



# Возможные механизмы действия масляной кислоты при заболеваниях кишечника

**Масляная кислота (бутират) – короткоцепочечная жирная кислота (КЖК), образующаяся в толстом кишечнике вследствие ферментации углеводов, неперевариваемых кишечной микрофлорой. В просвете кишечника масляная кислота (бутират) усиливает барьерную функцию колоноцитов, уменьшает выраженность воспаления в слизистой оболочке, улучшает показатели оксидативного статуса, участвует в регуляции трансэпителиального транспорта жидкости, а также модулирует висцеральную чувствительность и перистальтику кишечника.**

## Влияние на трансэпителиальный транспорт ионов

Исследования, проведенные на лабораторных животных или с участием здоровых добровольцев, показали, что абсорбция КЖК происходит в различных участках кишечника. Колоноциты абсорбируют масляную кислоту и другие КЖК через апикальную мембрану при помощи различных механизмов всасывания, включая неионную диффузию, обмен КЖК/ $\text{HCO}_3^-$ , а также активный транспорт с участием специальных белков-переносчиков. Масляная кислота способна усиливать абсорбцию  $\text{NaCl}$  и оказывать антисекреторное влияние. Проабсорбционное и антисекреторное действие масляной кислоты на трансэпителиальный транспорт ионов опосредованно различными механизмами:

- стимуляцией абсорбции  $\text{NaCl}$  в результате воздействия на две взаимосвязанные транспортные системы, расположенные на щеточной кайме энтероцитов:  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  и  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ /масляная кислота и  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ ;

- ингибированием секреции ионов  $\text{Cl}^-$  путем угнетения активности котранспортера  $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$  на базолатеральной мембране энтероцитов. В исследованиях *in vivo* была показана способность масляной кислоты ингибировать секрецию ионов  $\text{Cl}^-$ , стимулированную простагландином  $\text{E}_2$ , холерным токсином и фосфохолином. Эти свойства масляной кислоты связывают со снижением синтеза внутриклеточной цАМФ (вторичным по отношению к экспрессии и регуляции аденилатциклазы). В сравнительных исследованиях было установлено, что проабсорбционное и антисекреторное свойства масляной кислоты значительно превышают таковые всех других КЖК.

## Влияние на процессы клеточного роста и дифференциации

Результаты нескольких эпидемиологических исследований подтвердили способность клетчатки препятствовать развитию колоректального рака. Для объяснения антиканцерогенного влияния были предложены различные механизмы: уменьшение времени транзита каловых масс по толстому кишечнику, приводящее к снижению воздействия на слизистую оболочку кишки канцерогенов, находящихся в ее просвете; абсорбция желчных кислот, биогенных аминов, бактериальных токсинов и синтез масляной кислоты. Большинство противоопухолевых свойств масляной кислоты было выявлено *in vitro* в культурах злокачественных клеток. В этих моделях введение масляной кислоты приводило к ингибированию процессов пролиферации, индукции апоптоза или дифференциации опухолевых клеток. Влияние масляной кислоты на атипичные клетки отличается от его воздействия на неизмененные энтероциты. Было показано, что масляная кислота не только стимулирует процессы физиологической пролиферации в базальных криптах толстого кишечника, но и уменьшает количество и размер aberrантных участков в криптах (одного из наиболее ранних диагностических признаков неопластического поражения толстого кишечника). Такие противоположные свойства масляной кислоты получили название «парадокс масляной кислоты».

Одним из основных механизмов, посредством которого масляная кислота оказывает биологическое воздействие на опухолевые клетки толстого кишечника, является гиперацетилирование гистонов вследствие ингибирования гистоновой деацетилазы (HDAC). Это свойство масляной кислоты компенсирует дисбаланс в ацетилировании гистонов, который может привести к дисрегуляции транскрипции и инактивации генов, контролируемых циклами деления клеток, процессы клеточной дифференциации и апоптоза, а также развитие рака. Например, в культуре клеток, полученных из опухоли толстого кишечника, масляная кислота, действуя как ингибитор HDAC, увеличивает экспрессию гена  $\text{P21WAF1}$  путем селективной регуляции степени ацетилирования генов-ассоциированных гистонов и индуцирует остановку клеточного цикла в фазе G1. Другой механизм заключается в снижении экспрессии ключевого регулятора процессов апоптоза и ангиогенеза –  $\text{neuropilin-1}$  (NRP-1), стимулирующего миграцию опухолевых клеток и обеспечивающего их выживание в толстом кишечнике, – в ответ на связывание фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

В ряде исследований было показано, что апоптоз, инициированный масляной кислотой *in vitro*, чаще связан с дисрегуляцией белков семейства Bcl-2 (увеличением экспрессии BAK и снижением регуляции Bcl-xL), чем с клеточным повреждением. В исследовании, проведенном Thangaraju и соавт., был предложен новый механизм действия масляной кислоты на толстый кишечник, предусматривающий участие GPR109A – рецептора ниацина, сопряженного с G-белком и распознающего масляную кислоту. Этот рецептор экспрессируется неизменными клетками толстого кишечника (на апикальных мембранах эпителиоцитов, обращенных в просвет кишечника), однако его экспрессия может подавляться опухолевыми клетками вследствие метилирования ДНК. Авторы исследования установили, что ингибирование метилирования ДНК в культуре злокачественных клеток индуцирует экспрессию рецептора GPR109A, а его активация запускает избирательный апоптоз раковых клеток. Несмотря на то что масляная кислота является одним из ингибиторов HDAC, апоптоз, индуцированный активацией GPR109A и его лигандов в раковых клетках, не связан с ингибированием деацетилирования гистонов. Первоначальные изменения в процессе апоптоза включают снижение экспрессии Bcl-2, Bcl-xL, циклина D1, а также увеличение регуляции рецептора смерти. Кроме того, недавно завершившееся исследование показало, что способность пищевых волокон и продукта их метаболизма (масляной кислоты) препятствовать развитию колоректального рака может быть детерминирована модулированием сигнального пути Wnt (регулирующего эмбриогенез, пролиферацию и дифференцировку клеток).

## Влияние на воспалительный и оксидативный статус

Масляная кислота обладает противовоспалительными свойствами преимущественно за счет подавления активации

ядерного фактора  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ) в эпителиальных клетках толстого кишечника человека, что может быть следствием ингибирования HDAC. NF- $\kappa\text{B}$  регулирует многие клеточные гены, принимающие участие в раннем иммунном и воспалительном ответах, включая IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-2, 6, 8 и 12, индуцибельную NO-синтазу (iNOS), циклооксигеназу-2 (COX-2), молекулу межклеточной адгезии 1 типа (ICAM-1), молекулу адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (VCAM-1), T-клеточный рецептор  $\alpha$  (TCR $\alpha$ ), молекулы MHC II класса. Активность NF- $\kappa\text{B}$  часто нарушается при колоректальном раке, воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) (язвенном колите – ЯК, болезни Крона – БК). У больных БК масляная кислота снижает экспрессию провоспалительных цитокинов за счет подавления активации NF- $\kappa\text{B}$  и деградации I $\kappa\text{B}\alpha$ . Противовоспалительный эффект масляной кислоты связан также с увеличением экспрессии  $\gamma$ -рецепторов, активируемых пролифератором пероксином (PPAR $\gamma$  – ядерных рецепторов, экспрессируемых эпителиоцитами толстого кишечника), и ингибированием сигнального пути IFN $\gamma$ . Масляная кислота может воздействовать на иммунные клетки через специфические для КЖК рецепторы, сопряженные с G-белком (GPRs), а также рецепторы GPR41 (или FFA3) и GPR43 (или FFA2), которые экспрессируются на поверхности иммунных клеток, включая полиморфноядерные клетки. Данный факт свидетельствует о том, что масляная кислота может принимать участие в активации лейкоцитов.

Большинство клинических исследований, изучавших влияние масляной кислоты на воспалительный статус, было проведено с участием больных БК.

В двойном слепом плацебо контролируемом многоцентровом исследовании Vermeir и соавт. больным с дистальной формой ЯК в стадии обострения назначали в качестве терапии ректальные клизмы, содержащие 5-аминосалициловую кислоту (5-АСК) или 5-АСК и масляная кислота натрия (80 ммоль/л 2 р/сут). Комбинированная терапия топической формой 5-АСК и масляной кислоты натрия значительно уменьшала индекс активности заболевания по сравнению с монотерапией 5-АСК. Результаты этих и других интервенционных исследований подтверждают, что введение масляной кислоты в просвет кишечника или стимуляция его синтеза в кишечнике за счет употребления пищевых волокон способствует уменьшению интенсивности воспаления и клинических проявлений ЯК.

Немногочисленные результаты доклинических исследований свидетельствуют, что окислительный стресс в слизистой оболочке толстого кишечника может быть скорректирован при помощи масляной кислоты. Окислительный стресс развивается как при воспалении, так и при инициации и прогрессировании канцерогенеза; он характеризуется дисбалансом между синтезом активных форм кислорода (ROS) и активностью антиоксидантных защитных механизмов, что приводит к запуску каскада реакций, в ходе которых могут быть повреждены липиды, белки и/или ДНК. Было показано, что

локальное введение масляной кислоты в физиологических концентрациях здоровым людям увеличивает уровень антиоксиданта GSH и, вероятно, снижает продукцию ROS. Увеличение синтеза масляной кислоты в толстой кишке может способствовать повышению резистентности к влиянию токсических факторов, улучшая тем самым барьерную функцию кишечника. Это свойство масляной кислоты может быть использовано в лечении таких гастроинтестинальных заболеваний, как постинфекционный синдром раздраженного кишечника, микроскопический колит, ВЗК, колит «отключенной» толстой кишки.

## Влияние на висцеральную чувствительность и моторику кишечника

Влияние диеты и факторов окружающей среды на деятельность энтерической нервной системы (ЭНС), контролирующей перистальтику желудочно-кишечного тракта, окончательно не изучено. Масляная кислота регулирует гомеостаз слизистой оболочки толстого кишечника и может модулировать нейрональную возбудимость. Soret и соавт. исследовали влияние масляной кислоты на ЭНС и моторную функцию толстого кишечника и показали, что введение масляной кислоты *in vivo* и *in vitro* способствует увеличению концентрации холинацетилтрансферазы в энтерических нейронах, но не влияет на концентрацию NO-синтазы. *Ex vivo* масляной кислоты увеличивает сократимость циркулярного слоя мышечной оболочки толстой кишки. Ученые предполагают, что масляная кислота может быть использована (в соответствии с диетическими рекомендациями) для лечения различных заболеваний, связанных с нарушением гастроинтестинальной моторики вследствие замедления кишечного транзита.

Недавно опубликованное исследование Van Houten и соавт. продемонстрировало, что введение здоровым добровольцам физиологических доз масляной кислоты (50–100 ммоль/л) в дистальные отделы толстого кишечника увеличивало комплаенс, уменьшало боль и дискомфорт, а также снижало частоту позывов к дефекации (по данным ректального датчика). Это испытание свидетельствует о возможной эффективности масляной кислоты в лечении заболеваний, связанных с висцеральной гиперчувствительностью, таких как ВЗК и колики у новорожденных; а также является основанием для проведения новых исследований и изучения влияния коррекции диеты на синтез масляной кислоты в толстом кишечнике как у здоровых лиц, так и у больных ВЗК. Как показали результаты других исследований, снижение висцеральной чувствительности на фоне терапии масляной кислотой может быть связано с увеличением высвобождения 5-гидрокситриптамина. Другой возможный механизм воздействия масляной кислоты на висцеральную чувствительность связан с вышеописанным ингибированием HDAC. В эксперименте на крысах Chen и соавт. установили, что указанные ингибиторы индуцируют апоптоз и уменьшают нейротоксичность, вызванную воспалительным процессом.

Статья печатается в сокращении. Список литературы находится в редакции. Оригинал статьи предоставлен компанией «Доктор Фальк Фарма ГмБХ»

Перевела с англ. Лада Матвеева

