

# Естественные метаболиты нормальной микрофлоры ТОЛСТОЙ КИШКИ

Возможности клинического применения

---



**КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА,  
ОЖИРЕНИЕ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ**



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



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

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

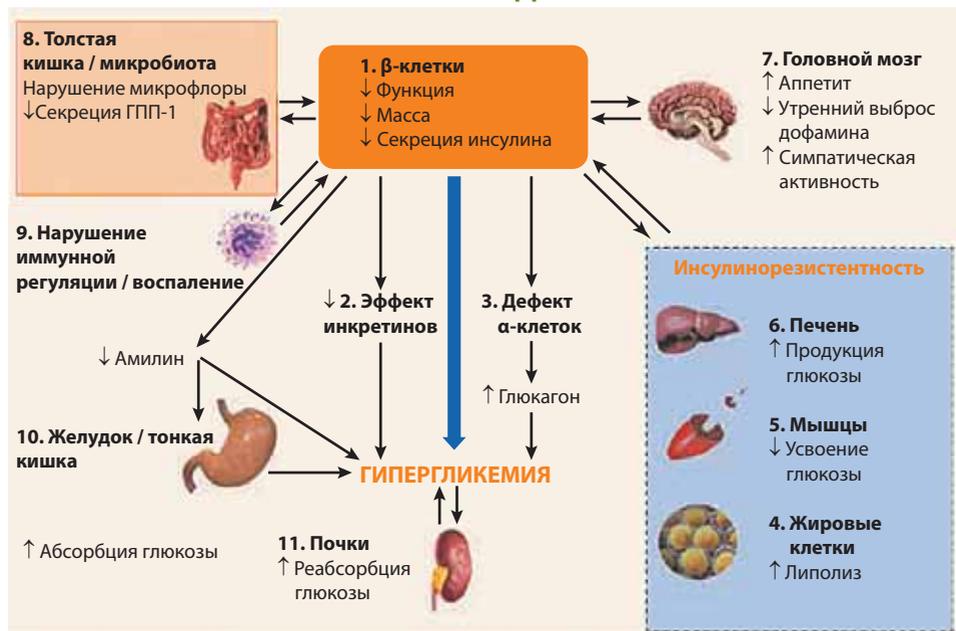
Нарушения кишечной микробиоты при сахарном диабете 2-го типа (СД2 типа) и ожирении приводят к снижению секреции кишечных инкретинов и развитию резистентности к рецепторам ГПП-1 и 2, что во многом обуславливает последующее нарушение передачи сигнала через блуждающий нерв, инсулинового ответа и способствует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

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

## ИЗМЕНЕНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ, ИМЕЮЩИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОГНОЗ И/ЛИ СВЯЗАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ / САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА<sup>2</sup>

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

### ПАТОГЕНЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА<sup>1</sup>



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

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

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

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

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

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



## ЧТО ТАКОЕ ЕСТЕСТВЕННЫЕ МЕТАБОЛИТЫ МИКРОБИОТЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ?

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

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

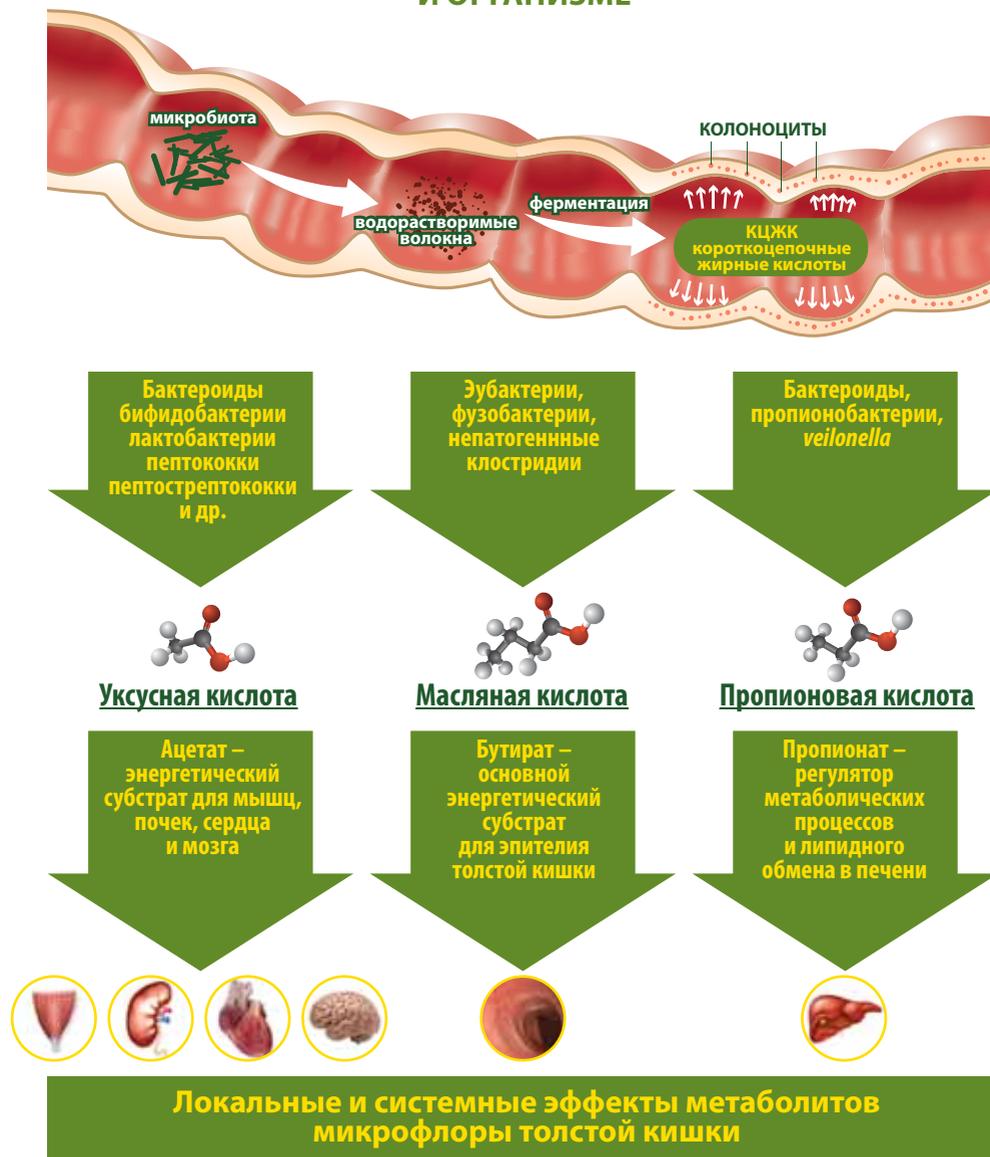
Каждая КЦЖК продуцируется анаэробными бактериями определенного вида. Так, уксусную кислоту в основном образуют бифидо- и лактобактерии, а масляную – полезные представители других видов: эубактерии, пептококки, фузобактерии и непатогенные клостридии.

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

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

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

### ОБРАЗОВАНИЕ И МЕТАБОЛИЗМ КЦЖК В ТОЛСТОЙ КИШКЕ И ОРГАНИЗМЕ<sup>3</sup>



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



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

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

### ОСНОВНЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ В ПОДДЕРЖАНИИ ГОМЕОСТАЗА ТОЛСТОЙ КИШКИ<sup>4</sup>



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



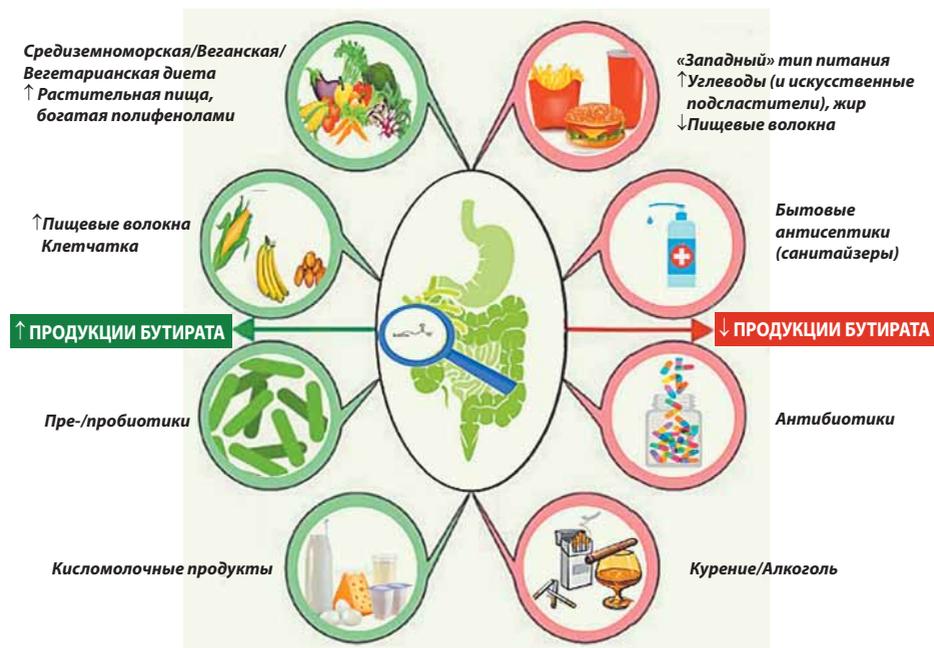
## ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ, ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

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

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



## ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ СТИМУЛЯЦИИ/ ПОДАВЛЕНИЮ ПРОДУКЦИИ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТОЙ



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

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



## ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ, ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

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

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

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

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

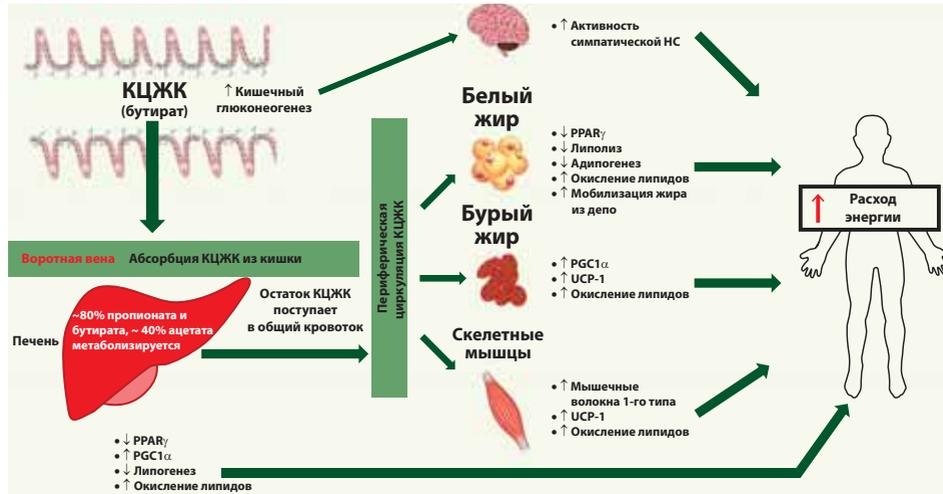
**Закофальк NMX применяется у взрослых по 2-4 таблетки в день до еды.** Таблетки рекомендуется принимать не разжевывая. Длительность приема составляет не менее 30 дней. В зависимости от исходного уровня дефицита масляной кислоты и инулина возможно уменьшение количества принимаемых таблеток до 1-2 в день.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

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



## МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА КАК РЕГУЛЯТОР МАССЫ ТЕЛА: ВЛИЯНИЕ НА РАСХОД ЭНЕРГИИ

### ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИТОВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НА ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН<sup>6</sup>



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

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

<sup>6</sup> 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).



## МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА КАК РЕГУЛЯТОР МАССЫ ТЕЛА: АКТИВАЦИЯ ФУНКЦИИ МИТОХОНДРИЙ

### МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА ВОССТАНАВЛИВАЕТ ФУНКЦИЮ МИТОХОНДРИЙ ПРИ ОЖИРЕНИИ<sup>7</sup>



Исследования показали, что бутират уменьшает накопление липидов путем регуляции функции митохондрий печени, улучшая их способность использовать жир в качестве метаболического топлива. Бутират может стимулировать окислительное фосфорилирование митохондрий в белой жировой ткани посредством активации бета3-адренорецепторов, связанной с гиперацетилизацией 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<sup>7</sup>.

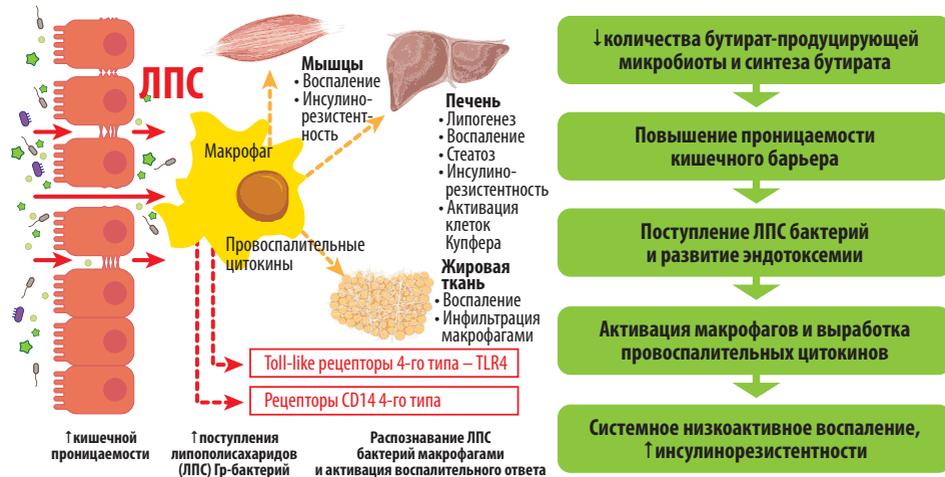
<sup>7</sup> Jia Y., Hong J., Li H., Hu Y., Jia L., Cai D. et al. Butyrate stimulates adipose lipolysis and mitochondrial oxidative phosphorylation through histone hyperacetylation-associated beta3 -adrenergic receptor activation in high-fat diet-induced obese mice. Exp Physiol. 2017; 102: 273-281.





## ВЛИЯНИЕ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ НА СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

### ПОВЫШЕНИЕ КИШЕЧНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА И ОЖИРЕНИИ КОРРЕЛИРУЕТ С ДИСГЛИКЕМИЕЙ И СИСТЕМНЫМ ВОСПАЛЕНИЕМ<sup>11</sup>



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

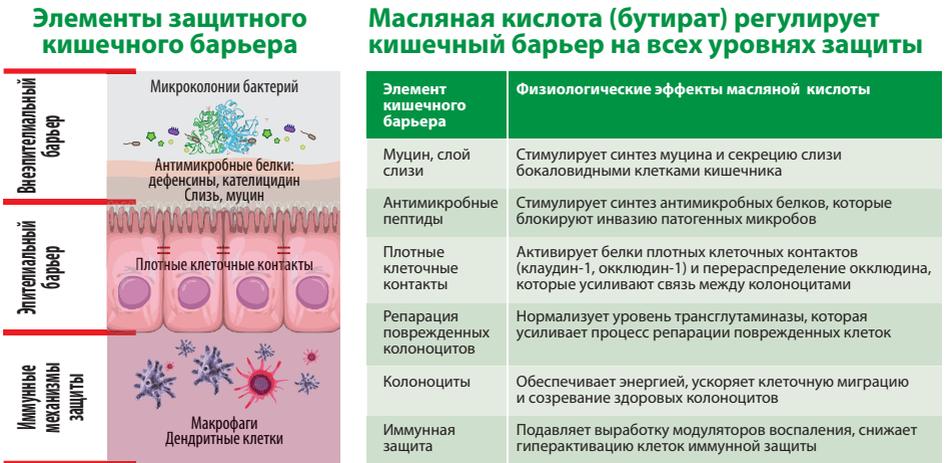
Эффекты бутирата в отношении регуляции кишечной проницаемости хорошо изучены в целом ряде исследований. **Бутират усиливает кишечный эпителиальный барьер** значительным увеличением содержания белков плотных кишечных контактов, включая клаудин-2, окклюдин, цингулин и zonula occludens (ZO-1, ZO-2) в кишечном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

<sup>11</sup> Chassaing B, Raja S.M., Lewis J.D. et al. Colonic microbiota encroachment correlates with dysglycemia in humans. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2017; 4(2): 205-221.



## ВЛИЯНИЕ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ НА КИШЕЧНУЮ ПРОНИЦАЕМОСТЬ

### МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ РЕГУЛИРУЕТ БАРЬЕРНУЮ ФУНКЦИЮ КИШЕЧНИКА И ВОССТАНАВЛИВАЕТ НОРМАЛЬНУЮ КИШЕЧНУЮ ПРОНИЦАЕМОСТЬ<sup>12</sup>



**Масляная кислота физиологически ремоделирует нарушенную проницаемость кишечника и снижает системное воспаление, уменьшая тем самым и инсулинорезистентность.** Прием комбинации бутирата и инулина в течение 45 дней дополнительно к пероральной сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 типа приводил к достоверному снижению показателей системного воспаления, оксидативного стресса и уровня провоспалительного цитокина TNF-α по сравнению с плацебо<sup>13</sup>.

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

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.

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

<sup>13</sup> Neda Roshanravan et al. The effects of sodium butyrate and inulin supplementation on angiotensin signaling pathway via promotion of Akkermansia muciniphila abundance in type 2 diabetes; A randomized, double blind, placebo-controlled trial // J. Cardiovasc Thorac Res, 2017; 9(4): 183-190.

<sup>14</sup> Cleophas M. et al. Effects of oral butyrate supplementation on inflammatory potential of circulating peripheral blood mononuclear cells in healthy and obese males. Sci Rep. 2019; 9: 775.



## МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА ВОССТАНАВЛИВАЕТ КИШЕЧНУЮ ПРОНИЦАЕМОСТЬ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ИНСУЛИНУ

### БУТИРАТ ВОССТАНАВЛИВАЕТ МУЦИНОВЫЙ СЛОЙ СЛИЗИСТОЙ КИШЕЧНИКА<sup>15</sup>



На моделях синдрома повышенной кишечной проницаемости было показано, что прием масляной кислоты приводил к восстановлению муцинового слизистого барьера, плотных кишечных контактов и других факторов кишечной эпителиальной защиты. В результате снижались уровень ЛПС, системного воспаления и инсулинорезистентности<sup>15</sup>.

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<sup>16</sup>.

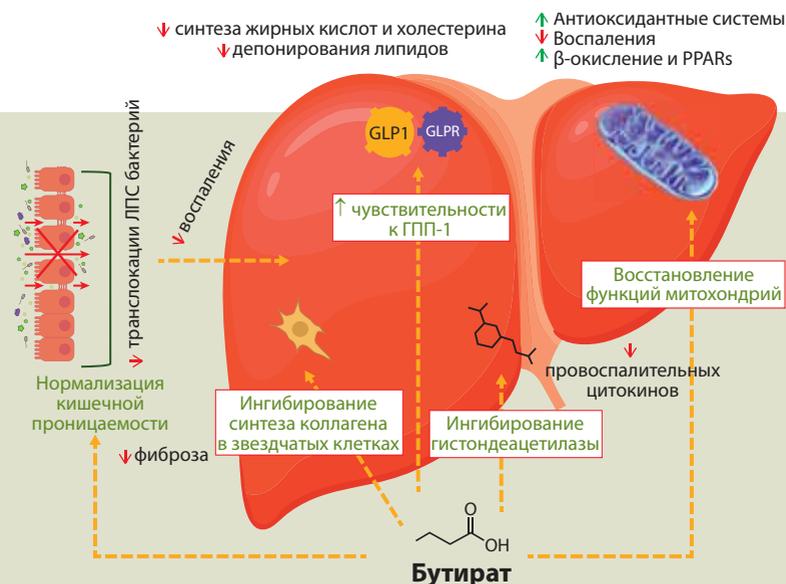
<sup>15</sup> Gonzalez et al. Sodium butyrate ameliorates insulin resistance and renal failure in CKD rats by modulating intestinal permeability and mucin expression Nephrol Dial Transplant. 2019; 34: 783-794.

<sup>16</sup> Pohl K., Moodley P., Dhanda A. The effect of increasing intestinal short-chain fatty acid concentration on gut permeability and liver injury in the context of liver disease: A systematic review. J Gastroenterol Hepatol. 2022 May 25.



## МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА ПРЕДОТВРАЩАЕТ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ НАЖБП

### МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ ПРИ НАЖБП И НАСГ<sup>30</sup>



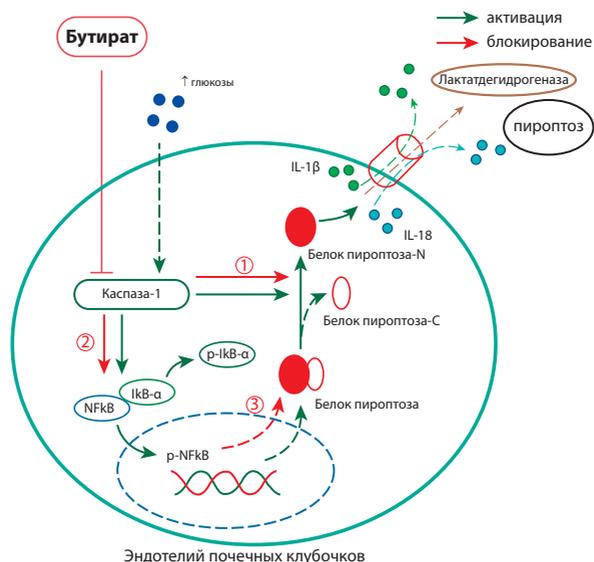
Протективное действие бутирата в отношении развития и прогрессирования НАЖБП и НАСГ и поддержания печеночного гомеостаза продемонстрировано целым рядом исследований, на животных моделях. Показано, что бутират активирует печеночную экспрессию рецепторов глюкагоноподобного пептида (GLP-1R) путем ингибирования гистондеацетилазы 2 (HDAC2), что улучшает печеночную чувствительность к ГПП-1 и предотвращает прогрессирование НАЖБП<sup>17</sup>. Еще одной возможной мишенью бутирата являются митохондрии гепатоцитов, путем активации окисления жирных кислот, уменьшающего накопление жира и подавления воспаления – снижение провоспалительных факторов (MCP-1, ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИФН-гамма) и увеличение противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10)<sup>18</sup>.

<sup>17</sup> Zhou D., Pan Q., Xin F.Z., Zhang R.N., He C.X., Chen G.Y., Liu C., Chen Y.W., Fan J.G. Sodium butyrate attenuates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice by improving gut microbiota and gastrointestinal barrier. World J. Gastroenterol. 2017; 23: 60-75.

<sup>18</sup> 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.



## МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА СНИЖАЕТ ПОВРЕЖДЕНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ ПОЧЕЧНЫХ КЛУБОЧКОВ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ<sup>19</sup>



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

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

При сахарном диабете системное низкоактивное воспаление индуцирует патологический пироптоз клеток. В клиническом исследовании с участием пациентов с СД2 типа пероральный прием комбинации масляной кислоты и инулина подавлял индуцированный воспалением пироптоз клеток в сравнении с плацебо<sup>20</sup>.

<sup>19</sup> Gu J. et al. Sodium butyrate alleviates high-glucose-induced renal glomerular endothelial cells damage via inhibiting pyroptosis. Int Immunopharmacol. 2019 Oct; 75: 105832.

<sup>20</sup> Roshanravan N. Effects of oral butyrate and inulin supplementation on inflammation-induced pyroptosis pathway in type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Cytokine. 2020 Jul; 131: 155101.

Хронические циркуляторные расстройства на фоне СД2 типа и ожирения ассоциированы с ишемическим поражением толстой кишки. По данным проф. Мкртумяна А.М. и Звенигородской Л.А., микроишемический колит встречается у 54% пациентов с СД<sup>1</sup>. К сожалению, у больных СД2 типа эти изменения в большинстве случаев остаются незамеченными, не проводится своевременная диагностика и лечение этого заболевания. При этом микроишемия слизистой толстой кишки также вносит свой вклад в прогрессирование метаболических нарушений, вследствие нарушения выработки инкретинов.

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

## МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА – ОСНОВНОЙ ИСТОЧНИК ЭНЕРГИИ ДЛЯ КОЛОНОЦИТА<sup>21</sup>



Пожилые пациенты с ишемическим колитом принимали Закофальк 3 таблетки в сутки в течение 4-12 недель в составе комплексной терапии, включавшей гипотензивные, сахароснижающие, антиаритмические препараты и статины. На фоне терапии все больные отметили снижение выраженности болевого абдоминального синдрома, вздутия живота, снижение тенезмов, уменьшение примеси слизи и крови в стуле, нормализацию стула, по данным колоноскопии – улучшение эндоскопической картины<sup>22</sup>.

<sup>21</sup> Ардатская М.Д. Масляная кислота и инулин в клинической практике: теорет. аспекты и возможности клинич. применения. – М.: Прима Принт, 2016.

<sup>22</sup> 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.



Сахарный диабет и ожирение (ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>) являются факторами риска развития колоректального рака (КРР) с относительным риском – 1,3. Недавние исследования демонстрируют низкий уровень бутират-продуцирующих бактерий у больных с КРР и предраковыми заболеваниями толстой кишки. При этом показано, что бутират превосходит ацетат и пропионат в ингибировании роста опухолевых клеток<sup>23</sup>.

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

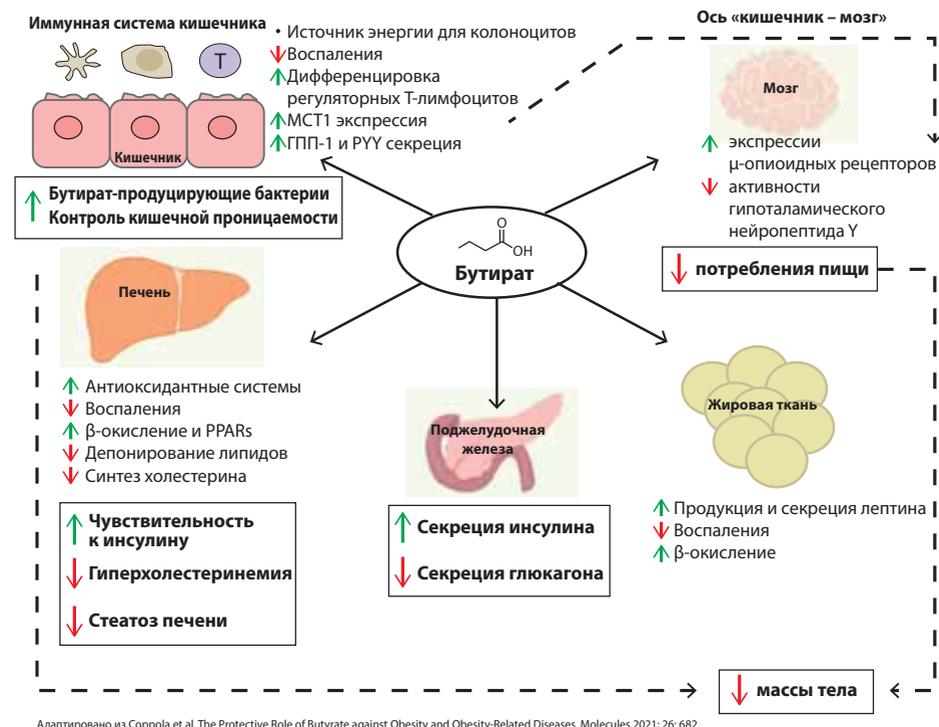
## АНТИКАНЦЕРОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ (SABIT H., 2019)<sup>24</sup>



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

<sup>23</sup> Sánchez-Alcoholado L. et al. The Role of the Gut Microbiome in Colorectal Cancer Development and Therapy Response. *Cancers (Basel)*. 2020 May 29; 12(6): 1406.

<sup>24</sup> Sabit H., Cevik E., Tombuloglu H. Colorectal cancer: The epigenetic role of microbiome. *World J. Clin. Cases*. 2019; 7(22): 3683-3697.



Адаптировано из Coppola et al. The Protective Role of Butyrate against Obesity and Obesity-Related Diseases. *Molecules* 2021; 26: 682.

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

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

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



## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИНУЛИНА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА



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

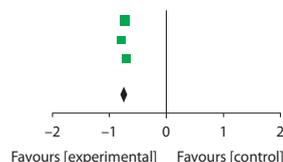
В состав Закофалька входит инулин, позитивное действие которого при СД2 типа заключается не только в повышении синтеза эндогенной масляной кислоты. Согласно данным метаанализа и систематического обзора 2019 года, добавление инулина к сахароснижающим препаратам улучшает углеводный обмен и уменьшает инсулинорезистентность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

### РЕЗУЛЬТАТЫ СИСТЕМАТИЧЕСКОГО ОБЗОРА И МЕТААНАЛИЗА ПО ВЛИЯНИЮ ИНУЛИНА НА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С СД2 ТИПА И ОЖИРЕНИЕМ<sup>25</sup>

↓ 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]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>78</b>			<b>72</b>	<b>100.0%</b>	<b>-0.74</b>	<b>[-0.79, -0.69]</b>

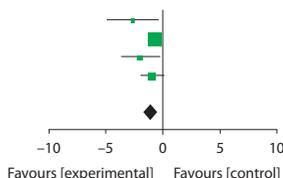
Heterogeneity:  $\tau^2 = 0.00$ ;  $\chi^2 = 4.30$ ,  $df = 2$  ( $P = 0.12$ );  $I^2 = 53\%$   
Test for overall effect:  $Z = 27.92$  ( $P < 0.00001$ )



↓ НОМА-индекса

Asemi 2016	-0.73	3.96	25	1.82	4.09	26	7.2%	-2.55	[-4.76, -0.34]
Cai 2018	-0.32	0.163	49	0.33	0.133	50	57.2%	-0.65	[-0.71, -0.59]
Tajadadi-Ebrahimi 2014	-1.5	2.7	27	0.4	3.5	27	11.6%	-1.90	[-3.57, -0.23]
Tajadadi-Ebrahimi 2017	0.01	1.8	30	0.9	2.1	30	24.0%	-0.89	[-1.88, -0.10]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>131</b>			<b>133</b>	<b>100.0%</b>	<b>-0.99</b>	<b>[-1.62, -0.35]</b>

Heterogeneity:  $\tau^2 = 0.18$ ;  $\chi^2 = 5.21$ ,  $df = 3$  ( $P = 0.16$ );  $I^2 = 42\%$   
Test for overall effect:  $Z = 3.06$  ( $P < 0.002$ )



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

Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании<sup>26</sup> 60 пациентов с СД 2-го типа в дополнение к сахароснижающим препаратам получали:

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

2-я группа: инулин + плацебо

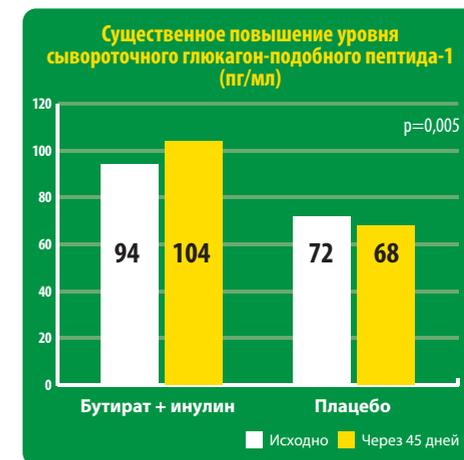
3-я группа: бутират + инулин

4-я группа: плацебо.

Курс лечения составил 45 дней.

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

### ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ БУТИРАТ + ИНУЛИН НА ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА<sup>26</sup>



<sup>25</sup> Rao M. et al. Effect of Inulin-Type Carbohydrates on Insulin Resistance in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Diabetes Res. 2019 Aug 27; 2019: 5101423.

<sup>26</sup> Roshanravan N. et al. Effect of Butyrate and Inulin Supplementation on Glycemic Status, Lipid Profile and Glucagon-Like Peptide 1 Level in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Horm Metab Res. 2017 Nov; 49(11): 886-891. doi: 10.1055/s-0043-119089.



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

Прием бутирата в комбинации с инулином был эффективен и в улучшении показателей абдоминально-висцерального ожирения: получено достоверное уменьшение окружности талии и уменьшение соотношения талии и бедер. Полученные данные подтвердили влияние масляной кислоты на повышение расхода энергии и увеличение мобилизации жира у пациентов с ожирением.

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

### ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ БУТИРАТ + ИНУЛИН НА АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ (ПОКАЗАТЕЛИ АБДОМИНАЛЬНО-ВИСЦЕРАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ)<sup>26</sup>



<sup>26</sup> Roshanravan N. et al. Effect of Butyrate and Inulin Supplementation on Glycemic Status, Lipid Profile and Glucagon-Like Peptide 1 Level in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Horm Metab Res. 2017 Nov; 49(11): 886-891. doi: 10.1055/s-0043-119089.

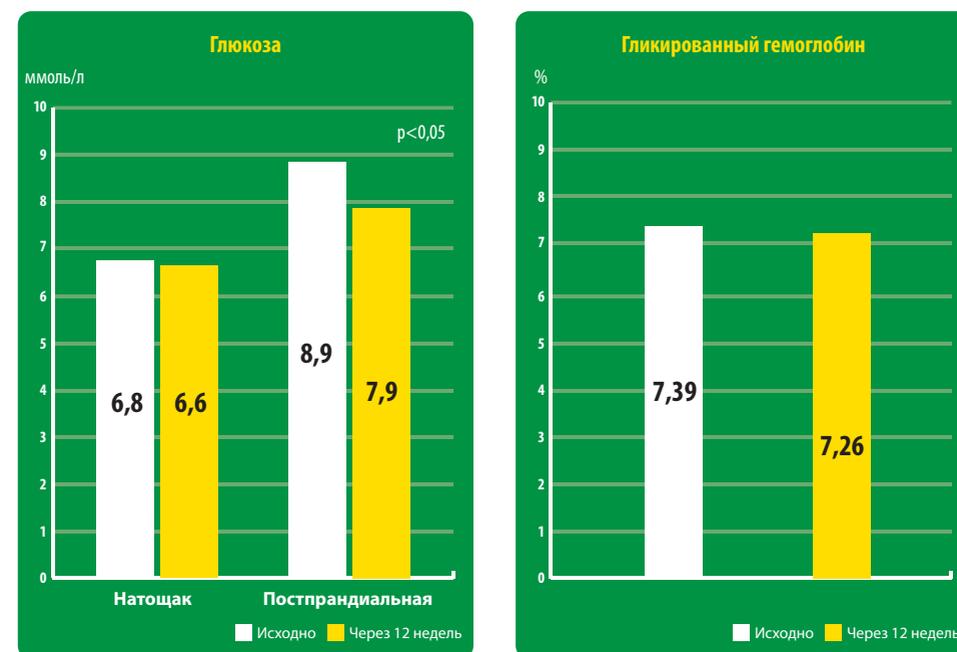


## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗАКОФАЛЬКА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

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

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

### ВЛИЯНИЕ ЗАКОФАЛЬКА НА СОСТОЯНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С СД2 ТИПА<sup>1</sup>



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

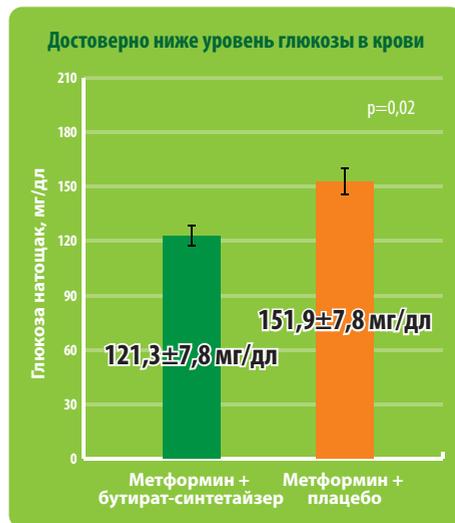
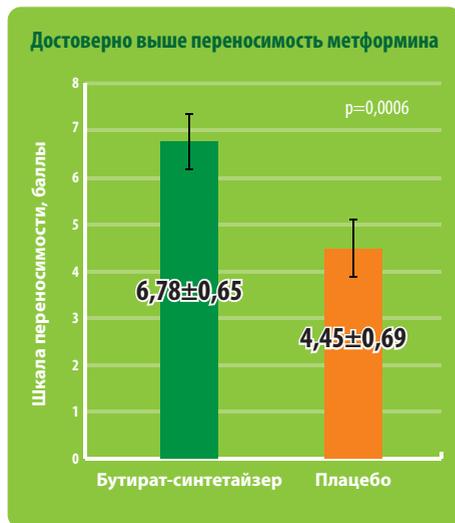


## МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА МИНИМИЗИРУЕТ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕТФОРМИНА

По данным исследований, 88% пациентов отмечают плохую переносимость метформина, связанную с развитием гастроинтестинальных симптомов (диарея, тошнота, боль в животе, вздутие), а около 5% пациентов прекращают прием метформина из-за плохой переносимости<sup>27</sup>. Одним из эффективных подходов к повышению переносимости и снижению побочных эффектов является «репрофилирование» микрофлоры на производство бутирата, стимулируя рост бутират-продуцентов и/или увеличивая его концентрацию в просвете толстой кишки.

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

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОБАВЛЕНИЯ БУТИРАТ-СИНТЕТАЙЗЕРОВ К МЕТФОРМИНУ<sup>28</sup>



<sup>27</sup> Florez H., Luo J., Castillo-Florez S. et al. Impact of metformin-induced gastrointestinal symptoms on quality of life and adherence in patients with type 2 diabetes. Postgrad Med. 2010; 122: 112-120.

<sup>28</sup> Jeffrey H. Burton et al. Addition of a Gastrointestinal Microbiome Modulator to Metformin Improves Metformin Tolerance and Fasting Glucose Levels. Journal of Diabetes Science and Technology 2015, Vol. 9(4) 808-814.



## МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА БЫСТРЕЕ СНИЖАЕТ ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА

### СНИЖЕНИЕ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА НА ФОНЕ ПРИЕМА БУТИРАТА ИЛИ ПЛАЦЕБО В ТЕЧЕНИЕ 6 МЕСЯЦЕВ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ<sup>29</sup>



В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании<sup>29</sup> приняли участие пациенты 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% ( $p<0,01$ ).

По данным метагеномного секвенирования микрофлоры кишечника, 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.

<sup>29</sup> 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).



## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ



## СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ СНИЖЕНИЯ ВЕСА: РОЛЬ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ

### МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА УМЕНЬШАЕТ АБДОМИНАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ, АППЕТИТ<sup>29</sup>

↓ ОКРУЖНОСТИ ТАЛИИ	-5,07 см (95% ДИ: от -7,68 до -2,46 см; p<0,001)
↓ УРОВНЯ ГРЕЛИНА	-47,89 µg/mL (95% ДИ: от -91,8 до -3,98 µg/mL; p<0,001)
НОМА-индекс	-1,14 (95% ДИ: от -2,13 до -0,15; p<0,02)
↓ УРОВНЯ ИНСУЛИНА	-5,41 µU/mL (95% ДИ: от -10,49 до -0,34 µU/mL; p<0,03)
↓ ЭКСПРЕССИИ МИКРО-РНК	- 2,17 (p<0,001)
↓ ИЛ-6	-5,41 pg/mL (p<0,001)

↓ **в сравнении с плацебо**

Данное исследование клинически подтвердило полученные ранее в экспериментальных работах механизмы действия масляной кислоты при ожирении:

- липолитическое действие (уменьшение окружности талии);
- 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 (снижение экспрессии микро-РНК, провоспалительных цитокинов).

Данные механизмы бутирата клинически реализуются в снижении ИМТ, уменьшении окружности талии (абдоминального ожирения), коррекции инсулинорезистентности.

<sup>29</sup> 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).

### СОЗДАТЬ ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ БАЛАНС<sup>30</sup>

Снизить  
потребление  
калорий



гипокалорийная  
диета, уменьшение  
объема порций  
пищи

↓ аппетита –  
меньше  
потребление  
энергии

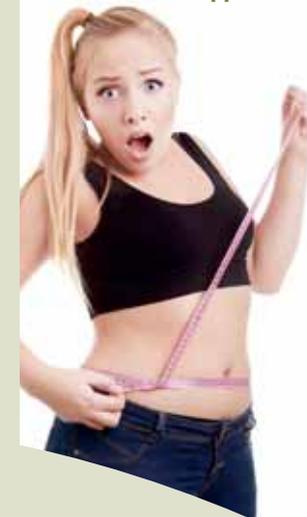
Повысить  
расход энергии



длительные  
аэробные  
упражнения  
(ходьба, легкий бег,  
плавание, лыжи)

↑ расхода энергии  
митохондриями  
в жировой ткани,  
печени  
и скелетных  
мышцах  
Мобилизация жира  
из депо, липолиз

Самоконтроль  
поведения



предотвращение  
обратного набора  
массы тела («снизить  
вес легче, чем его  
удержать»)

Контроль  
аппетита – легче  
поддерживать  
снижение веса

### Масляная кислота и инулин (Закофальк)

<sup>30</sup> 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.



## ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНАЦИИ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ И ИНУЛИНА (ЗАКОФАЛЬК) В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ И АССОЦИИРОВАННЫХ С НИМ ЗАБОЛЕВАНИЙ<sup>30</sup>

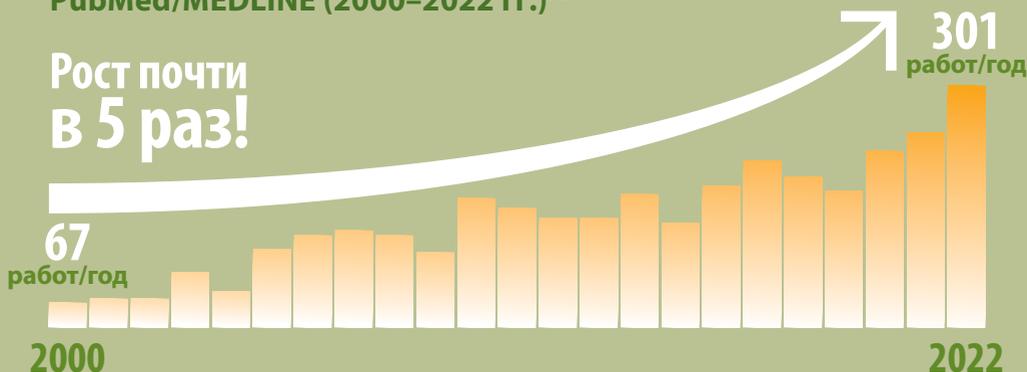
Пациенты	Механизм действия	Терапевтические эффекты	Дозы и длительность курса
Ожирение	↑ липолиза; ↓ аппетита/ ↑ чувства сытости; восстановление нормальной кишечной проницаемости; ↓ воспаления; ↓ инсулинорезистентности	↓ веса (ИМТ); улучшение показателей абдоминально-висцерального ожирения; улучшение 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, PYY); восстановление нормальной кишечной проницаемости; ↓ воспаления	Нормализация или улучшение гликемии, (глюкоза натощак и постпрандиальная, 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	«Перефилирование» 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

<sup>30</sup> 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.

# ВЫСОКИЙ НАУЧНЫЙ ИНТЕРЕС В МИРЕ К ИЗУЧЕНИЮ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Динамика количества научных работ по изучению роли масляной кислоты при сахарном диабете в текстовой библиографической базе данных PubMed/MEDLINE (2000–2022 гг.)<sup>30</sup>



## ЗАКОФАЛЬК® NMX – комбинированный препарат масляной кислоты и инулина



Масляная кислота

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



Инулин

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



NMX™

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

**В комплексной терапии метаболического синдрома для восполнения дефицита масляной кислоты (бутирата) и восстановления баланса кишечной микрофлоры: Закофальк по 1 таблетке 3-4 раза в день, курс 2 месяца, затем 1-2 таблетки в день длительно<sup>31</sup>. Принимать до еды, не разжевывая**



<sup>31</sup> Ахмедов В.А., Гаус О.В. Кишечная микробиота и риск развития ожирения и неалкогольной жировой болезни печени. – М., Прима Принт, 2020.

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