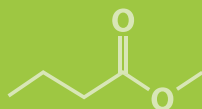
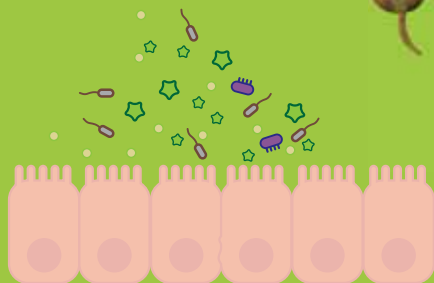


Естественные метаболиты нормальной микрофлоры ТОЛСТОЙ КИШКИ

Возможности клинического применения

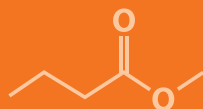


↑ Бутират

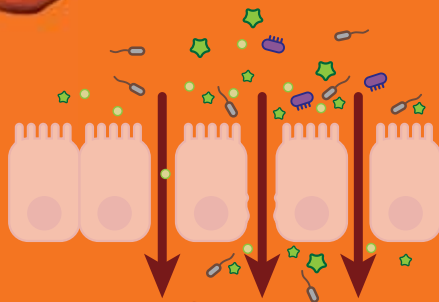


МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ
СИНДРОМ

СТАТУС ЗДОРОВЬЯ



↓ Бутират



- Ожирение
- Сахарный диабет
- Кардиоваскулярные нарушения
- Дислипидемия
- Неалкогольная жировая болезнь печени

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА, ОЖИРЕНИЕ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ



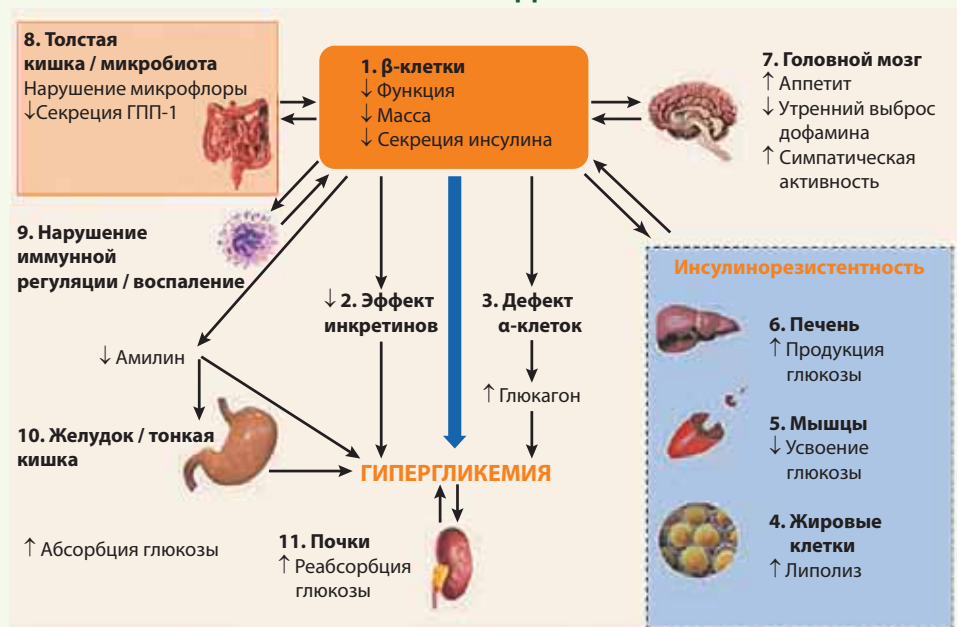
НАРУШЕНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ИГРАЮТ ВАЖНУЮ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ОЖИРЕНИЯ

Нормальная кишечная микрофлора способствует поддержанию оптимальной продукции кишечных гормонов инкретинового ряда, в первую очередь глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП) и глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), которая происходит в ответ на прием пищи.

Нарушения кишечной микробиоты при сахарном диабете 2-го типа (СД2 типа) и ожирении приводят к снижению секреции кишечных инкретинов и развитию резистентности к рецепторам ГПП-1 и 2, что во многом обуславливает последующее нарушение передачи сигнала через блуждающий нерв, инсулинового ответа и способствует развитию дисгликемии.

Нарушение микрофлоры кишечника ассоциировано как с СД1, СД2 типа, так и с ожирением и, возможно, может служить объяснением того, что не всегда повышенный индекс массы тела (ИМТ) ведет к СД2 типа.

ПАТОГЕНЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА¹



¹ Звенигородская Л.А., Шинкин М.В., Мкртумян А.М. и др. Роль печени и микрофлоры желудочно-кишечного тракта в патогенезе сахарного диабета 2-го типа и ожирения // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 36. С. 32-42.



КОЛИЧЕСТВО БУТИРАТ-ПРОДУЦИРУЮЩИХ БАКТЕРИЙ СНИЖЕНО У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ПРЕДИАБЕТОМ И ОЖИРЕНИЕМ

ИЗМЕНЕНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ, ИМЕЮЩИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОГНОЗ И/ЛИ СВЯЗАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ / САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА²

Кишечная микробиота	Увеличение доли в общем пуле	Снижение доли в общем пуле
Тип кишечных бактерий <i>Firmicutes</i> <i>Bacteroidetes</i>	X	X
Классы кишечных бактерий Бутират-продуценты <i>Roseburia</i> <i>Eubacterium hallii</i> <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>		X X X
<i>Lactobacillus gasseri</i> <i>Streptococcus mutans</i> <i>E. Coli</i>	X X X	

Крупномасштабные исследования в различных популяциях показали снижение численности и разнообразия бутират-продуцирующих бактерий у пациентов с СД и ожирением по сравнению со здоровыми. Кроме того, снижение данного вида бактерий наблюдается у пациентов с предиабетом, что свидетельствует, по-видимому, о том, что дефицит бутират-продуцентов является одним из предикторов заболевания.

Бутират-продуцирующими бактериями нормальной микрофлоры толстой кишки являются грамположительные анаэробы, среди которых наибольшее значение имеют *Faecalibacterium prausnitzii* (*Clostridium cluster IV*) и *Eubacterium rectale/Roseburia* (*Clostridium cluster XIVa*), поскольку составляют 5-10% общего пула микробиоты.

В многочисленных исследованиях было показано, что снижение *Faecalibacterium prausnitzii* ассоциировано с воспалительными заболеваниями кишечника, СД2 типа и ожирением. Напротив, повышение уровня *Faecalibacterium prausnitzii* в пуле кишечных бактерий приводит к снижению глюкозы крови, уровня HbA1c и HOMA-индекса.

Позитивные эффекты бутират-продуцирующих бактерий реализуются через синтез бутирата, являющегося естественным метаболитом кишечной микрофлоры.

²Hartstra A. et. al. Insights Into the Role of the Microbiome in Obesity and Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2015; 38: 159-165.



ЧТО ТАКОЕ ЕСТЕСТВЕННЫЕ МЕТАБОЛИТЫ МИКРОБИОТЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ?

Естественные метаболиты кишечной микрофлоры образуются в результате расщепления в толстой кишке собственными анаэробными бактериями растительных волокон и других неперевариваемых веществ.

Основными метаболитами кишечной микробиоты являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) – уксусная, пропионовая и масляная кислоты и их соли – ацетат, пропионат и бутират. В течение суток синтезируется более 300 ммоль/л КЦЖК. Максимальная концентрация КЦЖК в толстой кишке достигает 70-140 ммоль/л в проксимальных отделах (слепой и восходящей кишке), а в дистальных отделах (нисходящей, сигмовидной и прямой кишке) содержание КЦЖК снижается до 20-70 ммоль/л.

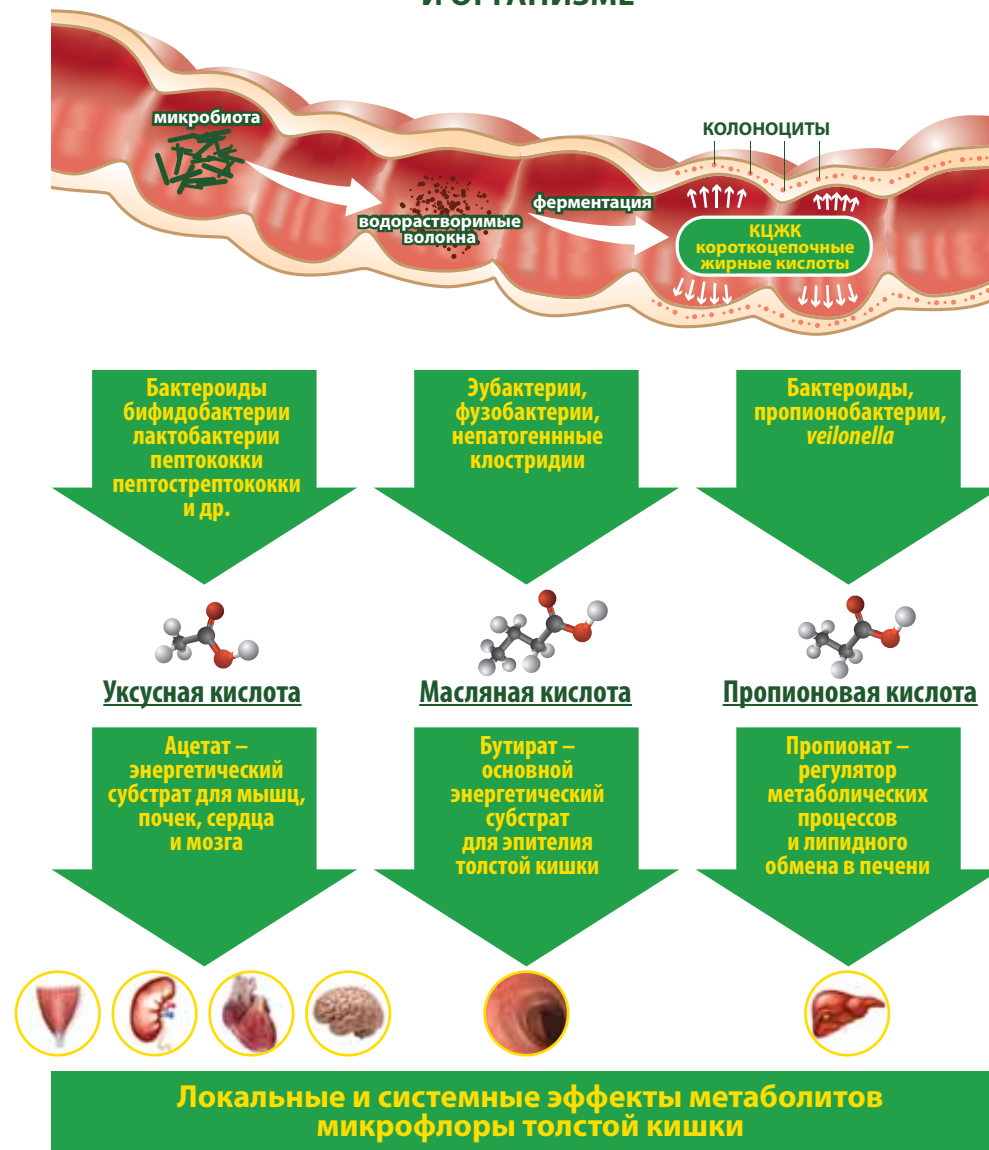
Каждая КЦЖК продуцируется анаэробными бактериями определенного вида. Так, уксусную кислоту в основном образуют бифидо- и лактобактерии, а масляную – полезные представители других видов: эубактерии, пептококки, фузобактерии и непатогенные клостридии.

95% КЦЖК всасывается эпителием толстой кишки и далее по системе воротной вены попадают в печень. Примерно 98% масляной кислоты метаболизируется колоноцитами, 2% поступает в системный кровоток.

Пропионовая кислота в гепатоцитах преимущественно участвует в глюконеогенезе, а также является регулятором метаболических процессов и липидного обмена в печени.

Уксусная кислота принимает участие в липогенезе и является важным энергетическим субстратом для сердца, мозга, почек, мышц и других периферических тканей.

ОБРАЗОВАНИЕ И МЕТАБОЛИЗМ КЦЖК В ТОЛСТОЙ КИШКЕ И ОРГАНИЗМЕ³



³Ерофеев Н.П. Клиническая физиология толстой кишки. – СПб.: Форте Принт, 2012.



МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА – КЛЮЧЕВОЙ МЕТАБОЛИТ МИКРОФЛОРЫ, ОТВЕЧАЮЩИЙ ЗА ПОДДЕРЖАНИЕ ЭПИТЕЛИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ В ЗДОРОВОМ ФУНКЦИОНАЛЬНОМ СОСТОЯНИИ

Масляная кислота усваивается эпителиоцитами (колоноциты) толстой кишки, является для них основным источником энергии (обеспечивает 70% потребности в энергии) и **играет ключевую роль в регуляции многих физиологических процессов в кишечнике**: контролирует рост и нормальное развитие клеток кишечника, регулирует обмен воды и электролитов, поддерживает целостность слизистого кишечного барьера, оказывает противовоспалительное действие, за счет регуляции pH (создает слабокислую среду) способствует созданию благоприятных условий для роста собственной полезной микрофлоры.

ОСНОВНЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ В ПОДДЕРЖАНИИ ГОМЕОСТАЗА ТОЛСТОЙ КИШКИ⁴



Снижение концентрации масляной кислоты в толстом кишечнике наблюдается при многих заболеваниях (СРК, ВЗК, диарея на фоне приема антибиотиков, новообразования толстой кишки) и часто сопровождается воспалительными, атрофическими процессами и нарушением целостности слизистой оболочки, дисрегуляцией водно-электролитного баланса и/или нарушением моторики кишечника и его функций. Поэтому восстановление достаточного количества масляной кислоты в толстой кишке рассматривается как эффективный способ профилактики и элемент комплексной терапии заболеваний кишечника.



ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ, ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Физиологические эффекты	Фармакологическое действие	Применение
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

⁴ Hamer H.M., et al. Review article: the role of butyrate on colonic function. Aliment Pharmacol Ther 27, 104-119, 2008.



ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ СТИМУЛЯЦИИ/ ПОДАВЛЕНИЮ ПРОДУКЦИИ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТОЙ



Прием антибиотиков, широкое применение бытовых антисептиков, а также высокое потребление жиров и сахаров, малоподвижный образ жизни связаны со снижением численности бутират-продуцентов и подавлением продукции бутирата.

Среди факторов, положительно влияющих на продукцию масляной кислоты, наибольшее значение имеет высокое потребление растительной пищи (средиземноморская, веганская/вегетарианская диета), богатой пищевыми волокнами и полифенолами, которые являются субстратом для ферментирующих их бутират-продуцирующих бактерий. Положительными модуляторами производства бутирата являются пищевые добавки с пребиотиками и/или пробиотики, содержащие штаммы бутират-продуцирующих бактерий, в частности *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 (в РФ не зарегистрированы). Также пищевыми источниками бутирата являются ферментированные молочные продукты (йогурт, козий сыр)⁵.

⁵ Coppola S, Avagliano C, Calignano A, Berni Canani R. The Protective Role of Butyrate against Obesity and Obesity-Related Diseases. *Molecules* 2021; 26: 682.



ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ, ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Масляная кислота при употреблении внутрь быстро разлагается и всасывается в желудке. Местное применение препарата в форме клизм также ограничено невозможностью доставить вещество в более проксимальные отделы толстой кишки, а также специфическим неприятным запахом.

Наиболее современным с точки зрения доставки в толстую кишку масляной кислоты и зарегистрированным на российском рынке препаратом является Закофальк.

Таблетка **Закофалька** содержит **250 мг масляной кислоты** (в виде кальциевой соли), готового естественного бактериального метаболита, и **250 мг инулина**, природного пищевого волокна, которое создает питательную среду для микрофлоры кишечника, тем самым стимулируя рост полезных бактерий (пребиотическое действие). Также в результате метаболизма инулина бактериями кишки образуется эндогенная масляная кислота.

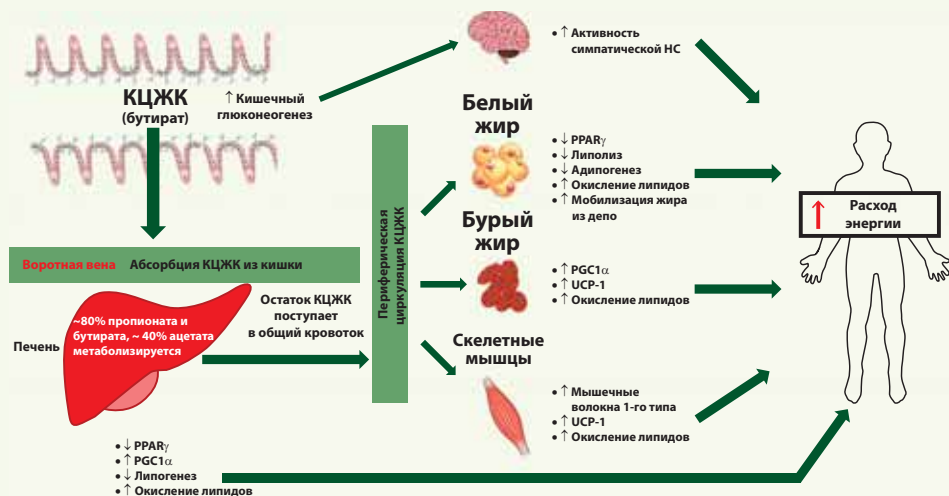
В таблетках Закофальк используется специально разработанная современная технология доставки – **полимерная мультиматриксная система NMX**, которая позволяет доставить масляную кислоту непосредственно в толстую кишку, избежав ее потерь в вышележащих отделах ЖКТ. Благодаря системе пролонгированного высвобождения, масляная кислота постепенно **распределяется по всей длине толстой, вплоть до сигмовидной и прямой кишок**, где отмечается наибольший дефицит этого метаболита.

Закофальк NMX применяется у взрослых по 2-4 таблетки в день до еды. Таблетки рекомендуется принимать не разжевывая. Длительность приема составляет не менее 30 дней. В зависимости от исходного уровня дефицита масляной кислоты и инулина возможно уменьшение количества принимаемых таблеток до 1-2 в день. Кроме того, **пролонгированное действие препарата позволяет принимать всю дозу Закофалька 1-2 раза в сутки**, а не многократно, что повышает приверженность пациентов к лечению.



МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА КАК РЕГУЛЯТОР МАССЫ ТЕЛА: ВЛИЯНИЕ НА РАСХОД ЭНЕРГИИ

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИТОВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НА ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН⁶



Бутират может действовать как регулятор массы тела, усиливая расход и/или снижая потребление энергии. В исследованиях на животных моделях с ожирением, масляная кислота снижала массу тела за счет стимулирования расхода энергии и индукции митохондриальной функции в сочетании с повышением регуляции экспрессии генов, участвующих в липолизе и окислении жирных кислот. Также бутират способствует увеличению расщепления жира в белой жировой ткани, что является привлекательной потенциальной мишенью в лечении ожирения.

У мышей с ожирением, получавших масляную кислоту в течение 5 недель, регистрировалось снижение веса в среднем на 10,2% от исходной массы тела, в основном за счет уменьшения количества жира, при этом снижение жира достигало 10%, снижение уровня глюкозы – 30%, снижение инсулинорезистентности у 50%, что открывает потенциальные возможности применения бутирата для лечения ожирения.

⁶ Sukkar A.H., Lett A.M., Frost G., Chambers E.S. Regulation of energy expenditure and substrate oxidation by short-chain fatty acids. J Endocrinol. 2019 Aug; 242(2).



ВЛИЯНИЕ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ НА АППЕТИТ И ЧУВСТВО СЫТОСТИ

ПРЕДПОЛАГАЕМЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ БУТИРАТА НА ПОВЫШЕНИЕ ЧУВСТВА НАСЫЩЕНИЯ И СНИЖЕНИЕ АППЕТИТА⁷



Бутират способствует снижению веса за счет уменьшения объема принятой пищи. Данный эффект реализуется путем повышения чувства сытости и снижения аппетита. В исследованиях на животных моделях показано, что бутират влияет как на гормональный, так и нейрональный путь регуляции аппетита оси «мозг – кишечник». Повышение концентрации бутирата в кишечнике приводит к активации синтеза анорексигенных гормонов и увеличению ГПП-1, ГИП, РУУ в плазме крови, непосредственно увеличивающих чувство сытости в гипоталамусе.

Данные эффекты бутирата были показаны в исследовании на добровольцах с избыточной массой тела и нормогликемией, у которых ректальное введение бутирата в виде смеси КЦЖК достоверно увеличивало окисление жиров и концентрацию РУУ в плазме натощак и после приема пищи по сравнению с плацебо⁸.

На основе имеющихся данных предлагается рассматривать применение бутирата у пациентов с ожирением как новую стратегию улучшения долгосрочного энергетического гомеостаза.

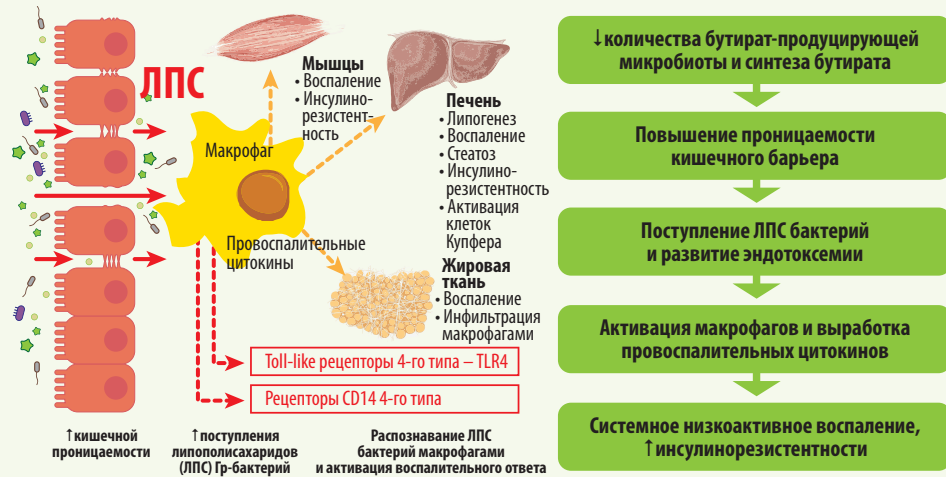
⁷ Li Z. et al. Butyrate reduces appetite and activates brown adipose tissue via the gut-brain neural circuit. Gut 2018; 67: 1269-1279.

⁸ Canfora E.E. et al. Colonic infusions of short-chain fatty acid mixtures promote energy metabolism in overweight/obese men: A randomized crossover trial. Sci Rep. 2017; 7: 2360.



ВЛИЯНИЕ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ НА СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

ПОВЫШЕНИЕ КИШЕЧНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА И ОЖИРЕНИИ КОРРЕЛИРУЕТ С ДИСГЛИКЕМИЕЙ И СИСТЕМНЫМ ВОСПАЛЕНИЕМ⁹



В настоящее время убедительно показано, что повышение кишечной проницаемости играет ключевую роль в патогенезе СД2 типа и ожирения, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и стеатогепатита (НАСГ). Было показано, что у пациентов с диабетом 2-го типа и ожирением повышение кишечной проницаемости коррелирует с более высоким уровнем Hb A1C, глюкозы в крови, триглицеридов и биомаркеров воспаления В-лимфоцитов.

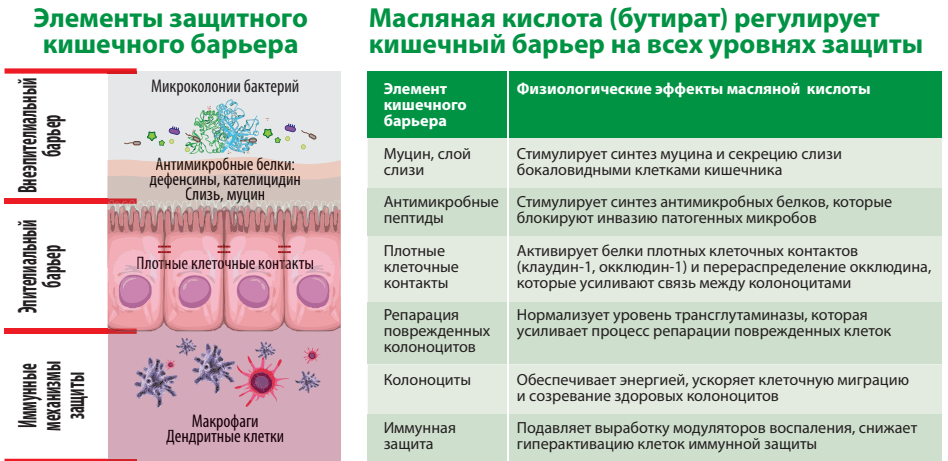
Эффекты бутирата в отношении регуляции кишечной проницаемости хорошо изучены в целом ряде исследований. **Бутират усиливает кишечный эпителиальный барьер** значительным увеличением содержания белков плотных кишечных контактов, включая клаудин-2, окклюдин, цингулин и zonula occludens (ZO-1, ZO-2) в кишечном эпителии тощей, подвздошной и толстой кишки на животных моделях с ожирением и НАСГ. Кроме того, бутират стимулирует выработку бокаловидными клетками слизи, противовоспалительных белков и др., по сути, регулируя целостность кишечного барьера на всех уровнях защиты.

⁹ Chassaing B, Raja S.M., Lewis J.D. et al. Colonic microbiota encroachment correlates with dysglycemia in humans. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2017; 4(2): 205-221.



ВЛИЯНИЕ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ НА КИШЕЧНУЮ ПРОНИЦАЕМОСТЬ

МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ РЕГУЛИРУЕТ БАРЬЕРНУЮ ФУНКЦИЮ КИШЕЧНИКА И ВОССТАНАВЛИВАЕТ НОРМАЛЬНУЮ КИШЕЧНУЮ ПРОНИЦАЕМОСТЬ¹⁰



Масляная кислота физиологически ремоделирует нарушенную проницаемость кишечника и снижает системное воспаление, уменьшая тем самым и инсулинорезистентность. Прием комбинации бутирата и инулина в течение 45 дней дополнительно к пероральной сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 типа приводил к достоверному снижению показателей системного воспаления, оксидативного стресса и уровня провоспалительного цитокина TNF-α по сравнению с плацебо¹¹.

В другой работе, пероральный прием 4 г бутират натрия в день в течение 14 дней у пациентов с ожирением снижал воспалительную реакцию моноцитов, индуцированную ЛПС бактерий и выработку IL-6 и TNF, демонстрируя положительный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект¹².

Поэтому в настоящее время применение бутирата с целью нормализации кишечной проницаемости при НАЖБП, СД2 типа и ожирении рассматривается в качестве перспективного подхода, позволяющего повысить эффективность лечения данных пациентов.

¹⁰ Canani R. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases // World J. Gastroenterol. – 2011; 17(12).

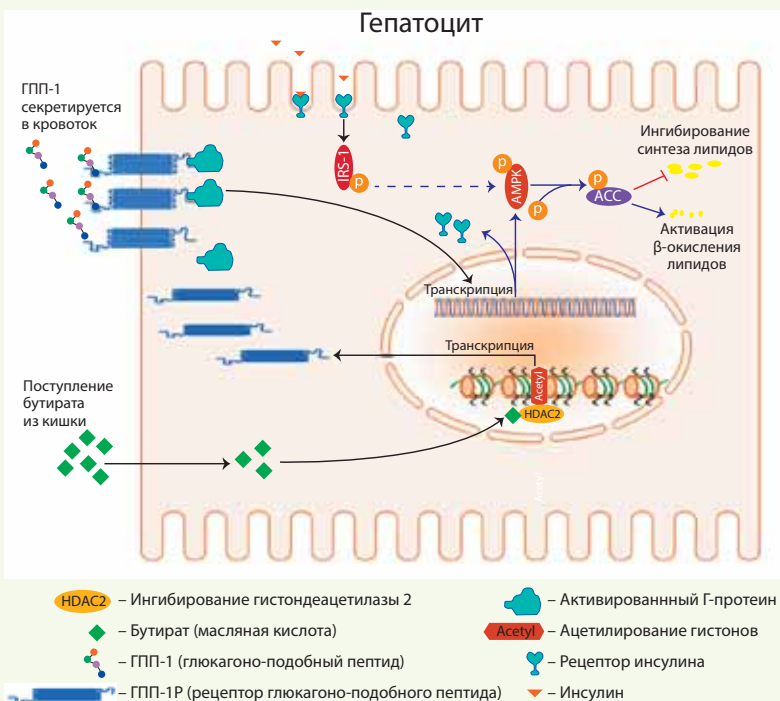
¹¹ Neda Roshanravan et al. The effects of sodium butyrate and inulin supplementation on angiotensin signaling pathway via promotion of Akkermansia muciniphila abundance in type 2 diabetes; A randomized, double blind, placebo-controlled trial // J. Cardiovasc Thorac Res, 2017; 9(4): 183-190.

¹² Cleophas M. et al. Effects of oral butyrate supplementation on inflammatory potential of circulating peripheral blood mononuclear cells in healthy and obese males. Sci Rep. 2019; 9: 775.



МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА ПРЕДОТВРАЩАЕТ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ НАЖБП

МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА УЛУЧШАЕТ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ГЕПАТОЦИТОВ К ГПП-1 И ПРЕДОТВРАЩАЕТ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ НАЖБП¹³



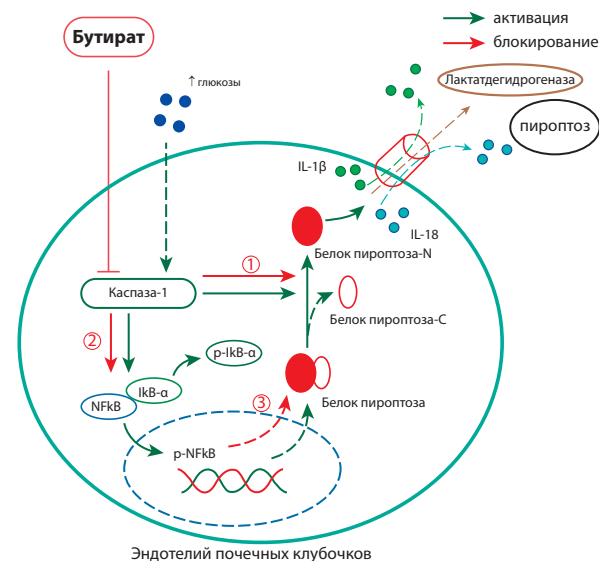
Протективное действие бутирата в отношении развития и прогрессирования НАЖБП и НАСГ продемонстрировано целым рядом исследований на животных моделях. У мышей с НАСГ индуцированным дефицитом метионина-холина, получавших бутират натрия в течение 6 недель, отмечено существенное снижение повреждения гепатоцитов, прогрессирования фиброза печени, провоспалительных цитокинов, улучшение функции кишечного барьера. Также показано, что бутират улучшает печеночную чувствительность к ГПП-1 и предотвращает прогрессирование НАЖБП. Еще одной возможной мишенью бутирата являются митохондрии гепатоцитов, путем активации окисления жирных кислот, уменьшающей накопление жира и подавления воспаления – снижение провоспалительных факторов (MCP-1, ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИФН-гамма) и увеличение противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10).

¹³ Zhou D., Pan Q., Xin F.Z., Zhang R.N., He C.X., Chen G.Y., Liu C., Chen Y.W., Fan J.G. Sodium butyrate attenuates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice by improving gut microbiota and gastrointestinal barrier. World J. Gastroenterol. 2017; 23: 60-75.



МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА И ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА СНИЖАЕТ ПОВРЕЖДЕНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ ПОЧЕЧНЫХ КЛУБОЧКОВ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ¹⁴



Недавние исследования показали **протективный эффект бутирата в отношении эндотелия почечных клубочков при диабетической нефропатии**. Предполагаемый механизм заключается в подавлении бутиратом пироптоза эндотелиальных клеток почечных клубочков, вызванный гипергликемией.

Пироптоз является запрограммированной гибелью клетки (разновидность апоптоза), в основе которого лежит образование инфламмосомы и избыточная продукция провоспалительного цитокина ИЛ-1. Бутират блокирует индукцию каспазы-1, тем самым ингибируя высвобождение ИЛ-1 и образование лизосом, предотвращая повреждение клетки.

При сахарном диабете системное низкоактивное воспаление индуцирует патологический пироптоз клеток. В клиническом исследовании с участием пациентов с СД2 типа пероральный прием комбинации масляной кислоты и инулина подавлял индуцированный воспалением пироптоз клеток в сравнении с плацебо¹⁵.

¹⁴ Gu J. et al. Sodium butyrate alleviates high-glucose-induced renal glomerular endothelial cells damage via inhibiting pyroptosis. Int Immunopharmacol. 2019 Oct; 75: 105832.

¹⁵ Roshanravan N. Effects of oral butyrate and inulin supplementation on inflammation-induced pyroptosis pathway in type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Cytokine. 2020 Jul; 131: 155101.

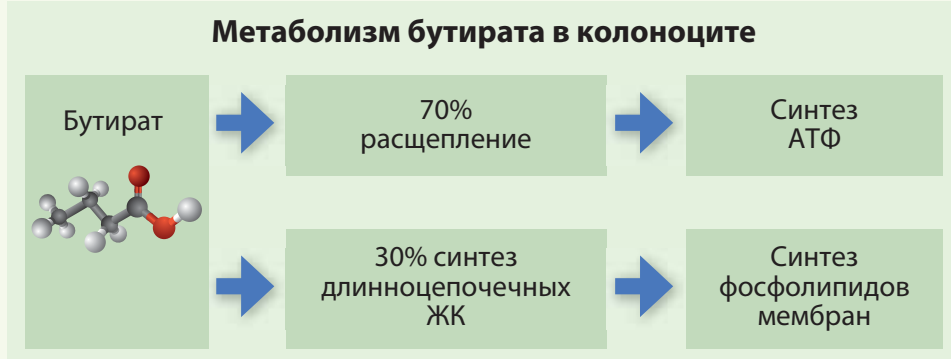


МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА И ДИАБЕТИЧЕСКИЙ МИКРОИШЕМИЧЕСКИЙ КОЛИТ

Хронические циркуляторные расстройства на фоне СД2 типа и ожирения ассоциированы с ишемическим поражением толстой кишки. По данным проф. Мкртумяна А.М. и Звенигородской Л.А., микроишемический колит встречается у 54% пациентов с СД¹. К сожалению, у больных СД2 типа эти изменения в большинстве случаев остаются незамеченными, не проводится своевременная диагностика и лечение этого заболевания. При этом микроишемия слизистой толстой кишки также вносит свой вклад в прогрессирование метаболических нарушений, вследствие нарушения выработки инкретинов.

Масляная кислота является основным источником энергии для эпителия толстой кишки, оказывая анаболическое, противоишемическое действие.

МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА – ОСНОВНОЙ ИСТОЧНИК ЭНЕРГИИ ДЛЯ КОЛОНОЦИТА¹⁶



Пожилые пациенты с ишемическим колитом принимали Закофальк 3 таблетки в сутки в течение 4-12 недель в составе комплексной терапии, включавшей гипотензивные, сахароснижающие, антиаритмические препараты и статины. На фоне терапии все больные отметили снижение выраженности болевого абдоминального синдрома, вздутия живота, снижение тенезм, уменьшение примеси слизи и крови в стуле, нормализацию стула, по данным колоноскопии – улучшение эндоскопической картины¹⁷.

¹⁶ Ардатовская М.Д. Масляная кислота и инулин в клинической практике: теорет. аспекты и возможности клинич. применения. – М.: Прима Принт, 2016.

¹⁷ Ильянкova А.А., Иваников И.О. Ишемический колит: новые подходы к лечению. «Опыт применения препарата Закофальк в различных областях гастроэнтерологии». Москва, 4TE Арт, 2013 – 64 с.



МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА И КАНЦЕРОПРЕВЕНЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Сахарный диабет и ожирение ((ИМТ>30 кг/м²) являются факторами риска развития колоректального рака (КРР) с относительным риском – 1,3. Недавние исследования демонстрируют низкий уровень бутират-продуцирующих бактерий у больных с КРР и предраковыми заболеваниями толстой кишки. При этом показано, что бутират превосходит ацетат и пропионат в ингибировании роста опухолевых клеток¹⁸.

Бутират обладает плеiotропным механизмом действия, предотвращая опухолевый рост колоноцитов, в первую очередь вследствие усиления апоптоза раковых клеток, снижения воспаления и ремоделирования слизистого кишечного барьера.

АНТИКАНЦЕРОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ (SABIT H., 2019)¹⁹



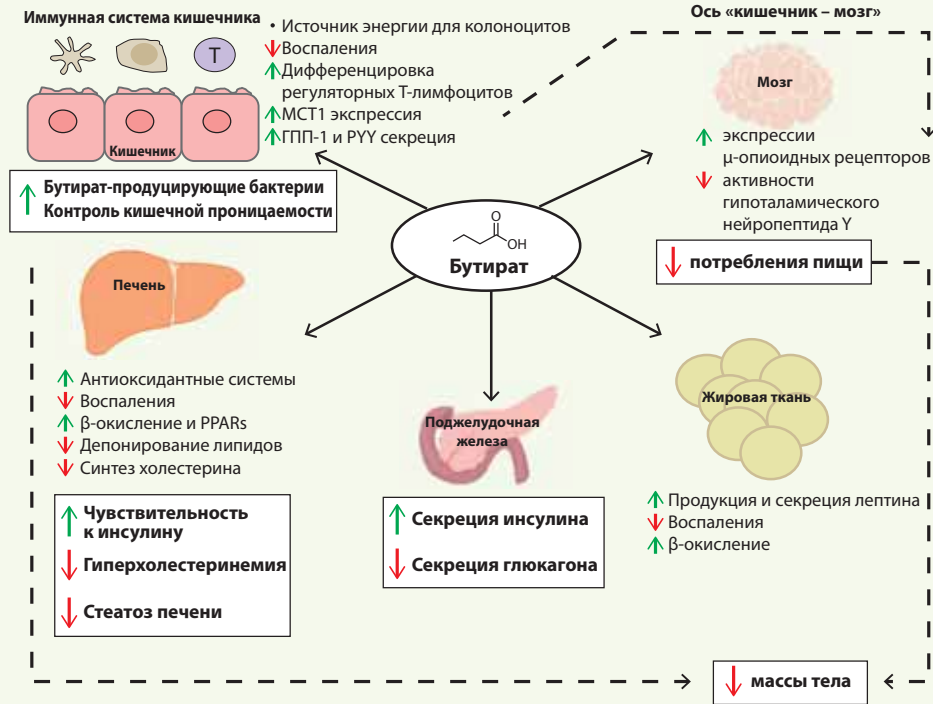
Диета, обогащенная пищевыми волокнами, являющимися субстратом для образования бутирата, обладает протективными свойствами в отношении колоректального канцерогенеза. В настоящее время добавки с масляной кислотой рассматриваются в качестве потенциальных средств первичной профилактики КРР.

¹⁸ Sánchez-Alcoholado L. et al. The Role of the Gut Microbiome in Colorectal Cancer Development and Therapy Response. Cancers (Basel). 2020 May 29; 12(6): 1406.

¹⁹ Sabit H, Cevik E, Tombuloglu H. Colorectal cancer: The epigenetic role of microbiome. World J. Clin. Cases. 2019; 7(22): 3683-3697.



ПРОТЕКТИВНАЯ РОЛЬ БУТИРАТА В ОТНОШЕНИИ ОЖИРЕНИЯ И СВЯЗАННЫХ С НИМ ЗАБОЛЕВАНИЙ



Таким образом, эффекты масляной кислоты в отношении ожирения и ассоциированных с ним нарушений реализуется через физиологическое восстановление кишечной проницаемости, увеличение секреции кишечных инкретинов, снижение системного воспаления, повышение чувства насыщения, повышения чувствительности печени к инсулину и снижению стеатоза, снижению инсулинорезистентности и др.⁵

Восполнение дефицита бутирата в толстой кишке как в составе диеты, так и в комплексной терапии предиабета, ожирения, НАЖБП может повышать эффективность стандартных схем лечения.

Оптимальным средством, восполняющим дефицит бутирата, является Закофальк, имеющий стандартизованную дозу масляной кислоты и инулина, а также систему доставки действующих веществ к точке приложения, а именно в толстую кишку.



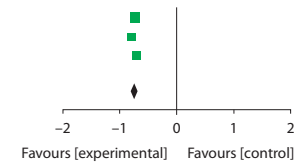
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИНУЛИНА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

В состав Закофалька входит инулин, позитивное действие которого при СД2 типа заключается не только в повышении синтеза эндогенной масляной кислоты. Согласно данным метаанализа и систематического обзора 2019 года, добавление инулина к сахароснижающим препаратам улучшает углеводный обмен и уменьшает инсулинорезистентность при СД и особенно у пациентов с ожирением и СД2 типа, но эти данные противоречивы у пациентов с простым ожирением без СД.

РЕЗУЛЬТАТЫ СИСТЕМАТИЧЕСКОГО ОБЗОРА И МЕТААНАЛИЗА ПО ВЛИЯНИЮ ИНУЛИНА НА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С СД2 ТИПА И ОЖИРЕНИЕМ²⁰

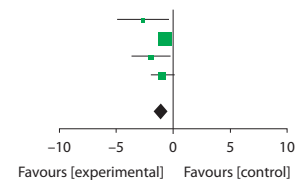
↓ уровня гликированного гемоглобина

Dehghan 2016	-0.51	0.1	27	0.22	0.08	22	39.3%	-0.73 [-0.78, -0.68]
Dehghan-1 2014	-0.7	0.102	24	0.1	0.153	25	28.1%	-0.80 [-0.87, -0.73]
Dehghan-2 2014	-0.6	0.051	27	0.1	0.153	25	32.5%	-0.70 [-0.76, -0.64]
Total (95% CI)	78					72	100.0%	-0.74 [-0.79, -0.69]
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 4.30$, $df = 2$ ($P = 0.12$); $I^2 = 53\%$								
Test for overall effect: $Z = 27.92$ ($P < 0.00001$)								



↓ НОМА-индекса

Asemi 2016	-0.73	3.96	25	1.82	4.09	26	7.2%	-2.55 [-4.76, -0.34]
Cai 2018	-0.32	0.163	49	0.33	0.133	50	57.2%	-0.65 [-0.71, -0.59]
Tajadadi-Ebrahimi 2014	-1.5	2.7	27	0.4	3.5	27	11.6%	-1.90 [-3.57, -0.23]
Tajadadi-Ebrahimi 2017	0.01	1.8	30	0.9	2.1	30	24.0%	-0.89 [-1.88, -0.10]
Total (95% CI)	131					133	100.0%	-0.99 [-1.62, -0.35]
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.18$; $\chi^2 = 5.21$, $df = 3$ ($P = 0.16$); $I^2 = 42\%$								
Test for overall effect: $Z = 3.06$ ($P < 0.002$)								



Недавние клинические исследования продемонстрировали, что наиболее эффективной в лечении пациентов с СД2 типа и ожирением является комбинация бутирата и инулина, по сравнению с просто инулином и плацебо. Такая комбинация действующих веществ как раз и реализуется в Закофальке.

²⁰ Rao M. et al. Effect of Inulin-Type Carbohydrates on Insulin Resistance in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Diabetes Res. 2019 Aug 27; 2019: 5101423.



ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ БУТИРАТА И ИНУЛИНА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 60 пациентов с СД 2-го типа в дополнение к сахароснижающим препаратам получали:

1-я группа: бутират 600 мг/сут + плацебо

2-я группа: инулин + плацебо

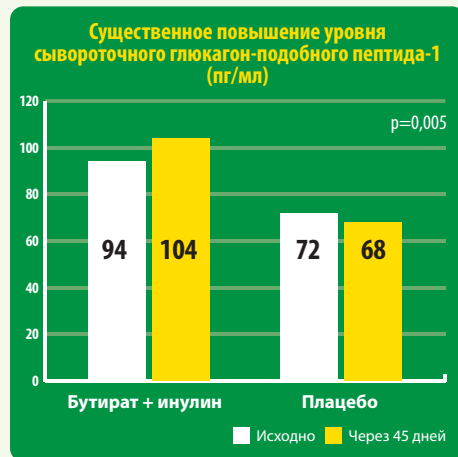
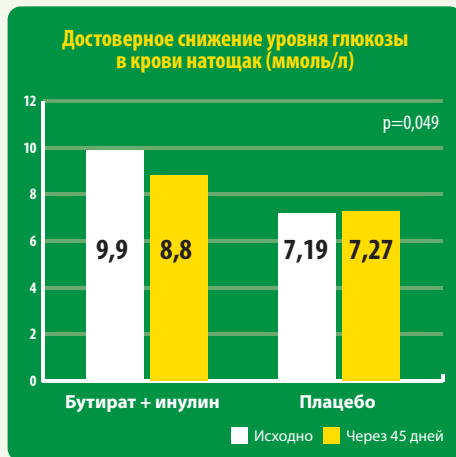
3-я группа: бутират + инулин

4-я группа: плацебо.

Курс лечения составил 45 дней.

Только в группе получавших комбинацию бутирата и инулина было получено достоверное снижение глюкозы крови натощак и повышение уровня ГПП-1 в плазме крови, а также тенденция к снижению НОМА-индекса.

ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ БУТИРАТ + ИНУЛИН НА ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА



²¹ Roshanravan N. et al. Effect of Butyrate and Inulin Supplementation on Glycemic Status, Lipid Profile and Glucagon-Like Peptide 1 Level in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Horm Metab Res. 2017 Nov; 49(11): 886-891. doi: 10.1055/s-0043-119089.

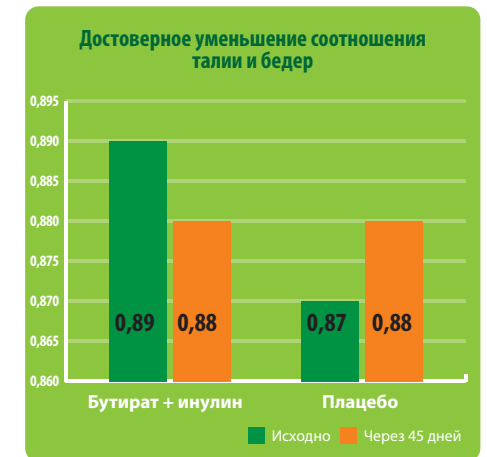
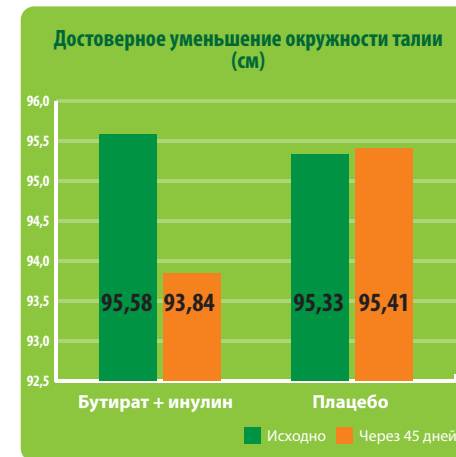


ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ БУТИРАТА И ИНУЛИНА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Также комбинация бутирата и инулина была эффективна и в улучшении показателей абдоминально-висцерального ожирения: достоверное уменьшение окружности талии и уменьшение соотношения талии и бедер. Полученные данные подтвердили влияние масляной кислоты на повышение расхода энергии и увеличение мобилизации жира у пациентов с ожирением.

Также в группах с бутиратом, инулином и их комбинацией получено достоверное снижение диастолического АД по сравнению с плацебо ($p<0,05$).

ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ БУТИРАТ + ИНУЛИН НА АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ (ПОКАЗАТЕЛИ АБДОМИНАЛЬНО-ВИСЦЕРАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ)



²¹ Roshanravan N. et al. Effect of Butyrate and Inulin Supplementation on Glycemic Status, Lipid Profile and Glucagon-Like Peptide 1 Level in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Horm Metab Res. 2017 Nov; 49(11): 886-891. doi: 10.1055/s-0043-119089.

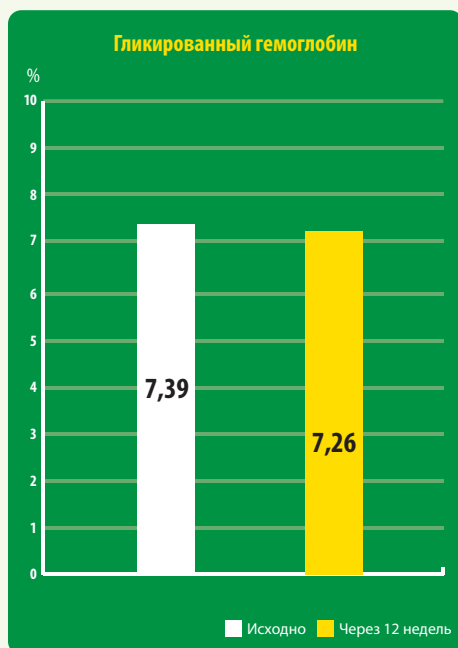
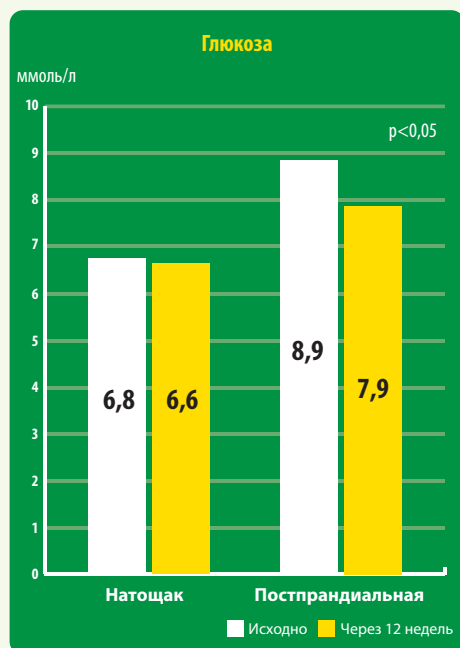


ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗАКОФАЛЬКА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Эффективность Закофалька у пациентов с СД2 типа и ожирением продемонстрирована в российском пилотном исследовании, проведенном в МКНЦ им. А.С. Логинова. Включение в комплексную терапию Закофалька по 1 таблетке 3 раза в день через 4 недели приводило к достоверному снижению глюкозы в крови и отмечалась тенденция к снижению гликированного гемоглобина.

Кроме того, при гистологическом исследовании слизистой толстой кишки обнаружены признаки микроишемического колита, ассоциированного с дефицитом бутирата.

ВЛИЯНИЕ ЗАКОФАЛЬКА НА СОСТОЯНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С СД2 ТИПА¹



¹ Звенигородская Л.А., Шинкин М.В., Мкртумян А.М. и др. Роль печени и микрофлоры желудочно-кишечного тракта в патогенезе сахарного диабета 2-го типа и ожирения // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 36. С. 32-42. DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-36-32-42.

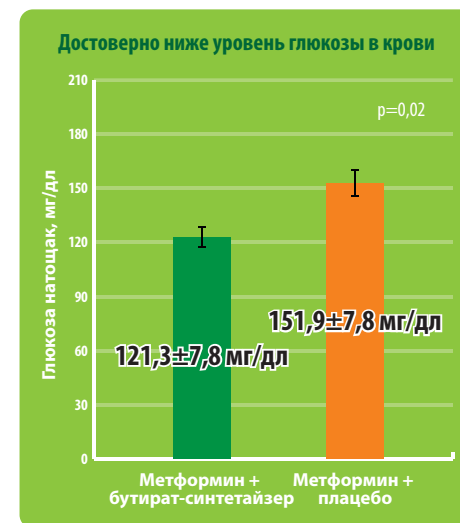
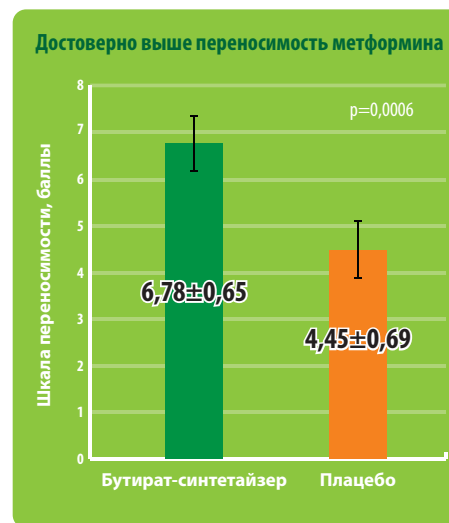


МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА МИНИМИЗИРУЕТ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕТФОРМИНА

По данным исследований, 88% пациентов отмечают плохую переносимость метформина, связанную с развитием гастроинтестинальных симптомов (диарея, тошнота, боль в животе, вздутие), а около 5% пациентов прекращают прием метформина из-за плохой переносимости²². Одним из эффективных подходов к повышению переносимости и снижению побочных эффектов является «перепрофилирование» микрофлоры на производство бутирата, стимулируя рост бутират-продуцентов и/или увеличивая его концентрацию в просвете толстой кишки.

Добавление пребиотиков, стимулирующих образование бутирата микробиотой (бутират-синтетазеры), способствует улучшению переносимости метформина и повышению эффективности терапии (достоверное снижение глюкозы в крови натощак в сравнении с плацебо).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОБАВЛЕНИЯ БУТИРАТ-СИНТЕТАЙЗЕРОВ К МЕТФОРМИНУ²³



²² Florez H., Luo J., Castillo-Florez S. et al. Impact of metformin-induced gastrointestinal symptoms on quality of life and adherence in patients with type 2 diabetes. Postgrad Med. 2010; 122: 112-120.

²³ Jeffrey H. Burton et al. Addition of a Gastrointestinal Microbiome Modulator to Metformin Improves Metformin Tolerance and Fasting Glucose Levels. Journal of Diabetes Science and Technology 2015, Vol. 9(4) 808-814.

ПРИМЕНЕНИЕ ЗАКОФАЛЬКА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА И ОЖИРЕНИЯ²⁴

Пациенты	Физиологические эффекты	Ожидаемые терапевтические эффекты	Дозы и длительность курса
Сахарный диабет 2-го типа / Сахарный диабет 2-го типа и ожирение / предиабет	<ul style="list-style-type: none"> - Восстановление кишечной проницаемости - Снижение местного и системного воспаления - Регуляция выработки инкретинов (ГПП-1, 2, PYY) - Стимуляция собственной бутират-продуцирующей микробиоты и др. (<i>Akkermansia muciniphila</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - Улучшение гликемического профиля - Снижение инсулинорезистентности - Снижение аппетита - Снижение показателей абдоминально-висцерального ожирения 	В составе комплексной терапии по 1 таблетке 3-4 раза в день 2 месяца, затем по 2 таблетки – длительно
Плохая переносимость метформина (побочные эффекты со стороны ЖКТ)	<ul style="list-style-type: none"> - «Перепрофилирование» микробиоты с образования лактата на бутират - Антидиарейное действие - Восстановление висцеральной чувствительности кишечника 	<ul style="list-style-type: none"> - Нормализация стула - Купирование вздутия и боли в животе - Улучшение гликемического профиля 	В комбинации с метформин по 1 таблетке 3-4 раза в день 1 месяца, при необходимости затем по 2 таблетки – длительно

ЗАКОФАЛЬК® NMX – комбинированный препарат масляной кислоты и инулина

Масляная кислота



Инулин



Масляная кислота – основной метаболит микрофлоры, источник энергии колоноцитов и регулятор метаболических и сигнальных процессов в кишечнике

Инулин – природное пищевое волокно, стимулирует рост собственной микрофлоры, источник эндогенной масляной кислоты

Полимерная мультиматриксная система NMX – инновационная лекарственная форма доставляет действующие вещества в толстую кишку с высвобождением на всем ее протяжении

В комплексной терапии метаболического синдрома для восполнения дефицита масляной кислоты (бутирата) и восстановления баланса кишечной микрофлоры: Закофальк по 1 таблетке 3-4 раза в день, курс – 2 месяца, затем по 1-2 таблетки в день – длительно. Принимать до еды, не разжевывая.

Все о Закофальке на сайте

www.zacofalk.ru



²⁴ Ахмедов В.А., Гаус О.В. Кишечная микробиота и риск развития ожирения и неалкогольной жировой болезни печени. – М., Прима Принт, 2020.

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.