

А.Б. Бизунков, канд. мед. наук
кафедра отоларингологии
Витебский государственный медицинский университет
(Республика Беларусь)



Канд. мед. наук
А.Б. Бизунков

Профилактика рака посредством модификации питания: ВОЗМОЖНО ЛИ НЕВОЗМОЖНОЕ?

Продолжение. Начало в № 3 (108) 2018

Инсулин, инсулинорезистентность и канцерогенез

То, что увеличение массы тела ведет к инсулинорезистентности, – факт общепризнанный, равно как и то, что ее снижение повышает чувствительность к инсулину в мышцах, жировой ткани и печени, а заодно влияет на метаболизм жирных кислот, гликогена и глюконеогенез. В свою очередь, инсулинорезистентность ведет к повышению содержания инсулина в крови. Гиперинсулинемия, особенно сохраняющаяся в период вне приема пищи, представляет большую опасность для организма с точки зрения канцерогенеза.

С одной стороны, инсулин сам обладает митогенным эффектом, то есть угнетает апоптоз и стимулирует размножение клеток, в том числе и беспорядочное, с другой стороны – параллельно с ростом инсулина растет концентрация инсулиноподобного фактора роста-1 (insulin like growth factor-1; IGF-1), который все это усиливает и делает значительно более длительным. Как правило, раковые клетки характеризуются аномальной гиперэкспрессией рецепторов к инсулину, причем экспрессируется рецептор в его эмбриональной форме, которая способна связывать и инсулин, и все IGF, обеспечивая суммацию их митогенных эффектов.

Как справедливо указывают Vella V. и соавт. в обстоятельном обзоре 2017 г., посвященном этой теме, взаимосвязь между ожирением, инсулинорезистентностью и риском канцерогенеза до сих пор неясна, но, несмотря на противоречивые результаты отдельных исследований, все-таки следует считать, что она существует [55]. Инсулин – принципиально важный, ключевой регулятор метаболизма. Поэтому человек с нормальным содержанием инсулина и человек с его стабильно повышенным содержанием в крови имеют два очень разных типа метаболизма и функционирования тканей. И эта разница касается, в том числе, и контроля клеточной пролиферации.

У пациентов с нормальным уровнем инсулина и с гиперинсулинемией в эпителиальных клетках в ответ на одну и ту же стимуляцию активируются различные ферментные каскады: в первом случае это преимущественно фосфоинозитид-3-киназы, во втором – семейство MAPK (митоген-активируемые протеинкиназы).

Многочисленные авторы полагают, что именно в этом месте чаще всего находится точка невозврата при развитии злокачественных новообразований, связанных с ожирением в частности и питанием вообще. И, соответственно, возможность не допустить этот ферментный

переход является одним из самых сильных средств профилактики рака, особенно тех его форм, которые считаются связанными с питанием.

Фосфоинозитид-3-киназы присоединяют остаток фосфорной кислоты к самому редкому в клеточной мембране фосфолипиду, которого и днем с огнем там не сыщешь. До конца 80-х годов прошлого столетия об этих киназах знать не знали. Однако оказалось, что они являются необходимым звеном в очень важном сигнальном пути, контролирующем почти все клеточные функции. Его активация, обусловленная в том числе и избытком инсулина с IGF, способна создавать в клетке большие проблемы, в том числе способна нарушать деление эпителиоцитов, формируя неоплазии. Поэтому очень привлекает идея подавить активность этого фермента и, соответственно, ограничить пропускную способность этого пути.

В медицинской практике уже пытаются использовать ингибиторы фосфоинозитид-3-киназ для лечения рецидивирующего хронического В-клеточного лимфолейкоза и фолликулярной В-клеточной неходжкинской лимфомы. Впервые для этих целей в Америке и Европе был разрешен иделалисид в 2014 г. Однако, как оказалось, разрешение было преждевременным. Через пару лет клиническое применение препарата было прекращено из-за серьезных побочных эффектов, в том числе и смертей пациентов, что поставило под вопрос целесообразность использования всей этой фармацевтической группы.

Несмотря на это, родственный препарат дувелисид (PI-145) продолжает клинические испытания в онкологии благодаря усилиям американской компании Verastem, которая, похоже, была и создана в основном для работы с ним. Во всяком случае, информация о каких-то иных средствах, созданных этой фирмой, отсутствует. Помимо гематологии препарат изучается для лечения ревматоидного артрита и бронхиальной астмы. Результатов пока нет. Также результатов нет и от попыток применения в клинике еще одного вещества — вортманина, широко используемого в лабораторных исследованиях, также обладающего свойством ингибировать все семейство фосфоинозитид-3-киназ. Надо отметить, что эта ферментная группа не очень спешит даваться охотникам за лекарствами. Так, например, в 2009–2010 гг. 7 ведущих мировых фармацевтических компаний вели как минимум 11 проектов, посвященных этой теме. Трудно сказать, сколько из них дожило до настоящего времени, но, например, из тех четырех, что тогда разрабатывал Novartis, сейчас продолжается только один.

Понятно, что если этому семейству ферментов дать волю, то жить клетке останется недолго, и, конечно же, существует масса механизмов регуляции его активности. Но все эти регуляторы эффективно работают только в здоровом организме. Под здоровьем в данном контексте понимается как минимум два обстоятельства: первое — отсутствуют мутации у белков, участвующих в фосфоинозитид-3-киназном пути и родственных ему сигнальных каскадах; и второе — имеется стабильно невысокий уровень инсулина в крови. На первый пункт повлиять практически нельзя; возможно, это станет делом далекого (или недалекого?) будущего, когда появится возможность убирать ненужные мутации на этапе зиготы. На второй — можно, если иметь стабильную гипокалорийскую диету.

Интересные размышления по этому вопросу опубликовал доктор К. Беляев из Львовской областной клинической больницы. Он говорит о необходимости ввести понятие «харчовий шок» (язык оригинала) [1]. Это состояние, в которое впадает организм здорового, а тем паче имеющего какую-то хроническую патологию человека после праздничного застолья. Автор приводит убедительные данные о том, что именно злоупотребление пищей обуславливает тот факт, что максимум смертности от сердечно-сосудистых заболеваний приходится на месяцы, наполненные праздниками. Очевидно, что эпизоды избыточной пищевой нагрузки не проходят даром и для процессов, контролирующих размножение клеток. Всплеск инсулина и сопутствующих ростовых факторов, перенапряжение метаболических ферментных каскадов ведет к накоплению дефектов клеточной пролиферации, от которых рукой подать до канцерогенеза.

Важные данные о свойствах фосфоинозитид-3-киназ опубликовали американские исследователи N. Kalaany и D. Sabatini в одном из апрельских номеров журнала Nature за 2009 г. [25]. Авторы задались вопросом, почему у одних людей пищевые ограничения ведут к снижению риска развития рака, а у других — нет. Вопрос касался людей, а эксперименты были поставлены, естественно, на мышах. Оказалось, что все дело в фосфоинозитид-3-киназах-мутантах, которые получают способность активироваться даже при отсутствии инсулина, и именно у этих мышей голодание не снижает ни риск, ни скорость роста опухолей. Если удастся убрать мутировавший аллель и заменить его нормальным, то у таких мышей опять восстанавливается возможность снижения риска возникновения рака путем ограничения потребляемых калорий.

В обсуждаемом сигнальном пути с фосфоинозитид-3-киназами почти соседствует еще один важный белок, который воедино связывает питание, инсулинорезистентность и канцерогенез — *mTOR*. Его оказалось проще ингибировать, чем фосфоинозитид-3-киназы.

Раньше считали, что старение клетки и все болезни, с ним связанные (рак — не исключение), в первую очередь являются результатом активизации свободных радикалов. Поэтому, соответственно, возлагались значительные надежды на вещества с антиоксидантными свойствами и из натуральных продуктов, и в виде синтезированных соединений. Однако в последнее десятилетие эта теория существенно пошатнулась. В научной мировой печати все чаще появляются убедительные статьи с такими заголовками: «Свободно-радикальные фантазии: нагромождение парадоксов» или «Антиоксиданты ликвидируют здоровье-сберегающие эффекты физических упражнений» и тому подобными. Следует подчеркнуть, что роль активации процессов свободнорадикального окисления и в инициации, и в поддержании канцерогенеза сомнению не подлежит. Подлежит сомнению тезис о том, что прием препаратов с антиоксидантными свойствами способен статистически и клинически значимо повлиять на эти процессы. Отдельные авторы, например, профессор Roswell Park Cancer Institute в Нью-Йорке, М.В. Благосклонный прямо говорят о том, что концепция использования антиоксидантов в клинической практике провалилась [4].

Но вместо старых фаворитов, однако, тут же появились новые, и один из наиболее интересных — рапамицин. Высказываются смелые мысли, что рапамицин или его аналоги и производные помогут в скором будущем побить рекорд продолжительности человеческой жизни, который на сегодняшний день составляет примерно 122 г.

Рапамицин — самый известный ингибитор mTOR, одной из многочисленных протеинкиназ, присутствующих в клетке. Протеинкиназы, как известно, занимаются тем, что модифицируют попавшие им белки, фосфорилируя какую-либо из аминокислот, входящих в их состав. Белок, который является мишенью рапамицина, не имеет своего персонального названия, однако входит в состав важного сигнального пути, ответственного за синтез белка и пролиферацию клетки. Соответственно, рапамицин и его производные на пролиферацию клеток действуют угнетающе, хотя исследования показали, что большинство опухолей к рапамицину нечувствительны [21].

Впервые этот его эффект был обнаружен еще в 1975 г., и почти через четверть века FDA одобрило это средство для использования в клинике в качестве иммунодепрессанта у пациентов, перенесших трансплантацию органов. Впоследствии (2003 г.) антипролиферативные свойства препарата привлекли внимание сосудистых хирургов, и рапамицин стали использовать для предотвращения облитерации сосудистых стентов. Ожидания в этом направлении оправдались далеко не полностью, однако производные рапамицина используются и сегодня в составе лекарственных комбинаций, покрывающих просвет искусственных сосудов. Последнее официально зарегистрированное показание (2015 г.) к назначению производных рапамицина — достаточно редкое заболевание лимфангиолейомиоматоз, проявляющийся прогрессирующей одышкой и спонтанными рецидивирующими пневмотораксами.

Энтузиасты рапамицина утверждают, что его побочные эффекты минимальны и всегда обратимы, препарат практически безвреден даже для беременных [56]. В этом, конечно, согласиться с ними не просто, тем не менее, mTOR-ингибиторы серьезно рассматривают в качестве лекарств против старения и, соответственно, для предупреждения всех заболеваний, со старением связанных. Есть данные, что применение препаратов этой группы снижает риск рака у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию после трансплантации органов. Как утверждает тот же М. В. Благосклонный, употребление рапамицина воспроизводит в общих чертах биохимию длительного голода, когда ткани становятся нечувствительными к инсулину, и его продукция падает, как при диабете. При голодании это делается для того, чтобы сохранить глюкозу для головного мозга, который, как известно, считается инсулин-независимым. Ингибирующим эффектом на mTOR обладают кофеин, ограничение белка, в первую очередь, молочного, голодание, физнагрузки, альфа-липоевая кислота, содержащаяся в капусте брокколи и шпинате.

Теперь несколько слов о втором сигнальном пути инсулина, который имеет место преимущественно в условиях инсулинрезистентности, связанной

со злоупотреблением пищей. Речь пойдет о *митоген-активируемых протеинкиназах (МАРК)*, ферментной системе, которая приходит в действие, когда клетке грозит реальная опасность как от микробов, так и абиотических смертоносных факторов. В норме этот путь практически не работает, и если он все-таки включился, то можно предполагать, что мало не покажется. Например, весьма активен этот сигнальный путь у пациентов с колоректальным и другими формами рака, обусловленного избыточной массой тела. Сколько всего существует протеинкиназ, неизвестно. Специалисты утверждают, что, возможно, около тысячи. Можно представить себе, когда же наступит время, что все они будут изучены, и каждая будет ингибирована соответствующим ингибитором. Тем более что надо ли их ингибировать — тоже вопрос нерешенный. В группе МАРК определено три основных семейства: p38-МАР-киназы, JNK-киназы и ERK-киназы. Многие интенсивно ищут их ингибиторы. Определенные результаты есть, но, в целом, пока эта затея большого эффекта не дает.

Среди ингибиторов p38-МАР-киназ известна буквально пара препаратов. Первый из них — памапимод, который разрабатывается швейцарской фирмой Strekin для лечения пациентов с ревматоидным артритом и другими заболеваниями, характеризующимися устойчивым повышением синтеза провоспалительных цитокинов, такими как, например, неспецифический язвенный колит. Пока идет вторая фаза клинических испытаний. Судя по всему, идет она уже достаточно долго, и результаты, похоже, не сильно впечатляют авторов.

Strekin известна своим проектом STR001, который обещал к концу 2017 г. предложить революционное средство для лечения внезапной нейросенсорной тугоухости. Разрабатываемое лекарственное средство является ингибитором γ -рецепторов пероксисомного пролифератора. Несмотря на такое устрашающее название, думается, что вряд ли следует ожидать большого эффекта от этой разработки, потому что до сих пор так никто и не понял: то ли проблемы с этим пролифератором приводят к внезапной потере слуха, то ли, наоборот, потеря слуха сама индуцирует беспорядок с образованием пероксида в волосковых клетках.

Второй препарат — РН-797804, разрабатываемый компанией Pfizer для лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Примерно в 2013–2014 гг. была закончена серия клинических испытаний, авторы сообщили о вполне приличном улучшении спирометрических данных у этой непростой категории пациентов, однако дальнейшей динамики данного лекарственного средства в доступных источниках не отмечается.

Пытались приручить ингибиторы JNK-киназ, например, SP-600125 и AS-601245, однако убедительных результатов получить так и не удалось.

Наиболее значимый в клинике результат получен при попытках ингибировать ERK-киназы. Как минимум одно лекарственное средство прошло все этапы: сорафениб — применяется для лечения почечно-клеточного рака, рака печени и рака щитовидной железы, устойчивого к радиоактивному йоду. Возможно, в клинику выйдет селуметиниб, который планируется использовать для лечения немелкоклеточного рака легкого.

Несмотря на сложности, описанные выше, один достоверный вывод все-таки сделать можно: эти сигнальные пути можно ингибировать химическим путем. А это значит, что их ингибировать можно и при помощи нутриентов. Более того, оказалось, что с помощью модификаций диеты их можно не только грубо подавлять, но и модулировать, то есть увеличивать активность одних киназ при уменьшении активности других, и наоборот.

Например, красное виноградное вино, которое содержит более 200 видов различных полифенольных соединений, угнетает активность ERK-киназ, при этом несколько усиливает деятельность JNK- и p38-киназ. И это считают одним из основных механизмов его антиканцерогенного эффекта [6]. Еще в 1995 г. из огромного количества винных полифенолов был выделен один, как казалось авторам, наиболее активный – PD-980059. В клеточных культурах он показывает чудесные результаты, угнетая рост нескольких десятков видов раковых клеток, однако с точки зрения клинического применения за более чем 20 лет изучения из него так ничего и не вышло.

Cross J. с соавт. (2007) из университета штата Вирджиния (США) показали, что изотиоцианаты эффективно ингибируют ERK-киназы [9]. Как известно, аллилизотиоцианат, например, содержится в хрене и горчице, придает им соответствующий горький вкус. К этой же группе растительных биологически активных веществ относится и сульфорафан, который также известен как эффективный антиканцероген. Сульфорафан в виде своих химических предшественников содержится главным образом в цветной капусте и капусте брокколи.

P38-МАРК-киназу угнетают изофлавоны, в значительном количестве содержащиеся в сое или чечевице, как утверждают исследователи из университета Уэйна, что расположен в американском Детройте [34]. В 2011 г. в международном книжном издательстве Taylor&Fransis вышла во всех отношениях замечательная книга двух американских профессоров – У. Бидлака и Р. Родригеса, всю свою жизнь изучающих, как нутриенты влияют на физиологию клетки: «Nutritional Genomics: влияние питания на функции генов и здоровье человека».

Авторы подытожили, что если есть желание уменьшить активность МАРК-сигнального пути, то надо постоянно поддерживать в организме повышенные концентрации одного из шести следующих нутриентов растительного происхождения: эпигаллокатехин-3-галлат, теафлавин, эллаговая кислота, куркумин, кверцетин и лютеолин.

Эпигаллокатехины и теафлавин содержатся преимущественно в зеленом чае, а также выпускаются большим количеством парафармацевтических компаний, специализирующихся на производстве биологически активных добавок. Эллаговая кислота содержится в лесных ягодах (особенно в землянике), грецком орехе и гранате. Куркумин, как следует из названия, содержится в корневищах куркумы, растения, являющегося родственником имбиря. Кверцетин является продуктом

витамина Р, из которого его и получают методом гидролиза. Кверцетин содержится в большом списке продуктов, начиная с гречневой крупы и заканчивая оливковым маслом и красным вином. Лютеолин содержится в чабреце, шалфее, мяте перечной, петрушке, артишоке, сельдерее.

Чтобы иметь необходимую концентрацию эпигаллокатехинов в крови, достаточную для того, чтобы влиять на актуальные для клеточной пролиферации сигнальные пути, надо в день выпивать почти 2 л зеленого чая. При том что ежедневная потребность в воде для среднестатистического взрослого здорового человека составляет примерно 2,5 л. Около 1 л из этого количества поступает в организм вместе с пищей, следовательно, на питье остается примерно 1,5 л. Поэтому, очевидно, достичь требуемой концентрации полезного нутриента – тоже задача не из простых.

Эпигенетическое перепрограммирование

Если не считать многочисленных экспериментальных работ в области перепрограммирования клеток, проводимых биологами в основном в клеточных культурах (коктейль Яманаки и прочие игрушки ученых мужей), а ограничиться возможностями влияния на эпигенетику *in vivo*, а еще лучше – в организме человека, то интересы исследователей этой темы сегодня фокусируются в основном на двух ферментных системах. Первая связана с присоединением к ДНК метильных групп (метилирование ДНК). Эту работу выполняют метилтрансферазы. Вторая – наоборот, с отсоединением ацетильной группы от аминокислоты лизин, входящей в состав белков-гистонов, на которые как на катушки в ядре наматывается ДНК. Этим занимаются гистондеацетилазы. Полагают, что в клетках здорового человека примерно 70% всех цитозинон, находящихся в положении перед гуанином в цепи ДНК, должны быть метилированы, то есть должны иметь CH_3 -группу при одном из углеродных атомов пиримидинового кольца. В то же время неясно, например, уменьшится ли риск канцерогенеза, если поднять процент метилирования до 85 или, наоборот, опустить до 50.

Считается, что канцерогенез связан с аномальным внезапным изменением баланса гипометилированных и гиперметилированных участков ДНК в отдельной эпителиальной клетке. Почему-то в результате подобной перестройки в числе замолчавших всегда оказываются гены, кодирующие тумор-супрессорные белки. В итоге многочисленные онкогены, которых в каждой клетке немало, начинают творить всевозможные безобразия. Примерно так же обстоит дело и с ацетилизацией гистоновых белков. Считается, что чем больше они ацетилированы, тем больше, образно говоря, «свободных дырок» для доступа к ДНК различных транскрипционных факторов, соответственно, активнее экспрессия гена. После работы гистондеацетилазы этих «дырок» становится меньше, и ген умолкает на какое-то время.

Как бы там ни было, на сегодняшний день минимум 4 лекарственных средства, действующих на вышеописанные эпигенетические механизмы, уже одобрены для использования в клинической практике. В качестве ингибиторов метилирования ДНК

используют азацидин (Видаза), который с 2004 г. применяется для лечения пациентов с миелодиспластическим синдромом, а также отдельными видами лейкоза. Таким же механизмом действия обладает децитабин (Дакоген), использующийся с 2006 г. для тех же целей. В качестве ингибиторов гистондеацетилазы применяются: с 2006 г. — вориностат (Золинза) для лечения Т-клеточной лимфомы (одна таблетка стоит почти 100 долларов); и с 2009 г. — ромидеписин. Несмотря на вполне приличные цены и немалые побочные эффекты, нельзя сказать, что препараты совершили революцию в лечении злокачественных новообразований. Но, как минимум, они показали, что на систему считывания информации с ДНК, то есть эпигенетику, влиять все-таки можно.

Но есть ли менее жестокие способы подобного влияния, опять же, в направлении снижения риска канцерогенеза? Эпигенетика, как, впрочем, и генетика, — штука серьезная, и завариванием зеленого чая здесь не отделаешься. Здесь придется копать глубже. В физиологических условиях наиболее ярким примером эпигенетического перепрограммирования является беременность. Возможно, именно это свойство обеспечивает женщинам большую продолжительность жизни по сравнению с мужчинами.

Ранняя доношенная беременность, закончившаяся физиологическими родами, является самым мощным из модифицируемых факторов, способствующих предупреждению развития рака молочной железы (РМЖ).

Ранняя — означает, что она произошла где-то в районе до 20–23-летнего возраста, пока падение секреции соматотропина не достигло критической величины и активность оси соматотропин/IGF-1 не пошла на спад. То есть беременность наступила незадолго до прекращения роста. Поэтому чем выше рост женщины, тем больше риск РМЖ, особенно эстроген-положительного. По самым скромным оценкам, такая беременность как минимум на 50% снижает риск заболевания на протяжении всей жизни женщины, особенно жесткая корреляция наблюдается с частотой, конечно же, эстрогенпозитивных опухолей.

Впервые еще в 1713 г. на это обратил внимание итальянский врач Бернардино Рамадзини, отец профпатологии как медицинской дисциплины, горячий сторонник использования недавно открытого порошка хинного дерева для лечения малярии. Хочется отметить, что этот вывод он сделал, не имея ни малейшего представления о доказательной медицине. Тем не менее, вывод оказался правильным и этой самой доказательной медициной подтвержденным, но только в 1970 г. [37]. Женщина, имевшая первые роды в возрасте старше 30 лет, не обладает никакими преимуществами по отношению к женщине вообще не рожавшей с точки зрения снижения риска РМЖ.

Рождение ребенка ведет к стойкому изменению доступности ДНК для транскрипционных факторов. В частности, ДНК рожавшей женщины в значительной степени гипометилирована по сравнению с нерожавшей. Хроматин молочной железы также становится легко доступным для действия всех транскрипционных факторов, направленных на поддержание лактации.

Но в то же время некоторые наиболее зловредные гены гиперметилируются с целью если не замолчать, то значительно ослабить экспрессию. И один из таких генов — ген, отвечающий за синтез рецептора к IGF-1. Считают, что именно этот механизм обеспечивает противораковую устойчивость молочной железы у рожавшей женщины [26].

Беременность, как оказалось, — не единственное средство влияния на эпигенетические механизмы. Шведские исследователи Lindholm M. с соавт. (2014) в оригинальных экспериментах установили, что **физическая нагрузка** также меняет процессы метилирования ДНК, причем таким образом, что известные онкогены чудесным образом ингибируются [35].

Через эпигенетику эксперты объясняют и канцерпротективный эффект **диеты веганов** (тех, кто питается сугубо растительными продуктами). Подобная диета смещает баланс в системе инсулин/глюкагон в сторону глюкагона, что приводит к уменьшению инсулина и, соответственно, продукции IGF-1. Особенно эффективно понижение IGF-1 для профилактики форм рака, развитие которых облегчается инсулинорезистентностью, таких как РМЖ, РПЖ и колоректальный рак [38]. У лиц с генетически обусловленным дефицитом IGF-1, например, при синдроме Ларона, канцерогенез очень угнетен. Поэтому представляет немалый интерес изучение возможностей влияния на IGF путем различных диетических интервенций.

IGF-1 уже давно является интересной мишенью для разработчиков новых лекарственных средств. С середины 80-х годов прошлого столетия препарат используется в спортивной фармакологии, в частности в бодибилдинге, хотя и категорически запрещен многими спортивными организациями. В 2011–2012 гг. американская компания S.W.A.T.S. вывела на рынок биологически активную добавку, приготовленную из оленьих рогов, предназначенную для повышения физической активности спортсменов. Международное антидопинговое агентство сразу же ее запретило якобы из-за наличия в ней IGF-1. Его синтетический аналог используется для лечения недостатка роста у детей (мекасермин). Используется и комбинация рекомбинантного IGF-1 с одним из связывающих его белков, которая отличается пролонгированным действием и меньшей сопутствующей гипогликемией. Помимо дефицита роста исследуются возможности использования лекарства для лечения бокового амиотрофического склероза, миотонической мышечной дистрофии, ретинопатии недоношенных, миотонии Томсона.

Применяется в бодибилдинге ибугаморен, производимый американской компанией Centurion Labz, представляющий собой низкомолекулярное вещество, агонист грелиновых рецепторов, который тоже повышает содержание IGF-1. Это приводит к таким эффектам, как рост мышечной ткани, повышение минеральной плотности костей, и ускорению липолиза, что обосновывает его применение при лечении ожирения. Официальных разрешений на его использование в медицине пока нет.

То, что с помощью изменений диеты можно включать или выключать определенные группы генов, — факт, считающийся доказанным. Например, Perfiljev A. и соавт. из нескольких шведских

университетов в 2017 г. показали, что если избыток насыщенных жиров в диете метилирует 175 генов в подкожной жировой клетчатке (в том числе ген, кодирующий адипонектин), то такой же по калоражу избыток ненасыщенных жиров метилирует почти 2 000 генов (в том числе ген инсулинового рецептора и интерлейкина-6 (IL-6) [45]. Непонятно только, как подобрать такую диету, чтобы можно было с ее помощью целенаправленно влиять на процессы метилирования/деметиляции, выключая при этом ненужные гены и включая нужные.

Начиная с середины XX ст. антропологи и нутрициологи стали все чаще задавать себе вопрос, можно ли использовать диету племен, не тронутых цивилизацией, для разработки принципов здорового питания современного человека, в том числе и с точки зрения профилактики канцерогенеза. Оппоненты говорят: в этом эксперименте нет никакого смысла, так как продолжительность жизни в те далекие времена была такова, что говорить о каком-либо профилактическом эффекте палеодиеты невозможно. Но оказалось, что данный тип питания — хороший способ повлиять нутриентами на эпигенетику: какие-то гены заставить замолчать, другие — наоборот, активировать. Конечно же, в досельскохозяйственных обществах трудно выделить какой-то общий для всех тип питания, но, тем не менее, несмотря на огромные расстояния во времени и пространстве между различными народами, общие тренды все-таки просматриваются.

Наиболее серьезным аргументом в пользу этой идеи является представление о том, что 99,9% времени своего существования *Homo sapiens* как биологический вид именно такую (в смысле досельскохозяйственной) диету и имел. То есть если мы верим в эволюцию человека, то этот тип питания является как раз наиболее подходящим. Eaton S. и Konner M. (1985) попытались восстановить, и считают, что им это удалось, показатели питания древних людей из эпохи Палеолита [11]. Примерно такой же рацион и сегодня имеют жители мест, которые обошла вниманием цивилизация. Так вот, в разных регионах мира современные досельскохозяйственные сообщества восстанавливают до 50% ежедневных энерготрат за счет потребления белка. С точки зрения современной медицины — это парадокс. Она утверждает, что белковый максимум, который возможен без вреда для организма, — 40%, а то и вообще 35%. Иначе печень просто не справится с огромным количеством белкового азота, который по большей части необходимо превратить в мочевины. Результат — гиперазотемия, приводящая к серьезному расстройству здоровья и при отсутствии коррекции — к смерти. Этот эффект описан как белковое отравление, или, в англоязычной литературе, «кроличье голодание».

Современные диеты, естественно, содержат значительно меньший объем белка. В США в обзоре Национального питания и здоровья, опубликованном где-то в начале 2000-х, было отмечено, что среди американцев старше 20 лет белки покрывают только 15,5% ежедневной энергетической потребности, жиры — 34%, углеводы — 49% и алкоголь — примерно 3%. Если не считать алкоголь, то следует заключить, что американцы строго придерживаются рекомендаций диетологов, которые примерно так и представляют себе здоровое питание среднего жителя США. Более того,

в рекомендациях отмечена как желательная еще большая доля углеводов — до 55% [30].

Другую точку зрения проповедают шведские исследователи Т. Jönsson и соавт. (2005) [24]. Они утверждают, что основная причина большинства болезней цивилизации состоит в **избыточном потреблении углеводов**, а это, в свою очередь, происходит из-за непомерно огромного производства зерновых культур, которые ни эволюционно, ни физиологически не должны потребляться человечеством в таком количестве. В качестве доказательств авторы приводят наблюдения за племенами, которые вели традиционный образ питания, а потом перешли на сельское хозяйство, то есть стали производить зерно и им питаться. В результате у них появились все те болезни цивилизации, которых раньше и в помине не было, хотя, кстати говоря, самой цивилизации у них тоже не появилось. Так вот, оказалось, что цивилизации нет, сидения на диване перед телевизором нет, а болезни цивилизации есть.

Есть один интересный штрих. На противоположном краю Земли расположено одно местечко — Тробриановы острова, это автономная провинция государства Папуа — Новая Гвинея. Там, подобно Н. Миклухо-Маклаю, долго жил и работал величайший польский антрополог Бронислав Малиновский, который много чего интересного написал про обитателей тех чудесных островов. Но в обсуждаемом контексте нас интересует только один момент: среди тробрианцев полностью отсутствует атеросклероз, какие бы то ни было тромботические болезни, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром и вся сердечно-сосудистая патология, при том что они весьма активно курят табак на протяжении всей жизни. К сожалению, данных по злокачественным новообразованиям нет. По мнению авторов, это результат полного отсутствия в питании зерна. Больше всего страдает от потребления злаков система синтеза и биологической деградации адипокинов, в первую очередь лептина. Считают, что резистентность тканей к лептину происходит от употребления злаков.

Помимо злаков сельскохозяйственный этап получения продуктов питания человека принес еще некоторые вредные пищевые инновации: молоко, сахар, растительные масла — все это с точки зрения эволюции и генетики системы пищеварения использоваться в виде пищи не может [8]. Особую опасность, в первую очередь для пролиферации эпителия предстательной железы, несет **употребление молока и молочных продуктов**, то есть молочного протеина за счет содержащихся в нем разветвленных аминокислот. Об этом подробно и доказательно говорят исследователи из университета немецкого города Оснабрюк в журнале *Nutrition & Metabolism* за 2012 г. [40].

Следующий важный технологический переход в питании, воздействующий на эпигенетику, — **использование генномодифицированных продуктов**. Их сторонники смотрят на тех, кто проявляет осторожность в отношении генномодифицированного питания, как на мракобесов и людей с дефектным образованием. Действительно, неужели нельзя понять, что все употребленное человеком в пищу в пищеварительном тракте разлагается до составных элементов, и совершенно не важно, модифицированный это продукт или нет. Если прочитать только один учебник биологии, то, скорее всего,

такой подход представится единственно правильным. Но на самом деле все не так просто. Известно, что некоторые пищевые пептиды и даже белковые молекулы проникают в кровоток из кишечника, и существует несколько теорий, объясняющих это проникновение. Какова их роль в организме, неизвестно, но очевидно, что она есть и связана, в первую очередь, с поддержанием адекватного уровня информационного обмена между клетками и тканями, то есть с обеспечением стабильной работы сигнальных путей — тех самых, с нарушения которых стартует канцерогенез. В крови свободно плавают достаточно большое (чтобы вызвать дефекты работы этих сигнальных путей) количество свободной ДНК, в том числе и пищевого происхождения [9, 14, 49].

Ясно, что если питаться генномодифицированными продуктами, в крови появятся и протеины, и ДНК не природного происхождения. Может это окажется и полезным для организма, неизвестно, однако, согласно имеющейся информации, пока можно делать только отрицательные прогнозы. И еще один момент. Как только где-нибудь в поисковике попадается заглавие статьи о каком-либо вредном действии генномодифицированных продуктов на организм человека, так очень часто оказывается, что данная статья удалена из базы данных. Удаление части статей из глобальной сети — обычная практика, но чтобы так часто удалялись статьи, посвященные какой-то одной теме, — это явление редкое. Я не склонен воспринимать мир через теорию заговора неких темных сил, но, тем не менее, факт остается фактом: информация о негативном действии генномодифицированных продуктов на организм человека искусственным образом сдерживается, в то время как положительная информация на эту тему, наоборот, интенсивно тиражируется.

Установлено, что гены модифицированной сои свободно переходят в геном бактерий, живущих в кишечнике человека, в результате чего следует неизбежно ожидать изменений во взаимодействии кишечной микробиоты с организмом хозяина. Какими будут эти изменения, до сих пор непонятно [41].

Исследователи из Института питания в Риме (Finamore A. и соавт., 2008) показали, что если мыши потребляют генномодифицированную кукурузу

MON810 хотя бы в течение месяца, это существенно меняет лимфоцитарный пейзаж в кишечной стенке, селезенке и крови, а именно меняется соотношение CD4+ к CD8+ (это как раз тот механизм, который обеспечивает уничтожение первых раковых клеток), меняется количество $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов (находящихся внутри кишечного эпителия) [15]. Увеличивается содержание в крови IL-6 (преимущественно провоспалительный), IL-13 (медиатор аллергического воспаления), IL-12 (участвует в развитии аутоаллергических заболеваний). Данная модификация кукурузы, кстати, произведена фирмой Monsanto с абсолютно благой целью: предупредить поедание части урожая насекомыми. Для этого взят ген из почвенной бактерии *Bacillus thuringiensis*, который кодирует в растении новый белок, глубоко неприятный для всех поедающих кукурузу гусениц. Парижские специалисты, кормившие крыс похожей генномодифицированной кукурузой MON863, установили, что продукт увеличивает содержание триглицеридов крови почти в 2 раза, причем преимущественно у самок [50].

Очень ловко выражаются в своей работе «Hypothetical link between infertility and genetically modified food» до предела осторожные китайские исследователи Gao M. с соавт. (2014) [18]. Они считают, что предполагать наличие такой связи можно, хотя и мало научных данных, ее подтверждающих. Но если бесплодие все-таки связано с генномодифицированной пищей, то оно возникает за счет увеличения гормональной дисфункции, ведущей к эндометриозу.

Spisak S. и соавт. (2013) показали, что из генномодифицированных продуктов в организм могут переходить целые гены [53]. Относительно большие фрагменты ДНК модифицированных продуктов определяются не только в свободном виде в крови, но и в клетках, где находятся в связи с родной ДНК [49].

Вся эта информация говорит о том, что генномодифицированные продукты могут существенно влиять на ряд жизненно важных сигнальных путей, контролирующих пролиферацию эпителиальных клеток, в том числе и на механизмы контроля экспрессии генов.

*Список литературы находится в редакции.
Продолжение в следующем номере*



Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика
Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ»
Кафедра педіатрії № 1
Асоціація педіатрів Київської області



Інформаційне повідомлення Вельмишановні колеги!

Відповідно до розділу «Науково-практичні конференції» і пункту № 279 «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, наукових семінарів, які проводитимуться у 2018 р.» Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра педіатрії № 1 НМАПО імені П.Л. Шупика за підтримки Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» та Асоціації педіатрів Київської області запрошують вас взяти участь у роботі ювілейної науково-практичної конференції з міжнародною участю за темою: **«Педіатрія – на все життя!», присвяченої 100-річчю з дня заснування НМАПО імені П.Л. Шупика і 100-річчю з дня заснування кафедри педіатрії № 1,**

яка відбудеться **15–16 листопада 2018 р.** в м. Київ.

Тематика конференції включатиме проблемні питання діагностики, лікування і профілактики широкого кола захворювань дитячого віку.

У рамках конференції будуть проведені окремі секції з питань дитячої алергології та автоімунної патології у дітей, а також секція молодих вчених.

Робота конференції проводиться у вигляді доповідей, міні-лекцій провідних фахівців з різних розділів педіатрії, майстер-класів, дискусій.

Для участі у конференції запрошуються лікарі-педіатри, дитячі алергологи, пульмонологи, імунологи, ревматологи, гастроентерологи, неонатологи, інші фахівці дитячої медицини та лікарі загальної практики-сімейної медицини, організатори дитячої охорони здоров'я, завідувачі і викладачі кафедр дитячої медицини.

Просимо до 01 жовтня 2018 р. (не пізніше) надіслати назви доповідей (тривалістю не більше 10–15 хвилин) на електронну адресу кафедри педіатрії № 1: kafedra.ped1@gmail.com або на адресу оргкомітету: вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, НМАПО імені П.Л. Шупика або вул. Чорновола, 28/1, корпус 13, 01135, НДСЛ «ОХМАТДИТ», кафедра педіатрії № 1 НМАПО імені П.Л. Шупика.

Місце проведення заходу: м. Київ, 04112, вул. Дорогожицька, 9, актовий зал.

За довідками звертатися: тел.: (044) 236–21–97; тел.-факс: (044) 238–77–11

E-mail: kafedra.ped1@gmail.com

Завідувач кафедри педіатрії № 1

Професор **О.М. Охотнікова**

Медіапартнер – журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія»

Шановні колеги!



Асоціація алергологів України запрошує вас взяти участь у роботі традиційної науково-практичної конференції алергологів України на тему:

«Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань»,

яка відбудеться, **3 вересня 2018 р. у м. Вінниця**

Місце проведення: приміщення ТОВ «Алергоцентр КПП»
вул. Хмельницьке шосе, 101-А, тел. (0432) 69-69-03, (067) 99-59-900

Проїзд трамваями № 4, маршрутним таксі № 29 (зупинка – Західний автовокзал).

Реєстрація учасників: 03 вересня з 8.30 до 9.45

Розміщення стендів 31 серпня 16.00 до 20.00 та 03 вересня з 8.00 до 9.30

Загальні довідки за тел. (0432) 57-04-46, 52-03-62 – **Наталія Анатоліївна Швець.**

Медіапартнер – журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія»