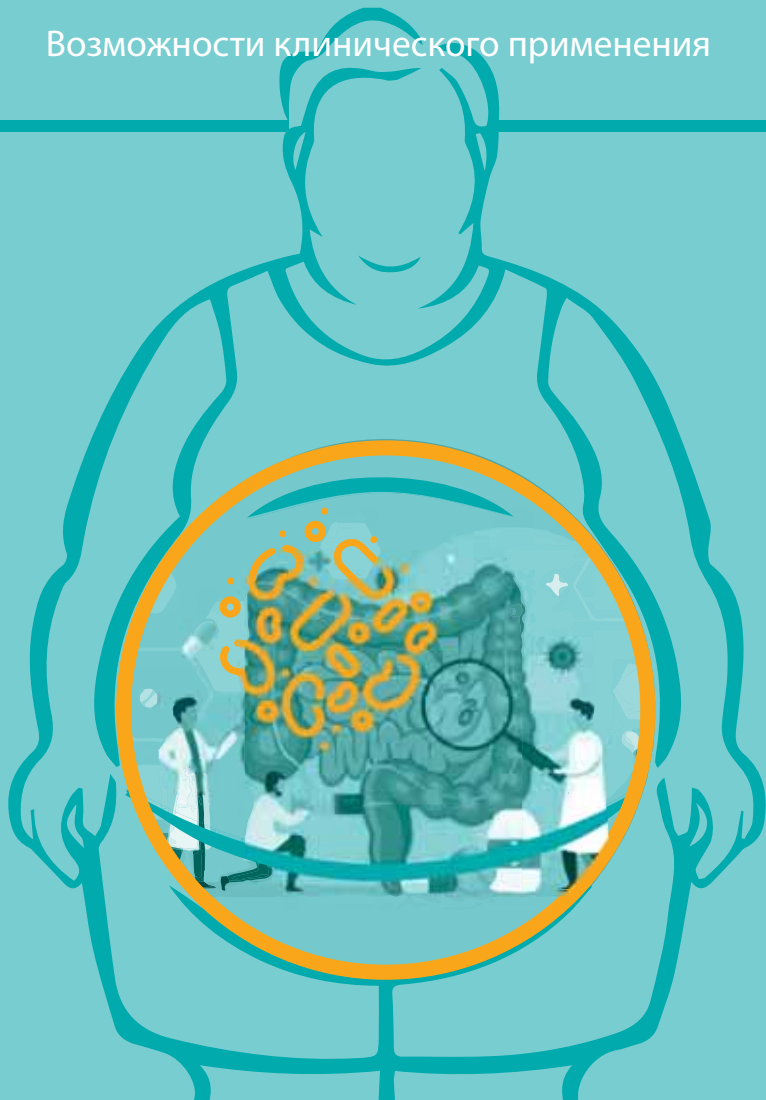


Естественные метаболиты нормальной микрофлоры толстой кишки

Возможности клинического применения



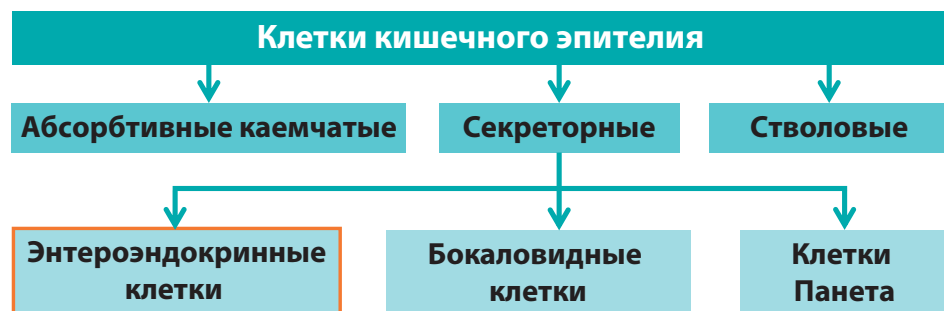
КИШЕЧНИК КАК ЭНДОКРИННЫЙ ОРГАН

Новые мишени в терапии ожирения
и ассоциированных с ним заболеваний



ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА ЧЕЛОВЕКА: ПРИ ЧЕМ ЗДЕСЬ КИШЕЧНИК?

Клетки кишечного эпителия можно подразделить на три группы: стволовые клетки, абсорбтивные каемчатые энтероциты и секреторные клетки. Секреторные клетки в свою очередь делятся на энтероэндокринные клетки (ЭЭК), бокаловидные и клетки Панета.



ЭНТЕРОЭНДОКРИННЫЕ КЛЕТКИ (ЭЭК) СОСТАВЛЯЮТ ПРИМЕРНО 1% ВСЕХ КЛЕТОК КИШЕЧНОГО ЭПИТЕЛИЯ, НО ПРИ ЭТОМ ОБРАЗУЮТ САМУЮ БОЛЬШУЮ СЕТЬ ЭНДОКРИННЫХ КЛЕТОК В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА¹



ЭНТЕРОЭНДОКРИННЫЕ КЛЕТКИ: ЧТО СИНТЕЗИРУЮТ И ДЛЯ ЧЕГО

ЭЭК КЛАССИФИЦИРУЮТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГОРМОНА, КОТОРЫЙ ОНИ СИНТЕЗИРУЮТ

ЭЭК	Что синтезируют
G-клетки	Гастрин
A-клетки	Грелин
D-клетки	Соматостатин
I-клетки	Холецистокинин
Энтерохромаффинные	Серотонин
K-клетки	ГИП
L-клетки	ГПП-1, ГПП-2, пептид YY

Примечание: ГИП – глюкозозависимый инсулиотропный пептид; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1; ГПП-2 – глюкагоноподобный пептид-2

ГОРМОНЫ КИШЕЧНИКА (ИНКРЕТИНЫ) ИГРАЮТ ВАЖНЕЙШУЮ РОЛЬ В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ ПОДДЕРЖАНИЯ ПОСТОЯНСТВА МАССЫ ТЕЛА, РЕГУЛЯЦИИ ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНОВ И ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ ОЖИРЕНИЯ¹



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.

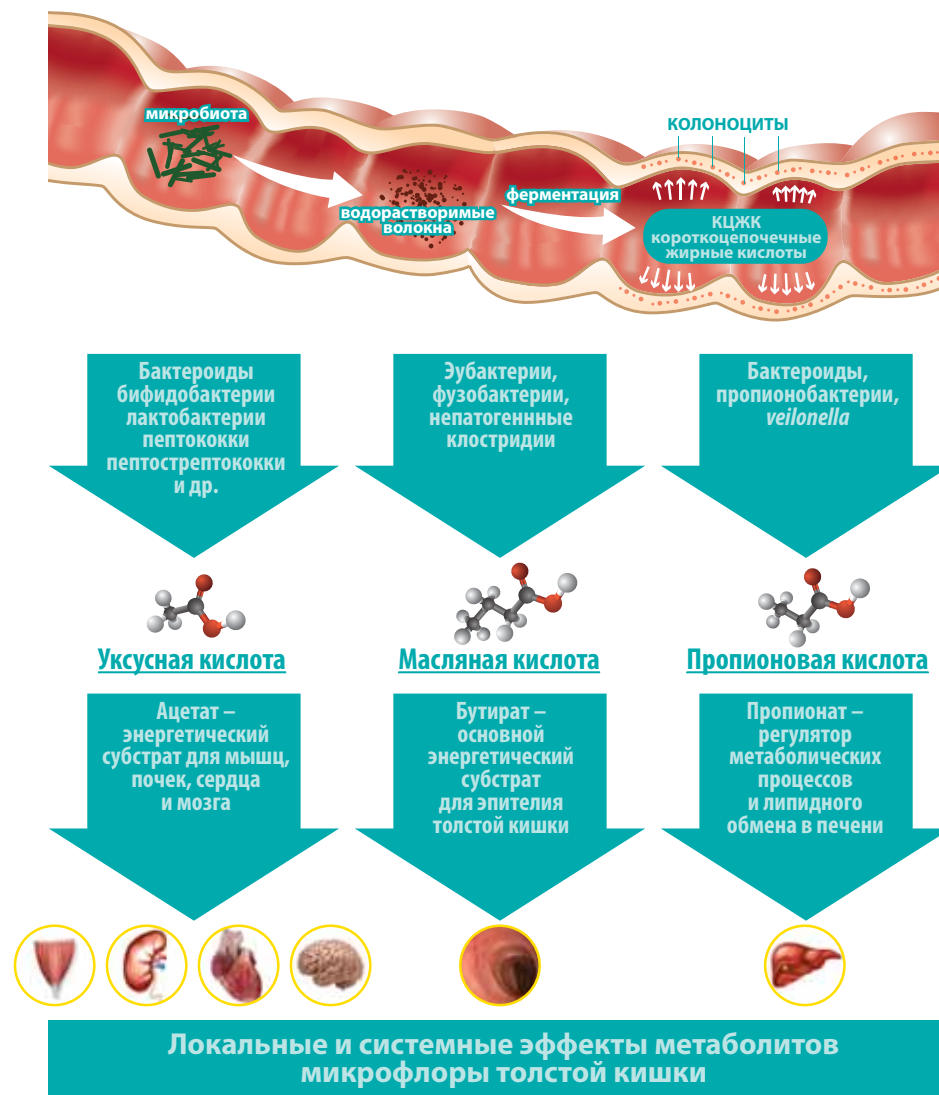
Каждая КЦЖК продуцируется анаэробными бактериями определенного вида. Так, уксусную кислоту в основном образуют бифидо- и лактобактерии, а масляную – полезные представители других видов: эубактерии, пептококки, фузобактерии и непатогенные клостридии.

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 ОРГАНИЗМЕ²



² Ерофеев Н.П. Клиническая физиология толстой кишки. – СПб.: Форте Принт, 2012.



МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА – КЛЮЧЕВОЙ РЕГУЛЯТОР ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В КИШЕЧНИКЕ

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 КИШКИ³



Обеспечение энергией клеток (в том числе ЭЭК) слизистой толстой кишки



Противостоит воспалению и тормозит оксидативный стресс (антиоксидант) в слизистой кишечника



Регуляция ангиогенеза и пролиферации сосудов кишечника обеспечивает транспорт питательных веществ, гормонов в печень и др. органы ЖКТ



Регуляция нормальной проницаемости и защитного слизистого барьера кишечника



Обеспечивает правильное созревание и дифференцировку клеток кишечника, предотвращая развитие колоректального рака



Регуляция водно-электролитного баланса в кишечнике

Помимо поддержания кишечного гомеостаза, масляная кислота выступает в качестве сигнальной регуляторной молекулы физиологических процессов во многих органах и тканях. Поступая в системный кровоток, **масляная кислота взаимодействует с определенным типом рецепторов и запускает целый ряд важнейших метаболических, иммунологических и других физиологических процессов.**

³ Coppola S. et al. The Protective Role of Butyrate against Obesity and Obesity-Related Diseases. Molecules. 2021; 26: 682.



МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА АКТИВИРУЕТ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ОРГАНИЗМЕ КАК СИГНАЛЬНАЯ МОЛЕКУЛА

Масляная кислота является лигандом для чувствительных к метаболитам рецепторов, связанных с G-белком (GPCR), таких как GPR43, GPR41 и GPR109A. GPR43 и GPR41 известны как рецепторы свободных жирных кислот 2 (FFAR2) и 3 (FFAR3) соответственно. Рецепторы GPR41/FFAR3 экспрессируются в периферических нервах, энтероэндокринных L- и K-клетках, белых адипоцитах, панкреатических клетках, тимусе и миелоидных дендритных клетках. Рецепторы GPR43/FFAR2 экспрессируются в белых адипоцитах, энтероэндокринных L-клетках, эпителиальных клетках кишечника, клетках поджелудочной железы и некоторых клетках иммунной системы, таких как Т-регуляторные клетки толстой кишки, M2-макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы и тучные клетки. Поскольку GPR41 и GPR43 экспрессируются белой жировой тканью человека, скелетными мышцами и печенью, стоит отметить **возможность влияния бутирата на метаболизм субстрата и энергии непосредственно в периферических тканях³.**

Масляная кислота имеет **высокое сродство к рецепторам, связанным с G-белком (GPCR) – GPR43, GPR41 и GPR109A**



Где находятся GР-рецепторы в организме человека³

Кишечник	Периферические органы и ткани
ЭЭК L- и K-клетки	Белая жировая ткань
Колоноциты	Поджелудочная железа
Т-регуляторные лимфоциты	Печень, тимус
M2-макрофаги	Скелетные мышцы
Эозинофилы	Клетки иммунной системы
Тучные клетки	Периферические нервы

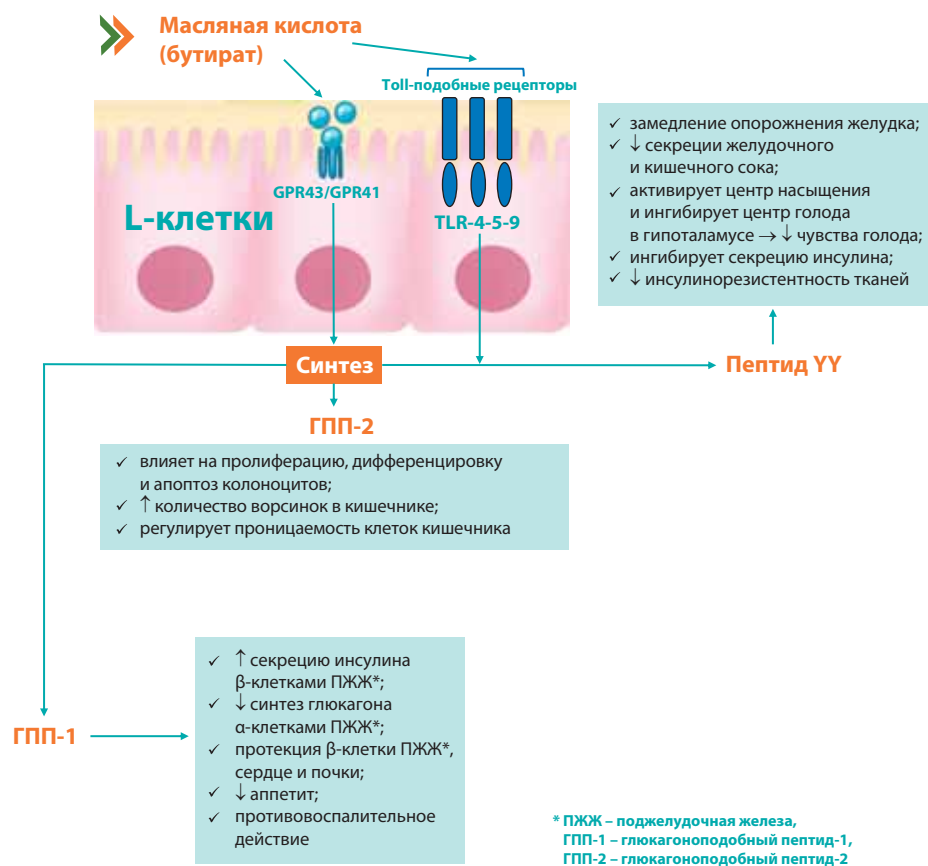
Активация этих рецепторов регулирует ряд важнейших для организма человека физиологических функций, включающих метаболические, иммунологические, а также синтез инкретинов (гормонов ЖКТ).

³ Coppola S. et al. The Protective Role of Butyrate against Obesity and Obesity-Related Diseases. Molecules. 2021; 26: 682.



МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА – РЕГУЛЯТОР СИНТЕЗА КИШЕЧНЫХ ГОРМОНОВ: ГПП-1, ГПП-2, ПЕПТИД YY

Масляная кислота связывается с GPR43/ GPR41 и Toll-подобными рецепторами в L-клетках, что приводит к активации внутриклеточных процессов, приводящих к синтезу гормонов: ГПП-1, ГПП-2 – глюкагоноподобные пептиды 1 и 2; PYY – пептид YY¹.



¹ Демидова Д.Ю. и соавт. Кишечная микробиота как эндокринный орган // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №3.



МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА – РЕГУЛЯТОР СИНТЕЗА ГОРМОНОВ В КИШЕЧНИКЕ: ГИП

Масляная кислота связывается с GPR43-рецепторами в К-клетках кишечника, что приводит к активации внутриклеточных процессов, приводящих к синтезу глюкозозависимого инсулиноотропного пептида в ответ на пищевую нагрузку¹.



* ПЖЖ – поджелудочная железа

¹ Демидова Д.Ю. и соавт. Кишечная микробиота как эндокринный орган // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №3.



МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА – АКТИВАТОР КИШЕЧНОГО ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА

Кишечный глюконеогенез – это процесс синтеза глюкозы эпителиальными клетками кишечника.

Масляная кислота напрямую активирует экспрессию генов, задействованных в глюконеогенезе в клетках кишечника путем цАМФ-зависимого механизма⁴. Пропионат активирует процесс глюконеогенеза в кишечнике путем взаимодействия с FFAR рецепторами 3-го типа, которые расположены в клетках нервной системы.

Образующаяся в эпителиальных клетках глюкоза поступает в портальную вену. Окончания перипортальных нервных сплетений, находящихся в стенке портальной вены воспринимают повышенную концентрацию глюкозы и посылают импульс в головной мозг

для активации центра насыщения.

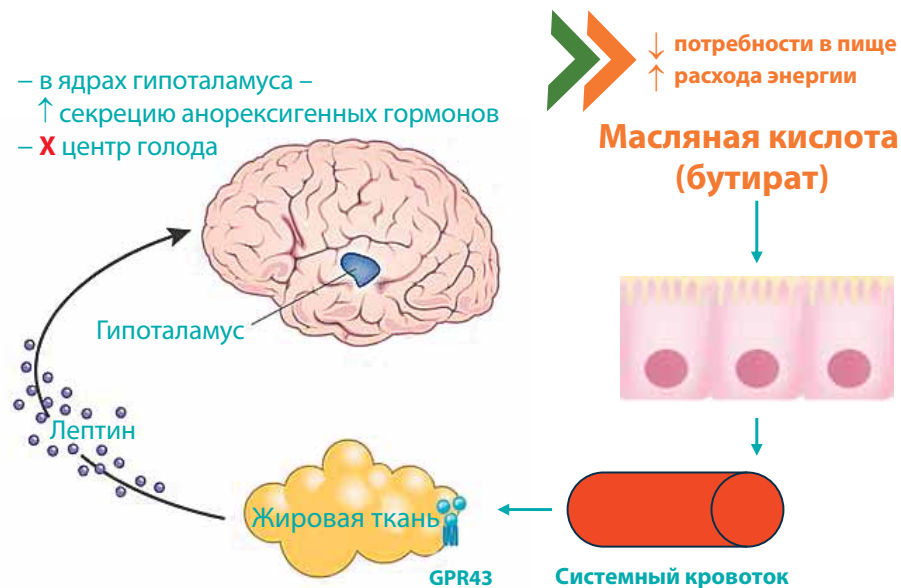
Также по волокнам нервных сплетений информация о концентрации глюкозы в портальной вене достигает печени и периферических тканей. Это приводит к снижению образования глюкозы печенью и увеличивает толерантность к глюкозе периферических тканей.



МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА – РЕГУЛЯТОР СИНТЕЗА ЛЕПТИНА В ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Метаболические эффекты масляной кислоты реализуются не только через активацию ЭЭК в кишечнике, но и за его пределами, путем прямого влияния на клетки периферических органов и тканей⁴.

Так, взаимодействуя с GPR43-рецепторами жировой ткани, масляная кислота регулирует секрецию лептина адипоцитами⁵. Лептин снижает аппетит и чувство голода за счет того, что он стимулирует секрецию анорексигенных гормонов в ядрах гипоталамуса и блокирует центр голода. В настоящее время активно изучается роль масляной кислоты в регуляции лептина при ожирении и резистентности к лептину.



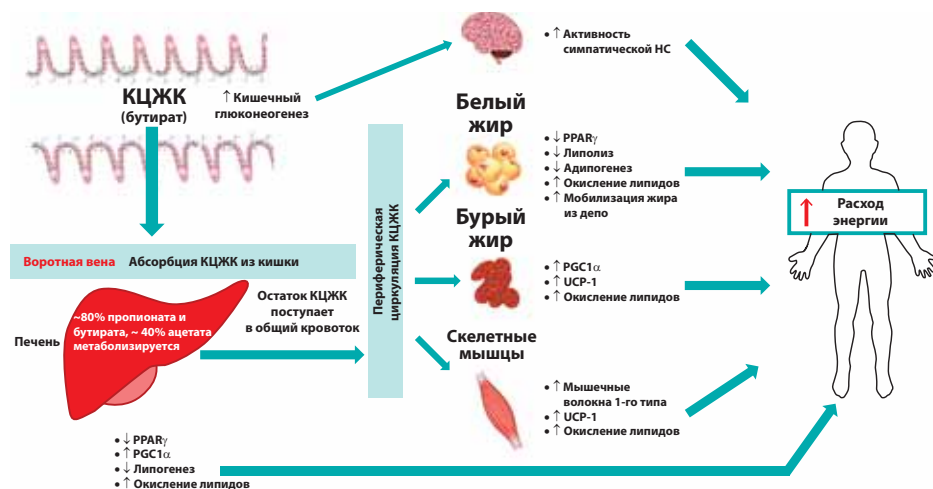
⁴ Zhang L. et al. Butyrate in Energy Metabolism: There Is Still More to Learn. Trends Endocrinol Metab. 2021 Mar; 32(3): 159-169.

⁵ Heiss C.N. et al. Gut Microbiota-Dependent Modulation of Energy Metabolism. J Innate Immun. 2018; 10(3): 163-171.



МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА КАК РЕГУЛЯТОР МАССЫ ТЕЛА: ВЛИЯНИЕ НА РАСХОД ЭНЕРГИИ

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИТОВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НА ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН⁶



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

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

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



МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА КАК РЕГУЛЯТОР МАССЫ ТЕЛА: АКТИВАЦИЯ ФУНКЦИИ МИТОХОНДРИЙ

МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА ВОССТАНАВЛИВАЕТ ФУНКЦИЮ МИТОХОНДРИЙ ПРИ ОЖИРЕНИИ⁷



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 мышцах⁷.

⁷ 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; 1022: 273-281.



ВЛИЯНИЕ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ НА АППЕТИТ И ЧУВСТВО СЫТОСТИ

ПРЕДПОЛАГАЕМЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ БУТИРАТА НА ПОВЫШЕНИЕ ЧУВСТВА НАСЫЩЕНИЯ И СНИЖЕНИЕ АППЕТИТА⁸



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

Данные эффекты бутирата были показаны в исследовании на добровольцах с избыточной массой тела и нормогликемией, у которых ректальное введение бутирата в виде смеси КЦЖК достоверно увеличивало окисление жиров и концентрацию РУУ в плазме натощак и после приема пищи по сравнению с плацебо⁹.

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

⁸ Li Z. et al. Butyrate reduces appetite and activates brown adipose tissue via the gut-brain neural circuit. Gut 2018; 67: 1269-1279.

⁹ 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.



МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА МОЖЕТ СПОСОБСТВОВАТЬ ПОДДЕРЖАНИЮ СНИЖЕННОГО ВЕСА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА РЕГУЛИРУЕТ АППЕТИТ, ВЛИЯЯ НА УРОВЕНЬ ГРЕЛИНА⁵



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

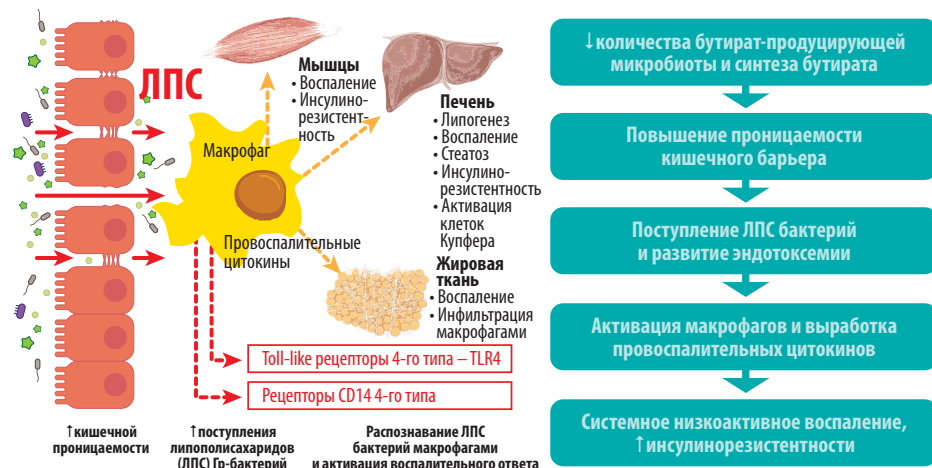
По результатам клинического исследования, соблюдение пациентами диеты, снижающей аппетит (содержит пищевые волокна и другие источники масляной кислоты), в течение 12 недель **способствовало устойчивому поддержанию сниженного веса** за счет подавления аппетита и устойчивому снижению суточного потребления энергии¹⁰.

¹⁰ Hansen T.T., Mead B.R., García-Gavilán J.F., Korndal S.K., Harrold J.A., Camacho-Barcia L., Ritz C., Christiansen P., Salas-Salvadó J., Hjorth M.F., Blundell J., Bulló M., Halford J.C.G., Sjödin A. Is reduction in appetite beneficial for body weight management in the context of overweight and obesity? Yes, according to the SATIN (Satiety Innovation) study. J Nutr Sci. 2019 Nov 27; 8: e39.



ВЛИЯНИЕ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ НА СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

ПОВЫШЕНИЕ КИШЕЧНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА И ОЖИРЕНИИ КОРРЕЛИРУЕТ С ДИСГЛИКЕМИЕЙ И СИСТЕМНЫМ ВОСПАЛЕНИЕМ¹¹



В настоящее время убедительно показано, что повышение кишечной проницаемости играет ключевую роль в патогенезе сахарного диабета (СД) 2-го 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 HbA1c, глюкозы в крови, триглицеридов и биомаркеров воспаления В-лимфоцитов.

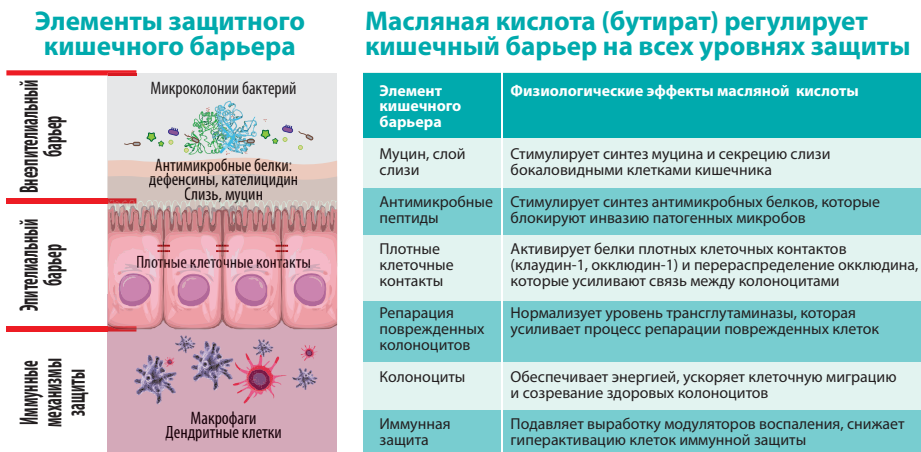
Эффекты бутирата в отношении регуляции кишечной проницаемости хорошо изучены в целом ряде исследований. **Бутират усиливает кишечный эпителиальный барьер** значительным увеличением содержания белков плотных кишечных контактов, включая клаудин-2, окклюдин, цингулин и zonula occludens (ZO-1, ZO-2) в кишечном 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.

¹¹ 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 ПРОНИЦАЕМОСТЬ¹²



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 привел к достоверному снижению показателей системного воспаления, оксидативного стресса и уровня провоспалительного цитокина TNF-α по сравнению с плацебо¹³.

В другой работе, пероральный прием 4 г бутирата натрия в день в течение 14 дней у пациентов с ожирением снижал воспалительную реакцию моноцитов, индуцированную ЛПС бактерий и выработку IL-6 и TNF, демонстрируя положительный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект¹⁴.

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.

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

¹³ 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.

¹⁴ 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 ФИЗИОЛОГИЧНО ВОСТАНАВЛИВАЕТ НАРУШЕННЫЕ ПЛОТНЫЕ КЛЕТОЧНЫЕ КОНТАКТЫ КОЛОНОЦИТОВ

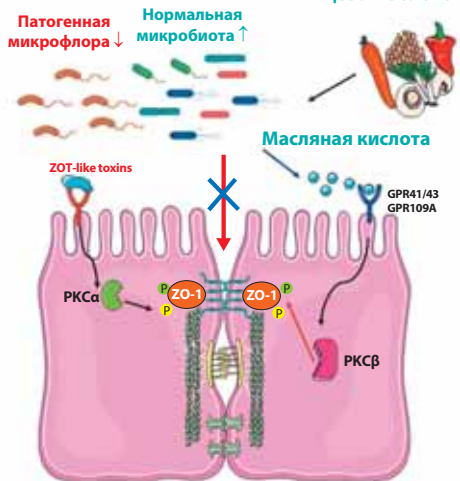
Недавние исследования показали, что на фоне дефицита пищевых волокон в рационе питания с метаболическим синдромом и снижением синтеза масляной кислоты, происходит усиление выработки Zot-подобных токсинов кишечной микрофлорой, которые нарушают плотные контакты колоноцитов. Это приводит к проникновению бактериальных токсинов и ЛПС бактерий в системный кровоток с развитием системного воспаления. 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 восстановлению плотных контактов колоноцитов, противодействует эффекту Zot-токсинов¹⁵.

Диета с низким содержанием пищевых волокон



Бактериальные токсины, ЛПС бактерий → Воспаление

Диета с высоким содержанием пищевых волокон

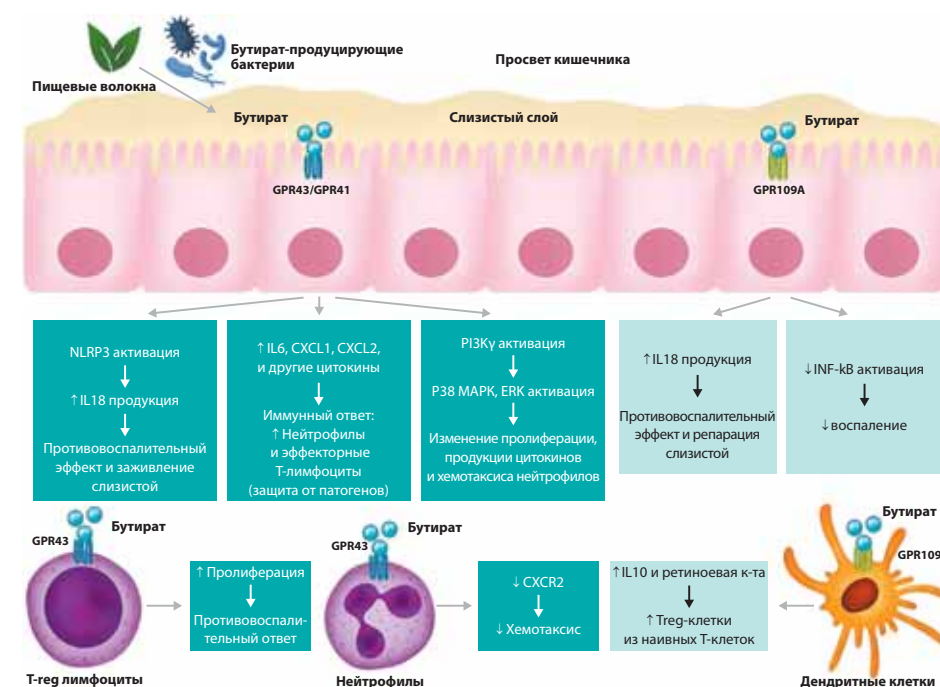


Восстановление кишечной проницаемости → Воспаление



МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА РЕГУЛИРУЕТ ИММУННУЮ СИСТЕМУ КИШЕЧНИКА, ПРЕПЯТСТВУЯ РАЗВИТИЮ ВОСПАЛЕНИЯ

Масляная кислота (бутират) является ключевым регулятором иммунного ответа кишечника, оказывая противовоспалительное и регенерирующее действие на слизистую¹⁶. Масляная кислота связывается с GPR43/GPR41 и GPR109A рецепторами колоноцитов и активирует механизмы иммунного ответа на патогены, подавляет выработку провоспалительных и усиливает синтез противовоспалительных цитокинов. Кроме того, масляная кислота модулирует адекватный иммунный ответ регуляторных Т-лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов слизистой кишечника, что имеет важное значение против развития системного воспаления при метаболическом синдроме.



¹⁵ Pérez-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.

¹⁶ Hodgkinson K. et al. Butyrate's role in human health and the current progress towards its clinical application to treat gastrointestinal disease. Clin Nutr. 2023 Feb; 42(2): 61-75.

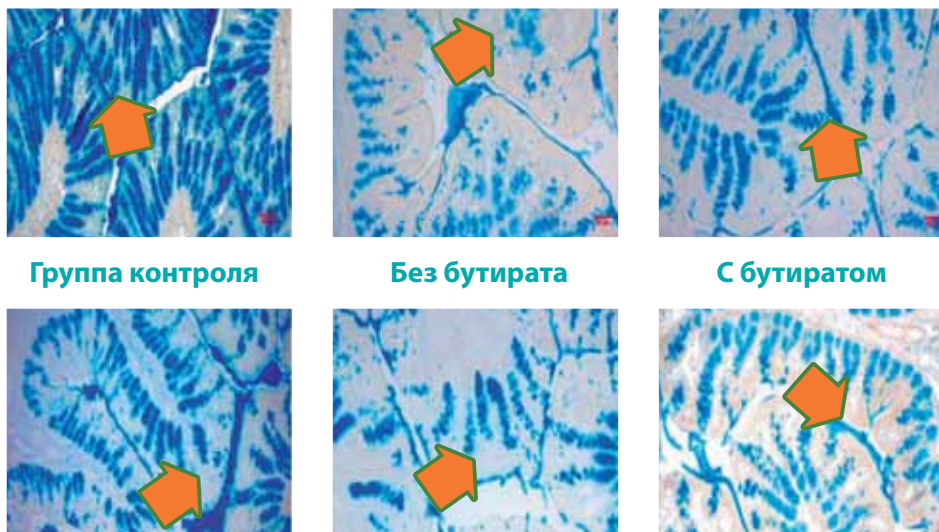


МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА ВОССТАНАВЛИВАЕТ КИШЕЧНУЮ ПРОНИЦАЕМОСТЬ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ИНСУЛИНУ



МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА ПРЕДОТВРАЩАЕТ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ НАЖБП

БУТИРАТ ВОССТАНАВЛИВАЕТ МУЦИНОВЫЙ СЛОЙ СЛИЗИСТОЙ КИШЕЧНИКА¹⁷



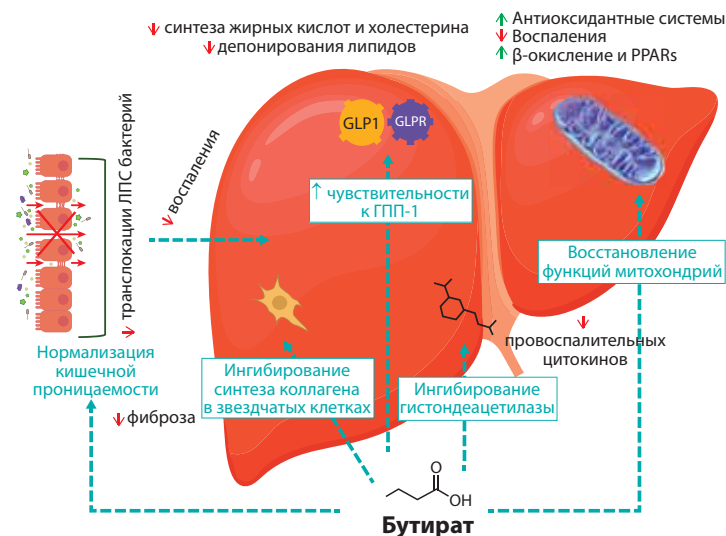
На моделях синдрома повышенной кишечной проницаемости было показано, что прием масляной кислоты приводил к восстановлению муцинового слизистого барьера, плотных кишечных контактов и других факторов кишечной эпителиальной защиты. В результате снижался уровень ЛПС, системного воспаления и инсулинорезистентности¹⁷.

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 наблюдениях¹⁸.

¹⁷ 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.

¹⁸ 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.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ ПРИ НАЖБП И НАСГ³⁶



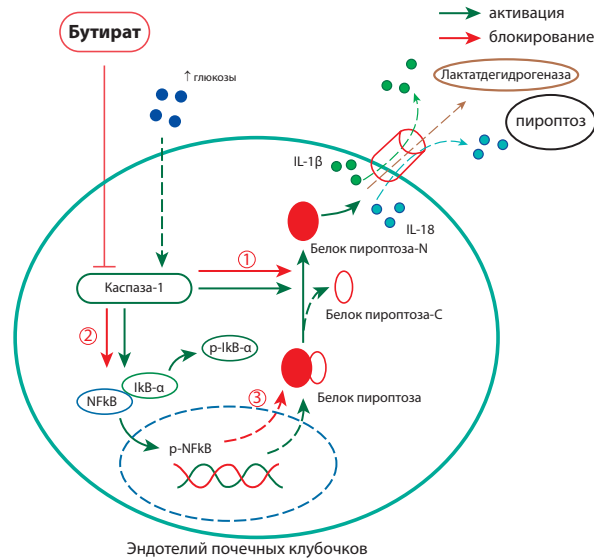
Протективное действие бутирата в отношении развития и прогрессирования НАЖБП и НАСГ и поддержания печеночного гомеостаза продемонстрировано целым рядом исследований на животных моделях. Показано, что бутират активирует печеночную экспрессию рецепторов глюкагоноподобного пептида (GLP-1R) путем ингибирования гистондеацетилазы 2 (HDAC2), что улучшает печеночную чувствительность к ГПП-1 и предотвращает прогрессирование НАЖБП¹⁹. 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)²⁰.

¹⁹ 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.

²⁰ 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; 122(4): 400-410.



МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА СНИЖАЕТ ПОВРЕЖДЕНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ ПОЧЕЧНЫХ КЛУБОЧКОВ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ²¹



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 плацебо²².

²¹ Gu J. et al. Sodium butyrate alleviates high-glucose-induced renal glomerular endothelial cells damage via inhibiting pyroptosis. Int Immunopharmacol. 2019 Oct; 75: 105832.

²² 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.

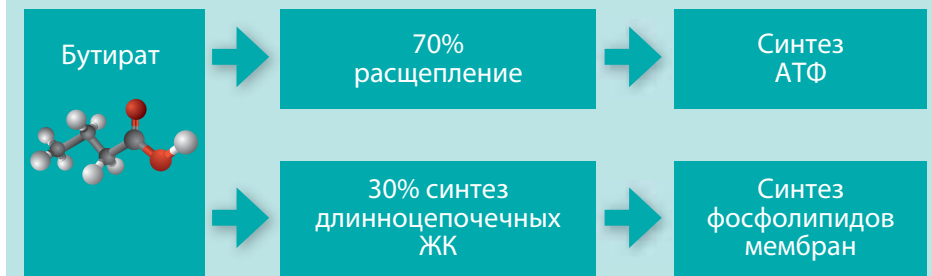


Хронические циркуляторные расстройства на фоне СД2 типа и ожирения ассоциированы с ишемическим поражением толстой кишки. По данным проф. Мкртумяна А.М. и Звенигородской Л.А., микроишемический колит встречается у 54% пациентов с СД³¹. К сожалению, у больных СД2 типа эти изменения в большинстве случаев остаются незамеченными, не проводится своевременная диагностика и лечение этого заболевания. При этом микроишемия слизистой толстой кишки также вносит свой вклад в прогрессирование метаболических нарушений, вследствие нарушения выработки инкретинов.

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

МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА – ОСНОВНОЙ ИСТОЧНИК ЭНЕРГИИ ДЛЯ КОЛОНОЦИТА²³

Метаболизм бутирата в колоноците



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 картины²⁴.

²³ Ардатская М.Д. Масляная кислота и инулин в клинической практике: теорет. аспекты и возможности клинич. применения. – М.: Прима Принт, 2016.

²⁴ 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.



МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА И КАНЦЕРОПРЕВЕНЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Сахарный диабет и ожирение ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$) 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 клеток²⁵.

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

АНТИКАНЦЕРОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ (SABIT H., 2019)²⁶



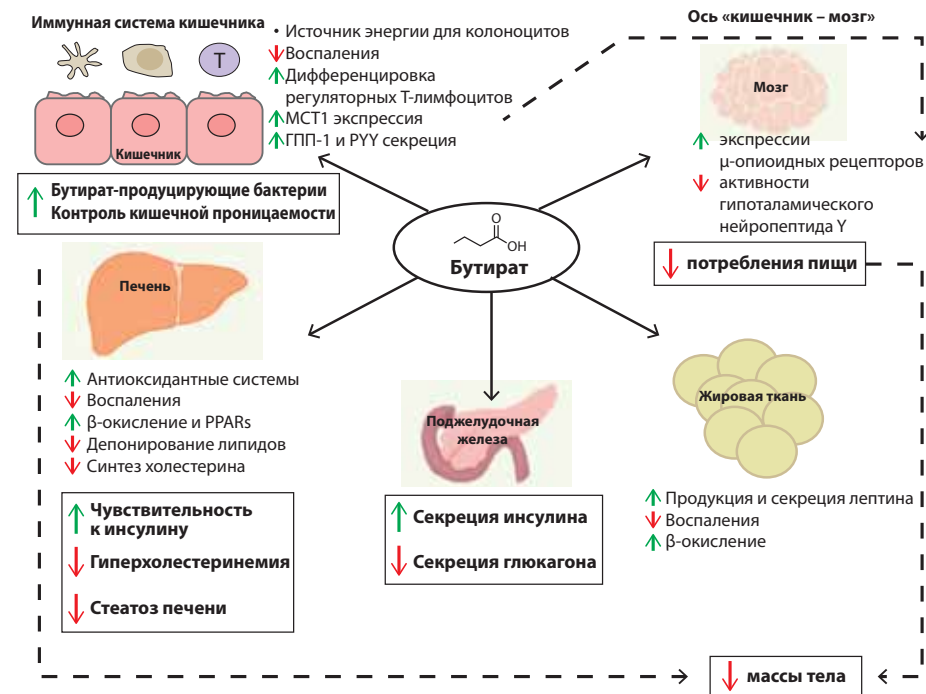
Диета, обогащенная пищевыми волокнами, являющимися субстратом для образования бутирата, обладает протективными свойствами в отношении колоректального канцерогенеза. В настоящее время добавки с масляной кислотой рассматриваются в качестве потенциальных средств первичной профилактики КРР.

²⁵ 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.

²⁶ Sabit H., Cevik E., Tombuloglu H. Colorectal cancer: The epigenetic role of microbiome. *World J. Clin. Cases*. 2019; 7(22): 3683-3697.



ПРОТЕКТИВНАЯ РОЛЬ БУТИРАТА В ОТНОШЕНИИ ОЖИРЕНИЯ И СВЯЗАННЫХ С НИМ ЗАБОЛЕВАНИЙ



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.³

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.



ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ СТИМУЛЯЦИИ/ПОДАВЛЕНИЮ ПРОДУКЦИИ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТОЙ



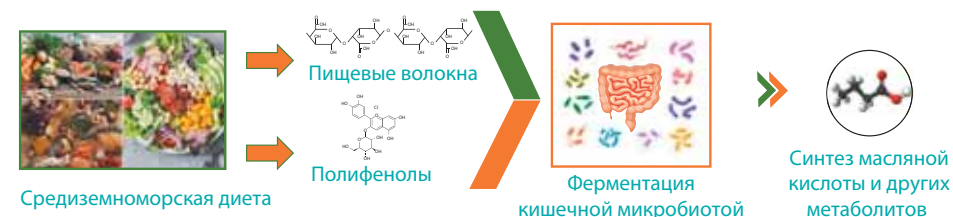
Прием антибиотиков, широкое применение бытовых антисептиков, а также высокое потребление жиров и сахаров, малоподвижный образ жизни связаны со снижением численности бутират-продуцентов и подавлением продукции бутирата.

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)³.

³ 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 – КЛЮЧЕВОЙ МЕДИАТОР ПОЗИТИВНОГО ВЛИЯНИЯ СРЕДИЗЕМНО-МОРСКОЙ ДИЕТЫ НА ЗДОРОВЬЕ



Известно, что только средиземноморская диета (или средиземноморский тип питания) имеет научные доказательства пользы для здоровья человека. Она рекомендована пациентам с ожирением, НАЖБП и другими метаболическими заболеваниями российскими и международными клиническими рекомендациями.

Многочисленные исследования показывают, что польза средиземноморской диеты обусловлена, в первую очередь, продукцией КЦЖК, главным образом, масляной кислоты, которая образуется в кишечнике в результате ферментации пищевых волокон и полифенолов кишечной микробиотой²⁷.

В недавнем мультицентровом исследовании Seethaler B. и соавт., 2022²⁸, было показано, что КЦЖК и главным образом масляная кислота являются ключевым медиатором позитивных эффектов средиземноморской диеты, в следствие 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.

К сожалению, соблюдение средиземноморской диеты далеко не всегда возможно вследствие географических, климатических и экономических условий, а также выработанными традициями и привычками питания.

²⁷ Maiuolo J. et al. The Postbiotic Properties of Butyrate in the Modulation of the Gut Microbiota: The Potential of Its Combination with Polyphenols and Dietary Fibers. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25: 6971.

²⁸ Seethaler B. 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 Oct 6; 116(4): 928-942.



КАК ЭФФЕКТИВНО ВОСПОЛНИТЬ ДЕФИЦИТ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ?

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

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

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



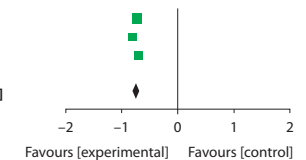
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИНУЛИНА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

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

РЕЗУЛЬТАТЫ СИСТЕМАТИЧЕСКОГО ОБЗОРА И МЕТААНАЛИЗА ПО ВЛИЯНИЮ ИНУЛИНА НА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С СД2 ТИПА И ОЖИРЕНИЕМ²⁹

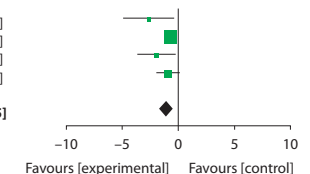
↓ уровня гликированного гемоглобина

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



↓ НОМА-индекса

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



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

²⁹ Rao M. et al. Effect of Inulin-Type Carbohydrates on Insulin Resistance in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Diabetes Res. 2019 Aug 27; 2019: 5101423.



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

Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании³⁰ 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;

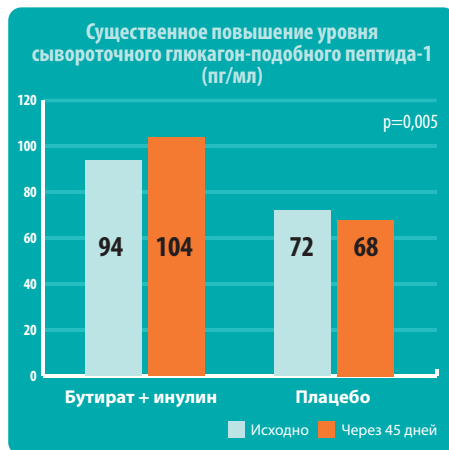
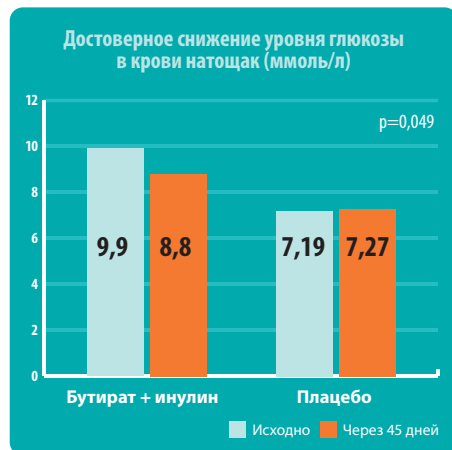
3-я группа: бутират + инулин;

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 ОБМЕНА³⁰

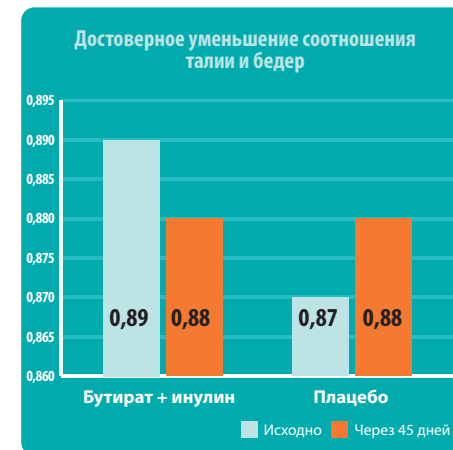
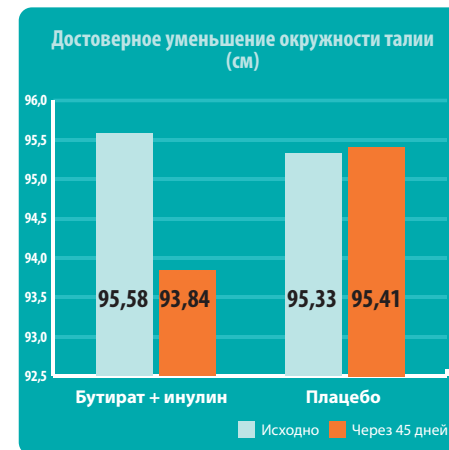


ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ БУТИРАТА И ИНУЛИНА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

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)³⁰



³⁰ 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.

³⁰ 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.

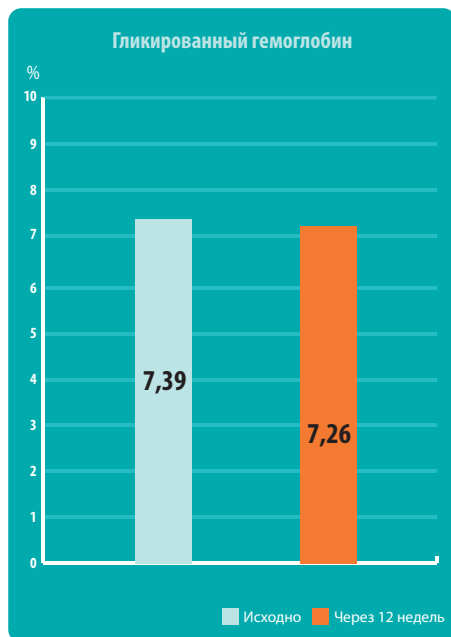
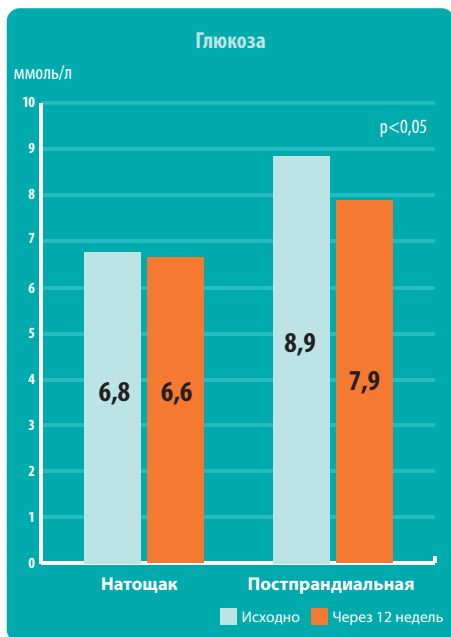


ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗАКОФАЛЬКА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

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 ТИПА³¹



³¹ 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.

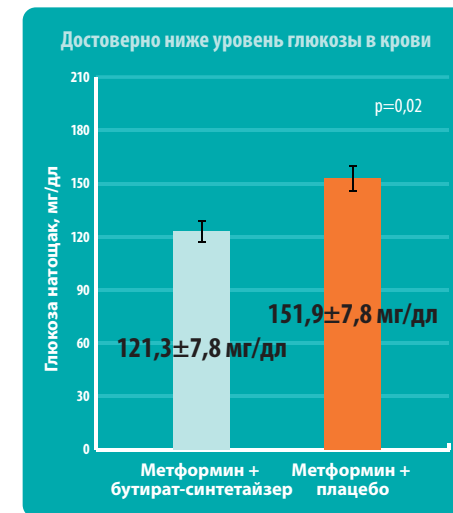
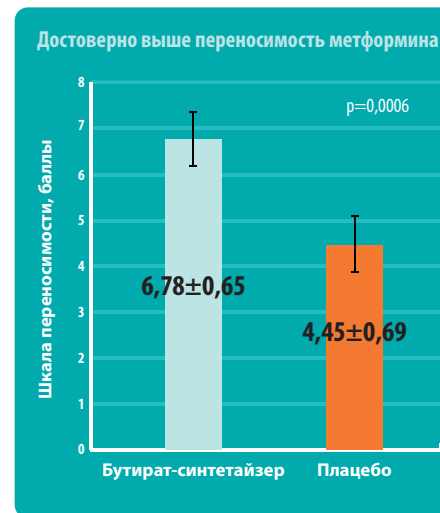


МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА МИНИМИЗИРУЕТ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕТФОРМИНА

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 переносимости³². Одним из эффективных подходов к повышению переносимости и снижению побочных эффектов является «перепрофилирование» микрофлоры на производство бутирата, стимулируя рост бутират-продуцентов и/или увеличивая его концентрацию в просвете толстой кишки.

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

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОБАВЛЕНИЯ БУТИРАТ-СИНТЕТАЙЗЕРОВ К МЕТФОРМИНУ³³



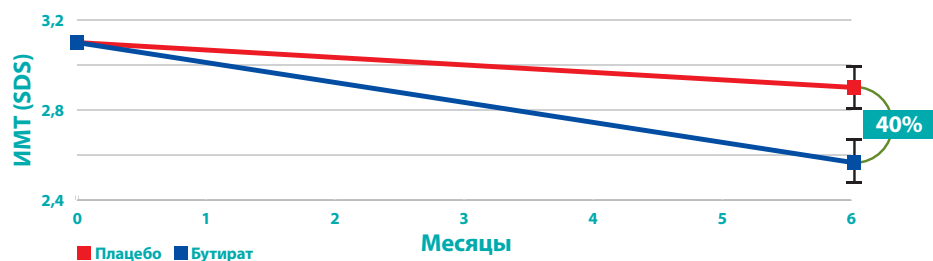
³² Florez H., Luo J., Castillo-Florez S. et al. Impact of metformin-induced gastrointestinal symptoms on quality of life and adherence in patients with type 2 diabetes. Postgrad Med. 2010; 122: 112-120.

³³ 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 ОЖИРЕНИЕМ³⁴



В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании³⁴ 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.



МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ

МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА УМЕНЬШАЕТ АБДОМИНАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ, АППЕТИТ³⁴

↓ ОКРУЖНОСТИ ТАЛИИ	–5,07 см (95% ДИ: от –7,68 до –2,46 см; $p < 0,001$)
↓ УРОВНЯ ГРЕЛИНА	–47,89 $\mu\text{g/mL}$ (95% ДИ: от –91,8 до –3,98 $\mu\text{g/mL}$; $p < 0,001$)
НОМА-индекс	–1,14 (95% ДИ: от –2,13 до –0,15; $p < 0,02$)
↓ УРОВНЯ ИНСУЛИНА	–5,41 $\mu\text{U/mL}$ (95% ДИ: от –10,49 до –0,34 $\mu\text{U/mL}$; $p < 0,03$)
↓ 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.

³⁴ 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).

³⁴ 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).

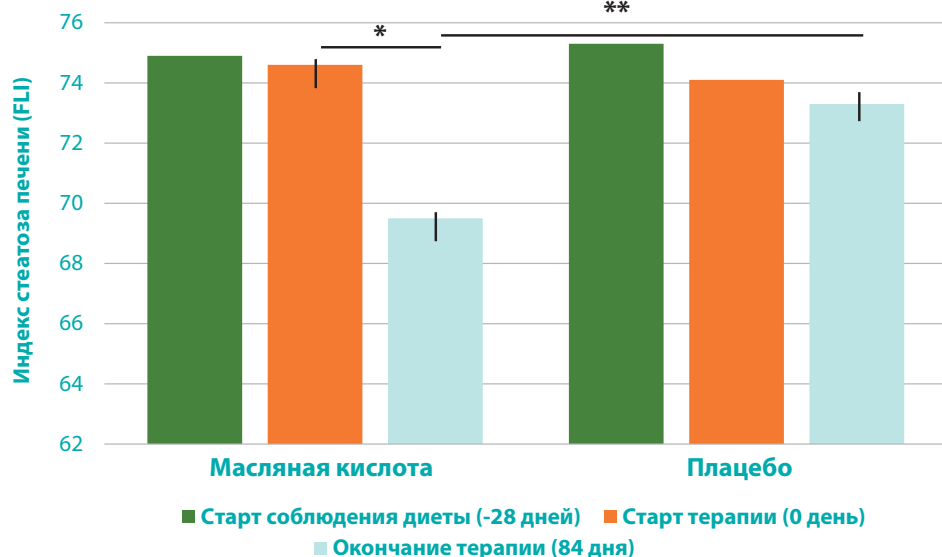


МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА УМЕНЬШАЕТ СТЕАТОЗ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С МАЖБП



СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ СНИЖЕНИЯ ВЕСА: РОЛЬ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ

ПРИЕМ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ СНИЖАЕТ ИНДЕКС СТЕАТОЗА ПРИ МАЖБП³⁵



В новом клиническом исследовании Fogacci F. и соавт., 2024³⁵, была продемонстрирована эффективность масляной кислоты в комбинации с цинком и витамином D в лечении пациентов с метаболически ассоциированной болезнью печени (МАЖБП) и стеатозом печени.

50 пациентов, включенные в исследование, в течение 28 дней соблюдали средиземноморскую диету, после чего были рандомизированы на 2 группы: диета + бутират кальция 500 мг/сут (2 таблетки Закофалька) 1 р/сут и 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 МАЖБП, чем только соблюдение средиземноморской диеты.

³⁵ Fogacci F. et al. 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; 16: 2454.

СОЗДАТЬ ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ БАЛАНС³⁶

Снизить потребление калорий



гипокалорийная диета, уменьшение объема порций пищи

Повысить расход энергии



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

Самоконтроль поведения



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

↓ аппетита – меньше потребление энергии

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

Контроль аппетита – легче поддерживать снижение веса

Масляная кислота и инулин (Закофальк®)

³⁶ 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 ЗАБОЛЕВАНИЙ³⁶

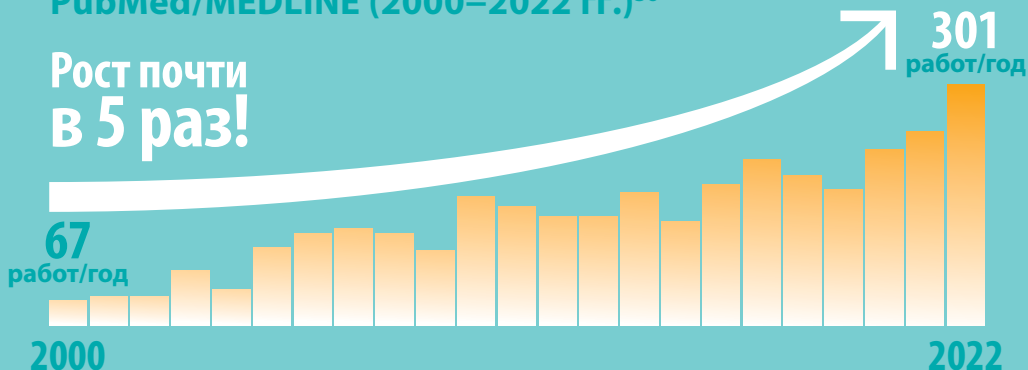
Пациенты	Механизм действия	Терапевтические эффекты	Дозы и длительность курса
Ожирение	↑ липолиза; ↓ аппетита/↑ чувства сытости; Восстановление нормальной кишечной проницаемости; ↓ воспаления; ↓ инсулинорезистентности	↓ веса (ИМТ); Улучшение показателей абдоминально-висцерального ожирения; Улучшение гликемического 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 инкретиннов (ГПП-1,2, РYY); 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, агонистов рецепторов ГПП-1	«Перепрофилирование» микробиоты с образования лактата на бутират; Антидиарейное действие; Снижение висцеральной гиперчувствительности кишечника	Нормализация стула; Контроль тошноты, вздутия, боли в животе; Нормализация или улучшение гликемии	В составе комплексной терапии 1 таблетка 3-4 раза в день 2 месяца, затем 2 таблетки – длительно
Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени ³⁵	Восстановление кишечной проницаемости; ↓ эндотоксемии и воспаления; ↑ чувствительности гепатоцитов к ГПП-1; Восстановление функций митохондрий	↓ стеатоза и фиброза печени ↓ холестерина и триглицеридов	В составе комплексной терапии 2 таблетки Закофалька в сутки, минимальный курс – 3 месяца

HbA1c – гликированный гемоглобин

³⁶ 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.)³⁶



ЗАКОФАЛЬК® NMX – комбинированный препарат масляной кислоты и инулина



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



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



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

В комплексной терапии метаболического синдрома для восполнения дефицита масляной кислоты (бутирата) и восстановления баланса кишечной микрофлоры: Закофальк® по 1 таблетке 3-4 раза в день, курс – 2 месяца, затем 1-2 таблетки в день – длительно³⁷. Принимать до еды, не разжевывая



³⁷ 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.