



О.В. Головенко, И.Л. Халиф, А.О. Головенко
ФГУ «ГНЦ Колопроктологии» Минздравсоцразвития
России, Москва

Роль масляной кислоты в лечении органических и функциональных заболеваний толстой кишки (обзор литературы)*

Ключевые слова

Масляная кислота, короткоцепочечные жирные кислоты.

Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) — уксусная, пропионовая и масляная — являются органическими кислотами, которые вырабатываются в просвете толстой кишки в процессе бактериальной ферментации неперевариваемых пищевых углеводов и, отчасти, пищевых и эндогенных белков, таких как слизь и слущивающиеся эпителиальные клетки [1]. В ходе большого числа исследований, как на животных моделях, так и с участием пациентов, была продемонстрирована связь между дефицитом КЦЖК и частотой развития и обострения заболеваний толстой кишки, в первую очередь язвенного колита и злокачественных опухолей [2].

Важнейшей из продуцируемых кишечной микрофлорой КЦЖК является масляная кислота, которая не только служит источником энергии для эпителиальных клеток, но и влияет на широкий спектр клеточных функций, поддерживая кишечный гомеостаз. Масляная кислота обладает антиканцерогенным и противовоспалительным действием, участвует в поддержании функции кишечного барьера, препятствует развитию окислительного стресса, а также влияет на аппетит [3].

Учитывая столь важное влияние масляной кислоты и достаточно небольшую долю ферментируемых пищевых волокон в современной диете, были предприняты попытки применения

этого соединения в терапевтических целях [4]. Для лечения заболеваний кишечника масляная кислота первоначально вводилась ректально, так как при пероральном употреблении масляная кислота быстро разлагалась и всасывалась в желудке. Ее специфический запах, а также невозможность доставить вещество в проксимальные отделы толстой кишки ограничивал местное применение препарата, в связи с чем в конце 1990-х за рубежом появились первые лекарственные формы для перорального применения. Был разработан препарат в форме таблеток, содержащих бутират натрия в полимерной оболочке, обеспечивающей рН-зависимое высвобождение молекулы активного вещества. В связи с недостаточным выделением лекарственного вещества в дистальной части подвздошной и проксимальной части толстой кишки — области, где масляная кислота оказывает максимальный эффект, — был разработан препарат «Закофальк», содержащий масляную кислоту в форме бутирата кальция, и пребиотик инулин [5]. Благодаря применению полимерной мультиматриксной структуры, обеспечивающей постепенное высвобождение активного вещества на всем протяжении толстой кишки, удалось достигнуть более высокой терапевтической концентрации масляной кислоты в ее просвете. В 2011 г. препарат появился на отечественном фармацевтическом рынке под торговым названием «Закофальк».

В настоящем обзоре будут освещены имеющиеся доказательные данные о механизмах действия

* Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2011. — № 3. — С. 20—29.

и клинической эффективности масляной кислоты и «Закофалька» при различных органических и функциональных заболеваниях толстой кишки.

Выработка и абсорбция КЦЖК. Концентрация основных КЦЖК (уксусной, пропионовой и масляной), образующихся в кишечнике человека, зависит от места ферментации, диеты и состава кишечной микрофлоры [6]. Абсолютная концентрация масляной кислоты в стуле человека колеблется от 11 до 25 мМ [7], а молярное отношение уксусной кислоты к пропионовой и масляной установлено в диапазоне от 48 : 29 : 23 до 70 : 15 : 15 соответственно, при среднем значении около 60 : 20 : 20. Однако определить общую продукцию КЦЖК непосредственно в толстой кишке сложно, поскольку более 95 % КЦЖК быстро абсорбируется и метаболизируется организмом-хозяином. Вследствие этого концентрация КЦЖК в стуле не всегда отражает их содержание в более проксимальной части толстой кишки и, кроме того, изменяется в зависимости от времени кишечного транзита [8]. Вероятно, поэтому в некоторых исследованиях не удалось продемонстрировать влияние различных ферментируемых субстратов на фекальную концентрацию КЦЖК [9].

В связи с трудностью доступа в толстую кишку человека, оценочные данные о концентрации КЦЖК в ее просвете основываются на анализе кишечного содержимого у внезапно скончавшихся лиц [10], а также отделяемого из трансверзоили сигмостом [11]. В образцах, полученных при аутопсии, суммарная концентрация КЦЖК изменялась от 137 до 197 ммоль/кг химуса в слепой кишке до 86–97 ммоль/кг химуса в нисходящей [10]. Концентрация КЦЖК, зафиксированная в отделяемом по трансверзостоме, была достаточно высока (1400 ммоль/кг сухого вещества), по сравнению с таковой в образцах, полученных из сигмостомы (550 ммоль/кг сухого вещества). Последняя совпадала с содержанием указанных соединений в кале в контрольной группе здоровых лиц [11]. Следует отметить, что показатель рН оказывается наиболее низким в проксимальных отделах толстой кишки (рН ≈ 5,6) и повышается по направлению к дистальным отделам (рН ≈ 6,3), коррелируя с концентрацией короткоцепочечных жирных кислот [12].

Поскольку КЦЖК являются слабыми кислотами (рКа ≈ 4,8), более 90 % их молекул в просвете кишки находится в анионной диссоциированной форме [13]. В настоящее время рассматривается несколько различных механизмов переноса КЦЖК через апикальную мембрану колоноцитов: диффузия недиссоциированной (жирорастворимой) формы [13], обмен КЦЖК — HCO_3^-

[14] и активный транспорт диссоциированной формы кислот переносчиками. Были установлены два переносчика КЦЖК: транспортер монокарбоновых соединений — изоформа 1 (MCT1), зависимый от трансмембранного H^+ -градиента [15], и SLC5A8, являющийся Na^+ -ассоциированным ко-транспортером, и обозначаемый также как Na^+ -зависимый транспортер монокарбоновых соединений (SMCT1) [16]. Особенности транспорта КЦЖК таковы, что эти соединения способны стимулировать абсорбцию натрия и воды [17], и могут рассматриваться в качестве противодиарейных агентов [18]. Механизмы переноса, участвующие в базолатеральном транспорте КЦЖК, все еще остаются неясными.

Большая часть абсорбированной масляной кислоты метаболизируется кишечным эпителием, что приводит к снижению ее концентрации в крови портальной системы. Концентрация масляной кислоты в портальной вене у пациентов в ходе операции на желчном пузыре колебалась от 1,3 до 14,4 мкМ [19], а у внезапно погибших лиц — от 14 до 64 мкМ [12]. Вероятно, печень поглощает большую часть оставшейся масляной кислоты, что приводит к еще меньшему ее содержанию в сыворотке венозной крови, которое колеблется от 0,5 до 3,3 мкМ [20]. Сывороточные концентрации пропионата и ацетата в периферической крови изменяются в диапазоне соответственно от 3,8 до 5,4 и от 98 до 143 мкМ.

Источники масляной кислоты. Важнейшим источником масляной кислоты являются пищевые волокна, ферментируемые в просвете толстой кишки. Скорость образования и количество масляной кислоты, продуцируемой после употребления пищевых волокон, зависит от их химических свойств, таких как растворимость и степень полимеризации. Нерастворимые волокна (например, целлюлоза и лигнин) относительно слабо ферментируются, однако, увеличивают массу кала и уменьшают время его транзита по толстой кишке. Ферментация растворимых волокон идет чрезвычайно интенсивно, и при этом в толстой кишке вырабатывается большее количество КЦЖК [21]. Волокна с высокой степенью полимеризации более устойчивы к сахаролитическому расщеплению, что приводит к более продолжительной их ферментации, затягивающейся до достижения ими дистального отдела толстой кишки, что характерно для псиллиума [22]. Примерами ферментируемых пищевых и химически модифицированных волокон, связанных с более выраженной выработкой КЦЖК, как *in vitro*, так и *in vivo*, служат олигофруктоза [23], инулин [24], псиллиум [25], добавки из проросших семян ячменя [26], гидро-

лизированная гуаровая камедь [27] и бутирилированный крахмал [28]. Несмотря на то, что благоприятное воздействие этих волокон обычно связывают с повышенной продукцией масляной кислоты, эти растворимые соединения также могут влиять на другие кишечные показатели, например, на увеличение объема каловых масс, укорочение времени их транзита по толстой кишке, изменение состава микрофлоры кишки, снижение внутрипросветного pH и изменение состава желчных кислот [29].

Повышению концентрации масляной кислоты в толстой кишке могут способствовать не только пищевые волокна, но и другие употребляемые внутрь вещества. Примером служит олигосахарид акарбоза, который увеличивает количество крахмала, достигающего толстой кишки, действуя как ингибитор α -глюкозидазы [30]. Кроме того, трибутирин, триглицерид, содержащий три молекулы масляной кислоты, сцепленные эфирной связью с глицеролом, повышает концентрацию кислоты после своего расщепления липазами желудочного сока и секретом поджелудочной железы [31].

Помимо пероральных препаратов, повышающих концентрацию масляной кислоты в толстой кишке, в ряде клинических испытаний у пациентов с воспалением ее дистальных отделов изучено местное применение ректальных клизм с целью доставки препарата в кишку [32]. Однако применению клизм нередко мешает невыполне-

ние пациентами подобных назначений (в связи с неприятным запахом препарата) и непродолжительность контакта слизистой оболочки толстой кишки с масляной кислотой [33].

Кроме того, возможно применение таблеток масляной кислоты с оболочкой, обеспечивающей медленное pH-зависимое высвобождение молекулы в дистальной части подвздошной кишки и проксимальных отделах толстой кишки [5], а еще более современная технология — мультиматриксная полимерная структура (NMX), реализованная в препарате «Закофальк», — обеспечивает начало высвобождения активной молекулы в дистальном отделе подвздошной кишки, что подтверждается данными сцинтиграфии (рис. 1).

Наконец, на животных в экспериментальных моделях было изучено пероральное применение некоторых видов бактерий, продуцирующих масляную кислоту, таких как *Butyrivibrio fibrisolvensu* и *Clostridium butyricum* [34].

Влияние масляной кислоты на канцерогенез в толстой кишке

Одним из благоприятных эффектов масляной кислоты в поддержании здорового состояния кишечника является профилактика злокачественного роста в толстой кишке. Несмотря на то, что результаты эпидемиологических исследований пока остаются неоднозначными, большая часть этих работ продемонстрировала обратную

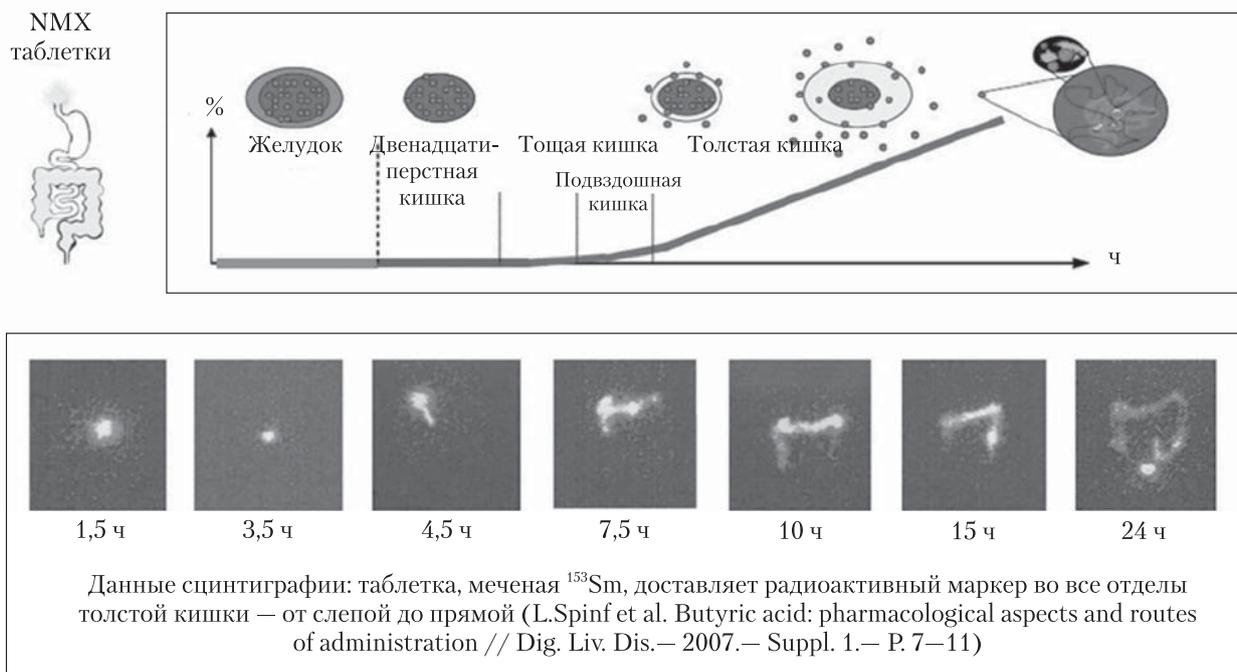


Рис. 1. Полимерная мультиматриксная система обеспечивает действие масляной кислоты и инулина на протяжении всей толстой кишки в течение 24 ч

зависимость между приемом пищевых волокон и частотой возникновения колоректального рака [5, 35, 36]. Именно масляная кислота опосредует антиканцерогенное действие ферментируемых пищевых волокон [25, 37]. Кроме того, о влиянии масляной кислоты на развитие рака толстой кишки свидетельствуют полученные недавно сведения об уменьшении количества его переносчиков (MCT1 и SMCT1) в ткани раковой опухоли толстой кишки у человека [38], что приводит к ухудшению поглощения и метаболизма соединения в колоноцитах, а также о дефиците рецепторов к КЦЖК, а именно GPR43, в злокачественных клетках [39]. Кроме того, активность SMCT1 положительно коррелировала с безрецидивной выживаемостью [40]. Также в образцах кишечного содержимого пациентов с аденоматозными полипами или раком толстой кишки обнаруживалось меньшее соотношение масляная/уксусная кислота, по сравнению со здоровыми лицами [41]. В целом, протективный эффект масляной кислоты в отношении колоректального канцерогенеза может считаться однозначно подтвержденным на многочисленных моделях у животных [37, 42, 43].

Имеющиеся сведения и предположения о механизме влияния масляной кислоты на канцерогенез преимущественно основаны на результатах, полученных в экспериментах с клеточными системами *in vitro*. Масляная кислота при контакте с линиями опухолевых клеток оказывает антиканцерогенное действие, инициируя апоптоз [44] и пролиферацию [45], и способствуя развитию более дифференцированного фенотипа [46].

В противоположность этим относительно закономерным явлениям, наблюдаемым при изучении линий опухолевых клеток, описанные эффекты в отношении незлокачественных клеток являются более разносторонними и не всегда совпадают с таковыми в отношении клеток опухоли [45]. Стали доступны результаты исследований, которые фокусировались в основном на влиянии КЦЖК на пролиферацию колоноцитов. Так, терапия при помощи клизм с масляной кислотой в течение 2 нед повышала пролиферативную активность в атрофичной прямой кишке после ее отключения (то есть после прекращения естественного поступления КЦЖК) [47]. В исследовании, выполненном W. Scherrach и соавт., биоптаты человеческой слизистой оболочки подвергались воздействию масляной кислоты *ex vivo* в течение 4 ч [48]. Масляная кислота, как было продемонстрировано, повышала скорость пролиферации на 60 % базальной области крипт. Было высказано

предположение, что она стимулирует физиологичный ход пролиферации, в норме осуществляющейся в базальной части крипт [49]. Распространение зоны пролиферации в сторону поверхности крипт описывалось как признак, ассоциированный с тенденцией к злокачественному росту [50].

Известно, что длительный (более 10 лет) анамнез язвенного колита (ЯК) является фактором, предрасполагающим к развитию злокачественных новообразований в толстой кишке. Результаты гистологического исследования биоптатов толстой кишки показали, что у пациентов с ЯК отмечается увеличение зоны пролиферации, и этот процесс не зависит от степени воспаления [51]. Лечение при помощи клизм с масляной кислотой в течение 2 нед, по данным биопсии, снижало скорость пролиферации в верхней части крипт у больных с активным ЯК до значений, сопоставимых с таковыми в группе сравнения здоровых лиц [32].

Эти, на первый взгляд, противоречивые эффекты масляной кислоты в отношении нормальных колоноцитов и опухолевых клеток нередко описываются как «парадоксальные». Объяснить это можно по-разному. Во-первых, он может отражать характерные различия клеток, стадии их активации и их энергетического статуса. Кроме того, такие противоречия могут быть результатом различий в концентрации масляной кислоты и продолжительности ее воздействия на слизистую оболочку в ходе экспериментов. Наконец, способность клеток подвергаться масляную кислоту β -окислению может влиять на их реакцию на препарат и на скорость его удаления из цитоплазмы, а следовательно и на его доступность [1].

Механизмы антиканцерогенного действия масляной кислоты. Несмотря на то, что точные механизмы, лежащие в основе действия масляной кислоты, остаются неясными, ее влияние на клеточные функции, как правило, связывают с регуляцией экспрессии генов путем ингибирования гистондеацетилазы (HDAC). Это приводит к гиперацетилированию гистонов и повышению доступности нуклеосомальной ДНК для факторов транскрипции [52]. Кроме того, она подавляет пролиферацию раковых клеток, усиливая синтез белка p21WAF1/Cip1, блокирующего клеточный цикл в точке G1. При такой остановке цикла ферменты репарации ДНК получают возможность исправить дефекты последней [53]. В то же время масляная кислота, вероятно, имеет и другие направления воздействия, включая гиперацетилирование негистоновых белков, селективное ингибирование фосфорилирования гистонов, а также влияет на метилирование ДНК и

внутриклеточную киназную сигнальную систему [54]. Многогранность этих эффектов может объяснять способность масляной кислоты изменять экспрессию генов и модулировать регуляторы апоптоза и клеточного цикла, что было продемонстрировано на примере ингибитора клеточного цикла p21 и проапоптотического белка ВАР [52]. Любопытным является тот факт, что раковые клетки, по-видимому, более восприимчивы к действию ингибиторов HDAC, чем доброкачественные клетки, однако, природа этих отличий пока остается неясной [55].

Одним из эффектов, также продемонстрированных у человека, является влияние масляной кислоты на систему плазминоген/плазмин (PPS). Увеличение некоторых компонентов системы PPS в опухоли или сыворотке крови соответствует более инвазивному опухолевому фенотипу и менее благоприятному прогнозу у пациентов с раком толстой кишки [56]. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что масляная кислота способна изменять соотношение компонентов системы PPS, понижая активность активатора плазминогена [57].

К другим эффектам масляной кислоты, изученным на многочисленных линиях клеток рака толстой кишки, относится усиление активности детоксифицирующего фермента глутатион-S-трансферазы [58]. Масляная кислота также подавляет миграцию опухолевых клеток, ингибируя экспрессию фактора, ускоряющего диссоциацию белка комплемента C2b [59], и активируя прометастатическую металлопротеиназу [60]. Высказывалось также предположение, что она также замедляет рост сосудов опухоли, изменяя активность двух участвующих в ангиогенезе белков, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и фактора индуцируемого гипоксией (HIF)-1 α [61].

Таким образом, масляная кислота способна предотвращать и замедлять канцерогенез в толстой кишке, однако, ее воздействие на апоптоз и пролиферацию, по-видимому, различаются в здоровой и опухолевой ткани. Этот парадокс может быть отчасти объяснен различиями в выбранных моделях и использованных концентрациях препарата, в связи с чем механизмы его действия, выявленные *in vitro*, должны быть подтверждены у человека в физиологических условиях.

Влияние масляной кислоты на барьерную функцию кишечной стенки

В ряде экспериментов была продемонстрирована способность масляной кислоты воздействовать на кишечную стенку, усиливая ее барьерные

функции в отношении просветных антигенов. Одним из важнейших компонентов этого барьера является слой слизи, покрывающей эпителиальную выстилку и состоящей преимущественно из муциновых гликопротеинов и факторов трилистника (TFF). Муциновые гликопротеины подразделяются на нейтральный и кислотный подтипы, а последняя категория в свою очередь включает сульфомуцины и сиаломуцины. Сульфатированные муцины в целом более устойчивы к разложению под действием бактерий [62]. У человека было выделено несколько эпителиальных генов муцина (MUC), из которых в толстой кишке преимущественно экспрессируется MUC2 [63]. При ряде заболеваний кишечника, в том числе и при ЯК [64], было продемонстрировано изменение функции бокаловидных клеток, а также состава и толщины этого слизистого слоя.

Масляная кислота повышала экспрессию гена MUC2 в специфических линиях клеток [65] в ходе исследований *in vitro*. Кроме того, 0,1–1 мМ масляной кислоты при добавлении к биоптатам слизистой оболочки толстой кишки человека *ex vivo* стимулировали синтез муцина [66], а введение 5 мМ (но не 100 мМ) вещества усиливало секрецию слизи в изолированной перфузируемой кишке крысы [67]. В другом эксперименте на крысах было показано, что концентрации КЦЖК в слепой кишке и в стуле коррелируют с толщиной слоя слизи. О влиянии чистой масляной кислоты на синтез слизи, толщину слоя слизи и экспрессию MUC *in vivo* у человека пока не сообщалось [64].

Результаты оценки влияния ферментируемых пищевых волокон на слизистый слой оказались весьма разнообразными. Так, в исследованиях на крысах устойчивый к расщеплению крахмал повышал количество кислых муцинов, но не влиял на бокаловидные клетки [42]. В противоположность этому, фруктоолигосахариды (FOS) у поросят увеличивали число бокаловидных клеток [68]. В то же время, у пациентов с илеоанальным резервуарным анастомозом прием пищевой добавки с инулином не влиял на экспрессию MUC2 или соотношение сульфомуцинов и сиаломуцинов [69].

Факторы трилистника являются муцин-ассоциированными пептидами, отвечающими за вязкоэластичные свойства слоя слизи. TFF препятствуют привлечению воспалительных клеток и участвуют в восстановлении слоя кишечной слизи, хотя точный механизм этого действия пока не установлен [70]. Кишечный фактор трилистника (ITF или TTF3) практически полностью секретируется бокаловидными клетками кишечника [71]. В эксперименте с мо-

делью колита у крыс, індукційованного введенням тринітробензолсульфонової кислоти, експресія ТТФЗ в період активного запалення була знижена, а введення в товсту кишку масляної кислоти підвищало експресію фактора до звичайного рівня [72]. В той же час, препарат подавляв експресію ТТФЗ в лінії кліток рака товстої кишки [73, 74] і тканин товстої кишки новонароджених крыс [73].

Другі компоненти захисного бар'єра товстої кишки, на які, можливо, впливає дія масляної кислоти, представлені трансглутаміназою, антимікробними пептидами і білками теплового шоку (HSP).

Фермент трансглутаміназа активно бере участь в заживленні слизової оболонки, а активність її обернено корелює з тяжкістю запалення при язвенному коліті [75]. Масляна кислота в ході дослідження з моделлю коліту у крыс відновлювала вміст трансглутамінази в товстій кишці [76]. Антимікробні білки, такі як кателіцидин (LL-37) і дефенсини, перешкоджають прикріпленню і інвазії бактерій через слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, тим самим запобігаючи запаленню [77]. Ряд досліджень *in vitro* показав, що масляна кислота посилює експресію LL-37 як в різних лініях епітеліоцитів товстої кишки, так і в свіжовиділених ізольованих клітках слизової оболонки [78]. HSP викликають протизапальну дію, знижуючи вироблення модулаторів запалення. Масляна кислота, як було показано, прискорює експресію HSP-70 і HSP-25 в лінії кліток Сасо-2, морфологічно нагадуючих висхідку тонкої кишки [79].

Крім того, результати досліджень *in vitro* вказують на те, що масляна кислота бере участь також і в процесах репарації після пошкодження слизової оболонки шляхом прискорення клітинної міграції, а ефективне відновлення поверхневих дефектів і изъязвлень слизової оболонки є основою підтримки епітеліального бар'єра [80].

Вплив масляної кислоти на окислювальний стрес

Як в розвитку запалення, так і в запуску канцерогенезу бере участь окислювальний стрес [81]. Окислювальний стрес є наслідком дисбалансу між утворенням активних форм кисню і азоту і порушенням механізму антиоксидантної захисту, що призводить до каскаду реакцій, в ході яких ліпідні, білкові або ДНК можуть бути пошкоджені. В запаленій кишці найбільш важливим джерелом

активних форм кисню є нейтрофільні гранулоцити [82].

Одним з механізмів протизапальної дії масляної кислоти є вплив на окислювальний стрес. В ході двох досліджень попереднє інкубування ізольованих колоноцитів крыси [83] з масляною кислотою призводило до значущого послаблення пошкодження ДНК під впливом перекису водню, а пероральне введення крысам неферментуємого крохмалю послаблювало пошкодження ДНК, ініційоване кормом з підвищеним вмістом білка. Такі ж результати були отримані в аналогічному експерименті з ізольованими колоноцитами людини. Степінь пошкодження ДНК обернено корелює з фекальною концентрацією кальпротектину [84].

Механізми, що дозволяють масляній кислоті знижувати окислювальний стрес, залишаються незрозумілими. Хімічна структура не дозволяє їй виступати в ролі акцептора радикалів. В той же час масляна кислота може впливати на білки, що беруть участь в відновленні ДНК, а також на антиоксидантні ферменти. Так, прийом неферментуємих харчових волокон в дослідженні на моделі коліту у крыси, індукційованого введенням тринітробензолсульфонової кислоти, викликав зниження активності товстокишкової мієлопероксидази і відновлення концентрації антиоксиданта-глутатіону в товстій кишці. Крім того, масляна кислота посилювала активність глутатіон-S-трансферази в клітках HT-29 [58] і підвищала активність каталази в гладком'язевих клітках крыси [85].

Вплив масляної кислоти на апетит

Було висказано припущення, що КЦЖК, продуцуючі в товстій кишці, можуть також впливати на моторику вищеелементів шлунково-кишкового тракту і на апетит [3]. Ендокринні L-клітки, присутні в найбільшій кількості в слизовій оболонці товстої кишки, секретують білки, такі як глюкагоноподібний пептид (GLP-1), пептид YY (PYY) і оксин-томоулін, що беруть участь в регуляції апетиту [86]. В ряду досліджень у тварин з використанням ферментуємих вуглеводів, таких як інулін і фруктоолігосахариди, було помічено прискорення насичення, зниження маси тіла і збільшення ендогенної продукції GLP-1 і/або PYY [87]. У людини фруктоолігосахариди також прискорювали насичення і підвищали рівень GLP-1. В той же час, інший тип харчових волокон — лактулоза, не впливав на концентрацію даного пептиду в крові [88].

Ускорення насичення, по всій видимості, обумовлено продукцією КЦЖК. Масляна кислота збільшує експресію РҮҮ і проглюкагона *in vitro* в епітеліальних клітках крыси [89], а також швидкість вивільнення цього білка у крыс і кроликів [90, 91]. В той же час, введення КЦЖК безпосередньо в товсту кишку людини не викликало збільшення рівня РҮҮ або GLP-1 в плазмі крові [92]. Однак наявність рецепторів GPR43 в ендокринних L-клітках рецепторів GPR43 к КЦЖК вказує на участь цих сполучень в формуванні апетиту.

Масляна кислота і запалення

Кишковий епітелій, в тому числі і товстої кишки, постійно контактує з великою кількістю мікробів і продуктів їх життєдіяльності. Тому ентероцити і колоноцити повинні адекватно реагувати на це потенційно імуногенне кишкове вміст. Ця реактивність підтримує стан фізіологічного слабого контролюваного запалення, однак, механізми, що знижують чутливість людини до нормофлори, і таким чином обмежують запальну реакцію, поки залишаються неясними. В деяких умовах, наприклад, при запальних захворюваннях кишечника, цей імунологічний контроль, по-видимому, порушується [93].

Ряд досліджень, як *in vitro*, так і *in vivo*, показали, що бактеріальні метаболіти, такі як масляна кислота, здатні впливати на імунну реакцію організму-хазяїна. Оскільки масляна кислота є важливим джерелом енергії для епітелію товстої кишки, було висказано припущення, що нестача КЦЖК в просвіті кишки або неможливість їх окислення, призводить до нестачі харчування колоноцитів, викликає в віддаленому періоді атрофію слизової оболонки і розвиток алиментарного коліту [94]. Цю гіпотезу підтверджують виявлені при коліті відключеної кишки і язвенному коліті зміни концентрації масляної кислоти в кишечнику і процесу її окислення. Коліт відключеної кишки може розвинути як ускладнення після «хірургічного» припинення надходження кишкового вмісту в кишку (наприклад при накладенні ілеостомы при збереженні товстої кишки), і характеризується значним зменшенням концентрації КЦЖК до 0, 4,0 і 0,8 мМ для уксусної, пропионової і масляної кислот в відключеному відділі відповідно [95]. ЯК є запальним захворюванням кишечника, для якого характерно чергування періодів обострення і ремісії [96].

У хворих з активним ЯК неодноразово виявлялося зниження концентрації масляної кислоти в калі [95]. Крім того, у них виявлялося погіршення здатності слизової оболонки товстої кишки окисляти масляну кислоту [97]. В той же час у пацієнтів з ЯК в фазі ремісії здатність до окислення *in vivo* залишається нормальною, вказуючи на те, що порушення окислення не є первинним дефектом колоноцитів [98]. Можливе пояснення зниженої окислювальної здатності у пацієнтів з ЯК було запропоновано S. Nancey і співавт., показавши, що окислення масляної кислоти знижується при впливі ФНО- α в концентрації, що виявляється в запаленому слизової оболонки у людини [99]. Також повідомлялося про інгібування сульфідом водорода окислення масляної кислоти колоноцитами *in vitro* [100], а у пацієнтів з ЯК відзначається підвищення концентрації сульфіда, а також більш високе вміст сульфат-відновлюючих бактерій [101].

Зміна рівня КЦЖК в калі при захворюваннях шлунково-кишкового тракту було підтверджено і в ході великого національного дослідження, проведеного М.Д. Ардатської, включивши 467 хворих і здорових осіб. Порівняно з контрольною групою, у пацієнтів з ЯК і синдромом подразненого кишечника (СРК) з переважанням діареї відзначалося збільшення частки пропионової і масляної кислот в загальному КЦЖК, в той час як частка і абсолютне значення уксусної кислоти були нижчими, ніж в групі контролю [102]. При СРК з переважанням запора, навпаки, в стулі переважала уксусна кислота, абсолютна концентрація якої була вищою, ніж у здорових осіб. Крім того, співвідношення рівнів різних короткоцепочкових жирних кислот, визначеного методом газожидкостної хроматографії, порівняно з групою контролю було запропоновано як діагностичний маркер, що дозволяє диференціювати різні ступені ураження товстої кишки [103, 104].

Механізми протизапального дії масляної кислоти. Як джерело енергії для колоноцитів, масляна кислота також викликає імуномодулюючий ефект [106, 107]. Її найбільш вивченим протизапальним ефектом є зниження активності ядерного фактора каппа В (NF- κ B), що може бути наслідком інгібування деацетилази гістонов.

Ядерний фактор NF- κ B є фактором транскрипції, що контролює експресію генів, що кодують прозапальні цитокіни, хемокини, індукуючі запалення фермен-

ты, такие как индуцибельная NO-синтаза и циклооксигеназа-2, молекулы адгезии, факторы роста, некоторые белки острой фазы и рецепторы иммунной системы [108]. У пациентов с ЯК исходно повышенная концентрация активированного NF-κB снижается при воздействии масляной кислоты [33], что сопровождается уменьшением индекса активности заболевания и количества нейтрофилов и лимфоцитов [109]. Такое противовоспалительное влияние соединения, опосредованное ингибированием NF-κB, в частности, объясняет снижение уровня миелопероксидазы, циклооксигеназы-2, молекул адгезии и различных цитокинов, и было подтверждено в ряде *in vitro* и *in vivo* исследований [110, 111].

Помимо подавления активации NF-κB, масляная кислота также оказывает противовоспалительное действие путем ингибирования продукции интерферона-γ [112] и усиления экспрессии γ-рецепторов, активируемых пролифератом пероксисом (PPARγ) [113]. Этот рецептор представляет собой лиганд-активируемый фактор транскрипции, с высокой частотой экспрессируемый в клетках толстокишечного эпителия, а его активация, как считается, препятствует развитию воспаления [114]. Экспрессия белка PPARγ у больных язвенным колитом в стадии ремиссии оказывается на 60 % ниже, чем у здоровых лиц контрольной группы [115]. Модулирование экспрессии белка PPARγ представляется перспективной тактикой лечения больных ЯК.

Наконец, масляная кислота, как и другие КЦЖК, может воздействовать на сигнальные молекулы через специфические рецепторы, сцепленные с G-белками, GPR41 и GPR43 [116]. Эти два вида рецепторов к КЦЖК экспрессируются на иммунных клетках, в частности на полиморфоядерных лейкоцитах, и в высокой кон-

центрации присутствуют в слизистой оболочке толстой кишки [117]. Было высказано предположение, что эти рецепторы участвуют в «узнавании» иммунной системой микроорганизмов в слизистой оболочке [117, 118]. Недавно проведенное исследование перинуклеарных мононуклеарных клеток (PMN) у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом [119] показало, что при этих заболеваниях чувствительность к действию масляной кислоты снижается: для подавления выработки этими клетками провоспалительных цитокинов (ИЛ-12, ФНО-α) после стимуляции через Toll-like рецепторы 2-го и 4-го типа потребовалось создание большей концентрации масляной кислоты, чем в контрольной группе. Физиологические и фармакологические эффекты масляной кислоты суммированы в табл. 1.

Результаты терапевтического применения масляной кислоты при воспалении толстой кишки. Для оценки влияния масляной кислоты на процесс воспаления, профилактическое и терапевтическое действие ее был проведен ряд испытаний, в которых пациентам с воспалительными изменениями толстой кишки назначались клизмы, содержащие смесь КЦЖК или чистую масляную кислоту.

Большая часть этих исследований включала больных ЯК с умеренной или выраженной активностью. Результаты большинства исследований показали, что масляная кислота способствует заметному улучшению клинических показателей и маркеров воспаления [32, 109, 120, 122]. В ходе одного из испытаний с применением клизм со смесью КЦЖК у пациентов, перенесших резекцию сигмовидной ободочной кишки с сохранением кульги прямой кишки, определялась степень пролиферации эпителиоцитов [47]. Анализ полученных результатов показал, что смесь

Таблица 1. Эффекты масляной кислоты и потенциальная область ее применения

Физиологические эффекты	Фармакологическое действие	Потенциальная область применения
Восстановление трофики слизистой оболочки толстой кишки	Антиатрофическое (анаболическое) действие	Атрофические, воспалительные, ишемические, дисциркуляторные процессы в толстой кишке
Прямое противовоспалительное действие и регулирование защитного барьера слизистой оболочки	Противовоспалительное действие. Восстановление барьерных функций	Воспалительные процессы в толстой кишке. Заболевания печени, пищевая аллергия
Регуляция процессов дифференцировки и пролиферации	Проапоптотическое действие	Воспалительные и неопластические процессы в толстой кишке
Регуляция водно-электролитного баланса в толстой кишке	Антидиарейное действие	Синдром диареи
Создание благоприятной среды для роста собственной полезной микрофлоры	Пребиотическое действие	Синдром дисбиоза

КЦЖК оказывает заметное трофическое действие на отключенный участок кишки.

В исследовании, выполненном W. Scherppach и соавт., у больных с дистальными формами язвенного колита в стадии обострения масляная кислота в концентрации 100 мМ, применявшаяся в виде клизм в течение 2 нед, существенно, по сравнению с плацебо, уменьшала частоту стула и количество кровянистых выделений, улучшались показатели эндоскопической картины [32]. При более длительном применении — в течение 6 нед — масляная кислота при язвенном проктите оказывала эффект, сопоставимый с микроклизмами с аminosалицилатами и глюкокортикостероидами [120].

Поскольку длительное применение клизм невозможно, в первую очередь из-за несоблюдения такого режима лечения пациентами, были выполнены исследования ферментируемых пищевых волокон, а также таблеток с масляной кислотой, покрытыми энтеросолюбивой оболочкой. Прием этих таблеток (4 г масляной кислоты в сутки) в комбинации с месалазином, по сравнению с приемом только месалазина, существенно уменьшал индекс активности заболевания у пациентов с легкой или среднетяжелой атакой ЯК [123]. Применение аналогичных таблеток также приводило к существенному клиническому улучшению и у пациентов с болезнью Крона [124].

Опубликованы результаты открытого пилотного мультицентрового испытания препарата «Закофальк», содержащего масляную кислоту в комбинации с пребиотиком инулином [125]. Исследование проведено на базе 19 гастроцентров в Италии, которые входят в группу по изучению ВЗК в Италии. В исследование вошли 196 пациентов в возрасте 18–65 лет с легкой и умеренной формами язвенного колита, у которых в течение 6 мес не удалось достичь удовлетворительного ответа на стандартную терапию месалазином. Оценивали клинические, лабораторные и эндоскопические показатели, рассчитывали индекс клинической активности болезни. В ходе исследования пациенты дополнительно получали таблетированный препарат масляной кислоты и инулина, назначалась комбинированная терапии месалазином 2,4 г в сутки в комбинации с «Закофальком» по 1 таблетке (250 мг масляной кислоты и 250 мг инулина) 3 раза в день.

В группе пациентов, получавших препарат, отмечалось статистически значимое снижение частоты дефекаций, обнаружения примеси крови и слизи в кале, а также уменьшался индекс клинической активности (рис. 2). Через 6 мес терапии у 86 % пациентов наступила фаза клинической ремиссии (табл. 2).

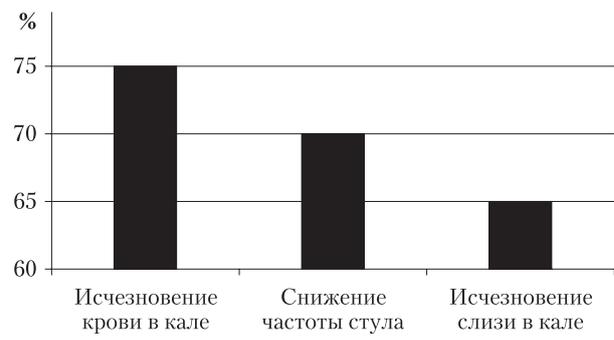


Рис. 2. Частота редукции клинических показателей через 2 мес лечения больных ЯК

В ряде клинических испытаний также были изучены эффекты пищевых добавок с ферментируемыми волокнами, такими как проросший ячмень [126], инулин [127], псиллиум [128] и овсяные отруби [129], повышающими концентрацию масляной кислоты в стуле. Назначение проросшего ячменя увеличивало продолжительность ремиссии у пациентов с неактивным язвенным колитом [126] и приводило к улучшению клинической симптоматики у больных с активной формой заболевания [130]. Прием добавок с инулином приводил к уменьшению воспаления слизистой оболочки в тонкокишечном резервуаре у пациентов с илеоанальным резервуарным анастомозом [128] и снижению концентрации фекального кальпротектина у больных с активным ЯК [127]. Результаты двух других испытаний, в которых оценивали эффект псиллиума и овсяных отрубей при ЯК в фазе ремиссии, показали, что эти пищевые добавки безопасны для применения, повышают содержание масляной кислоты в стуле и являются эффективными средствами в поддержании ремиссии [131, 132].

Результаты исследования показывают, несмотря на то, что не у всех пациентов с воспалением толстой кишки удалось добиться улучшения клинико-эндоскопической картины заболевания после введения масляной кислоты в просвет

Таблица 2. Результаты 6-месячной комбинированной терапии больных ЯК

Количество больных	196
Полная клиническая и эндоскопическая ремиссия	110
Клиническая ремиссия и улучшение эндоскопической картины	46
Полная клиническая и незначительное улучшение эндоскопической картины	14
Нет улучшения клинических данных и эндоскопической картины	26

кишки или стимуляции ее выработки путем приема пищевых волокон, можно с уверенностью говорить о способности масляной кислоты подавлять активное воспаление.

Заключение

Имеющиеся научные данные открывают широкую перспективу для применения препаратов, содержащих масляную кислоту и неферментируемые пищевые волокна, в качестве средств профилактики рака толстой кишки и лечения больных с воспалительными заболеваниями кишечника. Эти лекарственные средства должны, во-первых, хорошо переноситься пациентами, а во-вторых, сочетать в себе пребиотическое и терапевтическое действие, способствуя снабжению кишки жирными кислотами как экзогенно, так и эндогенного происхождения.

Этим требованиям в полной мере отвечает комбинация препаратов «Закофальк» и «Мукофальк». Пероральный прием таблетированной формы позволяет улучшить переносимость пациентами (комплаенс) масляной кислоты, в чистом виде обладающей специфическим запахом, а главное, обеспечить равномерное рН-зависимое высвобождение действующих веществ — масляной кислоты и инулина — на протяжении всей толстой кишки. «Мукофальк», изготавливаемый из шелухи семян подорожника (псиллиума), в результате ферментации пищевых волокон псиллиума кишечной микрофлорой, способствует продукции большого количества масляной кислоты. Таким образом, комбинация «Мукофалька» и «Закофалька» позволяют добиться наивысшей концентрации масляной кислоты в просвете толстой кишки.

Статья предоставлена
представительством «Др. Фальк Фарма ГмбХ» в Украине

Со списком литературы можно ознакомиться в редакции.

О.В. Головенко, І.Л. Халіф, А.О. Головенко

Роль масляної кислоти в лікуванні органічних і функціональних захворювань товстої кишки (огляд літератури)

Мета огляду — навести сучасні дані про механізми дії і показання до застосування препаратів масляної кислоти, які використовують для лікування хворих з органічними і функціональними захворюваннями товстої кишки.

Основні положення. Коротколанцюгові жирні кислоти — оцтова, пропіонова і масляна — є органічними кислотами, які виробляються в просвіті товстої кишки в процесі бактеріальної ферментації харчових вуглеводів, харчових і ендогенних білків (слиз та епітеліальні клітини, що злущуються), які не перетравлюються. Найважливішою з коротколанцюгових жирних кислот є масляна, яка є не лише джерелом енергії для епітеліальних клітин товстої кишки, а й впливає на широкий спектр клітинних функцій, підтримуючи кишковий гомеостаз. За даними численних досліджень, дефіцит цього з'єднання є чинником, що сприяє розвитку виразкового коліту і раку товстої кишки. Масляна кислота чинить антиканцерогенну дію, ініціюючи апоптоз і проліферацію колоноцитів. Крім того, вона посилює вироблення слизу, відновлює рівень антимікробних білків (кателицидину і дефенсинів), а також протективного ферменту трансглутамінази, тим самим сприятливо впливає на бар'єрну функцію товстої кишки. Масляна кислота також послаблює оксидативний стрес, пригнічуючи активність мієлопероксидази, і бере участь у репарації ДНК, підвищуючи активність ферменту глутатіон-S-трансферази. Масляна кислота також чинить і проти-запальну дію, пригнічуючи активацію ядерного чинника каппа В, продукцію інтерферону- γ і прозапальних цитокінів (ІЛ-12, ФНО- α).

Висновки. Результати більшості сучасних досліджень вказують на сприятливу дію масляної кислоти на різні патофізіологічні механізми, що лежать в основі патології товстої кишки. Застосування нових лікарських форм доставки масляної кислоти в товсту кишку дасть змогу широко використовувати цю коротколанцюгову кислоту в терапії і профілактиці злоякісних, запальних і функціональних захворювань товстої кишки.

O.V. Golovenko, I.L. Khalif, A.O. Golovenko

Role of butyric acid in the treatment of patients with organic and functional bowel diseases (Review of the literature)

The aim of review. To present up-to-date data on mechanisms of action and indications for preparations of butyric acid at organic and functional bowel diseases.

Original positions. Short-chain fatty acids: acetic, propionic and butyric are organic acids which are produced in the lumen of the large intestine during bacterial fermentation of indigestible alimentary carbohydrates, alimentary and endogenous proteins (mucus and desquamated epithelial cells). Butyric acid is the most important of all SCFA, acting not only as an energy source for epithelial cells of the large intestine, but also modulating a wide spectrum of cellular functions, sustaining an intestinal homeostasis. According to the data of numerous studies, deficiency of this compound contribute to development of ulcerative colitis and colorectal cancer. Butyric acid has anticancerogenic action, initiating apoptosis and proliferation of colonocytes. Besides that, it stimulates mucus production, restores the level of antimicrobial proteins (cathelicidin and defensins), and also protective enzyme transglutaminase, improving barrier function of the large intestine. Butyric acid also inhibits oxydative stress, supressing activity of myeloperoxidase, and is involved in DNA repair, increasing activity of glutathione-S-transferase enzyme. Butyric acid also has anti-inflammatory effect, suppressing activation of nuclear factor kappa B, production of interferon- γ and proinflammatory cytokines (IL-12, TNF- α).

Conclusion. Majority of modern investigations point out the favorable effect of butyric acid on the various pathophysiological mechanisms underlying large intestinal disorders. Application of new means of butyric acid delivery to the large intestine allows wide application of this short-chain fatty acid in the treatment and prophylaxis of malignant, inflammatory and functional bowel diseases.

Контактна інформація

Головенко Олег Володимирович, д. мед. н., пров. наук. співр.
123423, м. Москва, вул. Саляма Адиля, 2
Тел. (499) 199-66-19

Стаття надійшла до редакції 15 липня 2011 р.