

КЛИНИЧЕСКАЯ
ГЕПАТОЛОГИЯ



В.А. Ахмедов, А.С. Исаева

МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА
ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ
СИСТЕМЫ
И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ
НАРУШЕНИЯХ

Учебное пособие

Москва
2025

В.А. Ахмедов, А.С. Исаева

**МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА
ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ
СИСТЕМЫ
И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ
НАРУШЕНИЯХ**

Учебное пособие

Москва
2025

Ахмедов Вадим Адильевич.

Масляная кислота при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и метаболических нарушениях: учебное пособие / В.А. Ахмедов, А.С. Исаева. – М.: Прима Принт, 2025. – 48 с.: ил. – ISBN 978-5-6053106-9-3.

И. Исаева Анна Сергеевна.

В настоящее время все больше накапливается как экспериментальных, так и клинических доказательств положительных эффектов масляной кислоты при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. В представленном пособии рассмотрены механизмы положительного влияния масляной кислоты и пищевых волокон при артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, атеросклерозе, фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, ожирении и сахарном диабете. Отмечены положительные эффекты пищевых волокон и бутирата в предотвращении ключевого патогенетического механизма формирования сердечно-сосудистых заболеваний – инсулинорезистентности, с акцентом на их гипокликемические, антиатерогенные свойства. Пособие рекомендовано для врачей гастроэнтерологов, общей практики, терапевтов, кардиологов, студентов медицинских высших учебных заведений и врачей, обучающихся на циклах постдипломного образования.

Сведения об авторах:

Ахмедов Вадим Адильевич – доктор медицинских наук, профессор, ведущий кафедрой медицинской реабилитации ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, автор 438 научных публикаций, практикующий врач-гастроэнтеролог МЦСМ «Евромед», город Омск, и БУЗОО «Клинический диагностический центр» города Омска.

Исаева Анна Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской реабилитации ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, автор 76 научных публикаций, практикующий врач-кардиолог клиники «Езрамед», город Омск.

Рецензенты:

Шкляев Алексей Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор Кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии Стоматологического факультета, ректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Удмуртская Республика, г. Ижевск.

Дробышев Виктор Анатольевич – доктор медицинских наук, професор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Минздрава России.

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений.....	4
Введение	5
Бутират и артериальная гипертензия	8
Бутират и атеросклероз	13
Бутират и фибрилляция предсердий.....	16
Бутират и ишемическая болезнь сердца.....	17
Бутират и сердечная недостаточность	19
Бутират и диабетическая кардиомиопатия	20
Бутират и метаболические расстройства (ожирение, НАЖБП и сахарный диабет).....	21
Заключение	36
Список литературы.....	41

Список сокращений

АС	– атеросклероз
АФК	– активные формы кислорода
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГПП-1	– глюкагоноподобный пептид -1
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДКМП	– диабетическая кардиомиопатия
ИБ	– ишемическая болезнь сердца
ИМТ	– индекс массы тела
КД	– кетогенная диета
КЦЖК	– короткоцепочечные жирные кислоты
ЛПВП	– липопротеины высокой плотности
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
ЛПС	– липополисахарид
НАЖБП	– неалкогольная жировая болезнь печени
ОИМ	– острый инфаркт миокарда
ОКС	– острый коронарный синдром
ПНЖК	– полиненасыщенные жирные кислоты
САД	– систолическое артериальное давление
СН	– сердечная недостаточность
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТМАО	– триметиламина N-оксид
УДХК	– урсодезоксихолевая кислота
ФП	– фибрилляция предсердий
ХС	– холестерин
cutC	– ген утилизации холина
eNOS	– эндотелиальная синтаза оксида азота
Ep-CAM	– молекула адгезии эпителиальных клеток
FFAR	– рецепторы свободных жирных кислот
HbA1c	– гликированный гемоглобин
IFN-γ	– интерферон γ
МАРК	– митоген-активируемая протеинкиназа

MD	– Средиземноморская диета
NADPH	– никотинамидадениндинуклеотидфосфат
NF-κB	– ядерный фактор каппа В
NO	– оксид азота
STX17	– синтаксин 17
TFF3	– трефоиловый фактор 3
TLR	– Toll-подобные рецепторы
TLR2	– Toll-подобный рецептор 2
VCAM-1	– молекула адгезии клеток сосудов 1

Введение

Проведенные в последние годы клинические исследования выявили положительную корреляцию между повышенным уровнем триметиламина N-оксида (ТМАО) в моче или уровнем ТМАО в крови и повышенным риском тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний (Chen Y. et al., 2025). В частности, повышенный синтез ТМАО под воздействием микробиоты кишечника связан с прогрессированием атеросклероза, сердечной недостаточностью (СН) и фибрилляцией предсердий (ФП) (Zhang P., Su Y., Cheng Y., 2025). Поскольку патогенез ФП, атеросклероза, СН, артериальной гипертензии связан с нарушением регуляции кишечной микробиоты и метаболитов, целенаправленное воздействие на кишечную микробиоту и микробные метаболиты может быть многообещающим элементом терапевтической стратегии для замедления или предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний (Yang H. et al., 2024). Роль метаболитов микробиоты в системе «сердце – кишечник» и механизм, лежащий, в частности, в основе опосредованного метаболитами сердечного аритмогенеза, остаются малоизученными. На сегодня известно, что ТМАО связывается с белком-сенсором стресса эндоплазматического ретикулума (ER) PKR-подобной ER-киназы стресса (PERK), активирует его, что приводит к акти-

вазии оси PERK/forkhead box protein O1 (FOXO1), и таким образом опосредует прогрессирование метаболических заболеваний (Wang C. et al., 2025). Следовательно, ингибирование передачи сигналов TMAO может снижать активность PERK и уровни экспрессии FOXO1 в печени (Zhang Y. et al., 2025). На сегодняшний день известно, что TMAO активирует вегетативную нервную систему сердца и усиливает желудочковую аритмию, связанную с ишемией (Meng G. et al., 2019). Повышенный уровень TMAO является биомаркером ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (Liang Z. et al., 2019). Кроме того, имеются данные, что TMAO является предиктором ишемической СН (Zhou X. et al., 2020). Наконец, повышенный уровень циркулирующего TMAO является серьезным фактором риска развития пароксизмов ФП (Svingen G.F.T. et al., 2018). Следовательно, TMAO вызывает стресс и сигнализацию воспаления, способствуя ремоделированию сердца и формированию нарушений ритма (Mousavi Ghahfarrokhi S.S. et al., 2024).

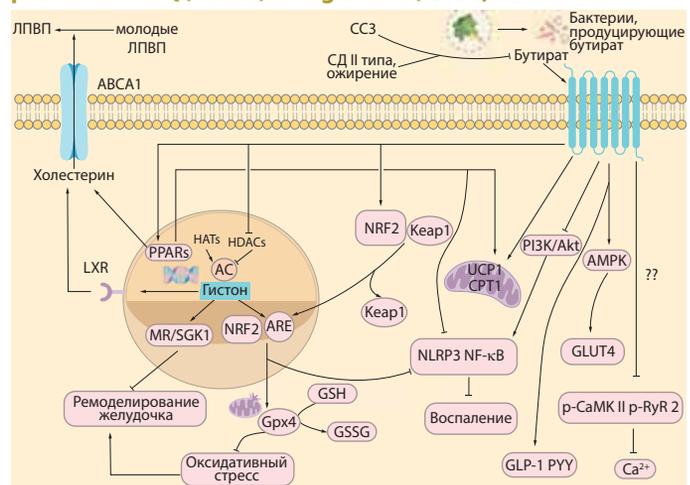
Полученные данные показывают, что накопление TMAO участвует в патогенезе хронических заболеваний, таких как атеросклероз, в частности за счет активации передачи сигналов TMAO/протеинкиназы C (PKC)/ядерного фактора β (NF- β), что опосредует эндотелиальную дисфункцию путем ингибирования самовосстановления эндотелия и увеличения адгезии моноцитов (Ma G. et al., 2017). Более того, TMAO вызывает активацию передачи сигналов NF- β в гладкомышечных клетках человека и эндотелиальных клетках аорты, способствуя развитию ишемической болезни сердца (Wang C. et al., 2025).

Недавно проведенные работы показывают, что короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), полученные в результате ферментации пищевых волокон кишечной микробиотой, снижают риск развития ФП, активируя передачу сигналов GPR43/NLRP3 (Zuo K. et al., 2022). Исследования показали, что бактерии, продуцирующие масляную кислоту (бутират) в толстой кишке, и сам бутират могут снизить риск развития атеросклероза, поддерживая баланс кишечной микро-

биоты, обеспечивая здоровую барьерную функцию кишечника и уменьшая воспаление (Chen X.F. et al., 2020). КЦЖК предотвращают разрушение кишечного барьера, снижая передачу сигналов LPS-NLRP3 инфламмосомами посредством ингибирования активности HDAC, а также бутират может снижать активацию оси LPS/NF- β и сигнализацию о стрессе в эндоплазматическом ретикулуме, подавляя воспалительные реакции (Xu Q. et al., 2025) (рис. 1).

Рисунок 1.

Обзор защитных механизмов бутирата от сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития (Адаптировано из Xu Q., Liu X., Wang Z. et al., 2025)



Примечание. ABCA1 – АТФ-связывающий кассетный транспортер белка А1; GPCR – рецепторы, связанные с G-белком; PPAR – рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом; HATs – гистонацетилтрансферазы; HDAC – гистондеацетилазы; AC – эритроидный ядерный фактор 2-связанный фактор 2; Keap1 – ламиниареподобный ECH-ассоциированный белок 1; ARE – элемент антиоксидантного ответа; GLP-1 – глюкагоноподобный пептид-1; PYY – пептид YY; MR – минералокортикоидный рецептор; SGK1 – глюкокортикоидзависимая протеинкиназа 1; GSH – глутатион; GPX – глутатионпероксидаза; GSSG – окисленный глутатион; AMPK – активируемая AMP протеинкиназа; GLUT4 – транспортер глюкозы 4; PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа; Akt – протеинкиназа B; UCP1 – разобщающий белок 1; CPT1 – карнитинпальмитоилтрансфераза 1; p-CaMK II – фосфо-Ca²⁺/кальмодулин-зависимая протеинкиназа II; p-RyR2 – фосфо-рианодин-овый рецептор 2.

Таким образом, КЦЖК могут оказывать защитное действие в отношении ремоделирования предсердий. Более подробные механизмы влияния КЦЖК на течение сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний рассмотрены в последующих главах пособия.

Бутират и артериальная гипертензия

В недавно опубликованных результатах исследования SPIRIT у расово разнообразной популяции взрослых, перенесших рак, с избыточной массой тела и ожирением, было обнаружено, что более высокие уровни фекального бутирата были обратно пропорционально связаны с распространенностью артериальной гипертензии (АГ) и что увеличение уровня сывороточного или фекального бутирата в течение 1 года наблюдения было связано со снижением артериального давления у пациентов (Tilves C. et al., 2022). На основании этих данных авторы пришли к выводу, что бутират может быть потенциальной мишенью для мероприятий по снижению артериального давления.

Как известно, бутират является основным источником энергии для колоноцитов и способствует сохранению целостности кишечного барьера (Parada Venegas D. et al., 2019), что может предотвратить проникновение провоспалительных продуктов. Бутират также оказывает противовоспалительное действие за счет ингибирования гистондеацетилазы и цитокинов, тем самым снижая артериальное давление, что было наглядно показано в исследовании HELIUS (Verhaar V.J.H. et al., 2020). Кроме того, бутират может снижать артериальное давление посредством передачи сигналов по блуждающему нерву (Onyszkiewicz M. et al., 2019) Независимо от точных механизмов действия, лежащих в основе влияния бутирата на артериальное давление, увеличение количества бутирата является потенциальным

средством снижения кровяного давления (Tilves C. et al., 2022). Было обнаружено, что связь нескольких КЦЖК с артериальным давлением различается в зависимости от пола, что позволяет предположить, что воздействие микробов и их метаболитов может различаться в зависимости от пола (Markle J.G. et al., 2013). Механизмы, связанные с питанием и иммунной системой, могут лежать в основе половых различий как в микробиоме, так и в показателях артериального давления. Было показано, что диета по-разному влияет на микробиом мужчин по сравнению с женщинами и между ними существуют различия в иммунном ответе, которые могут оказывать дополнительное влияние на различия в микробиоме (Bolnick D.I. et al., 2014). Повышенное потребление натрия может привести к снижению чувствительности к соли *Lactobacillus spp.* и увеличению количества Т-хелперов 17 и артериального давления (Wilck N. et al., 2017), а недавно проведенное рандомизированное исследование также выявило специфичные для пола изменения в циркулирующих КЖЦК в ответ на снижение содержания натрия (Chen L. et al., 2020). По результатам проведенного исследования у пациентов с артериальной гипертензией повышалось содержание таких таксонов бактерий, как *Ruminococcus torques*, *Eubacterium siraeum* и *Alistipes finegoldii* (Kim S. et al., 2018). Было изучено участие *R. torques* в деградации слизи и отмечено, что *E. siraeum* и *A. finegoldii* вызывали воспаление кишечника. Напротив, наблюдалось снижение количества *Bacteroides thetaiotaomicron*, который повышает иммунитет хозяина за счет укрепления слизистого барьера. Также в результатах этого исследования наблюдалось уменьшение количества *Eubacterium rectale*, одной из наиболее важных бактерий, продуцирующих бутират в кишечнике человека. Исследование показало, что выработка бутирата была обратно пропорциональна уровню систолического артериального давления (Kim S. et al., 2018). Результаты данного исследования были дополнительно подтверждены анализом плазмы, в которой показатели содержа-

ния бутирата были также снижены. При этом у здоровых людей группы контроля было выявлено более высокое содержание *Rosebriа* и *Eubacterium*, которые являются основными видами, продуцирующими бутират (Kim S. et al., 2018).

Изучение изменений в функциональной экспрессии генов и метаболоме позволяет более детально понять связь между кишечной микробиотой и повышенным артериальным давлением. Метаболом – это как бы моментальный снимок различных метаболических путей, с помощью которого мы можем идентифицировать новые биомаркеры, ответственные за повышение кровяного давления. Поэтому наряду с изучением изменений в составе микробиоты важно изучать и эти изменения. В исследовании (Wang Y. et al., 2021) были обнаружены положительные ассоциации таких метаболитов, как сфингомиелины, ацилкарнитины с уровнем холестерина, САД и ДАД. Было доказано, что церамид, предшественник сфинголипидов, является опасной субстанцией для сердца по многим причинам. Одна из них заключается в нарушении расширения сосудов. Когда жирные кислоты превышают потребность клетки в энергии или увеличиваются их запасы, возникает переизбыток сфинголипидов, которые являются потенциальным биомаркером сердечно-сосудистых заболеваний у людей (Wang Y. et al., 2021). Ацилкарнитины, побочные продукты неполного β -окисления, могут накапливаться в крови при избытке жирных кислот для процесса окисления. Они стимулируют провоспалительные пути, вовлекающие ядерный фактор κ B, что в конечном итоге приводит к повышению артериального давления (Wang Y. et al., 2021).

По результатам другого исследования, посвященного метаболическим изменениям, оценивалось нарушение барьерной функции кишечника у пациентов с высоким артериальным давлением, путем изменения содержания белка, связывающего жирные кислоты в кишечнике (I-FABP), ЛПС и растворимой формы зонулина в плазме (Kim S. et al., 2018). По результатам данного исследования наблюдалось

значительное увеличение числа клеток Th17, экспрессирующих CD161 и CCR6/интегрин β 7, которые являются маркерами воспаления кишечника, в группе пациентов с АГ. Совокупность этих изменений может свидетельствовать о взаимосвязи между снижением барьерной функции кишечника и усилением воспаления у пациентов с АГ. Ферменты кишечной микрофлоры, которые участвуют в производстве N-оксида триметиламина (ТМАО), были обогащены, а ферменты, продуцирующие КЦЖК, были снижены у гипертоников (Yan Q. et al., 2017). Ген утилизации холина (cutC), который расщепляет холин до триметиламина, был идентифицирован у различных кишечных комменсалов человека. Функциональный анализ также продемонстрировал обилие генов cutC в кишечной микрофлоре гипертоников. Примечательно, что несколько родов, таких как *Klebsiella* и *Streptococcus*, которые, как было установлено, представлены в большем количестве, расщепляют холин. Эти данные свидетельствуют о том, что потребление холина и выработка ТМАО кишечной микробиотой могут способствовать патогенезу АГ (Yan Q. et al., 2017).

В исследовании (Li J. et al., 2017) наблюдалось истощение генов, связанных с биосинтезом и транспортировкой аминокислот, таких как лизин, гистидин, лейцин и серин, которые необходимы для здоровья у пациентов с АГ. Анализ функций бактериальных генов показал, что избыточное производство ЛПС кишечными бактериями может способствовать патогенезу АГ; с другой стороны, биосинтез аминокислот, утилизация жирных кислот и метаболизм пуринов кишечными бактериями могут предотвращать развитие АГ (Palmu J. et al., 2020).

Имеются данные, что масляная кислота (бутират), важная КЦЖК, ингибирует NLRP3, оказывая мощное противовоспалительное действие (Bayazid A.B. et al., 2022). Широко признано, что регуляция артериального давления осуществляется посредством нейронной системы «гипоталамус – надпочечники – симпатическая нервная система», при

этом нейровоспаление является ключевым фактором перевозбуждения симпатической нервной системы. Микроглия выделяет различные провоспалительные цитокины, включая ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6, которые способствуют развитию гипертонии (Li Y. et al., 2020). Неврологические исследования показали, что бутират подавляет микроглиально-опосредованное нейровоспаление (Wei H. et al., 2023). В экспериментальном исследовании было показано, что снижение уровня экспрессии бутират-чувствительных рецепторов FFAR2 и FFAR3 наблюдалось в паравентрикулярном ядре гипоталамуса у крыс со спонтанной гипертонией, что позволяет предположить, что ось «кишечник – мозг» может представлять собой новый путь регуляции артериального давления, опосредованный бутиратом (Yang T. et al., 2019).

В исследованиях проведенных у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа прием бутирата в дозе 600 мг/сут как в монотерапии, так и в комбинации с инулином приводил к достоверному снижению уровня диастолического артериального давления по сравнению с плацебо (Roshanravan N., 2017). Только в группе получавших комбинацию бутирата и инулина было получено достоверное снижение глюкозы крови натощак и повышение уровня ГПП-1 в плазме крови, а также тенденция к снижению НОМА-индекса. Прием бутирата в комбинации с инулином был также эффективен и в улучшении показателей абдоминально-висцерального ожирения: получено достоверное уменьшение окружности талии и уменьшение соотношения талии и бедер. По мнению исследователей, предполагаемый механизм масляной кислоты в отношении снижения артериального давления связан с ингибированием гистондеацетилазы и продукции цитокинов, в частности фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), который индуцирует ангиотензин II-связанный путь развития гипертонии у пациентов с диабетом.

Бутират и атеросклероз

Согласно статистике за 2024 год, более 20 миллионов естественных смертей в 2021 году были вызваны атеросклерозом (АС) и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (Di Cesare M. et al., 2024). Люди, придерживающиеся диеты в западном стиле с высоким потреблением рафинированных пищевых продуктов, рафинированных злаков, красного и переработанного мяса и высоким содержанием сахара, более склонны к развитию АС и других сердечно-сосудистых заболеваний (Kopp W., 2019). В микробиоме кишечника этих людей преобладают *Firmicutes* (в частности *Streptococcus* и *Oscillibacter*), *Proteobacteria* (*Bilophila*), *Pseudomonadota* (в частности *Enterobacterium*, *Escherichia coli* и *Desulfovibrio*) и *Fusobacteriota* (фузобактерии), а также содержится меньше *Bacteroidetes* (в частности *Bacteroides*, *Parabacteroides Prevotella*, *Barnesiella* и *Alisipites*) и актинобактерий (в частности *Bifidobacterium*, *Streptomyces* и *Actinoplanes*) (Severino A. et al., 2024). Люди, придерживающиеся средиземноморской диеты с высоким содержанием растительной клетчатки, менее подвержены развитию АС (Alcock J., Maley C.C., Aktipis C.A., 2014), что объясняется тем, что в микробиоме их кишечника преобладают бактерии, продуцирующие КЦЖК, такие как представители родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Lachnospiraceae*, *Ruthenibacterium*, *Flavonifractor*, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Eubacterium*, *Anaerostipes*, *Coprococcus*, *Subdoligranulum*, *Anaerobutyricum* и *Oscillospira* (Singh V. et al., 2023). Имеются данные, что бутират защищает от сердечно-сосудистых заболеваний, включая профилактику АС (Xiao Y. et al., 2020).

Бутират, вырабатываемый кишечными бактериями в толстой кишке, диффундирует по стенке кишечника или активно транспортируется монокарбоксилатными транспортерами, связанными

с протонами. Бутират в системе кровообращения транспортируется через воротную вену к различным органам. Бутират активирует Toll-подобные рецепторы (TLR) и присоединяется к связанным с мембраной рецепторам, связанным с G-белком (GPCR), также называемым рецепторами свободных жирных кислот (FFAR), и рецепторам, активируемым пролифератором пероксисом (PPAR), для регуляции ферментативных и иммунологических путей (Oh H.Y.P., Visvalingam V., Wahli W., 2019) Активация пути TLR4 бутиратом приводит к увеличению уровня никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADPH), активации митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) и увеличению ядерного фактора каппа В (NF-κB) (Dabek J., Kułach A., Gasior Z., 2010). Увеличение NF-κB активирует экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), которая увеличивает выработку оксида азота (NO), мощного сосудорасширяющего вещества, облегчающего уменьшение ограничения кровотока, вызванного образованием атеросклеротических бляшек (Dabravolski S.A. et al., 2022). Активированный PPAR γ подавляет выработку провоспалительных цитокинов и индуцирует адипогенез (образование жировых клеток), тем самым предотвращая накопление липидов на стенках предсердий (Hafidi M.E. et al., 2019). PPAR γ также играет важную роль в поддержании расширения артерий и регуляции артериального давления (Stump M. et al., 2015).

Нарушение регуляции PPAR γ приводит к гипертонии, ожирению, высокому уровню сахара в крови, повышенному уровню триглицеридов в сыворотке крови и снижению уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (Stump M. et al., 2015). Бутират также подавляет активность инфламماسомы Nod-подобного рецептора пиринового домена 3 (NLRP3), тем самым предотвращая высвобождение провоспалительных цитокинов и уменьшая образование атеросклеротических бляшек (Lee C. et al., 2017). Бутират также может оказывать противовоспалительное действие, подавляя выработку интерферона γ (IFN- γ) и Toll-подобного рецептора 2 (TLR2) и умень-

шая поглощение окисленных белков липопротеина низкой плотности (ox-LDL) в макрофагах, а также подавляет активность CD36 – гликопротеина с высоким сродством к липидам (Aguilar E.C. et al., 2018). Кроме того, бутират подавляет регуляцию генов, участвующих в метаболизме липидов, включая ацил-КоА-тиоэстеразу1 (Acot1), Acot2, Перилипин2 (Plin2), Plin5 и цитохрома (10, 14 и 31 изоформ), и активирует АТФ-связывающие каскады подсемейства А, член 1 (ABCA1), приводя к снижению уровня общего холестерина (ОХ) и уменьшению накопления бляшек (Du Y. et al., 2020). Бутират также снижает уровень холестерина в крови, уменьшая выработку молекул адгезии, таких как молекула адгезии клеток сосудов 1 (VCAM-1) и Е-селектин (Wang Y. et al., 2020) Таким образом предотвращается или уменьшается адгезия моноцитов к поврежденному эндотелию.

В последние годы *F. prausnitzii*, составляющему более 5% микробиоты кишечника человека, уделяется значительное внимание в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (Brian F.C. et al., 2018). *F. prausnitzii* стал универсальным и надежным предиктором сердечно-сосудистых заболеваний и тесно связан с различными клиническими характеристиками (Brian F.C. et al., 2018). В многочисленных исследованиях сообщалось о значительном снижении содержания *F. prausnitzii* в кале пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что рассматривается как маркер тяжести заболевания (Yang H. et al., 2024). Назначение диетической добавки *F. prausnitzii* значительно смягчала симптомы, связанные с кальцификацией клапанов сердца у мышей (Wang C. et al., 2025). В этом же исследовании на людях было показано что концентрация масляной кислоты в сыворотке крови у пациентов с кальцинозом аортального клапана была снижена и тесно связана с клиническими показателями кальцификации аорты, что указывает на ее многообещающие перспективы в диагностике данного заболевания.

Молекула адгезии эпителиальных клеток (EPCAM) и треоиловый фактор 3 (TFF3) – небольшой

пептид, секретируемый бокаловидными клетками кишечника, поддерживают нормальную целостность эпителиальных клеток кишечника, предотвращают инфекции слизистой оболочки, способствуя восстановлению слизистой оболочки кишечника (Olivo-Martinez Y. et al., 2023). Недавнее исследование показало, что имидазолпропионат, вырабатываемый кишечной микробиотой, индуцирует атеросклероз без изменения состава липидов. Добавление в рацион имидазолпропионата увеличивало развитие атеросклероза в аорте и корне аорты, не влияя на концентрацию циркулирующего холестерина или глюкозы (Mastrangelo A. et al., 2025).

Проведение дальнейших исследований, касающихся старения стенки кишечника и метаболитов, вызывающих атеросклероз, необходимо продолжать с помощью метагеномики, метаболомики и протеомики, сосредоточив внимание на том, как возрастные изменения в иммунных реакциях (иммуносенесценция) влияют на иммунную систему, как связаны с нарушением функции кишечника и развитием атеросклероза. Исследования должны быть сосредоточены на проведении более целенаправленных вмешательств, ориентированных на разработку лекарств, замедляющих процесс старения иммунной системы и развитие атеросклероза.

Бутират и фибрилляция предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма и связана с повышенным риском сосудистых эмболий, смертности и инвалидизации. Современные исследования указывают на связь между дисбактериозом кишечника, воспалением и развитием ФП (Zuo K. et al., 2022). При изучении механизмов, посредством которых дисбактериоз кишечника способствует возрастной форме фибрилляции, была выявлена связь пароксизмов ФП с активацией

инфламмосомы NLRP3, индуцированной липополисахаридом и глюкозой (Zhang Y. et al., 2022). Изучая потенциальное влияние КЦЖК, полученных из кишечной микробиоты, на ФП, некоторые исследователи выявили нарушения в генах, связанных с синтезом КЦЖК, со снижением уровня КЦЖК в кале, включая уксусную, пропионовую и масляную кислоты, у пациентов с ФП. Эксперименты *Ex vivo* показали, что КЦЖК могут предотвращать ФП, улучшая электрическое ремоделирование сердца и фиброз посредством сигнального пути GPR43/NLRP3 (Zuo K. et al., 2022). Ключевой аспект положительного влияния КЦЖК заключается в том, что они предотвращают избыточную экспрессию фосфорилирования кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II (CaMKII) и связанного с ней фосфорилирования ринодинового рецептора 2 (RyR2) в предсердиях, тем самым снижая уровень кальция в крови. (Zuo K. et al., 2022). Таким образом, учитывая мощные противовоспалительные свойства, масляная кислота может оказывать защитное действие в отношении формирования фибрилляции предсердий, однако требуется дальнейшее изучение тонких механизмов этого эффекта.

Бутират и ишемическая болезнь сердца

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смертности во всем мире. Имеются данные, указывающие на связь между микробиомом кишечника и метаболическими изменениями с тяжестью ИБС, в виде значительного снижения выработки продуцентов масляной кислоты *Trichoniculidae* и *Rumen cocci* у пациентов с ИБС по сравнению со здоровыми людьми из группы контроля (Liu H. et al., 2019). На основании этого было высказано предположение, что продуцирующие масляную кислоту бактерии *Faecalibacterium* и *Bayeriella rosans* могут поддерживать нормальную физиологию коронар-

ных артерий благодаря их взаимодействию с различными метаболитами сыворотки крови (Liu H. et al., 2019). При проведении анализа микробного сообщества с использованием метода 16S рНК секвенирования и метагеномного секвенирования была выявлена низкая молярная доля бутирата в образцах кала пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и отрицательная корреляция между наличием бактерии *Roseburia* и тяжестью ОИМ (Liu C. et al., 2022). Кроме того, у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) наблюдалось относительное снижение количества бактерий, продуцирующих бутират, включая *Clostridium spp.*, анаэробные бактерии *Hadrus*, *Streptococcus thermophilus* и *Blauderia* (Talmor-Barkan Y. et al., 2022). Аналогичным образом, исследование с участием молодых пациентов с ОИМ показало, что метаболит в кишечнике – масляная кислота, может оказывать защитное действие в отношении ишемической болезни сердца (Guo M. et al., 2021). Масляная кислота принимает участие и в процессе восстановления после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) (Chen H.C. et al., 2023). В ходе клинических исследований и экспериментов на животных было высказано предположение, что кардиопротекторный эффект масляной кислоты при инфаркте миокарда может быть связан с повышением уровня β -гидроксимасляной кислоты в плазме крови и улучшением функции кишечника в зависимости от дозы (Chen H.C. et al., 2023). Введение бутирата может также уменьшить размер инфаркта миокарда и предотвратить постинфарктную желудочковую аритмию за счет ингибирования симпатического ремоделирования сердца и воспалительных реакций (Jiang X. et al., 2020). Внутривенное введение бутирата натрия экспериментальным животным в дозе 300 мг/кг значительно уменьшало повышение уровня малонового диальдегида и снижение уровня супероксиддисмутазы, вызванных ишемией-реперфузией миокарда, тем самым уменьшая окислительный стресс и воспалительную реакцию (Hu X. et al., 2014).

Бутират и сердечная недостаточность

Сердечная недостаточность (СН) характеризуется нарушением систолической и диастолической функций сердца и представляет собой терминальную стадию почти всех сердечно-сосудистых заболеваний, являясь тяжелым экономическим бременем и значительно снижая качество жизни пациентов. Нарушения энергетического обмена в сердце имеют решающее значение в патогенезе СН, приводя к недостаточному энергоснабжению сердца, что в конечном итоге приводит к нарушению работы сердечной помпы и системного энергетического обмена. Жирные кислоты служат основным источником углерода для кардиомиоцитов, а путь из окисления зависит от системы карнитинпальмитоилтрансферазы, которая транспортирует жирные кислоты в митохондрии для производства энергии (Chen C. et al., 2024). Сниженная активность карнитинпальмитоилтрансферазы 1 на внешней мембране митохондрий при сердечной недостаточности указывает на нарушение окисления жирных кислот в кардиомиоцитах, что побуждает кетонные тела становиться альтернативным источником углерода для производства АТФ для удовлетворения потребностей энергетического обмена миокарда. В экспериментальном исследовании проводилась индукция гипертрофии и дисфункции сердца у крыс посредством поперечного сужения аорты и последующей перфузии изолированных сердец β -гидроксимасляной кислотой и бутиратом, мечеными ^{13}C (Carley A.N. et al., 2021). При этом было обнаружено, что окислительная утилизация бутирата превышает утилизацию β -гидроксимасляной кислоты, что позволяет предположить, что бутират может служить превосходным альтернативным питанием при сердечной недостаточности (Carley A.N. et al., 2021). Бутират также способствует усилению экспрессии карнитин-пальмитоилтрансферазы 1А (СРТ1А), регулируя поступление энергии для окисления жирных кислот (Hao F. et al., 2021). Помимо

регуляции сердечного метаболизма, масляная кислота модулирует гипертрофию сердца и оказывает антифибротическое действие (Zhang L. et al., 2019). Кроме того, масляная кислота действует как положительное инотропное средство, обладающее сосудорасширяющим действием (Seefeldt J.M. et al., 2024). В совокупности представленные результаты, наряду с ранее установленными антигипертензивными и антиатеросклеротическими эффектами масляной кислоты, подчеркивают ее потенциальные свойства в отношении торможения прогрессирования сердечной недостаточности.

Бутират и диабетическая кардиомиопатия

Диабетическая кардиомиопатия (ДКМП) является состоянием, характеризующимся вызванной гипергликемией диастолической сократительной дисфункцией сердца при отсутствии ишемической болезни сердца, гипертонии или пороков клапанов сердца (Zhao X. et al., 2022). ДКМП характеризуется фиброзом сердца, гипертрофией кардиомиоцитов и патологией микрососудов, при этом первичные механизмы включают нарушение метаболических путей, окислительный стресс, воспаление и гибель клеток. Кишечная флора и ее метаболиты в значительной степени связаны с диабетической кардиомиопатией (Ritchie R.H., Abel E.D., 2020). Имеющиеся результаты указывают, что у пациентов с ДКМП на фоне сахарного диабета (СД), наблюдались более низкие уровни масляной кислоты в плазме крови и повышенное общее среднее метилирование в интроне 1 HIF 3A по сравнению с пациентами с сахарным диабетом без развившейся ДКМП. В этом исследовании была показана связь между масляной кислотой плазмы и интроном 1 HIF3A, что указывает на то, что метилирование участка CpG 6 может представлять собой потенциальный механизм патогенеза ДКМП и что совместное определение этих показате-

лей может служить диагностическим инструментом выявления ДКМП (Guo Y. et al., 2021). Добавление 1% бутирата в питьевую воду мышей со стрептозотоцином, индуцированным диабетом, продемонстрировало, что бутират улучшает гипертрофию миокарда и фиброз за счет ингибирования активности гистондеацетилазы и апоптоза, одновременно стимулируя ангиогенез в миокарде (Chen Y. et al., 2015). Таким образом, бутират играет важную роль в торможении развития и прогрессирования ДКМП.

Бутират и метаболические расстройства (ожирение, НАЖБП и сахарный диабет)

Ожирение и сахарный диабет, которые являются взаимосвязанными метаболическими нарушениями, существенно повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний из-за их совместного воздействия. Фундаментальные патофизиологические механизмы включают в себя непрерывный цикл хронического воспаления низкой степени тяжести и метаболических нарушений. Избыточное накопление висцеральной жировой ткани служит независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний с помощью различных механизмов (Strain W.D., Paldanius P.M., 2018). На тканевом уровне избыток калорий вызывает аномальную гипертрофию и пролиферацию адипоцитов, что приводит к патологическому росту из белой жировой ткани и сопутствующее уменьшение количества бурого жира. Это ремоделирование жировой ткани приводит к изменениям в профиле секреции адипокинов, что выражается в значительном повышении уровня провоспалительных факторов (ФНО- α , ИЛ-6 и MCP-1) и снижении уровня адипонектина, который оказывает защитное действие, одновременно активируя инфламмасому NLRP3, способствующую секреции IL-1 β (Strain W.D., Paldanius P.M., 2018). На уровне микросреды гипоксия в жировой ткани приводит к снижению количества регуляторных T-клеток и поляри-

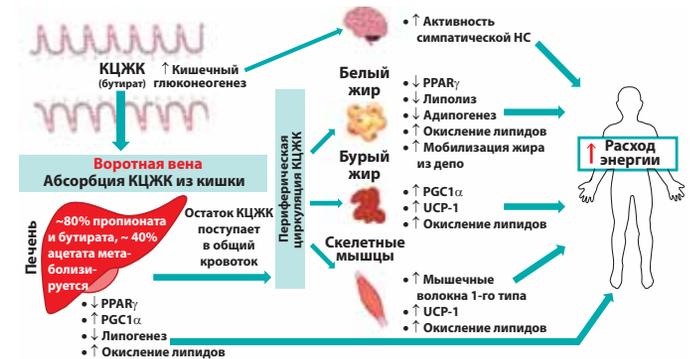
зации макрофагов в сторону провоспалительного фенотипа M1, запуская хроническое слабовыраженное воспалительное состояние. Эта воспалительная среда взаимодействует с характерными метаболическими нарушениями при сахарном диабете: стойкая гипергликемия активирует полиольный путь и способствует образованию конечных продуктов повышенного гликирования (AGEs), которые активируют NF-сигнальный путь В через рецепторы RAGE, приводя к избыточной продукции АФК и дисфункции эндотелия (Powell-Wiley T.M. et al., 2021). На уровне миокарда происходит метаболическое ремоделирование, включающее повышенное окисление жирных кислот, нарушение утилизации глюкозы, дисфункцию митохондрий и повышенную липотоксичность. Сверхактивация систем РААС и эндотелина-1 еще больше способствует фиброзу миокарда и ремоделированию сосудов, что в конечном итоге приводит к различным сердечно-сосудистым осложнениям, включая атеросклероз, острый коронарный синдром и сердечную недостаточность (Powell-Wiley T.M. et al., 2021). Синергетический механизм включает воспалительную микросреду, связанную с ожирением, которая усугубляет резистентность к инсулину, в то время как гипергликемическое состояние, связанное с диабетом, еще больше усиливает воспалительную реакцию (Wiviott S.D. et al., 2019).

Клинические данные свидетельствуют о том, что пероральный прием масляной кислоты у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) повышает уровень GLP-1 в сыворотке крови (Roshanravan N. et al., 2017). Что касается гипогликемических эффектов масляной кислоты по сравнению с таковыми у клинически применяемых препаратов, то некоторые исследования показали, что натрия бутират улучшает уровень глюкозы в крови, гликированный гемоглобин (HbA1c), инсулинорезистентность и липидный профиль по сравнению с метформином. Кроме того, масляная кислота может действовать совместно с метформином, повышая чувствительность к инсулину (Palacios T. et al., 2020).

Бутират играет важную роль в терапии и профилактике ожирения, действуя как регулятор массы тела, усиливая расход и/или снижая потребление энергии. В исследованиях на животных моделях с ожирением масляная кислота снижала массу тела за счет стимулирования расхода энергии и индукции митохондриальной функции в сочетании с повышением регуляции экспрессии генов, участвующих в липолизе и окислении жирных кислот (Sukkar A.H. et al., 2019).

Также бутират способствует увеличению расщепления жира в белой жировой ткани, что является привлекательной потенциальной мишенью в лечении ожирения. У мышей с ожирением, получавших масляную кислоту в течение 5 недель, регистрировалось снижение веса в среднем на 10,2% от исходной массы тела, в основном за счет уменьшения количества жира, при этом снижение жира достигало 10%, снижение уровня глюкозы – 30%, снижение инсулинорезистентности – 50%, что открывает потенциальные возможности применения бутирата для лечения ожирения (рис. 2) (Sukkar A.H. et al., 2019).

Рисунок 2.
Влияние бутирата на энергетический обмен



Исследования показали, что бутират уменьшает накопление липидов путем регуляции функции митохондрий печени, улучшая их способность использовать жир в качестве метаболического топли-

ва. Бутират может стимулировать окислительное фосфорилирование митохондрий в белой жировой ткани посредством активации бета3-адренорецепторов, связанной с гиперацетилизацией гистонов (Jia Y. et al., 2017). 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, что также является важным профилактическим аспектом его применения при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) на фоне метаболического синдрома (рис. 3).

Рисунок 3.

Механизмы влияния бутирата на митохондрии в печени, жировой ткани и мышцах при ожирении



Масляная кислота восстанавливает функцию митохондрий при ожирении

Одним из важных механизмов, дающих возможность применять бутират для профилактики и лечения ожирения, является его способность снижать вес за счет уменьшения объема принятой пищи. Данный эффект реализуется путем повышения чувства сытости и снижения аппетита. В исследованиях на животных моделях показано, что бутират влияет как на

гормональный, так и нейрональный путь регуляции аппетита оси «мозг – кишечник». Повышение концентрации бутирата в кишечнике приводит к активации синтеза анорексигенных гормонов и увеличению ГПП-1, ГИП, PYY в плазме крови, непосредственно увеличивающих чувство сытости в гипоталамусе (Li Z. et al., 2018). 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 (Canfora E.E. et al., 2017). На основе имеющихся данных предлагается рассматривать применение бутирата у пациентов с ожирением как новую стратегию улучшения долгосрочного энергетического гомеостаза (рис. 4).

Рисунок 4.

Предполагаемые механизмы влияния бутирата на повышение чувства насыщения и снижение аппетита



Дополнительным механизмом влияния масляной кислоты на снижение аппетита является уменьшение выработки грелина, который вырабатывается в желудке и, воздействуя на центры голода в гипоталамусе, вызывает чувство голода. Поскольку потеря веса, вызванная диетой, увеличивает системную концентрацию орексигенного гормона грелина, а также снижает уровень анорексигенных гормонов, таких как ГПП-1 и PYY, противоположное действие бутирата

та (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 (Hansen T.T. et al., 2019). По результатам клинического исследования, соблюдение пациентами диеты, снижающей аппетит (содержит пищевые волокна и другие источники масляной кислоты), в течение 12 недель способствовало устойчивому поддержанию сниженного веса за счет подавления аппетита и устойчивому снижению суточного потребления энергии (рис. 5) (Hansen T.T. et al., 2019).

Рисунок 5.

Влияние масляной кислоты на регуляцию аппетита через уровень грелина

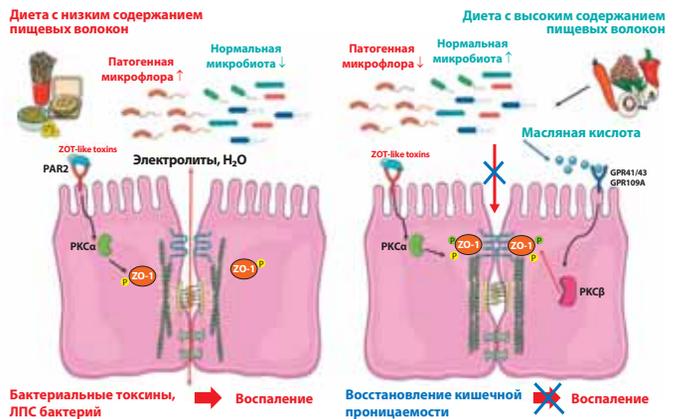


Недавние исследования показали, что на фоне дефицита пищевых волокон в рационе питания с метаболическим синдромом и снижением синтеза масляной кислоты происходит усиление выработки Zot-подобных токсинов кишечной микрофлорой, которые нарушают плотные контакты колоноцитов. Это приводит к проникновению бактериальных токсинов и ЛПС бактерий в системный кровоток с развитием системного воспаления и стеатогепатита (Ахмедов В.А., Гаус, О.В., 2020; Ахмедов В.А., 2024). Масляная кислота связывается с GPR43/ GPR41 и GPR109A рецепторами колоноцитов и активирует протеинкиназу-β, усиливая экспрессию зонулина-1, окклюдина и клаудина-1. Это приводит к восста-

новлению плотных контактов колоноцитов, противодействует эффекту Zot-токсинов (рис. 6) (Perez-Reytor D. et al., 2021).

Рисунок 6.

Участие масляной кислоты в восстановлении плотных контактов колоноцитов



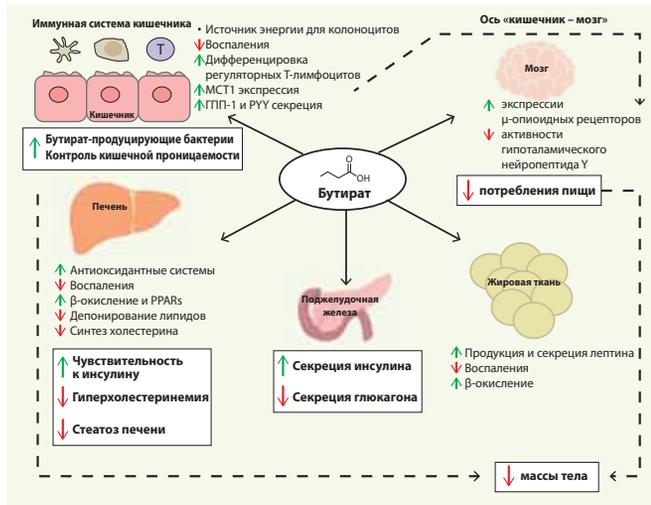
Таким образом, эффекты масляной кислоты в отношении ожирения и ассоциированных с ним нарушений, реализуются через физиологическое восстановление кишечной проницаемости, увеличение секреции кишечных инкретинов, снижение системного воспаления, повышение чувства насыщения, повышения чувствительности печени к инсулину и снижению стеатоза, снижению инсулинорезистентности (рис. 6). Восполнение дефицита бутирата в толстой кишке как в составе диеты, так и в комплексной терапии предиабета, ожирения, НАЖБП может повышать эффективность стандартных схем лечения. Оптимальным средством, восполняющим дефицит бутирата, является Закофальк®, имеющий стандартизованную дозу масляной кислоты и инулина, а также систему доставки действующих веществ в «зону потребления», а именно в толстую кишку.

Следовательно, прием пробиотиков или препаратов для восстановления кишечной флоры,

а также комменсальных бактериальных метаболитов может иметь терапевтическую пользу при НАЖБП (рис. 7).

Рисунок 7.

Мультитаргетные эффекты бутирата у пациентов с ожирением (Адаптировано из Coppola S., 2021)



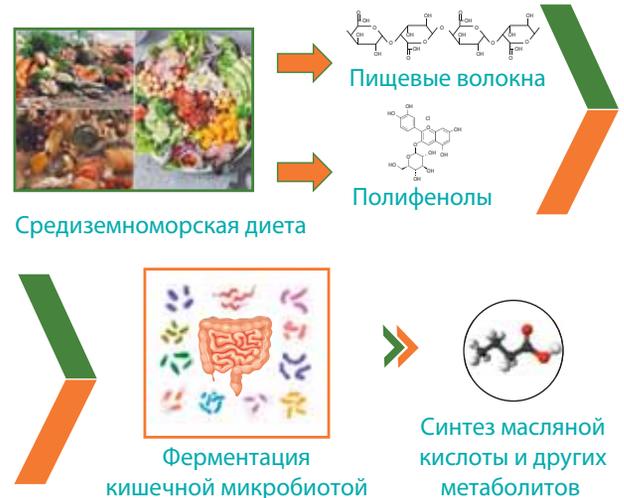
В недавнем мультицентровом исследовании Seethaler B. et al., 2022, было показано, что КЦЖК, и главным образом масляная кислота, являются ключевым медиатором позитивных эффектов средиземноморской диеты вследствие физиологической регуляции кишечной эпителиальной проницаемости. У пациентов, в течение 3 месяцев находившихся на средиземноморской диете, более высокие концентрации масляной кислоты достоверно коррелировали с низким уровнем ЛПС бактерий в плазме крови и фекального зонулина (показатели повышенной эпителиальной проницаемости), в сравнении с группой контроля (рис. 8).

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (Coppola S., 2022) приняли участие пациенты 5-17 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. 9).

Рисунок 8.

Влияние средиземноморской диеты на синтез масляной кислоты

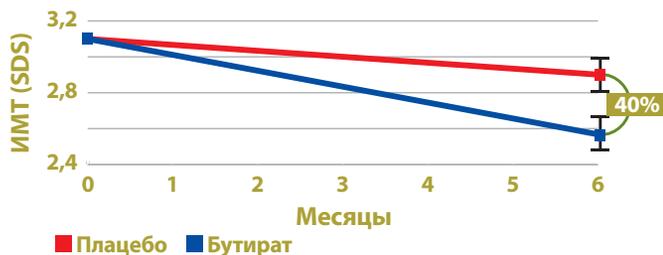


Также в группе пациентов, получавших бутират, отмечено достоверное, в сравнении с плацебо, уменьшение окружности талии $-5,07$ см (95% ДИ: от $-7,68$ до $-2,46$ см; $p < 0,001$), снижение уровня инсулина $-5,41$ $\mu\text{U/mL}$ (95% ДИ: от $-10,49$ до $-0,34$ $\mu\text{U/mL}$; $p < 0,03$) и HOMA-индекса $-1,14$ (95% ДИ: от $-2,13$ до $-0,15$; $p < 0,02$), существенное снижение уровня грелина $-47,89$ $\mu\text{g/mL}$ (95% ДИ: от $-91,8$ до $-3,98$ $\mu\text{g/mL}$;

$p < 0,001$) и снижение показателей факторов системного воспаления – экспрессии микро-РНК – 2,17 ($p < 0,001$) и ИЛ-6 – 5,41 pg/mL ($p < 0,001$).

Рисунок 9.

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



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.

В 2025 году был опубликован метаанализ пре-клинических исследований на животных моделях НАЖБП, убедительно показавший эффекты масляной кислоты в улучшении функции печени, снижении триглицеридов и холестерина, противовоспалительное и гепатопротекторное действие, восстановление нарушенной кишечной проницаемости (табл. 1).

В исследовании Fogacci F. et al., 2024, была продемонстрирована эффективность масляной кислоты в комбинации с цинком и витамином D в лечении пациентов с метаболически ассоциированной болезнью печени (МАЗБП) и стеатозом печени.

Таблица 1.

Эффективность масляной кислоты при НАЖБП: метаанализ преклинических исследований (Ху Н., 2025)

Показатель	Стандартизованная разность средних
↓ АЛТ	-1,29; 95% ДИ: (-2,08, -0,49), $p=0,002$
↓ АСТ	-1,13; 95% ДИ: (-1,75, -0,50), $p=0,0004$
↓ активности НАЖБП (по шкале NAFLD Activity Score)	-3,19; 95% ДИ: (-4,80, -1,58), $p=0,0001$
↓ триглицеридов	-1,28; 95% ДИ: (-1,66, -0,90), $p<0,00001$
↓ холестерина	-1,39; 95% ДИ: (-2,11, -0,67), $p=0,0002$
↓ интерлейкина-1β	-1,40; 95% ДИ: (-1,87, -0,92), $p<0,00001$
↓ интерлейкина-6	-1,38; 95% ДИ: (-1,87, -0,90), $p<0,00001$
↓ TNF-α	-1,69; 95% ДИ: (-2,10, -1,28), $p<0,00001$
↑ экспрессии белков плотных клеточных контактов	1,06; 95% ДИ: (0,43, 1,69), $p=0,0009$

50 пациентов, включенные в исследование, в течение 28 дней соблюдали средиземноморскую диету, после чего были рандомизированы на 2 группы: средиземноморская диета + бутират кальция 500 мг/сут (2 таблетки Закофалька) 1 р/сут и средиземноморская диета + плацебо. Курс лечения составил 3 месяца. В результате в группе пациентов, получавших масляную кислоту, достоверно чаще отмечалось снижение индекса стеатоза, а также общего холестерина и триглицеридов. Также важно отметить, что добавление масляной кислоты существенно уменьшило стеатоз печени при МАЗБП, чем только соблюдение средиземноморской диеты (рис. 10).

Закофальк® (комбинированный препарат масляной кислоты и инулина) у пациентов с ожирением в составе диеты может применяться:

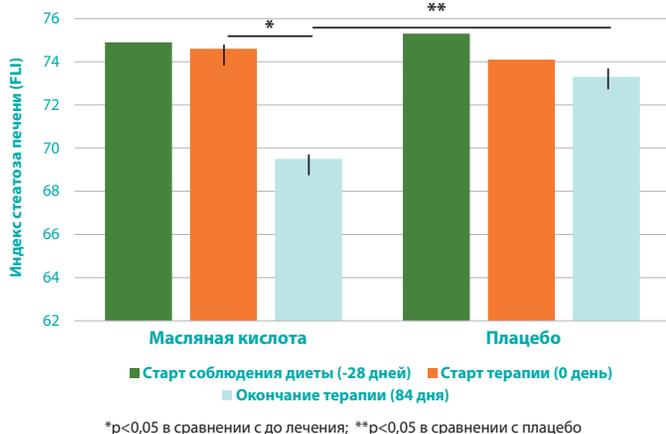
- в программах снижения веса: 1 таблетка 2-4 раза в день не менее 6 месяцев;
- для поддержания уже сниженного веса (контроль аппетита): 1 таблетка 2-4 раза в день 6 месяцев и более;
- при наличии НАЖБП, МАЗБП: 1 таблетка 2-4 раза в день 3-6 месяцев.

Таблетку Закофалька следует принимать не разжевывая, возможен однократный прием всей суточной дозы для повышения приверженности к лече-

нию. Закофальк® NMХ не содержит лактозы, казеина и глютена, поэтому хорошо переносится больными с непереносимостью глютена и лактозы.

Рисунок 10.

Эффективность масляной кислоты в снижении стеатоза у пациентов с МАЖБП (Fogacci F. et al., 2024)



Пищевые волокна, которые помогают предотвратить ожирение, можно разделить на два типа: растворимые волокна и нерастворимые волокна (Ullah R. et al., 2019). Растворимые волокна, такие как бета-глюканы и подорожник, способствуют профилактике ожирения, снижая всасывание холестерина, улучшая гликемический контроль и регулируя липидный обмен (Murphy E.J. et al., 2020). Кроме того, нерастворимые волокна, в том числе пшеничные отруби, в первую очередь улучшают перистальтику желудочно-кишечного тракта, что косвенно уменьшает системное воспаление и способствует метаболическому гомеостазу, что имеет решающее значение для метаболического здоровья (Yao W. et al., 2022). Результаты недавно проведенных исследований показывают, что диета с высоким содержанием клетчатки (50 г растворимых и нерастворимых волокон в день) может снизить среднесуточную концентрацию глюкозы в крови ($p < 0,05$), уменьшить гипо-

гликемические явления ($p < 0,01$) и снизить уровень гликированного гемоглобина ($p < 0,05$) у пациентов, придерживающихся диеты (Franz M.J. et al., 2002).

Рекомендуемая суточная норма потребления пищевых волокон в качестве пищевого ингредиента составляет 30-40 г, в том числе 38 г для мужчин и 25 г для женщин в возрасте 19-50 лет и 31 г для мужчин и 21 г для женщин в возрасте старше 50 лет (Ramezani F. et al., 2024). По данным Американской диетической ассоциации, рекомендуемая норма потребления составляет 25-30 г в день (Wang A.Y. et al., 2019). Вместе с тем многие исследования указывают на недостаточное потребление пищевых волокон населением. Среднее потребление клетчатки взрослыми составляет 18,2 г в Австралии и около 15-25 г в скандинавских странах (Butnariu M., Sarac I., 2019). Предполагаемая суточная норма потребления пищевых волокон составляет около 12 г для женщин и 24 г для мужчин во Франции, Японии, Германии, Великобритании, Италии и Соединенных Штатах. Напротив, африканские страны и Индия имеют самое высокое потребление пищевых волокон в мире, причем среднее потребление клетчатки в сельской местности выше, чем в городах (Butnariu M., Sarac I., 2019). На сегодняшний день ключевые диеты рекомендуют обязательное включение пищевых волокон в рацион питания (табл. 2).

Согласно проведенным исследованиям, было показано, что полисахарид подорожника овального (*Plantago ovata*) обладает различными укрепляющими здоровье человека эффектами, такими как антиоксидантный, противоопухолевый, иммуномодулирующий, антипролиферативный (Patel M.K. et al., 2019), гипогликемический, гипотензивный и противовирусный (Zhang J. et al., 2019). Следует отметить, что качество сырья, температура и время экстракции влияют на состав, структуру и функции полисахаридов подорожника (Zhang J. et al., 2019). Кроме того, как семена, так и шелуха подорожника богаты биологически активными соединениями и различными первичными и вторичными метаболитами (Talukder P. et al., 2016). Среди них наиболее

распространенными соединениями являются жирные кислоты, аминокислоты, полифенолы и флавоноиды (Chiang L.C. et al., 2003).

Таблица 2.

Доля пищевых волокон в различных диетических стратегиях

Диета	Углеводы (%)	Белки (%)	Жиры (%)	Насыщенные жирные кислоты (%)	Мононасыщенные жирные кислоты (%)	Полиненасыщенные жирные кислоты (%)	Холестерин (мг/день)	Пищевые волокна (г/день)
Американская диетическая ассоциация	55-65	15	20-30	<10	-	-	<300	20-30
Американская кардиологическая ассоциация	55-65	15	25-35	7-10	-	-	<300	25
Национальная образовательная программа США по холестерину	55-65	15	30	<10	20	10	<300	20-30
Диета изменения стиля жизни (TLC)	55-65	15	25-35	<7	20	10	<200	20-30
Диета при гипертонии (DASH)	55-65	15	25-35	<7	-	-	-	20-30
Американская диабетическая ассоциация	55-65	15	20-30	<7	-	-	<300	20-30
Средиземноморская диета	55-65	15	30	<10	15	5	200	20
Диета Weight Watchers	55-65	15	20-30	<10	-	-	<300	20-30

По данным исследования, проведенного в НИИ диетологии и диетотерапии (Гинзбург М.М., 2010), включение Мукофалька (псиллиум, оболочка семян подорожника овального) в качестве пищевого модификатора в комплексную программу лечения ожирения позволило увеличить снижение ИМТ на 2% в течение 3 месяцев. При этом число пациентов, у которых ИМТ снизился более чем на 10%, практически в 3 раза превышало результаты в группе контроля (рис. 11).

В другом отечественном исследовании было показано, что у пациентов с НАСГ и запорами примене-

ние комплекса диеты и физической нагрузки в течение 6 месяцев обеспечивало снижение массы тела на 5%. Добавление к терапии лактулозы, обладающей пребиотическим действием, не привело к увеличению эффективности лечения (Маевская Е.А. с соавт., 2016). Напротив, включение в режим терапии Мукофалька (3 пакетика в сутки) позволило увеличить снижение массы тела в 2 раза до 10% (рис. 12).

Рисунок 11.

Динамика снижения массы тела на фоне включения в терапию препарата Мукофальк®

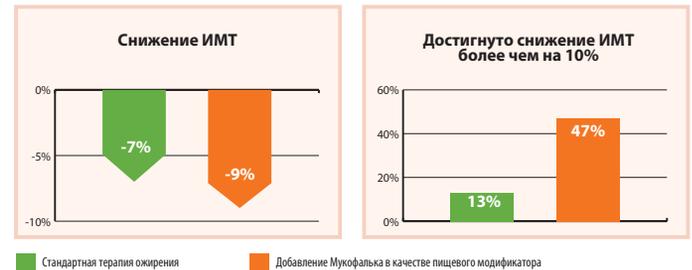


Рисунок 12.

Эффективность препарата Мукофальк® в сочетании с диетой и физической нагрузкой в уменьшении массы тела у пациентов с НАСГ



Следовательно, псиллиум может способствовать подавлению аппетита и уменьшению потребления энергии, а также снижению массы тела и уменьшению хронического воспалительного состояния при ожирении и НАЖБП.

Важно отметить, что Мукофальк® является лекарственным препаратом, и сырье псиллиума,

которое используется для его производства, проходит строгий фармацевтический контроль качества. Часто сырье псиллиума в составе биологически активных добавок не отвечает стандартам качества фармацевтического производства и не может быть использовано для производства Мукофалька. Статус лекарственного препарата гарантирует, что в составе Мукофалька используется только качественное сырье, отвечающее строгим требованиям фармацевтического контроля Евросоюза. Это особенно важно, поскольку псиллиум является растительным сырьем, которое необходимо контролировать в плане зараженности вредителями, микробиологической чистоты, содержания тяжелых металлов и радионуклидов. Таким образом, в составе препарата Мукофальк® используется только фармацевтический псиллиум.

Один пакетик Мукофалька связывает 150-200 мл воды. В отличие от овощей и фруктов, содержащих пищевые волокна, псиллиум имеет калорийность близкую к 0 и прекрасно разбухает в воде, способствуя повышению сытости. При разведении псиллиума в воде в отличие от грубых пищевых волокон образуется мягкая желеобразная масса, оказывающая обволакивающее и противовоспалительное действие на слизистую оболочку кишечника.

Схема применения препарата Мукофальк® при метаболическом синдроме: 3 саше (10 г псиллиума) в день на 2-3 приема. Длительность курса лечения – не менее 2-3 месяцев. Принимать за 30 минут до еды.

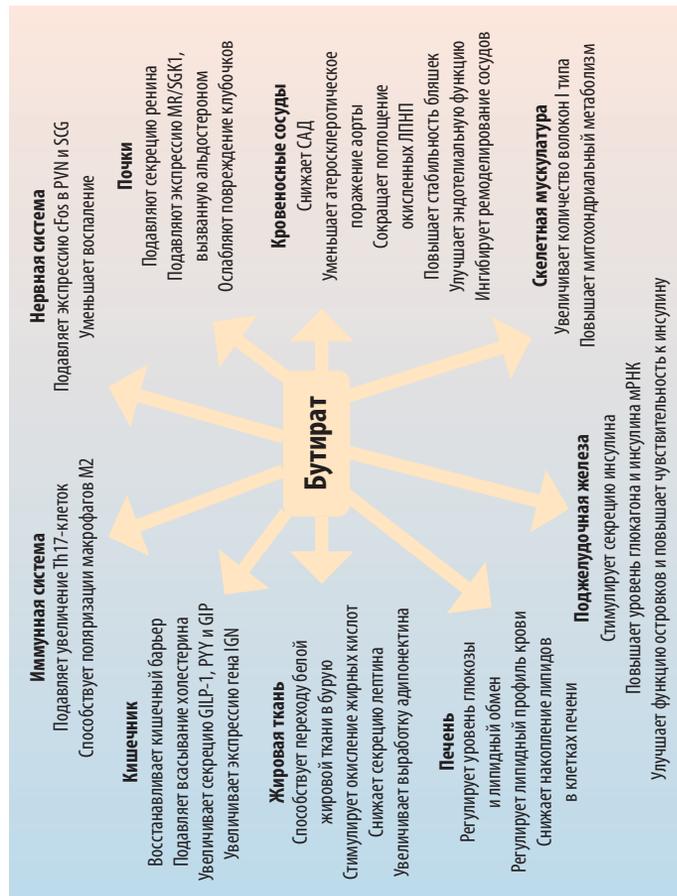
Заключение

Таким образом, бутират и пищевые волокна играют важную роль в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний различными путями, включая противовоспалительное, антиоксидантное и регуляцию обмена веществ (рис. 13).

36

Рисунок 13.

Ключевые защитные эффекты масляной кислоты (бутирата) в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений (Адаптировано из Xu Q., Liu X., Wang Z. et al., 2025)



Примечание. Th 17 – T-хелпер 17; PVN – паравентрикулярный; SCG – верхний цервикальный ганглий; GLP-1 – глюкагоноподобный пептид-1; GIP – глюкозозависимый инсулинотропный полипептид; PYY – пептид YY; IGN – глюконеогенез в кишечнике; oxLDL – окисленный липопротеин низкой плотности; FAO – окисление жирных кислот; MR – минералокортикоидный рецептор; SGK1 – глюкокортикоидзависимая протеинкиназа 1; PAAC – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Появляющиеся исследования на сегодняшний день в основном находятся на начальной стадии. В будущих исследованиях большой интерес представляет изучение влияния бутирата на сердечно-сосудистые заболевания с точки зрения клинической эффективности с оценкой механизмов действия и безопасности, что требует проведения крупномасштабных РКИ для оценки эффективности бутирата у пациентов с артериальной гипертензией, атеросклерозом, ИБС. Кроме того, стратегии лечения должны быть оптимизированы путем сравнения различных методов приема пищевых добавок (соли бутирата, пробиотики или пищевые волокна) и определения оптимальной дозировки с точки зрения эффективности/безопасности. Кроме того, важно оценить взаимодействие между бутиратом и сердечно-сосудистыми препаратами, такими как статины и гипотензивные препараты, чтобы избежать побочных реакций.

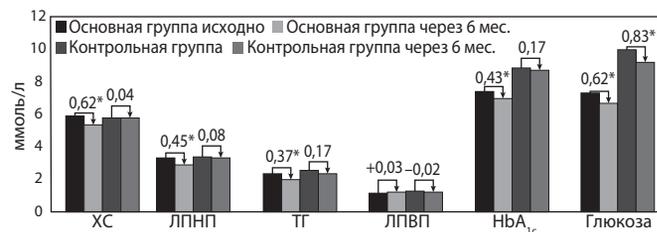
В контексте применения препаратов с мульти-таргетным действием у коморбидных пациентов с ожирением, НАЖБП, дислипидемией, сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями целесообразно назначение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК).

Метаболические эффекты УДХК активно изучаются в настоящее время. Так, показано, что активация FXR и TGR5 под воздействием желчных кислот приводит к ингибированию глюконеогенеза и способствует синтезу гликогена в печени, глюкозоопосредованному высвобождению инсулина в поджелудочной железе, увеличению расхода энергии, особенно в скелетной мускулатуре и коричневой жировой ткани. В головном мозге под воздействием желчной кислоты-TGR5-опосредованного сигнального пути появляется чувство сытости и снижается потребление пищи. По данным метаанализа Sánchez-García A., 2018, УДХК достоверно снижает уровень глюкозы, гликированного гемоглобина и инсулина при неалкогольном стеатогепатите. В недавно проведенном проспективном когортном сравнительном исследовании оценивалось влияние УДХК (Урсофальк®) на

степень стеатоза, показатели углеводного, липидного обмена, массы тела у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с НАЖБП. По результатам исследования авторами была отмечена положительная динамика в изменении выраженности жирового гепатоза. В ходе работы было достигнуто статистически значимое снижение уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы в группе, принимающей Урсофальк®, а также включение этого препарата в комплексную сахароснижающую терапию давало дополнительное улучшение показателей углеводного обмена (Рассказова М.А., Воробьев С.В., Бутова Е.Н., 2023). Полученные показатели в ходе исследования демонстрировали также положительное влияние УДХК на снижение массы тела и в отношении липидного профиля, следовательно, помимо уменьшения степени стеатоза печени, достигались дополнительные метаболические эффекты на показатели углеводного, липидного обмена у пациентов с СД в сочетании с НАЖБП (рис. 14) (Рассказова М.А., Воробьев С.В., Бутова Е.Н., 2023).

Рисунок 14.

Динамика липидного (ХС, ЛПНП, ТГ, ЛПВП) и углеводного (гликированный гемоглобин, глюкоза) обмена на фоне терапии препаратом Урсофальк®



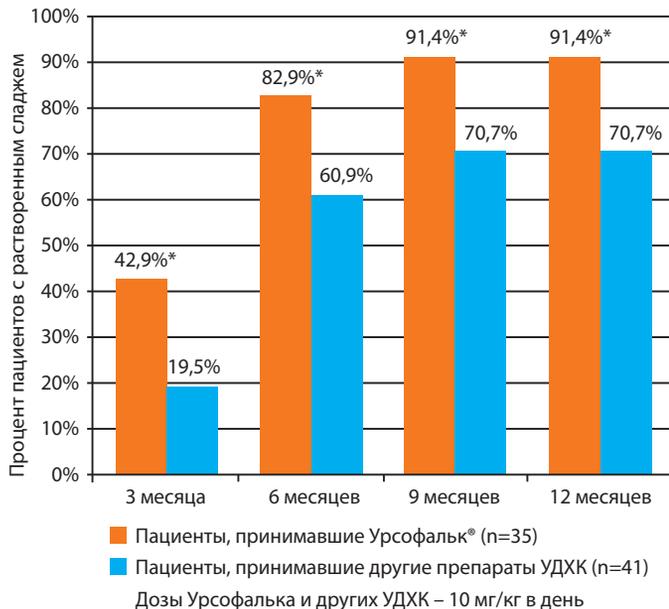
К настоящему времени на фармацевтическом рынке УДХК представлена большим разнообразием коммерческих препаратов. Важно отметить, что оптимальным препаратом УДХК, представленным в России, является референтный для Евросоюза и РФ препарат Урсофальк® (Германия). Такой статус препарата базируется на качестве субстанции, обширной доказательной базе, а также скорости достиже-

ния максимального эффекта в оптимальные сроки. По данным исследований, применение Урсофалька обеспечивает более высокую концентрацию УДХК в желчи и в печени, чем некоторые аналоги, произведенные в ЕС и Японии (Setchell K.D. et al., 2005).

Преимущество в эффективности Урсофалька перед другими препаратами УДХК, представленными в РФ, было продемонстрировано в недавнем исследовании, оценивающем динамику растворения билиарного сладжа (Хлынов И.Б. и др., 2019). Так, спустя 3 месяца наблюдения эффективность растворения сладжа при применении Урсофалька составила 43%, что было в два раза выше, чем при использовании других препаратов УДХК со статистической значимостью. При этом достоверная разница в эффективности между препаратами сохранялась на протяжении всего времени наблюдения (до 12 месяцев включительно) (рис. 15).

Рисунок 15.

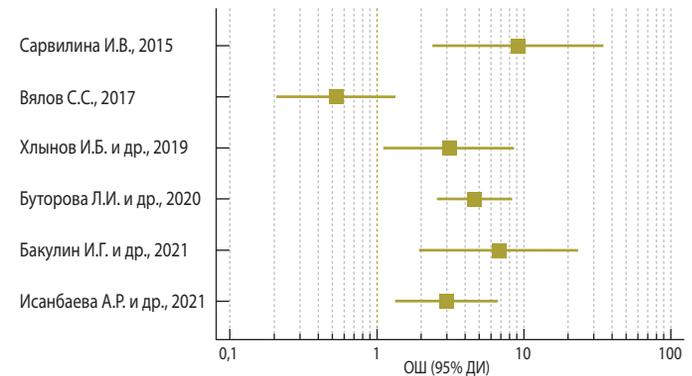
Эффективность референтного препарата Урсофальк® в растворении билиарного сладжа (Хлынов И.Б. и соавт., 2019)



Кроме того, подтверждением более высокой терапевтической эффективности референтного препарата Урсофальк® в сравнении с препаратами УДХК других производителей являются данные недавнего метаанализа (Кучерявый Ю.А., Черёмушкин С.В., 2022), показавшего что Урсофальк® оказался значительно эффективнее других препаратов УДХК в растворении билиарного сладжа как при оценке через 3 месяца терапии (ОШ=3,183; 95% ДИ: 1,495-6,777), так и при 6-месячном курсе (ОШ=4,614; 95% ДИ: 2,881-7,388) (рис. 16).

Рисунок 16.

Эффективность Урсофалька в сравнении с другими препаратами УДХК в растворении билиарного сладжа (3 мес. терапии), по данным метаанализа (Кучерявый Ю.А., Черёмушкин С.В., 2022)



Список литературы

1. Ахмедов В.А. Роль пищевых волокон в лечении метаболического синдрома и ожирения: учебное пособие. – М.: Прима Принт, 2024. – 52 с.
2. Ахмедов В.А. Модуляция кишечной микробиоты как средство первичной и вторичной профилактики кардиоваскулярных катастроф. Лечащий Врач. 2023; (10): 60-65.
3. Ахмедов В.А., Мариненко В.С. Саркопения и неалкогольная жировая болезнь печени – сложные патогенетические взаимосвязи. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024; (9): 110-118.
4. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Кишечная микробиота и риск развития ожирения и неалкогольной жировой болезни печени. Учебное пособие. Москва 2020, Прима Принт. – 88 с.

5. Гинзбург М.М. Опыт применения препарата Мукофальк® в комплексной терапии у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом. Самара: НИИ диетологии и диетотерапии, 2010.
6. Кучерявый Ю.А., Черёмушкин С.В. Оценка терапевтической эффективности референтного препарата урсодезоксихолевой кислоты и его аналогов в растворе билиарного сладжа: метаанализ. *Consilium Medicum*. 2022; 24(12): 9-13.
7. Маевская Е.А., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Черёмушкин С.В., Андреев Д.Н. Оценка влияния лактулозы или пищевых волокон на динамику показателей липидного профиля у пациентов с функциональным запором и неалкогольным стеатогепатитом. *Лечащий Врач*. 2016; 4: 117.
8. Рассказова М.А., Воробьев С.В., Бутова Е.Н. Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты в лечении больных сахарным диабетом 2-го типа и неалкогольной жировой болезнью печени // *Терапевтический архив*. 2023. №4.
9. Хлынов И.Б., Акименко Р.И., Гурикова И.А., Лосева М.Э., Марченко О.Г. Билиарный сладж: опыт терапии в реальной клинической практике. *Лечащий Врач* №4, 2019.
10. Alcock J., Maley C.C., Aktipis C.A. Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms. *BioEssays*. 2014; 36: 940-949.
11. Bayazid A.B., Kim J.G., Azam S. et al. Sodium butyrate ameliorates neurotoxicity and exerts anti-inflammatory effects in high fat diet-fed mice. *Food Chem Toxicol*. 2022; 159: 112743.
12. Brian F.C., Shkoporov A.N., Sutton T.D.S. et al. Comparative Analysis of Faecalibacterium prausnitzii Genomes Shows a High Level of Genome Plasticity and Warrants Separation Into New Species- Level Taxa. *BMC Genomics*. 2018; 19: 931.
13. Butnariu M., Sarac I. *Functional Food*. *Int. J. Nutr.* 2019; 3: 11-12.
14. Camargo Tavares L., Marques F.Z. Clinical Trial Evidence of the Gut Microbial Metabolite Butyrate in Hypertension. *Hypertension*. 2024; 81(10): 2137-2139.
15. Canfora E.E. et al. Colonic infusions of short-chain fatty acid mixtures promote energy metabolism in overweight/obese men: A randomized crossover trial. *Sci Rep*. 2017; 7: 2360.
16. Carley A.N., Maurya S.K., Fasano M. et al. Short-chain fatty acids outpace ketone oxidation in the failing heart. *Circulation*. 2021; 143: 1797-1808.
17. Chen C., Wang J., Zhu X. et al. Energy metabolism and redox balance: how phytochemicals influence heart failure treatment. *Biomed Pharmacother*. 2024; 171: 116136.
18. Chen H.C., Liu Y.W., Chang K.C. et al. Gut butyrate-producers confer post-infarction cardiac protection. *Nat Commun*. 2023; 14: 7249.
19. Chen X.F., Chen X., Tang X. Short-chain fatty acid, acylation and cardiovascular diseases. *Clin Sci (Lond)*. 2020; 134(6): 657-676.
20. Chen Y., Du J., Zhao Y.T. et al. Histone deacetylase (HDAC) inhibition improves myocardial function and prevents cardiac remodeling in diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol*. 2015; 14: 99.
21. Chen Y., Zheng K., Leng Y. et al. Alleviating effect of Lactobacillus fermentum E15 on hyperlipidemia and hepatic lipid metabolism in zebrafish fed by a high-fat diet through the production of short-chain fatty acids. *Front Nutr*. 2025; 12: 1522982.
22. Cheng T.Y., Lee T.W., Li S.J. et al. Short-chain fatty acid butyrate against TMAO activating endoplasmic-reticulum stress and PERK/IRE1-axis with reducing atrial arrhythmia. *J Adv Res*. 2025; 73: 549-560.
23. Coppola S., Avagliano C., Calignano A., Berni Canani R. The Protective Role of Butyrate against Obesity and Obesity-Related Diseases. *Molecules*. 2021; 26: 682.
24. Coppola S., Nocerino R., Paparo L., Bedogni G., Calignano A., Di Scala C., de Giovanni di Santa Severina A.F., De Filippis F., Ercolini D., Berni Canani R. Therapeutic Effects of Butyrate on Pediatric Obesity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022 Dec 1; 5(12).
25. Dabek J., Kulach A., Gasior Z. Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-κB): A new potential therapeutic target in atherosclerosis. *Pharmacol. Rep.* 2010; 62: 778-783.
26. Dabrowski S.A., Sukhorukov V.N., Kalmykov V.A., Grechko A.V., Shakhpaevyan N.K., Orekhov A.N. The Role of KLF2 in the Regulation of Atherosclerosis Development and Potential Use of KLF2-Targeted Therapy. *Biomedicines*. 2022 Jan 24; 10(2): 254.
27. Deng K., Xu J.J., Shen L. et al. Comparison of fecal and blood metabolome reveals inconsistent associations of the gut microbiota with cardiometabolic diseases. *Nat Commun*. 2023; 14(1): 571.
28. Di Cesare M., Perel P., Taylor S. et al. The heart of the world. *Glob. Heart*. 2024; 19: 11.
29. Dicks L.M.T. Butyrate Produced by Gut Microbiota Regulates Atherosclerosis: A Narrative Review of the Latest Findings. *Int J Mol Sci*. 2025; 26(14): 6744.
30. Du Y., Li X., Su C. et al. Butyrate protects against high-fat diet-induced atherosclerosis via up-regulating ABCA1 expression in apolipoprotein E-deficiency mice. *Br. J. Pharmacol*. 2020; 177: 1754-1772.
31. Franz M.J., Bantle J.P., Beebe C.A. et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care*. 2002; 25(1): 148-198.
32. Fogacci F., Giovannini M., Di Micoli V., Grandi E., Borghi C., Cicero A.F.G. Effect of Supplementation of a Butyrate-Based Formula in Individuals with Liver Steatosis and Metabolic Syndrome: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Nutrients*. 2024 Jul 28; 16(15): 2454. DOI: 10.3390/nu16152454. PMID: 39125336; PMCID: PMC11313833.
33. Gong H., Zuo H., Wu K. et al. Systemic and Retinal Protective Effects of Butyrate in Early Type 2 Diabetes via Gut Microbiota-Lipid Metabolism Interaction. *Nutrients*. 2025; 17(14): 2363.
34. Guo M., Fan X., Tuerhongjiang G. et al. Targeted metabolomic analysis of plasma fatty acids in acute myocardial infarction in young adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021; 31: 3131-3141.
35. Guo Y., Zou J., Xu X. et al. Short-chain fatty acids combined with intronic DNA methylation of HIF3A: potential predictors for diabetic cardiomyopathy. *Clin Nutr*. 2021; 40: 3708-3717.
36. Hafidi M.E., Buelna-Chontal M., Sanchez-Munoz F. et al. Adipogenesis: A necessary but harmful strategy. *Int. J. Mol. Sci*. 2019; 20: 3657.
37. Hansen T.T., Mead B.R., Garcia-Gavilan J.F. et al. 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; 8: e39.
38. Hao F., Tian M., Zhang X. et al. Butyrate enhances CPT1A activity to promote fatty acid oxidation and iTreg differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021; 118: e2014681118.
39. He J.K., Jiang X.X., Dai S.Y. et al. β-Hydroxybutyrate and Citrate Synthase as Potential Diagnostic Biomarkers in Aging-Related Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Transl Res*. 2025; 18(1): 133-145.
40. Hu X., Zhang K., Xu C. et al. Anti-inflammatory effect of sodium butyrate preconditioning during myocardial ischemia/reperfusion. *Exp Ther Med*. 2014; 8: 229-232.
41. Jia Y., Hong J., Li H. et al. Butyrate stimulates adipose lipolysis and mitochondrial oxidative phosphorylation through histone hyperacetylation-associated beta3-adrenergic receptor activation in high-fat diet-induced obese mice. *Exp Physiol*. 2017; 1022: 273-281.

42. Jiang X., Huang X., Tong Y. et al. Butyrate improves cardiac function and sympathetic neural remodeling following myocardial infarction in rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 2020; 98: 391-399.
43. Khan A.W., Jandeleit-Dahm K.A.M. Atherosclerosis in diabetes mellitus: novel mechanisms and mechanism-based therapeutic approaches. *Nat Rev Cardiol.* 2025; 22: 482-496.
44. Kim S., Goel R., Kumar A. et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin Sci (Lond).* 2018; 132: 701-718.
45. Kopp W. How Western diet and lifestyle drive the pandemic of obesity and civilization diseases. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2019; 12: 2221-2236.
46. Kushwaha V., Rai P., Varshney S. et al. Sodium butyrate reduces endoplasmic reticulum stress by modulating CHOP and empowers favorable anti-inflammatory adipose tissue immune-metabolism in HFD fed mice model of obesity. *Food Chem (Oxf).* 2022; 4: 100079.
47. Lee C., Kim B.G., Kim J.H. et al. Sodium butyrate inhibits the NF-kappa B signaling pathway and histone deacetylation, and attenuates experimental colitis in an IL-10 independent manner. *Int. Immunopharmacol.* 2017; 51: 47-56.
48. Li J., Richards E.M., Handberg E.M. et al. Influence of Butyrate on Impaired Gene Expression in Colon from Patients with High Blood Pressure. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(3): 2650.
49. Li J., Zhao F., Wang Y. et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome.* 2017; 5: 14.
50. Li M.H., Liu X., Xie Y.L. et al. Sodium butyrate alleviates right ventricular hypertrophy in pulmonary arterial hypertension by inhibiting H19 and affecting the activation of let-7g-5p/IGF1 receptor/ERK. *Eur J Pharmacol.* 2024; 965: 176315.
51. Li Y., Song X., Dai L. et al. Mechanism of action of exercise regulating intestinal microflora to improve spontaneous hypertension in rats. *Biomol Biomed.* 2025; 25(3): 648-662.
52. Li Y., Wei B., Liu X. et al. Microglia, autonomic nervous system, immunity and hypertension: is there a link? *Pharmacol Res.* 2020; 155: 104451.
53. Li Y., Zhou E., Yu Y. et al. Butyrate attenuates cold-induced hypertension via gut microbiota and activation of brown adipose tissue. *Sci Total Environ.* 2024; 943: 173835.
54. Li Z. et al. Butyrate reduces appetite and activates brown adipose tissue via the gut-brain neural circuit. *Gut* 2018; 67: 1269-1279.
55. Liang Z., Dong Z., Guo M. et al. Trimethylamine N-oxide as a risk marker for ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *J Biochem Mol Toxicol.* 2019; 33(2): e22246.
56. Liu C., Sun Z., Shali S. et al. The gut microbiome and microbial metabolites in acute myocardial infarction. *J Genet Genomics.* 2022; 49: 569-578.
57. Liu C., Yu H., Xia H. et al. Butyrate attenuates sympathetic activation in rats with chronic heart failure by inhibiting microglial inflammation in the paraventricular nucleus. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2024; 56(12): 1823-1832.
58. Liu H., Chen X., Hu X. et al. Alterations in the gut microbiome and metabolism with coronary artery disease severity. *Microbiome.* 2019; 7: 68.
59. Liu L., Kaur G.I., Kumar A. et al. The Role of Gut Microbiota and Associated Compounds in Cardiovascular Health and its Therapeutic Implications. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2024; 22(3): 375-389.
60. Luo X., Han Z., Kong Q. et al. Clostridium butyricum Prevents Dysbiosis and the Rise in Blood Pressure in Spontaneously Hypertensive Rats. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(5): 4955.
61. Ma G., Pan B., Chen Y. et al. Trimethylamine N-oxide in atherogenesis: impairing endothelial self-repair capacity and enhancing monocyte adhesion. *Biosci Rep.* 2017; 37(2): BSR20160244.
62. Markle J.G., Frank D.N., Mortin-Toth S. et al. Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. *Science.* 2013; 339: 1084-1088.
63. Mastrangelo A., Robles-Vera I., Mananes D. et al. Imidazole propionate is a driver and therapeutic target in atherosclerosis. *Nature.* 2025; 645(8079): 254-261.
64. Meng G., Zhou X., Wang M. et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide activates the cardiac autonomic nervous system and facilitates ischemia induced ventricular arrhythmia via two different pathways. *EBioMedicine.* 2019; 44: 656-664.
65. Modrego J., Ortega-Hernández A., Goirigolzarri J. et al. Gut Microbiota and Derived Short-Chain Fatty Acids Are Linked to Evolution of Heart Failure Patients. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(18): 13892.
66. Mousavi Ghahfarrokhi S.S., Mohamadzadeh M., Samadi N. et al. Management of Cardiovascular Diseases by Short-Chain Fatty Acid Postbiotics. *Curr Nutr Rep.* 2024; 13(2): 294-313.
67. Murphy E.J., Rezoagli E., Major I. et al. β -glucan metabolic and immunomodulatory properties and potential for clinical application. *J Fungi (Basel).* 2020; 6(4): 356.
68. Naik S.S., Ramphall S., Rijal S. et al. Association of Gut Microbial Dysbiosis and Hypertension: A Systematic Review. *Cureus.* 2022; 14(10): e29927.
69. Oh H.Y.P., Visvalingam V., Wahl W. The PPAR-microbiota-metabolic organ trilogy to fine-tune physiology. *FASEB J.* 2019; 33: 9706-9730.
70. Olivo-Martinez Y., Bosch M., Badia J. et al. Modulation of the intestinal barrier integrity and repair by microbiota extracellular vesicles through the differential regulation of Trefoil Factor 3 in LS174T goblet cells. *Nutrients.* 2023; 15: 2437.
71. Onyszkiwicz M., Gawrys-Kopczynska M., Konopelski P. et al. Butyric acid, a gut bacteria metabolite, lowers arterial blood pressure via colon-vagus nerve signaling and GPR41/43 receptors. *Pflügers Archiv – Eur J Physiol.* 2019; 471: 1441-1453.
72. Palacios T., Vitetta L., Coulson S. et al. Targeting the intestinal microbiota to prevent type 2 diabetes and enhance the effect of metformin on glycaemia: a randomised controlled pilot study. *Nutrients.* 2020; 12: 2041.
73. Palmu J., Salosensaari A., Havulinna A.S. et al. Association between the gut microbiota and blood pressure in a population cohort of 6953 individuals. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9: e016641.
74. Parada Venegas D., De La Fuente M.K. et al. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Front Immunol.* 2019; 10: 277.
75. Patel M.K., Tanna B., Gupta H. et al. Physicochemical, scavenging and anti-proliferative analyses of polysaccharides extracted from psyllium (*Plantago ovata* Forssk) husk and seeds. *Int. J. Biol. Macromol.* 2019; 133: 190-201.
76. Peña-Ocaña B.A., Silva-Flores M., Shotaro T. Transplant of gut microbiota ameliorates metabolic and heart disorders in rats fed with a hypercaloric diet by modulating microbial metabolism and diversity. *Biomed Pharmacother.* 2024; 181: 117667.
77. Perez-Reytor D. et al. Use of Short-Chain Fatty Acids for the Recovery of the Intestinal Epithelial Barrier Affected by Bacterial Toxins. *Front. Physiol.* 2021; 12: 650313.
78. Powell-Wiley T.M., Poirier P., Burke L.E. et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2021; 143: e984-e1010.
79. Ramezani F., Pourghazi F., Eslami M. et al. Dietary fiber intake and all-cause and cause-specific mortality: An updated systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin. Nutr.* 2024; 43: 65-83.

80. Ritchie R.H., Abel E.D. Basic mechanisms of diabetic heart disease. *Circ Res.* 2020; 126: 1501-1525.
81. 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, doubleblind, placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2017; 9(4): 183-190. DOI: 10.15171/jcvtr.2017.32.
82. 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 Nov; 49(11): 886-891. DOI: 10.1055/s-0043-119089. Epub 2017 Sep 29. PMID: 28962046.
83. Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M., Simental-Mendía L.E. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res.* 2018 Sep; 135: 144-149. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.08.008. Epub 2018 Aug 9. PMID: 30099154.
84. San Diego L., Hogue T., Hampton-Marcell J. et al. Gut Butyrate Reduction in Blood Pressure Is Associated with Other Vegetables, Whole Fruit, Total Grains, and Sodium Intake. *Nutrients.* 2025; 17(8): 1392.
85. Sarlak Z., Naderi N., Amidi B., Ghorbanzadeh V. Sodium Butyrate, A Gut Microbiota Derived Metabolite in Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: A Review. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2025; 23(1): 1-10.
86. Seefeldt J.M., Homilicus C., Hansen J. et al. Short-Chain Fatty Acid Butyrate Is an Inotropic Agent With Vasorelaxant and Cardioprotective Properties. *J Am Heart Assoc.* 2024; 13(9): e033744.
87. Seethaler B., Nguyen N.K., Basrai M. et al. Short-chain fatty acids are key mediators of the favorable effects of the Mediterranean diet on intestinal barrier integrity: data from the randomized controlled LIBRE trial. *Am J Clin Nutr.* 2022; 116(4): 928-942.
88. Severino A., Tohumcu E., Tamai L. et al. The microbiome-driven impact of western diet in the development of noncommunicable chronic disorders. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2024; 72: 101923.
89. Shahtaghi N.R., Soni B., Bakrey H. et al. Beta-Hydroxybutyrate: A Supplemental Molecule for Various Diseases. *Curr Drug Targets.* 2024; 25(14): 919-933.
90. Shi L., Duan Y., Fang N. et al. Lactobacillus gasseri prevents ibrutinib-associated atrial fibrillation through butyrate. *Europace.* 2025; 27(2): eua018.
91. Singh V., Lee G., Son H. et al. Butyrate producers, «The Sentinel of Gut»: Their intestinal significance with and beyond butyrate, and prospective use as microbial therapeutics. *Front. Microbiol.* 2023; 13: 1103836.
92. Snelson M., Muralitharan R., Liu C.F. et al. Gut-Heart Axis: The Role of Gut Microbiota and Metabolites in Heart Failure. *Circ Res.* 2025; 136(11): 1382-1406.
93. Sofi F., Casini A. Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease: new therapeutic option around the corner? *World J Gastroenterol.* 2014; 20(23): 7339-7346.
94. Sto K., Valeur J., Ueland T. et al. Fecal level of butyric acid, a microbiome-derived metabolite, is increased in patients with severe carotid atherosclerosis. *Sci Rep.* 2022; 12(1): 22378.
95. Strain W.D., Paldanius P.M. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc Diabetol.* 2018; 17: 57.
96. Stump M., Mukohda M., Hu C. et al. PPAR γ regulation in hypertension and metabolic syndrome. *Curr. Hypertens. Rep.* 2015; 17: 89.
97. Sukkar A.H., Lett A.M., Frost G. et al. Regulation of energy expenditure and substrate oxidation by short-chain fatty acids. *J Endocrinol.* 2019; 242(2): R1-R8.
98. Svingen G.F.T., Zuo H., Ueland P.M. et al. Increased plasma trimethylamine-N-oxide is associated with incident atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2018; 267: 100-106.
99. Tain Y.L., Hou C.Y., Chang-Chien G.P. et al. Reprogramming Effects of Postbiotic Butyrate and Propionate on Maternal High-Fructose Diet-Induced Offspring Hypertension. *Nutrients.* 2023; 15(7): 1682.
100. Talmor-Barkan Y., Bar N., Shaul A.A. et al. Metabolomic and microbiome profiling reveals personalized risk factors for coronary artery disease. *Nat Med.* 2022; 28: 295-302.
101. Tilves C., Yeh H.C., Maruthur N. et al. Increases in Circulating and Fecal Butyrate are Associated With Reduced Blood Pressure and Hypertension: Results From the SPIRIT Trial. *J Am Heart Assoc.* 2022; 11(13): e024763.
102. Ullah R., Rauf N., Nabi G. et al. Role of nutrition in the pathogenesis and prevention of non-alcoholic fatty liver disease: recent updates. *Int J Biol Sci.* 2019; 15(2): 265-276.
103. Verhaar B.J.H., Collard D., Prodan A. et al. Associations between gut microbiota, faecal short-chain fatty acids, and blood pressure across ethnic groups: the HELIUS study. *Eur Heart J.* 2020; 41: 4259-4267.
104. Verhaar B.J.H., Wijdeveld M., Wortelboer K. et al. Effects of Oral Butyrate on Blood Pressure in Patients With Hypertension: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Hypertension.* 2024; 81(10): 2124-2136.
105. Wang C., Liu Z., Zhou T. et al. Gut microbiota-derived butyric acid regulates calcific aortic valve disease pathogenesis by modulating GAPDH lactylation and butyrylation. *Imeta.* 2025; 4(4): e70048.
106. Wang C., Xu W., Jiang S. et al. β -Hydroxybutyrate Facilitates Postinfarction Cardiac Repair via Targeting PHD2. *Circ Res.* 2025; 136(7): 704-718.
107. Wang F.X., Wei N., Dai S.Y. Beyond energy metabolism: ketogenic diet and β -hydroxybutyrate protect against intestinal ischemia-reperfusion injury through anti-inflammatory and barrier-preserving effects. *Biochem Biophys Res Commun.* 2025; 776: 152227.
108. Wang J., Chen J., Li L. et al. Clostridium butyricum and Bifidobacterium pseudolongum Attenuate the Development of Cardiac Fibrosis in Mice. *Microbiol Spectr.* 2022; 10(6): e0252422.
109. Wang Y., Wang H., Howard A.G. et al. Gut microbiota and host plasma metabolites in association with blood pressure in Chinese adults. *Hypertension.* 2021; 77: 706-717.
110. Wang Y., Xu Y., Yang M. et al. Butyrate mitigates TNF- α -induced attachment of monocytes to endothelial cells. *J Bioenerg. Biomembr.* 2020; 52: 247-256.
111. Wei H., Yu C., Zhang C. et al. Butyrate ameliorates chronic alcoholic central nervous damage by suppressing microglia-mediated neuroinflammation and modulating the microbiome-gut-brain axis. *Biomed Pharmacother.* 2023; 160: 114308.
112. Wilck N., Matus M.G., Kearney S.M. et al. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease. *Nature.* 2017; 551: 585-589.
113. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 380: 347-357.
114. Xiao Y., Guo Z., Li Z. et al. Role and mechanism of action of butyrate in atherosclerotic diseases: A review. *J. Appl. Microbiol.* 2020; 131: 543-552.
115. Xu Q., Liu X., Wang Z. et al. Recent advancements and comprehensive analyses of butyric acid in cardiovascular diseases. *Front. Cardiovasc. Med.* 2025; 12: 1608658.
116. Xu H., Wang X., Song S., Zhang L. Efficacy of sodium butyrate in improving nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of preclinical studies. *Medicine (Baltimore).* 2025 Apr 11; 104(15): e42101.
117. Yan Q., Gu Y., Li X. et al. Alterations of the gut microbiome in hypertension. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017; 7: 381.

118. Yang H., Jiang Z., Yang Y. et al. Faecalibacterium prausnitzii as a Potential Antiatherosclerotic Microbe. *Cell Communication and Signaling*. 2024; 22(1): 54.
119. Yang T., Magee K.L., Colon-Perez L.M. et al. Impaired butyrate absorption in the proximal colon, low serum butyrate and diminished central effects of butyrate on blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Acta Physiol*. 2019; 226: e13256.
120. Yao W., Gong Y., Li L. et al. The effects of dietary fibers from rice bran and wheat bran on gut microbiota: an overview. *Food Chem X*. 2022; 13: 100252.
121. Zhang J., Wen C., Zhang H. et al. Review of isolation, structural properties, chain conformation, and bioactivities of psyllium polysaccharides. *Int. J. Biol. Macromol*. 2019; 139: 409-420.
122. Zhang L., Deng M., Lu A. et al. Sodium butyrate attenuates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy by inhibiting COX2/PGE2 pathway via a HDAC5/HDAC6-dependent mechanism. *J Cell Mol Med*. 2019; 23: 8139-8150.
123. Zhang P., Su Y., Cheng Y. Butyrate protects against myocardial ischemia injury and cardiomyocyte pyroptosis by inhibiting MALT1-mediated Nrf2 ubiquitination and degradation. *J Mol Histol*. 2025; 56(4): 261.
124. Zhang Y., Wei Y., Han X. et al. Faecalibacterium prausnitzii prevents age-related heart failure by suppressing ferroptosis in cardiomyocytes through butyrate-mediated LCN2 regulation. *Gut Microbes*. 2025; 17(1): 2505119.
125. Zhang Y., Zhang S., Li B. et al. Gut microbiota dysbiosis promotes age-related atrial fibrillation by lipopolysaccharide and glucose-induced activation of NLRP3-inflammasome. *Cardiovasc Res*. 2022; 118: 785-797.
126. Zhao X., Liu S., Wang X. et al. Diabetic cardiomyopathy: clinical phenotype and practice. *Front Endocrinol*. 2022; 13: 1032268.
127. Zhou J., Zhang H., Huo P. et al. The association between circulating short-chain fatty acids and blood pressure in Chinese elderly population. *Sci Rep*. 2024; 14(1): 27062.
128. Zhou X., Jin M., Liu L. et al. Trimethylamine N-oxide and cardiovascular outcomes in patients with chronic heart failure after myocardial infarction. *ESC Heart Fail*. 2020; 7(1): 188-193.
129. Zuo K., Fang C., Liu Z. et al. Commensal microbe-derived SCFA alleviates atrial fibrillation via GPR43/NLRP3 signaling. *Int J Biol Sci*. 2022; 18: 4219-4232.

Сдано в набор 14.10.2025
Подписано в печать 24.10.2025
Формат 60×90^{1/16}. Бумага мелованная, 115 г
Гарнитура FreeSet. Печать офсетная
Тираж 7000 экз. Заказ ДФ694

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

