

Потенциальная роль короткоцепочечных жирных кислот в формировании синдрома раздраженного кишечника у лиц с избыточной массой тела и ожирением

М.М. Федорин[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0238-4664>, mail.maxim.f@gmail.com

М.А. Ливзан, <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>, mlivzan@yandex.ru

О.В. Гаус, <https://orcid.org/0000-0001-9370-4768>, gaus_olga@bk.ru

Е.В. Пашкова, <https://orcid.org/0009-0000-2815-750X>, pashkova.evgeni@gmail.com

Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Резюме

Растущая распространенность функциональных заболеваний толстой кишки у пациентов с ожирением диктует потребность в изучении механизмов влияния кишечной микробиоты на формирование симптомов синдрома раздраженного кишечника в условиях метаболической активности жировой ткани. Одним из ключевых механизмов влияния кишечного микробиоценоза на возникновение и особенности течения синдрома раздраженного кишечника является количественное и качественное изменение пула синтезируемых короткоцепочечных жирных кислот, оказывающих разнонаправленное влияние на моторную функцию толстой кишки. Вопрос влияния отдельных короткоцепочечных жирных кислот на выраженность абдоминальной боли и особенности моторных нарушений толстой кишки остается предметом дискуссии. Отдельного внимания заслуживает изучение механизмов влияния короткоцепочечных жирных кислот на формирование и прогрессирование ожирения. Повышение концентрации короткоцепочечных жирных кислот в сыворотке крови и кале больных ожирением может как являться следствием изменений состава микрофлоры кишечника, связанных с особыми пищевыми привычками и образом жизни, так и оказывать самостоятельное влияние на формирование ожирения у отдельных лиц вследствие уже сформированных нарушений состава кишечной микрофлоры. В связи с наличием характерных особенностей течения синдрома раздраженного кишечника, ассоциированного с избыточной массой тела и ожирением, изучение состава кишечной микробиоты и синтезируемых ею короткоцепочечных жирных кислот у данной когорты больных синдромом раздраженного кишечника представляет особый интерес. Настоящая публикация подготовлена с целью описания и систематизации возможных механизмов влияния короткоцепочечных жирных кислот на формирование абдоминальной боли и нарушение моторной функции толстой кишки у больных синдромом раздраженного кишечника с избыточной массой тела и ожирением. Поиск литературы проводился в системах Embase, PubMed и Google Scholar по ключевым словам «синдром раздраженного кишечника», «ожирение», «короткоцепочечные жирные кислоты», «кишечная микробиота».

Ключевые слова: метаболический синдром, кишечная микробиота, ацетат, пропионат, бутират

Для цитирования: Федорин ММ, Ливзан МА, Гаус ОВ, Пашкова ЕВ. Потенциальная роль короткоцепочечных жирных кислот в формировании синдрома раздраженного кишечника у лиц с избыточной массой тела и ожирением.

Медицинский совет. 2024;18(8):20–27. <https://doi.org/10.21518/ms2024-168>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Potential role of short-chain fatty acids in irritable bowel syndrome in overweight and obese individuals

Maksim M. Fedorin[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0238-4664>, mail.maxim.f@gmail.com

Maria A. Livzan, <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>, mlivzan@yandex.ru

Olga V. Gaus, <https://orcid.org/0000-0001-9370-4768>, gaus_olga@bk.ru

Evgenia V. Pashkova, <https://orcid.org/0009-0000-2815-750X>, pashkova.evgeni@gmail.com

Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia

Abstract

Due to increasing prevalence of functional diseases of the colon in obese patients, the mechanisms by which the intestinal microbiota affects the development of symptoms of irritable bowel syndrome (IBS) in the setting of metabolic activity of adipose tissue should be investigated. The quantitative and qualitative changes in the pool of synthesized short-chain fatty acids, which have a multidirectional impact on the colonic motility is one of the key mechanisms by which the intestinal microbiota affects the occurrence and features of the course of irritable bowel syndrome. But as regards the issue of whether individual short-chain fatty acids have an impact on the severity of abdominal pain and characteristics of colonic motility dysfunction,

it remains a subject of discussions. The study of the mechanisms of impact of short-chain fatty acids on the development and progression of obesity deserves special attention. Increased serum and faecal short-chain fatty acid levels in obese patients can either be a result of changes in the intestinal microflora composition associated with special eating habits and lifestyle, or have an independent effect on the development of obesity in individuals due to intestinal microflora composition disorders that have been already developed. Due to special features of the course of irritable bowel syndrome associated with overweight and obesity, studying the intestinal microbiota composition and the short-chain fatty acids produced by it in this cohort of IBS patients is of particular interest. This publication has been prepared to describe and systematize the possible mechanisms of impact of short-chain fatty acids on the development of abdominal pain and impaired colonic motility in IBS patients with overweight and obesity. The literature search was conducted in the databases Embase, PubMed and Google Scholar using the keywords "irritable bowel syndrome", "obesity", "short-chain fatty acids", "gut microbiota".

Keywords: metabolic syndrome, intestinal microbiota, acetate, propionate, butyrate

For citation: Fedorin MM, Livzan MA, Gaus OV, Pashkova EV. Potential role of short-chain fatty acids in irritable bowel syndrome in overweight and obese individuals. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(8):20–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-168>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из наиболее распространенных функциональных заболеваний пищеварительного тракта. Среди взрослого населения развитых стран доля лиц, испытывающих симптомы СРК, достигает 10–20% [1]. Заболевание значительно снижает качество жизни и трудоспособность пациентов, что требует существенных прямых и не прямых затрат отечественной и мировой системы здравоохранения на обследование и лечение [2].

Несмотря на широкий перечень лекарственных средств, доступных для купирования симптомов СРК, существующие стратегии терапевтического вмешательства часто не позволяют эффективно контролировать симптомы заболевания [2, 3]. Перспективным представляется поиск новых терапевтических мишеней с целью индивидуализации назначаемой терапии и повышения эффективности курации пациентов с СРК. В условиях растущей распространенности метаболических нарушений особый интерес для изучения механизмов формирования и персистенции симптомов СРК представляет когорта пациентов, страдающих избыточной массой тела и ожирением, которая характеризуется наличием клинических особенностей течения заболевания [4–6].

В качестве ведущих звеньев патогенеза симптомов СРК сегодня выделяют нарушение взаимодействия по оси «кишечник – мозг», формирование висцеральной гиперчувствительности, изменение проницаемости эпителиального барьера кишечника и модуляцию кишечной микробиоты [2, 7].

Одним из маркеров оценки функционального потенциала кишечной микробиоты является определение концентрации синтезируемых микрофлорой короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) [8, 9]. Участие кишечной микробиоты и синтезируемых ею КЦЖК в патогенезе СРК сегодня не вызывает сомнений, однако механизмы влияния КЦЖК на формирование симптомов СРК, в том числе в когорте пациентов с избыточной массой тела и ожирением, остается предметом дискуссий и требует углубленного изучения [9].

Целью данного обзора является описание механизмов влияния кишечной микробиоты на формирование абдоминальной боли и нарушение моторной функции толстой кишки у больных СРК с избыточной массой тела и ожирением.

МЕХАНИЗМЫ СИНТЕЗА И ПУТИ ОБМЕНА КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

КЦЖК представляют собой карбоновые кислоты с алифатической цепью из 1–5 атомов углерода и продуцируются кишечной микробиотой преимущественно путем ферментации сложных полисахаридов [10]. Наиболее значимыми считаются неразветвленные КЦЖК, образующиеся в результате анаэробного брожения углеводов: уксусная (ацетат), пропионовая (пропионат) и масляная кислота (бутират). Ферментация белков и продуктов их расщепления приводит к образованию разветвленных кислот – изовалериановой, изомасляной [10]. Концентрация КЦЖК достигает 13 ± 6 ммоль/кг в терминальном отделе подвздошной кишки и 80 ± 11 ммоль/кг – в нисходящей ободочной кишке. Концентрация уксусной кислоты на протяжении всей толстой кишки превышает концентрацию пропионовой и масляной кислоты более чем в 2 раза, ее доля в общем пуле КЦЖК, выявляемых в кале, составляет около 60–75% [11].

Субстратом для синтеза бутирата выступают две молекулы ацетил-КоА (кофермент А), в результате полученный ацетоацетил-КоА преобразуется в бутирил-КоА через β -гидроксibuтирил-КоА и кротонил-КоА. Известно, что наибольший вклад в синтез бутирата вносят бактерии типа Firmicutes, в частности *Faecalibacterium prausnitzii* и *Clostridium leptum* из семейства Ruminococcaceae, а также *Eubacterium rectale* и *Roseburia spp.* семейства Lachnospiraceae [11]. Значимая роль в синтезе бутирата также отводится представителям Actinobacteria, Bacteroidetes, Fusobacteria, Proteobacteria, Spirochaetes и Thermotogae [11], *Anaerobutyricum hallii* и *Anaerostipes spp.* способны продуцировать бутират из лактата и ацетата [12].

Пропионат образуется путем превращения сукцината в метилмалонил-КоА по сукцинатному пути. Ведущими

продуцентами пропионата являются представители *Veillonella*, *Propionibacterium*, *Arachnia*, *Anaerovibrio* [10]. *Coprococcus catus* утилизирует лактат и использует акрилатный путь для производства пропионата [13], который также может быть синтезирован через пропандиольный путь, где в роли субстратов выступают сахара дезоксигексозы, такие как фукоза и рамноза [14].

Ацетат продуцируется из пирувата аэробными микроорганизмами *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Ruminococcus* двумя основными способами: либо утилизацией ацетил-КоА, либо путем Вуда – Льюнгаля, где ацетат синтезируется при восстановлении CO_2 до формата, или путем восстановления CO_2 в СО, который затем присоединяется к метильной группе с образованием ацетил-КоА [10, 15]. Стоит учесть, что между различными типами бактерий существуют метаболические связи: например, ацетат, продуцируемый представителями Bacteroidetes, может использоваться бактериями типа Firmicutes для производства бутирата.

Небольшая доля синтезируемых КЦЖК пассивно всасывается колоноцитами, однако основная часть усваивается путем активного транспорта с помощью переносчика монокарбоксилатов-1 (МСТ-1) и в меньшей степени переносчика монокарбоксилатов-1, связанного с натрием (SMCT-1) [16]. В литературе описаны три чувствительных к КЦЖК рецептора, связанных с G-белком (GPCR), который экспрессируется на поверхности иммунных, эпителиальных и эндокринных клеток, играющих центральную роль в регуляции системного метаболизма. Рецепторы КЦЖК GPCR43 и GPCR41 экспрессируются на эпителиальных клетках кишечника и специфических иммунных клетках в собственной пластинке слизистой оболочки. Ген, кодирующий рецептор GPCR42, ранее был описан в качестве псевдогена, однако позже был также отнесен к функционирующим генам [17]. Механизм синтеза путем ферментации грубоволокнистых пищевых волокон и транспортировки кишечной микробиотой КЦЖК представлен на рисунке [10].

КЦЖК, в большей степени бутират, метаболизируются колоноцитами, обеспечивая 60–70% их потребности в энергии. Оставшаяся часть КЦЖК транспортируется через монокарбоксилатный транспортер 4 или 5 (МСТ-4/МСТ-5) из эпителиоцита слизистой оболочки кишки в кровеносные капилляры. Свободные КЦЖК по воротной вене транспортируются в печень, где гепатоцитами утилизируется большая часть пропионата и бутирата, присутствующих в системном кровотоке в сравнительно низкой концентрации. В сыворотке крови наиболее распространенной КЦЖК является ацетат [10].

На сегодняшний день в мировой литературе описано значение изменения состава кишечной микробиоты, ассоциированного со снижением общего уровня и изменением соотношения отдельных КЦЖК, в формировании колоректального рака [18, 19]. Представлены отдельные публикации о потенциальной роли КЦЖК в развитии и течении патологических изменений у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, СРК, ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, неалкогольной жировой болезнью печени и сердечно-сосудистыми заболеваниями [20]. Переоценка значимости состава кишечной

микробиоты и синтеза метаболитов диктует необходимость модификации существующих схем терапии. Перспективным оказывается применение препаратов, содержащих готовые КЦЖК (метабиотики), первым представителем которых является комбинированный пребиотик, в состав которого входят масляная кислота (в виде бутирата кальция 250 мг) и пребиотик инулин (250 мг) [21]. Вместе с тем исследование роли КЦЖК в формировании СРК, ассоциированного с избыточной массой тела и ожирением, требует углубленного изучения.

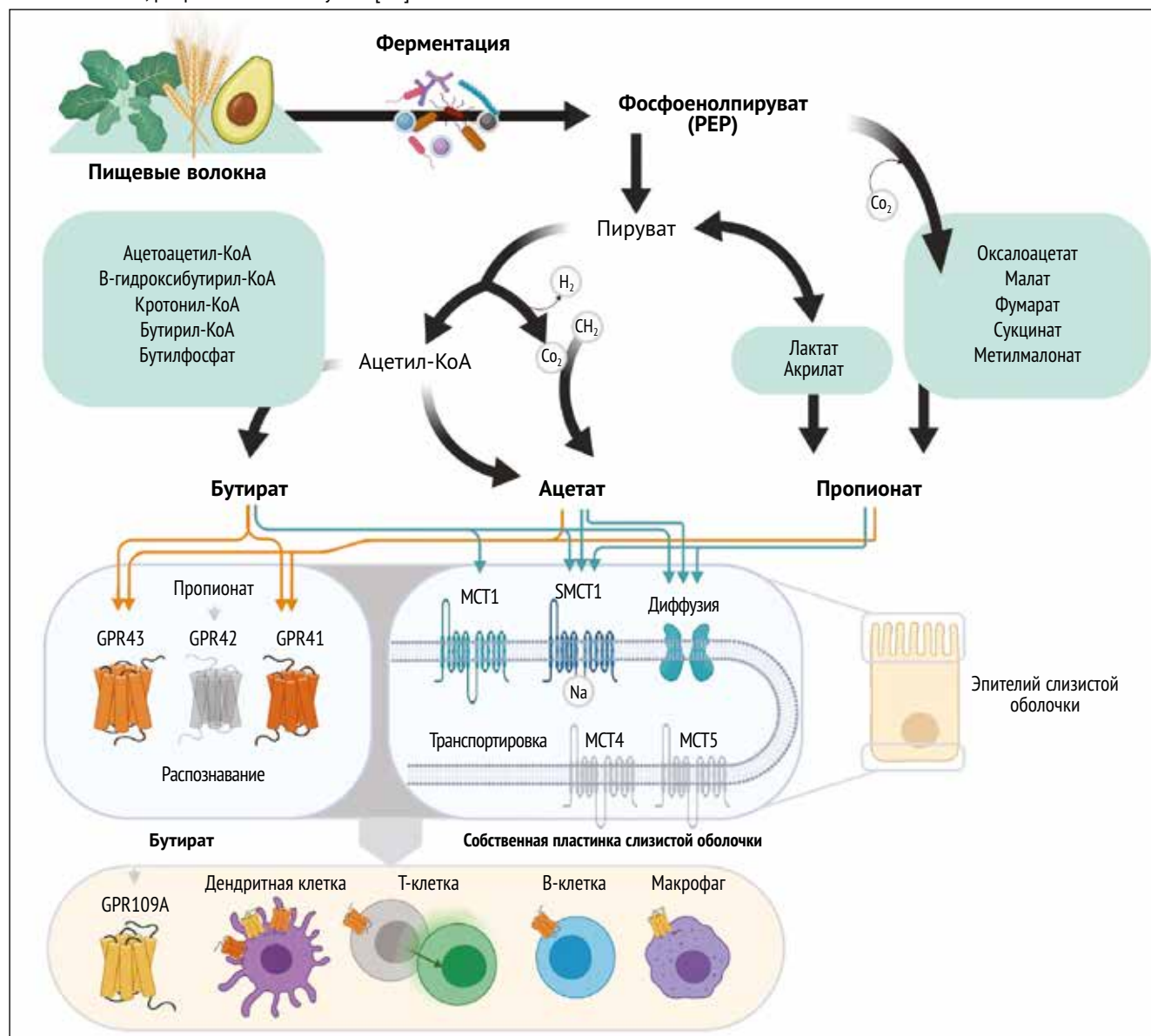
РОЛЬ КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ФОРМИРОВАНИИ СИМПТОМОВ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Изменение качественного и количественного состава кишечной микробиоты ассоциировано с повышением проницаемости эпителиального барьера кишечника, нарушением функции местного иммунного ответа, гиперплазией тучных клеток и модуляцией работы энтеральной нервной системы. КЦЖК способны оказывать влияние на моторику желудочно-кишечного тракта, а также участвовать в формировании феномена висцеральной гиперчувствительности, в связи с чем синтез указанных метаболитов кишечным микробиоценозом может считаться одним из важнейших механизмов его влияния на развитие симптомов СРК.

Опубликованы данные о взаимосвязи выраженности абдоминальной боли с концентрацией масляной кислоты у больных СРК. Бутират натрия может приводить к повышению экспрессии кальциевых каналов Т-типа (Cav3.2) в нейронах спинномозговых ганглиев, которые иннервируют и толстую кишку и принимают участие в формировании ведущего симптома СРК – абдоминальной боли [22]. Описано формирование феномена висцеральной гиперчувствительности посредством стимуляции пропионатом и бутиратом ванилоидных рецепторов 1-го типа (TRPV1) в условиях нарушения состава кишечной микрофлоры лабораторных грызунов [23]. Имеются данные о роли изовалериановой, валериановой КЦЖК в формировании висцеральной гиперчувствительности у больных СРК, однако механизм влияния требует дальнейшего изучения [24]. С другой стороны, в литературе представлены результаты других исследований, которые опровергают влияние КЦЖК на наличие и выраженность абдоминальной боли [25].

Суммарный объем и спектр синтезируемых КЦЖК оказывают влияние и на моторную активность толстой кишки. Установлено, что КЦЖК модифицируют моторику кишечника независимо от изменения ими кислотности среды. В исследованиях с участием лабораторных животных выявлено, что инфузии кислотного раствора в толстую кишку не вызывают изменения моторики кишечника, однако инфузии раствора, включающего ацетат, пропионат и бутират, приводит к запуску моторной активности кишечника, уменьшая частоту непропульсивных сокращений и повышая пропульсивную двигательную активность кишечника [26]. Опубликованные в литературе данные свидетельствуют о возможном разнонаправленном действии отдельных КЦЖК на моторику толстой кишки,

- **Рисунок.** Механизм синтеза путем ферментации грубоволокнистых пищевых волокон и транспортировки кишечной микробиотой короткоцепочечных жирных кислот ацетата, пропионата и бутирата [10]
- **Figure.** The mechanism of synthesis through fermentation of coarse dietary fibres and transport by intestinal microbiota of SCFAs, such as acetate, propionate and butyrate [10]



в связи с чем, помимо общего количества вырабатываемых КЦЖК, важную роль может играть и их соотношение. Известные механизмы модификации КЦЖК кишечной моторики включают непосредственное влияние на активность гладкомышечных клеток, а также изменение сократительной активности кишечника путем взаимодействия с нервными окончаниями мейсснерова и ауэрбахова сплетений, а также энтероэндокринными и (или) тучными клетками.

Так, *in vitro* было установлено прямое стимулирующее действие КЦЖК на гладкомышечные клетки толстой кишки кошки, наиболее выраженный эффект был получен при воздействии бутирата [27]. Установлено усиление моторной активности толстой кишки посредством стимуляции раствором пропионата или бутирата рецепторов блуждающего нерва и энтерального нервного сплетения

в стенке слизистой оболочки кишки. При этом добавление иных КЦЖК к растворам пропионата или бутирата препятствовало усилению моторной активности толстой кишки [28]. В исследовании с участием больных СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) установлена более высокая концентрация пропионата и бутирата в сыворотке крови, чем у здоровых [29].

В исследовании с участием лабораторных животных установлено увеличение подвижности толстой кишки вследствие дозозависимых фазических и тонических сокращений гладких мышц при интрацекальном введении бутирата [30]. Полученные эффекты бутирата были подтверждены в другом исследовании. Введение пропионата или ацетата угнетало моторную активность толстой кишки, при этом ацетат отличался слабовыраженным влиянием на моторику [31]. Исследование КЦЖК в кале

продemonстрировало более низкую концентрацию метаболитов кишечной микрофлоры у больных СРК с преобладанием запора (СРК-З), чем СРК-Д и здоровых лиц. Стоит учесть, что полученные результаты могут быть связаны не только со снижением микробного разнообразия в толстой кишке, но и с более эффективной абсорбцией КЦЖК вследствие медленного транзита [32].

КЦЖК способны модифицировать перистальтику кишечника путем влияния на секрецию гормонов энтероэндокринными клетками. Так, выделение пептида YY (PYY) и глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) L-клетками под влиянием КЦЖК приводит к замедлению моторики пищеварительного тракта. Высокие концентрации PYY и GLP-1 также, вероятно, могут снижать выраженность висцеральной гиперчувствительности у пациентов с СРК [33, 34]. Таким образом, формирование определенного подтипа СРК в зависимости от формы нарушения стула может быть связано с особенностями кишечной микрофлоры пациентов. В литературе описаны корреляционные связи между составом кишечной микробиоты и формированием определенного подтипа СРК в зависимости от преобладающего типа нарушения стула [35]. Так, для пациентов с СРК-З и смешанного типа (СРК-С) характерно увеличение количества Firmicutes за счет представителей *Dorea*, *Ruminococcus*, *Clostridium* и снижение количества Bacteroidetes за счет представителей Bacteroidetes, *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium* [35, 36]. У пациентов с СРК-Д значительно снижено представительство *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium prausnitzii* [37]. Независимо от преобладающего типа нарушения стула у больных СРК установлено снижение микробного разнообразия толстой кишки вместе с повышением доли представителей *Saccharomyces cerevisiae* и *Candida albicans* в сравнении со здоровыми лицами [38].

Таким образом, одним из ключевых механизмов влияния кишечного микробиоценоза на возникновение и особенности течения СРК является количественное и качественное изменение пула синтезируемых КЦЖК. Описанные данные о разнонаправленном действии отдельных КЦЖК на моторную функцию толстой кишки, ассоциации микробного состава кишки с подтипами СРК в зависимости от преобладающего типа нарушения стула открывают новые возможности для модификации существующих схем терапии данного заболевания. Вместе с тем влияние отдельных КЦЖК на выраженность абдоминальной боли и особенности моторных нарушений толстой кишки требуют дополнительных исследований. Вероятно, влияние на риски формирования симптомов и клинические особенности течения СРК могут оказывать и сопутствующие патологии, ассоциированные с изменением качественного и количественного состава кишечной микрофлоры.

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ У ЛИЦ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

Одним из наиболее значимых механизмов влияния избыточной массы тела и ожирения на формирование симптомов СРК может являться изменение концентрации

и соотношения синтезируемых кишечной микрофлорой КЦЖК у пациентов с высоким индексом массы тела (ИМТ). В литературе представлены данные об анорексигенных эффектах КЦЖК. Ацетат способен проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать подавляющее влияние на аппетит посредством стимуляции экспрессии аноректических гормонов, таких как GLP-1 и PYY. Описано, что внутрибрюшинное введение ацетата ассоциировано с активацией ацетил-КоА-карбоксилазы и изменениями в экспрессии регуляторных нейропептидов в гипоталамо-гипофизарной системе, что ведет к снижению аппетита [13]. С другой стороны, в литературе представлены данные, свидетельствующие о возможном стимулирующем влиянии ацетата на парасимпатическую нервную систему с повышением секреции инсулина и грелина, что может являться фактором формирования ожирения [39].

Анорексигенный эффект пропионата также реализуется путем взаимодействия с рецепторами GPR41 и GPR43 в L-клетках кишечника, что также усиливает секрецию пептидов GLP-1 и PYY. Пропионат также ограничивает накопление липидов в печени путем подавления экспрессии генов, связанных с синтезом жирных кислот [40]. Бутират, взаимодействуя с рецептором GPR109A, подавляет воспалительные реакции в стенке кишки и поддерживает нормальный уровень проницаемости эпителиального барьера кишечника [41]. Бутират также, вероятно, способствует снижению массы тела путем активации процессов липолиза в поперечнополосатой мускулатуре [40].

Однако анализ содержания КЦЖК в кале у лиц с избыточной массой тела и ожирением свидетельствуют о возможном наличии дополнительных путей влияния на объем жировой ткани. В 2019 г. опубликованы результаты мета-анализа, включившего в себя 7 клинических исследований с участием 246 лиц, страдающих избыточной массой тела или ожирением, и 198 человек с нормальной массой тела: у участников с ожирением зарегистрированы более высокие уровни ацетата, пропионата и бутирата в кале. При этом различия были более выраженными у лиц, имевших ИМТ выше или равный 30 кг/м^2 , чем у участников с избыточной массой тела (ИМТ $25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$) [42]. Исследование, опубликованное ранее, также продемонстировало повышенное содержание КЦЖК в кале у лиц с ожирением в сравнении с участниками с нормальной массой тела. Интересно, что концентрация КЦЖК в кале у людей с высоким ИМТ не коррелировала с объемом потребления жиров, однако имела статистически значимую корреляцию с концентрацией представителей Firmicutes, количество которых было существенно выше в группе участников с ожирением. Авторы исследования предположили, что повышенное содержание КЦЖК в кале лиц с ожирением может быть связано с повышением синтеза данных метаболитов в связи с особым составом кишечной микробиоты, а не с нарушением всасывания КЦЖК в кишечнике [43].

Связь между наличием избыточной массы тела или ожирения с повышенным уровнем КЦЖК на сегодняшний день малоизучена и требует проведения дополнительных исследований. К возможным механизмам относят положительный вклад КЦЖК в энергетический баланс человека,

оцениваемый в объеме до 200 ккал в день, что стимулирует процессы липогенеза в адипоцитах [44]. Высокая концентрация КЦЖК в кале является следствием нарушения состава кишечной микробиоты, который ассоциирован с повышением проницаемости эпителиального кишечного барьера, формированием метаболического синдрома и повышенными сердечно-сосудистыми рисками. Отдельные компоненты бактерий, присутствующие в повышенных концентрациях в условиях нарушения состава микробиоценоза, могут способствовать развитию инсулинорезистентности, дислипидемии и ожирения. Например, низкая экспрессия эпителиоцитами и макрофагами Toll-подобного рецептора 5 (TLR-5), связывающего флагеллин – структурный белок бактериального жгутика, ассоциирована с формированием ожирения и сахарного диабета 2-го типа [42]. Описанные ранее анорексигенные эффекты КЦЖК реализуются через рецепторы, связанные с G-белком (GPR41, GPR43). Имеются данные о нарушении взаимодействия КЦЖК с G-белком в условиях потребления избыточного объема углеводов, что способствует повышению аппетита, изменению вкусовых пристрастий и повышенному липогенезу [42].

Таким образом, несмотря на известные анорексигенные свойства КЦЖК, в литературе описано увеличение пула КЦЖК у лиц с избыточной массой тела и ожирением, вызванное нарушением состава кишечного микробиоценоза. Сохраняет актуальность дискуссия о механизмах влияния КЦЖК на формирование и прогрессирование ожирения. Повышение концентрации КЦЖК в сыворотке крови и кале больных ожирением может являться следствием изменений состава микрофлоры кишечника, связанных с особыми пищевыми привычками и образом жизни. С другой стороны, не исключено наличие дополнительных механизмов влияния КЦЖК на формирование избыточной массы тела и ожирения, реализующихся у отдельных лиц и способствующих росту объема жировой ткани вследствие уже сформированных нарушений состава кишечной микрофлоры.

ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ КОРОТКОЦЕПОЧНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ФОРМИРОВАНИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА, АССОЦИИРОВАННОГО С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА ИЛИ ОЖИРЕНИЕМ

Опубликованные в международной литературе данные свидетельствуют об ассоциациях состава микробиоты кишечника как с наличием и тяжестью симптомов СРК, так и с рисками формирования ожирения. Накопленный нами клинический и исследовательский опыт наблюдения за пациентами с СРК позволил предложить концепцию

существования отдельного фенотипа СРК у лиц с избыточной массой тела и ожирением [4, 7, 45]. Согласно собственным данным, пациенты, страдающие СРК, ассоциированным с ожирением и избыточной массой тела, имеют характерные клинические стигмы, а именно: СРК-З, тяжелое течение СРК, депрессивные и тревожные расстройства, пищевые привычки, характеризующиеся преобладанием в рационе мучной, сладкой, жирной и соленой пищи, а также низким потреблением фруктов и овощей, содержащих пищевые волокна [4]. Больные СРК с высоким ИМТ также отличаются более высокой степенью проницаемости эпителиального барьера кишечника, что, вероятно, ассоциировано с изменениями качественного и количественного состава кишечного микробиоценоза [7]. При проведении литературного поиска нами не было обнаружено опубликованных исследований концентрации и состава КЦЖК в кале и крови у больных СРК, ассоциированным с ожирением и избыточной массой тела, что открывает возможность для проведения данных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, одним из ключевых механизмов влияния кишечного микробиоценоза на возникновение и особенности течения СРК является количественное и качественное изменение пула синтезируемых КЦЖК, оказывающих разнонаправленное влияние на моторную функцию толстой кишки. Вместе с тем вопрос влияния отдельных КЦЖК на выраженность абдоминальной боли и особенности моторных нарушений толстой кишки остается предметом дискуссии и требует дополнительных исследований.

Отдельного внимания заслуживает изучение механизмов влияния КЦЖК на формирование и прогрессирование ожирения. Повышение концентрации КЦЖК в сыворотке крови и кале больных ожирением может как являться следствием изменений состава микрофлоры кишечника, связанных с особыми пищевыми привычками и образом жизни, так и оказывать самостоятельное влияние на формирование ожирения у отдельных лиц вследствие уже сформированных нарушений состава кишечной микрофлоры. В связи с наличием характерных особенностей течения СРК, ассоциированного с избыточной массой тела и ожирением, изучение состава кишечной микробиоты и синтезируемых ею КЦЖК у данной когорты больных СРК представляет особый интерес.



Поступила / Received 27.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 27.03.2024
Принята в печать / Accepted 03.04.2024

Список литературы / References

1. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA*. 2015;313(9):949–958. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.0954>.
2. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Шелыгин ЮА, Баранская ЕК, Белоус СС, Белоусова ЕА и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(5):74–95. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95>.
3. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Шелыгин ЮА, Баранская ЕК, Белоус СС, Белоусова ЕА et al. Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome: clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(5):74–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95>.
4. Суханова СА, Тимакова АЮ, Ливзан МА, Федорин ММ, Скирденко ЮП, Гаус ОВ и др. Приверженность лечению пациентов с синдромом раздраженного кишечника: состояние вопроса. *Профилактическая медицина*. 2021;24(8):101–108. <https://doi.org/10.17116/profmed202124081101>.
5. Sukhanova SA, Timakova AY, Livzan MA, Fedorin MM, Skirdenko YuP, Gaus OV et al. Adherence to treatment of patients with irritable bowel syndrome:

- state of the issue. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021;24(8):101–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed202124081101>.
4. Федорин ММ, Ливзан МА, Гаус ОВ. Клинические особенности и пищевые предпочтения у лиц с синдромом раздраженного кишечника на фоне избыточной массы тела и ожирения. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):306–311. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201730>.
Fedorin MM, Livzan MA, Gaus OV. Clinical features and food preferences in persons with irritable bowel syndrome against the background of overweight and obesity. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):306–311. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201730>.
5. Федорин ММ, Гаус ОВ, Ливзан МА, Суханова СА. Лица с избыточной массой тела и СРК имеют характерные пищевые привычки и повышенный уровень кишечной проницаемости. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(6):50–56. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-190-6-50-56>.
Fedorin MM, Gaus OV, Livzan MA, Sukhanova SA. Typical dietary habits and elevated intestinal permeability in people with excess body weight and IBS. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(6):50–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-190-6-50-56>.
6. Федорин ММ, Ливзан МА, Гаус ОВ. Синдром раздраженного кишечника у лиц с избыточной массой тела и ожирением: новый фенотип заболевания? *Доказательная гастроэнтерология*. 2021;10(2):52–60. <https://doi.org/10.17116/dokgastro20211002152>.
Fedorin MM, Livzan MA, Gaus OV. IBS in overweight and obese individuals: a new disease phenotype? *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2021;10(2):52–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/dokgastro20211002152>.
7. Федорин ММ, Ливзан МА, Гаус ОВ. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости у больных синдромом раздраженного кишечника, ассоциированным с избыточной массой тела и ожирением. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(7):424–431. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-7-4>.
Fedorin MM, Livzan MA, Gaus OV. Syndrome of increased epithelial permeability in patients with irritable bowel syndrome associated with overweight and obesity. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(7):424–431. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-7-4>.
8. Mortensen PB, Andersen JR, Arffmann S, Krag E. Short-chain fatty acids and the irritable bowel syndrome: the effect of wheat bran. *Scand J Gastroenterol*. 1987;22(2):185–192. <https://doi.org/10.3109/00365528708991878>.
9. Jiang W, Wu J, Zhu S, Xin L, Yu C, Shen Z. The Role of Short Chain Fatty Acids in Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. 2022;28(4):540–548. <https://doi.org/10.5056/jnm22093>.
10. Van der Hee B, Wells JM. Microbial Regulation of Host Physiology by Short-chain Fatty Acids. *Trends Microbiol*. 2021;29(8):700–712. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2021.02.001>.
11. Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, Naylor CP, Macfarlane GT. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut*. 1987;28(10):1221–1227. <https://doi.org/10.1136/gut.28.10.1221>.
12. Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett*. 2009;294(1):1–8. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2009.01514.x>.
13. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, Lizarbe B, Cerdan S, Brody L et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun*. 2014;5:3611. <https://doi.org/10.1038/ncomms4611>.
14. Scott KP, Martin JC, Chassard C, Clerget M, Potrykus J, Campbell G et al. Substrate-driven gene expression in Roseburia inulinivorans: importance of inducible enzymes in the utilization of inulin and starch. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(Suppl. 1):4672–4679. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000091107>.
15. 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. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>.
16. Sepponen K, Ruusunen M, Pakkanen JA, Pösö AR. Expression of CD147 and monocarboxylate transporters MCT1, MCT2 and MCT4 in porcine small intestine and colon. *Vet J*. 2007;174(1):122–128. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2006.05.015>.
17. Puhl HL 3rd, Won YJ, Lu VB, Ikeda SR. Human GPR42 is a transcribed multisite variant that exhibits copy number polymorphism and is functional when heterologously expressed. *Sci Rep*. 2015;5:12880. <https://doi.org/10.1038/srep12880>.
18. Hou H, Chen D, Zhang K, Zhang W, Liu T, Wang S et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and colorectal cancer: Ready for clinical translation? *Cancer Lett*. 2022;526:225–235. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.11.027>.
19. Бикбавова ГР, Ливзан МА, Федорин ММ. Профилактика колоректального рака у больных воспалительными заболеваниями кишечника. *Фарматека*. 2021;28(7):8–14. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.7-8-14>.
Bikbavova GR, Livzan MA, Fedorin MM. Prevention of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Pharmateka*. 2021;28(7):8–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.7-8-14>.
20. Zhang D, Jian YP, Zhang YN, Li Y, Gu LT, Sun HH et al. Short-chain fatty acids in diseases. *Cell Commun Signal*. 2023;21(1):212. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01219-9>.
21. Ардатская МД. *Масляная кислота и инулин в клинической практике: теоретические аспекты и возможности клинического применения*. М.: Форте принт; 2014. 64 с. Режим доступа: http://www.dralfalkpharma.ru/Zacofalk_2014.pdf.
22. Marger F, Gelot A, Alloui A, Matricon J, Ferrer JF, Barrère C et al. T-type calcium channels contribute to colonic hypersensitivity in a rat model of irritable bowel syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(27):11268–11273. <https://doi.org/10.1073/pnas.1100869108>.
23. Esquerre N, Basso L, Defaye M, Vicentini FA, Cluny N, Bihan D et al. Colitis-Induced Microbial Perturbation Promotes Postinflammatory Visceral Hypersensitivity. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2020;10(2):225–244. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2020.04.003>.
24. Zhang WX, Zhang Y, Qin G, Li KM, Wei W, Li SY, Yao SK. Altered profiles of fecal metabolites correlate with visceral hypersensitivity and may contribute to symptom severity of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2019;25(43):6416–6429. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i43.6416>.
25. Mujagic Z, Jonkers DMAE, Ludidi S, Keszthelyi D, Hesselink MA, Weerts ZZRM et al. Biomarkers for visceral hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(12). <https://doi.org/10.1111/nmo.13137>.
26. Dimidi E, Christodoulides S, Scott SM, Whelan K. Mechanisms of Action of Probiotics and the Gastrointestinal Microbiota on Gut Motility and Constipation. *Adv Nutr*. 2017;8(3):484–494. <https://doi.org/10.3945/an.116.014407>.
27. Rondeau MP, Meltzer K, Michel KE, McManus CM, Washabau RJ. Short chain fatty acids stimulate feline colonic smooth muscle contraction. *J Feline Med Surg*. 2003;5(3):167–173. [https://doi.org/10.1016/S1098-612X\(03\)00002-0](https://doi.org/10.1016/S1098-612X(03)00002-0).
28. Yajima T. Contractile effect of short-chain fatty acids on the isolated colon of the rat. *J Physiol*. 1985;368:667–678. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1985.sp015882>.
29. Tian Z, Zhuang X, Luo M, Yin W, Xiong L. The propionic acid and butyric acid in serum but not in feces are increased in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):73. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01212-3>.
30. Soret R, Chevalier J, De Coppet P, Poupeau G, Derkinderen P, Segain JP, Neunlist M. Short-chain fatty acids regulate the enteric neurons and control gastrointestinal motility in rats. *Gastroenterology*. 2010;138(5):1772–1782. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.01.053>.
31. Hurst NR, Kendig DM, Murthy KS, Grider JR. The short chain fatty acids, butyrate and propionate, have differential effects on the motility of the guinea pig colon. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(11):1586–1596. <https://doi.org/10.1111/nmo.12425>.
32. Chassard C, Dapigny M, Scott KP, Crouzet L, Del'homme C, Marquet P et al. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(7):828–838. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05007.x>.
33. Rastelli M, Cani PD, Knauf C. The Gut Microbiome Influences Host Endocrine Functions. *Endocr Rev*. 2019;40(5):1271–1284. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00280>.
34. O'Malley D. Endocrine regulation of gut function – a role for glucagon-like peptide-1 in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Exp Physiol*. 2019;104(1):3–10. <https://doi.org/10.1113/EP087443>.
35. Jeffery IB, O'Toole PW, Ohman L, Claesson MJ, Deane J, Quigley EM, Simrén M. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut*. 2012;61(7):997–1006. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301501>.
36. Rajilić-Stojanović M, Biagi E, Heilig HG, Kajander K, Kekkonen RA, Tims S, de Vos WM. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1792–1801. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.07.043>.
37. Liu HN, Wu H, Chen YZ, Chen YJ, Shen XZ, Liu TT. Altered molecular signature of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2017;49(4):331–337. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.01.142>.
38. Botschuijver S, Roeselers G, Levin E, Jonkers DM, Welting O, Heinsbroek SEM et al. Intestinal Fungal Dysbiosis Is Associated With Visceral Hypersensitivity in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Rats. *Gastroenterology*. 2017;153(4):1026–1039. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.004>.
39. Perry RJ, Peng L, Barry NA, Cline GW, Zhang D, Cardone RL et al. Acetate mediates a microbiome-brain-β-cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature*. 2016;534(7606):213–217. <https://doi.org/10.1038/nature18309>.
40. Alhabeib H, AlFaiz A, Kutbi E, AlShahrani D, Alsuhail A, AlRajhi S et al. Gut Hormones in Health and Obesity: The Upcoming Role of Short Chain Fatty Acids. *Nutrients*. 2021;13(2):481. <https://doi.org/10.3390/nu13020481>.

41. Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, Brady E, Padia R, Shi H et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity*. 2014;40(1):128–139. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.12.007>.
42. Kim KN, Yao Y, Ju SY. Short Chain Fatty Acids and Fecal Microbiota Abundance in Humans with Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019;11(10):2512. <https://doi.org/10.3390/nu11102512>.
43. Rahat-Rozenbloom S, Fernandes J, Gloor GB, Wolever TM. Evidence for greater production of colonic short-chain fatty acids in overweight than lean humans. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(12):1525–1531. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.46>.
44. Riley LW, Raphael E, Faerstein E. Obesity in the United States – dysbiosis from exposure to low-dose antibiotics? *Front Public Health*. 2013;1:69. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2013.00069>.
45. Федорин ММ, Ливзан МА, Гаус ОВ. Ассоциации лептина и адипонектина у больных синдромом раздраженного кишечника с избыточной массой тела и ожирением. *Эффективная фармакотерапия*. 2023;19(8):34–41. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-8-34-41>.
Fedorin MM, Livzan MA, Gaus OV. Associations of leptin and adiponectin in irritable bowel syndrome patients with overweight and obesity. *Effective Pharmacotherapy*. 2023;19(8):34–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-8-34-41>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.М. Федорин, О.В. Гаус, М.А. Ливзан
 Концепция и дизайн исследования – М.А. Ливзан
 Написание текста – М.М. Федорин, Е.В. Пашкова
 Обзор литературы – М.М. Федорин, Е.В. Пашкова
 Анализ материала – М.М. Федорин, О.В. Гаус, Е.В. Пашкова
 Редактирование – О.В. Гаус
 Утверждение окончательного варианта статьи – М.А. Ливзан

Contribution of authors:

Concept of the article – Maksim M. Fedorin, Olga V. Gaus, Maria A. Livzan
 Study concept and design – Maria A. Livzan
 Text development – Maksim M. Fedorin, Eugenia V. Pashkova
 Literature review – Maksim M. Fedorin, Eugenia V. Pashkova
 Material analysis – Maksim M. Fedorin, Olga V. Gaus, Eugenia V. Pashkova
 Editing – Olga V. Gaus
 Approval of the final version of the article – Maria A. Livzan

Информация об авторах:

Федорин Максим Михайлович, ассистент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; mail.maxim.f@gmail.com
Ливзан Мария Анатольевна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; mlivzan@yandex.ru
Гаус Ольга Владимировна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; gaus_olga@bk.ru
Пашкова Евгения Вячеславовна, студент лечебного факультета, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; pashkova.evgeni@gmail.com

Information about the authors:

Maksim M. Fedorin, Assistant of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; mail.maxim.f@gmail.com
Maria A. Livzan, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; mlivzan@yandex.ru
Olga V. Gaus, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; gaus_olga@bk.ru
Eugenia V. Pashkova, Student of Medical Faculty, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; pashkova.evgeni@gmail.com