



Практическая гастроэнтерология

Т.Б. Топчий, М.Д. Ардатская,
Л.И. Буторова, Л.В. Масловский,
О.Н. Минушкин

РОЛЬ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ И ИНУЛИНА В ЛЕЧЕНИИ ОЖИРЕНИЯ И АССОЦИИРОВАННЫХ С НИМ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Учебное пособие

Москва
2023

Т.Б. Топчий, М.Д. Ардатская,
Л.И. Буторова, Л.В. Масловский,
О.Н. Минушкин

РОЛЬ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ И ИНУЛИНА В ЛЕЧЕНИИ ОЖИРЕНИЯ И АССОЦИИРОВАННЫХ С НИМ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Учебное пособие

Москва
2023

УДК 616.399-085.272(07)
ББК 54.152.11-52я7
Р68

Роль масляной кислоты и инулина в лечении ожирения и ассоциированных с ним заболеваний: учебное пособие / Т.Б. Топчий, М.Д. Ардатская, Л.И. Буторова [и др.]. – М.: Прима Принт, 2023. – 60 с.: ил. – (Практическая гастроэнтерология). – ISBN 978-5-6048826-8-9.

Т. Топчий Т.Б.

В настоящем учебном пособии освещены современные данные о физиологических и терапевтических эффектах масляной кислоты и инулина при ожирении и ассоциированных с ним заболеваний. Представлены результаты экспериментальных и клинических исследований по применению масляной кислоты и инулина у пациентов с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и других состояниях, связанных с ожирением. Предложены рекомендации по применению комбинированного препарата масляной кислоты и инулина (Закофальк) при ожирении и ассоциированных с ним заболеваниях.

Пособие предназначено для широкого круга врачей: гастроэнтерологов, эндокринологов, диетологов, терапевтов, врачей общей практики, а также для клинических ординаторов и аспирантов.

Сведения об авторах:

Топчий Татьяна Борисовна – доцент кафедры гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, кандидат медицинских наук, доцент. Эл. адрес: tantor@mail.ru. Тел.: (499) 146-81-35. Адрес: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19а.

Ардатская Мария Дмитриевна – профессор кафедры гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, доктор медицинских наук, профессор. Эл. адрес: ma@uni-med.ru, ma@sai.msu.ru. Тел.: (499) 146-81-35. Адрес: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19а.

Буторова Людмила Ивановна – доцент кафедры терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. И.М. Кирова», кандидат медицинских наук. Эл. адрес: ludmilabutrova@mail.ru

Масловский Леонид Витальевич – доцент кафедры гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, доктор медицинских наук.

Минушкин Олег Николаевич – заведующий кафедрой гастроэнтерологии, профессор ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, доктор медицинских наук, профессор. Эл. адрес: oleg.minushkin@bk.ru

Рецензенты:

Зверков Игорь Владимирович – профессор кафедры гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, доктор медицинских наук, профессор.

Ситкин Станислав Игоревич – заведующий НИГ эпигенетики и метагеномики ФГБУ «НИИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, кандидат медицинских наук

УДК 616.399-085.272(07)
ББК 54.152.11-52я7

ISBN 978-5-6048826-8-9

© Коллектив авторов, 2023 г.

Оглавление

Предисловие.....	4
Список сокращений.....	6
Введение	7
Масляная кислота: продукция, абсорбция, распределение в организме.....	11
Физиологические эффекты масляной кислоты	15
Механизмы действия масляной кислоты при ожирении	18
Масляная кислота как регулятор массы тела: влияние на расход энергии	18
Влияние масляной кислоты на аппетит и чувство насыщения.....	19
Влияние масляной кислоты на кишечную проницаемость и системное воспаление	22
Масляная кислота и митохондриальная функция	27
Масляная кислота и заболевания, ассоциированные с ожирением	27
Масляная кислота и печень при ожирении.....	28
Масляная кислота и сахарный диабет	30
Масляная кислота и колоректальный рак у пациентов с ожирением.....	36
Масляная кислота и нейropsychические нарушения при ожирении.....	38
Клиническое применение масляной кислоты и инулина при ожирении и сахарном диабете	38
Рекомендации по применению масляной кислоты и инулина у пациентов с ожирением и ассоцииро- ванными с ним заболеваниями	52
Тестовые задания для самоконтроля	54
Литература	56

Предисловие

В XXI веке ожирение стало серьезным вызовом мировой системе здравоохранения. За последние четыре десятилетия распространенность ожирения утроилась, приобретая характер пандемии. Около 39% взрослого населения имеют избыточный вес, а 13% – 11% мужчин и 15% женщин – страдает ожирением. Данная проблема затрагивает все возрастные группы и страны всех уровней дохода. В настоящее время в мире людей с ожирением больше, чем с недостаточным весом. Это происходит во всех регионах, кроме стран Африки к югу от Сахары и в Азии, и ожирение ассоциировано с большим количеством смертей во всем мире, чем недостаточный вес.

Алиментарное ожирение является фактором риска других метаболических заболеваний, таких как сахарный диабет 2-го типа (СД2), сердечно-сосудистые заболевания, дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), хроническая болезнь почек, синдром обструктивного апноэ сна, расстройства настроения и т.д. И поэтому в клинической практике пациент с ожирением представляет собой общетерапевтическую проблему для широкого круга врачей различных специальностей: терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов, диетологов, врачей общей практики, эндокринологов, хирургов, гинекологов, урологов.

Патогенез ожирения сложен и носит многофакторный характер. В последние годы появляется все больше данных, свидетельствующих о важной роли изменений кишечной микробиоты (КМ) в возникновении ожирения. Полезные эффекты микрофлоры кишечника в основном опосредованы секрецией различных метаболитов, образующихся в результате ферментации пищевых волокон и резистентного крахмала. В оркестре естественных метаболитов КМ первую скрипку играет масляная кислота, которая влияет не только на широкий

спектр клеточных функций, поддерживая кишечный гомеостаз, но и действует на энергетический обмен организма в качестве сигнальной молекулы, запускающей многочисленные процессы метаболизма и регуляции массы тела.

В настоящем пособии мы постарались обобщить самые современные научные данные, посвященные протективной роли масляной кислоты и возможностям ее клинического применения при ожирении и ассоциированных с ним заболеваний. Надеемся, что данное пособие будет актуальным для широкого круга практикующих специалистов.

*Искренне ваши,
авторы*

Список сокращений

GPCR	– рецепторы, сопряженные с G-белком
PYY	– пептид YY (пептид тирозин-тирозин)
БПБ	– бутират-продуцирующие бактерии
ГИП	– глюкозозависимый инсулиотропный полипептид
ГПП-1	– глюкагоноподобный пептид-1
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИМТ	– индекс массы тела
КМ	– кишечная микробиота
КРР	– колоректальный рак
КЦЖК	– короткоцепочечные жирные кислоты
ЛПС	– липополисахариды
НАЖБП	– неалкогольная жировая болезнь печени
СД2	– сахарный диабет 2-го типа
СИБР	– синдром избыточного бактериального роста
СРС	– стандартизованная разность средних

Введение

Ожирение является многофакторным заболеванием, в формировании которого, помимо дисбаланса между потреблением и расходом энергии, участвуют различные нейрогуморальные механизмы и факторы внешней среды. Известно, что при одинаковом потреблении пищи и режиме физических нагрузок отмечается разная восприимчивость к увеличению или снижению массы тела. Возможной причиной служит различная метаболическая активность микробиома человека, в том числе различный состав микрофлоры кишечника. Было показано, что пересадка стерильным (без микробов в кишечнике) мышам фекальной микрофлоры от пациентов с ожирением приводила к большему увеличению веса, по сравнению с мышами, получавшими микробиоту от здоровых людей. Эти открытия предопределили активное изучение роли КМ в развитии ожирения, СД, НАЖБП в последнее десятилетие.

Основными представителями кишечной микрофлоры являются бактерии типа *Firmicutes* (грамположительные бактерии), *Bacteroidetes* (грамотрицательные) и *Actinobacteria* (грамположительные). На состав микробиоты кишечника существенное влияние оказывает характер питания. Доказано, что употребление пищи с высоким содержанием жиров и легкоусвояемых углеводов приводит к изменению состава кишечной микрофлоры: увеличивается доля бактерий класса *Firmicutes* и снижается доля *Bacteroidetes*. Именно *Firmicutes* вызывают накопление жира в организме, увеличивая добычу энергии из пищи. Многочисленные исследования с изучением бактериального генома показали, что по сравнению с людьми с нормальной массой тела, у пациентов с ожирением и СД отмечается увеличение количества бактерий из группы *Firmicutes* (*Escherichia coli*, *Clostridium coccoides*, *Clostridium leptum*) и уменьшение количества *Bacteroidetes* (*Bacteroides*, *Prevotella*) и *Actinobacteria* (*Bifidumbacterium*).

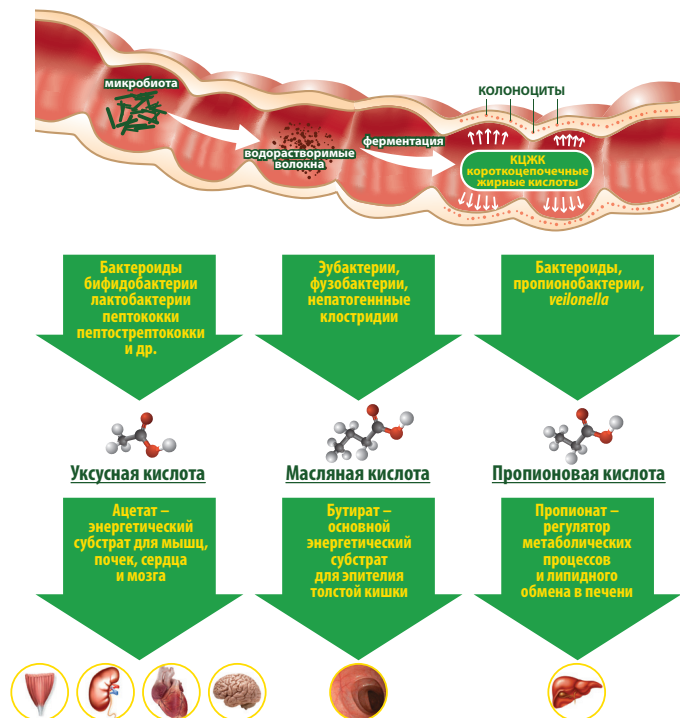
В контексте тесной связи КМ и пищевого рациона с развитием ожирения на первый план выходят изменения метаболической активности кишечных микробов. Ферментация питательных веществ является важнейшей функцией микрофлоры кишечника. Микробиота желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), фактически, функционирует как виртуальный метаболический орган, обеспечивая для макроорганизма реализацию отсутствующих метаболических возможностей для деградации растительных полисахаридов. КМ обладает большим метаболическим потенциалом, сопоставимым с человеческой печенью.

При нормальном пищеварении растительные волокна, полисахариды и другие неперевариваемые в тонкой кишке вещества поступают в толстую кишку, они не могут быть утилизированы макроорганизмом, так как отсутствуют соответствующие ферментные системы. Перевариваемые углеводы, такие как глюкоза и лактоза, в норме практически полностью расщепляются в тонкой кишке, но они не служат источниками энергии для толстой кишки, хотя кишечные бактерии их могут утилизировать. Собственные анаэробные бактерии толстой кишки расщепляют полисахариды путем анаэробного брожения. Бактериальная ферментация приводит к образованию естественных метаболитов кишечной микрофлоры – короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) – в основном уксусной, пропионовой и масляной кислоты и их солей – ацетата, пропионата и бутирата, а также газов: двуокиси углерода, водорода, метана, аммиака, оксида азота (рис. 1).

Колоноциты утилизируют жирные кислоты с короткой цепью для собственных энергетических потребностей и других целей. 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. Соотношение концентраций ацетат:пропионат:бутират в толстой

Рисунок 1.

Образование и метаболизм КЦЖК в толстой кишке и организме



Локальные и системные эффекты метаболитов микрофлоры толстой кишки

кишке составляет примерно 60:25:15. 95% КЦЖК всасывается эпителием толстой кишки и далее по системе воротной вены попадают в печень.

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

При «западном» типе питания с высоким содержанием жиров, простых легко усваиваемых углево-

дов и низким содержанием пищевых волокон значительно снижено количество углеводов, доступных для ферментации КМ. Это приводит к снижению выработки КЦЖК, этих важнейших для организма человека молекул, которые обладают мощным регуляторным потенциалом и широким спектром физиологических эффектов, таких как влияние на энергетический обмен, кишечный гомеостаз, иммунный ответ. Три основных КЦЖК (уксусная, пропионовая и масляная) существенно различаются по своим свойствам, распределению в тканях и эффектам в отношении макроорганизма. Так, *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. *Масляная кислота* является основным источником энергии для колоноцитов. Кроме того, КЦЖК отличаются взаимодействием с рецепторами и белками организма-хозяина (например, ингибирование гистоновой деацетилазы масляной кислотой).

Среди КЦЖК в последние годы наибольший интерес представляет изучение влияния масляной кислоты (бутирата) на ожирение и связанных с ним метаболических нарушений. Крупномасштабные исследования в различных популяциях показали снижение численности и разнообразия бактерий, продуцирующих масляную кислоту у пациентов с СД, ожирением и НАЖБП 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.

Это делает особенно актуальным рассмотрение масляной кислоты в качестве потенциальной молекулы для профилактики и лечения ожирения и ассоциированных заболеваний. В данном пособии будут представлены имеющиеся на настоящий момент све-

дения о механизмах действия и возможностях клинического применения масляной кислоты при ожирении и коморбидных состояниях.

Масляная кислота: продукция, абсорбция, распределение в организме

Бактерии видов *Roseburia cecicola*, *Roseburia faecis*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Eubacterium ramulus*, *Eubacterium hallii* являются основными продуцентами масляной кислоты в толстой кишке человека, среди которых наибольшее значение имеют *Faecalibacterium prausnitzii* (*Clostridium cluster IV*) и *Eubacterium rectale/Roseburia* (*Clostridium cluster XIVa*), поскольку составляют 5-10% общего пула КМ.

Представители нормальной анаэробной микрофлоры кишечника, продуцирующие масляную кислоту (бутират), по данному признаку определяются как бутират-продуцирующие бактерии (БПБ) (англ. «butyrate-producing bacteria»).

Выработка масляной кислоты зависит от обилия, представленных в общем пуле кишечных бактерий бутират-продуцентов, количество и функциональная активность которых существенно варьирует и связана с возрастом, генетическими факторами, образом жизни и окружающей средой. Прием антибиотиков, широкое применение бытовых антисептиков, курение, злоупотребление алкоголем и малоподвижный образ жизни связаны со снижением численности бутират-продуцентов и подавлением продукции бутирата. Существенное влияние на образование бутирата оказывают диетические факторы. Было доказано, что простые сахара (например, сахароза, фруктоза) вызывают быстрое нарушение регуляции состава КМ и, следовательно, метаболическую дисфункцию в организме хозяина. Некалорийные искусственные подсластители (например, сахарин, сукралоза, аспартам, цикламат, неотам и ацесульфам калия), которые широко используются в производстве напитков и продуктов питания в ка-

честве заменителей, богатых калориями сахаров, могут существенно нарушать метаболический гомеостаз КМ, что приводит к нарушению толерантности глюкозы у детей. Высокое потребление белка с пищей приводит к непропорциональному снижению уровня бутирата в фекалиях с заметным снижением уровня основных БПБ *Roseburia/Eubacterium rectale*, в общем пуле КМ. При этом повышается концентрация условно-патогенных бактерий-протеолитиков, разлагающих белковые молекулы в толстой кишке до изомеров КЦЖК, обладающих потенциально канцерогенным действием.

Различные виды диет, включая «западную», безглютеновую, всеядную, вегетарианские, веганские и средиземноморскую, были изучены на предмет их способности модулировать КМ и позитивно влиять на ее метаболическую активность. Было показано, что средиземноморская диета связана с наиболее благоприятным метаболическим профилем КМ, повышением активности БПБ и увеличением синтеза бутирата. Повышенный уровень бутирата и других КЦЖК в кишечнике, определяется высоким потреблением овощей, фруктов и бобовых, которые являются богатыми источниками сложной и нерастворимой клетчатки, основных субстратов для производства КЦЖК микробами. Также типичными компонентами растительной пищи являются полифенолы (катехины, флавонолы, флавоновые кислоты, антоцианы, фенольные кислоты) с хорошо описанными антиоксидантными свойствами. Исследования показали, что полифенолы оказывают благотворное влияние на КМ, увеличивая количество бифидобактерий, лактобацилл и бутират-продуцентов, повышая выработку КЦЖК. Продукты питания, богатые пищевыми волокнами и полифенолами, типичны для средиземноморской, а также для веганской/вегетарианской диеты. «Западный» тип питания с высоким содержанием жиров, легкоусвояемых углеводов и низким содержанием пищевых волокон, наоборот, негативно влияет на продукцию бутирата, снижая активность БПБ. Такой тип питания

довольно быстро, в течение 3,5 дней, изменяет метаболическую активность КМ, снижая ферментацию, вследствие дефицита субстратов для образования КЦЖК.

Положительными модуляторами производства бутирата являются пищевые добавки с пребиотиками (например, инулин) или лекарственные препараты (псиллиум) и/или пробиотики, содержащие штаммы БПБ, в частности *Clostridium butyricum MIYAIRI 588* (в РФ не зарегистрированы).

Таким образом, основными пищевыми источниками, в результате бактериальной ферментации которых образуется бутират, являются неперевариваемые организмом углеводы в составе пищевых волокон, резистентный (устойчивый) крахмал и комплексы амилозы и/или амилопектина. Резистентный крахмал естественным образом содержится в таких продуктах, как вареный и охлажденный картофель, сырые бананы, бобовые и частично измельченные семена. Резистентный крахмал можно добавлять в сухие завтраки, тортильи, хлеб и кукурузные изделия с помощью технологий производства. Также пищевыми источниками бутирата являются ферментированные молочные продукты (сливочное масло, йогурт, козий сыр, пармезан), а также цельное коровье молоко. Однако следует отметить, что из молочного сливочного жира в процессе метаболизма образуется небольшое количество КЦЖК в желудке и тонкой кишке, откуда они поступают непосредственно в кровь и далее в печень по воротной системе.

Материнское молоко также рассматривается как потенциальный источник бутирата для младенцев, способствующий модуляции микробиоты толстой кишки. Доказательства подтверждают гипотезу о том, что бутират грудного молока может или выводиться из энтеромаммарного круга матери или продуцироваться микробиомом грудного молока железы млекопитающих. Кроме того, потенциальным путем выработки бутирата в материнском молоке может быть метаболизм олигосахаридов грудного молока бактериями в молочной железе.

Факторы, способствующие стимуляции/подавлению продукции масляной кислоты КМ, представлены на рис. 2.

Рисунок 2.

Факторы, способствующие стимуляции/подавлению продукции масляной кислоты кишечной микробиотой (Corroia S. et al., 2021)



Доля бутирата составляет 20% от общего количества КЦЖК, вырабатываемых в толстой кишке, или 14 700-24 400 мкмоль/кг просветного содержимого толстой кишки. При суточной выработке 9 л содержимого кишечника физиологический диапазон концентраций бутирата среди КЦЖК составляет 9-90 ммоль/сут (1-10 ммоль/л). Эта суточная потребность в бутирате (1-10 г/сут) должна быть покрыта процессами ферментации неперевариваемых углеводов и пищевых волокон, что невозможно достичь при «западном» типе питания, вследствие дефицита данных субстратов.

В воротной вене доля бутирата составляет всего 8% (15-30 мкмоль/л) от общего количества КЦЖК. По сравнению с уровнями в толстой кишке у человека концентрация бутирата в плазме крови составляет <10 мМ, поскольку бутират является предпочтительным источником энергии для колоноцитов и боль-

шая часть его расходуется слизистой оболочкой толстой кишки. Количественное определение методом стабильных изотопов процентного содержания ацетата, пропионата и бутирата, поступающих из толстой кишки и попадающих в системный кровоток у здоровых людей, показало, что примерно 98% масляной кислоты метаболизируется колоноцитами и печенью (висцеральная экстракция), а 2% поступает в системный кровоток. В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что прием пищевых волокон или добавок, содержащих бутират, а также введение бутирата в толстую кишку в клизмах приводят к повышению концентрации бутирата в плазме циркулирующей крови. Сцинтиграфические исследования с использованием меченого ^{13}C бутирата показали распределение масляной кислоты в кишечнике, головном мозге, бурой и белой жировой ткани, а также поджелудочной железе и селезенке.

Бутират легко всасывается путем неионной диффузии за счет обмена на HCO_3^- через апикальную мембрану колоноцитов, благодаря своей гидрофобности и низкому молекулярному весу, а также с помощью активного транспорта белками-переносчиками. Последний путь является основным и наиболее важным с клинической точки зрения. Бутират стимулирует абсорбцию NaCl , воздействуя на две сцепленные транспортные системы кишечной щеточной каемки – $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ и Na^+/H^+ , и $\text{Cl}^-/\text{бутират}$ и Na^+/H^+ . Поступление бутирата и других КЦЖК в колоноциты сопровождается выходом из них иона водорода, что приводит к закислению внутрипросветного содержимого толстой кишки.

Физиологические эффекты масляной кислоты

Масляная кислота является важным энергетическим субстратом для кишечного эпителия. Около 70% энергетической потребности эпителиоцитов

кишечника удовлетворяется бутиратом, который идет в первую очередь на синтез АТФ и фосфолипидов мембран клетки. Однако физиологические эффекты бутирата не ограничиваются только энергообеспечением колоноцитов. Бутират участвует фактически во всех важнейших процессах поддержания кишечного гомеостаза: 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.

Физиологические и фармакологические эффекты масляной кислоты суммированы в таблице 1.

Таблица 1.

Эффекты масляной кислоты и потенциальная область ее применения

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

Помимо поддержания кишечного гомеостаза, масляная кислота выступает в качестве сигнальной регуляторной молекулы физиологических процессов

во многих органах и тканях. Бутират является лигандом для чувствительных к метаболитам рецепторов, связанных с G-белком (GPCR), таких как GPR43, GPR41 и GPR109A. GPR43 и GPR41 известны как рецепторы свободных жирных кислот 2 (FFAR2) и 3 (FFAR3) соответственно. Рецепторы GPR41/FFAR3 экспрессируются в периферических нервах, энтероэндокринных L- и K-клетках, белых адипоцитах, панкреатических клетках, тимусе и миелоидных дендритных клетках. Рецепторы GPR43/FFAR2 экспрессируются в белых адипоцитах, энтероэндокринных L-клетках, эпителиальных клетках кишечника, клетках поджелудочной железы и некоторых клетках иммунной системы, таких как T-регуляторные клетки толстой кишки, M2-макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы и тучные клетки. Поскольку GPR41 и GPR43 экспрессируются белой жировой тканью человека, скелетными мышцами и печенью, стоит отметить возможность влияния бутирата на метаболизм субстрата и энергии непосредственно в периферических тканях. Активация этих рецепторов регулирует ряд важнейших для организма человека физиологических функций, включая продукцию активных форм кислорода, хемотаксис нейтрофилов, модуляцию T-регуляторных клеток. Также активация бутиратом GPCR-рецепторов в кишечнике индуцирует секрецию эндокринных гормонов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и пептида YY (PYY). Индуцируемый бутиратом механизм повышенной регуляции ГПП-1 и PYY может быть важен для профилактики или лечения ожирения и резистентности к инсулину.

В настоящее время накоплено существенное количество данных о влиянии масляной кислоты на процессы метаболизма в организме человека. Далее будут представлены имеющиеся на настоящий момент сведения о механизмах действия масляной кислоты при ожирении и ассоциированных с ним заболеваний.

Механизмы действия масляной кислоты при ожирении

Основная причина ожирения заключается в том, что потребление энергии превышает ее расход. В этой связи центральное место в лечении ожирения занимают подходы, заключающиеся в увеличении расхода энергии и снижении ее потребления. Бутират играет важную роль в процессах расхода и потребления энергии через различные механизмы.

Масляная кислота как регулятор массы тела: влияние на расход энергии

Регулирование баланса потребления и расходования энергии в организме является одной из лучших стратегий лечения ожирения.

Бутират может действовать как регулятор массы тела, усиливая расход и/или снижая потребление энергии. Было обнаружено, что масляная кислота обладает многочисленными метаболическими эффектами, включая профилактику ожирения, вызванного диетой с высоким содержанием жиров, в исследованиях на животных моделях. Кроме того, бутират может быть эффективен в лечении ожирения за счет стимулирования расхода энергии и индукции функции митохондрий. Механизм действия бутирата при ожирении связан с активацией АМФ-активируемой протеинкиназой (клеточная протеинкиназа, контролирующая энергетический баланс клетки), увеличением потребления АТФ и индукцией активности PGC-1, молекулярного механизма, посредством которого бутират стимулирует функцию митохондрий в ассоциации с усиленной экспрессией генов, участвующих в липолизе и окислении жирных кислот. Жировая ткань как эндокринный орган, представляет собой самый большой энергетический резервуар в организме и играет важную роль в энергетическом гомеостазе. Увеличение мобилизации жира в жировой ткани является привлекательной потенциальной стратегией для лечения пациентов с ожирением.

Опосредованная бутиратом регуляция термогенеза и энергетического гомеостаза была также продемонстрирована в недавнем исследовании, проведенном на мышах: он способствует термогенезу в бурой жировой ткани посредством активации лизинспецифической деметилазы (LSD1), важного регулятора термогенеза. Бета-адренорецепторы, которые в значительной степени экспрессируются в жировой ткани, играют фундаментальную роль в липолизе. Предполагается, что бутират может индуцировать сжигание жира путем активации бета-3-адренорецепторов в белой жировой ткани, что является привлекательной потенциальной мишенью в лечении ожирения.

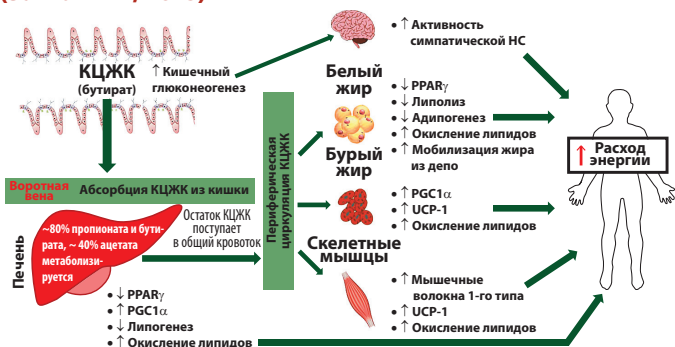
У мышей с ожирением, получавших масляную кислоту в течение 5 недель, регистрировалось снижение веса в среднем на 10,2% от исходной массы тела, в основном за счет уменьшения количества жира, при этом снижение жира достигало 10%, снижение уровня глюкозы – 30%, снижение инсулинорезистентности у 50%. Полученные на животных моделях липолитические эффекты масляной кислоты, были подтверждены в пилотных клинических исследованиях у пациентов с ожирением, что выражалось в улучшении показателей абдоминально-висцерального ожирения.

Механизмы влияния КЦЖК на обмен энергии представлены на рисунке 3.

Влияние масляной кислоты на аппетит и чувство насыщения

Одной из важнейших современных стратегий в лечении ожирения является запуск физиологических механизмов, которые снижают аппетит или замедляют чувство насыщения, что приводит к сокращению потребления энергии. Потребление энергии в значительной степени контролируется аппетитом человека, на который влияет множество физиологических, психологических и социологических факторов. Повышенный аппетит становится серьезной причиной неудачной потери веса и самое главное,

Влияние масляной кислоты на энергетический обмен (Sukkar A.H., 2019)



Примечание: PPAR- γ – гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом; PGC-1 α – коактиватор 1-альфа-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом, гамма; UCP 1 – термогенин, разобщающий белок 1

в поддержании уже сниженной массы тела, даже при увеличенном расходе энергии, например при физических нагрузках. Недавнее крупное двойное слепое параллельное когортное европейское исследование Hansen T.T. (2019) показало, что пациенты, достигшие снижения массы тела $\geq 8\%$, устойчиво снижали потребление энергии и лучше поддерживали сниженный вес в течение 12 недель, принимая продукты с увеличенным содержанием пищевых волокон (в частности инулина), которые подавляли аппетит, что делает данный подход интересной стратегией для диетических концепций.

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». Li и соавт. (2018) показали, что пероральный прием бутирата вызывает чувство сытости и уменьшает совокупное потребление пищи, подавляя активность орекси-

генных нейронов, которые экспрессируют нейропептид Y в гипоталамусе. Кроме того, повышение концентрации бутирата в кишечнике приводит к активации синтеза анорексигенных гормонов (ГПП-1, ГИП, PYY) и увеличению их в плазме крови, тем самым усиливая 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 PYY в плазме натощак и после приема пищи по сравнению с плацебо. Бутират также действует посредством регуляции опиоидергической системы на субъективное удовольствие и дисфорию в ответ на прием пищи. Изменения в опиоидергической системе, особенно через регуляцию церебральной «системы вознаграждения», тесно связаны с нарушением регуляции потребления пищи при ожирении. Было высказано предположение, что снижение уровня опиоидных рецепторов стимулирует потребление пищи людьми, страдающими ожирением. Бутират эпигенетически усиливает регуляцию опиоидных рецепторов, активация которых классически связана с «системой вознаграждения» в головном мозге, тем самым подавляя пищевое потребление.

Еще одним возможным механизмом масляной кислоты, вызывающим снижение аппетита, является снижение выработки грелина, который вырабатывается в желудке и, воздействуя на центры голода в гипоталамусе, вызывает чувство голода. Поскольку потеря веса, вызванная диетой, увеличивает системную концентрацию анорексигенного гормона грелина, а также снижает уровень анорексигенных гормонов, таких как ГПП-1 и PYY, противоположное действие бутирата (снижение грелина и увеличение ГПП-1 и PYY) может преодолеть неудачную потерю веса и, пожалуй, самое важное, способствовать поддержанию уже достигнутой с помощью диеты потери веса.

Предполагаемые механизмы влияния бутирата на повышение чувства насыщения и снижение аппетита представлены на рисунке 4.

Рисунок 4.

Предполагаемые механизмы влияния бутирата на повышение чувства насыщения и снижение аппетита (Li Z. et al., 2018)



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

Влияние масляной кислоты на кишечную проницаемость и системное воспаление

В настоящее время убедительно показано, что повышение кишечной проницаемости играет ключевую роль в патогенезе СД2 и ожирения, НАЖБП и стеатогепатита. В экспериментальных работах на мышах с ожирением, индуцированным диетой «западного» типа, были выявлены характерные нарушения кишечного барьера, транслокация бактериальных эндотоксинов с последующим развитием стеатоза печени. Также у пациентов с СД2 и ожирением было продемонстрировано повышение кишечной проницаемости, коррелирующее с более высоким уровнем гликированного гемоглобина, глюкозы в крови, триглицеридов и биомаркеров воспаления В-лимфоцитов. Ведущую роль в повышении проницаемости слизистой кишечника с последующей транслокацией

бактериальных токсинов и развитием системного воспаления при ожирении, СД2 и НАЖБП, по мнению многих исследователей, играет дефицит продукции бутирата КМ на фоне диеты «западного» типа (рис. 5).

Рисунок 5.

Роль повышенной кишечной проницаемости в развитии дисгликемии и системного воспаления при сахарном диабете 2-го типа и ожирении (Chassaing V., 2017)



Примечание: ЛПС – липополисахариды

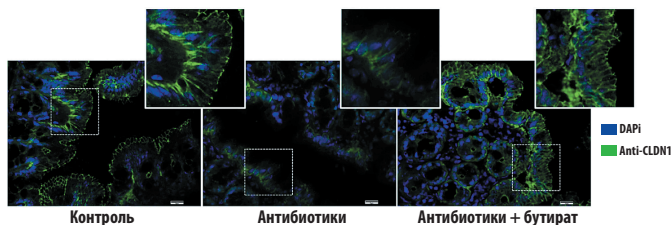
Масляная кислота играет важнейшую роль в поддержании кишечного защитного барьера как на уровне слизистого, так и эпителиального компартмента. Слизистый барьер является важным фактором презептимальной защиты кишечного эпителия и в основном состоит из муцинов, интестинального трефойлового фактора (TFF3) и секреторного иммуноглобулина А. В экспериментальных исследованиях было показано, что бутират стимулирует продукцию защитного муцина (MUC2) и увеличивает экспрессию TFF3, обладающего способностью стабилизировать слизистый барьер и повышать репаративный потенциал слизистой. Помимо этого, было показано, что масляная кислота способствует восстановлению плотных контактов клеток и снижает бактериальную транслокацию в подслизистый слой на животных моделях.

Эффекты бутирата в отношении регуляции кишечной проницаемости хорошо изучены в целом

ряде исследований. Так, использование бутирата на модели *Clostridium difficile*-индуцированного колита увеличивало экспрессию генов, связанных с белками межклеточных контактов, включая клаудин-1 и окклюдин. Полученные данные были верифицированы путем анализа биоптатов кишечника с иммуноокрашиванием клаудина-1 (рис. 6).

Рисунок 6.

Репарация плотных контактов клеток при применении бутирата на модели *Clostridium difficile*-индуцированного колита (Fachi J.L. et al., 2019)



Недавний систематический обзор Pohl K. et al. (2022), обобщивший результаты 17 исследований, продемонстрировал, что применение КЦЖК, главным образом бутирата и его метаболитических предшественников (бутират-продуцирующих бактерий и пищевых волокон), на моделях ХЗП способствовало снижению кишечной проницаемости в 13 включенных работах, а также регрессу маркеров повреждения печени во всех наблюдениях.

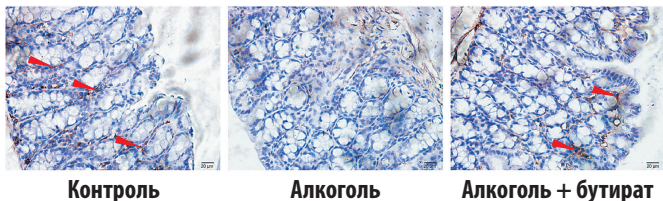
В экспериментальном исследовании Zhang T. et al. (2021) на модели алкогольной болезни печени было показано, что применение бутирата способствует регрессу эндотоксемии, индуцированной приемом алкоголя, а также восстановлению экспрессии белка плотных контактов ZO-1 в эпителиоцитах кишечника, которая была снижена под действием этанола (рис. 7).

Кроме того, бутират стимулирует выработку антимикробных пептидов α -дефензинов, важнейшего компонента первой линии защиты приэпителиального слизистого слоя. В исследовании Weisner J. (2021)

добавление инулина и бутирата натрия уменьшали стеатогепатит на мышинной модели ожирения, вызванного диетой «западного» типа, за счет снижения прибавки в весе, массы печени, уровня триглицеридов в плазме и печени в целом. Кроме того, добавление инулина или бутирата натрия индуцировало экспрессию α -дефензинов клетками Панета, которая была нарушена на фоне «западной» диеты и в сочетании ее с добавлением фруктозы. Воздействие бутирата на функцию антимикробного пептида в подвздошной кишке сопровождалось индукцией β -дефензина-1 и генов, ответственных за плотные контакты эпителиоцитов в толстой кишке, что приводило к восстановлению нормальной проницаемости кишечника и снижению эндотоксемии.

Рисунок 7.

Репарация плотных контактов клеток при применении бутирата на модели алкогольной болезни печени (Zhang T. et al., 2021)



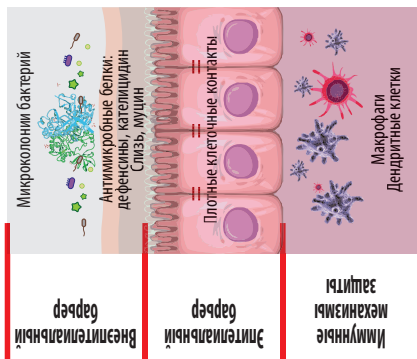
Таким образом, масляная кислота, обладая плейотропным действием, физиологически регулирует барьерную функцию кишечника фактически на всех уровнях защиты и восстанавливает нормальную кишечную проницаемость (рис. 8).

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

Функции масляной кислоты в поддержании кишечного защитного барьера (Canani R. et al., 2011)

Элемент кишечного барьера	Физиологические эффекты масляной кислоты
Муцин, слой слизи	Стимулирует синтез муцина и секрецию слизи бокаловидными клетками кишечника
Антимикробные пептиды	Стимулирует синтез антимикробных белков, которые блокируют инвазию патогенных микробов
Плотные клеточные контакты	Активирует белки плотных клеточных контактов (кляудин-1, окклюдин-1) и перераспределение окклюдина, которые усиливают связь между колоноцитами
Репарация поврежденных колоноцитов	Нормализует уровень трансглутаминазы, которая усиливает процесс репарации поврежденных клеток
Колоноциты	Обеспечивает энергией, ускоряет клеточную миграцию и созревание здоровых колоноцитов
Иммунная защита	Поддавляет выработку модуляторов воспаления, снижает гиперактивацию клеток иммунной защиты

Элементы защитного кишечного барьера



TNF- α по сравнению с плацебо. В другой работе, пероральный прием 4 г бутирата натрия в день в течение 14 дней у пациентов с ожирением снижал воспалительную реакцию моноцитов, индуцированную

ЛПС бактерий и выработку IL-6 и TNF- α , демонстрируя положительный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект и, возможно, замедляя процесс воспаления сосудистой стенки и прогрессирование атеросклероза. 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.

Масляная кислота и митохондриальная функция

Исследования показали, что бутират уменьшает накопление липидов путем регуляции функции митохондрий печени, улучшая способность митохондрий использовать жир в качестве метаболического топлива. Бутират может стимулировать окислительное фосфорилирование митохондрий в белой жировой ткани посредством активации бета3-адренорецепторов, связанной с гиперацилированием гистонов. Пероральный прием бутирата при экспериментальном ожирении, вызванном диетой с высоким содержанием жиров, снижал массу тела, стимулируя функцию митохондрий и увеличивая их количество в скелетных мышцах.

Масляная кислота и заболевания, ассоциированные с ожирением

Ожирение, как и избыточный вес, является важным фактором, определяющим целый ряд проблем со здоровьем, и увеличивает риск развития многих ассоциированных с ним заболеваний, таких как НАЖБП и стеатогепатит, нарушение толерантности к глюкозе и СД2, сердечно-сосудистые заболевания, нарушение когнитивных функций, а также является фактором риска колоректального рака (КРР). Бутират играет важную роль в контроле и превенции

данных состояний, вызванных ожирением, не только благодаря своему влиянию на потерю веса, но и многим другим механизмам действия.

Масляная кислота и печень при ожирении

За последние четыре десятилетия НАЖБП стала наиболее распространенным хроническим заболеванием печени и является ведущей причиной развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Распространенность НАЖБП в мире составляет 25%. Ожирение тесно связано с ростом заболеваемости и тяжести НАЖБП.

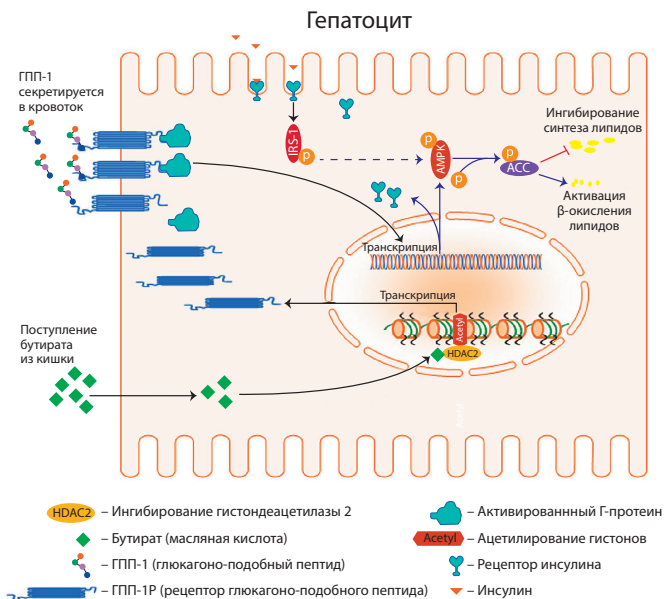
Исследования на моделях НАЖБП, индуцированной диетой с высоким содержанием жиров, показали, что бутират снижает депонирование жира и синтез холестерина в печени, стеатоз и воспаление, а также и сывороточные уровни АЛТ и АСТ. Механизмы действия масляной кислоты при НАЖБП в настоящее время активно изучаются. Бутират может снижать содержание ЛПС бактерий и активируемых ими Toll-подобных рецепторов 4 (TLR4) в печени путем восстановления поврежденной высокожировой диетой слизистой оболочки кишечника и укрепления плотных кишечных контактов, что крайне важно для лечения НАЖБП.

Дисфункция митохондрий печени является ключевым фактором изменения процессов окисления жиров, выработки активных форм кислорода, активации окислительного стресса и прогрессирования НАЖБП. Sun и соавт. (2018) показали, что бутират повышает экспрессию в печени рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR), важного регулятора окисления жирных кислот в митохондриях, тем самым активируя окисление жирных кислот и подавляя воспаление в печени при НАЖБП. Бутират способен подавлять высвобождение медиаторов воспаления в печени; это способствует поддержанию гомеостаза печени путем снижения многих провоспалительных (MCP-1, TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IFN- α) и увеличения противовоспалительных факторов (IL-4, IL-10), что может происходить за счет им-

мунорегуляции посредством ингибирования ферментов ацетилирования гистонов или пути GPCR, как показано на модели мышей со стеатогепатитом. Посредством активации GPCR (ГПП-1R) ГПП-1 оказывает свое влияние на липидный обмен, защищая гепатоциты от стеатоза. Диета с высоким содержанием жира и липотоксичность, типичные для ожирения, индуцируют потерю печени чувствительности к ГПП-1. Бутират обладает способностью усиливать экспрессию ГПП-1R в печени, улучшает печеночную чувствительность к ГПП-1 со снижением синтеза жирных кислот и предотвращает прогрессирование НАЖБП (рис. 9).

Рисунок 9.

Масляная кислота улучшает чувствительность гепатоцитов к ГПП-1 и предотвращает прогрессирование НАЖБП (Zhou D. et al., 2017)



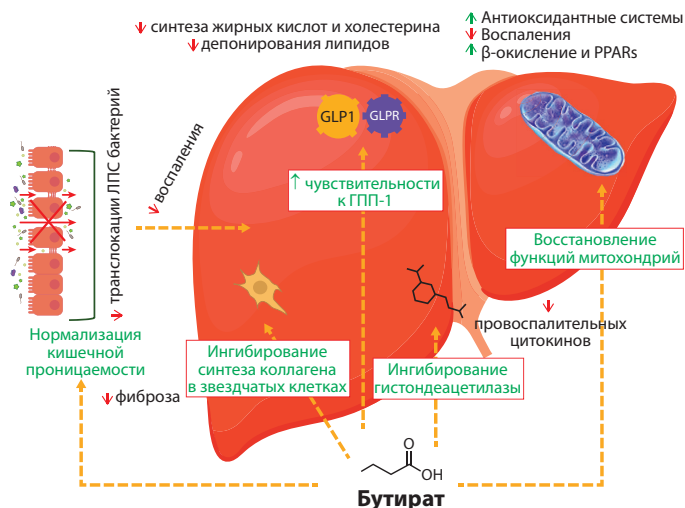
У мышей с НАСГ индуцированным дефицитом метионина-холина, получавших бутират натрия в течение 6 недель, отмечено существенное снижение по-

вреждения гепатоцитов, прогрессирования фиброза печени, провоспалительных цитокинов, улучшение функции кишечного барьера. Кроме того, в недавнем исследовании Gart E. (2021) было показано, что бутират защищал от НАСГ, индуцированного высокожировой диетой, и развития фиброза печени путем прямого ингибирования синтеза коллагена в звездчатых клетках печени, подавляя ключевые регуляторы фиброза.

Механизмы действия масляной кислоты при НАЖБП и НАСГ представлены суммарно на рис. 10.

Рисунок 10.

Механизмы действия масляной кислоты при НАЖБП и НАСГ



Масляная кислота и сахарный диабет

Ожирение является одним из ведущих факторов риска развития СД2. Эпидемия сахарного диабета, которая является девятой по значимости причиной смертности, представляет серьезную глобальную угрозу системы здравоохранения. В настоящее время примерно 1 из 10 взрослых людей во всем мире страдает СД2.

КМ играет ключевую роль в развитии ожирения и диабета. Нормальная кишечная микрофлора спо-

способствует поддержанию оптимальной продукции кишечных гормонов инкретинового ряда, в первую очередь глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП) и ГПП-1, которая происходит в ответ на прием пищи. Нарушения КМ при СД2 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.

Изменения в микробиоте кишечника наблюдаются уже у людей с преддиабетом. У пациентов отмечается снижение основных продуцентов бутирата в кишечнике (например, *Clostridiales* и *Akkermansia muciniphila*), это позволяет предположить, что истощение этого типа бактерий может предшествовать диабету (у предрасположенных лиц) и связан с нарушением кишечной проницаемости, транслокацией бактериальных ЛПС, системным воспалением и, как следствие, развитием инсулинорезистентности (рис. 11).

В настоящее время отмечается глубокий научный интерес к изучению роли масляной кислоты при СД, что выражается в пятикратном росте научных работ (рис. 12).

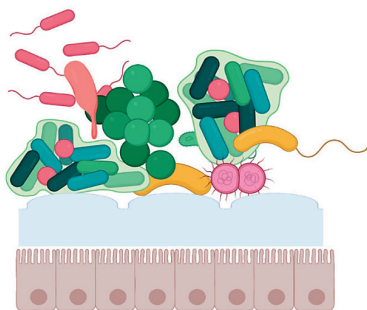
В экспериментальных работах было показано, что бутират может улучшать нарушенный гомеостаз глюкозы и резистентность к инсулину, которые непосредственно связаны с развитием СД путем нескольких механизмов. Так, масляная кислота активирует протеинкиназу В (PKB/Akt) и увеличивает экспрессию переносчика глюкозы GLUT4 из цитозоля в плазматическую мембрану, а следовательно, стимулирует и трансмембранный перенос глюкозы в мышечные и жировые клетки. Также бутират может уменьшать дисфункции бета-клеток поджелудочной железы, что оказывает благотворное влияние на гомеостаз глюкозы и подавляет развитие диабета. Бутират может улучшать развитие, пролиферацию и функционирование бета-клеток

Рисунок 11.

Взаимосвязь изменений микробиоты и кишечного барьера у здоровых лиц и пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (Stachowska E., 2021)



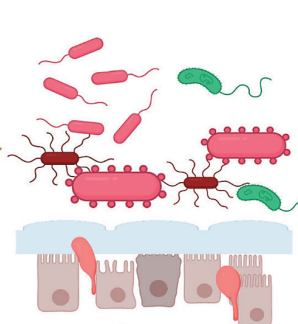
высокий уровень
бутирата в кишечнике



физиологическая кишечная проницаемость
нет бактериальной транслокации
нет эндотоксемии (LPS бактерий)



низкий уровень
бутирата в кишечнике



повышенная кишечная проницаемость
высокий уровень транслокации бактерий
высокий уровень эндотоксемии

поджелудочной железы за счет ингибирования гистондеацетилазы HDAC, защищать бета-клетки поджелудочной железы от повреждения воспалительными цитокинами. Повышенный окислительный стресс является одним из важных факторов, который может привести к развитию резистентности к инсулину и способствовать развитию СД2. Исследование Sun B. (2019) показало, что бутират стимулировал транскрипцию антиоксидантных ферментов посредством активации ядерного фактора E2, таким образом способствуя уменьшению окислительного стресса и резистентности к инсулину. Также бутират непосредственно индуцирует глюконеогенез в кишечнике посредством усиления регуляции ключевых ферментов G6PC и PCK1 с помощью цАМФ-зависи-

Рисунок 12.

Динамика количества научных работ по изучению роли масляной кислоты при сахарном диабете в текстовой библиографической базе данных PubMed/MEDLINE (2000-2022 гг.)



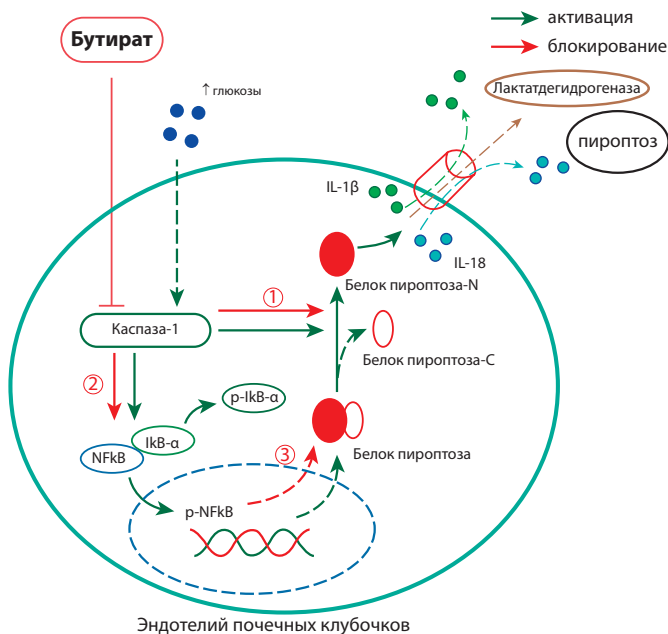
мого механизма, который может активировать ядра гипоталамуса для снижения выработки глюкозы печенью и регулирования чувствительности к инсулину и гомеостаза глюкозы. Бутират способен стимулировать высвобождение ГПП-1 из L-клеток кишечника, как было показано на культурах клеток, так и на животных моделях. ГПП-1 обладает способностью уменьшать апоптоз, индуцировать неогенез и регенерацию клеток поджелудочной железы, а также индуцировать синтез и секрецию инсулина. ГПП-1 активирует ГПП-1 рецептор GPCR в клетках, что приводит к выработке цАМФ и в свою очередь приводит к увеличению стимулируемой глюкозой секреции инсулина. Эти данные подтвердились в рандомизированном двойном слепом клиническом плацебо-контролируемом исследовании на взрослых с СД2, в котором было показано значительное увеличение постпрандиальной концентрации ГПП-1 после приема бутирата и наблюдалась тенденция к снижению показателей оценки инсулинорезистентности (НОМА-индекс). Интересные результаты были получены в другом исследовании, которое

показало, что пероральный прием 4 г/сут бутирата натрия в течение 4 недель благотворно влиял на метаболизм глюкозы у худощавых испытуемых, у которых наблюдалось улучшение как периферической, так и печеночной чувствительности к инсулину.

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 (рис. 13).

Рисунок 13.

Масляная кислота снижает повреждение эндотелия почечных клубочков при диабетической нефропатии (Gu J., 2019)



Пироптоз является запрограммированной гибелью клетки (разновидность апоптоза), в основе которого лежит образование инфламмосомы и избыточ-

ная 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 плацебо. Также было показано, что бутират ослабляет вакуолярную дегенерацию почечных канальцев, вызванную гипергликемией. Механизм связан с подавлением бутиратом сверхэкспрессии IL-1 β , TNF- α и NLRP3 в моноцитах и снижением воспаления в почечной ткани. Результаты данных исследований показали, что бутират потенциально может быть использован для профилактики и адъювантного лечения диабетического поражения почек.

Хронические циркуляторные расстройства на фоне СД2 и ожирения ассоциированы с ишемическим поражением толстой кишки. По данным проф. Мкртумяна А.М. и Звенигородской Л.А., **микрoишемический колит** встречается у 54% пациентов с сахарным диабетом. К сожалению, у больных СД2 эти изменения в большинстве случаев остаются незамеченными, не проводится своевременная диагностика и лечение этого заболевания. При этом микрoишемия слизистой толстой кишки также вносит свой вклад в прогрессирование метаболических нарушений, вследствие нарушения выработки инкретинoв. Как указывалось выше, масляная кислота является основным источником энергии для эпителия толстой кишки, оказывая анаболическое, противоишемическое действие. В пилотном исследовании пожилые пациенты с ишемическим колитом принимали комбинацию масляной кислоты и инулина (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 картины.

Учитывая вышеизложенное, разработка подходов к терапии на основе масляной кислоты является перспективным направлением у пациентов с СД2 и преддиабетом.

Масляная кислота и колоректальный рак у пациентов с ожирением

Согласно данным метаанализа 2021 года, метаболический синдром является фактором риска развития КРР с относительным риском 1,28 (95% ДИ: 1,16-1,39) у мужчин и 1,21 (95% ДИ: 1,13-1,30) женщин. При этом ожирение (СРС 1,11; 95% ДИ: 1,06-1,16) и дисгликемия (СРС 1,14; 95% ДИ: 1,11-1,17), как отдельные компоненты метаболического синдрома, являются значительными факторами риска заболеваемости КРР независимо от пола.

Недавние исследования демонстрируют низкий уровень микробов бутират-продуцентов у больных с КРР и предраковыми заболеваниями толстой кишки. При этом показано, что бутират превосходит ацетат и пропионат в ингибировании роста опухолевых клеток. Влияние бутирата на патогенез опухолевого роста в толстой кишке хорошо изучено. Большинство противоопухолевых свойств масляной кислоты было выявлено *in vitro* в культурах злокачественных клеток. В этих моделях введение масляной кислоты приводило к ингибированию процессов пролиферации, индукции апоптоза или дифференциации опухолевых клеток. Влияние масляной кислоты на атипичные клетки отличается от его воздействия на неизмененные колоноциты. Было показано, что масляная кислота не только стимулирует процессы физиологической пролиферации в базальных криптах толстого кишечника, но и уменьшает количество и размер аберрантных участков в крипах (одного из наиболее ранних диагностических признаков неопластическо-

го поражения толстого кишечника). Такие противоположные свойства масляной кислоты получили название «парадокс масляной кислоты» (Lupton, 2004). Несколько исследований (Donohoe, 2014; Sebastian & Mostoslavsky, 2014) на гнотобионтных (стерильных) мышах убедительно продемонстрировали антиканцерогенное действие масляной кислоты и протективный эффект диеты с высоким содержанием пищевых волокон, являющихся предшественником бутирата.

Бутират обладает плеiotропным механизмом действия, предотвращая опухолевый рост колоноцитов, в первую очередь вследствие усиления апоптоза раковых клеток, снижения воспаления и ремоделирования слизистого кишечного барьера (рис. 14).

Рисунок 14.

Антиканцерогенные эффекты масляной кислоты (Sabit H., 2019)



Диета, обогащенная пищевыми волокнами, являющимися субстратом для образования бутирата, обладает протективными свойствами в отношении колоректального канцерогенеза. Таким образом, противоопухолевая активность масляной кислоты представляет собой особенный интерес, так как она относится к эндогенным веществам, физиологически синтезируемым полезными БПБ толстой кишки.

Масляная кислота и нейropsychические нарушения при ожирении

Ожирение связано с повышенным риском нейropsychических расстройств, включая расстройства настроения, шизофрению, серьезные нейрокогнитивные нарушения, а также нейродегенеративные заболевания.

Было показано, что применение бутирата восстанавливало вызванное высокожировой диетой нарушение пространственной памяти, функции мозга и уменьшало нейровоспаление в таламусе, коре головного мозга и гиппокампе. Бутират также может препятствовать развитию социального дефицита (недостаточности) и тревожного поведения, регулируя гомеостаз микроглии и снижая плотность дендритных корешков в двусторонней медиальной префронтальной коре, что было продемонстрировано на экспериментальных моделях животных с ожирением. Также бутират может выступать в качестве нейропротектора при нейродегенеративных расстройствах, подавляя нейротоксичность и гибель клеток. Наконец, бутират усиливал регуляцию рецепторов-активаторов пероксисом, которые играют важную роль в эффектах нейропротекции, что было показано на моделях с ожирением, индуцированным диетой с высоким содержанием жиров.

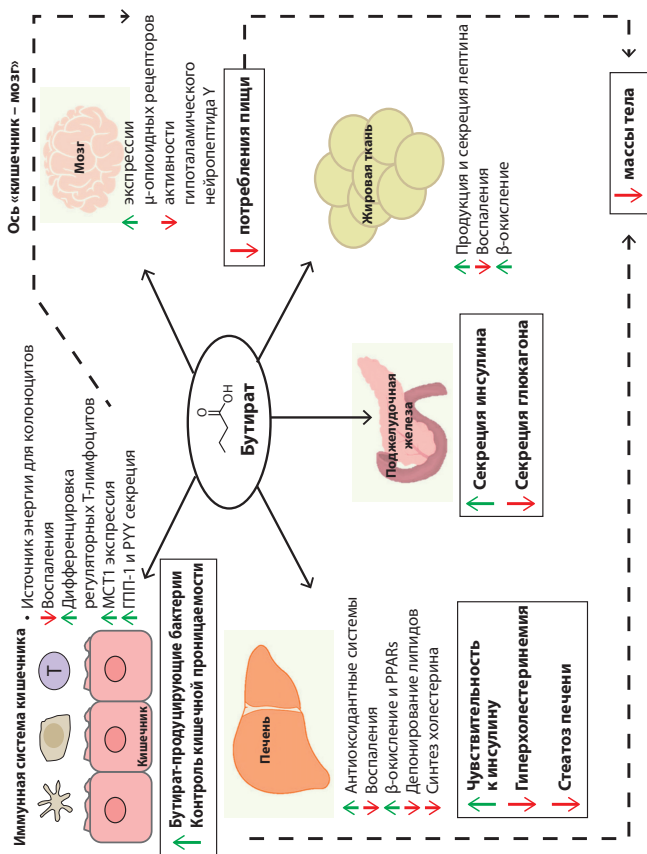
Клиническое применение масляной кислоты и инулина при ожирении и сахарном диабете

Эффекты масляной кислоты в отношении ожирения и ассоциированных с ним заболеваний, ре-

ализуется через физиологическое восстановление кишечной проницаемости, увеличение секреции кишечных инкретинов, снижение системного воспаления, повышение чувства насыщения и снижение аппетита, повышения чувствительности печени к инсулину и снижению стеатоза, снижению инсулинорезистентности и др. (рис. 15).

Рисунок 15.

Прямые (отмечено сплошной черной линией) и опосредованные (отмечено пунктирной черной линией) эффекты масляной кислоты на регуляцию метаболизма и возможные мишени при ожирении (Coppola S., 2021)



Восполнение дефицита бутирата в толстой кишке как в составе диеты, так и в комплексной терапии ожирения, преддиабета и СД2, НАЖБП может повышать эффективность стандартных схем лечения.

Как можно восполнить дефицит масляной кислоты в кишечнике? Как мы уже отметили выше, в физиологических условиях бутират образуется за счет ферментации компонентов пищи, преимущественно в дневное время и ритмично. Физиологическое потребление бутирата имеет определенную динамику в течение суток и выше – в дневное время. Эффекты бутирата зависят от локальной чувствительности к нему рецепторов и активности его потребления. Важно заметить, что в условиях болезни потребность организма в бутирате выше обычной, физиологической.

Первый этап лечения ожирения включает диету, физические нагрузки и модификацию поведенческих реакций. Это является базовым основанием для всех последующих этапов терапии. Практически все современные диеты, назначаемые при ожирении, рекомендуют прием большого количества пищевых волокон (20-30 г в сутки). По сути, пищевые волокна являются субстратом для КМ для выработки бутирата. Однако важно отметить, что продукты, имеющие высокое содержание пищевых волокон, все равно содержат дополнительные калории за счет других компонентов, что требует углубленного учета калорийности рациона при составлении плана диетотерапии. Кроме того, растительная клетчатка, особенно содержащая грубые пищевые волокна, может вызывать вздутие, боль и дискомфорт в животе. В этой связи целесообразно применение псиллиума (Мукофальк) как оптимального волокно-пищевое модификатора в программах снижения веса, т.к. этот препарат обладает минимальной калорийностью (0,1 ккал/100 г) и на 100% состоит из мягких пищевых волокон. Важно отметить, что псиллиум характеризуется высокой способностью связывать воду. Так, 1 грамм псиллиума связывает 40 мл в воды, а 1 пакетик Мукофалька связывает 150-200 мл воды. Псиллиум содержит 3 фракции пищевых волокон, быстро-

ферментируемая кишечными бактериями фракция, как раз является субстратом для образования КЦЖК, в том числе бутирата. При приеме псиллиума перед основными приемами пищи он увеличивает время пребывания пищи в желудке, объем пищи и тем самым снижает калорийность питания, необходимого для поддержания пищевого комфорта. Другой механизм действия псиллиума при ожирении – адсорбция части жиров и холестерина из пищи. Важно отметить, что Мукофальк является лекарственным препаратом, и сырье псиллиума, которое используется для его производства, проходит именно фармацевтический контроль качества. Часто сырье, используемое в производстве биологически активных добавок, содержащих псиллиум, не отвечает стандартам качества фармацевтической продукции и не может быть использовано для изготовления Мукофалька. Статус лекарственного препарата гарантирует, что в составе Мукофалька используется качественное сырье псиллиума, отвечающее строгим требованиям фармацевтического контроля качества Евросоюза. Это особенно важно, поскольку псиллиум является растительным сырьем, которое необходимо контролировать в плане зараженности вредителями, микробиологической чистоты, содержания тяжелых металлов и радионуклидов.

Другим подходом к увеличению бутирата в кишечнике может служить применение пробиотиков, содержащих штаммы бактерий, продуцирующих масляную кислоту, например *Clostridium butyricum*, однако в России они не зарегистрированы. Применение же пробиотических препаратов, содержащих штаммы бактерий *Lactobacilli* и *Bifidobacteria*, бессмысленно и нецелесообразно, поскольку эти представители КМ не продуцируют бутират.

Наиболее оптимальной стратегией восполнения дефицита бутирата в кишечнике, по мнению большинства зарубежных и отечественных специалистов, является применение пищевых добавок или препаратов, содержащих готовую масляную кислоту, в стандартной дозе.

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.

В настоящее время в странах ЕС и США производится большое количество биологически активных добавок, содержащих бутират. Однако они не имеют специальной кишечнорастворимой оболочки, капсула растворяется уже в желудке. Это приводит к развитию таких побочных эффектов, как тошнота, неприятный запах изо рта. Кроме того, клинические исследования показывают, что добавки с бутиратом такого типа мало эффективны, поскольку даже в высоких дозах не достигают «зон потребления», а именно толстой кишки.

Наиболее современным с точки зрения доставки масляной кислоты и единственным представленным на российском рынке препаратом в настоящее время является Закофальк. В таблетках Закофалька используется метод доставки масляной кислоты в толстую кишку с помощью полимерной мультиматриксной системы (NMX). Микрогранулы Закофалька формируются с помощью липофильных и гидрофильных вспомогательных веществ, заключенных в оболочку с pH-зависимым высвобождением. После распада этой оболочки в терминальном отделе подвздошной кишки жидкость, содержащаяся в просвете кишки, взаимодействует с микрогранулой, приводя к набуханию ядра и образованию вязкой внешней гелеобразной массы. По мере продвижения микрогранулы по толстой кишке эта вязкая масса постепенно отделяется от ядра микрогранулы, доставляя масляную кислоту к слизистой оболочке. Липофильные компоненты замедляют проникновение воды к ядру клетки, тем самым пролонгируя действие препарата. Эффективное распределение активных компонентов, заключенных в NMX-оболочку, подтверждается результатами сцинтиграфии, по данным которой радиоактивная метка ($^{152}\text{Sm}^{2}\text{O}_3$) через 7,5 ч после

приема препарата обнаруживалась во всех отделах толстой кишки, вплоть до сигмовидной и прямой кишок, где отмечается наибольший дефицит этого метаболита. Кроме того, пролонгированное действие лекарственных средств в такой оболочке позволяет назначать препарат один или два раза в день, а не многократно.

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).

Выбор инулина в комбинацию с масляной кислотой не случаен. В результате метаболизма инулина бактериями кишки образуется эндогенная масляная кислота. Кроме того, 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 (рис. 16).

Рисунок 16.

Результаты систематического обзора и метаанализа исследований по влиянию инулина на инсулинорезистентность у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением (Rao M., 2019)

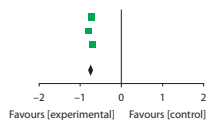
↓ уровня гликированного гемоглобина

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** **100.0%** **-0.74[-0.79, -0.69]**

Heterogeneity: tau² = 0.00; chi² = 4.30, df = 2 (P = 0.12); I² = 53%

Test for overall effect: Z = 27.92 (P < 0.00001)



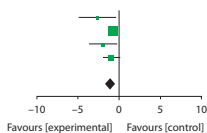
↓ НОМА-индекса

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** **100.0%** **-0.99[-1.62, -0.35]**

Heterogeneity: tau² = 0.18; chi² = 5.21, df = 3 (P = 0.16); I² = 42%

Test for overall effect: Z = 3.06 (P < 0.002)



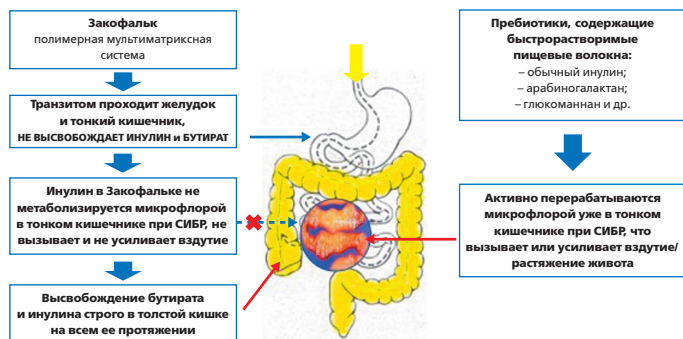
Метаанализ Wang L. (2019), включивший 33 рандомизированных исследования, показал эффективность приема инулина в контроле гликемии (существенное снижение глюкозы натощак, инсулина, гликированного гемоглобина и НОМА-индекса) у пациентов с преддиабетом и СД2.

В другом систематическом обзоре исследований 2021 года, посвященных эффективности различных диетических подходов при ожирении, комбинация инулина с катехинами зеленого чая показала эффективность в снижении веса.

Важно заметить, что при наличии у пациента синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) обычные пребиотики («незащищенный» инулин, арабиногалактан, фруктоолигосахариды) начинают активно метаболизироваться микрофлорой уже в тонкой кишке, что вызывает или усиливает газообразование и усугубляет симптомы СИБР. В Закофальке инулин благодаря системе доставки метаболизируется строго в толстой кишке, что позволяет применять его с лечебной целью у пациентов с наличием СИБР (рис. 17).

Рисунок 17.

Преимущества Закофалька по сравнению с пребиотиками, содержащими быстрорастворимые пищевые волокна при наличии СИБР (Топчий Т.Б., Ардатская М.Д., Буторова Л.И., 2021)



В отличие от обычных пребиотиков и быстрорастворимых пищевых волокон, при расщеплении которых

образуется бутират, доза которого не контролируется и зависит от вариации микрофлоры, Закофальк имеет стандартизованную дозу бутирата и инулина, что обеспечивает предсказуемость эффекта. Прием Закофалька приводит к существенному росту собственной бутират-продуцирующей микробиоты (*Faecalibacterium prausnitzii*) и подавлению роста условно-патогенной флоры с провоспалительной активностью.

Недавние клинические исследования продемонстрировали, что наиболее эффективной в лечении пациентов с ожирением и СД2 является комбинация бутирата и инулина, по сравнению с просто инулином и плацебо. Такая комбинация действующих веществ как раз и реализуется в Закофальке. Данные исследования были проведены сотрудниками Иранского Национального института питания. В двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование были включены 60 пациентов с СД2 с индексом массы тела 27-35 кг/м², получавших сахароснижающие пероральные препараты и дополнительно: 1-я группа – бутират 600 мг + плацебо, 2-я группа – инулин + плацебо, 3-я группа – бутират + инулин, 4-я группа – плацебо. Курс лечения составил 45 дней. Наилучшие результаты по сравнению с плацебо в отношении изменений гликемического профиля были получены в группе пациентов, получавших комбинацию бутирата и инулина: отмечено достоверное снижение уровня глюкозы натощак; существенное повышение уровня сывороточного ГПП-1, а также тенденция к снижению НОМА-индекса (рис. 18).

Также только комбинация «бутират + инулин» была эффективна в отношении показателей абдоминально-висцерального ожирения: получено достоверное уменьшение окружности талии; достоверное уменьшение соотношения талии и бедер (рис. 19). Полученные данные подтвердили влияние масляной кислоты на повышение расхода энергии и увеличение мобилизации жира у пациентов с ожирением.

Также по сравнению с плацебо, в группах бутират, инулин или их комбинация получено достоверное значительное снижение диастолического давления у пациентов с сопутствующей артериальной гипер-

Рисунок 18.

Влияние комбинации бутират + инулин на показатели углеводного обмена у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа (Roshanravan N., 2017)

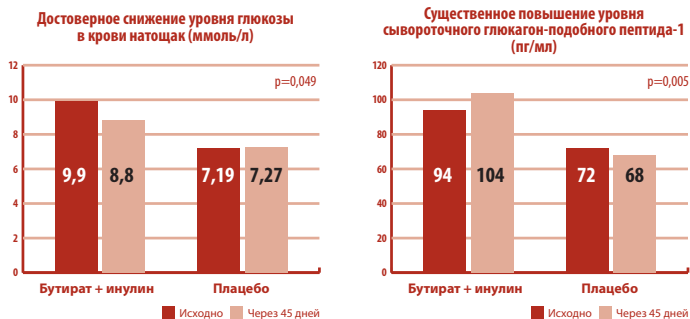
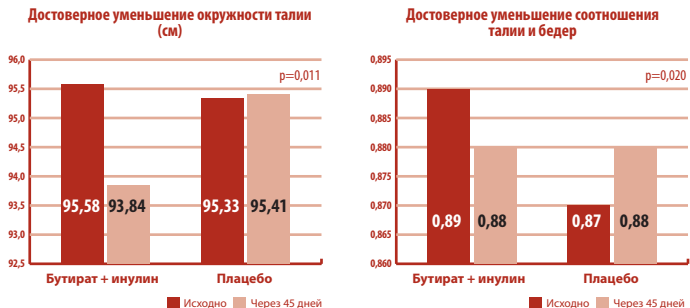


Рисунок 19.

Влияние комбинации бутират + инулин на антропометрические данные (показатели абдоминально-висцерального ожирения) у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа (Roshanravan N., 2017)



тензией ($p < 0,05$). Исследователи отметили, что позитивная роль бутирата в улучшении гликемического статуса и показателей абдоминально-висцерального ожирения связана с несколькими возможными механизмами:

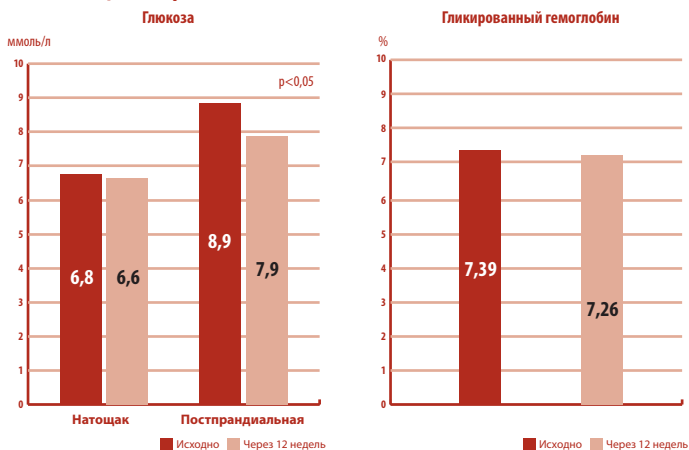
- бутират стимулирует выработку L-клетками кишечного эпителия ГПП-1, регулирующего секрецию инсулина, снижающего выработку глюкагона и повышающего чувство насыщения;

- повышение концентрации бутирата в кишечнике приводит к активации синтеза и других анорексигенных гормонов (ГИП, PYY), непосредственно увеличивающих чувство сытости, воздействуя на центр аппетита в гипоталамусе;
- бутират физиологически ремоделирует нарушенную проницаемость в кишечнике, что препятствует проникновению ЛПС кишечных бактерий во внекишечное пространство, снижению системного воспаления и инсулинорезистентности.

Эффективность Закофалька у пациентов с СД2 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 (рис. 20). Кроме того, при гистологическом исследовании слизистой толстой кишки обнаружены признаки микроишемического колита, ассоциированного с дефицитом бутирата.

Рисунок 20.

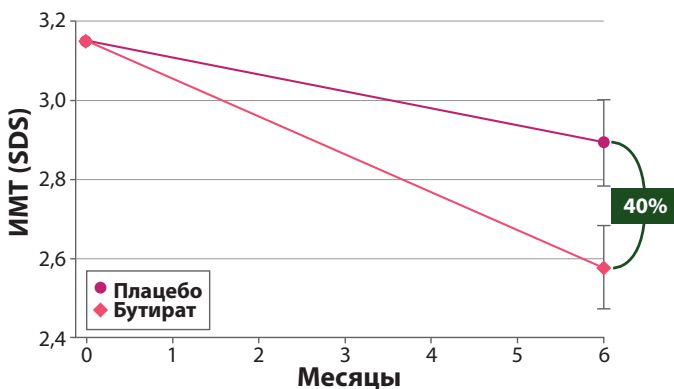
Влияние Закофалька на показатели углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (Звенигородская Л.А., 2020)



Не менее интересные результаты получены в исследовании по применению масляной кислоты (бутирата) у пациентов с ожирением, проведенном в клинике Университета г. Неаполь (Италия) и опубликованном в декабре 2022 г. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании приняли участие дети от 5 до 17 лет с ожирением, которые получали стандартную терапию, согласно рекомендациям Итальянского общества нутрициологов (средиземноморская диета и 60 мин. аэробные нагрузки ежедневно), и бутират натрия в капс. с кишечнорастворимой оболочкой 800 мг/сут макс. или плацебо в течение 6 месяцев. Первичная оценка терапии проводилась по изменению индекса массы тела (ИМТ) ($>0,25$ SDS, ВОЗ). Через 6 месяцев у пациентов, получавших бутират, наблюдалась более высокая скорость снижения ИМТ $>0,25$ SDS (96% vs. 56% плацебо), а увеличение абсолютной пользы составило 40% ($p < 0,01$) (рис. 21).

Рисунок 21.

Снижение индекса массы тела (ИМТ) на фоне приема бутирата или плацебо в течение 6 месяцев у пациентов с ожирением (Coppola S., 2022)



Также в группе пациентов, получавших бутират, отмечено достоверное, в сравнении с плацебо, уменьшение окружности талии $-5,07$ см (95% 48

ДИ: от $-7,68$ до $-2,46$ см; $p < 0,001$), снижение уровня инсулина $-5,41$ $\mu\text{U}/\text{mL}$ (95% ДИ: от $-10,49$ до $-0,34$ $\mu\text{U}/\text{mL}$; $p < 0,03$) и НОМА-индекса $-1,14$ (95% ДИ: от $-2,13$ до $-0,15$; $p < 0,02$), существенное снижение уровня грелина $-47,89$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ (95% ДИ: от $-91,8$ до $-3,98$ $\mu\text{g}/\text{mL}$; $p < 0,001$) и снижение показателей факторов системного воспаления – экспрессии микро-РНК – $2,17$ ($p < 0,001$) и ИЛ-6 $-5,41$ pg/mL ($p < 0,001$). По данным метагеномного секвенирования КМ у пациентов с ожирением на фоне приема бутирата было отмечено: обилие важнейших продуцентов бутирата *Faecalibacterium prausnitzii* и *Roseburia faecis*, которое ассоциировалось со снижением НОМА-индекса и связано со снижением уровня инсулина; увеличение общего разнообразия позитивной микробиоты; уменьшение количества генов биосинтеза аминокислот с разветвленной цепью, связанных с патогенезом метаболических нарушений при ожирении и СД2. Данное исследование клинически подтвердило полученные ранее в экспериментальных работах механизмы действия масляной кислоты при ожирении: липолитическое действие, снижение аппетита (подтверждается снижением уровня грелина – гормона «голода», который увеличивает количество принимаемой пищи и массу жира, действуя на уровне гипоталамуса), восстановление кишечной проницаемости и противовоспалительное действие. Данные механизмы бутирата клинически реализуются в снижении ИМТ, уменьшении окружности талии (абдоминального ожирения), коррекции инсулинорезистентности.

Масляная кислота и инулин могут применяться в комбинации с метформинном. Метформин остается базовым препаратом для пероральной терапии СД2. При этом, по данным исследований, 88% пациентов отмечают плохую переносимость метформина, связанную с развитием гастроинтестинальных симптомов (табл. 2), а около 5% пациентов прекращают прием метформина из-за плохой переносимости.

Развитие побочных эффектов метформина связывают с повышением активности лактобактерий в кишечнике, метаболизирующих глюкозу в лактат, и накоплением молочной кислоты в просвете кишки, что приводит к брожению и нарушению пищеварения (рис. 22).

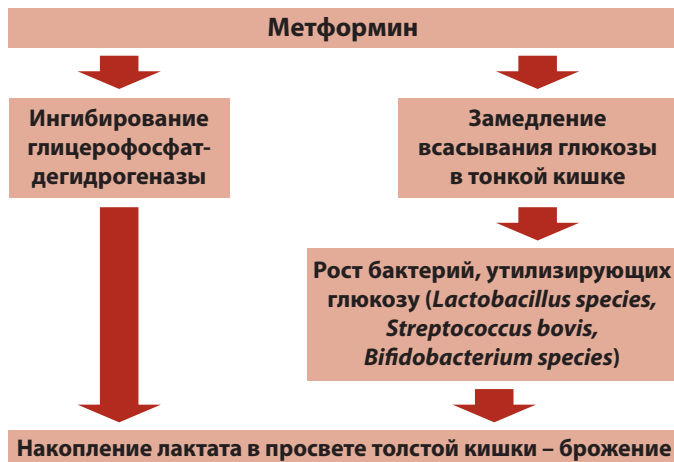
Таблица 2.

Частота побочных эффектов со стороны ЖКТ при приеме метформина (Florez H., 2010)

Симптомы	Частота в %
Диарея	62%
Изжога	52%
Тошнота	47%
Боль в животе	36%
Вздутие	35%
Рвота	21%

Рисунок 22.

Возможный механизм развития побочных эффектов со стороны ЖКТ на фоне приема метформина (Florez H., 2010)



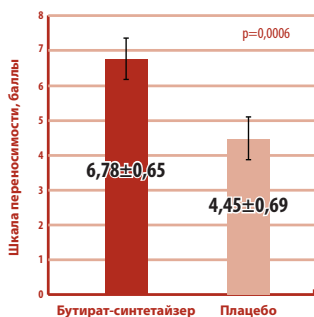
Одним из эффективных подходов к повышению переносимости и снижению побочных эффектов является «перепрофилирование» микрофлоры на производство бутирата, стимулируя рост бутират-продуцентов и/или увеличивая его концентрацию

в просвете толстой кишки. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с СД2, имевших побочные гастроинтестинальные эффекты на фоне приема метформина, добавление комбинации 3 пребиотиков с преимущественным содержанием инулина, стимулирующих образование бутирата микробиотой (бутират-синтетайзеры), способствовало не только улучшению переносимости метформина, но и приводило к достоверному снижению глюкозы в крови натощак в сравнении с плацебо, тем самым повышая эффективность терапии СД2 (рис. 23).

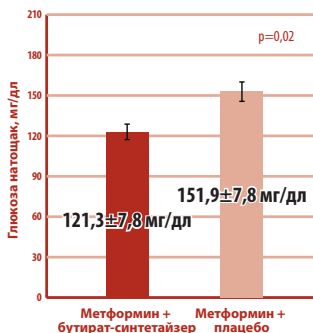
Рисунок 23.

Эффективность терапии сахарного диабета 2-го типа при применении комбинации метформина с бутират-синтетайзерами (Burton J.H., 2015)

Достоверно выше переносимость метформина



Достоверно ниже уровень глюкозы в крови



Рекомендации по применению масляной кислоты и инулина у пациентов с ожирением и ассоциированными с ним заболеваниями

Цели лечения ожирения (Мациевский Н.А., 2020):

- Снижение массы тела на 5-15% в течение 6 месяцев (большую (20% и более) потерю веса можно рассмотреть для людей с большой степенью ожирения ($ИМТ \geq 35-37 \text{ кг/м}^2$));
- Предотвращение обратного набора массы тела («снизить вес легче, чем его удержать»);
- Нормализация или улучшение общего состояния, показателей метаболизма (гликемии, липидного спектра и др.), артериального давления. Целевые значения показателей метаболизма: АД $\leq 130/85$ мм. рт. ст., гликемия натощак $\leq 5,6$ ммоль/л, триглицериды $\leq 1,7$ ммоль/л, ХС ЛПВП $> 1,03$ ммоль/л у мужчин и $> 1,29$ ммоль/л у женщин, общий холестерин $\leq 5,2$ ммоль/л.

Восполнение дефицита масляной кислоты и инулина (как пищевого волокна) в составе рациональной диеты в комплексной терапии ожирения, НАЖБП, преддиабета и СД2 может являться стратегией, повышающей эффективность стандартных схем лечения и позволяющей достигать вышеуказанных целей.

Закофальк NMХ 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.

Возможности применения комбинации масляной кислоты и инулина (Закофальк) в комплексной терапии ожирения и ассоциированных с ним заболеваний представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Применение комбинации масляной кислоты и инулина (Закофальк) в комплексной терапии ожирения и ассоциированных с ним заболеваний

Пациенты	Механизм действия	Терапевтические эффекты	Дозы и длительность курса
Ожирение	↑ липолиза; ↓ аппетита/ ↑ чувства сытости; восстановление нормальной кишечной проницаемости; ↓ воспаления; ↓ инсулинорезистентности	↓ веса (ИМТ); улучшение показателей абдоминально-висцерального ожирения; улучшение гликемического профиля. Потенциально: поддержание сниженной массы тела	В составе комплексной терапии 1 таблетка 2-4 раза в день не менее 6 месяцев
Преддиабет, сахарный диабет 2-го типа	↑ чувствительности периферических тканей и печени к инсулину; ↑ выработки инкретинов (ГПП-1, 2, РYY); восстановление нормальной кишечной проницаемости; ↓ воспаления	Нормализация или улучшение гликемии, глюкоза натощак и постприандиальная, HbA1c); коррекция инсулинорезистентности (НОМА-индекс). Потенциально: протекция диабетической нефропатии и микроишемического колита	В составе комплексной терапии 1 таблетка 3-4 раза в день 2 месяца, затем 2 таблетки – длительно
Побочные эффекты при приеме метформина	«Перепрофилирование» микробиоты с образования лактата на бутират; антидиарейное действие; снижение висцеральной гиперчувствительности кишечника	Нормализация стула; контроль тошноты, вздутия, боли в животе; нормализация или улучшение гликемии	В составе комплексной терапии 1 таблетка 3-4 раза в день 2 месяца, затем 2 таблетки – длительно

HbA1c - гликированный гемоглобин

Тестовые задания для самоконтроля

Выберите 1 правильный ответ:

1. КЦЖК синтезируются бактериями:

- А. в печени
- Б. в почках
- В. в толстой кишке
- Г. в головном мозге

2. Факторы, способствующие стимуляции продукции масляной кислоты КМ:

- А. прием искусственных подсластителей
- Б. курение
- В. «западная» диета
- Г. прием инулина

3. Факторы, способствующие подавлению продукции масляной кислоты КМ:

- А. антибиотики
- Б. средиземноморская диета
- В. пищевые волокна
- Г. кисломолочные продукты

4. К фармакологическому действию масляной кислоты не относится:

- А. антиатрофическое
- Б. противовоспалительное
- В. противорвотное
- Г. противодиарейное

5. Механизмы действия масляной кислоты при ожирении:

- А. регуляция аппетита
- Б. восстановление кишечной проницаемости
- В. увеличение расхода энергии митохондриями
- Г. все вышеперечисленное

Выберите несколько правильных ответов:

6. Применение комбинации бутирата и инулина у пациентов с СД2 в дополнение к сахароснижающим препаратам по данным исследования привело:

- А. к достоверному снижению глюкозы крови натощак
- Б. повышению уровня ГПП-1 в плазме крови
- В. снижению ЛПНП и триглицеридов
- Г. к достоверному уменьшению окружности талии и уменьшению соотношения талии и бедер

7. У детей с ожирением применение масляной кислоты в дополнение к диете и физической нагрузке по данным исследования:

- А. достоверно снижался гликированный гемоглобин
- Б. снижался ИМТ
- В. уменьшалась окружность талии
- Г. повышался уровень инсулина

8. Добавление бутират-синтетазы к метформину позволяет:

- А. снизить дозу метформина
- Б. повысить переносимость метформина
- В. уменьшить продолжительность приема метформина
- Г. снизить уровень глюкозы крови натощак

9. Целями лечения ожирения являются:

- А. снижение массы тела
- Б. предотвращение обратного набора массы тела
- В. нормализация или улучшение гликемии
- Г. профилактика остеопороза

10. Целесообразность применения псиллиума как оптимального пищевого модификатора в программах снижения веса:

- А. минимальная калорийность
- Б. адсорбция жиров и холестерина
- В. субстрат для синтеза бутирата КМ
- Г. замедление эвакуации пищи из желудка

**ОТВЕТЫ: 1. В; 2. Г; 3. А; 4. В; 5. Г; 6. А, Б, Г; 7. Б, В;
8. Б, Г; 9. А, Б, В; 10. А, Б, В, Г.**

Литература

1. Alda J. Leonel and Jacqueline I. Alvarez-Leite. Butyrate: implications for intestinal function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012; 15: 474-479.
2. Baumann A., Jin C.J., Brandt A., Sellmann C., Nier A., Burkard M., Venturelli S., Bergheim I. Oral Supplementation of Sodium Butyrate Attenuates the Progression of Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Nutrients*. 2020 Mar 30; 12(4): 951. doi: 10.3390/nu12040951. PMID: 32235497; PMCID: PMC7231312.
3. Bouter K.E.C., Bakker G.J., Levin E., Hartstra A.V., Kootte R.S., Udayappan S.D., Katiraei S., Bahler L., Giljijamse P.W., Tremaroli V. Differential metabolic effects of oral butyrate treatment in lean versus metabolic syndrome subjects. *Clin. Transl. Gastroenterol*. 2018; 9: 155.
4. Burton J.H., Johnson M., Johnson J., Hsia D.S., Greenway F.L., Heiman M.L. Addition of a Gastrointestinal Microbiome Modulator to Metformin Improves Metformin Tolerance and Fasting Glucose Levels. *J Diabetes Sci Technol*. 2015 Jul; 9(4): 808-814. doi: 10.1177/1932296815577425. Epub 2015 Mar 23. PMID: 25802471; PMCID: PMC4525649.
5. Canani R.B., Costanzo M.D., Leone L., Pedata M., Meli R., Calignano A. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World J Gastroenterol*. 2011 Mar 28; 17(12): 1519-1528. doi: 10.3748/wjg.v17.i12.1519. PMID: 21472114; PMCID: PMC3070119.
6. Cleophas M.C.P., Ratter J.M., Bekkering S., Quintin J., Schraa K., Stroes E.S., Netea M.G., Joosten L.A.B. Effects of oral butyrate supplementation on inflammatory potential of circulating peripheral blood mononuclear cells in healthy and obese males. *Sci Rep*. 2019 Jan 28; 9(1): 775. doi: 10.1038/s41598-018-37246-7. PMID: 30692581; PMCID: PMC6349871.
7. Chassaing B., Raja S.M., Lewis J.D., Srinivasan S., Gewirtz A.T. Colonic Microbiota Encroachment Correlates With Dysglycemia in Humans. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017 Apr 13; 4(2): 205-221. doi: 10.1016/j.jcmgh.2017.04.001. PMID: 28649593; PMCID: PMC5472192.
8. Coppola S., Avagliano C., Calignano A., Berni Canani R. The Protective Role of Butyrate against Obesity and Obesity-Related Diseases. *Molecules*. 2021; 26: 682. <https://doi.org/10.3390/molecules26030682>.
9. Donohoe D.R., Holley D., Collins L.B. et al. A gnotobiotic mouse model demonstrates that dietary fiber protects against colorectal tumorigenesis in a microbiota- and butyrate-dependent manner. *Cancer Discov*. 2014; 4(12): 1387-1397. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0501.
10. Florez H., Luo J., Castillo-Florez S., Mitsi G., Hanna J., Tamariz L., Palacio A., Nagendran S., Hagan M. Impact of metformin-induced gastrointestinal symptoms on quality of life and adherence in patients with type 2 diabetes. *Postgrad Med*. 2010 Mar; 122(2): 112-120. doi: 10.3810/pgm.2010.03.2128. PMID: 20203462.
11. Gu J., Huang W., Zhang W., Zhao T., Gao C., Gan W., Rao M., Chen Q., Guo M., Xu Y., Xu Y.H. Sodium butyrate alleviates high-glucose-induced renal glomerular endothelial cells damage via inhibiting pyroptosis. *Int Immunopharmacol*. 2019 Oct; 75: 105832. doi: 10.1016/j.in-timp.2019.105832. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31473434.
12. Hamer H.M. et al. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 27: 104-119.
13. Han F., Wu G., Zhang S., Zhang J., Zhao Y., Xu J. The association of Metabolic Syndrome and its Components with the Incidence and Survival of Col-

- orectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Biol Sci.* 2021 Jan 1; 17(2): 487-497. doi: 10.7150/ijbs.52452. PMID: 33613107; PMCID: PMC7893592.
14. Hansen T.T., Mead B.R., García-Gavilán J.F., Korndal S.K., Harrold J.A., Camacho-Barcía L., Ritz C., Christiansen P., Salas-Salvadó J., Hjorth M.F., Blundell J., Bulló M., Halford J.C.G., Sjödin A. Is reduction in appetite beneficial for body weight management in the context of overweight and obesity? Yes, according to the SATIN (Satiety Innovation) study. *J Nutr Sci.* 2019 Nov 27; 8: e39. doi: 10.1017/jns.2019.36. PMID: 32042406; PMCID: PMC6984007.
 15. Hong J., Jia Y., Pan S., Jia L., Li H., Han Z., Cai D., Zhao R. Butyrate alleviates high fat diet-induced obesity through activation of adiponectin-mediated pathway and stimulation of mitochondrial function in the skeletal muscle of mice. *Oncotarget.* 2016 Aug 30; 7(35): 56071-56082. doi: 10.18632/oncotarget.11267. PMID: 27528227; PMCID: PMC5302897.
 16. Li B., Li L., Li M., Lam S.M., Wang G., Wu Y. et al. Microbiota depletion impairs thermogenesis of brown adipose tissue and browning of white adipose tissue. *Cell Rep.* (2019) 2610: 2720-2737 e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.02.015.
 17. Li Z., Yi C.X., Katiraei S., Kooijman S., Zhou E., Chung C.K., Gao Y., van den Heuvel J.K., Meijer O.C., Berbée J.F.P., Heijink M., Giera M., Willems van Dijk K., Groen A.K., Rensen P.C.N., Wang Y. Butyrate reduces appetite and activates brown adipose tissue via the gut-brain neural circuit. *Gut.* 2018 Jul; 67(7): 1269-1279. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314050. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29101261.
 18. Lupton J.R. Microbial degradation products influence colon cancer risk: the butyrate controversy. *J. Nutr.*, 2004; 134: 479-482.
 19. Noureldein M.H., Bitar S., Youssef N., Azar S., Eid A.A. Butyrate modulates diabetes-linked gut dysbiosis: epigenetic and mechanistic modifications. *J Mol Endocrinol.* 2020 Jan; 64(1): 29-42. doi: 10.1530/JME-19-0132. PMID: 31770101.
 20. Morsali M., Poorolajal J., Shahbazi F., Vahidinia A., Doosti-Irani A. Diet Therapeutics Interventions for Obesity: A Systematic Review and Network MetaAnalysis. *J Res Health Sci.* 2021; 21(3): e00521.
 21. Peng K., Dong W., Luo T., Tang H., Zhu W., Huang Y. and Yang X. (2023) Butyrate and obesity: Current research status and future prospect. *Front. Endocrinol.* 14: 1098881. doi: 10.3389/fendo.2023.1098881.
 22. Rao M., Gao C., Xu L., Jiang L., Zhu J., Chen G., Law B.Y.K., Xu Y. 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. doi: 10.1155/2019/5101423. PMID: 31534973; PMCID: PMC6732642.
 23. Roshanravan N., Mahdavi R., Alizadeh E., Ghavami A., Rahbar Saadat Y., Mesri Alamdari N., Alipour S., Dastouri M.R., Ostadrahimi A. 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. doi: 10.15171/jcvtr.2017.32. Epub 2017 Nov 25. PMID: 29391930; PMCID: PMC5787329.
 24. Roshanravan N., Alamdari N.M., Jafarabadi M.A., Mohammadi A., Shabestari B.R., Nasirzadeh N., Asghari S., Mansoori B., Akbarzadeh M., Ghavami A., Ghaffari S., Ostadrahimi A. 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. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155101. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32315958.

25. Roshanravan N., Mahdavi R., Alizadeh E., Jafarabadi M.A., Hedayati M., Ghavami A., Alipour S., Alamdari N.M., Barati M., Ostadrahimi A. 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; 49: 886-891.
26. Sabit H., Cevik E., Tombuloglu H. Colorectal cancer: The epigenetic role of microbiome. *World J Clin Cases.* 2019 Nov 26; 7(22): 3683-3697. doi: 10.12998/wjcc.v7.i22.3683. PMID: 31799293; PMCID: PMC6887622.
27. Sánchez-Alcoholado L., Ramos-Molina B., Otero A., Laborda-Illanes A., Ordóñez R., Medina J.A., Gómez-Millán J., Queipo-Ortuño M.I. The Role of the Gut Microbiome in Colorectal Cancer Development and Therapy Response. *Cancers (Basel).* 2020 May 29; 12(6): 1406. doi: 10.3390/cancers12061406. PMID: 32486066; PMCID: PMC7352899.
28. Sebastian C., Mostoslavsky R. Untangling the fiber yarn: butyrate feeds Warburg to suppress colorectal cancer. *Cancer Discov.* 2014; 4(12): 1368-1370. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-1231.
29. Sitkin S., Vakhitov T., Pokrotnieks J. How to Increase the Butyrate-Producing Capacity of the Gut Microbiome: Do IBD Patients Really Need Butyrate Replacement and Butyrogenic Therapy? *J Crohns Colitis.* 2018; 12(7): 881-882. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy033.
30. Sitkin S., Vakhitov T., Pokrotnieks J. Oral butyrate modulates the gut microbiota in patients with inflammatory bowel disease, most likely by reversing proinflammatory metabolic reprogramming of colonocytes. *Neurogastroenterol Motil.* 2021; 33(1): e14038. doi: 10.1111/nmo.14038.
31. Stachowska E., Wiśniewska M., Dzieżyc A., Bohatyrewicz A. Could the use of butyric acid have a positive effect on microbiota and treatment of type 2 diabetes? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021 Jul; 25(13): 4570-4578. doi: 10.26355/eurrev_202107_26250. PMID: 34286509.
32. Suez J., Korem T., Zeevi D., Zilberman-Schapira G., Thaiss C.A., Maza O., Israeli D., Zmora N., Gilad S., Weinberger A., Kuperman Y., Harmelin A., Kolodkin-Gal I., Shapiro H., Halpern Z., Segal E., Elinav E. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature.* 2014 Oct 9; 514(7521): 181-186. doi: 10.1038/nature13793. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25231862.
33. 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): R1-R8. doi: 10.1530/JOE-19-0098. PMID: 31042668.
34. Sun B., Jia Y., Yang S., Zhao N., Hu Y., Hong J. et al. Sodium butyrate protects against high-fat diet-induced oxidative stress in rat liver by promoting expression of nuclear factor E2-related factor 2. *Br J Nutr.* 2019; 1224: 400-410. doi: 10.1017/S0007114519001399.
35. Wang L., Yang H., Huang H., Zhang C., Zuo H.X., Xu P., Niu Y.M., Wu S.S. Inulin-type fructans supplementation improves glycemic control for the prediabetes and type 2 diabetes populations: results from a GRADE-assessed systematic review and dose-response meta-analysis of 33 randomized controlled trials. *J Transl Med.* 2019 Dec 5; 17(1): 410. doi: 10.1186/s12967-019-02159-0. PMID: 31805963; PMCID: PMC6896694.
36. Yan M., Zhang Y.Y., Xi Y., Ding L.K., Sun C., Qu L.J., Qian X., Xu J.W., Sun W., Wu L. Sodium butyrate attenuate hyperglycemia-induced inflammatory response and renal injury in diabetic mice. *Acta Pharm.* 2023 Jan 24; 73(1): 121-132. doi: 10.2478/acph-2023-0008. PMID: 36692460.

37. 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 Jan 7; 23(1): 60-75. doi: 10.3748/wjg.v23.i1.60. PMID: 28104981; PMCID: PMC5221287.
38. Ардатская М.Д. Масляная кислота и инулин в клинической практике. – М., 2016.
39. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Минушкин О.Н., Орешко Л.С., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Суворов А.Н., Хавкин А.И., Шендеров Б.А. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2015; 117 (5): 13-50.
40. Головенко О.В., Халиф И.Л., Головенко А.О. Роль масляной кислоты и инулина в лечении органических и функциональных заболеваний кишечника: пособие для врачей / ФГБУ «ГНЦ Колопроктологии» Минздравсоцразвития России, Москва. – 2-е изд., доп. – М.: 4ТЕ АРТ, 2012. – 40 с.: ил. – (Практическая гастроэнтерология). – ISBN 978-5-905757-25-9.
41. 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; 16 (36): 32-42. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-36-32-42.
42. Ильянкова А.А., Иваников И.О. Ишемический колит: новые подходы к лечению. «Опыт применения препарата Закофальк в различных областях гастроэнтерологии». Москва, 4ТЕ Арт, 2013 – 64 с.
43. Маев И.В., Андреев Д.Н. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в гастроэнтерологии: пособие для врачей. – М.: Прима Принт, 2022. – 48 с.: ил. – ISBN 978-5-6046641-8-6.
44. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Ожирение и коморбидность: пособие для врачей / – М.: Прима Принт, 2016. – 35 с., ил. – ISBN 978-5-9907557-0-3.
45. Мациевский Н.А. Современное представление об ожирении: учебное пособие / – М.: Прима Принт, 2020. – 92 с.: ил. – ISBN 978-5-6044392-2-7.
46. Павленко В.В., Алферов В.В., Павленко А.Ф., Ардатская М.Д., Топчий Т.Б. Колоректальный рак при воспалительных заболеваниях кишечника: вопросы канцеропревенции: [монография] Москва, Прима Принт, 2020. – 68 с. ISBN 978-5-6044391-6-6.
47. Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Ткаченко Е.И., Орешко Л.С., Жигалова Т.Н., Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Авалуева Е.Б., Суворова М.А., Утсаль В.А. Дисбиоз кишечника при язвенном колите и целиакии и его терапевтическая коррекция с помощью масляной кислоты в комбинации с инулином. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017; (6): 77-98.
48. Топчий Т.Б., Ардатская М.Д., Буторова Л.И. Вздутие живота в клинической практике: пособие для врачей. – М.: Прима Принт, 2021. – 44 с.: ил. – (Практическая гастроэнтерология). – ISBN 978-5-6044392-3-4.

Т.Б. Топчий, М.Д. Ардатская,
Л.И. Буторова, Л.В. Масловский,
О.Н. Минушкин

**РОЛЬ МАСЛЯНОЙ
КИСЛОТЫ И ИНУЛИНА
В ЛЕЧЕНИИ ОЖИРЕНИЯ
И АССОЦИИРОВАННЫХ
С НИМ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Учебное пособие

Сдано в набор 24.05.2023
Подписано в печать 15.06.2023
Бумага мелованная, 115 г/м²
Гарнитура FreeSet. Печать офсетная
Тираж 3000 экз. Заказ ДФ514

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

