

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-218-10-88-94>

Масляная кислота и её перспективы в управлении ожирением

Теплова А. С., Демидова Т. Ю., Короткова Т. Н.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,
(ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, Россия)

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии
и безопасности пищи, (Устьинский проезд, д. 2/14, г. Москва, 109240, Россия)

Для цитирования: Теплова А. С., Демидова Т. Ю., Короткова Т. Н. Масляная кислота и её перспективы в управлении ожирением. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023; 218(10): 88–94. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-218-10-88-94

✉ Для переписки:

Теплова Анна

Сергеевна

anna_kochina_@

mail.ru

Теплова Анна Сергеевна, ассистент кафедры эндокринологии ЛФ

Демидова Татьяна Юльевна, заведующий кафедрой эндокринологии ЛФ

Короткова Татьяна Николаевна, заведующая лабораторией клинической биохимии, аллергологии и иммунологии

Резюме

Масляная кислота (МК, бутират) представляет собой короткоцепочечную жирную кислоту (КЦЖК) — метаболит кишечной микробиоты (КМ) человека. Данная КЦЖК представлена в большем количестве относительно других КЦЖК и синтезируется бутират-продуцирующими представителями КМ посредством различных путей. Субстратом для синтеза МК являются некоторые продукты питания, преимущественно крахмал и в меньшей степени молочные продукты. На синтез МК прямо или опосредованно влияют различные факторы, среди которых особенности питания, антибактериальная терапия, а также пагубные привычки (курение, злоупотребление алкоголем). Многочисленные данные подтверждают важную роль МК в различных метаболических процессах. Особую актуальность в качестве одного из потенциальных механизмов управления углеводным обменом и массой тела эффекты МК имеют в эндокринологии. Учитывая большое количество данных о корреляции повышения уровня МК с положительной динамикой метаболических параметров, а также о наличии широкого спектра плейотропных эффектов МК, интересным представляется изучение способов управления метаболизмом КМ и в частности продукцией МК. В данный момент не вызывает сомнений такой способ, как модификация питания и использование пищевых волокон, активно обсуждается трансплантация фекальной микробиоты и использование методов генной инженерии для улучшения бутират-продуцирующих свойств бактерий. Тем не менее, отсутствуют однозначные рекомендации в отношении наиболее эффективного способа управления уровнем МК в качестве элемента лечения и профилактики ожирения.

Ключевые слова: масляная кислота, бутират, ожирение, углеводный обмен, кишечная микробиота, короткоцепочечные жирные кислоты

EDN: GJKUSX





Butyric acid and its perspectives in control of obesity

A. S. Teplova, T. Yu. Demidova, T. N. Korotkova

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, (1, Ostrovityanova str., Moscow, Russia)

² Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, (2/14, Ustinsky proezd, Moscow, 109240, Russia)

For citation: Teplova A. S., Demidova T. Yu., Korotkova T. N. Butyric acid and its perspectives in control of obesity. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023; 218(10): 88–94. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-218-10-88-94

✉ *Corresponding author:*

Anna S. Teplova
anna_kochina_@
mail.ru

Anna S. Teplova, assistant at the Department of Endocrinology of LF; ORCID: 0000–0002–6826–5924

Tatyana Yu. Demidova, head of the Department of Endocrinology of the Physics Department; ORCID: 0000–0001–6385–540X

Tatyana N. Korotkova, head of the laboratory of clinical biochemistry, allergology and immunology;
ORCID: 0000–0002–3684–9992

Summary

Butyric acid (BA, butyrate) is a short-chain fatty acid (SCFA) — a metabolite of the human gut microbiota (GM). This SCFA is represented in a larger amount relative to other SCFAs and is synthesized by butyrate-producing representatives of GM via various pathways. The substrate for the synthesis of BA is some food products, mainly starch and to a lesser extent dairy products. The synthesis of BA is directly or indirectly influenced by various factors, including dietary habits, antibacterial therapy, as well as harmful habits (smoking, alcohol abuse). Numerous data confirm the important role of BA in various metabolic processes. The effects of BA are of particular relevance in endocrinology as one of the potential mechanisms for controlling carbohydrate metabolism and body weight. Given the large amount of data on the correlation of an increase in the level of BA with the positive dynamics of metabolic parameters, as well as the presence of a wide range of pleiotropic effects of BA, it is interesting to study ways to control the metabolism of GM and, in particular, the production of BA. At the moment, there is no doubt about such method as the modification of nutrition. The use of dietary fiber, transplantation of fecal microbiota and the use of genetic engineering methods to improve the butyrate-producing properties of bacteria are actively discussed. Nevertheless, there are no unambiguous recommendations regarding the most effective way to manage the level of BA as an element of the treatment and prevention of obesity.

Keywords: butyric acid, butyrate, obesity, carbohydrate metabolism, gut microbiota, short-chain fatty acids

Введение

На сегодняшний день широкая распространенность ожирения является одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения. Согласно данным ВОЗ, за последние 40 лет произошло увеличение распространенности ожирения в 3 раза. В настоящее время около 39% населения имеют избыточную массу тела, а 13% (11% женщин и 15% мужчин) страдают ожирением [1]. Численность пациентов, имеющих ожирение, стремительно увеличивается. Помимо этого, постоянно возрастает количество заболеваний, влияние ожирения на прогрессирование которых не вызывает сомнения. Наряду с негативными метаболическими последствиями ожирения, актуальной является проблема психологического дискомфорта пациентов. Несмотря на то, что современные социальные тенденции направлены на принятие людьми своего тела, несоответствие общепринятым стандартам красоты у многих людей вызывает негативное отношение к своей внешности. Особую роль играют трудности, с которыми пациенты сталкиваются во время попыток снижения веса. Изменение привычного образа жизни, необходимость четкой

и длительной приверженности рекомендациям, а также диетические ограничения часто существенно снижают качество жизни, что является причиной безуспешности стратегии по снижению веса у многих пациентов с ожирением.

В современных реалиях все большую доказательную базу обретает концепция метаболически здорового ожирения, согласно которой пациенты с избыточной массой тела или ожирением не испытывают негативных метаболических последствий избыточного количества жировой ткани в организме и даже имеют более благоприятные прогнозы относительно продолжительности жизни и течения некоторых хронических заболеваний, чем пациенты с нормальной массой тела [2,3,4]. Тем не менее, концепция не позволяет решить проблему психологического дискомфорта пациентов с ожирением, а также проблему влияния избыточного веса на опорно-двигательный аппарат и некоторых других последствий ожирения.

Современные подходы к ведению пациентов с ожирением подразумевают взаимодействие специалистов

различных отраслей медицины, включая диетологию, гастроэнтерологию, кардиологию, лечебную физкультуру, эндокринологию и другие. Также ключевую роль играет регулярное наблюдение и поддержка пациента. В диагностике ожирения наблюдаются новые тенденции: индекс массы тела как диагностический критерий доказал свою неточность в связи с тем, что он основывается на массе тела, при этом невозможно дифференцировать её повышение за счет массы мышечной или жировой ткани, а также отличить ожирение за счет подкожного жира от висцерального ожирения. Обязательным критерием при диагностике состояния здоровья у пациентов с ожирением является измерение окружности талии (ОТ), что позволяет выявить вероятность висцерального ожирения. Кроме того, имеются данные о тесной взаимосвязи повышенного ОТ у многих пациентов с наличием гипертриглицеридемии, что позволяет на ранних этапах диагностики выявить этот фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Во многих актуальных исследованиях изучается взаимосвязь ожирения и кишечной микробиоты (КМ). Доказано, что у лиц с ожирением и избыточной массой тела наблюдается снижение биоразнообразия КМ. В частности, у таких пациентов отсутствуют

представители 6 видов бактерий, преимущественно сахаролитических бифидо- и лактобактерий, что приводит к развитию инсулинорезистентности, дислипидемии, повышению гликемии [6]. Не менее важную роль в связи патогенеза ожирения и КМ играют процессы хронического воспаления, усиливающиеся под влиянием кишечного дисбиоза. Хроническая эндотоксинемия, являющаяся результатом повышения липополисахаридов, способствует продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α [7,8], а также способствует повышению проницаемости и снижению иммунной функции кишечной стенки [9].

Значительная роль в патогенезе ожирения принадлежит метаболитам КМ — короткоцепочечным жирным кислотам (КЦЖК). При снижении их концентрации происходит замедление пассажа пищи в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), что способствует повышению количества всасываемых веществ, а также происходит ряд негативных метаболических изменений [10]. В наибольшем количестве среди всех КЦЖК продуцируются пропионовая, уксусная и масляная кислоты. Из них наибольший спектр метаболических эффектов и связь с динамикой массы тела обнаружена у МК.

Синтез масляной кислоты кишечной микробиотой

МК составляет около 20% всех КЦЖК, продуцируемых КМ, при этом интенсивность продукции бутирата КМ составляет 14700–24400 мкмоль/кг кишечного содержимого [11]. Главными источниками МК являются неперевариваемые углеводы, включая некоторые виды пищевых волокон, главным образом крахмал и соединения с амилазой и амилапектином. Основными источниками крахмала являются такие продукты, как картофель, бананы, бобовые, кукуруза, хлеб и другие мучные продукты [12,13]. Помимо этого, МК является результатом ферментации белков и аминокислот, однако количество представителей КМ, способных ферментировать эти соединения, составляет менее 1% от общего количества КМ [14].

Крахмал и другие неперевариваемые полисахариды минуют верхние отделы ЖКТ и в почти неизменном

виде попадают в толстую кишку. В толстой кишке бутират образуется преимущественно путем преобразования полисахаридов в результате метаболизма грамположительных бактерий вида Firmicutes. Также способность к продукции бутирата была обнаружена у *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale/Roseburia* и *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae* [15]. Интенсивность синтеза МК КМ изменяется в зависимости от внешних факторов (Рис. 1) [15].

Выделяют четыре основных пути синтеза МК. Из них в трех в качестве молекулярного субстрата для синтеза бутирата выступают аминокислоты (лизин, глутарат и 4-аминобутират), и в одном — ацетил-КоА (Рис. 2). Использование аминокислот для синтеза КЦЖК наиболее характерно для представителей Firmicutes, Fusobacteria и Bacteroidetes [16,17],

Рис. 1.
Факторы,
влияющие
на синтез МК [15]

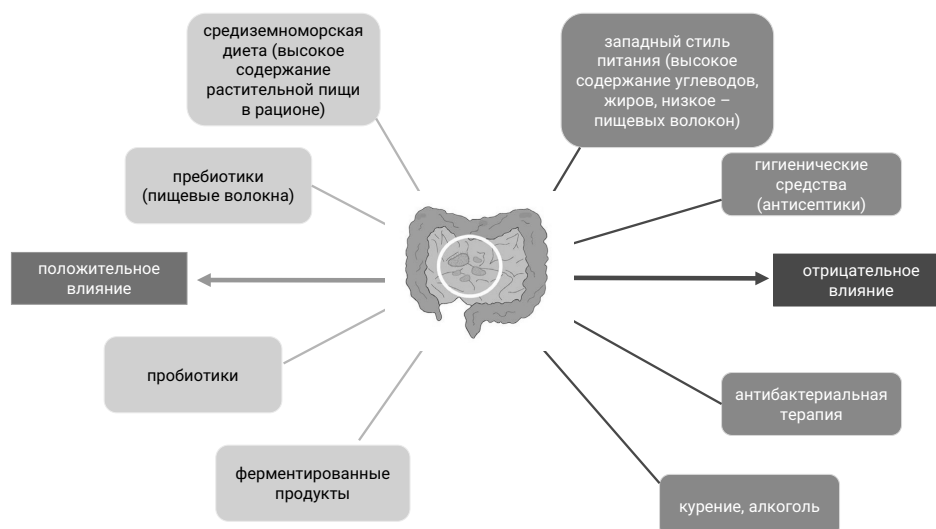


Рис. 2.
Пути синтеза
МК [20]



а использование Ацетил-КоА — для *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae* [18].

Общими для всех четырех путей синтеза бутирата являются два заключительных этапа, в ходе первого из которых промежуточный метаболит кротонил-КоА преобразуется в бутирил-КоА. Этот этап сопровождается образованием большого количества энергии, используемой колоноцитами [19]. Финальным этапом синтеза бутирата является преобразование бутирил-КоА посредством ферментов бутираткиназы и бутирил-КоА трансферазы. Примечательно, что гены, отвечающие за синтез этих ферментов, используются в качестве маркеров способности к синтезу МК у представителей кишечной микробиоты [20,21].

Всасывание КЦЖК, в частности, МК, происходит в тонкой и толстой кишке посредством схожих механизмов. Среди основных механизмов выделяют диффузию недиссоциированных форм, а также активный транспорт диссоциированных форм с помощью транспортеров КЦЖК. На сегодняшний день имеются данные о существовании двух таких транспортеров: монокарбоксильный транспортер (МСТ), принцип действия которого связан с трансмембранным градиентом ионов водорода [22] и представитель 8 семейства 5 транспортеров растворенных веществ (SLC5A8), также известный как натрий-зависимый монокарбоксильный ко-транспортер [23].

Метаболические эффекты масляной кислоты

Метаболические эффекты МК в отношении массы тела проявляются в основном за счет регуляции поступления и расхода энергии. В исследовании на мышах, получающих избыточное количество энергии с пищей, были продемонстрированы положительные свойства бутирата не только в отношении массы тела, но еще и в снижении количества провоспалительных маркеров, улучшении течения неалкогольной жировой болезни печени и увеличении разнообразия представителей кишечной микробиоты [24]. Животные были разделены на три группы: мыши из первой группы получали обычное питание (10% поступающей энергии было получено из жиров), мыши из второй — питание с большим количеством жиров (45% поступающей энергии из жиров), а мыши из третьей — питание с аналогично высоким содержанием жиров и добавлением бутирата. В ходе исследования было обнаружено, что уровни триглицеридов, интерлейкина-6 и фактора некроза опухолей-α были в 1–4 раза выше у мышей с повышенным содержанием жира в питании, чем у мышей с обычным питанием, при этом эти же показатели у группы мышей, получавших бутират в дополнение к повышенному содержанию жира, были на 34–42% меньше по сравнению с группой без добавления бутирата. Также в группе с добавлением МК было отмечено снижение уровня эндотоксинов по сравнению с группой избыточного потребления жира. Все полученные изменения коррелировали с изменениями массы тела мышей, которая

возрастала в следующей последовательности: группа обычного питания, группа повышенного содержания жира с добавлением МК и группа повышенного содержания жира. Авторы исследования делают вывод о важности снижения количества факторов системного воспаления в терапии ожирения. Не менее важным результатом исследования стала модуляция кишечной микробиоты животных в виде снижения количества *Bacteroidetes* и повышения *Firmicutes*. Именно преобладание *Firmicutes* над *Bacteroidetes* в многочисленных исследованиях было ассоциировано с риском развития ожирения и нарушений углеводного обмена [25].

Более подробно механизмы влияния МК изучены в исследовании den Besten и соавторов. Как и в предыдущем исследовании, объектом были мыши, получающие питание с избыточным количеством жира, а главным выводом являлось установление роли PPARγ в улучшении чувствительности к инсулину и снижении массы тела. Исследователи предполагают, что снижение активности PPARγ активирует последовательность связей между разобщающим белком 1 типа АМФ-киназой и ацетилКоА-карбоксилазой, что способствует «переключению» метаболизма в жировой ткани и печени с липогенеза на окисление свободных жирных кислот [26].

Особое внимание уделяется воздействию бутирата на энтероэндокринные L-клетки кишечника. Благодаря этому воздействию усиливается экскреция ГПП-1 из L-клеток [27], а также повышается

интенсивность синтеза РУУ [28]. Инкретиновые эффекты ГПП-1, значимые в отношении снижения массы тела, включают в себя глюкозозависимое воздействие на β -клетки поджелудочной железы, снижение скорости опорожнения желудка, а также уменьшение аппетита. РУУ также известен как один из ключевых участников оси кишечник-мозг, управляющий пищевым поведением и регулирующий скорость транзита пищевого содержимого по ЖКТ [29].

Важность роли состава и функции КМ в поддержании метаболического здоровья подтверждается в исследовании Bai и соавт., в котором использовались методы генной инженерии для усиления способности бактерий *Bacillus subtilis* к синтезу бутирата. В ходе исследования метаболизма этих бактерий в организме мышей, получавших питание с повышенным содержанием жира, были продемонстрированы результаты в отношении снижения массы тела, изменения аккумуляции жировой ткани, повышения чувствительности к инсулину, снижения уровней глюкозы плазмы натощак, а также улучшения течения жирового гепатоза. Через 14 недель наблюдения прибавка

массы тела в группе мышей, употребляющих пищу, обогащенную большим количеством жиров, составила $34,60 \pm 0,63$ г, а в группе мышей, получающих аналогичное питание, но имеющих измененный штамм *Bacillus subtilis* BsS-RS06550–37,90 $\pm 0,88$ г. Также значимым результатом исследования оказалось снижение уровня глюкозы в ходе глюкозотолерантного теста $20,1 \pm 0,500$ ммоль/л против $27,3 \pm 0,656$ ммоль/л через 30 минут после начала теста в группах с повышенным употреблением жиров без бактерий и с ними соответственно, $16,5 \pm 0,751$ ммоль/л против $23,3 \pm 0,500$ ммоль/л через 60 минут после начала теста в аналогичных группах [30].

Перспективным для изучения является участие МК в активации бурой жировой ткани [31]. Известно, что именно бурая жировая ткань является одним из составляющих концепции метаболически здорового ожирения, поэтому использование МК в качестве механизма воздействия на процесс активации бурого жира может рассматриваться как таргетное воздействие на одно из 11 звеньев патогенеза сахарного диабета 2 типа.

Плейотропные эффекты масляной кислоты

Известно, что МК является важным источником энергии для колоноцитов [32]. В исследованиях также подчеркивается потенциальный протективный эффект МК в отношении колоректального рака. Это свойство МК объясняется эффектом Варбурга — склонностью раковых клеток производить энергию с помощью активного анаэробного гликолиза [33]. В условиях гликолиза β -окисление жирных кислот становится ограниченным, вследствие чего МК не расходуется и накапливается в цитоплазме колоноцитов. В результате накопления МК проявляет свойства деацетилазы гистонов, что приводит к активации механизмов апоптоза в раковых клетках и, как следствие, к клеточной гибели [34].

Помимо этого, бутират известен как КЦЖК, поддерживающая барьерные свойства кишечной стенки. Couto и соавторы называют бутират связующим звеном между диетой, КМ и воспалительными заболеваниями кишечника. Авторы исследования называют главные звенья противовоспалительного эффекта бутирата, среди которых, помимо уже упомянутого эффекта воздействия на рецепторы PPAR γ , перечисляется влияние на рецепторы GPR109A, присутствующие в жировой ткани, моноцитах, макрофагах и эндотелии сосудов, GPR41 и GPR43,

экспрессия которых происходит преимущественно в слизистой оболочке кишки [35].

Также в ряде исследований подчеркивается влияние МК на нервную систему. К примеру, в исследовании Szentirmai и соавторов была обнаружена корреляция между оральным и внутривенным введением бутирата мышам и увеличением длительности сна. В группе орального введения бутирата количество мышей, у которых была зафиксирована фаза медленного сна через 4 часа после получения бутирата, составило 50%. При внутривенном введении медленного сна был зафиксирован у 70% мышей через 6 часов после введения [36].

В нескольких источниках упоминается положительное влияние МК на течение гемоглобинопатий. В одном из исследований было отмечено повышение уровня гемоглобина на 6 г/дл через 17 недель регулярного применения МК у пациента с талассемией [37]. Также приведены результаты положительной динамики гемоглобина у пациентов с серповидно-клеточной анемией [38], однако авторы исследований подчеркивают, что проведено ещё недостаточно исследований в этой области, чтобы утверждать о перспективах использования МК в области гематологии.

Возможности применения масляной кислоты у пациентов с ожирением

Положительные свойства МК в отношении снижения массы тела, а также ее плейотропные свойства в отношении углеводного обмена, модуляции кишечной микробиоты, а также профилактики системного воспаления и канцерогенеза не оставляют сомнений в эффективности применения бутирата в качестве элемента диетотерапии. На сегодняшний день наиболее выполнимым способом повышения уровня МК является модификация питания (употребление

продуктов питания, таких как молочные продукты, зерновые и т.д., являющихся субстратом для КМ), а также употребление масляной кислоты в составе пищевых добавок.

Также перспективным для применения методом является трансплантация фекальной микробиоты. Данные о её эффективности приводятся в ряде исследований на пациентах с неврологическими и психиатрическими [39,40],

гастроэнтерологическими [41], онкологическими [42] заболеваниями. Не менее актуальным предметом исследования стала эффективность трансплантации фекальной микробиоты пациентам с метаболическими заболеваниями, в том числе, пациентам с ожирением [43]. Фекальная микробиота донора переносится в кишечник несколькими путями: оральным, назальным и ректальным. В первых двух случаях микробиота доставляется в кишечник с помощью зонда, что сопряжено с риском инфицирования верхних отделов пищеварительной и дыхательной системы нестерильным содержимым. Наиболее приемлемым считается колоноскопический способ доставки фекального

трансплантата. Помимо трудностей выполнения и сопряженных рисков, метод фекальной трансплантации имеет ряд существенных трудностей: необходимость тщательного обследования доноров ввиду риска «переноса» хронических заболеваний донора реципиенту, а также высокая частота нежелательных эффектов у реципиентов после процедуры: диарея, метеоризм, тошнота, флатуленция и дискомфорт в животе [44].

В качестве методов, доказавших свою эффективность *in vitro* и на лабораторных животных, но пока не применяемых у человека, представляются генно-инженерные методы модификации бутиратпродуцирующих свойств бактерий [45].

Заключение

Имеющиеся в данный момент исследования влияния бутирата на массу тела обладают противоречивыми результатами, что объясняется выполнением их в различных условиях, в том числе на животных моделях и *in vitro*, а также отличиями в дизайнах исследований: использованием нестандартизированных дозировок и источников бутирата. При этом невозможно не обратить внимание на то, что исследования, проводимые на людях, демонстрировали очевидную эффективность применения бутирата в снижении массы тела и улучшении некоторых метаболических параметров. Данные о том, что

активный синтез бутирата является признаком нормальной функции КМ, а также о повышении синтеза при употреблении ПВ позволяет рассматривать способы повышения уровня бутирата в качестве эффективного дополнения к терапии ожирения и других метаболических нарушений. Значимым изъясном существующих исследований является отсутствие выводов о дозировке бутирата, обладающей наибольшим положительными эффектом, а также отсутствие единых рекомендаций по кратности приема бутирата в виде добавки к пище и его источника, что требует дальнейшего изучения этой темы.

Литература | References

1. Coppola S., Avagliano C., Calignano A., Berni Canani R. The Protective Role of Butyrate against Obesity and Obesity-Related Diseases. *Molecules*. 2021;26(3):682. Published. 2021 Jan 28. doi:10.3390/molecules26030682.
2. Miklisanskaya S. V., Mazur N. A., Solomasova L. V., Chigineva V. V. The «obesity paradox» and its degree of proof. *Therapeutic Archive*. 2020;92(4):84–90. doi: 10.26442/00403660.2020.04.000421.
Миклишанская С. В., Мазур Н. А., Соломасова Л. В., Чигинева В. В. «Парадокс ожирения» и степень его доказанности. *Терапевтический архив*. 2020;92(4):84–90. doi: 10.26442/00403660.2020.04.000421.
3. Duflo J., Virmani R., Rabin I., Burke A. et al. Sudden death as a result of heart disease in morbid obesity. *Am Heart J*. 1995;130(2):306–13. doi: 10.1016/0002-8703(95)90445-x.
4. Brandao I., Martins M. J., Monteiro R. Metabolically Healthy Obesity-Heterogeneity in Definitions and Unconventional Factors. *Metabolites*. 2020;10(2):48. doi: 10.3390/metabo10020048.
5. Ross R., Neeland I., Yamashita S., Shai I. et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(3):177–189. doi: 10.1038/s41574-019-0310-7.
6. Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Le Paslier D. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174–80. doi: 10.1038/nature09944.
7. Drapkina O. M., Korneeva O. N. Gut microbiota and obesity: Pathogenetic relationships and ways to normalize the intestinal microflora. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;88(9):135–142. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh2016889135-142.
Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Кишечная микробиота и ожирение. Патогенетические взаимосвя-

- зи и пути нормализации кишечной микрофлоры. *Терапевтический архив*. 2016;88(9):135–142. doi: 10.17116/terarkh2016889135-142.
8. Sitkin S. I., Vakhitov T. Ya., Demyanova E. V. Microbiome, gut dysbiosis and inflammatory bowel disease: That moment when the function is more important than taxonomy. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):396–425. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-396-425.
Ситкин С. И., Вахитов Т. Я., Демьянова Е. В. Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(5):396–425. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-396-425.
 9. Beloglazov V. A., Yatskov I. A., Kumelsky E. D., Polovinkina V. V. Metabolic endotoxemia: possible causes and consequences. *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):320–326. (In Russ.) doi: 10.14341/omet12750.
Белоглазов В. А., Яцков И. А., Кумельский Е. Д., Половинкина В. В. Метаболическая эндотоксинемия: возможные причины и последствия. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(3):320–326. doi: 10.14341/omet12750.
 10. Erejuwa O., Sulaiman S., Wahab M. Modulation of gut microbiota in the management of metabolic disorders: the prospects and challenges. *Int J Mol Sci*. 2014;15:4158–4188. doi:10.3390/ijms15034158.
 11. Blaak E., Canfora E., Theis S., Frost G. et al. Short chain fatty acids in human gut and metabolic health. *Benef. Microbes*. 2020;11:411–455. doi: 10.3920/BM2020.0057.
 12. Bojarczuk A., Skąpska S., Khaneghah A., Marszałek C. Health benefits of resistant starch: A review of the literature. *Journal of Functional Foods*. 2022;93. doi: 10.1016/j.jff.2022.105094.

13. Sajilata M., Singhal R., Kulkarni P. Resistant Starch-A Review. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2017;5:1–17. doi: 10.1111/j.1541-4337.2006.tb00076.x.
14. Louis P., Flint H. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ. Microbiol.* 2017;19:29–41. doi: 10.1111/1462-2920.13589.
15. Louis P., Flint H. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol. Lett.* 2009;294:1–8. doi: 10.1111/j.1574-6968.2009.01514.x.
16. Bennett G., Rudolph F. The central metabolic pathway from acetyl-CoA to butyryl-CoA in *Clostridium acetobutylicum*. *FEMS Microbiol. Rev.* 1995;17:241–249. doi: 10.1111/j.1574-6976.1995.tb00208.x.
17. Gerhardt A., Cinkaya I., Linder D., Huisman G. et al. Fermentation of 4-aminobutyrate by *Clostridium aminobutyricum*: cloning of two genes involved in the formation and dehydration of 4-hydroxybutyryl-CoA. *Arch. Microbiol.* 2000;174:189–199. doi: 10.1007/s002030000195.
18. Vital M., Howe A., Tiedje J. Revealing the bacterial butyrate synthesis pathways by analyzing (meta)genomic data. *mBio.* 2014;5(2): e00889. doi: 10.1128/mBio.00889-14.
19. Herrmann G., Jayamani E., Mai G., Buckel W. Energy conservation via electron-transferring flavoprotein in anaerobic bacteria. *J. Bacteriol.* 2008;190:784–791. doi: 10.1128/JB.01422-07.
20. Louis P., Flint H. Development of a semiquantitative degenerate real-time PCR-based assay for estimation of numbers of butyryl-coenzyme A (CoA) CoA transferase genes in complex bacterial samples. *Appl. Environ. Microbiol.* 2007;73:2009–2012. doi: 10.1128/AEM.02561-06.
21. Vital M., Penton C., Wang Q., Young V. et al. A gene-targeted approach to investigate the intestinal butyrate-producing bacterial community. *Microbiome* 2013;1:8. doi: 10.1186/2049-2618-1-8.
22. Counillon L., Bouret Y., Marchiq I., Pouyssegur J. Na⁺/H⁺ antiporter (NHE1) and lactate/H⁺ symporters (MCTs) in pH homeostasis and cancer metabolism. *Biochim Biophys Acta* 2016;1863:2465–80 doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.02.018.
23. Atzeni A., Bastiaanssen T., Cryan J., Tinahones F. et al. Taxonomic and Functional Fecal Microbiota Signatures Associated With Insulin Resistance in Non-Diabetic Subjects With Overweight/Obesity Within the Frame of the PREDIMED-Plus Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:804455. doi: 10.3389/fendo.2022.804455.
24. Fang W., Xue H., Chen X., Chen K. et al. Supplementation with Sodium Butyrate Modulates the Composition of the Gut Microbiota and Ameliorates High-Fat Diet-Induced Obesity in Mice. *J Nutr.* 2019;149(5):747–754. doi: 10.1093/jn/nxy324.
25. Million M., Lagier J., Yahav D., Paul M. Gut bacterial microbiota and obesity. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:305–13. doi: 10.1111/1469-0691.12172.
26. Den Besten G., Bleeker A., Gerding A., van Eunen K. et al. Short-Chain Fatty Acids Protect Against High-Fat Diet-Induced Obesity via a PPAR γ -Dependent Switch From Lipogenesis to Fat Oxidation. *Diabetes.* 2015;64(7): 2398–2408. doi: 10.2337/db14-1213.
27. Yadav H., Lee J., Lloyd J., Walter P. et al. Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate-induced GLP-1 hormone secretion. *J Biol Chem.* 2013;288:25088–97 doi: 10.1074/jbc.M113.452516.
28. Larraufie P., Dore J., Lapaque N., Blottiere H. TLR ligands and butyrate increase Pyy expression through two distinct but inter-regulated pathways. *Cell Microbiol* 2017;19: e12648. doi: 10.1111/cmi.12648.
29. Anderson Z., Dawson A., Slominski A., Harris M. Current Insights Into the Role of Neuropeptide Y in Skin Physiology and Pathology. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:838434. doi: 10.3389/fendo.2022.838434.
30. Bai L., Gao M., Cheng X., Kang G. et al. Huang H. Engineered butyrate-producing bacteria prevents high fat diet-induced obesity in mice. *Microb Cell Fact.* 2020;19(1):94. doi: 10.1186/s12934-020-01350-z.
31. Li Z., Yi C., Katiraei S., Kooijman S. et al. Butyrate reduces appetite and activates brown adipose tissue via the gut-brain neural circuit. *Gut.* 2018;67(7):1269–1279. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314050.
32. Gasaly N., Hermoso M. A., Gotteland M. Butyrate and the Fine-Tuning of Colonic Homeostasis: Implication for Inflammatory Bowel Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6):3061. doi: 10.3390/ijms22063061.
33. Warburg O. On the Origin of Cancer Cells. *Science.* 1956;123:309–314. doi: 10.1126/science.123.3191.309.
34. Zhao J., Zhu Y., Du M., Wang Y. et al. Association between Dietary Fiber Intake and Mortality among Colorectal Cancer Survivors: Results from the Newfoundland Familial Colorectal Cancer Cohort Study and a Meta-Analysis of Prospective Studies. *Cancers (Basel).* 2022;14(15):3801. doi: 10.3390/cancers14153801.
35. Couto M., Goncalves P., Magro F., Martel F. Microbiota-derived butyrate regulates intestinal inflammation: Focus on inflammatory bowel disease. *Pharmacol Res.* 2020;159:104947. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104947.
36. Szentirmai E., Millican N. S., Massie A. R., Kapas L. Butyrate, a metabolite of intestinal bacteria, enhances sleep. *Sci Rep.* 2019;9(1):7035. doi: 10.1038/s41598-019-43502-1.
37. Perrine S. P., Ginder G. D., Faller D. V. et al. A short-term trial of butyrate to stimulate fetal-globin-gene expression in the β -globin disorders. *N Engl J Med.* 1993;328:81–6. doi: 10.1056/NEJM199301143280202.
38. Faller D. V., Perrine S. P. Butyrate in the treatment of sickle cell disease and β -thalassemia. *Current Opinion in Hematology.* 1995;2(2):109–117. doi: 10.1097/00062752-199502020-00002.
39. Sun M., Zhu Y., Zhou Z., Jia X. et al. Neuroprotective effects of fecal microbiota transplantation on MPTP-induced Parkinson's disease mice: Gut microbiota, glial reaction and TLR4/TNF- α signaling pathway. *Brain Behav. Immun.* 2018;70:48–60. doi: 10.1016/j.bbi.2018.02.005.
40. He Z., Cui B., Zhang T., Li P. et al. Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: The first report. *WJG.* 2017(23):3565. doi: 10.3748/wjg.v23.i19.3565.
41. Jacob V., Crawford C., Cohen-Mekelburg S., Viladomiu M. et al. Single Delivery of High Diversity Fecal Microbiota Preparation by Colonoscopy Is Safe and Effective in Increasing Microbial Diversity in Active Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(6):903–911. doi: 10.1097/MIB.0000000000001132.
42. Wardill H. R., Secombe K. R., Bryant R. V., Hazenberg M. D. et al. Adjunctive fecal microbiota transplantation in supportive oncology: Emerging indications and considerations in immunocompromised patients. *EBioMedicine.* 2019;44:730–740. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.03.070.
43. Wang P., Deng X., Zhang C., Yuan H. Gut microbiota and metabolic syndrome. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(7):808–816. doi: 10.1097/CM9.0000000000000696.
44. Antushevich H. Fecal microbiota transplantation in disease therapy. *Clin Chim Acta.* 2020;503:90–98. doi: 10.1016/j.cca.2019.12.010.
45. Suo Y., Ren M., Yang X., Liao Z. et al. Metabolic engineering of *Clostridium tyrobutyricum* for enhanced butyric acid production with high butyrate/acetate ratio. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2018;102(10):4511–4522. doi: 10.1007/s00253-018-8954-0.