

## МИКРОБНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ КИШЕЧНИКА: СПЕКТР И ЭФФЕКТЫ ДЕЙСТВИЯ

Матвеева Л.В.<sup>1</sup>, Мосина Л.М.<sup>1</sup>, Киловатая О.А.<sup>1</sup>, Трохина И.Е.<sup>1</sup>, Савкина Н.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарева», Саранск, e-mail: [larisamosina97@yandex.ru](mailto:larisamosina97@yandex.ru)

Целью работы стал анализ данных о спектре и эффектах действия микробных метаболитов кишечника. В литературном обзоре представили обобщенные данные российских и зарубежных тематических научных работ 2018–2024 годов публикации, размещенных в научной электронной библиотеке eLibrary и в базах данных PubMed, Scopus. Актуальность исследования подчеркивают многообещающие результаты метаболомных подходов в диагностике воспалительных заболеваний кишечника. Основными микробными метаболитами кишечника признаны короткоцепочечные жирные кислоты, желчные кислоты, метаболиты триптофана, витамины, полиамины, ферменты. Метаболиты способны регулировать межмикробные взаимодействия, количественный и качественный состав микробиома, патогенный потенциал микроорганизмов. Микробные метаболиты активно всасываются или диффундируют через слизистую оболочку кишечника и при взаимодействии со специфическими рецепторами могут оказывать местное или системное действие на макроорганизм. Представлены механизмы антидиабетического, иммуномодулирующего, противовоспалительного, цитопротективного эффектов короткоцепочечных жирных кислот, регуляции энергетического обмена желчными кислотами. Оценка спектра микробных метаболитов имеет высокую диагностическую ценность при многих соматических заболеваниях. Перспективы коррекции метаболической активности микробиоты кишечника путем применения про-/метабитиков, трансплантации фекальной микробиоты и/или селективной деконтаминации неоднозначны, что обосновывает проведение дальнейших исследований.

Ключевые слова: кишечная микробиота, микробные метаболиты, воспалительные заболевания кишечника, короткоцепочечные жирные кислоты, аминокислоты.

*Исследование поддержано внутривузовским научным грантом (прикладная НИР г/б 10-24).*

## MICROBIAL INTESTINAL METABOLITES: SPECTRUM AND EFFECTS OF ACTION

Matveeva L.V.<sup>1</sup>, Mosina L.M.<sup>1</sup>, Kilovataya O.A.<sup>1</sup>, Trokhina I.E.<sup>1</sup>, Savkina N.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Research Mordovia State University, Saransk, e-mail: [larisamosina97@yandex.ru](mailto:larisamosina97@yandex.ru)

The aim of the work was to analyze data on the spectrum and effects of intestinal microbial metabolites. The literature review presented summarized data from Russian and foreign thematic scientific papers from 2018-2024, published in the eLibrary scientific electronic library and in the PubMed and Scopus databases. The relevance of the study is emphasized by the promising results of metabolomic approaches in the diagnosis of inflammatory bowel diseases. The main intestinal microbial metabolites are recognized as short-chain fatty acids, bile acids, tryptophan metabolites, vitamins, polyamines, and enzymes. Metabolites are able to regulate intermicrobial interactions, the quantitative and qualitative composition of the microbiome, and the pathogenic potential of microorganisms. Microbial metabolites are actively absorbed or diffuse through the intestinal mucosa and, when interacting with specific receptors, can have a local or systemic effect on the macroorganism. The mechanisms of antidiabetic, immunomodulatory, anti-inflammatory, cytoprotective effects of short-chain fatty acids, regulation of energy metabolism by bile acids are presented. Evaluation of the spectrum of microbial metabolites has a high diagnostic value in many somatic diseases. The prospects for correction of the metabolic activity of the intestinal microbiota by using pro-/metabiotics, transplantation of fecal microbiota and/or selective decontamination are not clear, which justifies further research.

Keywords: gut microbiota, microbial metabolites, inflammatory bowel disease, short chain fatty acids, amino acids.

### Введение

Основными нозологическими формами хронических, рецидивирующих, иммуноопосредованных воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) являются болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) [1]. Для обоих заболеваний характерны общие клинические

признаки, но различные распространенность, локализация и глубина воспалительного процесса [2]. Для дифференциальной диагностики форм ВЗК используют комбинацию клинических, эндоскопических, гистологических исследований, так как патогномоничного признака или диагностического параметра со 100%-ной специфичностью/чувствительностью не существует.

В последние годы метаболомные подходы показали многообещающие результаты в диагностике ВЗК [3–5]. Метаболомный анализ состоит из исчерпывающего и количественного изучения полного набора молекул, синтезируемых биологической системой, – метаболитов. Выбор материала в метаболомических исследованиях имеет ключевое значение, поскольку каждый тип образцов предоставляет различную биохимическую информацию: кровь – о системном метаболизме, профили кала – о пищеварительном. Анализ фекальных метаболитов остается трудной задачей из-за сложного состава кишечного содержимого, который формируется из соединений человеческого или микроорганизменного происхождения, а также соединений, с которыми у человека происходит ежедневный контакт [3].

**Цель работы:** проанализировать данные о спектре и эффектах действия микробных метаболитов кишечника.

**Материалы и методы исследования.** В литературном обзоре осуществлен анализ 229 современных российских и зарубежных тематических научных работ, представленных в научной электронной библиотеке eLibrary и в базах данных PubMed, Scopus. Поисковые запросы включали источники 2018–2024 гг. публикации. В результате обзора в работу включены 30 источников.

**Спектр микробных метаболитов фекалий.** Микробиом кишечника человека и продукты его метаболизма играют важную роль в состоянии здоровья и развитии заболеваний [6]. Классическими симбионтами человека считаются бактерии родов *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Lactobacillus*, патобионтами – *Bacillus species* (spp.), *Clostridium* spp., *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Prevotella* spp. и др. [7]. Патогенный потенциал микроорганизмов может регулироваться секрецией амфиболитов. Взаимодействие представителей микробиома кишечника включает как синергические, так и антагонистические формы межмикробных отношений: коагрегацию, кооперацию в метаболизме субстратов, конкуренцию за питательные вещества, рецепторы адгезии слизистой оболочки (СО), изменение рН, окислительно-восстановительного потенциала, осмотического давления, продукцию факторов роста, метаболитов-супрессоров, бактериоцинов [8].

В обновленную базу метаболитов человека «HMDB 5.0» 2022 г. вошли данные 217 920 соединений, из которых 6 791 приходится на долю метаболитов фекалий [9]. Анализ

метаболизм фекалий является сложным процессом в связи с тем, что кишечный метаболом отражает сложное взаимодействие биологической активности микроорганизмов кишечника и типа питания, генотипа, состояния здоровья макроорганизма [10, 11].

Микробными метаболитами кишечника являются жирные кислоты, аминокислоты и их производные, спирты, альдегиды, фенолы и производные полифенолов, индолы и сульфиды [10]. По объему продукции метаболиты подразделяются на мажорные и минорные. Спектр основных (мажорных) метаболитов приведен в таблице 1.

Таблица 1

Спектр основных микробных метаболитов кишечника [7, 12]

Источник	Метаболит	
<i>Actinomyces</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Prevotella</i> spp., <i>Ruminococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.	короткоцепочечные жирные кислоты	ацетат
<i>Acidaminococcus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>Butyrivibrio</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Eubacterium</i> spp., <i>Faecalibacterium</i> <i>prausnitzii</i> , <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Ruminococcus</i> spp., <i>Roseburia</i> spp.		бутират
<i>Clostridium</i> spp., <i>Megasphaera</i> spp.		валерат
<i>Bacteroides</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Veillonella</i> spp., <i>Prevotella</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.		лактат
<i>Bacteroides</i> spp., <i>Dialister</i> spp., <i>Veillonella</i> spp., <i>Propionibacterium</i> spp., <i>Prevotella</i> spp., <i>Ruminococcus</i> spp.		пропионат
<i>Bacteroides</i> spp., <i>Dialister</i> spp., <i>Veillonella</i> spp., <i>Prevotella</i> spp.		сукцинат
<i>Bacteroides</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Eubacterium</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp.	желчные кислоты	холевая, дезоксихолевая, урсодезоксихолевая, литохолевая кислоты
<i>Bacteroides</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Lactobacillus</i> spp.	метаболиты триптофана	кинуреновая кислота, гидрокситриптамиин, производные индола
<i>Bacteroides</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp.	витамины	тиамин (витамин В <sub>1</sub> )
<i>Bacillus subtilis</i>		рибофлавин (витамин В <sub>2</sub> )
<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Prevotella copri</i> , <i>Ruminococcus</i> spp.		пантотеновая кислота (витамин В <sub>5</sub> )
<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Prevotella copri</i> , <i>Fusobacterium</i> spp.		биотин (витамин В <sub>7</sub> )
<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Bacteroides fragilis</i>		фолиевая кислота (витамин В <sub>9</sub> )
<i>Propionibacterium shermanii</i> , <i>Pseudomonas denitrificans</i>		цианокобаламин (витамин В <sub>12</sub> )
<i>Rhodotorula</i> spp.		β-каротин
<i>Bacteroides</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp.,	полиамины	путресцин, спермидин,

<i>Escherichia coli</i>		спермин
<i>Bacillus spp., Pseudomonas spp.</i>	ферменты	липаза
<i>Bacillus spp., Lactobacillus spp., Pseudomonas spp., Streptomyces spp.</i>		протеаза
<i>Bacillus spp., Bifidobacterium spp.</i>		амилаза

Микробные метаболиты активно всасываются или диффундируют через СО кишечника и при соединении со специфическими рецепторами подобно цитокинам могут оказывать местное (паракринное) или системное действие [12]. Обобщение имеющихся научных данных свидетельствует о полифункциональности и плейотропности микробных метаболитов кишечника (табл. 2).

Таблица 2

Эффекты действия основных микробных метаболитов кишечника [7, 12, 13]

Метаболит	Эффект действия
Ацетат, бутират, пропионат	Увеличивают энергетический обмен, улучшают кровообращение СО и перистальтику кишечника, стимулируют пролиферацию и дифференцировку эпителиоцитов, оказывают иммуномодулирующее, противовоспалительное, противоопухолевое действие
Валерат	Оказывает анксиолитическое, иммуномодулирующее действие, снижает потребность в алкоголе [14]
Лактат	Стимулирует кровообращение, трофику и регенерацию СО кишечника, рост вейллонелл, лейкопоз, эритропоз; оказывает антацидное, антигипоксическое, противовирусное, антифунгицидное действие
Сукцинат	Увеличивает энергетический обмен, модулирует обмен липидов; оказывает антиоксидантное, антигипоксическое действие
Желчные кислоты	Антиатерогенное, иммуномодулирующее, противовоспалительное, противодиабетическое действие, модуляция обмена липидов [15]
Метаболиты триптофана	Оказывают антиоксидантное, иммуномодулирующее, нейротрофическое, противовоспалительное действие; стимулируют пролиферацию и дифференцировку эпителиоцитов, модуляцию обмена липидов [16]
Тиамин	Нормализует сократимость миоцитов, кислотность желудочного сока, иммунореактивность, проведение нервного импульса

Рибофлавин	Участвует в синтезе гемоглобина, в метаболизме белков, жиров, углеводов, способствует нормоксии эпителиоцитов кожи, глаз, СО
Пантотеновая кислота	Участвует в синтезе гемоглобина, ацетилхолина, кортикостероидов, в метаболизме белков, жиров, углеводов
Биотин	Участвует в метаболизме глюкозы, липидов, аминокислот, энергетическом обмене, противовоспалительное действие, регулирует кератинизацию и дифференцировку клеток эпидермиса
Фолиевая кислота	Участвует в эритропоэзе, в метаболизме белков, жиров, углеводов
Цианокобаламин	Участвует в гемопоэзе, в синтезе холина, метионина, нуклеиновых кислот, активирует свертываемость крови, обмен жиров, углеводов
$\beta$ -каротин	Оказывает антигипоксическое, иммуномодулирующее действие
Путресцин, спермидин, спермин	Оказывает антиоксидантное, нейропротекторное действие, стимулирует пролиферацию и дифференцировку, регенерацию клеток
Ферменты	Участвуют в метаболизме белков, жиров, углеводов, нуклеотидов

**Механизмы действия короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК).** КЦЖК – это органические жирные кислоты с менее 6 атомами углерода, являющиеся основными метаболитами брожения пищевых волокон в кишечнике [5]. Пищевые волокна, которые проходят через тонкий кишечник, не перевариваясь и не всасываясь, подвергаются ферментации бактериями толстой кишки. В норме производство ацетата, пропионата и бутирата происходит в соотношении 60:20:20 соответственно, при этом до 99% используется в кишечнике [13].

В последние годы многие исследования показали, что КЦЖК могут снижать выработку воспалительных факторов посредством нескольких сигнальных путей. Они ослабляют воспалительную реакцию за счет уменьшения выработки провоспалительных иммуномедиаторов и усиления выработки противовоспалительных. Установлено, что пропионат и бутират способны ингибировать активность ядерного фактора каппа В (NF- $\kappa$ B) и экспрессию интерлейкина (IL)-6, активных форм кислорода, а также усиливать экспрессию IL-10 [7, 13, 17]. Ранее установлено, что бутират уменьшает воспаление, вызванное липополисахаридом (ЛПС), посредством активации IL-10 при септическом шоке. Кроме того, показано, что ацетат эффективно устраняет нейтрофильное воспаление, индуцируя каспаз-зависимый апоптоз нейтрофилов, снижая активность NF- $\kappa$ B и повышая секрецию иммуносупрессивных IL-10, трансформирующего фактора роста- $\beta$  и аннексина A1 [18, 19].

КЦЖК способны регулировать дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, тем самым

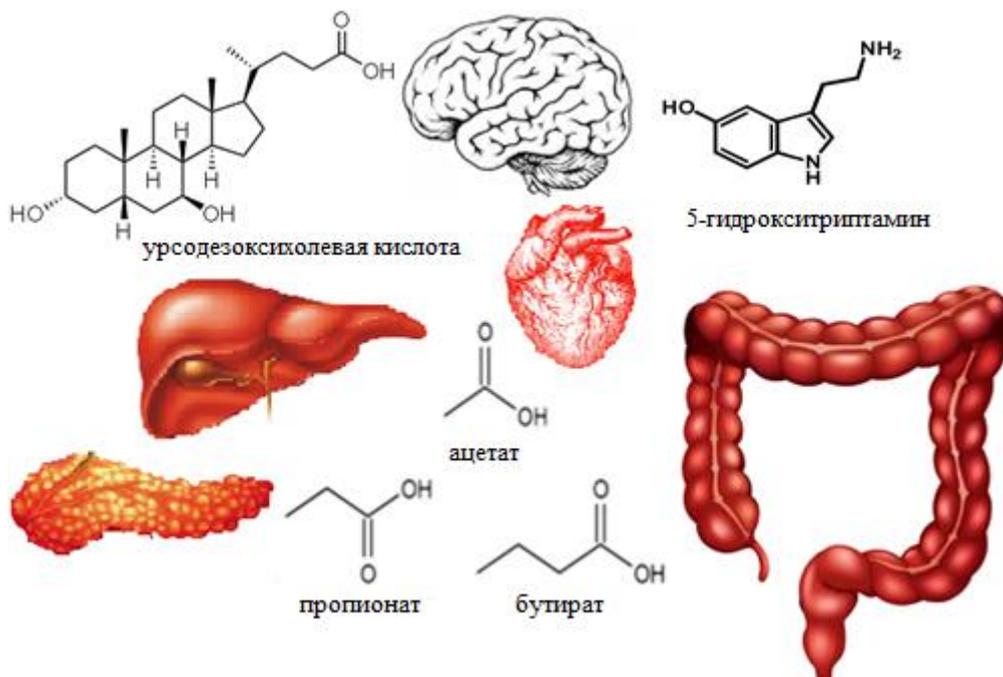
опосредовать реактивность антиген-специфического адаптивного иммунного ответа. Так, секреция IL-22 CD4<sup>+</sup>-Т-хелперами индуцируется под действием КЦЖК посредством связывания рецептора G-белка 41 и ингибирования гистондеацетилазы (HDAC). Кроме того, бутират стимулирует продукцию IL-22 за счет увеличения связывания фактора, индуцируемого гипоксией 1α, с промотором IL-22 путем модификации гистонов. Показано, что все мажорные КЦЖК могут увеличивать секрецию IL-22 как на уровне мРНК, так и на уровне пептида. Также, КЦЖК способствуют развитию регуляторных Т-клеток и продукции IL-10 CD4<sup>+</sup>-Т-хелперами, CD19<sup>+</sup>-B<sub>2</sub>-лимфоцитами [20].

КЦЖК принимают участие в В-клеточной дифференцировке за счет увеличения окислительного фосфорилирования, гликолиза, количества ацетил-коэнзима А и жирных кислот. Стимуляция дифференцировки В-лимфоцитов реализуется путем усиления экспрессии генов *Xbp-1*, *Aicda* и *Prdm1* [21]. Одним из конечных результатов действия КЦЖК на гуморальный иммунитет является отмеченное при аллергическом воспалении респираторного тракта снижение повышенного уровня иммуноглобулина Е [22].

Установлено, что КЦЖК оказывают протективный эффект в отношении эпителиоцитов кишечника и предотвращают развитие ВЗК [23]. Также обнаружено, что пропионат может способствовать миграции эпителиальных клеток кишечника, усиливая их распространение, поляризацию и устойчивость. Этот механизм реализуется посредством ингибирования HDAC I класса, рецептора, связанного с G-белком (GPR43), и сигнального белка и активатора транскрипции 3 (STAT3). Установлено, что таким образом пропионат может усиливать миграцию эпителиоцитов вверх по оси «крипта – ворсинка» и защищать от ульцерогенеза кишечника [24]. В другом исследовании установлено, что бутират способствует морфофункциональной целостности и гомеостазу кишечника, влияя на метаболизм и барьерную функцию кишечника [25]. Имеются данные, что белки теплового шока (HSP) в значительной мере обеспечивают цитопротекцию эпителиоцитов кишечника, в свою очередь, пропионат способствует гомеостазу кишечника за счет повышения уровня Hspa1a (мРНК HSP70) и активации HSP70 [26]. Установлено, что ацетат может индуцировать продукцию муцина бокаловидными клетками толстого кишечника, тем самым улучшая защитную функцию кишечного эпителия [27]. Также имеются данные, что ацетат, пропионат и бутират способны увеличивать трансэпителиальное электрическое сопротивление и образование плотных контактов, ингибировать индуцированные ЛПС увеличение парацеллюлярной проницаемости, активацию инфламмосомы белка 3 NOD (Nucleotide-oligomerizing domain)-подобного рецептора и аутофагию, уменьшая воспалительную реакцию и протектируя морфофункциональную целостность кишечника [28].

**Органы-мишени действия микробных метаболитов кишечника.** Проведенные

экспериментальные и клинические научные исследования [7, 12, 19] свидетельствуют о многогранной роли микробных метаболитов кишечника как в поддержании здоровья, так и в патогенезе, регуляции течения заболеваний желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной систем, ответе на терапию (рисунок).



#### Органы-мишени действия микробных метаболитов кишечника

В ряде исследований продемонстрирована способность кишечной микробиоты и ее метаболитов оказывать гепатопротекторное действие за счет регуляции обмена липидов, подавления воспалительной реакции и увеличения митохондриальной эффективности с модуляцией энергетического обмена [4, 19, 29].

У больных циррозом печени (ЦП) и печеночной энцефалопатией (ПЭ) обнаружено снижение видового разнообразия кишечного микробиома и продукции КЦЖК при сравнении со здоровыми лицами. С тяжестью ЦП и ПЭ ассоциировалось накопление *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., снижение *Bacteroides* spp. Выявлены средней силы отрицательные корреляционные связи количества бактерий рода *Enterococcus* с уровнями ацетата, бутирата, пропионата, валерата, никотиновой кислоты в фекалиях. Распространенность стрептококков была обратно взаимосвязана с концентрацией фекальной уксусной кислоты. Малое содержание КЦЖК может способствовать развитию ПЭ за счет повышения проницаемости барьера кишечника, усиления транслокации нейротоксинов, гипераммониемии. У больных ЦП отмечена отрицательная корреляция уровня триптамина в сыворотке с наличием асцита и количеством С-реактивного белка (СРБ), в фекалиях концентрация ацетата была обратно взаимосвязана с СРБ [29].

У больных ВЗК в ряде исследований наблюдалось снижение разнообразия микробного профиля фекалий и метаболитов по сравнению со здоровыми лицами. Имеются данные, что у

больных с БК при биологической терапии позитивный ответ развивался на фоне увеличения валерата, негативный – при накоплении лизина [12].

КЦЖК участвуют в регуляции двигательной активности кишечника и, соответственно, весьма эффективны при лечении запора, способствуя секреции кишечных гормонов/метаболитов и протектируя морфофункциональную целостность кишечного барьера [30]. Применение пробиотических препаратов сопровождается нивелированием дисбиоза кишечника, нормализацией уровня метаболитов, в частности КЦЖК, и, соответственно, увеличением подвижности «ленивого» кишечника и сокращением времени транзита [12].

Показано, что КЦЖК обладают антидиабетической активностью: повышают чувствительность тканевых рецепторов к инсулину, уменьшают глюконеогенез в печени, регулируют гомеостаз глюкозы. Перечисленные механизмы потенцируются снижением аппетита, липогенеза, трансформацией адипоцитов [19].

В свою очередь, желчные кислоты регулируют энергетический обмен несколькими механизмами, такими как: разобщение окислительного фосфорилирования митохондрий; активация дифференцировки преадипоцитов, термогенеза,  $\beta$ -окисления жирных кислот; повышение чувствительности к инсулину; супрессия липогенеза и синтеза липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Следовательно, нарушение метаболизма желчных кислот способствует развитию патологического процесса, клиническими примерами которого являются ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания. Установлено, что при ожирении нарушается конъюгация желчных кислот со специфическими рецепторами [15].

Имеются данные о противоопухолевой активности КЦЖК за счет супрессии пролиферации малигнизированных клеток, воспалительного процесса, метастазирования, стимуляции дифференцировки клеток [19].

Кардиопротективная активность КЦЖК осуществляется посредством модуляции липидного баланса (снижение ЛПНП), уменьшения артериального давления, антигипоксического, антиоксидантного и противовоспалительного действия.

**Заключение.** Оценка спектра микробных метаболитов позволяет уточнять патофизиологические механизмы многих соматических заболеваний и имеет высокую диагностическую ценность. Перспективы коррекции метаболической активности микробиоты кишечника путем применения про-/метабиотиков, трансплантации фекальной микробиоты и/или селективной деконтаминации неоднозначны, что обосновывает необходимость дальнейших исследований.

## Список литературы

1. Мосина Л.М., Матвеева Л.В., Киловатая О.А., Трохина И.Е., Бровкина И.В., Русейкина Л.С. Воспалительные заболевания кишечника как медико-социальная проблема // *Современные проблемы науки и образования*. 2022. № 6-2. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32261> (дата обращения: 30.07.2024). DOI: 10.17513/spno.32261.
2. Wright E.K., Ding N.S., Niewiadomski O. Management of inflammatory bowel disease // *Med. J. Australia*. 2018. Vol. 209. P. 318–323. DOI: 10.5694/mja17.01001.
3. Жгун Е.С., Ильина Е.Н. Метаболиты фекалий как неинвазивные биомаркеры заболеваний желудочно-кишечного тракта // *Acta Naturae* (русскоязычная версия). 2020. Т. 2. № 45. С. 4-14.
4. Liu W., Luo X., Tang J., Mo Q., Zhong H., Zhang H., Feng F. A bridge for short-chain fatty acids to affect inflammatory bowel disease, type 1 diabetes, and non-alcoholic fatty liver disease positively: by changing gut barrier // *Eur. J. Nutr.* 2021. Vol. 60. Is. 5. P. 2317-2330.
5. 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. Vol. 10. P. 277. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00277.
6. Karu N., Deng L., Slae M., Guo A.C., Sajed T., Huynh H., Wine E., Wishart D.S. A review on human fecal metabolomics: Methods, applications and the human fecal metabolome database // *Anal. Chim. Acta*. 2018. Vol. 1030. P. 1-24. DOI: 10.1016/j.aca.2018.05.031.
7. Черневская Е.А., Белобородова Н.В. Микробиота кишечника при критических состояниях (обзор) // *Общая реаниматология*. 2018. № 14. С. 96-119.
8. Матвеева Л.В. Роль иммунной дисрегуляции и нарушений микробиома в патогенезе предрака и рака желудка: дис. ...докт. мед. наук. Москва, 2019. 334 с.
9. Wishart D.S., Guo A., Oler E., Wang F., Anjum A., Peters H., Dizon R., Sayeeda Z., Tian S., Lee B.L., Berjanskii M., Mah R., Yamamoto M., Jovel J., Torres-Calzada C., Hiebert-Giesbrecht M., Lui V.W., Varshavi D., Varshavi D., Allen D., Arndt D., Khetarpal N., Sivakumaran A., Harford K., Sanford S., Yee K., Cao X., Budinski Z., Liigand J., Zhang L., Zheng J., Mandal R., Karu N., Dambrova M., Schiöth H.B., Greiner R., Gautam V. HMDB 5.0: the Human Metabolome Database for 2022 // *Nucleic Acids Res.* 2022. Vol. 50. Is. D1. P. D622-D631. DOI: 10.1093/nar/gkab1062.
10. Zierer J., Jackson M.A., Kastenmüller G., Mangino M., Long T., Telenti A., Mohny R.P., Small K.S., Bell J.T., Steves C.J., Valdes A.M., Spector T.D., Menni C. The fecal metabolome as a functional readout of the gut microbiome // *Nat. Genet.* 2018. Vol. 50. Is. 6. P. 790-795.
11. Rahman S., O'Connor A.L., Becker S.L., Patel R.K., Martindale R.G., Tsikitis V.L. Gut

microbial metabolites and its impact on human health // *Ann. Gastroenterol.* 2023. Vol. 36. Is. 4. P. 360-368. DOI: 10.20524/aog.2023.0809.

12. Iyer N., Corr S.C. Gut Microbial Metabolite-Mediated Regulation of the Intestinal Barrier in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease // *Nutrients.* 2021. Vol. 13. Is. 12. P. 4259.

13. Люля А.С., Федорович С.В. Роль короткоцепочечных жирных кислот в функционировании оси микробиота - кишечник - головной мозг // *Экспериментальная биология и биотехнология.* 2024. № 1. С. 77-85.

14. Bokoliya S.C., Russell J., Dorsett Y., Panier H.A., Singh V., Daddi L., Yuan H., Dedon L.R., Liu Z., Zhou Y., Min Z., Barson J.R., Covault J., Bubier J., Zhou Y. Short-chain fatty acid valerate reduces voluntary alcohol intake in male mice // *Microbiome.* 2024. Vol. 12. P. 108.

15. Загоскин П.П., Ерлыкина Е.И. Желчные кислоты - новый тип стероидных гормонов, регулирующих неспецифические энергозатраты организма (обзор) // *Современные технологии в медицине.* 2020. Т. 12. № 5. С. 114-128. DOI: 10.17691/stm2020.12.5.13.

16. Шатова О.П., Заболотнева А.А., Микин И.Е., Бриль Д.В., Шестопалов А.В., Румянцев С.А. Роль метаболитов триптофана в обмене веществ и патогенезе ожирения // *Профилактическая медицина.* 2022. Т. 25. № 10. С. 97-103. DOI: 10.17116/PROFMED20222510197.

17. Ney L-M., Wipplinger M., Grossmann M., Engert N., Wegner V.D., Mosig A.S. Short chain fatty acids: key regulators of the local and systemic immune response in inflammatory diseases and infections // *Open Biology.* 2023. Vol. 13. Is. 3. P. 230014. DOI: 10.1098/rsob.230014.

18. Wen X., Xiaoyue D., Longkun D., Yue X., Man Y., Min Z., Liang W., Chengxue Y., Huaxi X. Three main short-chain fatty acids inhibit the activation of THP-1 cells by *Mycoplasma pneumoniae* // *Biosci Biotechnol Biochem.* 2021. Vol. 85. Is. 4. P. 923-930. DOI: 10.1093/bbb/zbaa110.

19. Xiong R.G., Zhou D.D., Wu S.X., Huang S.Y., Saimaiti A., Yang Z.J., Shang A., Zhao C.N., Gan R.Y., Li H.B. Health Benefits and Side Effects of Short-Chain Fatty Acids // *Foods.* 2022. Vol. 11. Is. 18. P. 2863. DOI: 10.3390/foods11182863.

20. Yang W., Yu T., Huang X., Bilotta A.J., Xu L., Lu Y., Sun J., Pan F., Zhou J., Zhang W., Yao S., Maynard C.L., Singh N., Dann S.M., Liu Z., Cong Y. Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity // *Nat. Commun.* 2020. Vol. 11. Is. 1. P. 4457. DOI: 10.1038/s41467-020-18262-6.

21. Dupraz L., Magniez A., Rolhion N., Richard M.L., Da Costa G., Touch S., Mayeur C., Planchais J., Agus A., Danne C., Michaudel C., Spatz M., Trottein F., Langella P., Sokol H., Michel M.L. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids regulate IL-17 production by mouse and human intestinal  $\gamma\delta$  T cells // *Cell Rep.* 2021. Vol. 36. Is. 1. P. 109332.

22. Cait A., Hughes M.R., Antignano F., Cait J., Dimitriu P.A., Maas K.R., Reynolds L.A.,

Hacker L., Mohr J., Finlay B.B., Zaph C., McNagny K.M., Mohn W.W. Microbiome-driven allergic lung inflammation is ameliorated by short-chain fatty acids // *Mucosal Immunol.* 2018. Vol. 11. P. 785-795. DOI: 10.1038/mi.2017.75.

23. Blaak E.E., Canfora E.E., Theis S., Frost G., Groen A.K., Mithieux G., Nauta A., Scott K., Stahl B., van Harselaar J., van Tol R., Vaughan E.E., Verbeke K. Short chain fatty acids in human gut and metabolic health // *Benef. Microbes.* 2020. Vol. 11. Is. 5. P. 411-455.

24. Bilotta A.J., Ma C., Yang W., Yu Y., Yu Y., Zhao X., Zhou Z., Yao S., Dann S.M., Cong Y. Propionate Enhances Cell Speed and Persistence to Promote Intestinal Epithelial Turnover and Repair // *Cell Mol. Gastroenterol Hepatol.* 2021. Vol. 11. Is. 4. P. 1023-1044.

25. Li Q., Chen H., Zhang M., Wu T., Liu R. Altered short chain fatty acid profiles induced by dietary fiber intervention regulate AMPK levels and intestinal homeostasis // *Food Funct.* 2019. Vol. 10. P. 7174-7187.

26. Adesina P.A., Isayama K., Sitolo G.C., Yamamoto Y., Suzuki T. Propionate and dietary fermentable fibers upregulate intestinal heat shock protein70 in intestinal Caco-2 cells and mouse colon // *J. Agric. Food Chem.* 2021. Vol. 69. P. 8460-8470.

27. Chang Y.H., Jeong C.H., Cheng W.N., Choi Y., Shin D.M., Lee S., Han S.G. Quality characteristics of yogurts fermented with short-chain fatty acid-producing probiotics and their effects on mucin production and probiotic adhesion onto human colon epithelial cells // *J. Dairy Sci.* 2021. Vol. 104. Is. 7. P. 7415-7425. DOI: 10.3168/jds.2020-19820.

28. Feng Y., Wang Y., Wang P., Huang Y., Wang F. Short-chain fatty acids manifest stimulative and protective effects on intestinal barrier function through the inhibition of NLRP3 inflammasome and autophagy // *Cell. Physiol. Biochem.* 2018. Vol. 49. P. 190-205. DOI: 10.1159/000492853.

29. Wang Q., Chen C., Zuo S., Cao K., Li H. Integrative analysis of the gut microbiota and faecal and serum short-chain fatty acids and tryptophan metabolites in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy // *J. Transl. Med.* 2023. Vol. 21. Is. 1. P. 395. DOI: 10.1186/s12967-023-04262-9.

30. Zhuang M., Shang W.T., Ma Q.C., Strappe P., Zhou Z.K. Abundance of probiotics and butyrate-production microbiome manages constipation via short-chain fatty acids production and hormones secretion // *Mol. Nutr. Food Res.* 2019. Vol. 63. Is. 23. P. e1801187. DOI: 10.1002/mnfr.201801187.