

Биофенолы оливкового дерева при воспалительном заболевании ВЗК: когда горькое лучше

[Тициана Ларусса](#) , [Мария Именео](#) и [Франческо Луцца](#) *

[Информация об авторе](#) [Примечания к статье](#) [Информация об авторских правах и лицензии](#) [Отказ от ответственности](#)

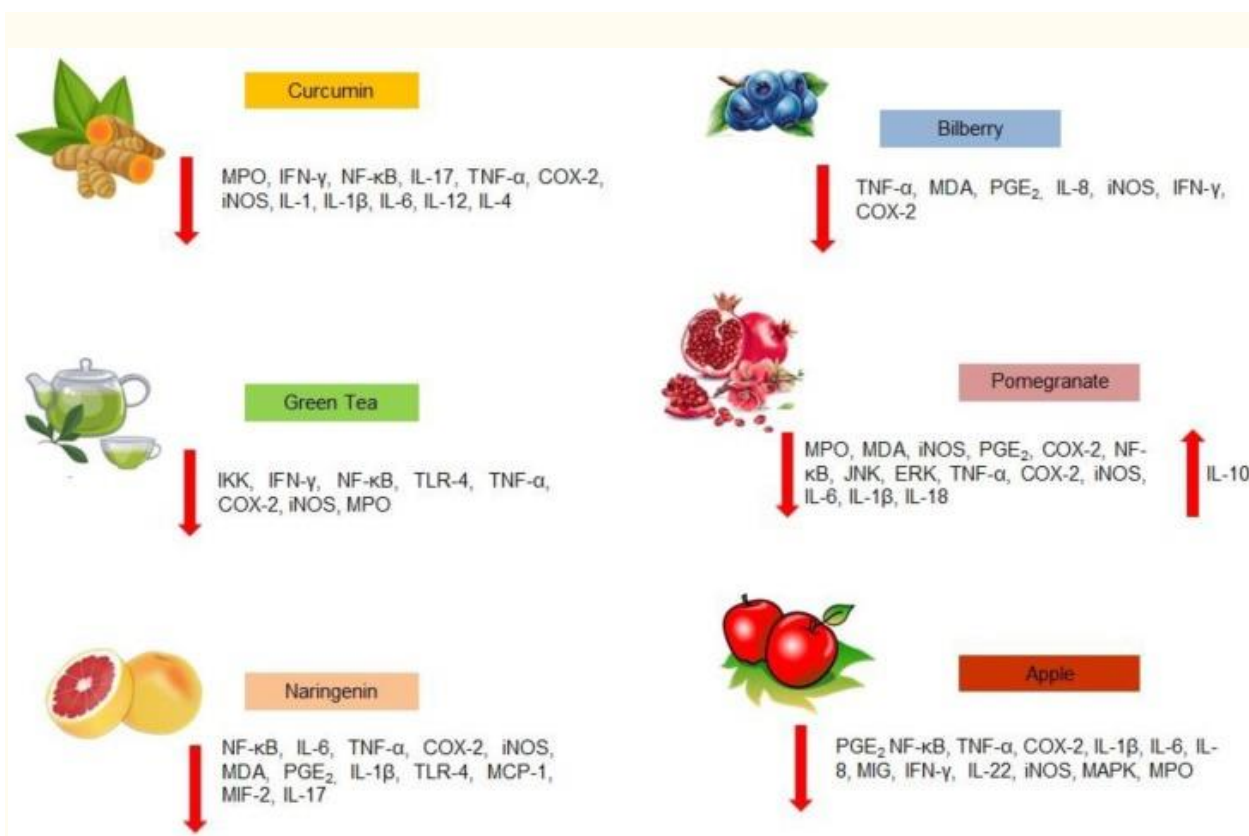
Аннотация

1. Введение

Воспалительное заболевание кишечника - это группа длительных идиопатических заболеваний, характеризующихся хроническим воспалительным процессом, затрагивающим желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Как иммунологическая дисрегуляция, так и факторы окружающей среды играют ключевую роль в патогенезе заболевания. Основные типы ВЗК представлены язвенным колитом (ЯК), поражающим толстую кишку (ободочную кишку), и болезнью Крона (БК), которая может поражать любой отдел желудочно-кишечного тракта, в то время как атипичные формы распознаются как коллагенозный колит и неопределенный колит. [1]. Признаки и симптомы включают боль в животе, диарею, ректальное кровотечение, потерю веса, лихорадку и утомляемость, в то время как образование стриктуры, абсцессы и свищи являются частыми осложнениями [2]. Внекишечные проявления, такие как поражение костей и кожи, могут сопровождать течение ВЗК и часто являются первым признаком заболевания [3]. Кроме того, пациенты с ВЗК подвержены повышенному риску колоректального рака, в основном в зависимости от продолжительности и степени заболевания [4]. По эпидемиологическим данным, более миллиона человек в США и два миллиона человек в Европе страдают от ВЗК [5]. Аминосалицилаты, кортикостероиды, антибиотики, иммуномодуляторы и биологические препараты представляют собой широкий спектр медицинских препаратов, доступных в настоящее время для лечения ВЗК. Тем не менее, ограниченная эффективность и нежелательные побочные эффекты сильно ограничивают эти лечебные стратегии [6]. В последние десятилетия исследовательские усилия в области ВЗК были ориентированы на дополнительные и альтернативные лекарства, и несколько нутрицевтиков показали многообещающие результаты в модуляции воспаления кишечника при одновременном улучшении симптомов [7].

Биофенолы из фруктов и овощей считаются наиболее распространенным источником антиоксидантов в рационе человека. Зеленый чай, биофенолы граната и яблока, куркумин, антоцианин черники и нарингенин продемонстрировали интересные терапевтические эффекты при ВЗК, действуя посредством подавления воспалительных путей и усиления антиоксидантной защиты (фигура 1) [8 , 9 , 10]. Соответственно, большое количество фенольных соединений, присутствующих в оливковом дереве (*Olea europaea* L.), составляет основу их признанного благотворного воздействия на здоровье человека [11]. Антиоксидантные, противовоспалительные, кардиозащитные, гипохолестеринемические и гипогликемические свойства, проявляемые биофенолами оливкового дерева, были продемонстрированы на людях и на животных моделях, а недавно фенольная фракция из оливковых листьев и плодов показала их потенциальное применение при воспалительных процессах кишечника [12]. После представления взаимосвязи между биофенолами оливкового дерева и воспалением, этот обзор направлен на изучение эффективности фенольной фракции оливковых деревьев при воспалении кишечника, с

акцентом на наиболее изученные соединения и описанием преимуществ, которые могут быть получены от их использования в условиях IBD.



фигура 1

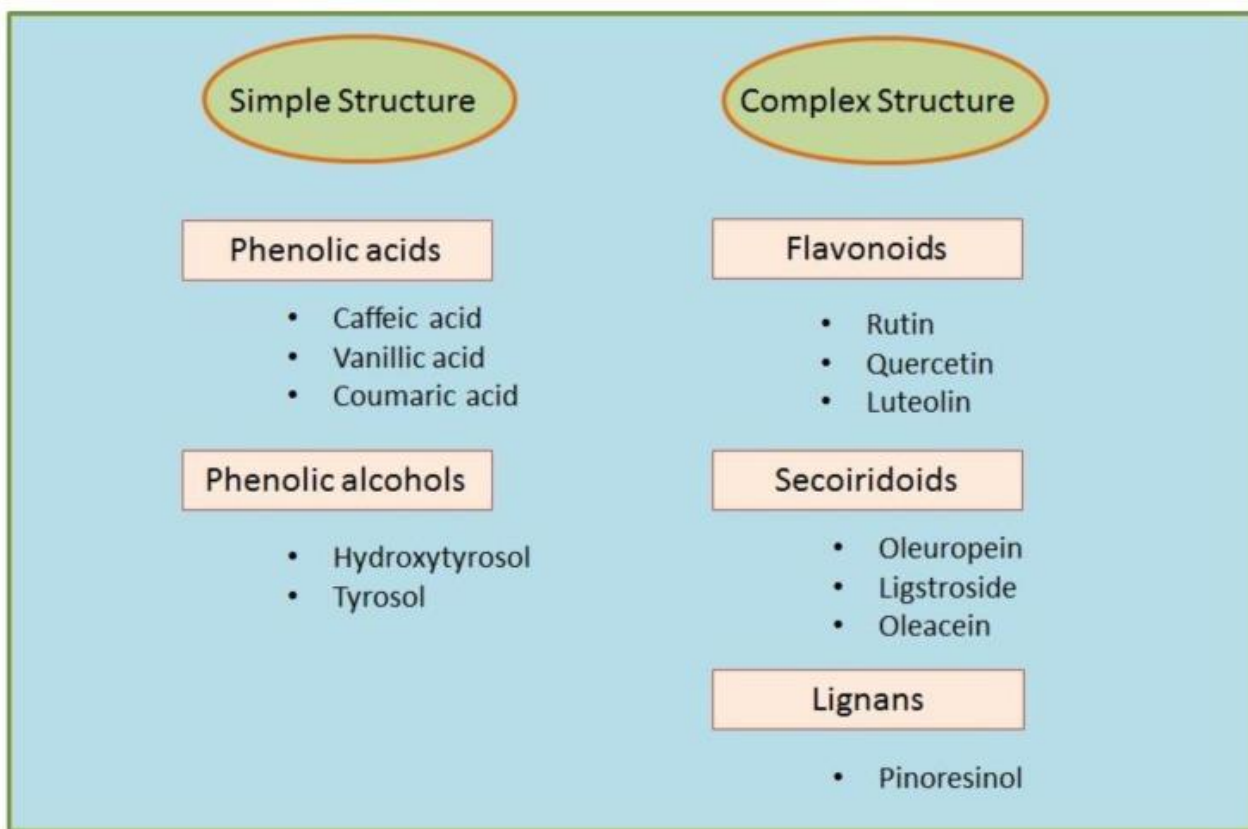
Молекулярные механизмы большинства исследованных биофенолов растительного происхождения (кроме оливковых), потенциально участвующих в лечении воспалительных заболеваний кишечника. Красные стрелки вверх указывают на увеличение, а красные стрелки вниз указывают на уменьшение. МПО: миелопероксидаза; IFN- γ : интерферон-гамма; NF- κ B: ядерный фактор, усиливающий легкую каппа-цепь активированных В-клеток; MDA: малоновый диальдегид; PGE₂: Простагландин E₂; TLR-4: толл-подобный рецептор-4; ИЛ: интерлейкин; TNF- α : фактор некроза опухоли-альфа; ЦОГ-2: циклооксигеназа-2; IKK: I киназа каппа В; iNOS: индуцибельная синтаза оксида азота; JNK: N-концевая киназа с-Jun; ERK: киназы, регулируемые внеклеточными сигналами; MIF-2: фактор-2 ингибирования миграции макрофагов; MCP-1: хемоаттрактантный белок-1 моноцитов; MAPK: митоген-активированная протеинкиназа; MIG: монокин, индуцированный гамма-интерфероном.

[Перейти к:](#)

2. Биофенолы оливкового дерева и воспалительные заболевания.

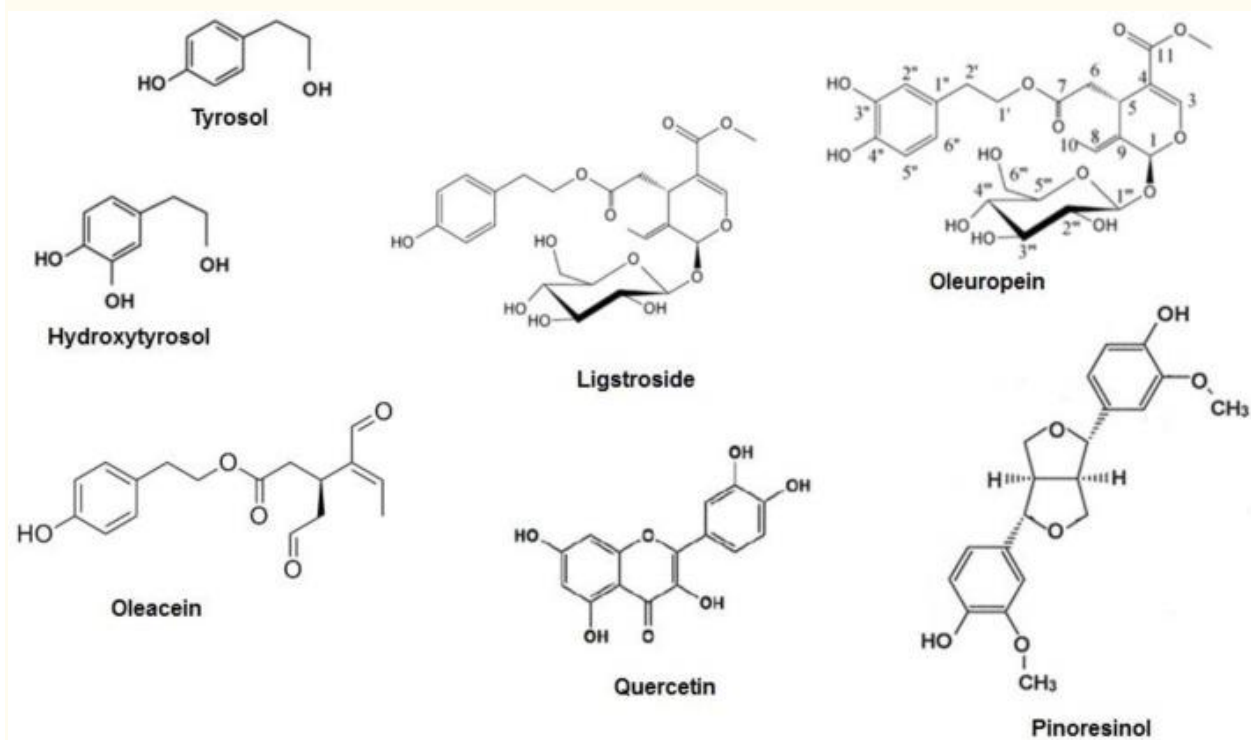
Основным продуктом, получаемым из оливкового дерева, является оливковое масло, которое получают из фруктов и составляет большую часть антиоксидантной активности, присущей средиземноморской диете [13]. Считается, что оливковые листья представляют собой смесь листьев и ветвей, полученную в результате обрезки деревьев, а также в процессе очистки и сбора плодов [14]. Помимо фруктов, листья оливы содержат большое количество биофенолов, которые можно извлечь с помощью специальных методов обработки [15]. Это означает, что потребители могут получить доступ к одному из наиболее полезных компонентов оливкового масла без необходимости употреблять его чрезмерное количество, тем самым ограничивая потребление калорий, которое все еще содержится в масле [16]. Среди биофенолов оливкового дерева есть молекулы как с

простой структурой, такие как фенольные кислоты и фенольные спирты, так и со сложной структурой, такие как флавоноиды, секоиридоиды и лигнаны ([рис 2 \[17 \]](#) и [Рисунок 3 \[18 \]](#)). Олеуропеин, который в основном отвечает за горький вкус оливковых плодов, и лигистрозид являются наиболее распространенными секоиридоидными соединениями в зеленых косточках оливковых [[19](#)]. Модуляция воспалительных путей за счет снижения уровня интерлейкина (IL) -6, циклооксигеназы (ЦОГ) -2 и металлопротеиназы была предложена в качестве важного механизма, лежащего в основе положительного воздействия фенолов оливкового масла [[20](#)]. В моноцитах и макрофагах, полученных из моноцитов здоровых добровольцев, фенольная фракция оливкового масла первого отжима (EVOO) снижает экспрессию индуцируемого оксида азота (iNOS), гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR) - γ , и Toll-подобного рецептора (TLR) -4 [[21](#)]. Олеуропеин отвечает за основную противовоспалительную активность экстракта листьев оливы и, наряду с его производным гидрокситирозолом, является наиболее изученным соединением [[22](#)]. На посттравматическое воспаление у крыс с повреждениями спинного мозга положительно влияет лечение олеуропеином, который снижает экспрессию фактора некроза опухоли (TNF) - α , IL-1 β , iNOS и ЦОГ-2 [[23](#)]. Недавно гастропротекторное действие олеуропеина было продемонстрировано на модели язвы желудка, вызванной индометацином [[24](#)]. Гидрокситирозол продемонстрировал соответствующее противовоспалительное действие как *in vitro* - за счет ослабления провоспалительных агентов iNOS, ЦОГ-2 и TNF- α в клетках человеческого моноцитарного белка Тамм-Хорсфалла (THP) -1, пораженных липополисахаридами (LPS) — и на животных моделях воспаления, где было обнаружено снижение экспрессии TNF- α и IL-1 β [[25](#)]. Олеокантал, секоиридоид, полученный из лигистрозида и ответственный за ощущение жжения, возникающее на уровне глотки после проглатывания, продемонстрировал противовоспалительный профиль, подобный ибупрофену, благодаря своей способности ингибировать ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [[26](#)]. В совокупности данные показывают, что нутрицевтические свойства оливковых биофенолов в значительной степени направлены на противовоспалительный профиль, что позволяет предположить, что эти биологически активные соединения могут помочь при лечении широкого спектра хронических воспалительных заболеваний [[27](#)]; [Рисунок 4](#).



[Рисунок 2](#)

Классификация биофенолов оливкового дерева и наиболее представительных соединений.



[Рисунок 3](#)

Химическая структура основных фенольных соединений оливкового дерева (адаптировано из [18]).

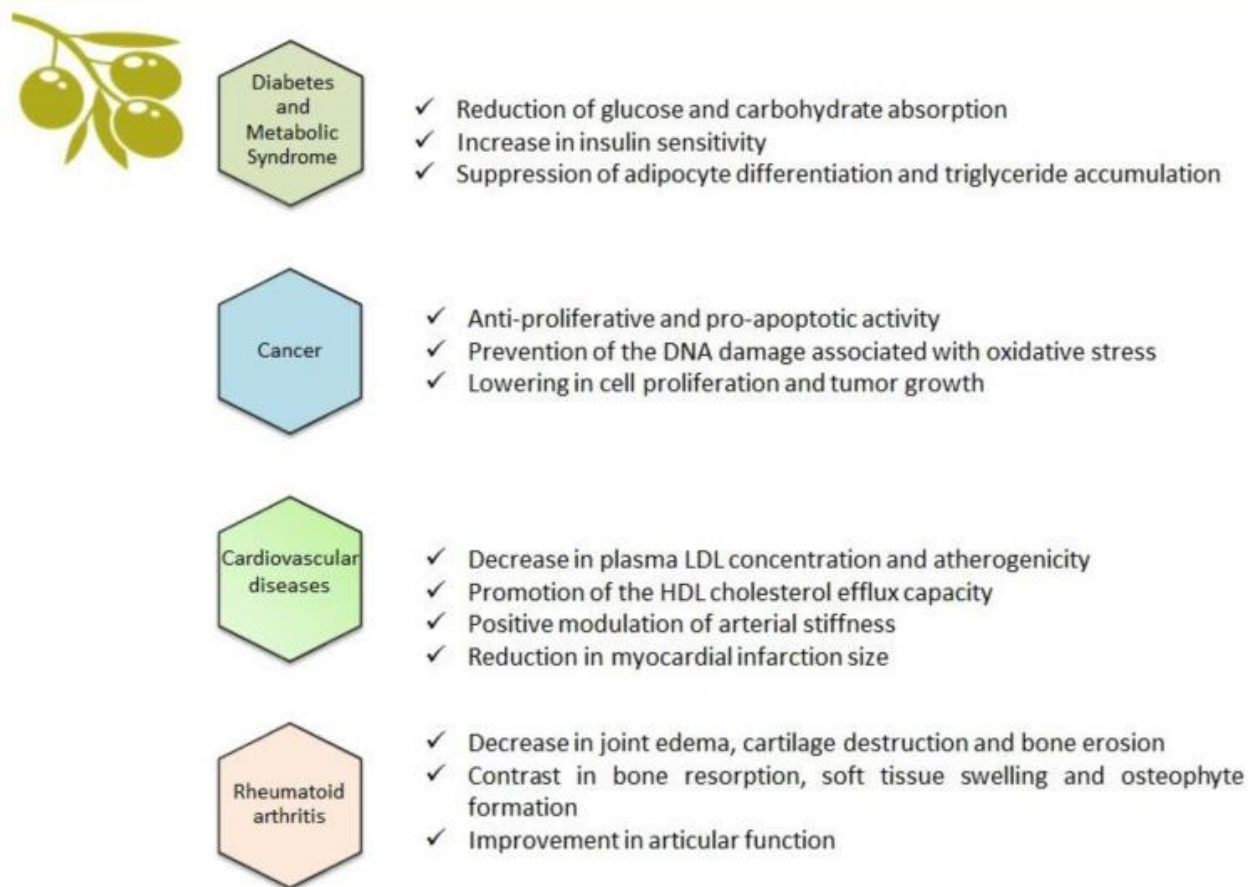


Рисунок 4

Хронические воспалительные заболевания, при которых оливковые биофенолы проявили полезные свойства.

3. Диабет и метаболический синдром.

Центральное ожирение и инсулинорезистентность считаются общими факторами, лежащими в основе диабета и метаболического синдрома, а также связаны с хроническим воспалительным состоянием [28]. На молекулярном уровне ключевые биофенолы из плодов и листьев оливок, такие как олеуропеин и гидрокситирозол, показали способность модулировать воспаление и окислительное повреждение, вызванное цитокинами, снижая всасывание глюкозы и углеводов, а также повышая чувствительность к инсулину и экспрессию связанных генов. Поэтому они предлагают многообещающие результаты в профилактике и лечении диабета 2 типа [29]. In vitro дифференцировка адипоцитов и накопление триглицеридов подавляются олеуропеином и гидрокситирозолом в зависимости от дозы [30]. У мышей были зарегистрированы защитные эффекты олеацеина, одного из самых распространенных секоиридоидов в EVOO. После 5 недель лечения 20 мг / кг олеацеина у животных наблюдалось значительное улучшение инсулинозависимого метаболизма глюкозы и липидов. Кроме того, хотя гистология печени была изменена у мышей, получавших только диету с высоким содержанием жиров, когда животные получали олеацеин, она оставалась аналогичной контрольной группе, получавшей нормокалорийную диету [31]. Что касается исследований на людях, у здоровых добровольцев, которые употребляли экстракт листьев оливы, содержащий олеуропеин и

гидрокситирозол, было выявлено улучшение функции сосудов и снижение воспалительных цитокинов [32]. Соответственно, в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании добавление 51,1 мг олеуропеина и 9,7 мг гидрокситирозола в день улучшало чувствительность к инсулину у мужчин среднего возраста с избыточным весом [33].

4. Рак

Растущее количество данных расширяет представление о том, что хроническое воспаление играет важную роль в развитии и прогрессировании опухоли [34]. Несколько исследований, проведенных на моделях раковых клеток, продемонстрировали антипролиферативную и проапоптотическую активность оливковых биофенолов, лежащие в основе механизмы которой различаются в зависимости от типа клеток [35 , 36]. Фенольный экстракт оливковых листьев индуцировал апоптоз в раковых клетках толстой кишки человека за счет активации каспазы-3, -7 и -9, стимулирования стресса эндоплазматического ретикулума, вызванного активными формами кислорода (АФК), и увеличения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , что приводит к дисфункции митохондрий [37]. Потенциальная противоопухолевая активность пинорезинола была исследована на клетках рака груди, и результаты подтверждают его цитотоксические, антипролиферативные свойства, а также предотвращение повреждения ДНК, связанного с окислительным стрессом [38]. В опухолевых клеточных линиях толстой кишки гидрокситирозол снижает пролиферацию клеток и рост опухоли за счет ингибирования экспрессии рецепторов эпидермального фактора роста [39]. Аналогичным образом фенольный экстракт оливы проявил антипролиферативную активность в отношении клеток рака мочевого пузыря, а также синергетический эффект при использовании в сочетании с противоопухолевыми препаратами митомицином и паклитакселом [40]. Противораковые свойства секоиридоидной фракции оливковых деревьев были задокументированы как в моделях рака на животных, так и в исследованиях на людях, что подтверждает ее способность противодействовать процессу канцерогенеза как в фазе инициации, так и в фазе стимулирования / прогрессирования, а также ее защиту от повреждения ДНК [41].

5. Сердечно-сосудистые заболевания

Потребление оливкового масла с высоким содержанием полифенолов снижает как концентрацию липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в плазме, так и атерогенность у здоровых добровольцев, одновременно способствуя оттоку холестерина из липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), который представляет собой основную антиатерогенную функцию [42 , 43]. Экстракт оливковых листьев, содержащий олеуропеин, гидрокситирозол, вербаскозид, лютеолин и кверцетин, показал защитную способность на модели окислительного повреждения кардиомиоцитов крысы [44]. На животной модели ишемии / реперфузии миокарда размер инфаркта миокарда был уменьшен у крыс, получавших олеуропеин [45]. Подавление продукции iNOS, по-видимому, является механизмом, с помощью которого олеуропеин защищает от хронической кардиомиопатии, индуцированной доксорубицином [46]. Двести здоровых добровольцев прошли оценку уровня липидов плазмы и окислительного повреждения после ежедневного приема оливкового масла с высоким содержанием фенолов в 3-недельном рандомизированном перекрестном контролируемом исследовании [47]. Последующие рандомизированные контролируемые исследования выявили гипотензивное и гипوليлипемическое действие экстракта листьев оливы, богатого фенолами, у людей, в частности, благодаря секоиридоидной фракции, которая способна положительно влиять на жесткость артерий и воспалительный профиль сосудов [32 , 48]. Благоприятные эффекты экстрактов оливкового дерева были исследованы также в отношении факторов, связанных с тромбозом, таких как агрегация тромбоцитов, фибринолиз и гемостаз, которые тесно связаны с сердечно-

сосудистыми заболеваниями [49]. Исследование CORonary Diet Intervention с оливковым маслом и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (исследование CORDIOPREV) подтвердило положительное влияние диеты, богатой EVOO, на частоту сердечно-сосудистых событий у субъектов с подтвержденной ишемической болезнью сердца в течение 7-летнего периода наблюдения [50].

6. Ревматоидный артрит.

Положительная связь между потреблением фенольной фракции EVOO и улучшением показателей ревматоидного артрита (РА) в основном наблюдалась у мышей. В экспериментальных моделях РА у животных наблюдалось уменьшение отека суставов, разрушения хрящей и эрозии костей, а также снижение уровней провоспалительных цитокинов, простагландина E2 и экспрессии ЦОГ-2 в суставе после диетического лечения экстрактом полифенола EVOO [51]. Точно так же рафинированное оливковое масло с добавкой гидрокситирозола вызывало значительное уменьшение отека лапы, резорбции костей, отека мягких тканей и образования остеофитов, улучшая суставную функцию у леченных животных [52]. В той же животной модели индуцированного коллагеном артрита добавление гидрокситирозола в рацион значительно предотвращало развитие артрита, снижая уровень белка хрящевого матрикса, уровни металлопротеиназы-3 и уровни провоспалительных цитокинов TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6 и IL-17A [53]. Препарат гидрокситирозола для местного применения был успешно использован у крыс с полиартритом, вызванным адьювантом Фрейнда, у которых после трансдермального применения соединения были выявлены пониженные показатели артрита, окружность лапы и лодыжки, а также уровень сывороточного IL-6 [54]. Исследования *in vitro* подтверждают антиартритный эффект фенольного экстракта из оливковых листьев, особенно олеуропеина, на синовиальные фибробласты, сильная гиперпролиферация которых при РА отвечает за выработку медиаторов воспаления с последующим прогрессирующим разрушением матрикса, разрушением хряща и эрозией костей. [55 , 56]. У людей сухой оливковый лист вводили перорально пациентам с РА в дополнение к стандартной терапии метотрексатом в исследовании, в котором рассматриваются пациенты с длительным лечением и пациенты на ранней стадии по сравнению с контрольной группой, получающей только метотрексат [57]. Интересно, что у пациентов на ранней стадии заболевания наблюдалось снижение уровня провоспалительного ИЛ-6 и повреждения ДНК, а также восстановление окислительного баланса, что свидетельствует о потенциальной модулирующей роли на ранней стадии заболевания. В рандомизированном контролируемом 16-недельном клиническом исследовании изучалась дополнительная польза препарата, содержащего оливковое масло, инжир и оливки, у пациентов с РА, лечившихся противоревматическими препаратами, модифицирующими течение заболевания (DMARD). Это показало тенденцию к улучшению общей оценки пациентов в группе вмешательства по сравнению с группой, принимавшей только БПВП [58], хотя и не было значительным - возможно, из-за короткого периода лечения.

7. Биофенолы оливкового дерева и воспаление кишечника.

7.1. Исследования фундаментальных наук

На молекулярном уровне было показано, что биофенолы EVOO способны модулировать окислительный, воспалительный и иммунный статус в слое кишечного эпителия [59]. Недавние результаты в клеточной модели воспаления кишечника, полученные с использованием линий кишечных клеток человека (Caco-2), показали, что добавление богатого полифенолами оливкового масла значительно снижает секрецию основного провоспалительного цитокина, IL-8, как в базальных, так и в апикальных клетках. и воспаленное состояние [60]. В клетках того же типа прооксидантные и провоспалительные

эффекты смеси диетических оксистерпинов нейтрализовались предварительной обработкой фенольным экстрактом оливкового происхождения, частично за счет модуляции пути активации NF-κB [61]. Гидрокситирозол показал способность уменьшать вызванный акриламидом окислительный стресс в клетках Caco-2 за счет уменьшения образования АФК, восстановления антиоксидантной защиты и снижения активности каспазы-3 [62]. Недавно было обнаружено, что фенольная фракция, полученная из определенного итальянского сорта оливок, участвует в восстановлении потери целостности эпителия и восстановлении окислительного повреждения мембраны после индуцированного перекисного стресса в энтероцитоподобных клетках [63]. В поисках молекулярных механизмов, участвующих в этих многообещающих противовоспалительных действиях, Muto E et al продемонстрировали, что фенольный экстракт EVOO ингибирует LPS-индуцированную секрецию IL-8 путем вмешательства в передачу сигналов NF-κB и путь MAPK p38 в клетках Caco-2 [64]. Авторы продемонстрировали, что, помимо регуляции транскрипции генов, фенолы оливкового масла влияют на стабильность мРНК, что позволяет предположить, что биофенолы оливкового происхождения могут действовать как на транскрипционном, так и на посттранскрипционном уровнях в эпителиальных клетках кишечника.

Недавно олеуропеин был изучен в биоптатах толстой кишки человека, взятых у пациентов с ЯК и выращенных в соответствии с моделью органной культуры *ex vivo*. Как в белковых экстрактах, так и в супернатантах из биоптатов толстой кишки, которые были заражены олеуропеином, было зарегистрировано значительное снижение уровней IL-17, которое, как было обнаружено, повышено в слизистой оболочке толстой кишки и сыворотке пациентов с ЯК. Кроме того, обработка образцов биопсии олеуропеином привела к восстановлению типичных микроскопических повреждений ЯК с сильным уменьшением воспалительного инфильтрата, исчезновением фокальных абсцессов крипты / крипт и восстановлением мучин-образующих бокаловидных клеток. Эти результаты, вероятно, были получены за счет модуляции субпопуляций CD3 + и CD4 + Т-лимфоцитных клеток, [65].

В другом интересном исследовании оценивали иммуномодулирующие свойства экстракта листьев оливы, содержащего более 80% олеуропеина, в культурах органов *ex vivo* эксплантатов слизистой оболочки пациентов с БК [66]. Авторы измерили экспрессию провоспалительных цитокинов через 24 часа лечения, сообщая о снижении уровней мРНК IL-1, IL-6 и IL-8 и, следовательно, подтверждая участие экстракта листьев оливы в улучшении воспалительной среды кишечника.

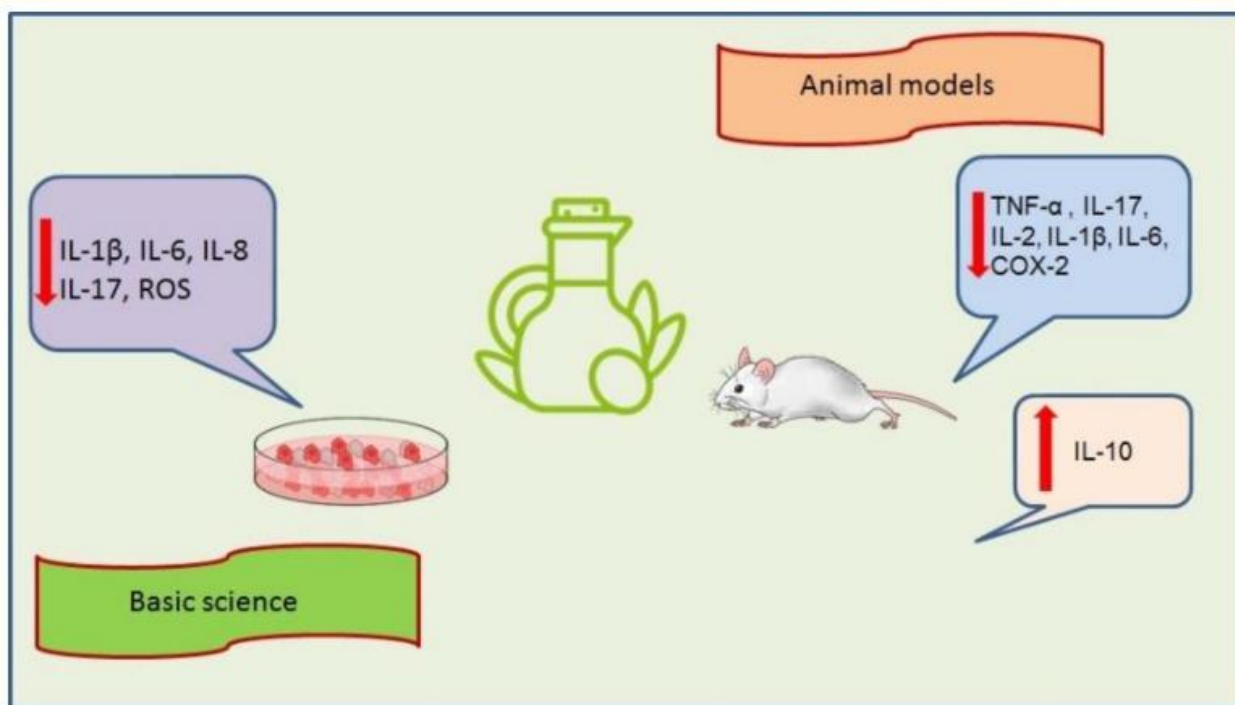
7.2. Результаты на животных моделях ВЗК

Исследования *in vivo* с использованием животных с экспериментально индуцированным колитом показывают, что фенольные соединения, полученные из EVOO, могут быть эффективными для предотвращения и лечения воспаления кишечника и связанных с ним повреждений [67]. В экспериментальной модели колита, индуцированного уксусной кислотой, у крыс сухой экстракт оливковых листьев вводили перорально в течение двух дней подряд, начиная со дня индукции колита [68]. Макро- и микроскопическая оценка толстой кишки показала дозозависимое ослабление воспаления экстрактом листьев оливы, о чем свидетельствует как уменьшение язвенных поражений, так и снижение уровней TNF-α и IL-2 в гомогенатах толстой кишки.

Giner et al. исследовали противовоспалительный эффект олеуропеина на мышинной модели колита, индуцированного декстрансульфатом натрия (DSS) [69]. После умерщвления животных исследование толстой кишки мышей, получавших олеуропеин, показало уменьшение укорочения толстой кишки, а при гистологической оценке ткань толстой кишки демонстрировала значительно меньшую степень повреждения слизистой оболочки, что подтверждается меньшим количеством инфильтрирующих клеток и меньшим

отеком. Кроме того, активность фермента миелопероксидазы (MPO), продуцируемого полиморфно-ядерными лейкоцитами и действующего как маркер нейтрофильной инфильтрации, была резко снижена в ткани толстой кишки мышей, получавших олеуропеин, а также снижено IL-1 β , IL-6, TNF- α и производство ЦОГ-2. Последующие исследования той же группы предполагают другую роль олеуропеина в защите от хронического воспаления, поскольку ткань толстой кишки обработанных мышей показала снижение накопления нейтрофилов, макрофагов и эозинофилов, а также повышенную продукцию IL-10, [70]. Интересно, что модулирующий эффект олеуропеина был задокументирован в отношении ответа Т-хелпера (Th) 17 при остром колите DSS у мышей [71]. Действительно, в образцах толстой кишки от обработанных животных олеуропеин ингибировал ответ Th17 за счет снижения субпопуляций CD4 + Ror γ +, IL-17 +, IFN- γ + Т-клеток в собственной пластинке слизистой оболочки, а также экспрессии IL-17A. Было обнаружено, что добавление к пище EVOO, обогащенного полифенолами, защищает от повреждения органов за счет повышения регуляции рецептора гамма, активируемого пролифератором (PPAR γ), и ингибирования митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK) [72]. Авторы использовали вышеупомянутую модель хронического колита, индуцированного DSS, и кормили животных специфическим фенольным экстрактом оливкового масла, в основном содержащим гидрокситирозол, олеуропеин, пинорезинол и лигстрозид, тем самым подтверждая его способность модулировать воспалительный каскад этих соединений. Недавно местное введение водного раствора, содержащего гидрокситирозол, предоставило первые доказательства того, что интравектальное введение гидрокситирозола снижает тяжесть воспалительного поражения во время экспериментального колита. Стоит отметить, что препарат оказался безопасным, поскольку лечение не показало каких-либо побочных эффектов у животных [73].

Эффекты биофенолов оливкового дерева, полученные в результате фундаментальных научных исследований и исследований на животных моделях, суммированы в [Рисунок 5](#).



[Рисунок 5](#)

Биофенолы оливкового дерева и воспаление кишечника: результаты фундаментальных научных исследований и моделей на животных. Красные стрелки вверх указывают на увеличение, а красные стрелки вниз указывают на уменьшение.

7.3. Возможная роль в ВЗК человека

Оливковое масло - один из краеугольных камней средиземноморской диеты, польза которого для здоровья человека хорошо известна [74]. Кажется, что диетические привычки потенциально связаны с ВЗК [75]. Более того, соблюдение средиземноморской диеты может повлиять на патогенез и течение заболевания [76]. IBD, по-видимому, является нарушением регуляции между генетикой хозяина, иммунной системой и микробиотой кишечника [77]. Широко задокументировано, что EVOO способен оказывать целенаправленное воздействие на микробиоту кишечника по сравнению с другими жирами [78 , 79], и, как следствие, многочисленные преимущества этого положительного воздействия на микробиоту кишечника были описаны у мышей [80, 81]. У людей было продемонстрировано, что средиземноморская диета способствует здоровой кишечной микробиоте и защищает от изменений кишечника [82]. На микробный состав кишечника сильно влияют биофенолы EVOO, и это взаимодействие может объяснять выдающуюся роль средиземноморской диеты в гомеостазе здоровья кишечника [83]. В рандомизированном контролируемом двойном слепом перекрестном исследовании на людях была изучена польза фенольных соединений оливкового масла в отношении кишечного иммунитета [84]. Уровень фекального иммуноглобулина А (IgA) и бактерий, покрытых IgA, увеличился через три недели после приема 25 мл / день оливкового масла, что подтверждает его способность стимулировать иммунную систему у людей.

Другое рандомизированное контролируемое двойное слепое перекрестное исследование на людях оценивало количественные изменения в фекалиях микробной популяции после трех недель приема 25 мл / день обогащенного фенолом оливкового масла, показывая как увеличение в фекалиях бифидобактерий, так и фекальных гидрокситирозола и дигидроксифенилуксусных кислот, которые являются микробными метаболитами фенольных соединений, ответственных за антиоксидантную активность [85]. Как можно видеть - несмотря на многообещающие результаты, полученные на моделях колита *in vivo* и на животных, которые предполагают преимущества EVOO при хронических воспалительных состояниях кишечника, - мало исследований, посвященных людям. Более того, необходимы исследования, чтобы охарактеризовать фармакокинетические и фармакодинамические свойства биофенолов EVOO на людях, а также провести крупные многоцентровые клинические испытания для обеспечения качества полученных доказательств [86].

8. Выводы

Терапевтический потенциал биофенолов, полученных из оливкового дерева, при ВЗК у человека - интригующая тема, но их реальный вклад в индуцирование и поддержание ремиссии необходимо выяснить с помощью хорошо спланированных рандомизированных клинических испытаний. В то же время необходимы дальнейшие исследования, чтобы прояснить механизмы, лежащие в основе положительного воздействия фенольной фракции оливковых деревьев, чтобы разработать соответствующие терапевтические стратегии и рекомендации.

Благодарности

Авторы хотели бы поблагодарить Ашура Майкла за доработку английского языка.

Вклад авторов

Концептуализация и визуализация: TL, MI, FL; написание - подготовка оригинала черновика: TL; сбор и интерпретация данных: TL, MI, FL; написание – просмотр и редактирование: TL, FL

Финансирование

Это исследование не получало внешнего финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявили, что нет никаких конфликтов интересов.

Ссылки

1. Абрахам К., Чо Дж. Х. Воспалительное заболевание кишечника. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 : 2066–2078. DOI: 10.1056 / NEJMra0804647.
2. Ю. Ю., Родригес Дж. Р. Клинические проявления болезни Крона, язвенного колита и неопределенного колита: симптомы, внекишечные проявления и фенотипы заболеваний. *Семин. Педиатр. Surg.* 2017; 26 : 349–355. DOI: 10.1053 / j.sempedsurg.2017.10.003.
3. Ротфус К.С., Штанге Э.Ф., Херрлингер К.Р. Внекишечные проявления и осложнения при воспалительных заболеваниях кишечника. *Мир J. Gastroenterol.* 2006; 12 : 4819–4831. DOI: 10.3748 / wjg.v12.i30.4819.
4. Хак С., Али С., Мохаммад Р., Саркар Ф. Х. Сложности эпидемиологии и профилактики рака желудочно-кишечного тракта. *Int. J. Mol. Sci.* 2012; 13 : 12556–12572. DOI: 10.3390 / ijms131012556.
5. Лофтус Э.В., мл. Клиническая эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника: заболеваемость, распространенность и влияние окружающей среды. *Гастроэнтерология.* 2004; 126 : 1504–1517. DOI: 10.1053 / j.gastro.2004.01.063.
6. Duijvestein M., Battat R., VandeCastele N., D'Haens GR, Sandborn WJ, Khanna R., Jairath V., Feagan B.G. Новые методы лечения и стратегии лечения пациентов с воспалительным заболеванием кишечника. *Curr. Варианты лечения Гастроэнтерол.* 2018; 16 : 129–146. DOI: 10.1007 / s11938-018-0175-1.
7. Ларусса Т., Именео М., Луцца Ф. Возможная роль нутрицевтиков при воспалительном заболевании кишечника. *Мир J. Gastroenterol.* 2017; 23 : 2483–2492. DOI: 10.3748 / wjg.v23.i14.2483.
8. Рахман С.У., Ли Ю., Хуанг Ю., Чжу Л., Фэн С., Ву Дж., Ван Х. Лечение воспалительных заболеваний кишечника с помощью полифенолов зеленого чая: возможные применения и защитные подходы. *Инфламмофармакология.* 2018; 26 : 319–330. DOI: 10.1007 / s10787-018-0462-4.
9. Фарзаи М.Х., Рахими Р., Абдоллахи М. Роль диетических полифенолов в лечении воспалительных заболеваний кишечника. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2015; 16 : 196–210. DOI: 10.2174 / 1389201016666150118131704.
10. Саларитабар А., Дарвиши Б., Хаджиакунди Ф., Манайи А., Суредра А., Набави С.Ф., Фитцпатрик Л.Р., Набави С.М., Бишайе А. Терапевтический потенциал флавоноидов при воспалительном заболевании кишечника: всесторонний обзор. *Мир J. Gastroenterol.* 2017; 23 : 5097–5114. DOI: 10.3748 / wjg.v23.i28.5097.

11. Visioli F., Poli A., Gall C. Антиоксидантная и другая биологическая активность фенолов из оливок и оливкового масла. *Med. Res. Ред.* 2002; 22 : 65–75. DOI: 10.1002 / med.1028.
12. Фогель П., Каспер Мачадо И., Гаравалья Дж., Зани В. Т., де Соуза Д., Морело Даль Боско С. Польза полифенолов оливкового листа (*Olea europaea* L.) для здоровья человека. *Nutr. Hosp.* 2014; 31 : 1427–1433. DOI: 10.3305 / нч.2015.31.3.8400.
13. Росси М., Карузо Ф., Квок Л., Ли Г., Карузо А., Гионфра Ф., Канделотти Э., Белли С.Л., Моласки Н., Рэйли-Сусман К.М. и др. Оливковое масло первого холодного отжима защищает от окислительного стресса *in vitro* и *in vivo*. Химические и биологические исследования о пользе для здоровья основного компонента средиземноморской диеты. *PLoS ONE*. 2017; 12 : e0189341. DOI: 10.1371 / journal.pone.0189341.
14. Шахин С., Билгин М. Лист оливкового дерева (*Olea europaea* L.) как побочный продукт производства столовых оливок и оливкового масла: обзор. *J. Sci. Food Agric.* 2018; 98 : 1271–1279. DOI: 10.1002 / jsfa.8619.
15. Джапон-Лухан Р., Луке-Родригес Дж. М., Луке де Кастро, доктор медицины. Динамическая экстракция олеуропеина и родственных биофенолов из оливковых листьев с помощью ультразвука. *J. Chromatogr. A.* 2006; 1108 : 76–82. DOI: 10.1016 / j.chroma.2005.12.106.
16. Сайбандит Б., Спенсер Дж. П. Э., Роулэнд И. Р., Комман Д. М. Полифенолы оливкового масла и метаболический синдром. *Молекулы*. 2017; 22 : 1082. DOI: 10,3390 / молекулы22071082.
17. Талхауи Н., Таамалли А., Гомес-Каравака А.М., Фернандес-Гутьеррес А., Сегура-Каррето А. Фенольные соединения в оливковых листьях: аналитическое определение, биотическое и абиотическое влияние и польза для здоровья. *Food Res. Int.* 2015; 77: 92–108. DOI: 10.1016 / j.foodres.2015.09.011.
18. Джентиле Л., Учелла Н. А., Сивакумар Г. Олеуропеин: Молекулярная динамика и вычисления. *Curr. Med. Chem.* 2017; 24 : 4315–4328. DOI: 10,2174 / 0929867324666170912102623.
19. Джентиле Л., Учелла Н.А., Сивакумар Г. Soft-MS и компьютерное картирование олеуропеина. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 : 992. DOI: 10.3390 / ijms18050992.
20. Меникаччи Б., Чиприани К., Маргери Ф., Мокали А., Джованнелли Л. Модуляция связанного со старением воспалительного фенотипа в фибробластах человека оливковыми фенолами. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 : 2275. DOI: 10.3390 / ijms18112275.
21. Апарисио-Сото М., Монтсеррат-де-ла-Пас С., Санчес-Идальго М., Кардено А., Бермудес Б., Муриана FJG, Аларкон-де-ла-Ластра С. Оливковое масло первого отжима и его фенольная фракция модулируют функциональность моноцитов / макрофагов: потенциальная терапевтическая стратегия при лечении системной красной волчанки. *Br. J. Nutr.* 2018; 120 : 681–692. DOI: 10.1017 / S0007114518001976.
22. Angeloni C., Malaguti M., Barbalace MC, Hrelia S. Биоактивность фенолов оливкового масла в нейрорепродукции. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 : 2230. DOI: 10.3390 / ijms18112230.
23. Импеллизцери Д., Эспозито Э., Маззон Э., Патернити И., Ди Паола Р., Браманти П., Моритту В. М., Прокопио А., Перри Э., Бритти Д. и др. Эффекты полифенола, присутствующего в оливковом масле, олеуропеина агликона, в экспериментальной модели повреждения спинного мозга у мышей. *Biochem. Pharmacol.* 2012; 83 : 1413–1426. DOI: 10.1016 / j.bcp.2012.02.001.

24. Коч К., Цериг С., Учар С., Чолак С., Бакир М., Эрол Х.С., Йилдирим С., Хоссейнигоуздагани М., Симсек Озек Н., Айсин Ф. и др. Гастропротекторные эффекты олеуропеина и тимола при язве желудка, вызванной индометацином, у крыс Sprague-Dawley. *Drug Chem. Toxicol.* 2018; 1–13. DOI: 10.1080 / 01480545.2018.1530261.
25. Паркинсон Л., Сицерале С. Полезные для здоровья механизмы фенольных соединений оливкового масла первого отжима. *Молекулы.* 2016; 21 : 1734. DOI: 10.3390 / молекулы21121734.
26. Beauchamp GK, Keast RS, Morel D., Lin J., Pika J., Han Q., Lee CH, Smith AB, Breslin PA Фитохимия: ибупрофеноподобная активность в оливковом масле первого отжима. *Природа.* 2005; 437 : 45–46. DOI: 10.1038 / 437045a.
27. Ригаччи С., Стефани М. Нутрицевтические свойства полифенолов оливкового масла. Маршрут от культивируемых клеток через модели животных к людям. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 : 843. DOI: 10.3390 / ijms17060843.
28. Алика М., Марыц К. Влияние хронического воспаления, окислительного и эндоплазматического стресса ретикулума на течение метаболического синдрома и его терапия. *Стволовые клетки Int.* 2018; 2018 : 4274361. DOI: 10.1155 / 2018/4274361.
29. Алхатиб А., Цанг К., Туомилехто Дж. Нутрицевтики оливкового масла в профилактике и лечении диабета: от молекул к образу жизни. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 : 2024. DOI: 10.3390 / ijms19072024.
30. Дрира Р., Чен С., Сакамото К. Олеуропеин и гидрокситирозол ингибируют дифференцировку адипоцитов в 3 клетках Т3-L1. *Life Sci.* 2011; 89 : 708–716. DOI: 10.1016 / j.lfs.2011.08.012.
31. Lombardo GE, Lepore SM, Morittu VM, Arcidiacono B., Colica C., Procopio A., Maggisano V., Bulotta S., Costa N., Mignogna C., et al. Влияние олеацеина на зависящий от диеты стеатоз с высоким содержанием жиров, увеличение веса и резистентность к инсулину у мышей. *Фронт. Эндокринолог.* 2018; 9 : 116. DOI: 10.3389 / fendo.2018.00116.
32. Lockyer S., Corona G., Yaqoob P., Spencer JP, Rowland I. Секоиридоиды, доставляемые в виде экстракта оливковых листьев, вызывают резкое улучшение сосудистой функции человека и снижение воспалительного цитокина: рандомизированный, двойной слепой, плацебо-контролируемый, перекрестное испытание. *Br. J. Nutr.* 2015; 114 : 75–83. DOI: 10.1017 / S0007114515001269.
33. de Bock M., Derraik JG, Brennan CM, Biggs JB, Morgan PE, Hodgkinson SC, Hofman PL, Cutfield WS Полифенолы листьев оливы (*Olea europaea* L.) улучшают чувствительность к инсулину у мужчин среднего возраста с избыточным весом: рандомизированное, плацебо - контролируемое перекрестное испытание. *PLoS ONE.* 2013; 8 : e57622. DOI: 10.1371 / journal.pone.0057622.
34. Ландскрон Г., Де ла Фуэнте М., Туваджит П., Туваджит С., Хермосо М.А. Хроническое воспаление и цитокины в микросреде опухоли. *J. Immunol. Res.* 2014; 2014 : 149185. DOI: 10.1155 / 2014/149185.
35. Gorzynik-Debicka M., Przychodzen P., Cappello F., Kuban-Jankowska A., Marino Gammazza A., Кнар N., Wozniak M., Gorska-Ponikowska M. Потенциальные преимущества оливкового масла и растительных полифенолов для здоровья. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 : 686. DOI: 10.3390 / ijms19030686.

36. Босс А., Бишоп К.С., Марлоу Г., Барнетт М.П., Фергюсон Л.Р. Доказательства в поддержку противоракового действия экстракта оливковых листьев и будущие направления. Питательные вещества. 2016; 8 : 513. DOI: 10.3390 / nu8080513.
37. Зериух В., Нани А., Беларби М., Дюмон А., де Росни К., Абура И., Ганеми Ф.З., Муртаза Б., Патоли Д., Томас К. и др. Фенольный экстракт из листьев олеастра (*Olea europaea* var. *Sylvestris*) снижает рост рака толстой кишки и вызывает каспазозависимый апоптоз в раковых клетках толстой кишки через митохондриальный апоптозный путь. PLoS ONE. 2017; 12 : e0170823. DOI: 10.1371 / journal.pone.0170823.
38. Лопес-Бьедма А., Санчес-Кесада К., Бельтран Г., Дельгадо-Родригес М., Гафорио Дж. Дж. Фитоэстроген (+) - пинорезинол оказывает противоопухолевое действие в клетках рака груди с различным статусом рецептора эстрогена. BMC Дополнение. Альтерн. Med. 2016; 16 : 350. DOI: 10.1186 / s12906-016-1233-7.
39. Terzuoli E., Giachetti A., Ziche M., Donnini S. Гидрокситирозол, продукт из оливкового масла, снижает рост рака толстой кишки, усиливая деградацию рецепторов эпидермального фактора роста. Мол. Nutr. Food Res. 2016; 60: 519–529. DOI: 10.1002 / mnfr.201500498.
40. Коча А., Моска Л., Пука Р., Мангино Г., Росси А., Лендаро Э. Фенолы оливкового масла первого отжима блокируют развитие клеточного цикла и модулируют химиотерапевтическую токсичность в клетках рака мочевого пузыря. Онкол. Rep. 2016; 36 : 3095–3104. DOI: 10.3892 / or.2016.5150.
41. Фабиани Р. Противораковые свойства секоиридоидных фенолов оливкового масла: систематический обзор исследований *in vivo*. Food Funct. 2016; 7 : 4145–4159. DOI: 10.1039 / C6FO00958A.
42. Эрнэс Б., Ремалей А.Т., Фаррас М., Фернандес-Кастильехо С., Субирана И., Шредер Х., Фернандес-Мампель М., Муньос-Агуайо Д., Сэмпсон М., Сола Р., Фарре М., и другие. Полифенолы оливкового масла снижают концентрацию ЛПНП и атерогенность ЛПНП у мужчин в рандомизированном контролируемом исследовании. J. Nutr. 2015; 145: 1692–1697. DOI: 10.3945 / jn.115.211557.
43. Эрнэс Б., Фернандес-Кастильехо С., Фаррас М., Каталон О., Субирана И., Монте Р., Сола Р., Муньос-Агуайо Д., Гелаберт-Горгес А., Диас-Хиль О., и другие. Полифенолы оливкового масла усиливают функцию липопротеинов высокой плотности у людей: рандомизированное контролируемое исследование. Артериосклер. Тромб. Васк. Биол. 2014; 34 : 2115–2119. DOI: 10.1161 / ATVВАНА.114.303374.
44. Бали Е.Б., Эргин В., Рацкова Л., Байрактар О., Ключюкбоячи Н., Карасу. Экстракты оливковых листьев защищают кардиомиоциты от токсичности, вызванной 4-гидроксинафталеном *in vitro*: сравнение с олеуропеином, гидрокситирозолом и кверцетином. Planta Med. 2014; 80 : 984–992. DOI: 10,1055 / с-0034-1382881.
45. Jin HX, Zhang YH, Guo RN, Zhao SN. Ингибирование передачи сигналов MEK / ERK / STAT3 при лечении олеуропеином подавляет ишемию / реперфузию миокарда. Int. J. Mol. Med. 2018; 42 : 1034–1043. DOI: 10.3892 / ijmm.2018.3673.
46. Андреду И., Микрос Э., Иоаннидис К., Сигала Ф., Нака К., Костидис С., Фармакис Д., Тента Р., Каванцас Н., Библи С.И. и др. Олеуропеин предотвращает вызванную доксорубицином кардиомиопатию, влияя на сигнальные молекулы и метаболизм кардиомиоцитов. J. Mol. Cell Cardiol. 2014; 69: 4–16. DOI: 10.1016 / j.yjmcc.2014.01.007.
47. Ковас М.И., Нюйсонен К., Поульсен Х.Э., Кайкконен Дж., Цунфт Х. Дж., Кизеветтер Х., Гадди А., де ла Торре Р., Мурсу Дж., Боймлер Х. и др. Влияние полифенолов в

оливковом масле на факторы риска сердечных заболеваний: рандомизированное исследование. Энн. Междунар. Мед. 2006; 145 : 333–341. DOI: 10.7326 / 0003-4819-145-5-200609050-00006.

48. Lockyer S., Rowland I., Spencer JPE, Yaqoob P., Stonehouse W. Влияние обогащенного фенолами экстракта оливковых листьев на кровяное давление, липиды плазмы и маркеры воспаления: рандомизированное контролируемое исследование. Евро. J. Nutr. 2017; 56 : 1421–1432. DOI: 10.1007 / s00394-016-1188-y.

49. Дельгадо-Листа Дж., Гарсия-Риос А., Перес-Мартинес П., Лопес-Миранда Дж., Перес-Хименес Ф. Оливковое масло и гемостаз: функция тромбоцитов, тромбообразование и фибринолиз. Curr. Pharm. Des. 2011; 17 : 778–785. DOI: 10,2174 / 138161211795428876.

50. Дельгадо-Листа Дж., Перес-Мартинес П., Гарсия-Риос А., Алькала-Диас Дж. Ф., Перес-Кабальеро А. И., Гомес-Дельгадо Ф., Фуэнтес Ф., Кинтана-Наварро Г., Лопес-Сегура Ф. ., Ортис-Моралес АМ и др. Исследование коронарной диеты с оливковым маслом и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (исследование CORDIOPREV): Обоснование, методы и исходные характеристики: клиническое испытание, сравнивающее эффективность средиземноморской диеты, богатой оливковым маслом, с диетой с низким содержанием жиров в отношении сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с коронарной болезнью . Am. Heart J. 2016; 177 : 42–50. DOI: 10.1016 / j.ahj.2016.04.011.

51. Rosillo M.Á., Alcaraz MJ, Sánchez-Hidalgo M., Fernández-Bolaños JG, Alarcón-de-la-Lastra C., Ferrándiz ML Противовоспалительные и совместные защитные эффекты экстракта полифенолов оливкового масла первого отжима при экспериментальном артрите. J. Nutr. Biochem. 2014; 25 : 1275–1281. DOI: 10.1016 / j.jnutbio.2014.07.006.

52. Silva S., Sepodes B., Rocha J., Direito R., Fernandes A., Brites D., Freitas M., Fernandes E., Bronze MR, Figueira ME Защитные эффекты рафинированного оливкового масла с добавкой гидрокситирозола у животных модели острого воспаления и ревматоидного артрита. J. Nutr. Biochem. 2015; 26 : 360–368. DOI: 10.1016 / j.jnutbio.2014.11.011.

53. Rosillo MA, Sánchez-Hidalgo M., González-Benjumea A., Fernández-Bolaños JG, Lubberts E., Alarcón-de-la-Lastra C. Профилактические эффекты диетического гидрокситирозола ацетата, полифенола оливкового масла первого отжима у мышей коллаген-индуцированный артрит. Мол. Nutr. Food Res. 2015; 59 : 2537–2546. DOI: 10.1002 / mnfr.201500304.

54. Ng SF, Tan LS, Buang F. Трансдермальная противовоспалительная активность двухслойной пленки, содержащей гидрокситирозол оливкового соединения: физическая оценка, исследование кожной безопасности и эффективности in vivo на модели крысы, индуцированной адьювантом, вызванной адьювантом. Drug Dev. Ind. Pharm. 2017; 43 : 108–119. DOI: 10.1080 / 03639045.2016.1224893.

55. Castejón ML, Rosillo M.Á., Montoya T., González-Benjumea A., Fernández-Bolaños JM, Alarcón-de-la-Lastra C. Олеуропеин подавляет индуцированное IL-1 β воспаление и окислительный стресс у человека. линия клеток синовиальных фибробластов SW982. Food Funct. 2017; 8 : 1890–1898. DOI: 10.1039 / C7FO00210F.

56. Rosillo M.Á., Alarcón-de-la-Lastra C., Castejón ML, Montoya T., Cejudo-Guillén M., Sánchez-Hidalgo M. Полифенольный экстракт оливкового масла первого отжима подавляет воспалительную реакцию в IL- 1 β -активированные синовиальные фибробласты. Br. J. Nutr. 2019; 121 : 55–62. DOI: 10,1017 / S0007114518002829.

57. Čabarkapa A., Ivković L., Borozan S., Zlatković-Švenda M., Dekanski D., Jančić I., Radak-Perović M., Vajić V., Spremo-Potparević B. Сухой экстракт оливковых листьев в сочетании с

Метотрексат уменьшает повреждение клеток у пациентов с ранним ревматоидным артритом - экспериментальное исследование. *Фито. Res.* 2016; 30 : 1615–1623. DOI: 10.1002 / ptr.5662.

58. Бахадори С., Саламзаде Дж., Камалинеджад М., Шамс Ардекани М.Р., Кешаварз М., Ахмадзаде А. Исследование влияния перорального препарата из инжира и оливок на показатели ремиссии при ревматоидном артрите (РА): рандомизированное клиническое испытание . Иран. *J. Pharm. Res.* 2016; 15 : 537–545.

59. Дейана М., Серра Г., Корона Г. Модуляция гомеостаза кишечного эпителия фенольными соединениями оливкового масла первого отжима. *Food Funct.* 2018; 9 : 4085–4099. DOI: 10.1039 / C8FO00354H.

60. Ди Нунцио М., Пиконе Г., Пазини Ф., Кабони М.Ф., Джанотти А., Бордони А., Капоцци Ф. Побочные продукты производства оливкового масла. Влияние экстракта, богатого полифенолами, на метаболит и ответ на воспаление в культивируемых клетках кишечника. *Food Res. Int.* 2018; 113 : 392–400. DOI: 10.1016 / j.foodres.2018.07.025.

61. Serra G., Incani A., Serreli G., Porru L., Melis MP, Tuberoso CIG, Rossin D., Biasi F., Deiana M. Полифенолы оливкового масла снижают индуцированный оксистеринном окислительно-восстановительный дисбаланс и провоспалительную реакцию в клетки кишечника. *Redox Biol.* 2018; 17 : 348–354. DOI: 10.1016 / j.redox.2018.05.006.

62. Родригес-Рамиро И., Мартин М.А., Рамос С., Браво Л., Гойя Л. Гидрокситирозол оливкового масла снижает токсичность, вызываемую акриламидом в человеческих клетках Caco-2, предотвращая окислительный стресс. *Токсикология.* 2011; 288 : 43–48. DOI: 10.1016 / j.tox.2011.07.002.

63. Серрели Г., Инкани А., Ацери А., Ангиони А., Кампус М., Каули Э., Зурру Р., Дейана М. Антиоксидантный эффект фенольного экстракта натуральных столовых оливок против окислительного стресса и повреждения мембран в энтероцитах. *Как клетки. J. Food Sci.* 2017; 82 : 380–385. DOI: 10.1111 / 1750-3841.13613.

64. Muto E., Dell'Agli M., Sangiovanni E., Mitro N., Fumagalli M., Crestani M., De Fabiani E., Caruso D. Фенольный экстракт оливкового масла регулирует экспрессию интерлейкина-8 с помощью транскрипционных и посттранскрипционных механизмов. в клетках Caco-2. *Мол. Nutr. Food Res.* 2015; 59 : 1217–1221. DOI: 10.1002 / mnfr.201400800.

65. Ларусса Т., Оливерио М., Сурачи Э., Греко М., Пласида Р., Герваси С., Мараско Р., Именео М., Паолино Д., Туччи Л. и др. Олеуропаин снижает экспрессию циклооксигеназы-2 и интерлейкина-17 и ослабляет воспалительное повреждение в образцах толстой кишки от пациентов с язвенным колитом. *Питательные вещества.* 2017; 9 : 391. DOI: 10.3390 / nu9040391.

66. Vezza T., Algieri F., Rodríguez-Nogales A., Garrido-Mesa J., Utrilla MP, Talhaoui N., Gómez-Caravaca AM, Segura-Carretero A., Rodríguez-Cabezas ME, Monteleone G., et al. Иммуномодулирующие свойства экстракта листьев *Olea europaea* при воспалении кишечника. *Мол. Nutr. Food Res.* 2017; 61 DOI: 10.1002 / mnfr.201601066.

67. Santangelo C., Vari R., Scazzocchio B., De Sanctis P., Giovannini C., D'Archivio M., Masella R. Противовоспалительная активность полифенолов оливкового масла первого отжима: роль в профилактике и лечении иммуноопосредованных воспалительных заболеваний? *Endocr. Метаб. Иммунное расстройство. Цели наркотиков.* 2018; 18 : 36–50. DOI: 10.2174 / 1871530317666171114114321.

68. Fakhraei N., Abdolghaffari AH, Delfan B., Abbasi A., Rahimi N., Khansari A., Rahimian R., Dehpour AR Защитный эффект водно-спиртового экстракта листьев оливы на

экспериментальной модели колита у крыс: участие нитрегергических и опиоидергических системы. *Фито. Res.* 2014; 28 : 1367–1373. DOI: 10.1002 / ptr.5139.

69. Giner E., Andujar I., Recio MC, Rios JL, Cerda-Nicolas JM, Giner RM. Олеуропеин улучшает острый колит у мышей. *J. Agric. Food Chem.* 2011; 9 : 12882–12892. DOI: 10.1021 / jf203715m.

70. Giner E., Recio MC, Rios JL, Giner RM. Олеуропеин защищает от индуцированного декстраном сульфатом натрия хронического колита у мышей. *J. Nat. Prod.* 2013; 76 : 1113–1120. DOI: 10.1021 / np400175b.

71. Giner E., Recio MC, Rios JL, Cerda-Nicolas JM, Giner RM. Химиофилактический эффект олеуропеина при колоректальном раке, ассоциированном с колитом, у мышей c57bl / 6. *Мол. Nutr. Food Res.* 2016; 60 : 242–255. DOI: 10.1002 / mnfr.201500605.

72. Sánchez-Fidalgo S., Cárdeno A., Sánchez-Hidalgo M., Aparicio-Soto M., de la Lastra CA. Добавка полифенолов оливкового масла первого отжима с пищей модулирует вызванный DSS хронический колит у мышей. *J. Nutr. Biochem.* 2013; 24 : 1401–1413. DOI: 10.1016 / j.jnutbio.2012.11.008.

73. Voltés A., Bermúdez A., Rodríguez-Gutiérrez G., Reyes ML, Olano C., Fernández-Bolaños J., Portilla F. Противовоспалительное местное действие гидрокситирозола в сочетании с пектин-альгинатом и оливковым маслом на тринитробензолсульфонат. Кислотно-индуцированный колит у крыс линии Вистар. *J. Investig. Surg.* 2018: 1–7. DOI: 10.1080 / 08941939.2018.1469697.

74. Гоцис Э., Анагностис П., Мариолис А., Влахоу А., Кацики Н., Караджаннис А. Польза средиземноморской диеты для здоровья: обновление исследований за последние 5 лет. *Ангиология.* 2015; 66 : 304–318. DOI: 10.1177 / 0003319714532169.

75. Сарбагили-Шабат С., Сигалл-Бонех Р., Левин А. Нутритивная терапия при воспалительном заболевании кишечника. *Curr. Мнение. Гастроэнтерол.* 2015; 31 : 303–308. DOI: 10.1097 / MOG.000000000000178.

76. Тейлор Л., Альмутаирди А., Шомму Н., Федорак Р., Гош С., Реймер Р.А., Панацчоне Р., Раман М. Поперечный анализ общего диетического потребления и средиземноморской диеты у пациентов с болезнью Крона. *Питательные вещества.* 2018; 10 : 1761. DOI: 10.3390 / nu10111761.

77. Шульберг Дж., Де Круз П. Характеристика и терапевтические манипуляции с микробиомом кишечника при воспалительном заболевании кишечника. *Междунар. Med. J.* 2016; 46 : 266–273. DOI: 10.1111 / imj.13003.

78. Мартинес Н., Прието И., Идальго М., Сегарра А.Б., Мартинес-Родригес А.М., Кобо А., Рамирес М., Гальвес А., Мартинес-Каньямеро М. Рафинированное или оливковое масло первого отжима с высоким содержанием жиров. Воздействие на диету по кишечной микробиоте мышей и ее связи с различными физиологическими параметрами. *Микроорганизмы.* 2019; 7 : 61. DOI: 10.3390 / microorganisms7020061.

79. Прието И., Идальго М., Сегарра А.Б., Мартинес-Родригес А.М., Кобо А., Рамирес М., Абриуэль Х., Гальвес А., Мартинес-Каньямеро М. Влияние диеты, обогащенной оливковым маслом первого отжима или сливочным маслом, на микробиоту кишечника мышей и ее корреляцию с физиологическими и биохимическими параметрами, связанными с метаболическим синдромом. *PLoS ONE.* 2018; 13 : e0190368. DOI: 10.1371 / journal.pone.0190368.

80. Конде К., Эскрибано Б.М., Луке Э., Агилар-Луке М., Фейхоо М., Очоа Дж. Дж., ЛаТорре М., Хиральдо А.И., Лилло Р., Агуэра Э. и др. Защитный эффект оливкового масла первого отжима на экспериментальной модели рассеянного склероза у крысы. *Nutr. Neurosci.* 2018; 1–12. DOI: 10.1080 / 1028415X.2018.1469281.
81. Идальго М., Прието И., Абриуэль Х., Вилларехо А.Б., Рамирес-Санчес М., Кобо А., Беномар Н., Гальвес А., Мартинес-Каньямеро М. Изменения кишечной микробиоты, связанные со снижением систолического Артериальное давление у крыс со спонтанной гипертензией, получавших диету, обогащенную оливковым маслом первого отжима. *Растение. Foods Hum. Nutr.* 2018; 73 : 1–6. DOI: 10.1007 / s11130-017-0650-1.
82. Де Филиппис Ф., Пеллегрини Н., Ваннини Л., Джеффри И.Б., Ла Стория А., Лаги Л., Серразанетти Д.И., Ди Каньо Р., Феррочино И., Лацци К. и др. Строгое соблюдение средиземноморской диеты благотворно влияет на микробиоту кишечника и связанный с ней метаболитом. *Кишечник.* 2016; 65 : 1812–1821. DOI: 10.1136 / gutjnl-2015-309957.
83. Tomasello G., Mazzola M., Leone A., Sinagra E., Zummo G., Farina F., Damiani P., Cappello F., Gerges Geagea A., Jurjus A., et al. Питание, окислительный стресс и дисбактериоз кишечника: влияние диеты на микробиоту кишечника при воспалительных заболеваниях кишечника. *Биомед. Пап. Med. Фак. Univ. Палацкий Оломоуц Чешский. Repub.* 2016; 160 : 461–466. DOI: 10.5507 / br.2016.052.
84. Мартин-Пелаез С., Кастанер О., Сола Р., Мотильва М.Дж., Кастелл М., Перес-Кано Ф.Дж., Фито М. Влияние оливковых масел, обогащенных фенолом, на иммунную функцию кишечника человека. *Питательные вещества.* 2016; 8 : 213. DOI: 10.3390 / nu8040213. [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
85. Martin-Pelaez S., Mosele JI, Pizarro N., Farras M., de la Torre R., Subirana I., Perez-Cano FJ, Castaner O., Sola R., Fernandez-Castillejo S., et al. . Влияние оливкового масла первого отжима и фенольных соединений тимьяна на липидный профиль крови: влияние микробиоты кишечника человека. *Евро. J. Nutr.* 2017; 56 : 119–131. DOI: 10.1007 / s00394-015-1063-2. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
86. Касас Р., Эструч Р., Саканелла Э. Защитные эффекты оливкового масла первого отжима на иммуно-опосредованные воспалительные реакции. *Endocr. Метаб. Иммунное расстройство. Цели наркотиков.* 2018; 18 : 23–35. DOI: 10.2174 / 1871530317666171114115632. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]