

Колесник Д. Л.

КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ – СЛАГАЕМЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЗАЩИТЫ

Научный руководитель канд. биол. наук, доц. Любин Г. С.

Кафедра фармакологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Традиционно воспаление ассоциируется с острой краткосрочной реакцией на инфекцию или травму. Однако есть и другое воспаление – постоянное и систематическое. Оно носит неспецифический характер и не купирует, а, наоборот – поддерживает болезнь. Такая хроническая патология называется «метаболическое воспаление». Оно выявляется по высокому уровню маркеров воспаления (в частности, С-реактивного белка). Известно, что повышенное содержание в крови С-реактивного белка тесно коррелирует с ожирением. Не вызывает сомнений и тот факт, что адипоциты – не просто пассивное депо для хранения излишков жира, а активный регулятор метаболических процессов, тонко реагирующий на нужды организма. При этом жировая ткань может расти так быстро, что не успевает получить адекватное кровоснабжение и зачастую живет в условиях ишемии, которая вызывает отмирание адипоцитов; избавиться от отмирающих жировых клеток помогают макрофаги.

Удивительный феномен: если взять биопсию жировой ткани из живота человека с ожирением, можно увидеть, что жир буквально кишит макрофагами – признак хронического воспаления, свойственный, к примеру, таким стойким инфекциям, как туберкулез. И все это время макрофаги продуцируют провоспалительные медиаторы, поступающие в общий кровоток и поддерживающие тлеющий очаг неспецифического иммунного ответа.

Теперь самое время вспомнить о клетчатке – излюбленном «лакомстве» бактерий толстого кишечника. Один из типов метаболитов, создаваемых бактериями из клетчатки, – короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). Эти довольно миниатюрные молекулы поступают из кишечника в кровоток, циркулируют по организму и, благополучно преодолев «цитадель» гематоэнцефалического барьера, достигают мозга. Таким образом, КЦЖК из клетчатки имеют возможность контролировать важнейшие составляющие жизни организма: иммунитет и воспаление, психическое здоровье, а также аппетит, уровень основного обмена и скорость накопления телесного жира. Механизм вовлеченности КЦЖК (в частности, бутирата) связан с усилением выработки противовоспалительного цитокина интерлейкина-18 (IL-18). Этот цитокин, влияя на секрецию IFN- γ , активирует клетки моноцитарно-макрофагального ряда, что усиливает антибактериальный и противоопухолевый иммунный ответ. Таким образом, бутират влияет на секрецию противовоспалительных цитокинов, необходимых для адекватной регенерации эпителия и поддержания целостности слизистой оболочки. Метаболизм бутирата в нормальных и опухолевых клетках разный. В нормальных клетках бутират выполняет энергетическую функцию: он метаболизируется до ацетил-КоА и принимает участие в цикле трикарбоновых кислот. В значительной фракции опухолевых клеток энергия добывается за счет гликолиза, в ходе которого глюкоза метаболизируется до лактата, а цикл трикарбоновых кислот практически не задействован (эффект Варбурга).

Таким образом, в этих злокачественных клетках бутират остается неиспользованным. Накапливаясь, он действует как ингибитор гистоновой деацетилазы. Функция этого фермента – «отрезать» ацетильные радикалы от гистонов. Это приводит к изменению конформации хроматина: он переходит в конденсированное состояние; считывание информации с ДНК прекращается. Бутират, являясь ингибитором этого фермента, препятствует конденсации хроматина, регулируя экспрессию некоторых генов. Так, с помощью эпигенетических механизмов бутират контролирует гены, участвующие в пролиферации и апоптозе, подавляя рост опухолевых клеток. Продуцировать бутират способны бактерии, относящиеся к роду *Faecalibacterium* и *Roseburia*. У пациентов с колоректальным раком количество этих бактерий снижено, что, по-видимому, влияет на проницаемость кишечного барьера и персистенцию воспаления в слизистой оболочке кишки.