

Научный обзор

УДК 616.34-008.87-053.2

DOI: 10.17816/pmj416109-119

КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ: МЕТАБОЛИЗМ, ФУНКЦИИ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ

А.А. Иванов*, И.А. Трошина, Т.И. Голубева, М.С. Михайлов

Тюменский государственный медицинский университет, Российская Федерация

SHORT-CHAIN FATTY ACIDS: METABOLISM, FUNCTIONS AND DIAGNOSTIC CAPACITY IN METABOLIC DISORDERS

A.A. Ivanov*, I.A. Troshina, T.I. Golubeva, M.S. Mikhailov

Tyumen State Medical University, Russian Federation

Проанализирована роль короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), таких как ацетат, пропионат и бутират, в поддержании здоровья желудочно-кишечного тракта, метаболизма и в развитии метаболических заболеваний, включая ожирение, сахарный диабет 2-го типа и неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП).

КЦЖК образуются в результате ферментации пищевых волокон кишечной микробиотой и играют ключевую роль в регуляции множества процессов. Ацетат, пропионат и бутират влияют на метаболизм глюкозы и липидов, чувствительность к инсулину и воспалительные реакции. При НАЖБП и других метаболических нарушениях наблюдаются изменения в уровне фекальных и циркулирующих КЦЖК, что свидетельствует об их потенциале как диагностических биомаркеров. Противоречивые данные относительно их концентрации при различных стадиях заболеваний подчеркивают необходимость дальнейшего исследования для понимания их роли в патогенезе. Ось «кишечник – печень» и связь с микробными метаболитами, такими как КЦЖК, играют важную роль в развитии и прогрессировании НАЖБП.

© Иванов А.А., Трошина И.А., Голубева Т.И., Михайлов М.С., 2024

тел. +7 982 943 59 39

e-mail: AleAndrIvanov@yandex.com

[Иванов А.А. (*контактное лицо) – ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ORCID: 0000-0002-8029-8825; Трошина И.А. – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ORCID: 0000-0002-7772-8302; Голубева Т.И. – кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ORCID: 0000-0002-3909-5364; Михайлов М.С. – врач-терапевт, ORCID: 0009-0002-2254-7405].

© Ivanov A.A., Troshina I.A., Golubeva T.I., Mikhailov M.S., 2024

tel. +7 982 943 59 39

e-mail: AleAndrIvanov@yandex.com

[Ivanov A.A. (*contact person) – Assistant of the Department of Hospital Therapy with the Course in Endocrinology, orcid.org/0000-0002-8029-8825; Troshina I.A. – DSc (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with the Course in Endocrinology, ORCID ID: 0000-0002-7772-8302; Golubeva T.I. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with the Course in Endocrinology, Endocrinologist, ORCID ID: 0000-0002-3909-5364; Mikhailov M.S. – Therapist, ORCID: 0009-0002-2254-7405].

КЦЖК могут служить перспективными диагностическими маркерами для оценки метаболических нарушений, включая НАЖБП, ожирение и диабет. Их концентрации в различных биологических средах свидетельствуют о состоянии микробиоты и могут помочь в ранней диагностике и мониторинге прогрессирования метаболических заболеваний, сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова. Короткоцепочечные жирные кислоты, ацетат, пропионат, бутират, микробиота кишечника, метаболические заболевания, ось кишечник – печень, НАЖБП, биомаркеры.

The purpose of this review is to analyze the role of short-chain fatty acids (SCFAs), such as acetate, propionate, and butyrate, in maintaining gastrointestinal health, metabolism, and the development of metabolic diseases, including obesity, type 2 diabetes, and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

SCFAs are produced as a result of dietary fibers fermentation by gut microbiota and play a key role in the regulation of numerous processes. Acetate, propionate, and butyrate influence glucose and lipid metabolism, insulin sensitivity, and inflammatory responses. In NAFLD and other metabolic disorders, changes in fecal and circulating SCFA levels are observed, and this fact suggests their potential as diagnostic biomarkers. Conflicting data concerning SCFA concentrations in different stages of diseases make further research necessary to understand their role in pathogenesis. The gut-liver axis and the connection with microbial metabolites, such as SCFAs, play a significant role in the development and progression of NAFLD.

SCFAs may serve as promising diagnostic markers for assessing metabolic disorders, including NAFLD, obesity, and diabetes. Their concentrations in various biological samples provide important insights into the state of gut microbiota and can aid in early diagnosis and monitoring of metabolic disease progression and cardiovascular complications.

Keywords. Short-chain fatty acids, acetate, propionate, butyrate, gut microbiota, metabolic diseases, gut-liver axis, NAFLD, biomarkers.

ВВЕДЕНИЕ

Желудочно-кишечный тракт человека содержит огромную популяцию микробов, состоящую из триллионов организмов и сотен видов, каждый из которых обладает набором гидролаз, необходимых для ферментации неперевариваемых углеводов [1]. Микробная ферментация полисахаридов наиболее активно происходит в толстой кишке, где ежедневно вырабатывается около 300 ммоль короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), из которых только 10 ммоль выводится из организма [2]. Основными образующимися КЦЖК являются ацетат, пропионат и бутират в соотношении 60: 25: 15 соответственно [3]. Бутират играет ключевую роль, являясь основным источником энергии для клеток толстого кишечника и способствуя укреплению эпителия, снижению воспаления и улучшению абсорбции электролитов [4]. Кроме того, диссоциированная масляная

кислота легко проникает в цитоплазму, ингибируя репликацию ДНК и подавляя системы транспорта питательных веществ бактерий, оказывая антибактериальное действие [5]. Пропионат способствует снижению липогенеза, уровня холестерина и снижению риска онкологических заболеваний, а ацетат, в свою очередь, влияет на метаболизм холина, стимулируя выработку гормонов кишечника, таких как глюкагоноподобный пептид-1 [7].

Для поиска актуальных исследований, посвящённых роли КЦЖК в здоровье человека, был проведён поиск в базах данных PubMed, MEDLINE и Google Scholar. Были использованы ключевые слова и логические операторы, такие как «короткоцепочечные жирные кислоты», «бутират», «ацетат», «пропионат», «НАЖБП», «метаболическое здоровье». Включены статьи, описывающие влияние КЦЖК на метаболизм человека. Исключены обзоры и исследования, не со-

ответствующие теме обзора. Из статей привлекались ключевые данные: характеристики исследований, демография участников, вмешательства и основные результаты.

КЦЖК И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Метаболические расстройства, включая ожирение, диабет 2-го типа (СД2) и неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), представляют собой существенные проблемы для здоровья во всем мире [8–10]. Ключевым моментом в патофизиологии этих состояний является сложное взаимодействие между микробиотой кишечника и КЦЖК, которые оказывают глубокое влияние на метаболизм хозяина. Дисбаланс в микробных сообществах кишечника является критическим фактором развития распространенных метаболических расстройств у людей [11]. КЦЖК играют жизненно важную роль в регулировании прогрессирования НАЖБП через пять ключевых путей. Во-первых, КЦЖК являются естественными ингибиторами гистонацетилаз (HDAC) в Т-клетках, что позволяет модулировать воспаление, подавляя иммунный ответ Т-клеток [12]. Более того, КЦЖК взаимодействуют с рецепторами, сопряженными с G-белками (GPR41, GPR43, GPR109A), которые экспрессируются в эпителиальных клетках кишечника и иммунных клетках [13]. Например, КЦЖК активируют GPR41 и GPR43, воздействуя на поверхность эндокринных клеток кишечника, что способствует секреции глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), а также подавляет перистальтику кишечника и секрецию желудочного сока, контролируя аппетит и пищевое потребление, что, в свою очередь, влияет на окисление липидов в печени [14–16]. Одновременно КЦЖК активируют бурую жировую ткань, что влияет на расход энергии и способствует снижению веса [17]. КЦЖК также регулируют функцию митохондрий печени, подавляют накопление жира и восстанавливают

инсулинорезистентность [18]. Кроме того, КЦЖК играют ключевую роль в поддержании гомеостаза энергетического цикла в организме и способствуют метаболическому балансу печени [19]. Микробиота кишечника (МК) преобразует диетическую клетчатку в пируват через гликолиз, а затем превращает пируват в ацетат, пропионат и бутират через пути ацетил-КоА, молочной кислоты и сукцината соответственно. Во-первых, КЦЖК в качестве ингибиторов HDAC регулируют воспалительный ответ при НАЖБП. Во-вторых, КЦЖК связываются с GPR41 и GPR43, чтобы стимулировать секрецию GLP-1 из эндокринных L-клеток кишечника и ограничивать стеатоз. В-третьих, КЦЖК активируют бурую жировую ткань, что улучшает метаболизм при НАЖБП. В-четвертых, КЦЖК регулируют функцию митохондрий печени. В-пятых, КЦЖК поддерживают циркуляцию энергии в организме и способствуют метаболическому балансу в печени.

ОСЬ «КИШЕЧНИК – ПЕЧЕНЬ» КАК НОВЫЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ОРГАН

Ось «кишечник – печень», рассматриваемая как «новый виртуальный метаболический орган», привлекает все большее внимание в последние годы [20]. Под кишечно-печеночной осью подразумевается двусторонняя связь, установленная между кишечником и печенью через портальную циркуляцию [21]. Хотя микробиота находится непосредственно в кишечнике, она также регулирует функции печени через микробные компоненты и метаболиты, действуя на печень посредством кишечно-печеночной оси [22]. Из-за двусторонней коммуникации кишечно-печеночной оси печень может продолжать подвергаться влиянию метаболитов и компонентов, получаемых из кишечника. Исследования показали, что нарушение барьера кишечника позволяет вредным веществам, таким как липополисахариды (ЛПС), этанол и другие

токсичные вещества, проникать в печень, что наносит ущерб ее функции. Накопленные данные показывают, что короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) поддерживают целостность барьера кишечника, регулируя фактор, индуцируемый гипоксией (HIF), усиливая интестинальные плотные соединения и активность иммунных клеток. Бутират увеличивает уровень HIF в эпителиальных клетках, а стабильность различных уровней HIF имеет решающее значение для усиления эпителиального барьера [23]. Обработка бутиратом может улучшить барьерную функцию клеток с выключением HIF-1 β , демонстрируя компенсаторную функцию КЦЖК по отношению к HIF [24]. К сожалению, конкретные механизмы взаимодействия КЦЖК и HIF все еще неясны. Более того, бутират также может избирательно увеличивать уровень белков плотных соединений, таких как клаудиин-1 и зонулин, активируя сигнальные пути для улучшения эпителиального барьера [25; 26]. Известно, что барьерная функция эпителиальных клеток является первой линией защиты кишечника, следовательно, КЦЖК могут служить защитными сигнальными молекулами для «первой линии защиты», подавляя воспалительную реакцию печени и облегчая возникновение и развитие НАЖБП.

ОЖИРЕНИЕ

Ожирение представляет значительный риск для развития различных хронических заболеваний, включая СД2, инсулинорезистентность, НАЖБП и сердечно-сосудистые заболевания [27]. Интересно, что у людей с ожирением были выявлены изменения концентраций кишечных КЦЖК, особенно пропионата. В исследовании, проведенном среди мексиканских детей, показано, что у детей с избыточным весом и ожирением наблюдались более низкие концентрации фекального пропионата и бутирата, по сравнению с соответ-

ствующими данными их сверстников с нормальным весом [28]. Недавно опубликованное исследование изучило группы африканского происхождения из различных регионов и обнаружило различия в составе кишечной микробиоты и предсказанных функциях, связанных с ожирением и географией населения [29]. В исследовании было установлено, что концентрации фекальных КЦЖК обратно коррелируют с микробным разнообразием и ожирением. В то же время другие исследования связали ожирение с более высокими концентрациями фекальных КЦЖК, по сравнению с таковыми у худых людей [30; 31]. В исследовании, проведенном в Нидерландах, было обнаружено, что у людей с избыточным весом и ожирением наблюдаются повышенные концентрации фекальных КЦЖК, по сравнению с данными худых людей, что может указывать на усиленное микробное извлечение энергии. Действительно, в предыдущем исследовании, проведенном в 2018 г., среди 441 взрослого была выявлена корреляция между более высокими уровнями фекальных КЦЖК и ожирением [32]. Чрезмерная продукция КЦЖК может способствовать набору веса, несмотря на их обычно полезные эффекты [30]. Однако эти данные спорны из-за возможных колебаний концентраций КЦЖК и более широких изменений микробиоты в кишечной микробной экосистеме [33]. Многочисленные исследования изучали роль КЦЖК в развитии ожирения, проводя эксперименты на людях, а также *in vitro* и *in vivo* исследования на животных. В исследованиях *in vitro* было показано, что лечение ацетатом и пропионатом может стимулировать экспрессию ключевых метаболических регуляторов, способствующих липолизу [34; 35]. Исследования на животных показали, что добавление КЦЖК может противодействовать набору веса и жира, при этом такие методы, как лечение бутиратом натрия, приводят к снижению веса за счет увеличения энергозатрат и окисления жиров [36].

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА

Исследования, проведенные среди людей различных этнических групп, показали, что у пациентов с СД2 наблюдается снижение уровня бактерий, продуцирующих КЦЖК. Это связано с инсулинорезистентностью и прогрессированием СД2, а также может способствовать воспалению кишечника [37]. Что касается микробных метаболитов, то КЦЖК оказывают разнообразные эффекты на различные участки, регулирующие метаболизм глюкозы. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что КЦЖК действуют в качестве стимуляторов секреции глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1), что, в свою очередь, усиливает чувство насыщения через ось «кишечник – мозг». Следовательно, они могут косвенно снижать аппетит и последующее потребление пищи, уменьшая риск набора веса, известного фактора предрасположенности к СД2. Исследования показали, что ацетат может снижать фосфорилирование гормончувствительной липазы в мультипотентных адипоцитах стволовых клеток, полученных из жировой ткани человека [38]. Ацетат и бутират активируют рецепторы GPR43 и GPR41 на клетках кишечника крыс, стимулируя секрецию инсулина и GLP-1, модулируя метаболизм липидов крови, снижая уровень глюкозы в периферической крови, замедляя кишечный транзит, уменьшая опорожнение желудка, потребление пищи и моторику кишечника [39]. Ацетат и бутират активируют рецепторы GPR43 и GPR41 на клетках кишечника, способствуя секреции инсулина, GLP-1 и пептида YY, что помогает модулировать метаболизм липидов крови и снижать уровень глюкозы в периферической крови [40; 41]. Было выявлено, что КЦЖК подавляют гликолиз и глюконеогенез в печени, одновременно увеличивая синтез гликогена и окисление жирных кислот [42]. Кроме того, КЦЖК улучшали поглощение

глюкозы в скелетной мускулатуре и жировой ткани за счет увеличения экспрессии глюкозного транспортера 4-го типа (GLUT4), чувствительного к инсулину, через активацию АМФ-активируемой протеинкиназы. В скелетных мышцах КЦЖК также снижали уровень гликолиза, что приводило к накоплению глюкозо-6-фосфата и увеличению синтеза гликогена [43]. В доклинических моделях было установлено, что потребление растворимых пищевых волокон способствует продукции КЦЖК, особенно пропионата и бутирата, которые активируют кишечный глюконеогенез – процесс, важный для поддержания гомеостаза глюкозы и энергии [44]. Что касается популяций микробиоты, у пациентов с СД2 наблюдается большее количество бактерий рода *Proteobacteria* и измененное соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes*, по сравнению с таковыми у здоровых, а также снижено количество бактерий рода *Bacteroides*, продуцирующих КЦЖК [45]. Ацетат и бутират улучшили функцию кишечного барьера и увеличили количество бактерий рода *Bacteroidetes* у мышей, что помогло подавить СД 1-го типа [46]. Недавний метаанализ показал, что пробиотическое вмешательство с добавлением пропионата и бутирата может значительно улучшить модельную оценку гомеостаза инсулинорезистентности (НОМА) и существенно снизить уровень гликированного гемоглобина HbA1c и уровень глюкозы натощак у пациентов с СД2 по сравнению с плацебо [47]. Кроме того, добавление бутирата натрия (4 г/сут) улучшает чувствительность к инсулину только у худых людей, но не у тех, кто страдает метаболическим синдромом [48]. Несмотря на эти обнадеживающие результаты, оптимальные дозы и продолжительность воздействия КЦЖК при лечении СД2 остаются неуточненными, и требуется дальнейшее исследование для выяснения их временных и дозозависимых эффектов. Так-

же были проведены исследования, направленные на перенос фекальной микробиоты от худых доноров к реципиентам с метаболическим синдромом для повышения чувствительности к инсулину [49; 50]. Показано, что диета с низким содержанием калорий, белков и углеводов, имитирующая пост, способствует регенерации клеток, снижает активность протеинкиназы A, инициирует экспрессию Sox2 и нейрогенин-3 (Ngn3), восстанавливает выработку, секрецию инсулина и поддержание гомеостаза глюкозы как в моделях мышей с СД2, так и у пациентов с СД 1-го типа [51].

КЦЖК и МАЖБП

Потенциальный переход от НАЖБП к метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП) знаменует значительный сдвиг в понимании и классификации метаболических заболеваний печени, направленный на более точное отражение их патофизиологии и уменьшение социальной стигмы [52]. Эта эволюция в терминологии и диагностических критериях, поддерживаемая международными экспертами и широко принятая в клинических руководствах, подчеркивает связь между метаболической дисфункцией и здоровьем печени, прокладывая путь к улучшению диагностики и стратегии управления болезнью. Взаимосвязь между МАЖБП и её прогрессированием до стеатогепатита и фиброза связана с микробиомом кишечника через различные пути. Эта корреляция может быть обусловлена изменениями микробиоты кишечника и системным воздействием метаболитов, таких как КЦЖК [53]. Следует отметить, что у пациентов с ранее известной НАЖБП наблюдается значительно уменьшенная численность бактерий, продуцирующих КЦЖК, таких как *Bacteroides*, *Lactobacillus curvatus* и *Lactobacillus plantarum* [54]. Как описано в

этом обзоре, предыдущие исследования показывали, что у лиц с ожирением и МАЖБП наблюдаются более высокие уровни фекальных КЦЖК [55]. Однако неизвестно, существует ли связь между уровнями циркулирующих КЦЖК и МАЖБП, а также другими метаболическими нарушениями [56]. В то время как некоторые исследования не выявили значительных различий между контрольными группами и пациентами с МАЖБП, другие сообщили о более низких уровнях КЦЖК при фиброзе печени, связанном с МАЖБП, или более высоких уровнях у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой и циррозом, связанными с МАЖБП [56]. Эти противоречивые выводы могут быть результатом различий в дизайне исследований, таких как различия в критериях отбора пациентов для контрольной группы и группы МАЖБП или несоответствия в степени тяжести основного состояния МАЖБП. Механизмы, связывающие КЦЖК и МАЖБП, могут включать изменения в гомеостазе глюкозы, метаболизме липидов, а также воспалительные и иммунные реакции [55]. Ось «кишечник – печень» играет ключевую роль в этом процессе, что подчеркивается взаимосвязью между микробиотой кишечника, метаболитами, производимыми кишечником, и функцией печени [57]. Ранее исследования связывали ацетат с большей микробиотной разнообразностью кишечника, уменьшением висцерального жира и менее тяжёлыми случаями МАЖБП [58]. Пропионат при наличии в адекватных концентрациях также связан с положительными эффектами для здоровья и регуляцией гормонов кишечника, влияющих на аппетит и сытость [59]. В недавнем исследовании была проанализирована связь между концентрациями КЦЖК в плазме и МАЖБП. Результаты показали более высокие концентрации пропионата, но более низкие концентрации ацетата в плазме у пациентов с МАЖБП, по сравнению с соответствующими данными кон-

трольной группы. Более того, среди пациентов с МАЖБП значительный фиброз был положительно связан с несколькими КЦЖК [60].

ВЫВОДЫ

Роль КЦЖК, таких как ацетат, пропионат и бутират, в патогенезе метаболических заболеваний, включая ожирение, сахарный диабет 2-го типа и метаболически ассоциированную жировую болезнь печени, является важным направлением исследований. КЦЖК оказывают влияние на разнообразные метаболические процессы через взаимодействие с микробиотой кишечника и ось «кишечник – печень». Изменения в уровнях КЦЖК могут служить биомаркерами для диагностики и мониторинга этих заболеваний, что открывает новые возможности для их ранней диагностики и индивидуализированного подхода к лечению. Тем не менее противоречивые данные о концентрациях КЦЖК в различных стадиях метаболических расстройств указывают на необходимость дальнейшего изучения механизмов их воздействия и разработки стандартизированных методов оценки этих биомаркеров. В будущем работа в этом направлении может улучшить понимание роли КЦЖК в поддержании метаболического здоровья и способствовать разработке новых методов диагностики и лечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Musso G., Gambino R., Cassader M. Gut Microbiota as a Regulator of Energy Homeostasis and Ectopic Fat Deposition: Mechanisms and Implications for Metabolic Disorders. *Curr. Opin. Lipidol.* 2010; 21: 76–83.
2. Høverstad T. Studies of Short-Chain Fatty Acid Absorption in Man. *Scand. J. Gastroenterol.* 1986; 21: 257–260.
3. Macfarlane S., Macfarlane G.T. Regulation of Short-Chain Fatty Acid Production. *Proc. Nutr. Soc.* 2003; 62: 67–72.
4. Siddiqui M.T., Cresci G.A.M. The Immunomodulatory Functions of Butyrate. *J. Inflamm. Res.* 2021; 14: 6025–6041.
5. Guilloteau P., Martin L., Eeckhaut V., Ducatelle R., Zabielski R., Van Immerseel F. From the Gut to the Peripheral Tissues: The Multiple Effects of Butyrate. *Nutr. Res. Rev.* 2010; 23: 366–384.
6. Hosseini E., Grootaert C., Verstraete W., Van De Wiele T. Propionate as a Health-Promoting Microbial Metabolite in the Human Gut. *Nutr. Rev.* 2011; 69: 245–258.
7. Hernández M.A.G., Canfora E.E., Jocken J.W.E., Blaak E.E. The Short-Chain Fatty Acid Acetate in Body Weight Control and Insulin Sensitivity. *Nutrients* 2019; 11: 1943.
8. Day E.A., Ford R.J., Steinberg G.R. AMPK as a Therapeutic Target for Treating Metabolic Diseases. *Trends Endocrinol. Metab.* 2017; 28: 545–560.
9. Dabke K., Hendrick G., Devkota S. The Gut Microbiome and Metabolic Syndrome. *J. Clin. Investig.* 2019; 129: 4050–4057.
10. Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratzliff V., Francque S.M., Sanyal A.J., Kanwal F., Romero D., Abdelmalek M.F., Anstee Q.M., Arab J.P. et al. A Multisociety Delphi Consensus Statement on New Fatty Liver Disease Nomenclature. *J. Hepatol.* 2023; 79: 1542–1556.
11. Fan Y., Pedersen O. Gut Microbiota in Human Metabolic Health and Disease. *Nat. Rev. Microbiol.* 2021; 19: 55–71.
12. Park J., Kim M., Kang S.G., Jannasch A.H., Cooper B., Patterson J., Kim C.H. Short-chain fatty acids induce both effector and regulatory T cells by suppression of histone deacetylases and regulation of the mTOR-S6K pathway. *Mucosal Immunol.* 2015; 8: 80–93.
13. Sivaprasasam S., Prasad P.D., Singh N. Benefits of short-chain fatty acids and their re-

ceptors in inflammation and carcinogenesis. *Pharmacol. Ther.* 2016; 164: 144–151.

14. Tolhurst G., Heffron H., Lam Y.S., Parker H.E., Habib A.M., Diakogiannaki E., Cameron J., Grosse J., Reimann F., Gribble F.M. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes* 2012; 61: 364–371.

15. Pan Q., Lin S., Li Y., Liu L., Li X., Gao X., Yan J., Gu B., Chen X., Li W., Tang X., Chen C., Guo L. A novel GLP-1 and FGF21 dual agonist has therapeutic potential for diabetes and non-alcoholic steatohepatitis. *EBioMedicine* 2021; 63: 103202.

16. Mio K., Ogawa R., Tadenuma N., Aoe S. Arabinoxylan as well as β -glucan in barley promotes GLP-1 secretion by increasing short-chain fatty acids production. *Biochem. Biophys. Rep.* 2022; 32: 101343.

17. Li Z., Yi C.X., Katiraei S., Kooijman S., Zhou E., Chung C.K., Gao Y., van den Heuvel J.K., Meijer O.C., Berbee J.F.P., Heijink M., Giera M., Willems van Dijk K., Groen A.K., Rensen P.C.N., Wang Y. Butyrate reduces appetite and activates brown adipose tissue via the gut-brain neural circuit. *Gut*. 2018; 67: 1269–1279.

18. Mollica M.P., Mattace Raso G., Cavaliere G., Trinchese G., De Filippo C., Aceto S., Prisco M., Pirozzi C., Di Guida F., Lama A., Crispino M., Tronino D., Di Vaio P., Berni Canani R., Calignano A., Meli R. Butyrate regulates liver mitochondrial function, efficiency, and dynamics in insulin-resistant obese mice. *Diabetes* 2017; 66: 1405–1418.

19. Hu J., Lin S., Zheng B., Cheung P.C.K. Short-chain fatty acids in control of energy metabolism. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2018; 58: 1243–1249.

20. Konturek P.C., Harsch I.A., Konturek K., Schink M., Konturek T., Neurath M.F., Zopf Y. Gut–Liver Axis: how do gut bacteria influence the liver? *Med. Sci.* 2018; 6: 79.

21. Albillos A., de Gottardi A., Rescigno M. The gut–liver axis in liver disease: pathophysiological basis for therapy. *J. Hepatol.* 2020; 72: 558–577.

22. Obtani N., Kawada N. Role of the gut–liver axis in liver inflammation, fibrosis, and cancer: a special focus on the gut microbiota relationship. *Hepatol. Commun.* 2019; 3: 456–470.

23. Wang P., Li T., Niu C., Sun S., Liu D. ROS-activated MAPK/ERK pathway regulates crosstalk between Nrf2 and Hif-1 α to promote IL-17D expression protecting the intestinal epithelial barrier under hyperoxia. *Int. Immunopharm.* 2023; 116: 109763.

24. Kelly C.J., Zheng L., Campbell E.L., Saeedi B., Scholz C.C., Bayless A.J., Wilson K.E., Glover L.E., Kominsky D.J., Magnuson A., Weir T.L., Ebrentraut S.F., Pickel C., Kuhn K.A., Lanis J.M., Nguyen V., Taylor C.T., Colgan S.P. Crosstalk between microbiota-derived short-chain fatty acids and intestinal epithelial HIF augments tissue barrier function. *Cell Host Microbe* 2015; 17: 662–671.

25. Yan H., Ajuwon K.M. Butyrate modifies intestinal barrier function in IPEC-J2 cells through a selective upregulation of tight junction proteins and activation of the Akt signaling pathway. *PLoS One* 2017; 12: e0179586.

26. Macia L., Tan J., Vieira A.T., Leach K., Stanley D., Luong S., Maruya M., McKenzie C.I., Hijikata A., Wong C., Binge L., Thorburn A.N., Chevalier N., Ang C., Marino E., Robert R., Offermanns S., Teixeira M.M., Moore R.J., Flavell R.A., Fagarasan S., Mackay C.R. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nat. Commun.* 2015; 6: 6734.

27. Waalen J. The Genetics of Human Obesity. *Transl. Res.* 2014; 164: 293–301.

28. Murugesan S., Ulloa-Martínez M., Martínez-Rojano H., Galván-Rodríguez F.M.,

- Miranda-Brito C., Romano M.C., Piña-Escobedo A., Pizano-Zárate M.L., Hoyo-Vadillo C., García-Mena J. Study of the Diversity and Short-Chain Fatty Acids Production by the Bacterial Community in Overweight and Obese Mexican Children. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2015; 34: 1337–1346.
29. Ecklu-Mensab G., Choo-Kang C., Maseng M.G., Donato S., Bovet P., Viswanathan B., Bedu-Addo K., Plange-Rhule J., Oti Boateng P., Forrester T.E. Gut Microbiota and Fecal Short Chain Fatty Acids Differ with Adiposity and Country of Origin: The METS-Microbiome Study. *Nat. Commun.* 2023; 14: 5160.
30. Schwiertz A., Taras D., Schäfer K., Beijer S., Bos N.A., Donus C., Hardt P.D. Microbiota and SCFA in Lean and Overweight Healthy Subjects. *Obesity* 2010; 18: 190–195.
31. Fernandes J., Su W., Rabat-Rozenbloom S., Wolever T.M.S., Comelli E.M. Adiposity, Gut Microbiota and Faecal Short Chain Fatty Acids Are Linked in Adult Humans. *Nutr. Diabetes* 2014; 4: e121.
32. De la Cuesta-Zuluaga J., Mueller N.T., Álvarez-Quintero R., Velásquez-Mejía E.P., Sierra J.A., Corrales-Agudelo V., Carmona J.A., Abad J.M., Escobar J.S. Higher Fecal Short-Chain Fatty Acid Levels Are Associated with Gut Microbiome Dysbiosis, Obesity, Hypertension and Cardiometabolic Disease Risk Factors. *Nutrients* 2018; 11: 51.
33. Royall D., Wolever T.M., Jeejeebhoy K.N. Clinical Significance of Colonic Fermentation. *Am. J. Gastroenterol.* 1990; 85: 1307–1312.
34. Reshef L., Niv J., Shapiro B. Effect of Propionate on Lipogenesis in Adipose Tissue. *J. Lipid Res.* 1967; 8: 682–687.
35. Wolever T.M., Brighenti F., Royall D., Jenkins A.L., Jenkins D.J. Effect of Rectal Infusion of Short Chain Fatty Acids in Human Subjects. *Am. J. Gastroenterol.* 1989; 84: 1027–1033.
36. Lin H.V., Frassetto A., Kowalik E.J., Nawrocki A.R., Lu M.M., Kosinski J.R., Hubert J.A., Szeto D., Yao X., Forrest G. *et al.* Butyrate and Propionate Protect against Diet-Induced Obesity and Regulate Gut Hormones via Free Fatty Acid Receptor 3-Independent Mechanisms. *PLoS ONE* 2012; 7: e35240.
37. Forslund K., Hildebrand F., Nielsen T., Falony G., Le Chatelier E., Sunagawa S., Prifti E., Vieira-Silva S., Gudmundsdottir V., Pedersen H.K., *et al.* Disentangling Type 2 Diabetes and Metformin Treatment Signatures in the Human Gut Microbiota. *Nature* 2015; 528: 262–266.
38. Jocken J.W.E., González Hernández M.A., Hoebers N.T.H., van der Beek C.M., Essers Y.P.G., Blaak E.E., Canfora E.E. Short-Chain Fatty Acids Differentially Affect Intracellular Lipolysis in a Human White Adipocyte Model. *Front. Endocrinol.* 2017; 8: 372.
39. Christiansen C.B., Gabe M.B.N., Svendsen B., Dragsted L.O., Rosenkilde M.M., Holst J.J. The Impact of Short-Chain Fatty Acids on GLP-1 and PYY Secretion from the Isolated Perfused Rat Colon. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2018; 315: G53–G65.
40. Veprik A., Laufer D., Weiss S., Rubins N., Walker M.D. GPR41 Modulates Insulin Secretion and Gene Expression in Pancreatic β -Cells and Modifies Metabolic Homeostasis in Fed and Fasting States. *FASEB J.* 2016; 30: 3860–3869.
41. Priyadarshini M., Villa S.R., Fuller M., Wicksteed B., Mackay C.R., Alquier T., Poitout V., Mancebo H., Mirmira R.G., Gilchrist A. An Acetate-Specific GPCR, FFAR2, Regulates Insulin Secretion. *Mol. Endocrinol.* 2015; 29: 1055–1066.
42. Fushimi T., Tayama K., Fukaya M., Kitakoshi K., Nakai N., Tsukamoto Y., Sato Y. Acetic Acid Feeding Enhances Glycogen Repletion in Liver and Skeletal Muscle of Rats. *J. Nutr.* 2001; 131: 1973–1977.
43. Li H., Gao Z., Zhang J., Ye X., Xu A., Ye J., Jia W. Sodium Butyrate Stimulates Expression of Fibroblast Growth Factor 21 in Liver by Inhibition of Histone Deacetylase 3. *Diabetes* 2012; 61: 797–806.

44. De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Goncalves D., Vinera J., Zitoun C., Duchamp A., Bäckhed F., Mithieux G. Microbiota-Generated Metabolites Promote Metabolic Benefits via Gut-Brain Neural Circuits. *Cell* 2014; 156: 84–96.
45. Zhao L., Lou H., Peng Y., Chen S., Zhang Y., Li X. Comprehensive Relationships between Gut Microbiome and Faecal Metabolome in Individuals with Type 2 Diabetes and Its Complications. *Endocrine* 2019; 66: 526–537.
46. Mariño E., Richards J.L., McLeod K.H., Stanley D., Yap Y.A., Knight J., McKenzie C., Kranich J., Oliveira A.C., Rossello F.J., Gut Microbial Metabolites Limit the Frequency of Autoimmune T Cells and Protect against Type 1 Diabetes. *Nat. Immunol.* 2017; 18: 552–562.
47. Sanna S., van Zuydam N.R., Mahajan A., Kurilshikov A., Vich Vila A., Võsa U., Mujagic Z., Masclee A.A.M., Jonkers D.M.A.E., Oosting M. et al. Causal Relationships among the Gut Microbiome, Short-Chain Fatty Acids and Metabolic Diseases. *Nat. Genet.* 2019; 51: 600–605.
48. Bouter K., Bakker G.J., Levin E., Hartstra A.V., Kootte R.S., Udayappan S.D., Katiraei S., Bahler L., Gilijsamse P.W., Tremaroli V. Differential Metabolic Effects of Oral Butyrate Treatment in Lean versus Metabolic Syndrome Subjects. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2018; 9: 155.
49. Vrieze A., Van Nood E., Holleman F., Salojarvi J., Kootte R.S., Bartelsman J.F.W.M., Dallinga-Thie G.M. Transfer of Intestinal Microbiota from Lean Donors Increases Insulin Sensitivity in Individuals with Metabolic Syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143: 913–916.e7.
50. Komaroff A.L. The Microbiome and Risk for Obesity and Diabetes. *JAMA* 2017; 317: 355–356.
51. Xu H., Li X., Adams H., Kubena K., Guo S. Etiology of Metabolic Syndrome and Dietary Intervention. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 20: 128.
52. Day E.A., Ford R.J., Steinberg G.R. AMPK as a Therapeutic Target for Treating Metabolic Diseases. *Trends Endocrinol. Metab.* 2017; 28: 545–560.
53. Mouzaki M., Comelli E.M., Arendt B.M., Bonengel J., Fung S.K., Fischer S.E., McGilvray I.D., Allard J.P. Intestinal Microbiota in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 2013; 58: 120–127.
54. Ding Y., Yanagi K., Cheng C., Alaniz R.C., Lee K., Jayaraman A. Interactions between Gut Microbiota and Non-Alcoholic Liver Disease: The Role of Microbiota-Derived Metabolites. *Pharmacol. Res.* 2019; 141: 521–529.
55. Rau M., Rehman A., Dittrich M., Groen A.K., Hermanns H.M., Seyfried F., Beyersdorf N., Dandekar T., Rosenstiel P., Geier A. Fecal SCFAs and SCFA-Producing Bacteria in Gut Microbiome of Human NAFLD as a Putative Link to Systemic T-Cell Activation and Advanced Disease. *United Eur. Gastroenterol. J.* 2018; 6: 1496–1507.
56. Aragonès G., Colom-Pellicer M., Aguilar C., Guiu-Jurado E., Martínez S., Sabench F., Porras J.A., Riesco D., Del Castillo D., Richart C., Circulating Microbiota-Derived Metabolites: A “liquid Biopsy?” *Int. J. Obes.* 2020; 44: 875–885.
57. Albillos A., de Gottardi A., Rescigno M. The Gut-Liver Axis in Liver Disease: Pathophysiological Basis for Therapy. *J. Hepatol.* 2020; 72: 558–577.
58. Nogal A., Louca P., Zhang X., Wells P.M., Steves C.J., Spector T.D., Falchi M., Valdes A.M., Menni C. Circulating Levels of the Short-Chain Fatty Acid Acetate Mediate the Effect of the Gut Microbiome on Visceral Fat. *Front. Microbiol.* 2021; 12: 711359.
59. Loomba R., Seguritan V., Li W., Long T., Klitgord N., Bhatt A., Dulai P.S., Caussy C., Bettencourt R., Highlander S.K. Gut Microbiome-Based Metagenomic Signature for Non-Invasive Detection of Advanced Fibrosis in

Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cell Metab.* 2017; 25: 1054–1062.e5.

60. Thing M., Werge M.P., Kimer N., Hetland L.E., Rasbu E.B., Nabilou P., Junker A.E., Galsgaard E.D., Bendtsen F., Laupsa-Borge J. Targeted Metabolomics Reveals Plasma Short-Chain Fatty Acids Are Associated with Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *BMC Gastroenterol.* 2024; 24: 43.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 20.10.2024

Одобрена: 23.10.2024

Принята к публикации: 28.11.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Короткоцепочечные жирные кислоты: метаболизм, функции и диагностический потенциал при метаболических нарушениях / А.А. Иванов, И.А. Трошина, Т.И. Голубева, М.С. Михайлов // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 6. – С. 109–119. DOI: 10.17816/pmj416109-119

Please cite this article in English as: Ivanov A.A., Troshina I.A., Golubeva T.I., Mikhailov M.S. Short-chain fatty acids: metabolism, functions and diagnostic capacity in metabolic disorders. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 6, pp. 109-119. DOI: 10.17816/pmj416109-119