

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫХ ЖИРНЫХ
КИСЛОТ И О ИХ РОЛИ В СТАНОВЛЕНИИ ЖЕЛУДОЧНО КИШЕЧНОГО ТРАКТА
(обзор литературы)**

А.Ш. Арзикулов, М.З. Абдумухтарова

Андижанский государственный медицинский институт

✓ **Резюме**

В статье представлены современные данные о метаболической активности кишечной микрофлоры, продуцирующей короткоцепочечные жирные кислоты, имеющие ключевое значение для функционирования кишечника и организма человека в целом. Также обсуждается возможность применения комплекса, включающего пребиотик инулин и масляную кислоту, в лечении функциональных нарушений органов пищеварения на основании данных литературы.

Ключевые слова: Короткоцепочечные жирные кислоты, дети, желудочно кишечный тракт, анаэробные бактерии.

**MODERN CONCEPTS OF SHORT-CHAIN FATTY ACIDS AND THEIR ROLE IN THE
FORMATION OF THE GASTROINTEL TRACT
(literature review)**

A.Sh. Arzikulov, M.Z. Abdumukhtarova

Andijan State Medical Institute

✓ **Resume**

The article presents modern data on the metabolic activity of the intestinal microflora producing short-chain fatty acids, which are of key importance for the functioning of the intestine and the human body as a whole. The possibility of using a complex containing the prebiotic inulin and butyric acid in the treatment of functional disorders of the digestive system is also discussed on the basis of literature data.

Key words: Short-chain fatty acids, children, gastrointestinal tract, anaerobic bacteria.

**QISQA ZANJIRLI YOG'LI KISLOTALARNING OSHQOZON-ICHAK TRAKTINING
SHAKLLANISHIDAGI ROLI HAQIDAGI ZAMONAVIY TAHLILLAR
(Adabiyot sharhi)**

A.Sh. Arzikulov, M.Z. Abdumuxtarova

Andijon davlat tibbiyot institute

✓ **Rezyume**

Maqolada ichak va umuman inson tanasining ishlashi uchun asosiy ahamiyatga ega bo'lgan qisqa zanjirli yog kislotalarini ishlab chiqaradigan ichak mikroflorasining metabolik faolligi to'g'risida zamonaviy ma'lumotlar keltirilgan. Ovqat hazm qilish tizimining funktsional buzilishlarini davolashda prebiyotik inulin va butirik kislota o'z ichiga olgan kompleksdan foydalanish imkoniyati ham adabiyot ma'lumotlari asosida muhokama qilinadi.

Kalit so'zlar: Qisqa zanjirli yog 'kislotalari, bolalar, oshqozon-ichak trakti, anaerob bakteriyalar.

Актуальность

Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) - являются одним из продуктов расщепления ферментами микробов белков, жиров и углеводов. Они вырабатываются

преимущественно анаэробными микробами, и их можно и нужно рассматривать как биохимические маркеры изменений микроэкологии кишечника. Основными КЦЖК

являются пропионовая, уксусная, изомасляная, масляная и изовалериановая [1]. Неразветвленные КЦЖК (уксусная, пропионовая и масляная) образуются в результате анаэробного брожения углеводов, а ферментация белков и продуктов их расщепления приводит к образованию уже разветвленных кислот — изовалериановой, изомасляной. Их определение позволяет проводить скрининговую оценку состояния и деятельности микрофлоры и назначать лечебную коррекцию с использованием пробиотиков и других биологических препаратов [2].

Синтез КЦЖК — один из главных факторов колонизационной устойчивости, обеспечивающий постоянство состава микрофлоры кишечника. Увеличение количества КЦЖК сопровождается понижением осмотического давления в просвете толстого кишечника в результате ферментации полисахаридов [2]. Образование конкретного типа КЦЖК зависит от того, ферментами каких бактерий будет осуществляться расщепление субстрата, и это дает возможность оценить функциональную активность определенных представителей кишечной микробиоты. Так, если рассматривать анаэробные бактерии видов *Eubacterium rectale*, *Eubacterium ramulus*, *Eubacterium hallii*, *Roseburia cecicola*, *Roseburia faecis*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Coprococcus*, а также фузобактерии и непатогенные виды клостридий, то им принадлежит основная роль в продукции бутирата. А бактерии родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* являются основными в продукции ацетата [4,5].

КЦЖК — это главный источник ацетилкоэнзима А, а также дыхательного субстрата для колоноцитов слизистой кишечника. КЦЖК участвуют в пролиферации клеток слизистой, в секреции слизи и усилении кровотока в слизистой. Механизм, с помощью которого КЦЖК реализуют свое влияние на пролиферацию клеток, до настоящего времени еще не изучен. Возможно, таким механизмом является влияние их на кровоток в слизистой [3]. КЦЖК поддерживают слабокислую среду. Это позволяет бутиратпродуцирующим грамположительным бактериям конкурировать с грамотрицательными и тем самым сохранять равновесие в микробиоте кишечника. При нормальном уровне содержания КЦЖК замедляется развитие и увеличение количества патогенных энтеробактерий, а они преимущественно питаются белковыми

компонентами. Это создает благоприятные условия для подавления процессов гниения и снижает образование аммиака, сульфидов, эндогенных канцерогенов, а также ароматических аминов. Снижение содержания КЦЖК способствует увеличению числа грамотрицательных микробов и, соответственно, содержания липополисахаридов [4]. Самая высокая концентрация в просвете толстой кишки приходится на ацетат (60%), в меньшей степени на пропионат (25%) и бутират (15%) [5]. Сейчас достаточно хорошо изучен противовоспалительный эффект масляной кислоты, осуществляемый преимущественно за счет уменьшения активности гистоновой ацетилазы и подавления активации связанного с ней ядерного фактора (NF-κB) клеток толстой кишки. Бутират ингибирует активность фактора NF-κB, который контролирует экспрессию генов иммунного ответа, отвечает за продукцию цитокинов. В результате происходит уменьшение выработки провоспалительных цитокинов, снижается пролиферация и активность Т-клеток [1,2]. Бутират продуцируют в основном представители грамположительной группы *Firmicutes*, например *E. rectale*, *Roseburia* spp. и *F. prausnitzii* [10, 13]. Исследования, проведенные Н. Sokol et al., показали, что *F. prausnitzii* имеют способность ингибировать воспаление в сигнальных системах, а продуцируемый ими бутират блокирует активацию транскрипционного фактора NF-κB [1]. В некоторых исследованиях доказано достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов при повышении потребления пищевых волокон или препаратов, содержащих КЦЖК [4, 5]. Пропионат и бутират активируют кишечный глюконеогенез через нервную цепь «кишечник — мозг» и способствуют метаболическому контролю веса тела и содержания глюкозы [6].

Основная часть (95%) КЦЖК, выделяемых в толстой кишке, подвергается обратному всасыванию. Всасывание КЦЖК осуществляется при помощи активных транспортных систем клеток кишечника [7]. Помимо этого, КЦЖК способствуют всасыванию кальция и магния. На сегодняшний день доказано, что именно масляной кислоте принадлежит основная роль в энергообеспечении колоноцитов, необходимом для улучшения метаболизма, нормального развития клетки и выполнения защитной роли в предотвращении заболеваний толстого

кишечника. Показано, что КЦЖК являются также регуляторами апоптоза и обладают антиканцерогенным эффектом. Поступившие в колоноцит уксусная и пропионовая кислоты на уровне толстой кишки участвуют в регуляции ее кровотока, улучшая кровоснабжение в слизистой оболочке, и тем самым проявляют антиишемический эффект. Печень задерживает около половины КЦЖК, поступивших через колоноцит, а еще одну четверть элиминируют периферические ткани. В периферических тканях большая часть ацетата и пропионата используется для синтеза глюкозы и лишь небольшая часть (не более 10%) идет на энергообеспечение [9].

Недавно опубликованные данные М.С. Kim et al. [11], подтверждают значительную роль метаболитов симбионтной микрофлоры, в т. ч. КЦЖК, в формировании гуморального ответа; они оказывают прямое и косвенное иммуномодулирующее действие на В-лимфоциты не только на местном, но и на системном уровне и, следовательно, усиливают антителообразование [8]. Оказалось, что КЦЖК через воздействие на коэнзим А также могут повышать активность Т-клеток [9]. Как известно, аполипопротеин-I (АроА-I) является основным белковым компонентом липопротеидов высокой плотности и удаляет избыток холестерина в кровеносных сосудах. J.Z. Таууев et al. [11] установили, что АроА-I значительно снижается при терапии амоксициллином в связи с развитием кишечного дисбиоза и, соответственно, изменением состава и структуры КЦЖК. Тогда же Н. Yu et al. (2018) пришли к выводу, что нарушения количественного и качественного состава КЦЖК в кишечнике могут способствовать накоплению липидов, модулируют экспрессию ферментов метаболизма [12]. Впервые КЖК были обнаружены в фекалиях человека в 1878 году. В 1912 году рассматривался вопрос об увеличении сократительной способности и секреторной активности толстой кишки под их воздействием [11]. В 1944 году начато изучение их всасывания из кишечника животных. Однако только в течение последних 20 лет были изучены процессы всасывания и метаболизма КЖК у человека [7,8]. В настоящее время КЖК относят к биохимическим маркерам симбиоза микрофлоры, населяющей толстую кишку, и организма человека [9]. Изучение КЖК в кале обладает высокой чувствительностью и специфичностью с точки зрения оценки состояния кишечной микрофлоры (в среднем

81% и 87%, соответственно) по сравнению с традиционным бактериологическим исследованием кала (66% и 41% соответственно), и позволяет с новых позиций рассмотреть вопросы эубиоза и дисбактериоза кишечника [6,3]. Велика роль короткоцепочечных жирных кислот при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста. При изучении соотношения содержания изокислоты/короткоцепочечные жирные кислоты с неразветвленной цепью ($\Sigma iCn/Cn, iC5/C5$, индекс изокислот, $isoCn$) отмечены разнонаправленные сдвиги в продукции изомеров кислот при различных формах синдрома раздраженного кишечника (СРК): при СРК с запорами происходит увеличение значений данных параметров, а при СРК с диареей – снижение. Анаэробный индекс (АИ) рассматривается как отношение концентраций всех КЖК, кроме уксусной, к концентрации уксусной кислоты. Определение АИ позволяет судить об инфраструктуре микробиоценоза, степени анаэробиза (отношении строгих анаэробов к аэробам и факультативно анаэробным популяциям). Его повышение свидетельствует об угнетении популяций строго анаэробной микрофлоры и активации (УПФ) [4,5,7,8]. Анализ изучения профилей летучих жирных кислот при патологии ЖКТ свидетельствует об изменении состава микрофлоры, связанного с переключением метаболизма колоноцитов с цикла Кребса на активацию пентозофосфатного пути. Например, при синдроме раздраженного кишечника (СРК) с запорами происходит увеличение продукции токсичных форм кислорода и «аэробизация» среды; а при СРК с диареей – активация анаэробного типа гликолиза, угнетение жизнедеятельности облигатных анаэробов за счет блокирования терминальных ферредоксин-содержащих ферментов и активизации условно-патогенных штаммов анаэробов, в частности, штаммов условно-патогенных бактериоидов [4]. Изменение продукции изокислот при СРК с запорами объясняется увеличением активности аэробной микрофлоры (кишечные палочки, фекальные стрептококки рассматриваются как сильнейшие протеолитики), при СРК с диареей – увеличением активности анаэробов (рода *Bacteroides*), обладающих слабой протеолитической активностью и усилением экскреции слизи с фекальными массами. Продолжаются исследования, посвященные изучению уровня КЖК при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). По данным

М.Д. Ардатской, в сыворотке крови у больных неспецифическим язвенным колитом (НЯК) отмечается повышение абсолютного содержания КЖК по сравнению с нормой и группой СРК ($0,503 \pm 0,004$; $0,195 \pm 0,004$ и $0,193 \pm 0,004$ мг/г соответственно). При этом в профиле С2–С4 выявлено снижение доли уксусной кислоты при увеличении долей пропионовой и, в основном, масляной кислот. Вероятно, это связано с повышенной проницаемостью слизистой оболочки толстой кишки (СОТК) при НЯК, так как при СРК не было выявлено отклонений от нормы показателей содержания КЖК, что объясняется целостностью СОТК при данной патологии. В работе индийских авторов выявлено снижение уровня бутирата в фекальных образцах у пациентов с НЯК [8]. Одной из причин снижения бутирата у пациентов с ВЗК является значительное снижение количества бутират-продуцирующих микроорганизмов. Было изучено состояние ассоциированной со слизистой и фекальной микрофлоры у пациентов с болезнью Крона, язвенным колитом и у здоровых людей [1]. Отмечалось резкое снижение бутират-продуцентов (в частности *Faecalibacterium prausnitzii*) как в фекальных образцах, так и в биоптатах слизистой толстой кишки у пациентов с ВЗК, по сравнению со здоровыми лицами. При этом отмечалось значительное увеличение бактерий родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*. Кроме, ВЗК снижение бутирата играет важную роль при диарее, вызванной приемом антибиотиков. Развитие антибиотико-ассоциированного дисбиоза и диареи (ААД) связано с расстройством функционирования микрофлоры кишечника. В результате снижения в нем количества анаэробов на фоне антибактериальной терапии нарушается метаболическая функция кишечной микрофлоры. Нарушение переваривания и всасывания углеводов и клетчатки само по себе приводит к осмотической секреции воды и осмотической диарее. Важно отметить, что при ААД происходит в первую очередь истощение бутират-продуцирующих анаэробов, количество их значительно снижается вплоть до полной элиминации [1,2]. Это соответственно приводит к снижению образования именно бутирата, в то время как концентрация других КЖК (ацетат, лактат) увеличивается. Возникающее в этих условиях снижение синтеза бутирата приводит к дефициту энергообеспечения и дистрофическим изменениям покровного эпителия, повышается проницаемость

кишечного барьера по отношению к антигенам пищевого микробного происхождения, нарушается всасывание воды и электролитов.

Таким образом, при хронических поражениях пищеварительного тракта (синдром раздраженной кишки, неспецифический язвенный колит, целиакия, фразиструктура микробиоценоза, степени анаэробноза (отношении строгих анаэробов к аэробам и факультативно анаэробным популяциям). Его повышение свидетельствует об угнетении популяций строго анаэробной микрофлоры и активации УПФ [4,5]. Анализ изучения профилей летучих жирных кислот при патологии ЖКТ свидетельствует об изменении состава микрофлоры, связанного с переключением метаболизма колоноцитов с цикла Кребса на активацию пентозофосфатного пути. Например, при синдроме раздраженного кишечника (СРК) с запорами происходит увеличение продукции токсичных форм кислорода и «аэробизация» среды; а при СРК с диареей – активация анаэробного типа гликолиза, угнетение жизнедеятельности облигатных анаэробов за счет блокирования терминальных ферредоксин-содержащих ферментов и активизации условно-патогенных штаммов анаэробов, в частности, штаммов условнопатогенных бактериоидов [4]. Изменение продукции изокилот при СРК с запорами объясняется увеличением активности аэробной микрофлоры (кишечные палочки, фекальные стрептококки рассматриваются как сильнейшие протеолитики), при СРК с диареей – увеличением активности анаэробов (рода *Bacteroides*), обладающих слабой протеолитической активностью и усилением экскреции слизи с фекальными массами. Продолжаются исследования, посвященные изучению уровня КЖК при ВЗК. По данным М.Д. Ардатской, в сыворотке крови у больных НЯК отмечается повышение абсолютного содержания КЖК по сравнению с нормой и группой СРК ($0,503 \pm 0,004$; $0,195 \pm 0,004$ и $0,193 \pm 0,004$ мг/г соответственно). При этом в профиле С2–С4 выявлено снижение доли уксусной кислоты при увеличении долей пропионовой и, в основном, масляной кислот. Вероятно, это связано с повышенной проницаемостью СОТК при НЯК, так как при СРК не было выявлено отклонений от нормы показателей содержания КЖК, что объясняется целостностью СОТК при данной патологии. В работе индийских авторов выявлено снижение уровня бутирата в фекальных образцах у пациентов с НЯК.

Заключение

Таким образом, убедительно показано, что КЦЖК оказывают широкое мультифакторное влияние на многие физиологические и патофизиологические процессы в организме. Нормальный метаболизм КЦЖК можно рассматривать как одно из главных условий сохранения гомеостаза макроорганизма в целом. КЦЖК могут играть значительную роль в развитии постинфекционного синдрома раздраженного толстого кишечника (ПИСРК), дисбиоза кишечника, метаболического синдрома, хронических патологий ЖКК, а также оказывать влияние на нервную систему. Еще много патогенетических аспектов предстоит изучить для подтверждения взаимосвязей между ОКИ, ПИСРК, дисбиозом кишечника, метаболическим синдромом, но нет сомнения в том, что необходим персонализированный подход к терапии пациента, страдающего той или иной патологией. Многие заболевания имеют общие механизмы развития, и их лечение должно быть направлено не просто на купирование симптомов, но и на устранение триггерных факторов, блокирование основных звеньев патогенеза. Так, терапия, направленная на поддержание микробиоты человека в острый период, а также на восстановление кишечной эндоэкологии в период реконвалесценции, будет способствовать снижению риска развития ПИСРК (что клинически проявляется уменьшением болевого синдрома, нарушений моторики кишечника, нарушений стула, проявлений кишечной диспепсии), а также уменьшению проявлений метаболического синдрома. Все эти эффекты неразрывно связаны с количеством и разнообразием КЦЖК в организме.

LIST OF REFERENCE:

1. Ardatskoy M.D. Butyric acid and inulin in clinical practice: theoretical aspects and possibilities of clinical application. /M.: Forte print, 2014. 45page.
2. Hakobyan A.H. Diagnosis and treatment of functional disorders of the motility of the digestive system in children (electromyographic and metabolic aspects): /Author. dis. candidate medical sciences. M.; 2015.
3. Belmer S.V., Ardatskaya M.D., Akopyan A.N. Short-chain fatty acids in the treatment of functional bowel disease in children: theor. justification and practice . application. /M.: Prima Print; 201 5.35 p.
4. Gorelov A. V., Yablokova E. A., Meleshkina A. V. et al. Irritable bowel syndrome in children: the use of probiotics and vitamins. // Attending physician , 2020 , No. 9 , pp. 50-55.
5. Kanner E.V., Maksimov M.L., Gorelova E.A., Petrov V.A. Modern approaches to the correction of the intestinal microbiome in children during antibiotic therapy. // Medical advice. 2016; No. 1 , pp. 102-106.
6. Kashtanova D.A., Egshatyan L.V., Tkacheva O.N. Participation of the human intestinal microbiota in the processes of chronic systemic inflammation. // Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2015, No. 17 (4), pp. 310-317.
7. Makarova E.G., Ukraintsev S.E. Functional disorders of the digestive system in children: long-term consequences and modern possibilities of prevention and correction. // Pediatric Pharmacology. 2017; No. 14 (5) , pp. 392-399.
8. Ruzhentsova T.A., Ploskireva A.A., Gorelov A.V. Correction of dysbiotic disorders developing in acute intestinal infections in children. // RMJ. 2017; No. 2595 , pp. 362–366.
9. Erdes S.I. Functional disorders of the gastrointestinal tract in children, current approaches and practical experience // Attending physician, 2020, No. 9, pp. 36-43.
10. Kasubuchi M., Hasegawa S., Hiramatchi T. et al. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation. // Nutrients. 2015; No. 7 (4): p. 2839-2849.
11. Kim M., Kim C.H. Regulation of humoral immunity by gut microbial products. // Gut microbes. 2017; No. 8 (4) , p. 392-399.
12. Kim C.H. Immune regulation by microbiome metabolites. // Immunology. 2018; No. 154 (2) , p. 220-229.
13. Tayyeb J.Z., Popeijus H.E., Mensink R.P. et al. The effects of short-chain fatty acids on the transcription and secretion of Apolipoprotein AI in human hepatocytes in vitro. // J Cell Biochem. 2018, N: 9, p3364-3369
14. Yu H., Li R., Huang H. et al. Short-Chain Fatty acids Enhance the Lipid Accumulation of 3T3-L1 Cells by Modulating the Expression of Enzymes of Fatty Acid Metabolism. // Lipids. 2018; No. 53 (1) , p. 77–84.

Entered 09.05.2021