly I. Khavkin**, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 62 [**address:** 62, Bolshaya Serpukhovskaya Str., Moscow, 115093, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 237-02-23; **e-mail:** gastropedclin@gmail.com; **e-Library SPIN:** 6070-9473

Налетов Андрей Васильевич, д.м.н., профессор [**Andrew V. Nalyotov**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** nalyotov-a@mail.ru

Мацынина Мария Александровна, к.м.н. [**Maria A. Matsynina**, MD, PhD]; **e-mail:** m.matsynina@gmail.com