

УДК 616-092

## Масляная кислота (бутират)

Пальцын А.А.<sup>1,2</sup>, Свиридкина Н.Б.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

<sup>2</sup> Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская Академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

*Бутиратовая кислота – одна из короткоцепочечных жирных кислот (КЖК). Присутствует в молочных продуктах и сливочном масле, поэтому имеет второе название – масляная (бутират). Как и другие КЖК, образуется в толстом кишечнике человека местной анаэробной флорой из грубой растительной пищи – пищевых волокон. Собственные пищеварительные механизмы человека не способны создавать КЖК. Эти кислоты – главный источник энергии для микрофлоры толстого кишечника и обеспечивают около 15% общих энергозатрат тела. Бутират проникает во многие среды организма, служит сигнальной молекулой множества физиологических и патологических процессов. Достаточная продукция бутирата толстым кишечником – свидетельство нормального состояния кишечной микробиоты, существенно влияющей и даже определяющей развитие (или не развитие) многих болезней, в том числе нейроиммунных: болезней Альцгеймера и Паркинсона, шизофрении, множественного склероза, аутизма и расстройств аутистического спектра. В арсенале современной медицины опосредованные микробиотой влияния могут быть наиболее выполнимыми и действенными способами профилактики и лечения.*

**Ключевые слова:** бутират; микробиота; короткоцепочечные жирные кислоты; ось кишечник-мозг; нейроиммунные заболевания.

**Для цитирования:** Пальцын А.А., Свиридкина Н.Б. Масляная кислота (бутират). *Патогенез*. 2021; 19(1): 79-86

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2021.01.79-86

**Для корреспонденции:** Пальцын Александр Александрович, e-mail: lrrp@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имеет спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 18.08.2020

## Butyric acid (butyrate)

Paltsyn A.A.<sup>1,2</sup>, Sviridkina N.B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of General Pathology and Pathophysiology,

Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education,

Barrikadnaya Str. 2/1, Moscow 123995, Russian Federation

*Butyric acid, also known as butyrate, is one of the short-chain fatty acids (SCFA). It is present in dairy products and, especially, in butter. Like other SCFA, butyrate is formed in the human large intestine from coarse, vegetable fiber by the local anaerobic flora. The digestive mechanisms are not capable of creating SCFA. These acids are the main source of energy for the microflora in the large intestine, and they also provide about 15% of the total energy consumed by the body. Butyrate penetrates many body environments, and it serves as a signaling molecule for many physiological and pathological processes. Normal production of butyrate by the large intestine is evidence of the normal state of the intestinal microbiota, which significantly affects and even determines the development, or not the development, of many diseases. Among these are neuroimmune diseases, including Alzheimer's and Parkinson's diseases, schizophrenia, multiple sclerosis, autism and autism spectrum disorders. In the arsenal of modern medicine, microbiome-mediated influences may be among the most feasible and effective preventive and therapeutic means.*

**Key words:** butyrate; microbiota; short chain fatty acids; axis intestine-brain; neuroimmune diseases.

**For citation:** Paltsyn A.A., Sviridkina N.B. [Butyric acid (butyrate)]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2021; 19(1): 79-86 (in Russian)

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2021.01.79-86

**For correspondence:** Paltsyn Alexander Alexandrovich, e-mail: lrrp@mail.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Received:** 18.08.2020

## Введение

«Цель, преследуемая нами, есть превращение нашей кишечной флоры в флору благотворную для нашего здоровья».

И.И. Мечников [1]

Масляная кислота (бутират) — одна из короткоцепочечных жирных кислот. Питательное вещество для колоноцитов. Производится обитающей в толстом кишечнике микрофлорой (пробиотиками). Способ производства — ферментация пищевых волокон. Она (ферментация) создает и ряд других метаболически важных продуктов: ацетат, пропионат. К настоящему моменту появилось много сообщений о благоприятном действии этих производных кишечной микробиоты при ожирении, диабете, дисбиозе кишечника, колоректальном раке, неврологических расстройствах. Для того чтобы оставаться здоровым, свободным от всех этих бед, необходимо образом жизни соблюдать «интересы» кишечной микробиоты. Достаточно явственно обозначается медиаторная роль бутирата во взаимодействии микроб-хозяин, роль регулятора и, наконец, роль источника энергии.

В российской википедии нет статьи о бутирате. Но в российском сегменте Интернета много больших статей и кратких текстов о «бутирате» — этим сленговым словом обозначают современные молодые люди, а вслед за ними средства массовой информации и врачи, натриевую соль масляной кислоты — оксibuтират натрия. Не углубляясь в тему «бутират — наркотик», сообщаем выразительное название одной из статей интернета: «Наркотик Бутират — зло в чистом виде», автор — клинический психолог Денденкова С.

В научном, а не сленговом смысле бутират, о котором речь пойдет дальше, в последние 10-15 лет стал популярным объектом исследований в здравоохранении. Он, как оказалось, участник антиинфекционной защиты, процессов обмена, метаболизма и абсорбции лекарств, эндокринной и нервной регуляции. Кроме бутирата в этих процессах участвуют и другие короткоцепочечные (не более 5 атомов углерода) жирные кислоты (КЖК), например, ацетат и пропионат.

## Образование и роль КЖК в организме

КЖК образуются в толстом кишечнике анаэробной ферментацией непереваримых полисахаридов — пищевых волокон. Это главный по своему биологическому значению продукт ферментативных процессов в толстом кишечнике. Пропионат производят исключительно анаэробы семейства *Clostridiales*, а ацетат и бутират имеют более широкий перечень своих продуцентов. Что касается бутирата, то он содержится в значительной концентрации в сливочном масле и других молочных продуктах, за что и получил второе название — масляная кислота.

КЖК влияют на барьерные и иммунные функции слизистой и на великое множество известных и по-

ка не известных процессов в организме. Все КЖК постоянно присутствуют в крови, стимулируют кровоток в толстой кишке, перистальтику тонкой, влияют на поглощение воды и соли и на чувство насыщения. Не можем отказать себе в удовольствии подчеркнуть, что тема: «здоровье, создаваемое микрофлорой кишечника» — исконно русская, впервые сформулированная, энергично исследуемая и горячо пропагандируемая замечательным нашим ученым И.И. Мечниковым [1].

Анализом большого международного коллектива ученых (20 авторов) было показано, что у безмикробных мышей существенно снижаются число и уровень зрелости клеток микроглии, нарушается механизм врожденного иммунного ответа. Реколонизация кишечника микробиотой, что сопровождается появлением в нем КЖК, частично восстанавливает состояние микроглии [2]. То же наблюдается после введения *per os* бутирата. Внутривенное или интраперитонеальное введение бутирата улучшает исходы травматических повреждений мозга [3]. Прием пробиотиков *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium* оказался эффективной стратегией терапии при диет-индуцированных нарушениях питания [4]. Применение малых доз оксibuтирата может быть эффективным средством увеличения кровоснабжения различных органов при ишемии, особенно в случае ухудшения венозного оттока крови от этих органов [5]. Все три КЖК в физиологических концентрациях увеличивают скорость роста и число митозов в культуре нейральных прогениторных клеток человека [6].

Кишечная микробиота синтезирует несколько незаменимых витаминов группы В: В<sub>12</sub>, фолиевую кислоту, биотин, тиамин, рибофлавин, никотиновую кислоту, пиридоксин, пантотеновую кислоту, витамин К. Полноценная микробиота «защищает» кишечник от колонизации экзогенными патогенами и препятствует избыточному размножению эндогенных потенциально патогенных микробов — феномен, называемый колонизационной резистентностью [7]. Такое действие обеспечивается конкуренцией за нутриенты и пространство, прямым ингибированием патогенов антимикробными веществами, не благоприятным для патогенов изменением среды. Снижение численности бутират-продуцирующих комменсалов увеличивает содержание кислорода в кишке и благоприятствует экспансии вирулентных сальмонелл. И, наоборот, достаточность бутирата стимулирует секрецию муцина бокаловидными клетками и поставляет энергию для создания плотных контактов эпителиоцитами.

Полный список рецепторов к КЖК пока не существует. Известно, что они есть на многих и разных клетках организма от слизистой желудка и кишечника до клеток иммунной и нервной системы [8]. Разнообразие рецепторов обеспечивает бутирату множество эффектов. Например, связь с β-клетками поджелудочной железы стимулирует секрецию инсулина, облегчает течение диабета [9]. Введенный орально или в портальную вену бутират существенно (на 50-70%) увеличивает продолжительность сна

у мышей и снижает температуру тела. Подкожные или внутривенные инъекции не оказывают такого действия. Видимо, сенсорный механизм основан на рецепторах, расположенных в печени или стенке воротной вены [10].

Структурное сходство КЖК с кетоновыми телами ацетоацетатом и  $\beta$ -гидроксипропаном, которые и по содержанию и по силе действия на обмен особенно значимы при голодании (фастинге), привлекло к поискам эффектов КЖК в этом «горячем» направлении. Нашли, что при фастинге пропан повышает внутриклеточный уровень кальция и усиливает выброс гормона роста из клеток передней доли гипофиза [11].

Есть сообщение, что КЖК обеспечивают ~60-70% энергетических затрат эпителия толстой кишки и 5-15% общего расхода энергии человеком [12]. Так велика доля энергии, расходуемой нашим телом, но создаваемой «пришельцами-сожителями». Занимая самое скромное место по выходу продукта при распаде пищевых волокон в организме человека (~60% ацетата, 25% пропионата и 15% пропаноата), пропан является главным источником энергии для колоноцитов, модулятором иммунного и воспалительного ответов и исполнителем барьерной функции кишечника [13]. Исходно небольшой выход пропаноата при начальном распаде пищевых волокон нарастает в дальнейших событиях обмена, превращением в него значительной доли ацетата [14].

### Ось «микробиота – кишечник – мозг»

Микробиота способна синтезировать большинство встречающихся в мозге нейротрансмиттеров, в том числе  $\gamma$ -аминомасляную кислоту (ГАМК), серотонин, дофамин, норадреналин [15]. Кишечная микробиота – важный участник и, следовательно, потенциальный инструмент терапии нейроиммунных болезней, включая болезни Альцгеймера и Паркинсона, шизофрению, множественный склероз, аутизм и расстройства аутистического спектра. Ещё один путь сигнализации в мозг пропаноата – взаимодействие КЖК с их рецепторами на энтероэндокринных клетках. Связь кишечник – мозг осуществляется и классическим рефлекторным путем через вагус. Таким образом, передаются как анксиогенные, так и анксиолитические стимулы [16]. Пропан считают материальным воплощением регуляторной оси: микробиота – кишечник – мозг [17]. Но следует подчеркнуть, что использование этой оси клинической медициной, неврологией, психологией, психиатрией сейчас скромно, сравнительно с её эволюцией созданными возможностями.

Функция пропаноата и других КЖК в мозге распространяется далеко за рамки энергоносителей. Известно много примеров благотворного влияния этих кислот на функции мозга. КЖК влияют на проницаемость ГЭБ. У безмикробных мышей снижается содержание белков плотных контактов – клаудина и окклюдина. Колонизация взрослых безмикробных мышей сложной микрофлорой или только КЖК-продуцирующей флорой нормализует содержание клаудина и окклюдина [18].

В «на днях» опубликованной статье, посвященной, как называют авторы, «четвертой причине нетрудоспособности» – депрессии, в качестве механизма указывается разбалансировка оси микробиота – кишечник – мозг. Такая трактовка отражает современный взгляд на двухстороннюю связь ЦНС и пищеварительного тракта. Нарушение баланса между представителями кишечной микробиоты выражается такими расстройствами, как рефлюксная болезнь, пептическая язва, неалкогольный стеатогепатит, синдром раздраженного кишечника. С неблагоприятным состоянием кишечной микробиоты связывают такие состояния как ожирение, атеросклероз, диабет 2-го типа, рак, болезни Альцгеймера и Паркинсона, амиотрофический боковой склероз, аутизм [19]. Изменение состава кишечной микробиоты становится пусковым патогенетическим фактором. Он увеличивает проницаемость кишечного барьера, активирует системное воспаление и иммунный ответ, регулирует выброс и активность моноаминовых нейромедиаторов, изменяет активность и функцию гормональной оси: гипоталамус – гипофиз – надпочечники, снижает содержание (активность) BDNF. Результатом изменений по такой схеме становится развитие депрессии [20].

Через 10 дней после начала пневмококкового менингита у контрольных крыс (введение физраствора) нарушалась память, и снижалось содержание нейротрофического и глиального факторов мозга (BDNF и GDNF) в гиппокампе. У подопытных крыс (введение пропаноата) не было этих проявлений болезни [21].

Sun с соавторами [22] кормили мышей в течение двух недель бактериями *Clostridium butyricum*. Затем вызывали 20-минутную ишемию мозга окклюзией общей сонной артерии. После реперфузии у животных, получающих *C. Butyricum*, было выше содержание пропаноата в мозге, существенно меньше, вызванные временной ишемией, неврологический дефицит и деструктивные изменения в гиппокампе, увеличена активность супероксид дисмутазы.

Ось кишечник – мозг поддерживает взаимодействие между кишечной микробиотой и ЦНС через прямые и косвенные пути, включающие активацию блуждающего нерва, выработку цитокинов, высвобождение нейропептидов/нейротрансмиттеров. КЖК – важнейший фактор гомеостаза микроглии. Эти медиаторы могут преодолевать ГЭБ и контролировать созревание, морфологию и активацию иммунных клеток мозга (микроглии). КЖК способствуют удалению избыточных и вредных компонентов среды, участвуют в моделировании иммунного надзора, переносе моноцитов с периферии в мозг, поддержании стабильного иммунного ландшафта здорового человека. При неблагоприятном действии факторов среды (диеты, стиля жизни) оскудевшая по разнообразию кишечная микробиота становится медиатором, воплощающим это неблагоприятное действие в кардиометаболические, ментальные и эмоциональные расстройства (депрессии, тревожность, асоциальное поведение). Уменьшение числа и разнообразия микрофлоры при лечении антибиотиками всегда сопровождается снижением

экспрессии BDNF в гиппокампе. Есть свидетельства, что пробиотики (образуемые ими КЖК) изменяя кишечную микрофлору, снижают степень ожирения и проявление асоциальных ментальных расстройств [23]. Препятствовать ожирению КЖК могут, подавляя аппетит путем активации афферентных нейронов вагуса [24].

Для выражения понятия «физическая слабость» в русской медицинской литературе используется буквальный перевод английского слова frailty — хрупкость. Мы тоже будем использовать его как профессионально привычное, хотя, например, русское слово «хилость» лучше отражает суть дела. Вслед за описаниями физической хрупкости появилось понятие когнитивная хрупкость, обозначающее когнитивную недостаточность при отсутствии симптомов болезни Альцгеймера или других конкретных типов деменции. Главные проявления когнитивной хрупкости это, прежде всего, неизбежно персонализированные черты депрессии, сердечно-сосудистой дисфункции, саркопении, остеопении, дислипидемии, инсулинорезистентности, недоедания, потери аппетита, хронического воспаления, гормональной дисрегуляции, гипогонадизма, гиповитаминоза Д. Все эти признаки обуславливаются изменениями состава кишечной микробиоты (снижением содержания продуцентов КЖК) и усугубляются малоподвижностью и однообразием пищи [25].

### Питание и микробиота

Сумма всех генов кишечного микробиома человека примерно в 150 раз превышает наш собственный геном. Причем, если человеческие геномы сходны примерно на 99,9%, то наши межиндивидуальные различия по микробиому могут достигать 80-90% [26]. И это очень приятно сознавать. Развитие человечества обеспечивается различием людей. Без него мы были бы муравьями одного муравейника. Наше мнение без специального исследования не доказательно, но и неопровержимо. Различие микробиомов есть материальная основа, конечно, не единственная, может быть, самой ценной характеристики человека — самобытности! Специальные исследования доказывают то, что можно было предположить и априори: сходство микробиомов повышается при жизни в одинаковых условиях. Даже сходство с микробиомом своей собаки, выше, чем с микробиомами чужих собак [27].

Современная вестернизированная диета содержит много ультраобработанных продуктов, питательных веществ, которые не содержат клеток. Эти компоненты легче всасываются в тонкой кишке, лишая толстую кишку важных питательных веществ, способных изменить состав и метаболизм кишечной микробиоты. Было показано, что бесклеточная пища, например сахар, вызывает воспаление у маленьких детей, подростков, женщин детородного возраста и пожилых людей [28].

Для здоровья человека вегетарианство и веганство (строже исключающее продукты от животных) предпочтительнее всеядности. Аргументов в пользу вегетарианства много. В нашей теме это развитие более

разнообразной и стабильной кишечной микрофлоры. В частности, обильное присутствие представителей рода *Bacteroides*, способных разлагать сложные растительные полисахариды, такие как крахмал, целлюлоза, пектины. Обильные в растительной пище полифенолы способствуют размножению *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, обладающих противовоспалительным и кардиопротективным действием. Среди них есть виды-производители КЖК которые, как известно, нормализуют воспалительную реакцию, восстанавливают ГЭБ, и, конечно, обеспечивают энергией все совершающиеся процессы [29].

Старость (возраст после 65 лет) неблагоприятно сказывается на составе и функции микробиоты. Ухудшается пережевывание, качество и количество слюны. Замедляется перистальтика, переваривание и абсорбция. Снижаются аппетит, концентрация соляной кислоты. Следствие: мальабсорбция и избыточная активность бактерий в тонкой кишке. Не способствует пищеварению и частый для такого возраста прием лекарств. Для старческой микробиоты характерно снижение разнообразия и, что особенно плохо — производителей КЖК и бутирата в особенности [30]. Возрастает размах межиндивидуальных вариаций в составе микробиоты. Пребывание стариков в медицинских учреждениях сказывается ухудшением характеристик микробиома пропорционально увеличению срока пребывания [31].

В распоряжении людей есть мощное средство формирования и регулирования кишечной микробиоты — диета. Пользуясь диетой можно предотвращать и лечить многочисленные микробиота-зависимые болезни. И здесь бутират-образующие *Bifidobacterium* играют важную роль. Во-первых, создавая своим присутствием барьер от значительного числа патогенных видов. Этот барьер можно и нужно формировать специально. Еда с пищевыми волокнами и заменой сахара фруктоолигосахаридами за 14 дней увеличивает содержание бифидобактерий от 5,1 до 26,6% ( $p = 0,003$ ) [32].

Кишечный микробиом — интеграл здоровья его хозяина. Этим мы хотим выразить тот факт, что вполне добросовестным поиском нам не удалось найти состояние организма, которое не отразилось бы соответствующим образом на показателях микробиома. Кишечная микробиота обеспечивает становление, развитие и поддержание функций жизненно важных систем здоровья человека: иммунной, пищеварительной, нервной, скелетно-мышечной и обмена веществ в целом. Содержащие холестерин и много белка продукты животного происхождения, а также алкоголь уменьшают содержание бутират-продуцирующих бифидобактерий, способствуют проинфламаторным изменениям, увеличивают риск колоректального рака [32]. Растительные белки, например бобовых, наоборот, благоприятно влияют на микробиом, увеличивают содержание продуцентов КЖК *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, уменьшают число патогенных *Bacteroides fragilis* и *Clostridium perfringens*, уменьшают смертность своих приверженцев сравнительно с мясоедами [33]. Жиры вегетарианской/веганской диеты содержат

много моно или полиненасыщенных жирных кислот способствующих размножению *Bifidobacteria* and *Akkermansia muciniphila* [33]. Насыщенные жиры пищи животного происхождения снижают содержание этих бактерий.

Вегетарианская пища, становясь субстратом для производства КЖК, благоприятно влияет на прочность кишечного барьера, предотвращает его несостоятельность, воспаление и эндотоксемию [34].

Не стоит думать, что благоприятные для здоровья концентрации КЖК строго связаны с веганской/вегетарианской диетой. Породившая французский парадокс средиземноморская диета, допускающая, наряду с фруктами, овощами и бобовыми, морепродукты животного происхождения и даже мясо, не исключает высокое содержание КЖК [35]. Бактерии – производители КЖК, отличаются по эффективности производства отдельных видов кислот. Так *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium* spp., *Prevotella* spp., продуцируют ацетат; *Bacteroides* spp., производят пропионат, а *Coprococcus* и *Clostridium* создают бутират [36]. Известно, что обильно производимый ацетат, может трансформироваться в бутират. Доказано профилактическое и лечебное действие КЖК при диабете 2-го типа, болезни воспаленного кишечника, нарушениях иммунитета [36]. Содержание КЖК оказывает существенное влияние на функцию микроглии и проницаемость ГЭБ [37]. КЖК регулируют термогенез, профилактически и лечебно действуют при ожирении, неалкогольной жировой болезни печени [38, 39].

Была показана ключевая роль бутирата в физиологии кишечника – главный источник углерода для колоноцитов, регулятор основных функций кишечника: висцеральной чувствительности, перистальтики, продукции слизи, барьерной функции, иммунного гомеостаза, обеспечения кислородного градиента в слизистой [40, 41]. Богатая волокнами диета, благоприятно влияя на кишечник, обеспечивает здоровье организма.

Таким образом, бутират (КЖК) совмещает роль энергетического субстрата, с ролью сигнальных молекул регулирующих липогенез, энергетический обмен, жировой обмен и состояние жировых депо, глюконеогенез [42], его терапевтический потенциал при депрессиях часто превосходит стандартные антидепрессанты.

Из предыдущего текста может показаться, что создать диету, насыщенную бутиратом, со всеми вытекающими из этого факта благоприятными свойствами, не очень трудно. Достаточно ввести в рацион упоминавшиеся выше продукты. Однако проведенное на мышах и опубликованное в *Nature* [43] исследование, выявило, что изменение микробиома – дело сложное и не быстрое. Авторы указывают, что содержание интересующих нас, как «сырье» для бутирата и других КЖК, пищевых волокон снижено в вестерн-диете, насыщенной жиром и простыми углеводами. Неблагоприятные изменения микробиоты мышей, живущих на такой диете в течение одного поколения – обратимы. Однако жизнь на такой пище в течение нескольких поколений закрепляет изменения и возврата к благоприятной микробиоте и соответствующим

изменениям здоровья не происходит после перевода на «бутиратную» диету. Возврат возможен, только если к бутиратной диете добавить искусственно создающие бутират таксоны микробиоты. Относительно людей авторы делают вывод, что переход вестерн-населения на потребление обогащенной волокнами пищи может не давать эффекта из-за отсутствия в их кишечниках необходимых таксонов. Это состояние, конечно не благоприятное, однако не у всех, но не редко, поддающееся лечению даже без «заражения» корректирующими микробиом таксонами. Исследованием большого (20 авторов) коллектива наших соотечественников показано, что высоким уровнем потребления овощей и фруктов можно всего лишь за 2 недели внедрить в кишечник производителей бутирата: *Bifidobacterium* и *Lachnospiraceae* [44].

Бутират – существенная составляющая таких популярных медицинских тем, если не сказать сенсаций, как французский парадокс и средиземноморская диета [35, 45, 46]. Традиционная средиземноморская диета отличается употреблением продуктов с высоким содержанием полифенолов, нерафинированного оливкового масла, красного вина, овощей, цельных зерен, бобовых, цельно зерновых злаков, орехов.

В систематическом ревью и мета-анализе 64 исследований (2009 здоровых, взрослых участников) влияния пищевых волокон на состав кишечной микробиоты обнаружили избытие *Bifidobacterium* spp, *Lactobacillus* spp и высокое содержание в кишечнике бутирата у активных потребителей волокон, сравнительно с потребляющим меньше волокон контролем [47]. Пищевые волокна – полисахариды клеточной стенки растений, резистентный крахмал, инулин, отруби, целлюлоза, и пектин – не перевариваются и не всасываются в кишечнике [48]. Организм может получить из них бутират и другие КЖК, только разлагая эти вещества с помощью анаэробов. Недостаточность такого процесса неблагоприятно проявляется во многом и, в частности, в воспалительных заболеваниях кишечника и болезни Крона. Эти патологии раздельно и совместно растут в частоте проявления в последние 50 лет и имеют явно вестернизированное «лицо» не только по географическим и диетическим критериям, но и по интенсивности использования населением антибиотиков и средств гигиены [48]. Влияние бутирата на здоровье выражается, в частности, и географией распространения колоректального рака [49]. Заболеваемость выше в развитых странах с вестерн-диетой сравнительно с развивающимися, диетически «отсталыми». Вполне допустимое предположение о влиянии этнических факторов снимается тем фактом, что реже болеющие на родине японцы, после переезда на Гавайи в течение одного поколения сравниваются по частоте заболевания с местными жителями.

## Заключение

Кишечная микробиота «влияет на всё», вовлекается и участвует во всех физиологических и патологических процессах. Микробиота кишечника участвует в созре-

вании и модуляции иммунного ответа хозяина, взаимодействии положительном и отрицательном с патогенами, регуляции плотности кости, биосинтезе витаминов в кишечнике. Суточная потребность хозяина в энергии на 10-15% обеспечивается метаболической активностью кишечной микробиоты.

С печалью хотим подчеркнуть, что все сведения, которые мы здесь приводили, все благоприятные профилактические и лечебные возможности медицины в использовании КЖК – это честно представленные эффективные частности в океане неблагополучия. Главная по мощности действия причина распространенности обсуждаемых здесь болезней неправильного питания – больная Планета. Видимо, медицине для начала пора хотя бы признать этот факт.

Для удобства заключения лекции назовем кишечный микробиом органом, не претендуя на закрепление в литературе этого названия. Он, безусловно, жизненно важен, как ряд других органов тела. Отличается же он от них большой способностью к целенаправленному изменению человеком-обладателем этого органа. В этом он, возможно, превосходит даже пластичный мозг. Функция формирует орган. Пища – главный фактор формирования кишечного микробиома. Хотя существенно влияют физические нагрузки и стресс. Поскольку человек может, конечно, не без ограничений, определять состав своей пищи, он в значительной мере, может формировать свой микробиом. И должен это делать! Массовая забота о микробиоме благоприятно изменила бы экологию Земли! Например, сокращением животноводства в пользу растениеводства. Хотим подчеркнуть, что в «построении» микробиома наши возможности шире, чем возможности «построения» других органов. В прочитанной нами литературе мы не нашли случая изменения микробиома, не связанного с изменением содержания в каком-либо месте организма бутирата – ключевого вещества проблемы. Мы сочли это слово подходящим для названия лекции о физиологии и патологии кишечного микробиома.

### Список литературы

1. Мечников И.И. *Молочные микробы и польза, приносимая ими здоровью: (Ягурт)*. Санкт-Петербург: М.П. Петров, книгоизд. «А.Ф. Сухова», 1911 (Псков). 32 с.
2. Erny D., De Angelis A.L.H., Jaitin D., Wieghofer P., Staszewski O., David E., Keren-Shaul H., Makhlovi T., Jakobshagen K., Buch T., Schwierzeck V., Utermöhlen O., Chun E., Garrett W.S., McCoy K.D., Diefenbach A., Staeheli P., Stecher B., Amit I., Prinz M. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat. Neurosci.* 2015; 18(7): 965-797. DOI: 10.1038/nn.4030
3. Li H., Sun J., Du J., Wang F., Fang R., Yu C., Xiong J., Chen W., Lu Z., Liu J. *Clostridium butyricum* exerts a neuroprotective effect in a mouse model of traumatic brain injury via the gut-brain axis. *Neurogastroenterol. Motil.* 2018; 30(5): e13260. DOI: 10.1111/nmo.13260
4. Дроздова Г.А. Линейская О.И. Нургалеева Е.А. Эткина Э.И., Аглетдинов Э.Ф. Влияние синбиотика на биохимические параметры сыворотки крови, содержание лептина, грелина и их рецепторов в условиях избыточного потребления жиров в рационе крыс прелубератного возраста. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2019; 63(4): 64-71. DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.64-71
5. Тихомирова Л.Н., Мацневский Д.Д., Ревенко С.В, Тараканов И.А. Характер кровоснабжения продолговатого мозга крыс при воз-

6. никовении периодическом патологическом дыхании, вызванном оксидутиратом натрия. *Патогенез.* 2018; 16(4): 119-123. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.04.119-123
6. Yang L.L., Millischer V., Rodin S., MacFabe D.F., Villaescusa J.C., Lavebratt C. Enteric short-chain fatty acids promote proliferation of human neural progenitor cells. *J. Neurochem.* 2019; e14928. DOI: 10.1111/jnc.14928
7. Lawley T.D., Walker A.W. Intestinal colonisation resistance. *Immunology.* 2012; 138(1): 1-11. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2012.03616.x
8. Mohajeri M.H., Brummer R.J.M., Rastall R.A., Weersma R.K., Harmsen H.J.M., Faas M., Eggersdorfer M. The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications. *Eur. J. Nutr.* 2018; 57(Suppl 1):1-14. DOI: 10.1007/s00394-018-1703-4
9. Puddu A., Sanguineti R., Montecucco F., Viviani G.L. Evidence for the gut microbiota short-chain fatty acids as key pathophysiological molecules improving diabetes. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014: 162021. DOI: 10.1155/2014/162021
10. Szentirmai É., Millican N.S., Massie A.R., Kapás L. Butyrate, a metabolite of intestinal bacteria, enhances sleep. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 7035. DOI: 10.1038/s41598-019-43502-1
11. Miletta M.C., Petkovic V., Eblé A., Ammann R.A., Flück C.E., Mullis P.E. Butyrate increases intracellular calcium levels and enhances growth hormone release from rat anterior pituitary cells via the G-protein-coupled receptors GPR41 and 43. *PLoS One.* 2014; 9(10): e107388. DOI: 10.1371/journal.pone.0107388
12. Brahe L.K., Astrup A., Larsen L.H. Is butyrate the link between diet, intestinal microbiota and obesity-related metabolic diseases? *Obes. Rev.* 2013; 14(12): 950-959. DOI: 10.1111/obr.12068
13. Tan J., McKenzie C., Potamitis M., Thorburn A.N., Mackay C.R., Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv. Immunol.* 2014; 121: 91-119. DOI: 10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9
14. Duncan S.H., Holtrop G., Loble G.E., Calder A.G., Stewart C.S., Flint H.J. Contribution of acetate to butyrate formation by human faecal bacteria. *Br. J. Nutr.* 2004; 91(6): 915-923. DOI: 10.1079/BJN20041150
15. Dinan T.G., Cryan J.F. The microbiome-gut-brain axis in health and disease. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2017; 46(1): 77-89. DOI: 10.1016/j.gtc.2016.09.007
16. Forsythe P., Bienenstock J., Kunze W.A. Vagal Pathways for Microbiome-Brain-Gut Axis Communication. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014; 817: 115-133. DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4\_5
17. Chen X., Eslamfam S., Fang L., Qiao S., Ma X. Maintenance of gastrointestinal glucose homeostasis by the gut-brain axis. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2017; 18(6): 541-547. DOI: 10.2174/1389203717666160627083604
18. Braniste V., Al-Asmakh M., Kowal C., Anuar F., Abbaspour A., Tóth M., Korecka A., Bakocevic N., Ng L.G., Kundu P., Gulyás B., Hallidin C., Hultenby K., Nilsson K., Hebert H., Volpe B.T., Diamond B., Pettersson S. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci. Transl. Med.* 2015; 6(263): 263ra158. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009759
19. Bull M.J., Plummer N.T. Part 1: The human gut microbiome in health and disease. *Integr. Med. Clin.* 2014; 13(6): 17-22.
20. Du Y., Gao X.-R., Peng L., Ge J.-F. Crosstalk between the microbiota-gut-brain axis and depression. *Heliyon.* 2020; 6(6): e04097. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e04097
21. Barichello T., Generoso J.S., Simões L.R., Faller C.J., Ceretta R.A., Petronillo F., Lopes-Borges J., Valvassori S.S., Quevedo J. Sodium butyrate prevents memory impairment by re-establishing BDNF and GDNF expression in experimental pneumococcal meningitis. *Mol. Neurobiol.* 2015; 52(1): 734-740. DOI: 10.1007/s12035-014-8914-3
22. Sun J., Ling Z., Wang F., Chen W., Li H., Jin J., Zhang H., Pang M., Yu J., Liu J. *Clostridium butyricum* pretreatment attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury in mice via anti-oxidation and anti-apoptosis. *Neurosci. Lett.* 2016; 613: 30-35. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.12.047
23. Agustí A., García-Pardo M.P., López-Almela I., Campillo I., Maes M., Romani-Pérez M., Sanz Y. Interplay between the gut-brain axis. Obesity and cognitive function. *Front. Neurosci.* 2018; 12: 155. DOI: 10.3389/fnins.2018.00155
24. Goswami C., Iwasaki Y., Yada T. Short-chain fatty acids suppress food intake by activating vagal afferent neurons. *J. Nutr. Biochem.* 2018; 57: 130-135. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2018.03.009
25. Ticinesi A., Tana C., Nouvenne A., Prati B., Lauretani F., Meschi T. Gut microbiota, cognitive frailty and dementia in older individuals: a systematic review. *Clin. Interv. Aging.* 2018; 13: 1497-1511. DOI: 10.2147/CIA.S139163
26. Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunenko T., Cantarel B.L., Duncan A., Ley R.E., Sogin M.L., Jones W.J., Roe B.A., Affourtit J.P., Egholm M., Henriksen B., Heath A.C., Knight R., Gordon J.I. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009; 457(7228): 480-484. DOI: 10.1038/nature07540

27. Song S.J., Lauber C., Costello E.K., Lozupone C.A., Humphrey G., Berg-Lyons D.J., Caporaso G., Knights D., Clemente J.C., Nakielny S., Gordon J.I., Fierer N., Knight R. Cohabiting family members share microbiota with one another and with their dogs. *eLife*. 2013; 2: e00458. DOI: 10.7554/eLife.00458
28. Zinöcker M.K., Lindseth I.A. The western diet-microbiome-host interaction and its role in metabolic disease. *Nutrients*. 2018; 10(3): 365. DOI: 10.3390/nu10030365
29. Tomova A., Bukovsky I., Rembert E., Yonas W., Alwarith J., Barnard N.D., Kahleova H. The Effects of Vegetarian and Vegan Diets on Gut Microbiota. *Front. Nutr.* 2019; 6: 47. DOI: 10.3389/fnut.2019.00047
30. Biagi E., Rampelli S., Turroni S., Quercia S., Candela M., Brigidi P. The gut microbiota of centenarians: Signatures of longevity in the gut microbiota profile. *Mech. Ageing Dev.* 2017; 165(Pt B): 180-184. DOI: 10.1016/j.mad.2016.12.013
31. Mills S., Stanton C., Lane J.A., Smith G.J., Ross R.P. Precision nutrition and the microbiome, Part I: current state of the science. *Nutrients*. 2019; 11(4): 923. DOI: 10.3390/nu11040923
32. Sheflin A.M., Melby C.L., Carbonero F., Weir T.L. Linking dietary patterns with gut microbial composition and function. *Gut Microbes*. 2016; 8(2): 113-293. DOI: 10.1080/19490976.2016.1270809
33. Singh R.K., Chang H.W., Yan D., Lee K.M., Ucmak D., Wong K., Abrouk M., Farahnik B., Nakamura M., Zhu T.H., Bhutani T., Liaw W. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J. Transl. Med.* 2017; 15(1): 73. DOI: 10.1186/s12967-017-1175-y
34. Morrison D.J., Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 2016; 7(3): 189-200. DOI: 10.1080/19490976.2015.1134082
35. De Filippis F., Pellegrini N., Vannini L., Jeffery I.B., La Storia A., Laghi L., Serrazanetti D.I., Di Cagno R., Ferracino I., Lazzi C., Turroni S., Cocolin L., Brigidi P., Neviani E., Gobbetti M., O'Toole P.W., Ercolini D. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*. 2016; 65(11): 1812-1821. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309957
36. Koh A., De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*. 2016; 165(6): 1332-1345. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.041
37. Erny D., Hrabě de Angelis A.L., Prinz M. Communicating systems in the body: how microbiota and microglia cooperate. *Immunology*. 2017; 150(1): 7-15. DOI: 10.1111/imm.12645
38. Reynés B., Palou M., Rodríguez A.M., Palou A. Regulation of adaptive thermogenesis and browning by prebiotics and postbiotics. *Front. Physiol.* 2019; 9: 1908. DOI: 10.3389/fphys.2018.01908
39. Canfora E.E., Meex R.C.R., Venema K., Blaak E.E. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019; 15(5):261-273. DOI: 10.1038/s41574-019-0156-z
40. Velázquez O.C., Lederer H.M., Rombeau J.L. Butyrate and the colonocyte. Production, absorption, metabolism, and therapeutic implications. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1997; 427: 123-134.
41. Borycka-Kiciak K., Banasiewicz T., Rydzewska G. Butyric acid – a well-known molecule revisited. *Przegląd Gastroenterol.* 2017; 12(2): 83-89. DOI: 10.5114/pg.2017.68342
42. Cani P.D., Delzenne N.M. The gut microbiome as therapeutic target. *Pharmacol. Ther.* 2011; 130(2): 202-212. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.01.012
43. Sonnenburg E.D., Smits S.A., Tikhonov M., Higginbottom S.K., Wingreen N.S., Sonnenburg J.L. Diet-induced extinction in the gut microbiota compounds over generations. *Nature*. 2016; 529(7585): 212-215. DOI: 10.1038/nature16504
44. Klimenko N.S., Tyakht A.V., Popenko A.S., Vasiliev A.S., Altukhov I.A., Ischenko D.S., Shashkova T.I., Efimova D.A., Nikogosov D.A., Osipenko D.A., Musienko S.V., Selezneva K.S., Baranova A., Kurilshikov A.M., Toshchakov S.M., Korzhenkov A.A., Samarov N.I., Shevchenko M.A., Tepluk A.V., Alexeev D.G. Microbiome responses to an uncontrolled short-term diet intervention in the frame of the citizen science project. *Nutrients*. 2018; 10(5): 576. DOI: 10.3390/nu10050576
45. Mitsou E.K., Kakali A., Antonopoulou S., Mountzouris K.C., Yannakoulia M., Panagiotakos D.B., Kyriacou A. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the gut microbiota pattern and gastrointestinal characteristics in an adult population. *Br. J. Nutr.* 2017; 117(12): 1645-1655. DOI: 10.1017/S0007114517001593
46. Moszak M., Szulińska M., Bogdański P. You Are What You Eat—the Relationship between Diet, Microbiota, and Metabolic Disorders – A Review. *Nutrients*. 2020; 12(4): 1096. DOI: 10.3390/nu12041096
47. So D., Whelan K., Rossi M., Morrison M., Holtmann G., Kelly J.T., Shanahan E.R., Staudacher H.M., Campbell K.L. Dietary fiber intervention on gut microbiota composition in healthy adults: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2018; 107(6): 965-983. DOI: 10.1093/ajcn/nqy041
48. Parada Venegas D., De la Fuente M.K., Landskron G., González M.J., Quera R., Dijkstra G., Harmsen H.J.M., Faber K.N., Hermoso M.A. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1486. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00277
49. Wu X., Wu Y., He L., Wu L., Wang X., Liu Z. Effects of the intestinal microbial metabolite butyrate on the development of colorectal cancer. *J. Cancer*. 2018; 9(14): 2510-2517. DOI: 10.7150/jca.25324

## References

1. Mechnikov I.I. *[Milk microbes and their health benefits: (Yagurt)]*. Saint Petersburg: M.P. Petrov, publisher. «A.F. Sukhova», 1911 (Pskov). 32 p. (in Russian)
2. Erny D., De Angelis A.L.H., Jaitin D., Wieghofer P., Staszewski O., David E., Keren-Shaul H., Mhlahkoi V., Jakobshagen K., Buch T., Schwierzeck V., Utermöhlen O., Chun E., Garrett W.S., McCoy K.D., Diefenbach A., Staeheli P., Stecher B., Amit I., Prinz M. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat. Neurosci.* 2015; 18(7): 965-797. DOI: 10.1038/nn.4030
3. Li H., Sun J., Du J., Wang F., Fang R., Yu C., Xiong J., Chen W., Lu Z., Liu J. *Clostridium butyricum* exerts a neuroprotective effect in a mouse model of traumatic brain injury via the gut-brain axis. *Neurogastroenterol. Motil.* 2018; 30(5): e13260. DOI: 10.1111/nmo.13260
4. Drozdova G.A., Linetskaya O.I., Nurgaleeva E.A., Etkina E.I., Agletdinov E.F. [The effect of a synbiotic on blood bio-chemistry and concentrations of leptin, ghrelin and their receptors in prepubertal rats consuming a diet containing excessive fat]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological physiology and experimental therapy]*. DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.64-71 (in Russian)
5. Tikhomirova L.N., Matsievsky D.D., Revenko S.V., Tarakanov I.A. [The features of blood supply to the rat medulla during pathological periodic apneustic respiration provoked by sodium hydroxybutyrate]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2018; 16(4): 119-123. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.04.119-123 (in Russian)
6. Yang L.L., Millischer V., Rodin S., MacFabe D.F., Villaescusa J.C., Lavebratt C. Enteric short-chain fatty acids promote proliferation of human neural progenitor cells. *J. Neurochem.* 2019; e14928. DOI: 10.1111/jnc.14928
7. Lawley T.D., Walker A.W. Intestinal colonisation resistance. *Immunology*. 2012; 138(1): 1-11. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2012.03616.x
8. Mohajeri M.H., Brummer R.J.M., Rastall R.A., Weersma R.K., Harmsen H.J.M., Faas M., Eggersdorfer M. The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications. *Eur. J. Nutr.* 2018; 57(Suppl 1):1-14. DOI: 10.1007/s00394-018-1703-4
9. Puddu A., Sanguineti R., Montecucco F., Viviani G.L. Evidence for the gut microbiota short-chain fatty acids as key pathophysiological molecules improving diabetes. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014: 162021. DOI: 10.1155/2014/162021
10. Szentirmai É., Millican N.S., Massie A.R., Kapás L. Butyrate, a metabolite of intestinal bacteria, enhances sleep. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 7035. DOI: 10.1038/s41598-019-43502-1
11. Mileta M.C., Petkovic V., Eblé A., Ammann R.A., Flück C.E., Mullis P.E. Butyrate increases intracellular calcium levels and enhances growth hormone release from rat anterior pituitary cells via the G-protein-coupled receptors GPR41 and 43. *PLoS One*. 2014; 9(10): e107388. DOI: 10.1371/journal.pone.0107388
12. Brahe L.K., Astrup A., Larsen L.H. Is butyrate the link between diet, intestinal microbiota and obesity-related metabolic diseases? *Obes. Rev* 2013; 14(12): 950-959. DOI: 10.1111/obr.12068
13. Tan J., McKenzie C., Potamitis M., Thorburn A.N., Mackay C.R., Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv. Immunol.* 2014; 121: 91-119. DOI: 10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9
14. Duncan S.H., Holtrop G., Lobley G.E., Calder A.G., Stewart C.S., Flint H.J. Contribution of acetate to butyrate formation by human faecal bacteria. *Br. J. Nutr.* 2004; 91(6): 915-923. DOI: 10.1079/BJN20041150
15. Dinan T.G., Cryan J.F. The microbiome-gut-brain axis in health and disease. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2017; 46(1): 77-89. DOI: 10.1016/j.gtc.2016.09.007
16. Forsythe P., Bienenstock J., Kunze W.A. Vagal Pathways for Microbiome-Brain-Gut Axis Communication. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014; 817: 115-133. DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4\_5
17. Chen X., Eslamfam S., Fang L., Qiao S., Ma X. Maintenance of gastrointestinal glucose homeostasis by the gut-brain axis. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2017; 18(6): 541-547. DOI: 10.2174/1389203717666160627083604
18. Braniste V., Al-Asmakh M., Kowal C., Anuar F., Abbaspour A., Tóth M., Korecka A., Bakocevic N., Ng L.G., Kundu P., Gulyás B., Halldin C., Hultenby K., Nilsson H., Hebert H., Volpe B.T., Diamond B., Pet-

- tersson S. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci. Transl. Med.* 2015; 6(263): 263ra158. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009759
19. Bull M.J., Plummer N.T. Part 1: The human gut microbiome in health and disease. *Integr. Med. Clin.* 2014; 13(6): 17-22.
  20. Du Y., Gao X.-R., Peng L., Ge J.-F. Crosstalk between the microbiota-gut-brain axis and depression. *Heliyon.* 2020; 6(6): e04097. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e04097
  21. Barichello T., Generoso J.S., Simões L.R., Faller C.J., Ceretta R.A., Petronillo F., Lopes-Borges J., Valvassori S.S., Quevedo J. Sodium butyrate prevents memory impairment by re-establishing BDNF and GDNF expression in experimental pneumococcal meningitis. *Mol. Neurobiol.* 2015; 52(1): 734-740. DOI: 10.1007/s12035-014-8914-3
  22. Sun J., Ling Z., Wang F., Chen W., Li H., Jin J., Zhang H., Pang M., Yu J., Liu J. *Clostridium butyricum* pretreatment attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury in mice via anti-oxidation and anti-apoptosis. *Neurosci. Lett.* 2016; 613: 30-35. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.12.047
  23. Agusti A., García-Pardo M.P., López-Almela I., Campillo I., Maes M., Romani-Pérez M., Sanz Y. Interplay between the gut-brain axis. Obesity and cognitive function. *Front. Neurosci.* 2018; 12: 155. DOI: 10.3389/fnins.2018.00155
  24. Goswami C., Iwasaki Y., Yada T. Short-chain fatty acids suppress food intake by activating vagal afferent neurons. *J. Nutr. Biochem* 2018; 57: 130-135. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2018.03.009
  25. Ticinesi A., Tana C., Nouvenne A., Prati B., Lauretani F., Meschi T. Gut microbiota, cognitive frailty and dementia in older individuals: a systematic review. *Clin. Interv. Aging.* 2018; 13: 1497-1511. DOI: 10.2147/CIA.S139163
  26. Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunenko T., Cantarel B.L., Duncan A., Ley R.E., Sogin M.L., Jones W.J., Roe B.A., Affourtit J.P., Egholm M., Henrissat B., Heath A.C., Knight R., Gordon J.I. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009; 457(7228): 480-484. DOI: 10.1038/nature07540
  27. Song S.J., Lauber C., Costello E.K., Lozupone C.A., Humphrey G., Berg-Lyons D.J., Caporaso G., Knights D., Clemente J.C., Nakielny S., Gordon J.I., Fierer N., Knight R. Cohabiting family members share microbiota with one another and with their dogs. *eLife.* 2013; 2: e00458. DOI: 10.7554/eLife.00458
  28. Zinöcker M.K., Lindseth I.A. The western diet-microbiome-host interaction and its role in metabolic disease. *Nutrients.* 2018; 10(3): 365. DOI: 10.3390/nu10030365
  29. Tomova A., Bukovsky I., Rembert E., Yonas W., Alwarith J., Barnard N.D., Kahleova H. The Effects of Vegetarian and Vegan Diets on Gut Microbiota. *Front. Nutr.* 2019; 6: 47. DOI: 10.3389/fnut.2019.00047
  30. Biagi E., Rampelli S., Turroni S., Quercia S., Candela M., Brigidi P. The gut microbiota of centenarians: Signatures of longevity in the gut microbiota profile. *Mech. Ageing Dev.* 2017; 165(Pt B): 180-184. DOI: 10.1016/j.mad.2016.12.013
  31. Mills S., Stanton C., Lane J.A., Smith G.J., Ross R.P. Precision nutrition and the microbiome, Part I: current state of the science. *Nutrients.* 2019; 11(4): 923. DOI: 10.3390/nu11040923
  32. Sheflin A.M., Melby C.L., Carbonero F., Weir T.L. Linking dietary patterns with gut microbial composition and function. *Gut Microbes.* 2016; 8(2): 113-293. DOI: 10.1080/19490976.2016.1270809
  33. Singh R.K., Chang H.W., Yan D., Lee K.M., Ucmak D., Wong K., Abrouk M., Farahnik B., Nakamura M., Zhu T.H., Bhutani T., Liao W. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J. Transl. Med.* 2017; 15(1): 73. DOI: 10.1186/s12967-017-1175-y
  34. Morrison D.J., Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes.* 2016; 7(3): 189-200. DOI: 10.1080/19490976.2015.1134082
  35. De Filippis F., Pellegrini N., Vannini L., Jeffery I.B., La Stora A., Laghi L., Serrazanetti D.I., Di Cagno R., Ferracino I., Lazzi C., Turroni S., Cocolin L., Brigidi P., Neviani E., Gobbetti M., O'Toole P.W., Ercolani D. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut.* 2016; 65(11): 1812-1821. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309957
  36. Koh A., De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell.* 2016; 165(6): 1332-1345. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.041
  37. Erny D., Hrabě de Angelis A.L., Prinz M. Communicating systems in the body: how microbiota and microglia cooperate. *Immunology.* 2017; 150(1): 7-15. DOI: 10.1111/imm.12645
  38. Reynés B., Palou M., Rodríguez A.M., Palou A. Regulation of adaptive thermogenesis and browning by prebiotics and postbiotics. *Front. Physiol.* 2019; 9: 1908. DOI: 10.3389/fphys.2018.01908
  39. Canfora E.E., Meex R.C.R., Venema K., Blaak E.E. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019; 15(5): 261-273. DOI: 10.1038/s41574-019-0156-z
  40. Velázquez O.C., Lederer H.M., Rombeau J.L. Butyrate and the colonocyte. Production, absorption, metabolism, and therapeutic implications. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1997; 427: 123-134.
  41. Borycka-Kiciak K., Banasiewicz T., Rydzewska G. Butyric acid – a well-known molecule revisited. *Przegląd Gastroenterol.* 2017; 12(2): 83-89. DOI: 10.5114/pg.2017.68342
  42. Cani P.D., Delzenne N.M. The gut microbiome as therapeutic target. *Pharmacol. Ther.* 2011; 130(2): 202-212. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.01.012
  43. Sonnenburg E.D., Smits S.A., Tikhonov M., Higginbottom S.K., Wingreen N.S., Sonnenburg J.L. Diet-induced extinction in the gut microbiota compounds over generations. *Nature.* 2016; 529(7585): 212-215. DOI: 10.1038/nature16504
  44. Klimenko N.S., Tyakht A.V., Popenko A.S., Vasiliev A.S., Altukhov I.A., Ischenko D.S., Shashkova T.I., Efimova D.A., Nikogosov D.A., Osipenko D.A., Musienko S.V., Selezneva K.S., Baranova A., Kurilshikov A.M., Toshchakov S.M., Korzhnev A.A., Samarov N.I., Shevchenko M.A., Tepluk A.V., Alexeev D.G. Microbiome responses to an uncontrolled short-term diet intervention in the frame of the citizen science project. *Nutrients.* 2018; 10(5): 576. DOI: 10.3390/nu10050576
  45. Mitsou E.K., Kakali A., Antonopoulou S., Mountzouris K.C., Yannakoulia M., Panagiotakos D.B., Kyriacou A. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the gut microbiota pattern and gastrointestinal characteristics in an adult population. *Br. J. Nutr.* 2017; 117(12): 1645-1655. DOI: 10.1017/S0007114517001593
  46. Moszak M., Szulińska M., Bogdański P. You Are What You Eat—the Relationship between Diet, Microbiota, and Metabolic Disorders – A Review. *Nutrients.* 2020; 12(4): 1096. DOI: 10.3390/nu12041096
  47. So D., Whelan K., Rossi M., Morrison M., Holtmann G., Kelly J.T., Shanahan E.R., Staudacher H.M., Campbell K.L. Dietary fiber intervention on gut microbiota composition in healthy adults: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2018; 107(6): 965-983. DOI: 10.1093/ajcn/nqy041
  48. Parada Venegas D., De la Fuente M.K., Landskron G., González M.J., Quera R., Dijkstra G., Harmsen H.J.M., Faber K.N., Hermoso M.A. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1486. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00277
  49. Wu X., Wu Y., He L., Wu L., Wang X., Liu Z. Effects of the intestinal microbial metabolite butyrate on the development of colorectal cancer. *J. Cancer.* 2018; 9(14): 2510-2517. DOI: 10.7150/jca.25324

### Сведения об авторах:

**Пальцын Александр Александрович** — доктор биологических наук, профессор, лауреат Государственной премии СССР, главный научный сотрудник лаборатории регуляции репаративных процессов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; профессор кафедры общей патологии и патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская Академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Свиридкина Надежда Борисовна** — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории регуляции репаративных процессов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»