

УДК 577.352.4

РОЛЬ КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ ОСИ МИКРОБИОТА – КИШЕЧНИК – ГОЛОВНОЙ МОЗГ

А. С. ЛЮЛЯ¹⁾, С. В. ФЕДОРОВИЧ¹⁾

¹⁾Белорусский государственный университет, пр. Независимости, 4, 220030, г. Минск, Беларусь

Нарушение работы оси микробиота – кишечник – головной мозг может влиять на патогенез различных заболеваний центральной нервной системы, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, депрессия, расстройства аутистического спектра и др. Существует несколько механизмов коммуникации между кишечником и головным мозгом. Одним из них является синтез бактериальных метаболитов, которые могут оказывать прямое воздействие на клетки головного мозга. К ключевым метаболитам, обладающим такими свойствами, относятся короткоцепочечные жирные кислоты. Они синтезируются микробиотой прежде всего из пищевых волокон. Основными короткоцепочечными жирными кислотами в оси микробиота – кишечник – головной мозг являются пропионовая и масляная кислоты. В целом на данный момент сложилось мнение, что пропионовая кислота оказывает главным образом нейротоксичное действие, а масляная кислота – нейропротекторное. Однако подобное разделение достаточно условно. Оба вещества способны проникать через гематоэнцефалический барьер. Их концентрация в цереброспинальной жидкости и плазме крови, согласно большинству исследований, варьируется в диапазоне 2–20 мкмоль/л, но при некоторых патологиях может повышаться до 5 ммоль/л. Действие короткоцепочечных жирных кислот на клетки центральной нервной системы опосредовано главным образом специфическими G-белок-связанными рецепторами и эпигенетическими механизмами. В то же время нельзя исключать, что в действие короткоцепочечных жирных кислот на нейроны вовлечены и другие потенциальные сигнальные пути. Расшифровка механизмов регуляции работы нейронов с помощью пропионовой и масляной кислот позволит выявить новые фармакологические мишени для лечения различных заболеваний центральной нервной системы.

Ключевые слова: ось микробиота – кишечник – головной мозг; короткоцепочечные жирные кислоты; бактериальные метаболиты; пропионовая кислота; масляная кислота; головной мозг.

Благодарность. Работа выполнена при поддержке гранта ректора БГУ (на имя С. В. Федоровича).

Образец цитирования:

Люля АС, Федорович СВ. Роль короткоцепочечных жирных кислот в функционировании оси микробиота – кишечник – головной мозг. *Экспериментальная биология и биотехнология*. 2024;1:77–85.
EDN: SEDJYQ

For citation:

Lyulya AS, Fedorovich SV. The short-chain fatty acids and their role in the microbiota – gut – brain axis. *Experimental Biology and Biotechnology*. 2024;1:77–85. Russian.
EDN: SEDJYQ

Авторы:

Анастасия Станиславовна Люля – аспирантка кафедры биохимии биологического факультета. Научный руководитель – С. В. Федорович.

Сергей Викторович Федорович – кандидат биологических наук, доцент; доцент кафедры биохимии биологического факультета.

Authors:

Anastasiya S. Lyulya, postgraduate student at the department of biochemistry, faculty of biology.

nastyalyulya@mail.com

Sergei V. Fedorovich, PhD (biology), docent; associate professor at the department of biochemistry, faculty of biology.

fedorovich@bsu.by

<https://orcid.org/0000-0003-4474-1954>

THE SHORT-CHAIN FATTY ACIDS AND THEIR ROLE IN THE MICROBIOTA – GUT – BRAIN AXIS

A. S. LYULYA^a, S. V. FEDOROVICH^a

^aBelarusian State University, 4 Niezaliezhnasci Avenue, Minsk 220030, Belarus

Corresponding author: A. S. Lyulya (nastyalyulya@mail.com)

Disruption of the microbiota – gut – brain axis may contribute to the pathogenesis of various diseases of the central nervous system, such as Alzheimer’s disease, Parkinson’s disease, depression, autism spectrum disorders and etc. There are several way of communication between the gut and the brain. One of them is the synthesis of bacterial metabolites, which cause a directly influence brain cells. Key metabolites with such properties include short-chain fatty acids. They is synthesised by the microbiome primarily from dietary fiber. The main short-chain fatty acids in the microbiota – gut – brain axis are propionic and butyric acids. In general, it is believed that propionic acid has a mainly neurotoxic effect, and butyric acid is neuroprotective. But at the same time, such a division is rather conditional. Both compounds are able to penetrate the blood-brain barrier. Their concentration in cerebrospinal fluid and blood plasma, according to most studies, varies in the range of 2–20 $\mu\text{mol/L}$, but in some pathologies it can rise up to 5 mmol/L . The action of short-chain fatty acids on the cells in nervous system is mediated generally by specific G-protein coupled receptors and epigenetic mechanisms. However, it cannot be ruled out that other potential signaling pathways are involved in the action of short-chain fatty acids on neurons. Deciphering the mechanisms of neuron regulation by propionic and butyric acids provides possibility to identify new pharmacological targets for the treatment of various brain diseases.

Keywords: microbiota – gut – brain axis; short-chain fatty acids; bacterial metabolites; propionic acid; butyric acid; brain.

Acknowledgements. This work was supported by Belarusian State University rector’s grant (S. V. Fedorovich).

Введение

В 2008 г. был запущен проект по изучению микробиоты человека, целью которого являлось установление связи между кишечной микробиотой и патогенезом ряда заболеваний [1]. Несмотря на значительный прогресс в данной области, многие вопросы остаются нерешенными.

Кишечная микробиота – это уникальная сложная экосистема, состоящая из бактерий, грибов, вирусов и простейших. Именно кишечник наиболее густо заселен бактериями (в нем представлены около 1800 различных родов и примерно 40 000 видов бактерий) [2].

В настоящее время особый интерес у ученых вызывает модель взаимодействия в оси микробиота – кишечник – головной мозг, поскольку ее регуляция имеет важное значение в патогенезе различных заболеваний центральной нервной системы [3].

Ось микробиота – кишечник – головной мозг

Ось микробиота – кишечник – головной мозг обеспечивает двунаправленную связь между энтеральной и центральной нервными системами [4]. Дисбиоз кишечника, обусловленный воспалением либо повышенной проницаемостью кишечника, выявляется при многочисленных неврологических, психологических и поведенческих нарушениях, таких как ишемия головного мозга, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, депрессия, расстройства аутистического спектра [5].

На сегодняшний день существуют четыре основных механизма коммуникации между кишечником и головным мозгом [6; 7]:

- продуцирование гормонов кишечника (гуморальный механизм);
- образование про- и противовоспалительных цитокинов (иммунный механизм);
- опосредованная блуждающим нервом и спинномозговыми афферентными нейронами коммуникация (нейронный механизм);
- синтез бактериальных метаболитов, которые проникают непосредственно в кровоток и оказывают прямое воздействие на головной мозг либо опосредованное влияние на вышеперечисленные механизмы.

К числу ключевых бактериальных метаболитов в кишечнике, связывающих изменения в составе микробиоты и нарушение работы головного мозга [5], относят короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) [8], которые могут регулировать передачу сигналов через рецепторы свободных жирных кислот, расположенных на колоноцитах энтероэндокринных клеток, а также иммунных клетках, внутренних и внешних нейронах [9–11].

Известно, что КЦЖК – это алифатические монокарбоновые кислоты с длиной цепи от 1 до 6 атомов углерода [5]. Основным путем образования КЦЖК [3; 12–14] является анаэробное сахаролитическое ферментативное расщепление пищевых волокон [15] бактериями. В кишечнике преобладают две основные группы бактерий – Bacteroidetes (грамотрицательные) и Firmicutes (грамположительные). Бактерии Bacteroidetes в основном продуцируют уксусную и пропионовую кислоты, а бактерии Firmicutes – масляную кислоту [16; 17].

В синтезе КЦЖК принимают участие такие виды, как *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium leptum* [18; 19], *C. butyricum* [8] и др. Бактерий, которые продуцируют масляную кислоту, значительно больше, так как бактерии Actinobacteria, Bacteroidetes, Fusobacteria, Proteobacteria, Spirochaetes и Thermotogae являются потенциальными производителями бутирата, экспрессируя бутирил-КоА-дегидрогеназу, бутирил-КоА-трансферазу и бутираткиназу [16].

К числу основных субстратов для продуцирования КЦЖК бактериями относят резистентный крахмал, инулин, овсяные отруби, пшеничные отруби, целлюлозу, гуаровую камедь и пектин [20]. Показано, что высокое содержание клетчатки в рационе питания может повысить уровень КЦЖК и способствовать не только улучшению когнитивных функций, но и профилактике деменции [21]. Синтез КЦЖК начинается с расщепления пищевых волокон микроорганизмами. Далее следует образование масляной и пропионовой кислот в кишечнике, которое происходит в основном при гликолизе, но иногда может являться результатом метаболизма органических кислот и аминокислот [22]. Кроме того, уксусная кислота, образующаяся из ацетил-КоА, полученного в ходе гликолиза, также может быть преобразована в бутират при участии ферментов бутирил-КоА, ацетил-КоА-трансферазы [23–26]. Схема синтеза пропионовой и масляной кислот бактериями кишечной микрофлоры представлена на рисунке.

Существуют эндогенные источники ацетата – катаболизм белков и длинноцепочечных жирных кислот, расщепление этанола и пирувата [21]. Незначительное количество КЦЖК может быть получено при употреблении ферментированных продуктов [27]. Пропионовая кислота добавляется в пищевые продукты в качестве консерванта. Мясные изделия, различные пудинги, джемы, желе могут содержать 0,1–0,4 % пропионата [28]. Важным источником масляной кислоты являются молочные продукты. Так, 5–10 % триацилглицеридов коровьего молока содержат масляную кислоту [16].

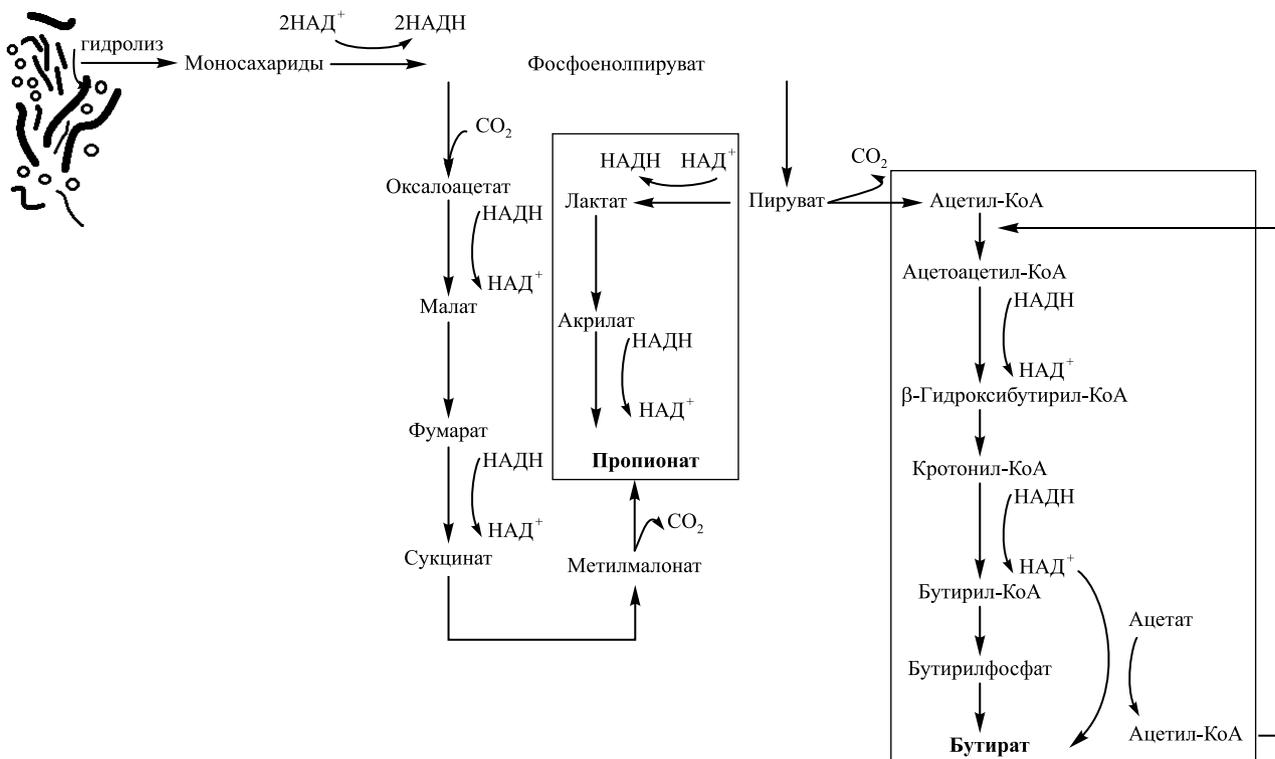


Схема синтеза пропионовой и масляной кислот бактериями кишечной микрофлоры
(составлена на основе работы [14])

Scheme for the synthesis of acids by bacteria of the intestinal microflora
(compiled based on work [14])

Основными КЦЖК являются ацетат, пропионат и бутират [8], на их долю приходится 95 % всех КЦЖК [29]. После образования КЦЖК диффундируют через плазматическую мембрану колоноцитов и выступают в роли энергетических субстратов в митохондриях [8]. Но колоноциты не являются исключением. Гепатоциты также могут использовать пропионовую и масляную кислоты как источник энергии [16]. Однако вопрос о том, могут ли эти соединения быть энергетическими субстратами для нейронов, остается неизученным. Неметаболизированные КЦЖК попадают в портальную венозную систему, откуда проникают в легкие, головной мозг и печень (в печени они также дополнительно метаболизируются) [5].

Относительное молярное соотношение ацетата, пропионата и бутирата, синтезируемых микробиотой, составляет 60 : 20 : 20 соответственно [8; 17]. Самая высокая концентрация КЦЖК у человека наблюдается в проксимальном отделе толстого кишечника [27], где она может варьироваться от 50 до 150 ммоль/л [30]. В среднем в кишечнике вырабатывается 500–600 ммоль/л КЦЖК в сутки [31]. В плазме крови ацетат, пропионат и бутират находятся в микромолярном количестве (19–150 мкмоль/л (ацетат), 4–20 мкмоль/л (бутират), 2–6 мкмоль/л (пропионат)). При этом в плазме мышей количество ацетата значительно ниже, чем в плазме человека (3–25 мкмоль/л) [5]. В цереброспинальной жидкости концентрация КЦЖК близка к их концентрации в плазме. Уровень пропионовой кислоты может достигать 6 мкмоль/л, уровень масляной кислоты – 2,8 мкмоль/л [32]. Этот факт говорит о том, что гематоэнцефалический барьер проницаем для КЦЖК. Более подробно данный процесс будет рассмотрен в следующем разделе. В 1970-х гг. было показано, что головной мозг содержит 18,5 нмоль/г пропионовой кислоты и 17 нмоль/г масляной кислоты. Если пересчитать эти значения в более привычных единицах (мкмоль/л), то получим около 20 мкмоль/л, что достаточно близко к современным данным о содержании КЦЖК в цереброспинальной жидкости. В то же время в работе [33] показано, что в головном мозге мышей может быть более 600 мкмоль/л масляной кислоты, но, вероятно, эти результаты можно объяснить какой-то методической ошибкой. В некоторых патологических случаях уровень пропионовой кислоты может достигать очень высоких значений. Примером является пропионовая ацидурия – наследственное заболевание, связанное с дефицитом фермента пропионил-КоА-карбоксилазы [34]. Уровень пропионата в крови при этом заболевании достигает 5 ммоль/л [35; 36]. Пропионовая ацидурия сопровождается повреждениями головного мозга, патогенез которых не очень понятен [34].

В целом на данный момент в литературе сложилось мнение, что пропионовая кислота оказывает главным образом нейротоксичное действие [28], а масляная кислота – нейропротекторное [35]. Однако такое разделение достаточно условно. Так, недавно было показано, что пропионат обладает нейропротекторными свойствами и способствует регенерации тканей в периферической нервной системе [37]. В целом конкретная КЦЖК выполняет нейропротекторную или нейротоксичную функцию в конкретной концентрации, которая зависит от экспериментальной модели и других сопутствующих факторов [38]. Это объясняется чрезвычайным многообразием воздействий КЦЖК на живые системы [21; 28; 36].

Биологическим действием могут обладать и метаболиты КЦЖК, также синтезируемые микробиотой. Примером является индол-3-пропионовая кислота, которая имеет достаточно сильно выраженный нейрогенеративный эффект [39].

КЦЖК и гематоэнцефалический барьер

Коррекция микробиоты кишечника, обусловленная применением антибиотиков, пробиотиков, трансплантацией фекальной микробиоты, необходима для поддержания целостности гематоэнцефалического барьера [5]. В ряде доклинических испытаний было установлено, что пероральное введение КЦЖК способствует восстановлению целостности гематоэнцефалического барьера при ее нарушениях в случае различных патологий центральной нервной системы [30]. Гематоэнцефалический барьер функционирует как регулятор молекулярного транспорта между спинномозговой жидкостью и системой кровообращения [40]. Нейродегенеративные и нейровоспалительные расстройства сопровождаются повреждением гематоэнцефалического барьера [41; 42]. Это обусловлено в первую очередь окислительным стрессом и воспалением, вызванным многочисленными медиаторами воспаления, которые действуют как из просвета капилляров, так и из паренхимы головного мозга. Микробиота кишечника может модулировать проницаемость гематоэнцефалического барьера [30]. Активация экспрессии таких белков, как клаудин-5 и окклюдин, снижает проницаемость гематоэнцефалического барьера. Механизмы защитного действия КЦЖК на целостность гематоэнцефалического барьера, как правило, основаны на их антиоксидантном и противовоспалительном действии, опосредованном ингибированием транскрипционного фактора NF-κB и активацией редокс-чувствительного транскрипционного фактора Nrf2 [43; 44].

Способность КЦЖК преодолевать гематоэнцефалический барьер была установлена при введении радиоактивно меченых КЦЖК в сонную артерию крысам, после чего они обнаруживались в головном мозге [29; 45]. Известно, что КЦЖК проникают в эндотелиальные клетки с помощью транспортеров

монокарбоксилатов (МСТ). Следует отметить, что МСТ являются достаточно универсальными переносчиками. Различные изоформы этого белка обеспечивают транспорт таких веществ, как пируват, лактат, β -гидроксibuтират, через плазматическую мембрану нейронов и других клеток [46]. В эндотелии сосудов головного мозга человека и грызунов МСТ1 (известный также как SLC16A1), который действует как протонзависимый котранспортер (обменник), играет ключевую роль во входе этих веществ в паренхиму головного мозга [5].

Молекулярные механизмы воздействия КЦЖК на клетки центральной нервной системы

Бутират, пропионат и ацетат активируют несколько рецепторов, связанных с G-белками (GPCR). Наиболее изученными из них являются GPR43 и GPR41, впоследствии переименованные в рецепторы свободных жирных кислот (FFAR2 и FFAR3) [29; 47]. Селективность данных рецепторов определяется длиной углеродной цепи КЦЖК. Известно, что FFAR2 имеет высокое сродство к ацетату и пропионату, т. е. КЦЖК с более короткой углеродной цепью, в то время как FFAR3 предпочитает более длинные молекулы жирных кислот, такие как бутират [47].

Рецептор FFAR3 экспрессируется в самых разных органах, в том числе в головном мозге. Вероятно, он способствует сохранению структурной целостности гематоэнцефалического барьера за счет повышения эпителиальной проницаемости и подавления экспрессии окклюдина, клаудина-5 и белка ZO-1 [29]. К слову, КЦЖК являются единственными известными лигандами для рецептора FFAR2, который участвует в регуляции воспаления посредством ингибирования аденилатциклазы и активации фосфолипазы C [36]. В головном мозге FFAR2 опосредует противовоспалительный эффект КЦЖК, что было показано на мышинных нейропатологических моделях, таких как сепсис-ассоциированная энцефалопатия, периоперационное нейрокогнитивное расстройство и болезнь Альцгеймера [29]. В дополнение к FFAR2 и FFAR3 были обнаружены другие GPCR, модулируемые КЦЖК, а именно Olf78 (OR51E2) и GPR109a (HCAR2) [31; 48]. По сравнению с рецепторами FFAR2 и FFAR3 рецепторы Olf78 и GPR109a недостаточно изучены [49]. Известно, что рецептор GPR109a связывается с бутиратом и индуцирует продукцию регуляторных T-клеток, секретирующих интерлейкин-10 [50].

В настоящее время особое внимание уделяется рецепторам, активируемым пролифератором пероксисом (PPARs). Эти рецепторы являются ядерными факторами транскрипции, которые регулируют экспрессию генов, участвующих как в липидном, так и углеводном обмене. В зависимости от места локализации, специфичности и физиологической роли данное семейство включает в себя три основные группы – PPAR α , PPAR β/δ и PPAR γ . Экспрессия рецепторов PPARs выявлена в различных органах, включая кишечник и головной мозг [51].

Одним из важных способов регуляции функционирования живой клетки является эпигенетическая модификация [52]. К основным эпигенетическим механизмам относят метилирование и деметилирование ДНК и ацетилирование и деацетилирование гистонов [51; 53]. Как оказалось, КЦЖК способны снижать активность гистондеацетилазы (HDAC) [21]. Изменение ацетилирования гистонов приводит к тому, что хроматин складывается по-другому и изменяется экспрессия многих генов (в частности, при воздействии КЦЖК увеличивается экспрессия антиоксидантных ферментов) [54]. При этом бутират является наиболее мощным ингибитором HDAC классов I, IIa и IV. В ходе ряда исследований было установлено, что влияние КЦЖК на HDAC зависит от их дозы [47].

Повышенная экспрессия HDAC и гипoaцетилирование гистонов могут привести к повреждению гематоэнцефалического барьера. Установлено, что ингибирование HDAC3 или HDAC9 специфическими ингибиторами либо посредством подавления активности генов защищало гематоэнцефалический барьер от повреждений, вызванных увеличением его проницаемости [29].

Недавно было показано, что очень высокие концентрации пропионата (10 ммоль/л) обуславливают закисление цитозоля пресинаптических окончаний нейронов в нервно-мышечном соединении диафрагмы и последующее ингибирование экзоцитоза [55; 56]. Насколько универсальным является механизм воздействия КЦЖК, опосредованный внутриклеточным закислением, остается неизвестным.

Заключение

Показано, что КЦЖК, главным образом пропионат и бутират, представляют собой очень важный компонент оси микробиота – кишечник – головной мозг. В зависимости от конкретной ситуации они могут опосредовать нейротоксичные или нейропротекторные эффекты кишечной микробиоты, выполняя регуляторную и сигнальную функции.

Модифицировать кишечную микробиоту можно различными способами. К ним относятся использование пребиотиков, специфических диет и даже пересадка кала [55]. Однако часто эти методы могут

дать достаточно непредсказуемые результаты. Расшифровка биохимических механизмов воздействия КЦЖК на клетки головного мозга и идентификация их молекулярных мишеней позволят достичь тех же самых целей в лечении различных заболеваний центральной нервной системы, используя стандартные фармакологические подходы.

Библиографические ссылки

1. Черневская ЕА, Белобородова НВ. Микробиота кишечника при критических состояниях (обзор) = Gut microbiome in critical illness (review). *Общая реаниматология*. 2018;14(5):96–119 (на рус., англ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-96-119.
2. Kandsperger S, Brunner R, Rupprecht R, Baghai TC. Depressive Störungen in der Adoleszenz: aktuelle Studienlage zur Mikrobiota-Darm-Hirn-Achse. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*. 2023;51(6):419–428. DOI: 10.1024/1422-4917/a000917.
3. Derrien M, Collado MC, Ben-Amor K, Salminen S, de Vos WM. The mucin degrader *Akkermansia muciniphila* is an abundant resident of the human intestinal tract. *Applied and Environmental Microbiology*. 2008;74(5):1646–1648. DOI: 10.1128/AEM.01226-07.
4. Barki N, Bolognini D, Börjesson U, Jenkins L, Riddell J, Hughes D, et al. Chemogenetics defines a short-chain fatty acid receptor gut – brain axis. *eLife*. 2022;11:e73777. DOI: 10.7554/eLife.73777.
5. Fock E, Parnova R. Mechanisms of blood – brain barrier protection by microbiota-derived short-chain fatty acids. *Cells*. 2023;12(4):657. DOI: 10.3390/cells12040657.
6. Горлова ЕА. Микробиота кишечника и интеллект человека. *Университетский терапевтический вестник*. 2021;3(2):39–47.
7. Kim Y-K, Shin C. The microbiota – gut – brain axis in neuropsychiatric disorders: pathophysiological mechanisms and novel treatments. *Current Neuropharmacology*. 2018;16(5):559–573. DOI: 10.2174/1570159X15666170915141036.
8. Ney L-M, Wipplinger M, Grossmann M, Engert N, Wegner VD, Mosig AS. Short chain fatty acids: key regulators of the local and systemic immune response in inflammatory diseases and infections. *Open Biology*. 2023;13(3):230014. DOI: 10.1098/rsob.230014.
9. Del Colle A, Israelyan N, Gross Margolis K. Novel aspects of enteric serotonergic signaling in health and brain – gut disease. *Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2020;318(1):G130–G143. DOI: 10.1152/ajpgi.00173.2019.
10. Reigstad CS, Salmonson CE, Rainey JF 3rd, Szurszewski JH, Linden DR, Sonnenburg JL, et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *The FASEB Journal*. 2015;29(4):1395–1403. DOI: 10.1096/fj.14-259598.
11. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*. 2015;161(2):264–276. DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.047.
12. Chen T, Long W, Zhang C, Liu S, Zhao L, Hamaker BR. Fiber-utilizing capacity varies in *Prevotella*-versus *Bacteroides*-dominated gut microbiota. *Scientific Reports*. 2017;7:2594. DOI: 10.1038/s41598-017-02995-4.
13. Ríos-Covián D, Ruas-Madiedo P, Margolles A, Gueimonde M, de los Reyes-Gavilán CG, Salazar N. Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health. *Frontiers in Microbiology*. 2016;7:185. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00185.
14. Venegas DP, De la Fuente MK, Landskron G, González MJ, Quera R, Dijkstra G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:277. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00277.
15. Blaak EE, Canfora EE, Theis S, Frost G, Groen AK, Mithieux G, et al. Short chain fatty acids in human gut and metabolic health. *Beneficial Microbes*. 2020;11(5):411–455. DOI: 10.3920/BM2020.0057.
16. Chevalier AC, Rosenberger TA. Increasing acetyl-CoA metabolism attenuates injury and alters spinal cord lipid content in mice subjected to experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Neurochemistry*. 2017;141(5):721–737. DOI: 10.1111/jnc.14032.
17. Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiology Letters*. 2009;294(1):1–8. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2009.01514.x.
18. Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environmental Microbiology*. 2017;19(1):29–41. DOI: 10.1111/1462-2920.13589.
19. Vital M, Howe AC, Tiedje JM. Revealing the bacterial butyrate synthesis pathways by analyzing (meta)genomic data. *mBio*. 2014;5(2):e00889-14. DOI: 10.1128/mBio.00889-14.
20. Champ MMJ. Physiological aspects of resistant starch and *in vivo* measurements. *Journal of AOAC International*. 2004;87(3):749–755. PMID: 15287675.
21. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota – gut – brain communication. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2019;16(8):461–478. DOI: 10.1038/s41575-019-0157-3.
22. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud D-J, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *Journal of Lipid Research*. 2013;54(9):2325–2340. DOI: 10.1194/jlr.R036012.
23. 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. DOI: 10.1136/gut.28.10.1221.
24. Duncan SH, Barcenilla A, Stewart CS, Pryde SE, Flint HJ. Acetate utilization and butyryl coenzyme A (CoA):acetate-CoA transferase in butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *Applied and Environmental Microbiology*. 2002;68(10):5186–5190. DOI: 10.1128/AEM.68.10.5186-5190.2002.
25. Duncan SH, Holtrop G, Lobley GE, Calder AG, Stewart CS, Flint HJ. Contribution of acetate to butyrate formation by human faecal bacteria. *British Journal of Nutrition*. 2004;91(6):915–923. DOI: 10.1079/BJN20041150.
26. Miller TL, Wolin MJ. Pathways of acetate, propionate, and butyrate formation by the human fecal microbial flora. *Applied and Environmental Microbiology*. 1996;62(5):1589–1592. DOI: 10.1128/aem.62.5.1589-1592.1996.
27. Buey B, Forcén A, Grasa L, Layunta E, Mesonero JE, Latorre E. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids: novel regulators of intestinal serotonin transporter. *Life*. 2023;13(5):1085. DOI: 10.3390/life13051085.
28. Killingsworth J, Sawmiller D, Shytle RD. Propionate and Alzheimer’s disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2020;12:580001. DOI: 10.3389/fnagi.2020.580001.

29. O’Riordan KJ, Collins MK, Moloney GM, Knox EG, Aburto MR, Fülling C, et al. Short chain fatty acids: microbial metabolites for gut – brain axis signaling. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2022;546:111572. DOI: 10.1016/j.mce.2022.111572.
30. Alruways MW. Impact of the exercise on the gut microbiota and short-chain fatty acids (SCFAs) production. *Progress in Nutrition*. 2023;25(1):e2023010. DOI: 10.23751/pn.v25i1.13614.
31. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut – brain communication. *Frontiers in Endocrinology*. 2020;11:25. DOI: 10.3389/fendo.2020.00025.
32. Mirzaei R, Bouzari B, Hosseini-Fard SR, Mazaheri M, Ahmadyousefi Y, Abdi M, et al. Role of microbiota-derived short-chain fatty acids in nervous system disorders. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2021;139:111661. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111661.
33. Sun J, Ling Z, Wang F, Chen W, Li H, Jin J, et al. *Clostridium butyricum* pretreatment attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury in mice via anti-oxidation and anti-apoptosis. *Neuroscience Letters*. 2016;613:30–35. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.12.047.
34. Haijes HA, Jans JJM, Tas SY, Verhoeven-Duif NM, van Hasselt PM. Pathophysiology of propionic and methylmalonic acidemias. Part 1, Complications. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2019;42(5):730–744. DOI: 10.1002/jimd.12129.
35. Scholl-Bürgi S, Sass JO, Zschocke J, Karall D. Amino acid metabolism in patients with propionic acidemia. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2012;35(1):65–70. DOI: 10.1007/s10545-010-9245-9.
36. Bourassa MW, Alim I, Bultman SJ, Ratan RR. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: can a high fiber diet improve brain health? *Neuroscience Letters*. 2016;625:56–63. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.02.009.
37. Grüter T, Mohamad N, Rilke N, Blusch A, Sgodzai M, Demir S, et al. Propionate exerts neuroprotective and neuroregenerative effects in the peripheral nervous system. *PNAS*. 2023;120(4):e2216941120. DOI: 10.1073/pnas.2216941120.
38. Яцкевич ЕВ, Джавад М, Федорович СВ. Влияние пропионовой и масляной кислот на перекисное окисление липидов в гомогенатах мозга и печени крыс. *Экспериментальная биология и биотехнология*. 2023;1:26–32.
39. Serger E, Luengo-Gutierrez L, Chadwick JS, Kong G, Zhou L, Crawford G, et al. The gut metabolite indole-3 propionate promotes nerve regeneration and repair. *Nature*. 2022;607(7919):585–592. DOI: 10.1038/s41586-022-04884-x.
40. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M, et al. The gut microbiota influences blood – brain barrier permeability in mice. *Science Translational Medicine*. 2014;6(263):263ra158. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009759.
41. Dinan TG, Cryan JF. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *The Journal of Physiology*. 2017;595(2):489–503. DOI: 10.1113/JP273106.
42. Hoyles L, Snelling T, Umlai U-K, Nicholson JK, Carding SR, Glen RC, et al. Microbiome – host systems interactions: protective effects of propionate upon the blood – brain barrier. *Microbiome*. 2018;6:55. DOI: 10.1186/s40168-018-0439-y.
43. Ahmed SMU, Luo L, Namani A, Wang XJ, Tang X. Nrf2 signaling pathway: pivotal roles in inflammation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*. 2017;1863(2):585–597. DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.11.005.
44. Bellezza I, Giambanco I, Minelli A, Donato R. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*. 2018;1865(5):721–733. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2018.02.010.
45. Bachmann C, Colombo J-P, Berüter J. Short chain fatty acids in plasma and brain: quantitative determination by gas chromatography. *Clinica Chimica Acta*. 1979;92(2):153–159. DOI: 10.1016/0009-8981(79)90109-8.
46. Halestrap AP, Wilson MC. The monocarboxylate transporter family – role and regulation. *IUBMB Life*. 2012;64(2):109–119. DOI: 10.1002/iub.572.
47. Guo C, Huo Y-J, Li Y, Han Y, Zhou D. Gut – brain axis: focus on gut metabolites short-chain fatty acids. *World Journal of Clinical Cases*. 2022;10(6):1754–1763. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i6.1754.
48. Thangaraju M, Cresci GA, Liu K, Ananth S, Gnanaprakasam JP, Browning DD, et al. GPR109a is a G-protein-coupled receptor for the bacterial fermentation product butyrate and functions as a tumor suppressor in colon. *Cancer Research*. 2009;69(7):2826–2832. DOI: 10.1158/0008-5472.can-08-4466.
49. Priyadarshini M, Kotlo KU, Dudeja PK, Layden BT. Role of short chain fatty acid receptors in intestinal physiology and pathophysiology. *Comprehensive Physiology*. 2018;8(3):1091–1115. DOI: 10.1002/cphy.c170050.
50. Erny D, Jaitin D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nature Neuroscience*. 2015;18(7):965–977. DOI: 10.1038/nn.4030.
51. Зубарева ОЕ, Мелик-Касумов ТБ. Ось кишечник – мозг и рецепторы, активируемые перекисными пролифераторами как факторы регуляции эпилептогенеза. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2021;57(4):273–288. DOI: 10.31857/s0044452921040070.
52. Feng S, Jacobsen SE, Reik W. Epigenetic reprogramming in plant and animal development. *Science*. 2010;330(6004):622–627. DOI: 10.1126/science.1190614.
53. Gupta R, Ambasta RK, Kumar P. Pharmacological intervention of histone deacetylase enzymes in the neurodegenerative disorders. *Life Sciences*. 2020;243:117278. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117278.
54. González-Bosch C, Boorman E, Zunszain PA, Mann GE. Short-chain fatty acids as modulators of redox signaling in health and disease. *Redox Biology*. 2021;47:102165. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102165.
55. Zefirov AL, Mukhametzyanov RD, Zakharov AV, Mukhutdinova KA, Odnoshivkina UG, Petrov AM. Intracellular acidification suppresses synaptic vesicle mobilization in the motor nerve terminals. *Acta Naturae*. 2020;12(4):105–113. DOI: 10.32607/actanaturae.11054.
56. Cryan JF, O’Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The microbiota – gut – brain axis. *Physiological Reviews*. 2019;99(4):1877–2013. DOI: 10.1152/physrev.00018.2018.

References

1. Черневская ЕА, Белобородова НВ. Микробиота кишечника при критических состояниях (обзор) = Gut microbiome in critical illness (review). *General Reanimatology*. 2018;14(5):96–119. Russian, English. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-96-119.
2. Kandsperger S, Brunner R, Rupperecht R, Baghai TC. Depressive Störungen in der Adoleszenz: aktuelle Studienlage zur Mikrobiota-Darm-Hirn-Achse. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*. 2023;51(6):419–428. DOI: 10.1024/1422-4917/a000917.
3. Derrien M, Collado MC, Ben-Amor K, Salminen S, de Vos WM. The mucin degrader *Akkermansia muciniphila* is an abundant resident of the human intestinal tract. *Applied and Environmental Microbiology*. 2008;74(5):1646–1648. DOI: 10.1128/AEM.01226-07.

4. Barki N, Bolognini D, Börjesson U, Jenkins L, Riddell J, Hughes D, et al. Chemogenetics defines a short-chain fatty acid receptor gut – brain axis. *eLife*. 2022;11:e73777. DOI: 10.7554/eLife.73777.
5. Fock E, Parnova R. Mechanisms of blood – brain barrier protection by microbiota-derived short-chain fatty acids. *Cells*. 2023;12(4):657. DOI: 10.3390/cells12040657.
6. Gorlova EA. Microbiota and intellect. *University Therapeutic Journal*. 2021;3(2):39–47. Russian.
7. Kim Y-K, Shin C. The microbiota – gut – brain axis in neuropsychiatric disorders: pathophysiological mechanisms and novel treatments. *Current Neuropharmacology*. 2018;16(5):559–573. DOI: 10.2174/1570159X15666170915141036.
8. Ney L-M, Wipplinger M, Grossmann M, Engert N, Wegner VD, Mosig AS. Short chain fatty acids: key regulators of the local and systemic immune response in inflammatory diseases and infections. *Open Biology*. 2023;13(3):230014. DOI: 10.1098/rsob.230014.
9. Del Colle A, Israelyan N, Gross Margolis K. Novel aspects of enteric serotonergic signaling in health and brain – gut disease. *Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2020;318(1):G130–G143. DOI: 10.1152/ajpgi.00173.2019.
10. Reigstad CS, Salmonson CE, Rainey JF 3rd, Szurszewski JH, Linden DR, Sonnenburg JL, et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *The FASEB Journal*. 2015;29(4):1395–1403. DOI: 10.1096/fj.14-259598.
11. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*. 2015;161(2):264–276. DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.047.
12. Chen T, Long W, Zhang C, Liu S, Zhao L, Hamaker BR. Fiber-utilizing capacity varies in *Prevotella*-versus *Bacteroides*-dominated gut microbiota. *Scientific Reports*. 2017;7:2594. DOI: 10.1038/s41598-017-02995-4.
13. Ríos-Covián D, Ruas-Madiedo P, Margolles A, Gueimonde M, de los Reyes-Gavilán CG, Salazar N. Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health. *Frontiers in Microbiology*. 2016;7:185. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00185.
14. Venegas DP, De la Fuente MK, Landskron G, González MJ, Quera R, Dijkstra G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:277. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00277.
15. Blaak EE, Canfora EE, Theis S, Frost G, Groen AK, Mithieux G, et al. Short chain fatty acids in human gut and metabolic health. *Beneficial Microbes*. 2020;11(5):411–455. DOI: 10.3920/BM2020.0057.
16. Chevalier AC, Rosenberger TA. Increasing acetyl-CoA metabolism attenuates injury and alters spinal cord lipid content in mice subjected to experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Neurochemistry*. 2017;141(5):721–737. DOI: 10.1111/jnc.14032.
17. Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiology Letters*. 2009;294(1):1–8. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2009.01514.x.
18. Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environmental Microbiology*. 2017;19(1):29–41. DOI: 10.1111/1462-2920.13589.
19. Vital M, Howe AC, Tiedje JM. Revealing the bacterial butyrate synthesis pathways by analyzing (meta)genomic data. *mBio*. 2014;5(2):e00889-14. DOI: 10.1128/mBio.00889-14.
20. Champ MMJ. Physiological aspects of resistant starch and *in vivo* measurements. *Journal of AOAC International*. 2004;87(3):749–755. PMID: 15287675.
21. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota – gut – brain communication. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2019;16(8):461–478. DOI: 10.1038/s41575-019-0157-3.
22. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud D-J, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *Journal of Lipid Research*. 2013;54(9):2325–2340. DOI: 10.1194/jlr.R036012.
23. 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. DOI: 10.1136/gut.28.10.1221.
24. Duncan SH, Barcenilla A, Stewart CS, Pryde SE, Flint HJ. Acetate utilization and butyryl coenzyme A (CoA):acetate-CoA transferase in butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *Applied and Environmental Microbiology*. 2002;68(10):5186–5190. DOI: 10.1128/AEM.68.10.5186-5190.2002.
25. Duncan SH, Holtrop G, Lobley GE, Calder AG, Stewart CS, Flint HJ. Contribution of acetate to butyrate formation by human faecal bacteria. *British Journal of Nutrition*. 2004;91(6):915–923. DOI: 10.1079/BJN20041150.
26. Miller TL, Wolin MJ. Pathways of acetate, propionate, and butyrate formation by the human fecal microbial flora. *Applied and Environmental Microbiology*. 1996;62(5):1589–1592. DOI: 10.1128/aem.62.5.1589-1592.1996.
27. Buey B, Forcén A, Grasa L, Layunta E, Mesonero JE, Latorre E. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids: novel regulators of intestinal serotonin transporter. *Life*. 2023;13(5):1085. DOI: 10.3390/life13051085.
28. Killingsworth J, Sawmiller D, Shytle RD. Propionate and Alzheimer’s disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2020;12:580001. DOI: 10.3389/fnagi.2020.580001.
29. O’Riordan KJ, Collins MK, Moloney GM, Knox EG, Aburto MR, Fülling C, et al. Short chain fatty acids: microbial metabolites for gut – brain axis signaling. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2022;546:111572. DOI: 10.1016/j.mce.2022.111572.
30. Alruways MW. Impact of the exercise on the gut microbiota and short-chain fatty acids (SCFAs) production. *Progress in Nutrition*. 2023;25(1):e2023010. DOI: 10.23751/pn.v25i1.13614.
31. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut – brain communication. *Frontiers in Endocrinology*. 2020;11:25. DOI: 10.3389/fendo.2020.00025.
32. Mirzaei R, Bouzari B, Hosseini-Fard SR, Mazaheri M, Ahmadyousefi Y, Abdi M, et al. Role of microbiota-derived short-chain fatty acids in nervous system disorders. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2021;139:111661. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111661.
33. Sun J, Ling Z, Wang F, Chen W, Li H, Jin J, et al. *Clostridium butyricum* pretreatment attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury in mice via anti-oxidation and anti-apoptosis. *Neuroscience Letters*. 2016;613:30–35. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.12.047.
34. Haijes HA, Jans JJM, Tas SY, Verhoeven-Duif NM, van Hasselt PM. Pathophysiology of propionic and methylmalonic acidemias. Part I, Complications. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2019;42(5):730–744. DOI: 10.1002/jimd.12129.
35. Scholl-Bürgi S, Sass JO, Zschocke J, Karall D. Amino acid metabolism in patients with propionic acidemia. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2012;35(1):65–70. DOI: 10.1007/s10545-010-9245-9.
36. Bourassa MW, Alim I, Bultman SJ, Ratan RR. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: can a high fiber diet improve brain health? *Neuroscience Letters*. 2016;625:56–63. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.02.009.

37. Grüter T, Mohamad N, Rilke N, Blusch A, Sgodzai M, Demir S, et al. Propionate exerts neuroprotective and neuroregenerative effects in the peripheral nervous system. *PNAS*. 2023;120(4):e2216941120. DOI: 10.1073/pnas.2216941120.
38. Yatskevich EV, Jawad M, Fedorovich SV. Influence of propionic and butyric acids on lipid peroxidation in rat brain and liver homogenates. *Experimental Biology and Biotechnology*. 2023;1:26–32. Russian.
39. Serger E, Luengo-Gutierrez L, Chadwick JS, Kong G, Zhou L, Crawford G, et al. The gut metabolite indole-3 propionate promotes nerve regeneration and repair. *Nature*. 2022;607(7919):585–592. DOI: 10.1038/s41586-022-04884-x.
40. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M, et al. The gut microbiota influences blood – brain barrier permeability in mice. *Science Translational Medicine*. 2014;6(263):263ra158. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009759.
41. Dinan TG, Cryan JF. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *The Journal of Physiology*. 2017;595(2):489–503. DOI: 10.1113/JP273106.
42. Hoyles L, Snelling T, Umlai U-K, Nicholson JK, Carding SR, Glen RC, et al. Microbiome – host systems interactions: protective effects of propionate upon the blood – brain barrier. *Microbiome*. 2018;6:55. DOI: 10.1186/s40168-018-0439-y.
43. Ahmed SMU, Luo L, Namani A, Wang XJ, Tang X. Nrf2 signaling pathway: pivotal roles in inflammation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*. 2017;1863(2):585–597. DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.11.005.
44. Bellezza I, Giambanco I, Minelli A, Donato R. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*. 2018;1865(5):721–733. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2018.02.010.
45. Bachmann C, Colombo J-P, Berüter J. Short chain fatty acids in plasma and brain: quantitative determination by gas chromatography. *Clinica Chimica Acta*. 1979;92(2):153–159. DOI: 10.1016/0009-8981(79)90109-8.
46. Halestrap AP, Wilson MC. The monocarboxylate transporter family – role and regulation. *IUBMB Life*. 2012;64(2):109–119. DOI: 10.1002/iub.572.
47. Guo C, Huo Y-J, Li Y, Han Y, Zhou D. Gut – brain axis: focus on gut metabolites short-chain fatty acids. *World Journal of Clinical Cases*. 2022;10(6):1754–1763. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i6.1754.
48. Thangaraju M, Cresci GA, Liu K, Ananth S, Gnanaprakasam JP, Browning DD, et al. GPR109a is a G-protein-coupled receptor for the bacterial fermentation product butyrate and functions as a tumor suppressor in colon. *Cancer Research*. 2009;69(7):2826–2832. DOI: 10.1158/0008-5472.can-08-4466.
49. Priyadarshini M, Kotlo KU, Dudeja PK, Layden BT. Role of short chain fatty acid receptors in intestinal physiology and pathophysiology. *Comprehensive Physiology*. 2018;8(3):1091–1115. DOI: 10.1002/cphy.c170050.
50. Erny D, Jaitin D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nature Neuroscience*. 2015;18(7):965–977. DOI: 10.1038/nn.4030.
51. Zubareva OE, Melik-Kasumov TB. The gut – brain axis and peroxisome proliferator-activated receptors in the regulation of epileptogenesis. *Zhurnal evolyutsionnoi biokhimii i fiziologii*. 2021;57(4):273–288. Russian. DOI: 10.31857/s0044452921040070.
52. Feng S, Jacobsen SE, Reik W. Epigenetic reprogramming in plant and animal development. *Science*. 2010;330(6004):622–627. DOI: 10.1126/science.1190614.
53. Gupta R, Ambasta RK, Kumar P. Pharmacological intervention of histone deacetylase enzymes in the neurodegenerative disorders. *Life Sciences*. 2020;243:117278. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117278.
54. González-Bosch C, Boorman E, Zunszain PA, Mann GE. Short-chain fatty acids as modulators of redox signaling in health and disease. *Redox Biology*. 2021;47:102165. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102165.
55. Zefirov AL, Mukhametzyanov RD, Zakharov AV, Mukhutdinova KA, Odnoshivkina UG, Petrov AM. Intracellular acidification suppresses synaptic vesicle mobilization in the motor nerve terminals. *Acta Naturae*. 2020;12(4):105–113. DOI: 10.32607/actanaturae.11054.
56. Cryan JF, O’Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The microbiota – gut – brain axis. *Physiological Reviews*. 2019;99(4):1877–2013. DOI: 10.1152/physrev.00018.2018.

Получена 31.08.2023 / исправлена 28.11.2023 / принята 22.12.2023.
Received 31.08.2023 / revised 28.11.2023 / accepted 22.12.2023.