

В.А. Ахмедов, О.В. Гаус



КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И РИСК РАЗВИТИЯ ОЖИРЕНИЯ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Москва, 2020

В.А. Ахмедов, О.В. Гаус

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА
И РИСК РАЗВИТИЯ ОЖИРЕНИЯ
И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ
БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Учебное пособие

Москва, 2020

УДК 616.36-003.826
ББК 54.135
А95

ISBN 978-5-6044391-3-5

В пособии изложены современные данные о связи кишечной микробиоты с развитием неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и ожирения. Особое внимание уделено аспектам оси «кишечник – печень», роли синдрома избыточного бактериального роста в кишечнике, микробных метаболитов, желчных кислот в патогенезе развития неалкогольной жировой болезни печени. Отмечено влияние изменений количественного и качественного состава кишечной микробиоты в формировании НАЖБП и ожирения. Особое внимание уделено современным аспектам коррекции изменений микробиоты кишечника у пациентов с ожирением и НАЖБП. Пособие рекомендовано для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов, студентов медицинских высших учебных заведений и врачей, обучающихся на циклах постдипломного образования.

Сведения об авторах:

Ахмедов Вадим Адильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, автор 394 научных публикаций, практикующий врач-гастроэнтеролог МЦСМ «Евромед», город Омск, и БУЗОО «Клинический диагностический центр» города Омска.

Гаус Ольга Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, автор 70 публикаций, практикующий врач-гастроэнтеролог клиники «Биомедсервис» города Омска.

УДК 616.36-003.826
ББК 54.135

ISBN 978-5-6044391-3-5

© Коллектив авторов, 2020 г.

Сдано в набор 27.04.2020
Подписано в печать 28.05.2020
Бумага мелованная, 115 г
Гарнитура Муриад Pro. Печать офсетная
Тираж 5000 экз. Заказ ДФ329

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

Содержание

Предисловие	4
Список сокращений	5
Введение	6
Глава 1. Патогенез развития НАЖБП с позиций изменений микробного состава кишечника.....	9
1.1. Ось «кишечник – печень».....	10
1.2. Повышенная проницаемость кишечника	14
1.3. Окислительный стресс	19
Глава 2. Влияние изменений видового состава кишечной микробиоты на формирование НАЖБП	21
Глава 3. Влияние диеты человека на состав кишечной микробиоты	31
Глава 4. Особенности состава кишечной микробиоты у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа	37
Глава 5. Особенности состава кишечной микробиоты у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа	40
Глава 6. Перспективы применения про- и пребиотиков при сахарном диабете 2-го типа.....	43
Глава 7. Роль короткоцепочечных жирных кислот в механизмах формирования НАЖБП и сахарного диабета	52
Глава 8. Роль метаногенных археев в патогенезе ожирения и нарушения метаболизма.....	61
Глава 9. Роль эндоканнабиноидной системы в регуляции энергетического гомеостаза	63
Глава 10. Роль желчных кислот в механизмах формирования НАЖБП.....	64
Литература	73

Предисловие

С учетом галопирующего распространения в мире пациентов с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), данные заболевания становятся вызовом для мировой системы здравоохранения, сопровождаясь прогрессирующим течением и развитием цирроза печени, а также высоким риском развития гепатоцеллюлярной карциномы. На сегодняшний день, согласно последним эпидемиологическим результатам, распространенность НАЖБП уже носит характер пандемии, коррелируя с уровнем ожирения среди населения как ключевого метаболического фактора риска данного заболевания. В настоящем пособии мы постарались отразить современные данные о связи кишечной микробиоты с развитием и прогрессированием ожирения и НАЖБП. Отражены ведущие патогенетические механизмы участия кишечной микробиоты в формировании НАЖБП, такие как ось «кишечник – печень», синдром избыточного бактериального роста в кишечнике, микробные метаболиты, желчные кислоты.

Особое внимание уделено изменениям видового состава кишечной микробиоты у пациентов с ожирением и НАЖБП. С учетом накопленных на сегодняшний день данных приведены современные аспекты терапии пациентов с позиций применения современных пробиотиков, пищевых волокон, препаратов, содержащих масляную кислоту, желчные кислоты. Намечены перспективы лечения пациентов с позиций пересадки донорского кала. Мы надеемся, что предлагаемое издание будет полезно в каждодневной практической деятельности широкому кругу специалистов, включая врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов, эндокринологов, а также врачей смежных специальностей, принимающих непосредственное участие в лечении пациентов с НАЖБП.

*С искренним уважением,
авторы*

Список сокращений

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

МС – метаболический синдром

ТМАО – триметиламин-N-оксид

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИЛ-10 – интерлейкин-10

ИЛ-12 – интерлейкин-12

ИЛ-1 β – интерлейкин-1 β

ИЛ-8 – интерлейкин-8

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

ЛПС – липополисахарид

ММП – матриксные металлопротеиназы

НАСГ – неалкогольный стеатогепатит

НКТ – естественные киллерные Т-клетки

НЭЖК – неэстерифицированные жирные кислоты

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СД2 – сахарный диабет 2-го типа

СИБР – синдром избыточного бактериального роста в кишечнике

ТИМП – тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ

УДХК – урсодезоксихолевая кислота

ФНО α – фактор некроза опухоли альфа

FGF15 – фактор роста фибробластов 15

Fiaf – индуцированный голодом жировой фактор

FXR – рецептор фарнезоида X

HbA1c – гликированный гемоглобин

НОМА-IR – индекс резистентности к инсулину

LPL – липопротеиновая липаза

TLR – Toll-like рецепторы

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой довольно серьезную проблему современной системы здравоохранения. Признаки НАЖБП очень часто обнаруживаются во время проведения диагностических ультразвуковых исследований. Хотя возможные этиологические факторы заболевания довольно подробно описаны, конкретная и ведущая причина заболевания остается неопределенной.

На протяжении многих лет для описания НАЖБП использовались различные термины, такие как псевдоалкогольный гепатит, подобный алкогольному, стеатонекроз и диабетический гепатит, а совсем недавно появились новые аббревиатуры, такие как BASH (как алкогольное, так и безалкогольное заболевание печени), DASH (связанный с лекарственными средствами стеатогепатит), CASH (связанный с приемом химиотерапии стеатогепатит) и PASH (ассоциированный с PNPLA3 стеатогепатит) для разграничения различных этиологических факторов стеатогепатита (Bellentani S., 2017).

Распространенность НАЖБП растет просто галопирующими темпами, и встречается данное заболевание у 80-90% людей с ожирением, у 30-50% пациентов с сахарным диабетом и у около 90% пациентов с гиперлипидемией (Ахмедов В.А., Гаус О.В., 2019).

Многочисленными работами последних лет убедительно показано, что метаболические нарушения в организме человека носят системный характер (Silva H.A. et al., 2015; Ахмедов В.А., Меликов Т.И., 2019). В настоящее время доказана и не подвергается сомнению связь МС с артериальной гипертензией, абдоминальным типом ожирения, атерогенной дислипидемией, нарушениями углеводного обмена (вплоть до развития сахарного диабета), гиперурикемией и/или подагрой (Ахмедов В.А., 2018).

В настоящее время убедительно доказано, что именно инсулинорезистентность (ИР), развивающаяся на фоне ожирения, запускает весь патогенетический каскад развития заболеваний, входящих в метаболический синдром (Srikanthan K. et al.). При этом подчеркивается, что важен не столько сам факт наличия ожирения,

сколько характер его распределения. В большей степени ассоциирована с ИР висцеральная жировая ткань, в то время как подкожный жир метаболически оказывается относительно нейтральным (Srikanthan K. et al.).

Патофизиологической основой ИР при избыточной массе тела является уменьшение числа рецепторов к инсулину на поверхности жировых клеток (Boucher J., Kleinridders A., Kahn C. R., 2014).

Кроме того, выделены ряд генов, которые отвечают за наследственную предрасположенность к ИР. К ним относятся: ген $\beta 2$ -адренорецепторов (полиморфизм Gln27Glu $\beta 2$ -AR), ген $\beta 3$ -адренорецепторов (полиморфизм Trp64Arg $\beta 3$ -AR), ген субстрата инсулинового рецептора-1 (полиморфизм rs2943641 IRS-1), ген гормоночувствительной липазы (полиморфизм LIPE-60C>G HCL), ген разобщающего протеина-1 (полиморфизм 3826A/G UCP-1), ген гликогенсинтетазы (полиморфизм M416V GYS), ген рецептора меланокортина-4 (полиморфизм rs12970134 MC4R) (Ахмедов В.А., Меликов Т.И., 2019).

Учитывая значительную частоту выявления патологии печени у больных с МС, эксперты Национального института здоровья США и Американской ассоциации клинических эндокринологов в 2006 году официально дополнили критерии МС наличием неалкогольной жировой болезни печени (Tarantino G., Finelli C., 2013), а печеночный атерогенез позже признали одним из главных факторов риска развития сердечно-сосудистых катастроф (Ахмедов В.А., 2018). Установлено, что у пациентов с НАЖБП распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и смертность от них выше, чем у больных, не имеющих ее, вне зависимости от наличия других традиционных факторов риска (Rinella M. E., 2015). Доказана связь повышенного систолического артериального давления, регистрируемого в ранние утренние часы, с наличием НАЖБП у пациентов с избыточной массой тела или ожирением (Michopoulos S. et al., 2016).

Патогенез НАЖБП представляет собой сложный многофакторный и до конца не изученный процесс. Абдоминальное ожирение и связанная с ним ИР запускают избыточное отложение триглицеридов в клетках печени (Jiang Z.G. et al., 2016). Висцеральная жирово-

вая ткань, по сравнению с подкожной жировой тканью, богаче иннервирована, имеет более широкую сеть капилляров и непосредственно сообщается с системой воротной вены. Висцеральные адипоциты имеют более высокую плотность β -адренорецепторов (особенно $\beta 3$ -типа), рецепторов к андрогенам, кортикостероидам и обладают низкой плотностью $\alpha 2$ -адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Все это определяет низкую чувствительность висцеральной жировой ткани к антилиполитическому действию инсулина и высокую – к липолитическому действию катехоламинов (Andrade L.J., 2014). При этом в адипоцитах сальника и брыжейки происходит усиленный распад триглицеридов до свободных (неэстерифицированных) жирных кислот (НЭЖК), которые попадают прямо в печень по типу облегченной диффузии через портальную вену (Speliotos E.K. et al., 2010). НЭЖК стимулируют секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы, уменьшают его печеночный клиренс и ухудшают чувствительность периферических тканей к инсулину, что приводит к прогрессированию гиперинсулинемии (Haas J.T., Francque S., Staels B., 2016). Избыточное поступление НЭЖК в гепатоциты приводит к усилению синтеза триглицеридов *de novo*, большая часть из которых связывается с апопротеинами и в виде липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) выделяется в кровь (Andrade L.J. et al., 2014). Часть НЭЖК вовлекается в глюконеогенез, в результате чего в печени синтезируется избыточное количество глюкозы и тормозится захват и разрушение инсулина гепатоцитами. Все это способствует поддержанию гиперинсулинемии и развитию ИР на уровне печеночной ткани (Wang P.X. et al., 2016).

В последние годы все больше внимания стало уделяться участию кишечной микробиоты в механизмах формирования НАЖБП.

По оценкам, в организме человека существует 10-100 триллионов микробов, и большинство из них находится в кишечнике, особенно в толстой кишке, достигая максимального количества до ~10¹⁴ и массой до 1,5 кг (Neish A.S., 2009).

Несмотря на широкое микробное разнообразие, в кишечнике преобладают только 4 бактериальных типа: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria и Proteobacteria, причем Firmicutes и Bacteroidetes

составляют ~90% всей микробиоты кишечника. Состав микробиоты кишечника различен у разных людей, а соотношение Firmicutes и Bacteroidetes связано с предрасположенностью к заболеваниям (Clemente J.C. et al., 2012).

Нормальная кишечная микробиота может производить множество веществ, которые обеспечивают пользу для здоровья хозяина посредством регуляции иммунитета и гомеостаза. Кроме того, кишечная микробиота осуществляет совместно с иммунной системой регуляцию ряда метаболических путей. Накопленные данные свидетельствуют о том, что кишечная микробиота взаимодействует с печенью по так называемой оси «печень – кишечник», и в этом процессе участвуют определенные специфические метаболиты, включая желчные кислоты, липополисахариды и короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). Липидный и углеводный обмены с участием нескольких типов бактерий могут быть сопряжены с энергетическим обменом, связанным с ожирением. Таким образом, нарушения энергетического обмена, включая гиперлипидемию, атеросклероз, сахарный диабет и воспаление, могут регулироваться микробиотой кишечника и их метаболитами (Li X., Li C., 2018).

Глава 1. Патогенез развития НАЖБП с позиций изменений микробного состава кишечника

Хотя в кишечнике существует огромное количество микробиоты, пропорция и количество каждого вида относительно стабильны в нормальных условиях. Изменения во внутренней и внешней среде хозяина, которые могут включать диету, употребление алкоголя, антибиотиков и генетические факторы, могут влиять на стабильность микробиоты кишечника, приводя к дисбиозу. Появляющиеся данные указывают на то, что дисбиоз кишечной микробиоты играет значительную роль в патогенезе заболеваний печени у человека, особенно при НАЖБП и связанных с ней метаболических нарушениях.

1.1. Ось «кишечник – печень»

Печень и кишечник происходят из вентральной передней кишечной эндодермы в процессе эмбрионального развития; поэтому существует внутренняя связь между анатомическими и биологическими функциями печени и кишечника (Zorn A.M., Wells J.M., 2009). Анатомически печень и кишечник связаны между собой через портальную вену, и 70-75% кровоснабжения печени поступает из кишечника через портальную вену. В то же время множество бактерий, бактериальных метаболитов и токсинов окружающей среды, которые выводятся из кишечника, могут достигать печени через воротную вену (Baffy G., 2019). В последние годы появляются данные, свидетельствующие о том, что дисфункция оси «кишечник – печень», включая изменение проницаемости слизистой оболочки, бактериальный рост и дисбактериоз кишечника, значительно способствуют развитию и прогрессированию НАЖБП (Clemente M.G. et al., 2016). Таким образом, системная концентрация эндотоксина, повышенная проницаемость кишечного эпителия и уровень эндогенного этанола могут отражать нарушение функции оси «кишечник – печень» при заболеваниях печени. Кроме того, все вышеперечисленные факторы могут спровоцировать выработку каскада цитокинов, активирующих неконтролируемый иммунный ответ и вызывающих высвобождение множества медиаторов воспаления (Miele L. et al., 2009) (таблица 1).

Таблица 1. Ключевые патофизиологические механизмы связи между микробиотой кишечника и НАЖБП

Механизм	Автор, год	Наиболее значимые результаты
Ось «кишечник – печень»	Zorn A.M. (2009)	Анатомические и биологические функции кишечника и печени тесно взаимосвязаны
	Compare D. (2012)	Большая часть крови поступает в печень из желудочно-кишечного тракта через воротную вену, осуществляя транскрипцию различных провоспалительных субстанций, а цитокины в печени индуцируются поступающими из кишечника токсическими веществами

	Clemente M.G. (2016)	Изменение микрофлоры кишечника увеличивает воздействие на печень патоген-ассоциированных молекулярных субстанций и активизирует молекулярные механизмы ответа печени, таким образом способствуя развитию НАЖБП
	Poeta M. (2017)	Общее происхождение желудочно-кишечного тракта и печени из брюшной полости – эндодерма, способствует появлению определения оси «кишечник – печень»
	Baffy G. (2019)	Дисбиоз кишечной микробиоты увеличивает поступление в кишечник бактериальных продуктов с последующим их поступлением в печень и индуцирует провоспалительную реакцию в ткани печени
Синдром избыточного бактериального роста в кишечнике (СИБР)	Rafei R. (2018)	Вздутие живота, диспепсия, водянистая диарея и стеатоз печени могут быть симптомами СИБР, который способствует прогрессированию НАЖБП путем увеличения кишечной проницаемости и абсорбции эндотоксина
	Boulangue C.L. (2016)	СИБР приводит к увеличению абсорбции эндотоксина, приводя к прогрессированию НАЖБП путем повышения уровня провоспалительного цитокина ФНО α
	Ghoshal U.C. (2017)	СИБР слабой степени активности, диагностированный при помощи золотого стандарта диагностики, наблюдался у пациентов с НАСГ
	Shanab A.A. (2011)	СИБР может играть важную роль в формировании НАСГ, путем взаимодействия с TLR4 и индукции экспрессии провоспалительного цитокина ИЛ-8
	Fukunishi S. (2014)	СИБР приводит к эндогенной продукции этанола, которая в свою очередь может ухудшить кишечную функцию и морфологию, таким образом приводя к системному воспалению и формированию резистентности к инсулину

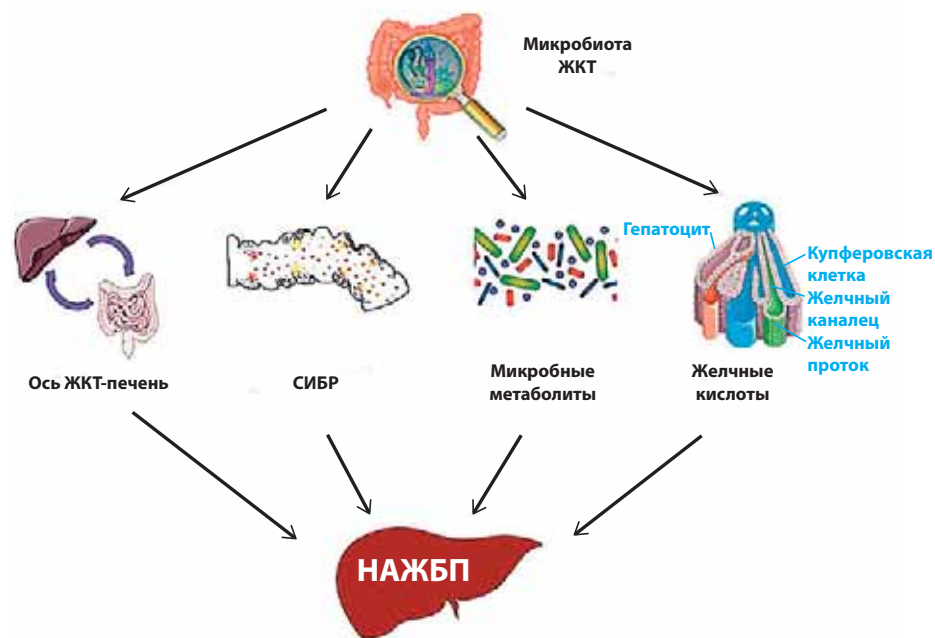
Микробные метаболиты	D'Mello C. (2015)	Метаболиты микробиоты кишечника, включая эндотоксины, активируют воспалительные реакции в печени, когда они не могут быть элиминированы клетками Купфера
	Li F. (2016)	Кишечные бактериальные эндотоксины могут взаимодействовать с рецепторами распознавания, включая TLRs, которые экспрессируются в различных клетках печени, в том числе в макрофагах и клетках Купфера
	Ruiz A.G.(2007)	Повышенные уровни липополисахарид-связывающего протеина в сыворотке крови и избыточная экспрессия провоспалительного цитокина ФНО α наблюдались у пациентов с НАЖБП и НАСГ, при этом более выраженная экспрессия ФНО- α наблюдалась у пациентов с НАСГ
	Liu J. (2014)	Активация сигнального пути TLR4 значительно увеличивает высвобождение ряда воспалительных цитокинов, включая ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-12, участвуя тем самым в развитии и прогрессировании НАЖБП
	Temple J.L. (2016)	Дисрегуляция провоспалительных цитокинов и адипокинов всегда выявляется у больных НАЖБП, что прямо или косвенно, главным образом через сигнальный путь TLR4, приводит к повреждению гепатоцитов. Кроме того, оксидативный стресс и апоптоз гепатоцитов связаны с прогрессированием НАСГ
	Berardis S. (2014)	Антагонисты TLR обладают эффектом подавления воспаления, и поэтому могут рассматриваться как эффективные терапевтические средства для лечения НАСГ
Влияние желчных кислот	Yu Q. (2018)	Разнообразные транспортеры участвуют в циркуляции желчных кислот между печенью и кишечником, способствуя повышению абсорбции жирорастворимых витаминов и регуляции гомеостаза липидов и глюкозы

	Chavez-Talavera O. (2017)	Желчные кислоты регулируют метаболизм и воспаление посредством ядерного рецептора фарнезоида X и рецептора G-белка Takeda 5, которые обладают функцией контроля метаболизма желчных кислот, липидов и углеводов, а также регулируют экспрессию воспалительных генов
	Janssen A.W. (2017)	Ядерный рецептор фарнезоида X способен активировать малый гетеродимер и способствовать снижению экспрессии стероидного регуляторного связывающего белка 1, который является основным регулятором образования новых отложений жировой ткани; ингибирование ядерного рецептора фарнезоида X приводит к нарушению липидного обмена и развитию НАЖБП
	Zhang L. (2016)	Генетически обусловленное ожирение, ИР и НАЖБП могут быть профилактированы или подвергаться регрессу назначением глицин- β -мурихоловой кислоты, кишечного антагониста ядерного рецептора фарнезоида X, который обладает способностью изменять бактериальный состав кишечника
	Sepe V. (2018)	Ядерный рецептор фарнезоида X был идентифицирован как перспективная фармакологическая мишень для лечения пациентов с НАЖБП, учитывая его значительную роль в гомеостазе желчных кислот, глюкозы и липидов

В настоящее время доказано, что нормальная микробиота кишечника способствует уменьшению экспрессии индуцированного голодом жирового фактора (Fiaf), который является в свою очередь супрессором липопротеиновой липазы (LPL) – ключевого регулятора высвобождения жирных кислот из богатых триглицеридами липопротеинов в мышцах, сердце и жировой ткани (Zac-Golab A. et al., 2014). А ведь увеличение клеточного поглощения жирных кислот и накопление триглицеридов индуцируются именно увеличением липопротеиновой липазы адипоцитов (Balmer M.I. et al., 2014) (рисунок 1).

В проведенных исследованиях было показано, что у пациентов с НАЖБП выявляются более высокие титры антител IgG к целому ряду бактерий кишечника, в частности *Escherichia coli* HA116, *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium thermophilum* и *Klebsiella oxytoca* (Luther J. et al., 2015).

Рисунок 1. Ключевые факторы риска развития НАЖБП при нарушении видового состава микробиоты кишечника



1.2. Повышенная проницаемость кишечника

Повышенная проницаемость кишечника в 5 раз более часто встречается у пациентов с НАЖБП в сравнении со здоровыми людьми, при этом риск формирования повышенной проницаемости кишечника у данных пациентов увеличивается более чем в 30 раз при формировании неалкогольного стеатогепатита (Miele L. et al., 2009). Имеется исследование, показавшее, что повышенная кишечная проницаемость ассоциируется с более высокой частотой распространенности метаболического синдрома и повышенным стеатозом печени (Wong V.W. et al., 2015). В имеющемся в литературе проспективном

исследовании, посвященном оценке связи повышенной проницаемости кишечной стенки с формированием патологии печени, были отмечены повышенные уровни LPS-связывающего белка (липополисахарид связывающего белка) у пациентов с НАЖБП по сравнению с теми, у которых не было признаков НАЖБП, тогда как уровни эндотоксина не были повышены ни у одной из обследованных групп (Wong V.W. et al., 2015). Уровни грамотрицательных бактериоидов, представителей рода бактерий *Bacteroidetes*, являющихся возможными источниками продукции эндотоксина, увеличиваются у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом по сравнению с пациентами со стеатозом (Boirsier J. et al., 2017).

Проведенные экспериментальные исследования показали, что кишечная микробиота может привести к ожирению печени посредством взаимодействия с метаболизмом питательных веществ хозяина (Backhed F. et al., 2004). Это становится особенно очевидным при проведении экспериментальных исследований на мышах без кишечной микрофлоры, у которых имелись гораздо меньшие признаки стеатоза печени и не развивалось ожирение при кормлении продуктами диеты в Западном стиле питания (Backhed F. et al., 2007).

Данная особенность может быть связана со способностью кишечной микробиоты расщеплять полисахариды, которые при отсутствии микробиоты кишечника являются неперевариваемыми и неусвояемыми организмом хозяина (Backhed F. et al., 2004). Кроме того, сниженный стеатоз печени у мышей с отсутствием кишечной микробиоты опосредуется нарушением деконъюгации кишечными бактериями желчных кислот в кишечнике, так как известно, что желчные кислоты через рецептор фарнезоида X (FXR) стимулируют формирование НАЖБП (Jiang C. et al., 2015). У мышей без кишечной микробиоты сигнализация FXR нарушается увеличением тауро-конъюгированной β -мурихоловой кислоты в просвете кишечника, так как эта конъюгированная желчная кислота действует как антагонист FXR (Sayin D.I. et al., 2013). Снижение массы тела у мышей без кишечной микробиоты также может быть объяснено более высокими уровнями ангиопоэтинподобного белка 4, также известного как вызванный голодом фактор жировой ткани в эпителиальных клетках кишечника (Backhed F. et al., 2004).

Дополнительным объяснением снижения массы тела у экспериментальных животных без кишечной микрофлоры может служить фагоцитарный жировой фактор, который нарушает хранение жира в адипоцитах, мышцах и клетках сердца путем ингибирования липопротеиновой липазы (Kersten S. et al., 2000). Кроме того, у мышей без кишечной микробиоты значительно реже встречался стеатоз печени из-за большего количества холина, доступного для хозяина без наличия бактерий в кишечнике. У людей представители фирмикутов и протеобактерий (в частности *Anaerococcus hydalis*, *Clostridium asparagiforme*, *Clostridium hathewayi*, *Clostridium sporogenes*, *Escherichia fergusonii*, *Proteus penneri*, *Providencia rettgeri* и *Edwardsiella tarda*) могут метаболизировать холин до триметиламина (Romano K.A. et al., 2015).

Высокая метаболическая активность бактерий может приводить к дефициту холина у хозяина, что в свою очередь приводит к стеатозу печени, так как печень не может выделять липопротеины очень низкой плотности без мембранного компонента фосфатидилхолина (Dumas M.E. et al., 2016). Триметиламин, который также образуется вследствие бактериального метаболизма L-карнитина, может быть метаболизирован печенью хозяина, главным образом флавин-монооксигеназой-3 в триметиламин-N-оксид (ТМАО) (Bennett V.J. et al., 2013; Koeth R.A. et al., 2013). В настоящее время доказано, что уровень ТМАО в плазме связан с тяжестью НАЖБП у людей (Chen Y.M. et al., 2016), а также с повышенным риском формирования сердечно-сосудистых заболеваний (Tang W.H., Hazen S.I., 2017).

Проведенные исследования показали, что микробиота кишечника высвобождает молекулярно-ассоциированные компоненты, которые являются лигандами Toll-like рецепторов (TLR) (Takaki A. et al., 2013). В настоящее время доказано, что у людей TLR2, TLR4 и TLR9 участвуют в патогенезе неалкогольного стеатогепатита (Valentini M. et al., 2014).

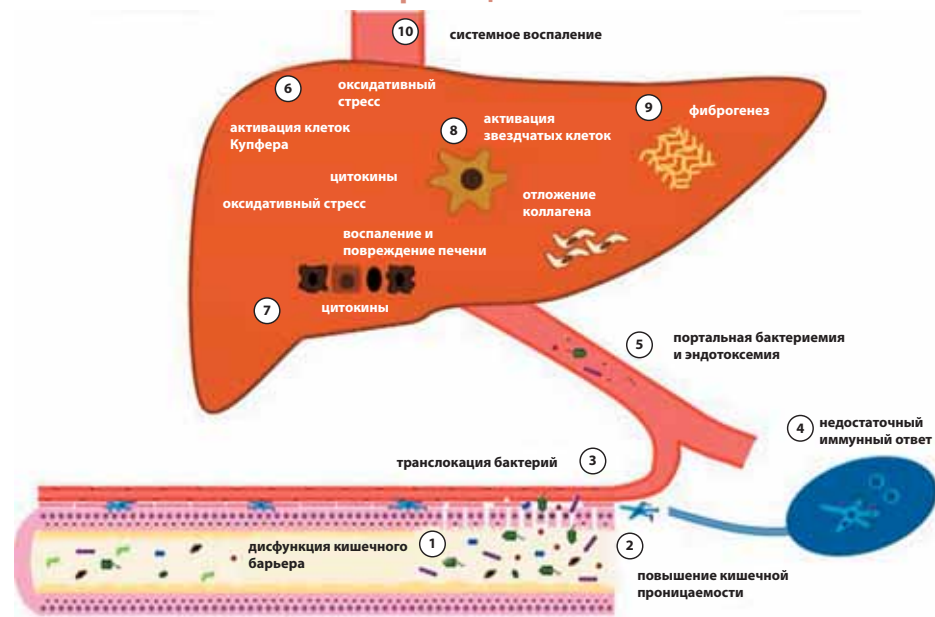
Микробиота кишечника и выделяемые ей эндотоксины участвуют в механизме развития ИР через сигналы TLR, в частности через взаимодействие между липополисахаридом (ЛПС) и его лигандом TLR4, локализованным на поверхностях моноцитов, тучных клеток,

В-клеток и эпителия кишечника с системой CD14 с дифференцированием моноцитов (Kim J.J. et al., 2010).

Липополисахариды, которые продуцируются кишечными грамотрицательными бактериями, представляют собой комплекс полисахаридов и липидов. ЛПС являются активным компонентом эндотоксина и при выделении этими бактериями связываются с липополисахаридсвязывающим белком, CD14 и TLR4 и далее мигрируют в кишечные сосуды (Neal M.D. et al., 2006). Прием продуктов с высоким содержанием жиров стимулирует выработку микробиотой ЛПС, которые далее транспортируются хиломикронами (Wang Y. et al., 2009). Транслокации ЛПС во внекишечные ткани способствует снижение количества белков жесткой связи (ZO-1 и окклюдина), что приводит к повышению кишечной проницаемости (Brun P. et al., 2007) (рис. 2). В процессе связывания ЛПС с комплексом липополисахарид-связывающий белок и TLR4, ассоциированном с CD14 на клетках Купфера, запускается внутриклеточный воспалительный каскад, который активирует ядерный фактор каппа (NF-κB) и связанное с ним продуцирование провоспалительных цитокинов, таких как ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-6 (Beutler B. et al., 2003). Данный путь наиболее активно протекает при наличии НАСГ, при котором у пациентов выявляется наибольшая экспрессия гена ФНО-α и высокие уровни липополисахаридов в плазме (Ruiz A.G. et al., 2007). Нарушение кишечного барьера приводит к увеличению проницаемости кишечника, и вредные вещества, такие как ассоциированные с микроорганизмами патологические частицы (MAMPs) и патоген-ассоциированные частицы PAMPs, липополисахариды, микробные ДНК, пептидогликаны и липопептиды, продукты метаболизма, целые бактерии массово доставляются в печень через брыжеечное и портальное кровообращение, запуская системную воспалительную реакцию. Клетки Купфера играют ключевую роль в организации данного воспалительного процесса.

Взаимодействие между патоген-ассоциированными молекулярными частицами и Toll-like рецепторами (TLR) активируют внутриклеточные молекулярные пути – MyD88-зависимый или MyD88-независимый, приводящие к активации NF-κB и экспрессии воспалительных цитокинов (ФНО-α, Ил-1β, ИЛ-6, Ил-12, Ил-18),

Рисунок 2. Последовательные этапы формирования и прогрессирования НАЖБП при дисфункции кишечного барьера и повышении кишечной проницаемости и повышении кишечной проницаемости



хемокинов (CXCL1, CXCL2, CCL2, CCL5, CCL3, CCL4), vasoактивных факторов (оксид азота) и активных форм кислорода (Seki E., Schnabl B., 2012). В дальнейшем происходит рекрутирование системных лейкоцитов, таких как нейтрофилы, CD4+ Т-клетки и моноциты, что запускает стойкий воспалительный процесс в печени с индукцией апоптоза и некроза гепатоцитов. Воспалительные цитокины, а также гибель клеток вызывают активацию и пролиферацию звездчатых клеток печени и развитие фиброза при стимуляции трансформирующего фактора роста- β (Tsuchida T., Friedman S.L., 2017). Под действием провоспалительных цитокинов звездчатые клетки печени повышают экспрессию матриксных металлопротеиназ (ММП). Гиперэкспрессия и гиперактивация ММП приводит в свою очередь к разрушению печеночной ткани (Roderfeld M., 2018). Тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (ТИМП) являются основными модуляторами активности ММП. В то время как снижение уровней ТИМП-1 отмечено при остром поражении печени, при хроническом поражении печени

наблюдается увеличение их экспрессии, что способствует накоплению коллагена и фиброгенезу печени, путем подавления деградации коллагена (Schuppan D. et al., 2001).

TLR4 также может присутствовать в звездчатых клетках печени, которые продуцируют большую часть внеклеточного матрикса, связанного со становлением фибротического процесса в печени на фоне эндотоксемии (Paik Y.H. et al., 2003; Brun P. et al., 2015), при этом звездчатые клетки реагируют на активацию липополисахаридов через TLR4-зависимый путь.

1.3. Окислительный стресс

Окислительный стресс играет решающую роль в развитии поражения печени, когда нарушается баланс с антиоксидантными элементами. Окислительный стресс отвечает за повреждение кишечного барьера, приводя к дисбалансу окислительно-восстановительного состояния в кишечнике, что сопровождается ИР, а также вызывает гипоперфузию слизистой оболочки кишки. Последующая гипоксия усиливает активность ксантиноксидазы, что приводит к повышенному окислительному повреждению ткани печени (Casas-Grajales S., Muriel P., 2015).

В отношении повреждения печени и кишечника существуют некоторые защитные механизмы. Противовоспалительный цитокин ИЛ-10 характеризуется защитными эффектами по отношению к слизистой оболочке кишечника и печени. На кишечном уровне высвобождение ИЛ-10 макрофагами модулирует врожденную иммунную активацию, предотвращая чрезмерную патологическую реакцию и последующее повреждение тканей (Krause P. et al., 2015). Следовательно, адекватные уровни ИЛ-10 улучшают целостность кишечного барьера, что приводит к снижению уровня эндотоксина (Gómez-Hurtado I. et al., 2014). В ткани печени ИЛ-10 уменьшает воспаление и фиброз, подавляя избыточную активность клеток Купфера (Thompson K. et al., 1998). Аналогичным влиянием на фиброгенетические механизмы в печени обладают НК-клетки, которые осуществляют иммуносупрессивную активность, убивая рано активированные и стареющие звездчатые клетки печени, тем самым ограничивая фиброгенез (Krizhanovsky V. et al., 2008).

Негативное влияние ЛПС распространяется не только на печень, но и на повышение сердечно-сосудистого риска у пациентов с НАЖБП. «Метаболическая эндотоксемия», вызванная воздействием ЛПС, сопровождается формированием системного воспаления с повышенным сердечно-сосудистым риском (Arrovo-Espliguero R. et al., 2004; Ахмедов В.А., 2018), так как связывание TLR4 с помощью ЛПС и активация иммунного ответа вызывают высвобождение провоспалительных молекул, которые индуцируют эндотелиальную дисфункцию, окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), тромбогенез, образование и разрыв атеросклеротической бляшки (Curtis L.K., Tobias P.S., 2009).

Дополнительным фактором влияния микробиоты кишечника на формирование НАЖБП является синтез микробиотой эндогенного алкоголя. Микробиота кишечника производит эндогенный этанол, способствующий морфологическому и функциональному изменению в клетках, составляющих кишечный барьер, что закономерно благоприятствует транзиту эндотоксинов в сосуды кишечника (Purohit V. et al., 2008). Этанол и его продукты метаболизма (ацетальдегид и ацетат) (Setshedi M. et al., 2010) индуцируют образование активных форм кислорода звездчатыми клетками и клетками Купфера (Su G.L., 2002). Совместно с липополисахаридом активные формы кислорода способствуют увеличению экспрессии гена TLR4 (Gushot Y. et al., 2006). Кроме того, ацетат также является субстратом для синтеза жирных кислот, и поэтому стеатоз, повышенный уровень свободных жирных кислот и продукция активных форм кислорода, вызванная митохондриальной дисфункцией, приводят к увеличению синтеза провоспалительных цитокинов и в конечном итоге к повреждению печеночной ткани (Nassir F., Ibdah J.A., 2014).

Дополнительным фактором риска прогрессирования НАЖБП является гиперинсулинемия, приводящая к блокированию митохондриального окисления жирных кислот, которые начинают активно накапливаться и затем частично метаболизируются путем пероксидации липидов (Fritz R. et al., 2007) и микросомами, с последующим синтезом активных форм кислорода и началом перекисного окисления липидов. В результате данного процесса идет активное

образование продуктов, таких как малоновый диальдегид (Rolo A.P. et al., 2012), имеющий более длительный период полураспада, чем активные формы кислорода, и может создавать системный окислительный стресс, что служит ключевым фактором развития неалкогольного стеатогепатита.

Недавно проведенные исследования показали, что кишечная микробиота способствует регуляции метаболизма основного внутриклеточного антиоксиданта глутатиона в организме хозяина (Mardinoglu A. et al., 2015). Исходя из этого, более низкие уровни глутатиона могут способствовать формированию окислительного стресса (Morgan B. et al., 2013). Существует гипотеза, что глицин, необходимый для синтеза глутатиона, активно потребляется микробиотой в тонкой кишке, в результате чего может создаваться дефицит глутатиона, что открывает перспективы производства принципиально новых пробиотиков, содержащих глицин и/или увеличивающих синтез глутатиона в кишечнике (Davila A.M. et al., 2013).

Глава 2. Влияние изменений видового состава кишечной микробиоты на формирование НАЖБП

В настоящее время в современной литературе немалое внимание уделяется видовому составу микробиоты кишечника и влиянию изменений видового состава на формирования НАЖБП. Первое найденное исследование, посвященное данному вопросу, было опубликовано Zhu L. et al. в 2013 году (Zhu L. et al., 2013). В данном исследовании проводилось пиросеквенирование 16S рПНК у трех групп детей: с ожирением (с наличием и без стеатогепатита) и группы контроля. Оценка состава микробиоты показала значительную разницу в преобладаниях типа, семейства и рода бактерий между тучными детьми и здоровыми из группы контроля. Наблюдаемая разница между группами с ожирением с и без наличия НАСГ были меньше, и различия были замечены только среди таксонов, распространенных в количестве более 1% в каждой группе: типе протеобактерий, семействе Enterobacteriaceae и роде

Escherichia. При анализе содержания фирмикутов и бактериоидов было отмечено, что у 2 групп пациентов с ожирением отмечалось значительное увеличение количества бактериоидов и снижение фирмикутов в сравнении со здоровыми детьми из группы контроля. Актинобактерии обнаруживались значительно реже у детей с НАСГ по сравнению со здоровыми детьми. В этом исследовании также оценивали уровень этанола в сыворотке крови, при этом у здоровых детей и тучных без стеатогепатита показатели были сопоставимы и не выходили за рамки нормальных значений, в то время как отмечалось значительное увеличение содержания этанола у тех, у кого был стеатогепатит (Zhu L. et al., 2013). Следовательно, данное исследование подтвердило негативное влияние бактерий, синтезирующих алкоголь в формировании НАСГ, принимая во внимание роль алкоголя в окислительном стрессе и воспалении в ткани печени. Аналогичные результаты были получены и в другой работе. В исследовании Michael et al., 2015 оценивался состав фекальной микробиоты детей с НАЖБП и проводилось его сравнение со здоровой контрольной группой с нормальной массой тела. В данном исследовании было отмечено, что образцы кала от детей с НАЖБП имели значительно большее количество гамма-протеобактерий и превоцеллы. Кроме того, в данном исследовании также оценивался уровень этанола в сыворотке крови. По результатам было отмечено, что содержание этанола в сыворотке крови в группе детей с НАЖБП было значительно повышено, что связано с преобладанием у них гамма-протеобактерий и превоцеллы в кале, продуцирующих алкоголь.

В другом исследовании (Wong V.W. et al., 2013) использовали пиросеквенирование 16S рНК для обнаружения различия в составе фекальной микробиоты здоровых людей и пациентов с НАСГ. По результатам данного исследования, бактериоиды были наиболее распространенным типом бактерий в обеих группах, за ними следовали фирмикуты, которые присутствовали в большем количестве у здоровых людей по сравнению с пациентами с НАСГ (30,3% и 22,3% соответственно, $P = 0,029$).

В исследовании Raman M. et al., 2013, с использованием метода multitag пиросеквенирования проведено сравнение разли-

чий в составе фекальной микробиоты у здоровых лиц и лиц с НАЖБП. Пациенты с НАЖБП имели более высокое содержание количества лактобацилл и некоторых представителей Firmicutes (*Lachnospiraceae*, *Dorea*, *Robinsoniella* и *Roseburia*) в сравнении со здоровыми лицами. При этом другие представители Firmicutes (*Ruminococcaceae* и *Oscillibacter*) встречались у пациентов с НАЖБП в значительно меньших количествах. Также в данной работе оценивались фекальные летучие органические вещества с использованием метода газовой хроматографии-масс-спектрометрии. По результатам было выявлено, что двенадцать фекальных летучих органических веществ (таких как кетоны, фураны, альдегиды) были значительно снижены, а 18 (такие как алифатические эфиры этановой, пропановой кислот, бутановая, пентановая кислоты) были значительно увеличены у пациентов с НАЖБП.

В другом исследовании, проведенном Mouzaki M. et al., 2013, состав фекальной микробиоты был проанализирован с использованием количественной ПЦР в реальном времени у трех групп: здоровые лица, с НАЖБП и с НАСГ. По результатам было отмечено, что у пациентов с НАСГ было значительно уменьшено количество бактериоидов ($P = 0,006$) и более повышено содержание *Clostridium coccoides* ($P = 0,04$) по сравнению с другими двумя группами. При проведении оценки других факторов риска, таких как индекс массы тела (ИМТ), калорийность, жирность рациона и потребление углеводов, не показало никаких существенных результатов, за исключением обратной зависимости между потреблением калорий и количеством бактериоидов у пациентов с НАЖБП ($P = 0,038$). На основании данного исследования был сделан вывод, что роль бактериоидов в патогенезе НАСГ не зависит от индекса массы тела и диеты, которой придерживаются пациенты.

По результатам другой работы (Yuan J. et al., 2014) оценивалось содержание граммотрицательных бактерий у трех групп, включающих пациентов с диагнозом НАСГ, ожирением с нормальной печенью, и здоровыми лицами из группы контроля, с применением метода пиросеквенирования 16S рНК. У лиц с ожирением и пациентов с НАСГ было выявлено значительно большее количество граммотрицательных бактерий, присутствующих в фекальных

образцах по сравнению с группой контроля (54,5%, 55,7% и 29,7% соответственно, $P = 0,0019$). Это было связано с увеличением грам-отрицательных бактериоидов, протеобактерий и снижением содержания грамположительных фирмикутов и актинобактерий. Также в этой работе оценивалось содержание сывороточных эндотоксинов, принимая во внимание то, что грамотрицательные бактерии являются их основным источником синтеза. Эндотоксемия была значительно выше у лиц с ожирением и пациентов с НАЖБП ($P = 0,029$), при этом не было отмечено корреляции между числом грамотрицательных бактерий и уровнем эндотоксина у лиц с ожирением, а в группе с НАЖБП не было выявлено корреляции между тяжестью заболевания и уровнем эндотоксина в сыворотке.

Еще в одном исследовании с использованием 16S рРНК Illumina секвенирования проводилась оценка фекальной микробиоты у здоровых людей и пациентов с НАЖБП. В данной работе также были выявлены изменения по количеству Firmicutes и Bacteroidetes, при этом в таксонах, присутствующих в количествах, превышающих 1% среди различных образцов, Alistipes и Prevotella чаще встречались у здоровых людей, в то время как Escherichia, Anaerobacter, Lactobacillus и Streptococcus были увеличены у лиц с НАЖБП. Кроме того, число лимфоцитов CD4+ и CD8+ снижалось при одновременном увеличении уровня провоспалительных цитокинов – ФНО- α , ИЛ6 и ИФН- γ в группе пациентов с НАЖБП. При оценке состояния слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки с использованием электронной микроскопии было показано, что ее слизистая была более целостной у здоровых людей, в то время как у пациентов с НАЖБП нарушения были выявлены в состоянии микроворсинок и отмечены большие промежутки между клетками, что подтверждает гипотезу о том, что пациенты с НАЖБП имеют ослабление кишечной барьерной функции и формирование «дырявой кишки» (Jiang W. et al., 2015).

В другом проведенном исследовании (Wang B. et al., 2016) также отметили рост на 20% в содержании бактериоидов ($P = 0,005$) и 24% кратное снижение фирмикутов ($P = 0,002$) в составе фекальной микробиоты больных НАЖБП по сравнению со здоровыми людьми. Грамотрицательные бактерии присутствовали также в больших

количествах у пациентов с НАЖБП ($P = 0,008$). При этом известно, что наличие бактериоидов в кишечнике сильно коррелирует с увеличением других факторов, таких как рафиноза и холин, и снижением содержания КЦЖК, что является важным звеном в патогенезе НАСГ.

В работе Ozkul C. et al., 2017, изучался состав микробиоты у пациентов с НАСГ и здоровых лиц. По результатам данного исследования было выявлено значительное увеличение содержания энтеробактерий ($P < 0,001$) и значительное снижение Akkermansia muciniphila ($P = 0,003$) и Bacteroides ($P = 0,001$) у больных НАСГ. При этом у пациентов с фиброзом печени ≥ 2 баллов отмечалось достоверно более высокое количество энтеробактерий ($P < 0,001$) по сравнению с теми, у кого показатели фиброза были 0-1. Положительная корреляция была отмечена между ИМТ и количеством энтеробактерий ($P = 0,021$). L. ruminis была самой распространенной лактобациллой у обеих групп (44,6% у пациентов и 50,0% в контроле). Кроме того, у больных НАСГ отмечалось значительное увеличение сывороточного эндотоксина и высокочувствительного С-реактивного белка.

В исследовании Sobhonslidsuk A. et al., 2018, при проведении оценки микробиоты у пациентов с НАСГ отмечено более выраженное преобладание бактериоидов по сравнению со здоровыми лицами из группы контроля ($P = 0,002$). Содержания фирмикутов было снижено у пациентов с НАСГ преимущественно за счет Ruminococcus. Как и ожидалось, соотношение уровней бактериоидов к Firmicutes также было значительно увеличено у пациентов с НАСГ по сравнению со здоровым контролем ($P = 0,005$).

В исследовании Yan J. et al., 2018, были изучены количественные различия в содержании Eubacterium rectale, Bacteroides thetaiotaomicron, лактобацилл и бифидобактерий у больных НАЖБП и СД 2-го типа, пациентов с НАЖБП с нормальным уровнем глюкозы и здоровых лиц из группы контроля. Содержание Eubacterium rectale и Lactobacillus было значительно больше у пациентов с НАЖБП, страдающих сахарным диабетом, по сравнению с теми, кто имел нормальный метаболизм глюкозы, и здоровыми лицами, в то время как содержание Bacteroides

thetaitaomicron было меньше у этих пациентов. По сравнению со здоровыми лицами группы контроля, содержание бифидобактерий также значительно снижалось у пациентов с НАЖБП в сочетании с сахарным диабетом. Кроме того, количество бифидобактерий у пациентов с НАЖБП и нормальным метаболизмом глюкозы также значительно снижалось в сравнении с представителями контрольной группы – здоровых лиц ($P = 0,00$). Согласно результатам данного исследования, становится очевидно, что метаболизм глюкозы также влияет на состав микробиоты у лиц с НАЖБП.

Степень тяжести НАЖБП/НАСГ по отношению к содержанию кишечной микробиоты оценивалось в работе Boursier J. et al., 2016. У пациентов с НАСГ содержание *Bacteroides* и *Ruminococcus* было значительно увеличено, в то время как уровни *Prevotella* были уменьшены. В результатах этого исследования также была выявлена взаимосвязь между количеством бактериоидов и НАСГ, независимо от других важных факторов, таких как ИМТ, артериальное давление, диабет и метаболические нарушения. При сравнении степени фиброза в печени в баллах и содержании бактериоидов, *Prevotella* и *Ruminococcus* было отмечено, что лица с фиброзом ≥ 2 имели большее количество бактериоидов и *Ruminococcus* и меньшее *Prevotella* по сравнению с теми, у кого были более низкие показатели степени фиброза в печени.

Аналогичные результаты были получены в исследовании Loomba R. et al., 2017, в котором изучался состав микробиома кишечника с использованием секвенирования ДНК, извлеченной из образцов кала 86 пациентов с гистологически верифицированной НАЖБП. При этом было отмечено, что содержание Firmicutes было выше при легкой/умеренной НАЖБП (стадия 0-2 фиброза), в то время как протеобактерии увеличивались у лиц с выраженным фиброзом (стадия 3 или 4 фиброза). На видовом уровне содержание *Ruminococcus obeum* и *Eubacterium rectale* было значительно ниже в запущенных случаях фиброза. Также была выявлена тенденция увеличения содержания кишечной палочки при прогрессирующем фиброзе и показано, что значительное увеличение *E. coli* происходит с началом формирования фиброзных изменений в печени и может способствовать развитию портальной гипертензии.

В исследовании Shen F. et al., 2017, проводилось сравнение состава микробиоты в группе больных НАЖБП и здоровых лиц из группы контроля. Было отмечено, что микробное разнообразие было меньше у пациентов с НАЖБП по сравнению со здоровыми лицами. У пациентов с НАЖБП чаще встречались протеобактерии (13,5%) и фузобактерий (2,76%). Кроме того, представители Erysipelotrichaceae, Lachnospiraceae, Enterobacteriaceae, Streptococcaceae и Blautia чаще встречались в группе пациентов с НАЖБП. Представители *Prevotella* также чаще встречались у пациентов с НАЖБП ($P < 0,01$) при этом бактериоиды чаще выявлялись у здоровых людей ($P = 0,01$).

В исследовании, проведенном Da Silva H.E. et al., 2018, оценивалась взаимосвязь между составом микробиоты и НАЖБП. При проведении оценки состава бактерий было выявлено, что представители Firmicutes и Bacteroidetes реже встречались в группе пациентов с НАЖБП, а род *Lactobacillus* чаще встречались у здоровых людей. В то время как *Ruminococcus*, *Coprococcus* и *Faecalibacterium prausnitzii* существенно не отличались среди пациентов с НАЖБП и НАСГ, их количественное содержание было снижено в обеих группах по сравнению со здоровыми лицами из группы контроля. Кроме того, в этом исследовании было показано, что у пациентов с НАЖБП концентрация пропионата, изобутировой кислоты, а также содержание в сыворотке крови 2-гидроксибутирата и L-молочной кислоты было выше, чем в группе контроля.

Снижение количества и метаболической активности бутират-продуцирующих бактерий *Faecalibacterium*, *Anaerospobacter*, *Coprococcus* и *Ruminococcus* также продемонстрировано в целом ряде исследований (Zhu L., 2013; Raman M., 2013; Wong V.W., 2013). Бутират-продуценты обладают противовоспалительной активностью, с связи чем авторы сделали вывод, что низкая численность данных бактерий может способствовать хроническому воспалению, которое связано с патогенезом НАЖБП.

Сводные данные исследований, посвященных изучению микробиоты при НАЖБП, представлены в таблице 2.

Таблица 2. Изменения микробиоты кишечника, ассоциированные с НАЖБП (Hiroshi Fukui, 2019)

Phylum	Class	Order	Family	Genus
Firmicutes ↓↑	Bacilli	Lactobacilales	Lactobacillaceae ↑	Lactobacillus ↑
			Streptococcaceae ↑	Streptococcus ↑
		Erysipelotrichales	Erysipelotrichaceae ↑	Anaerobacter ↑
	Clostridia ↓	Clostridiales ↓	Clostridiaceae	Anaerosporebacter ↓
			Eubacteriaceae	Anaerobacter ↑
			Ruminococcaceae ↓	Clostridium (Cluster XI ↑, C. leptum ↓) Eubacterium (E. rectale ↓) Ruminococcus ↓↑ (R. obeum CA9:39 ↓ R. obeum ↓) Faecalibacterium ↓ (F. prausnitzii ↓) Oscillospira ↓ Oscillibacter ↓
			Oscillospiraceae	Dorea ↑↓
			Lachnospiraceae ↑↓	Roseburia ↑↓ Robinsoniella ↑ Anaerostipes ↓ Blautia ↑↓ Coprococcus ↓
			Incertae Sedis Family XI ↑	Peptoniphilus ↑
			Unclassified	Anaerococcus ↑
	Negativicutes	Selenomonadales	Veillonellaceae	Flavonifracter ↓ Allisonella ↑
			Acidaminococcaceae	Phascolarctobacterium ↑
Lentisphaerae ↓				
Actinobacteria ↓↑	Actinobacteria	Actinomycetales	Propionibacteriaceae	Propionibacterium (P. acnes ↑)
Fusobacteria ↑				
Verrucomicrobia	Verrucomicrobiae	Verrucomicrobiales	Verrucomicrobiaceae	Akkermansia (A. muciniphila ↓)
Bacteroidetes ↓↑	Bacteroidia	Bacteroidales	Bacteroidaceae ↓	Bacteroides ↓
			Porphyromonadaceae ↑↓	Parabacteroides ↑↓
			Prevotellaceae ↑	Odoribacter ↓ Prevotella ↑↓
			Rikenellaceae ↓	Alistipes ↓
Proteobacteria ↑	γ-proteobacteria	Aeromonadales ↑	Succinivibrionaceae ↑	
		Enterobacteriales	Enterobacteriaceae ↑	Escherichia ↑ Shigella ↑
	α-proteobacteria	Rhizobiales	Bradyrhizobiaceae	Bradyrhizobium ↑
		Rhodobacterales	Rhodobacteraceae	Rhodobacter ↑
	δ-proteobacteria	Desulfovibrionales	Desulfovibrionaceae	Biophila ↑

Имеются исследования, показавшие, что назначение даже обычных пробиотиков, в частности бифидобактерий, способно снизить показатель активности НАЖБП за счет сокращения воздействия на печень продуктов метаболизма в кишечнике, таких как липополисахариды, а также за счет снижения выработки провоспалитель-

ных цитокинов в печени и последующего окислительного стресса (Brunt E.M. et al., 2011; Malaguarnera M. et al., 2012). Назначение пробиотика *Bifidobacterium longum* значительно способствовало снижению уровня эндотоксинов, тем самым содействуя уменьшению гепатоцеллюлярного повреждения, паренхиматозного воспаления и, как следствие, снижению активности НАСГ (Malaguarnera M. et al., 2012).

Имеется следующее объяснение способности бифидобактерий улучшать течение НАЖБП, полученное на основе экспериментальных исследований. На фоне приема бифидобактерий происходит увеличение синтеза в ткани печени сиртрулина 1α (SIRT1-α), который, в свою очередь, регулирует экспрессию рецептора пролифераторов пероксида α (PPAR-α) и снижает уровень связывания регулятора фактора транскрипции SREBP-1c, тем самым предотвращая прогрессирование НАЖБП (Ren T. et al., 2014).

Относительно применения лактобацилл как компонента терапии НАЖБП данные несколько противоречивы. В недавно проведенном исследовании было отмечено увеличение *Lactobacillus* spp. у пациентов с НАЖБП и НАСГ по сравнению с группой контроля (Nobili V. et al., 2018). Эти данные контрастируют с результатами ранее проведенных экспериментальных исследований, демонстрирующих, что введение пробиотика на основе *L. johnsonii* мышам, которых кормили продуктами с высоким содержанием жиров, позволяло предотвратить формирования НАЖБП (Ren T. et al., 2014). Данная пробиотическая добавка способствовала увеличению лактобацилл и уменьшению количества бактерий из семейства *Enterobacteriaceae* в кишечнике, обеспечивая защиту кишечника. Более того, было также отмечено уменьшение проницаемости кишечника и уровня липополисахаридов в сыворотке крови, которые обычно изменяются у мышей с индуцированной высококалорийной диетой НАЖБП. Аналогичные исследования продемонстрировали, что введение *L. Paracasei* может предотвратить увеличение проницаемости кишечника в экспериментальной модели НАСГ путем ингибирования провоспалительной реакции Купферовских клеток M1 и активации противовоспалительного ответа Купферовских клеток M2 (Sohn W. et al., 2015). Несоответствие между этими результатами и клиническим исследованием

(Nobili V. et al., 2018) может быть обусловлено специфической активностью лактобактерий у экспериментальных моделей животных, которые могут не в полной мере соответствовать человеческой физиологии.

В недавно проведенном проспективном исследовании методом поперечного среза было отмечено 20%-ное увеличение представителей *Bacteroidetes* ($p = 0,005$) и 24%-ное снижение *Firmicutes* ($p = 0,002$) у здоровых лиц из группы контроля, по сравнению с пациентами с НАЖБП (Wang B. et al., 2016).

Противоречивые результаты были получены относительно представителей, принадлежащих к *Ruminococcus* и *Roseburia*. В то время как в одних исследованиях (Raman M. et al., 2013) сообщается о незначительном уменьшении численности *Ruminococcus* у пациентов с НАЖБП по сравнению с группой здоровых лиц, в других исследованиях (Del Chierico F. et al., 2017) было обнаружено увеличение численности данных представителей у пациентов с НАЖБП.

Более глубокое изучение роли кишечной микробиоты в развитии НАЖБП открывает перспективы применения пробиотиков у данных пациентов. Возможность применения пробиотиков представляется рациональным в попытке уменьшить воспаление эпителия кишечника, в частности с использованием пробиотиков, содержащих таких полезных бактериальных представителей, как *Parabacteroides*, *Prevotella* и *Oscillibacter* (Ohland C.L., 2010). Известно, что эти микробные представители продуцируют противовоспалительные метаболиты, такие как КЦЖК (Schwartz A. et al., 2010), служащие важными источниками питания для кишечного эпителия (Elshanghabe F.M. et al., 2016). Более того, *Oscillibacter* и *Parabacteroides* способствуют дифференцировке Т-клеток путем повышения и поддержания продуцирующих противовоспалительный цитокин ИЛ-10 Тreg клеток (Arpaia N. et al., 2013). Результаты экспериментальных исследований показали, что применение комплексного пробиотического препарата способствовало улучшению течения гепатоцеллюлярной карциномы у экспериментальных мышей, что позволяло предположить, что кишечная микробиота влияет на процесс регуляции дифференцировки Т-клеток в слизистой оболочке и, в свою очередь, способствует

снижению уровня провоспалительных цитокинов (Li J. et al., 2016). У детей с ожирением в сочетании с НАЖБП (Nobili V. et al., 2018) было выявлено достоверное снижение количества *Bifidobacterium spp.* по сравнению с представителями здоровых детей из группы контроля, что свидетельствует о наличии защитного действия против ожирения и НАЖБП *Bifidobacterium spp.* и открывает перспективы применения данного штамма в составе пробиотиков.

Противоспалительная активность бутират-продуцирующих бактерий может найти отражение в новых подходах к терапии НАЖБП. Так в экспериментальном исследовании Makoto Seo, 2013, было показано, что применение пробиотика *Clostridium butyricum* (строгий анаэроб нормальной микробиоты кишечника, продуцирующий бутират) приводит к снижению накопления жира в гепатоцитах, а также существенно усиливает активность ферментов, ответственных за катаболизм холестерина и транспортеров его экскреции и ускоряет выведение незатерифицированных жирных кислот с калом. По-видимому, данные эффекты *C. butyricum* связаны со снижением внутрикишечного pH, усилением синтеза муцина, восстановлением слизистого слоя кишки и противовоспалительным действием, что реализуется через синтез масляной кислоты.

Глава 3. Влияние диеты человека на состав кишечной микробиоты

Большое значение на микробный состав кишечной микробиоты оказывает влияние и диета, которой придерживается человек.

Соблюдение безглютеновой диеты сопровождается снижением содержания бифидобактерий и лактобактерий, в то время как популяции патобионтов (микроорганизмов, легко трансформирующихся в патогенные), таких как *Escherichia coli*, и общее количество энтеробактерий увеличивается параллельно с уменьшением содержания полисахаридов после начала соблюдения диеты (Sanz Y., 2010). Даже короткий период соблюдения безглютеновой диеты сопровождается снижением содержания *Ruminococcus bromii* и *Roseburia faecis* и увеличением *Victivallaceae* и *Clostridiaceae* (Bonder M.J. et al., 2016).

Соблюдение Западной диеты с низким содержанием клетчатки, но высоким содержанием животного белка и жира связано со снижением общего микробного многообразия в кишечнике со значительным снижением полезных комменсалов, таких как бифидобактерии и *Eubacterium* sp. (Drasar B.S. et al., 2007). Кроме того, при соблюдении Западной диеты отмечается повышение содержания стимулирующих развития рака нитрозаминов (Park J.E. et al., 2015).

Вегетарианские диеты богаты ферментируемой растительной пищей. При сравнении кишечной микробиоты у лиц, находящихся на вегетарианской диете и на всеядной пище, было отмечено, что вегетарианцы отличались меньшим содержанием представителей видов *Bacteroides* и *Bifidobacterium* (Wu G.D. et al., 2014).

Традиционная Средиземноморская диета состоит из овощей, оливкового масла, злаков, бобовых, орехов, умеренного потребления птицы, рыбы и вина и низкого потребления молочных продуктов, красного мяса и рафинированного сахара (Lopez-Legarrea P. et al., 2014). Среди различных диет Средиземноморская диета считается здоровой, так как это сбалансированное с точки зрения содержания мононенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот, с повышенным содержанием растительного белка и высоким уровнем антиоксидантов и клетчатки питание. Средиземноморская диета сопровождается высоким содержанием в кишечнике лактобацилл, бифидобактерий и превотелл, а также снижением содержания клостридий (Singh R.K. et al., 2017) [61]. Кроме того, лица, потребляющие Средиземноморскую диету, характеризуются повышенным уровнем КЦЖК и низким содержанием оксида триметиламина в моче, который ассоциируется с повышенным сердечно-сосудистым риском (De Filippis F. et al., 2016).

Богатая животным белком диета может сопровождаться рядом неблагоприятных особенностей. У людей, потребляющих высокое содержание белка с одновременным низким потреблением углеводов, отмечается уменьшение содержания в микробиоте *Roseburia* и *Eubacterium rectale* и низкий уровень бутирата (Russell W.R. et al., 2011). Следовательно, микробиота таких лиц очень напоминает микробный состав кишечного содержимого пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, имеющих аналогичную

картину с низким уровнем *Roseburia* и сниженным содержанием бутирата (Machiels K. et al., 2014).

Более того, экспериментальные исследования на животных показали, что высокий уровень животного белка сопровождался увеличением содержания инсулиноподобного фактора роста 1, повышение которого коррелирует с высоким риском развития диабета и общей смертностью. При этом потребление растительного белка сопровождается низкой смертностью по сравнению с животными белками (Levine M.E. et al., 2014).

Исследования на людях показали, что диета с высоким содержанием жиров увеличивает содержание общего количества анаэробных микроорганизмов, а также уровень бактериоидов (Drasar B.S. et al., 2007). Однако потребление различных видов жиров по-разному влияет на микробиом. Потребление низкокалорийной диеты способствует переизбытку бифидобактерий и приводит к снижению уровня глюкозы крови и общего холестерина. И наоборот, диета с высоким содержанием насыщенных жиров сопровождается увеличением *Faecalibacterium prausnitzii*, а соблюдение диеты с высоким содержанием мононенасыщенных жиров коррелировало с уменьшением общей бактериальной нагрузки и снижением уровня холестерина (Fava F. et al., 2013).

В экспериментальных исследованиях на животных было показано, что диета с высоким содержанием жиров способствует развитию микробиоты с меньшим количеством *Lactobacillus Intestinalis* и с большим количеством *Clostridiales*, *Bacteroides* и *Enterobacteriales*. Кроме того, обилие *L. intestinalis* отрицательно коррелировало с содержанием жировой массы в организме и общей массой тела (Lecomte V. et al., 2015). В другом исследовании на мышах сравнивалось влияние различных типов липидов на микробиоту. У мышей, которых кормили салом, отмечалось повышенное содержания бактериоидов и *Bifidobacterium*, тогда как у мышей, которых кормили рыбьим жиром, отмечалось повышенное содержание молочнокислых бактерий (лактобацилл и стрептококков), повышенное содержание *Verrucomicrobia* (*A. muciniphila*) и актинобактерии (*Bifidobacterium* и *Adlercreutzia*). Кроме того, у мышей, которых кормили салом, отмечалось формирование воспаления

в белой жировой ткани и нарушенная чувствительность к инсулину по сравнению с мышами, которых кормили рыбьим жиром (Lecomte V. et al., 2015).

Не менее существенные сдвиги в кишечной микробиоте наблюдаются и при углеводных диетах.

В проведенном исследовании было отмечено, что люди, которых кормили высокими концентрациями глюкозы, фруктозы и сахарозы, давая им есть финики, имели микробиоту, обогащенную бифидобактериями и с низким содержанием бактериоидов (Eid N. et al., 2014). Кроме того, добавление лактозы в состав вышеупомянутой диеты сопровождалось дополнительным снижением содержания вида *Clostridia* (Francavilla R. et al., 2012).

Применение искусственных подсластителей, таких как сахарин, сукралоза и аспартам, задумывалось для того, чтобы сделать пищу более здоровой, используя некалорийную пищевую добавку для замены натурального сахара. Однако недавно проведенное исследование показало, что применение искусственных подсластителей больше способно вызывать непереносимость глюкозы, чем потребление сахарозы или глюкозы. Все дело в том, что искусственные подсластители индуцировали изменения микробиоты за счет увеличения обилия бактериоидов и уменьшения количества *Lactobacillus reuteri*. При этом использование натуральных сахаров, таких как фруктоза, сахароза и глюкоза, способствовало сдвигам микробиоты полностью противоположным тем, которые были вызваны применением искусственных подсластителей (Suez J. et al., 2014).

В отличие от легкоусвояемых углеводов, неперевариваемые углеводы не подвергаются расщеплению в тонкой кишке организма человека, а быстро достигают толстой кишки, где подвергаются ферментации микробиотой, образующей КЦЖК, таких как бутират, пропионат и ацетат. Бутират служит важным источником энергии для эпителиальных клеток кишечника и модулятором дифференциации энтероцитов. Снижение микробиоты, образующей КЦЖК, может сопровождаться изменением связи между эпителием хозяина и резидентными бактериями, способствуя развитию колита. Так, содержание *F. prausnitzii* истощается не только у больных ВЗК, но и у пациентов с сахарным диабетом (Machiels K. et al., 2014).

Пищевые волокна являются необходимым компонентом диеты для здоровья кишечника и являются пребиотиками – неперевариваемыми диетическими компонентами, которые приносят пользу здоровью хозяина посредством селективной стимуляции роста и активности некоторых микроорганизмов (de Vrese M., Schrezenmeir J., 2008). Пребиотики могут быть получены из множества источников, включающих инулины, нерафинированную пшеницу, нерафинированный ячмень, сырой овес, сою и неперевариваемые олигосахариды, такие как фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды, фруктаны, полидекстроза, ксилоолигосахариды и арабиноолигосахариды (Pandey K.R., Naik S.R., Vakil B.V., 2015). Диета с низким содержанием клетчатки сопровождается уменьшением бактериального изобилия (Halmos E.P. et al., 2015), а высокое потребление этих неперевариваемых углеводов приводит к увеличению разнообразия родов микробиоты у пациентов с ожирением (Cotillard A. et al., 2013). Диета, богатая неперевариваемыми углеводами воздействует на микробиоту, увеличивая количество пробиотических бактерий, таких как бифидобактерии и молочнокислые бактерии. Употребление в пищу цельного зерна и пшеничных отрубей сопровождается увеличением содержания в кишечнике бифидобактерий и лактобацилл (Carvalho-Wells A.L., 2010). Употребление пребиотиков, содержащих фруктоолигосахариды и арабиноолигосахариды, уменьшает количество видов кластридий и энтерококков, а употребление цельного зерна ячменя, как и инулина, увеличивает обилие бутират-продуцирующих бактерий, таких как *E. rectale* и *Roseburia* (Singh R.K. et al., 2017).

Употребление пищевых полифенолов, как было показано в исследовании Kim Y.A., Keogh J.B., Clifton P.M., 2016, сопровождалось увеличением популяции *Bifidobacterium* sp. в кишке. Ежедневное потребление полифенолов красного вина в течение 4 недель значительно увеличивало содержание в кишечнике *Bifidobacterium*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Bacteroides uniformis*, *Eggerthella lenta*, *Enterococcus*, *Blautia coccoides*, *E. rectale* по сравнению с группой контроля, не получавших полифенолы (Queipo-Ortuno M.I. et al., 2012).

Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что употребление шоколада или какао сопровожда-

лось снижением концентрации инсулина после нагрузки с глюкозой и сопровождалось улучшением ИР, без влияния на уровень глюкозы натощак и на показатели гликированного гемоглобина (HbA1c) (Hooper L. et al., 2012).

Потребление темного шоколада, содержащего 500 мг полифенолов, в течение 4 недель сопровождалось снижением артериального давления, уровня глюкозы натощак и ИР как у худых женщин, так и у представительниц с избыточным весом, по сравнению с женщинами из группы плацебо, которым давали 20 г темного шоколада с незначительным содержанием полифенолов (Almoosawi S. et al., 2012).

Употребление какао-флаванолов (902 мг) в течение 12 недель также улучшило чувствительность к инсулину у пациентов с избыточным весом и ожирением в сравнении с лицами, которым назначался какао-напиток с низким содержанием флаванола (Davison K. et al., 2008). Однако имеются и другие результаты, противоречащие полученным. Так в работе Rostami A., Khalili M., Haghigat N., 2015, было показано, что ежедневное потребление 25 г темного шоколада в течение 8 недель не улучшало уровень глюкозы натощак, инсулина HbA1c у лиц с гипертонической болезнью и диабетиков по сравнению с теми, кто потреблял 25 г белого шоколада. Учитывая полученные противоречивые результаты, на сегодняшний день недостаточно данных для того, чтобы активно рекомендовать употребление полифенолов какао для контроля уровня гликемии.

Включение в рацион полифенолов оливкового листа улучшало чувствительность к инсулину и секреторную способность β -клеток поджелудочной железы после перорального приема глюкозы у мужчин среднего возраста с избыточным весом и с повышенным риском развития метаболического синдрома (De Bock M. et al., 2012). Применение пищевой добавки с добавлением 500 мг экстракта оливкового листа в таблетках в течение 14 недель у испытуемых с СД 2-го типа значительно снижало уровень HbA1c и инсулина натощак, но при этом не оказывало никакого влияния на постпрандиальный уровень инсулина (Wainstein J. et al., 2012).

Красное вино, ягоды и кожура винограда, корни ревеня и арахис являются источниками ресвератрола – полифенола, естественно

синтезируемого растениями. Прием ресвератрола у мужчин с ожирением в течение 30 дней сопровождалось снижением уровня глюкозы, инсулина, индекса ИР и лептина, а также снижением маркеров воспаления (ФНО α и лейкоцитов). Кроме того, добавление ресвератрола также уменьшало жировую ткань за счет липолиза и плазменные концентрации жирных кислот и глицерина в постпрандиальном состоянии (Timmers S. et al., 2011). Вместе с тем пока недостаточно доказательных исследований, чтобы анонсировать ресвератрол как потенциальный антидиабетический компонент.

Глава 4. Особенности состава кишечной микробиоты у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

Изменения кишечной микробиоты наблюдаются и при дебюте сахарного диабета 1-го типа, в виде изменения соотношения Bacteroidetes / Firmicutes с повышением уровня бактерий, продуцирующих молочную кислоту и снижением в слепой кишке бутират-продуцирующих бактерий по сравнению со здоровым контролем. Было высказано предположение, что дисбаланс бактерий, продуцирующих КЦЖК, может повлиять на проницаемость кишечника и стать одной из причин дебюта диабета 1-го типа. Brown et al., 2011, предположили, что снижение бутират-продуцирующих бактерий может привести к повышению кишечной проницаемости при сахарном диабете 1-го типа. Повышенная проницаемость кишечника предшествовала началу клинических проявлений сахарного диабета 1-го типа как у животных с экспериментальным аутоиммунным диабетом, так и у пациентов с диабетом 1-го типа и у пациентов с преддиабетом (Vaarala O., 2008). Одно из ключевых значений в поддержании здоровья кишечника имеет лактат, преобразовываясь в бутират и запуская последующий процесс синтеза муцина (Burger-van Paassen N. et al., 2009) и более плотных контактов (Peng L. et al., 2009), в то время как преобразование в другие КЖК, такие как ацетат и пропионат, не сопровождается синтезом муцина. Кроме того, бутират способствует здоровью толстой

кишки посредством его противовоспалительных свойств (Louis P., Flint H.J., 2009) и уменьшения транспорта бактерий через находящиеся в метаболической дисфункции эпителиальные клетки, таким образом предотвращая развитие так называемой «дырявой кишки». При экспериментальном сахарном диабете 1-го типа у крыс было продемонстрировано снижение микробного разнообразия уже через 1 неделю от начала заболевания, которое не восстанавливалось в течение всего периода исследования.

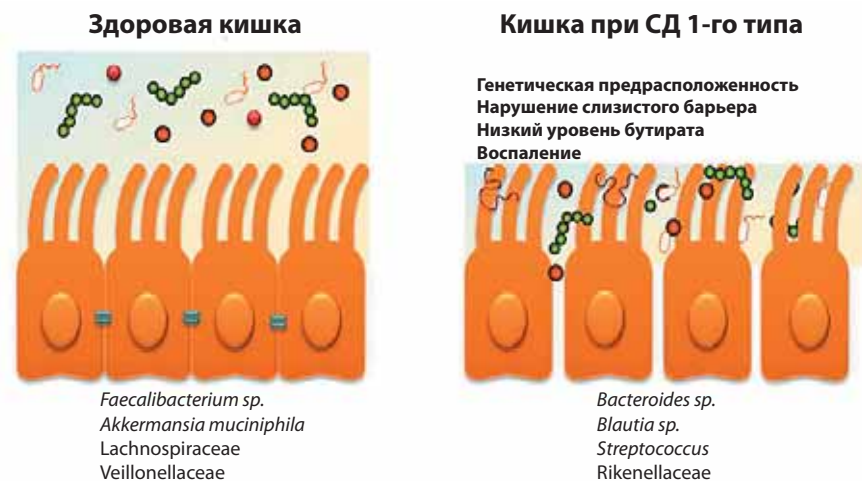
Изменение микробиоты кишечника при сахарном диабете 1-го типа выявляется и у пациентов, что было доказано в ряде исследований. В проведенной работе в Финляндии методом «случай–контроль» было показано, что микробиота кишечника различалась существенно между здоровыми детьми и детьми с аутоиммунными заболеваниями (Giongo A. et al., 2011). Более высокий уровень Bacteroidetes по сравнению с Firmicutes через 6 месяцев после рождения наблюдался у тех детей, которые впоследствии заболели сахарным диабетом 1-го типа, на основании чего было сделано предположение, что изменение соотношения Bacteroidetes к Firmicutes увеличивается с течением времени при аутоиммунных заболеваниях и снижается у тех, у кого не развивался сахарный диабет 1-го типа. По результатам исследования авторы пришли к выводу, что соотношение Bacteroidetes к Firmicutes может служить ранним диагностическим маркером развития аутоиммунного сахарного диабета. В других исследованиях, также проведенных методом «случай–контроль» более высокое преобладание в кале бактероидов ассоциировалось с аутоиммунитетом, с увеличением *Bacteroides ovatus* и *Bacteroides uniformis*, а у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа было отмечено снижение *Bacteroides fragilis* (de Goffau M.C. et al., 2013).

Кроме того, бактерии, производящие бутират, такие как *Faecalibacterium* и *Roseburia* и муцин-разлагающие бактерии – *Prevotella* и *Akkermansia*, были найдены в больших пропорциях у здоровых лиц из группы контроля по сравнению с пациентами с сахарным диабетом и были описаны как бактерии, обладающие протективным эффектом в отношении формирования сахарного диабета 1-го типа (Giongo A. et al., 2011).

В своем исследовании Brown C.T. et al., 2011, предположили, что кишечная микробиота, содержащая много бактерий, производящих бутират, увеличивает продукцию муцина, приводя к увеличению плотных контактов, и таким образом увеличивается целостность эпителиальных клеток. Поэтому при увеличении продукции муцина открывается благоприятная ниша для бактерий, деградирующих муцин, таких как *A. muciniphila*, которые могут быть использованы в качестве показателя целостности кишечника.

В проведенном исследовании Kostic A.D. et al., 2015, были выделены специфические особенности микробиома у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Было обследовано 33 ребенка из Финляндии и Эстонии, генетически предрасположенных к сахарному диабету. При проведении оценки микробиоты было выявлено снижение альфа-разнообразия на 25% у пациентов с СД 1-го типа по сравнению с лицами, не предрасположенными к развитию заболевания и положительными, по крайней мере, для двух из проанализиро-

Рисунок 3. Микробиота при сахарном диабете 1-го типа (У пациентов отмечается нарушение барьерной функции кишечника с истончением слизистого слоя и повышением проницаемости кишечника. Их микробиота обогащена *Bacteroides*, *Blautia*, *Streptococcus* и *Rikenellaceae*, при снижении продукции бутират-продуцирующих бактерий – *Faecalibacterium prausnitzii* и муцин-деградирующих бактерий – *Akkermansia muciniphila*)



ванных аутоантител, в том числе аутоантител к инсулину, антител к островковым клеткам, антител к островковому антигену-2 и карбоксилазы глутаминовой кислоты. Было показано, что у детей с СД 1-го типа отмечалось обогащение кишечника патобионтами, то есть комменсальными бактериями, которые способны стать патогенами, такими как Rikenellaceae, Blautia и род Ruminococcus и Streptococcus. Кроме того, отмечалось снижение бактерий, таких как Lachnospiraceae и Veillonellaceae, которые обычно встречаются в большом количестве при воспалительных заболеваниях (рисунок 3).

Глава 5. Особенности состава кишечной микробиоты у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Не менее значимые изменения в составе кишечной микробиоты отмечаются у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

В исследовании, проведенном в Китае, было отмечено, что микробиом пациента с сахарным диабетом 2-го типа характеризовался низким содержанием бактерий, продуцирующих бутират, таких как Clostridiales sp., F. prausnitzii, Roseburia intestinalis и E. rectale (Qin J. et al., 2012). Кроме того, у пациентов отмечалось увеличение содержания условно-патогенных микроорганизмов, в том числе сульфатовосстанавливающих Desulfovibrio, Bacteroides caccae E. coli.

В Скандинавском исследовании у женщин с сахарным диабетом 2-го типа в постменопаузальном периоде было выявлено снижение уровня F. prausnitzii и R. Intestinalis, по сравнению с группой контроля – лицами, имеющими нарушенную толерантность к глюкозе. При этом как в исследовании, проведенном в Китае, так и у представителей Скандинавской когорты пациентов с сахарным диабетом 2-го типа отмечался повышенный уровень лактобацилл (Turnbaugh P.J. et al., 2006).

В исследовании, проведенном в Дании, у пациентов с СД 2-го типа выявлялся повышенный уровень протеобактерий (Larsen N. et al., 2010). Особенностью данных грамотрицательных бактерий явля-

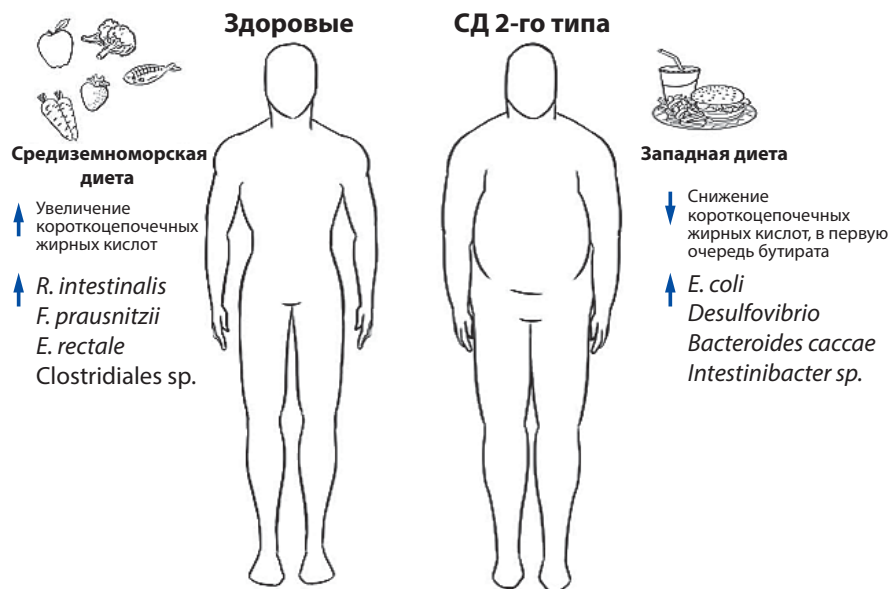
ется прямое их вовлечение в патофизиологические механизмы субклинического воспаления, которое имеет место как при СД 2-го типа, так и при ожирении за счет выделяемых этими бактериями липополисахаридов.

В проведенном экспериментальном исследовании было показано, что при СД 2-го типа отмечается повышенный уровень эндотоксиноза. Мыши, получающие диету с высоким содержанием жиров, до тех пор, пока у них не развивался СД, имели выраженную эндотоксемию, повышенную проницаемость кишечника и нарушение микробиоты. Термин «метаболическая инфекция» появился для того, чтобы описать роль микробиома при ассоциированном с эндотоксемией воспалении вместе с ИР при СД 2-го типа. Эндотоксин микробного происхождения может играть определенную роль в ИР, связанной с СД 2-го типа, так как было показано, что уровень бактериальной ДНК в крови (в основном протеобактерий) повышался при преддиабете (Serino M. et al., 2012).

Люди с избыточным весом и ожирением, потребляющие нездоровую диету, такую как Западная, склонны к развитию сахарного диабета 2-го типа. В то время как здоровые люди, потребляющие сбалансированную диету с высоким содержанием мононенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот, повышенным содержанием растительного белка и высоким уровнем антиоксидантов и клетчатки, имеют микробиоту, богатую R. intestinalis, F. prausnitzii, E. rectale, Lactobacillus sp. и Clostridiales. Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа имеют микробиоту, характеризующуюся более высоким уровнем Desulfovibrio sp., Bacteroides sp. и Intestinibacter sp. (рисунок 4).

Назначение некоторых антидиабетических препаратов может приводить к изменению состава кишечной микробиоты у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Недавно опубликованная статья показала, что назначение **метформина** приводило к увеличению A. muciniphila, что сопровождалось улучшением толерантности к глюкозе и снижением системного воспаления (Shin N.R. et al., 2014). Исходя из данных результатов назначение пребиотиков, таких как олигофруктоза, увеличивало концентрацию A. Muciniphila, что также сопровождалось улучшением мета-

Рисунок 4. Микробиота при сахарном диабете 2-го типа



болических показателей (Everard A. et al., 2013). Таким образом, *A. muciniphila* также является многообещающим представителем микробиоты в лечении пациентов с нарушениями обмена веществ. Аналогичным образом, другой антидиабетический препарат, ингибитор α -глюкозидазы **Воглибоза**, как было показано в экспериментальном исследовании, способствовал снижению повышенного соотношения Firmicutes и Bacteroidetes в кишечной микробиоте мышей, находящихся на высококалорийной диете и имеющих НАСГ (Do H.J. et al., 2016). Имеются экспериментальные исследования относительно благоприятного влияния на кишечную микробиоту и других противодиабетических препаратов у экспериментальных животных с НАСГ. Так в экспериментальном исследовании Kishida Y. et al., 2017 было показано положительное влияние препарата **Миглитол** в виде уменьшения содержания в кале экспериментальных животных Bacteroidetes и увеличения Actinobacteria. В другом экспериментальном исследовании (Bai J., Zhu Y., Dong Y., 2016) оценивался эффект пиоглитазона на кишечную микробиоту, и назначение этого препарата сопровождалось снижением содержания в кале Proteobacteria. Применение пре-

парата **Саксаглиптин** сопровождалось снижением у экспериментальных животных в кале Bacteroidetes с одновременным увеличением Firmicutes (Wang L. et al., 2016).

Глава 6. Перспективы применения про- и пребиотиков при сахарном диабете 2-го типа

Благодаря своим противовоспалительным, гипогликемическим, инсулинотропным, антиоксидантным свойствам пробиотики представляют собой перспективное направление в терапии пациентов с СД 2-го типа. Инсулинотропный эффект генетически инженерного штамма *Escherichia coli* Nissle 1917 для GLP-1 был исследован в клетках Caco-2, при этом было отмечено, что пробиотический штамм стимулировал эпителиальные клетки, приводя к секреции инсулина, увеличивая концентрацию инсулина в крови от 164 пмоль/мл до 164 нмоль / мл (Duan F., Curtis K.L., March J.C., 2008). В другом исследовании Paszti-Gere et al. было отмечено, что окислительный стресс вызывал повреждение секретирующих инсулин β -клеток, при этом данный эффект нейтрализовывался метаболитами *Lactobacillus plantarum* 2142. В частности, отработанная культура супернатант из самых крупных среди древовидных *Lactobacillus plantarum* 2142 способствовала снижению гиперэкспрессии провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ФНО α в клеточной линии IPEC-J2, что снижало стресс-индуцированное воспаление (Paszti-Gere E. et al., 2012). В экспериментальных исследованиях на животных было показано, что пероральное введение (0,05%) или назначаемое в качестве диетической добавки (0,1%) теплокровной *L. casei* в различных моделях мышей, в том числе с аллоксан-индуцированным диабетом, сопровождалось снижением у них уровня глюкозы и риска развития сахарного диабета 2-го типа (Matsuzaki T. et al., 1997).

В другом исследовании скармливание пробиотика, содержащего *Lactobacillus acidophilus* NCDC14 и *L. casei* NCDC19, значительно снижало содержание свободных жирных кислот, глюкозы в крови и гликозилированного гемоглобина, а также триглицеридов

у индуцированных назначением фруктозы крыс с сахарным диабетом (Yadav H., Jain S., 2007). Предварительная обработка пищи смесью пробиотиков, содержащей *Bifidobacterium lactis*, *L. acidophilus* и *L. rhamnosus*, сопровождалась снижением глюкозы в крови и улучшенной биодоступностью гликлазида, сульфонилмочевины второго поколения, применяемых для лечения неинсулиннезависимого сахарного диабета у крыс с аллоксан-индуцированным диабетом (Al-Salami H. et al., 2008). Антидиабетические эффекты различных пробиотиков в отношении ИР также могут быть обусловлены повышением содержания в печени естественных киллерных Т-клеток (НКТ). НКТ-клетки участвуют в регуляции воспалительного процесса в печени, которая является главным органом, ответственным за опосредованную воспалением резистентность к инсулину. Истощение НКТ-клеток в печени сопровождается усилением выработки провоспалительных цитокинов, что приводит к ИР. При этом в эксперименте было показано, что истощение НКТ-клеток у самцов мышей C57BL-6 было значительно улучшено путем введения пробиотика VSL#3. Применение этой пробиотической добавки также приводило к потере веса, улучшению резистентности к инсулину и снижению воспаления за счет модуляции снижения экспрессии провоспалительного цитокина ФНО α (Ma X., Hua J., 2008). В других экспериментальных работах было показано, что лечение препаратами *L. plantarum* DSM 15313 и *L. reuteri* GMNL-263 сопровождалось снижением уровня глюкозы в крови и гликозилированного гемоглобина у откормленных высококалорийными продуктами Западной диеты C57BL/6 J мышей и крыс с индуцированным сахарным диабетом (Andersson U. et al., 2010; Lu Y.C. et al., 2010).

Добавление *Bifidobacterium longum* CGMCC NO. 2107, в качестве добавки к высококалорийной диете, сопровождалось снижением концентрации метаболитического эндотоксина – липополисахарида в плазме крови и снижением воспаления в кишечнике у экспериментальных животных (Chen J.J. et al., 2012). В другом исследовании было показано, что введение *Bifidobacterium animalis lactis* 420 сопровождалось уменьшением бактериальной транслокации к брыжеечной жировой ткани, снижая экспрессию провоспалительных

цитокинов ФНО α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 в брыжеечной жировой ткани, печени и мышцах. Кроме того, назначение *B. animalis lactis* 420 также сопровождалось улучшением чувствительности к инсулину и гиперинсулинемии натошак у мышей, которых кормили высококалорийной диетой (Amar J. et al., 2011).

Несколько рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований проводились для изучения эффектов пробиотика на антиоксидантный статус, уровень глюкозы в крови и липидный профиль у пациентов с СД 2-го типа. Пациенты с СД 2-го типа, включенные в эти исследования, были разделены на две группы: основная группа, которая употребляла пробиотическую смесь в виде 300 г / сут пробиотического йогурта, содержащего 10^6 КОЕ / мл *L. acidophilus* La5 и 10^6 КОЕ / мл *B. lactis* Bb12, тогда как контрольная группа потребляла 300 г/д обычного йогурта в течение 6 недель. В основной когорте, применяющей пробиотическую смесь, наблюдалось значительное снижение повышенного уровня глюкозы в крови натошак, а также повышение антиоксидантной защиты в виде усиления активности супероксиддисмутазы эритроцитов и глутатионпероксидазы. Кроме того, у пациентов, получавших пробиотики, уровень общего холестерина, ЛПНП были снижены, по сравнению с группой контроля (Ejtahed H.S. et al., 2012; Ejtahed H.S. et al., 2019). Также проводилось еще одно рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование на 20 пожилых добровольцах с СД 2-го типа в возрасте 50-60 лет, потребляющих в течение 30 дней симбиотический напиток с сочетанием как пробиотиков, так и пребиотиков – 10^8 КОЕ / мл *Bifidobacterium bifidum*, 10^8 КОЕ / мл *L. acidophilus* и 2 г олигофруктозы. У данных пациентов отмечалось значительное повышение уровня холестерина ЛПВП, а также снижение гликемии натошак, по сравнению с группой плацебо (Moroti C. et al., 2011).

В недавно проведенном исследовании 67 больных сахарным диабетом в сочетании с раком желудочно-кишечного тракта были рандомизированы на группу из 33 человек, получающую пробиотическое лечение в виде энтерального питания с пробиотиками, глютамином и рыбьим жиром, и контрольную группу из 34 пациентов, получающих просто регулярное энтеральное питание. У паци-

ентов проводилась оценка уровня глюкозы крови натощак и инсулина за день до операции, на 3-й и 7-й день послеоперационного периода, а также проводился подсчет индекса резистентности к инсулину (НОМА-IR), который был рассчитан также с использованием оценки модели гомеостаза (НОМА) для обеих групп. Кроме того, оценивались сроки восстановления после операции и длительность госпитализации (Shao F. et al., 2012). У пациентов, получавших энтеральное питание с пробиотиками, глутатионом и рыбьим жиром, отмечалось снижение уровня инсулина натощак и индекса ИР по сравнению с контрольной группой, а сроки пребывания в стационаре в основной группе лечения значительно уменьшались с 21 до 17 дней.

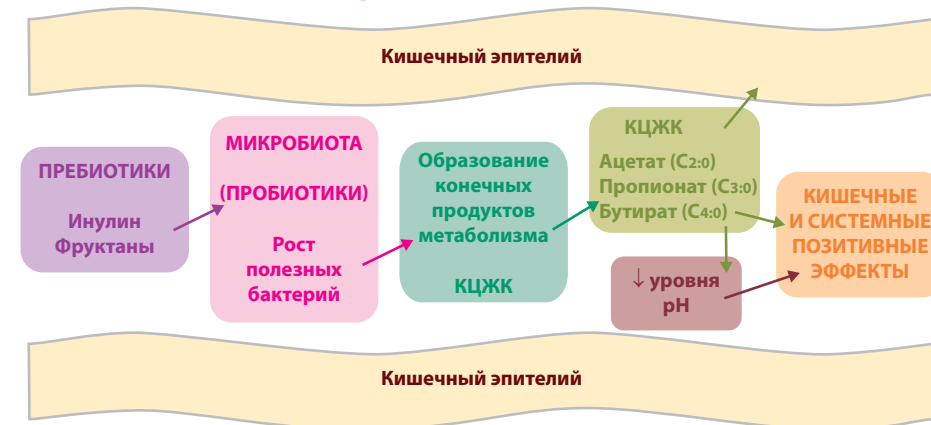
В другом исследовании 256 беременных женщин были рандомизированы на три группы: диетическое вмешательство с пробиотиками (диета / *L. rhamnosus* GG и *B. lactis*), плацебо (диета/плацебо) и группа контроля (контроль/плацебо). Рацион питания анализировался по записям питания во время каждого триместра беременности, а впоследствии образцы молочива брались после родов для анализа на наличие концентрации адипонектина. Улучшенная концентрация адипонектина является одним из параметров неонатального развития метаболического гомеостаза и служит показателем снижения шансов развития гестационного диабета. Пробиотическая обработка приводила к увеличению концентрации адипонектина в молочиве по сравнению с контролем (12,7 нг/мл против 10,2 нг/мл) (Luoto R. et al., 2012).

Не менее значимое влияние при сахарном диабете имеют и пребиотики.

Пробиотические вещества должны соответствовать определенным критериям, таким как: ферментация комменсалом, селективная стимуляция роста и/или активности пробиотических бактерий; устойчивость к желудочному pH, гидролизу ферментами хозяина и желудочно-кишечному всасыванию (Gibson G.R. et al., 2004). К известным в настоящее время пребиотикам, достигающим вышеуказанных критериев, относятся: неперевариваемые углеводы, фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды и лактулоза. Пробиотики, такие как фруктоолигосахариды и инулин, подверга-

ются перевариванию полезной микрофлорой кишечника и стимулируют ее рост (Przemyslaw J., Tomasik P.T., 2003; Pourghassem G.B. et al., 2013) (рисунок 5).

Рисунок 5. Предполагаемый механизм действия пребиотиков (Huazano-García and López, 2013)



Кроме участия в стимулировании роста пробиотиков, пребиотики также стимулируют иммунитет, подавляют рост патогенов и производят витамины. Кроме того, ряд пребиотиков способствует дифференцировке клеток и апоптозу трансформированных колонцитов путем эпигенетических модификаций и путем уменьшения трансформации желчных кислот (Gibson G.R., Roberfroid M., 1995). Введение пребиотиков может иметь регуляторный характер в модуляции эндогенного метаболизма КЦЖК в качестве конечного продукта углеводного обмена, улучшая толерантность к глюкозе. КЦЖК также способствуют снижению уровня глюкагона и активации глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1), который в свою очередь может стимулировать повышение уровня продуцирования инсулина и повышает чувствительность к инсулину (Parnell J.A., Reimer R.A., 2012), что очень важно у пациентов с СД 2-го типа, у которых ингибирование секреции глюкагона сопровождается снижением печеночного глюконеогенеза и улучшением чувствительности к инсулину (Ahren B., Schmitz O., 2004).

Кроме того, имеются результаты, указывающие на то, что пребиотики оказывают благоприятную роль при гиперхолестеринемии,

снижая всасывание холестерина, а также путем генерации КЦЖК при селективном брожении комменсальной микробиотой (Kim M., Shin H.K., 1998). Назначение суточной дозы 20 г пребиотика инулина сопровождалось значительным снижением уровня сывороточных триглицеридов по сравнению с контрольной группой. Лечение **инулином** также снижало уровень сывороточного холестерина ЛПНП и повышало его содержание в сыворотке холестерина ЛПВП (Causey J.L. et al., 2000). У лиц с нормальным липидным спектром, потребляющих 18% инулина ежедневно без каких-либо других диетических ограничений, наблюдалось снижение содержания общего холестерина и триглицеридов в плазме крови, а также повышение фекальной концентрации лактата Lactobacillus (Brighenti F. et al., 1999). Кроме того, инулин предотвращает потери кальция, стимулируя его всасывание из кишечника. Данный эффект инулина реализуется через снижение внутрикишечного pH, что повышает растворимость кальция, и вследствие разрушения фитатов, компонентов пищевых волокон, образующих в кишечнике нерастворимые с кальцием соединения. По данным исследования van den Heuvel E., 1999, прием 15 г инулина в течение 9 дней повышает абсорбцию кальция на 10,8% без значительного влияния на его экскрецию с мочой. Прием инулина улучшает углеводный обмен и уменьшает инсулинорезистентность при СД 2-го типа. По данным недавнего систематического обзора и метаанализа, опубликованного в 2019 году (Mingyue Rao и соавт.), у пациентов с СД 2-го типа и ожирением добавление инулина к терапии сахароснижающими препаратами существенно снижало уровень гликированного гемоглобина и НОМА-индекс.

Другие пребиотики, включая трудноусвояемый крахмал, олигодекстраны, лактозу, также способствуют снижению холестерина у больных СД2, и как следствие, снижению высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений (Dikeman C.L., Murphy M.R., Fahey G.C., 2006). Диета, обогащенная арабиноксиланом и трудноусвояемым крахмалом, потребляемая взрослыми пациентами с метаболическим синдромом, приводила к уменьшению общего видового разнообразия кишечной микробиоты в фекалиях с повышением уровня бифидобактерий и бутирата (Hald S. et al., 2011).

Псиллиум (оболочка семян подорожника индийского) также обладает пребиотическим действием. Быстроферментируемая фракция псиллиума служит субстратом роста нормальной микрофлоры кишечника и распадается до КЦЖК. Ферментация данной фракции в толстой кишке сопровождается стимуляцией роста бифидо- и лактобактерий и активным образованием КЦЖК, в основном ацетата, пропионата и бутирата, являющегося основным источником энергии для эпителия толстой кишки.

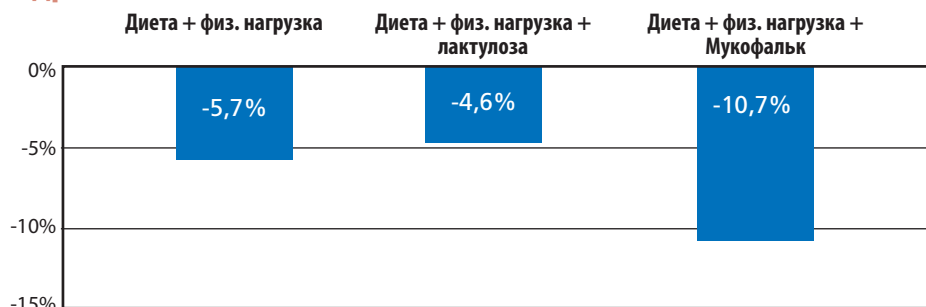
В отличие от грубых и полностью растворимых пищевых волокон, эффекты **псиллиума (Мукофальк)** реализуются как через стимуляцию собственной полезной микробиоты кишечника, что выражается в повышении синтеза КЦЖК, в первую очередь бутирата, так и благодаря уникальному содержанию различных фракций пищевых волокон (рисунок 6).

Рисунок 6. Основные эффекты различных фракций псиллиума

Фракция псиллиума	Механизм действия	Клинический эффект
I. Неферментируемая фракция	Нормализация моторики кишечника	Слабительное действие
II. Гель-формирующая фракция Высокоразветвленный арабиноксилан, частично ферментируемый	Формирует матрикс, связывающий воду, желчные кислоты и токсины	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Антидиарейное действие ▶ Гиполипидемическое действие ▶ Слабительное действие ▶ Противовоспалительное действие
III. Быстроферментируемая фракция	Рост бифидо- и лактобактерий	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Пребиотическое действие ▶ Противовоспалительное действие

При приеме псиллиума перед основными приемами пищи, он увеличивает время пребывания пищи в желудке, объем пищи и тем самым снижает калорийность питания, необходимого для поддержания пищевого комфорта. Другой механизм действия псиллиума при ожирении – адсорбция части жиров и холестерина из пищи. Данные результатов плацебо-контролируемых РКИ убедительно показывают статистически достоверное положительное влияние приема псиллиума на висцеральную жировую ткань и ее маркер – абдоминальное ожирение (Pal S., 2016; De Bock M., 2012; Abutair A.S., 2016). По данным НИИ диетологии и диетотерапии (г. Самара), включение в терапию пациентов с ожирением препарата Мукофальк потенцирует эффект снижения избыточной массы тела. В другом отечественном исследовании (Маевская Е.А. и др., 2016) включение Мукофалька в дополнение к диете и физическим нагрузкам у больных с ожирением и НАЖБП приводило к более выраженному снижению массы тела у таких пациентов, по сравнению с лактулозой, прием которой не давал подобного дополнительного эффекта (рисунок 7).

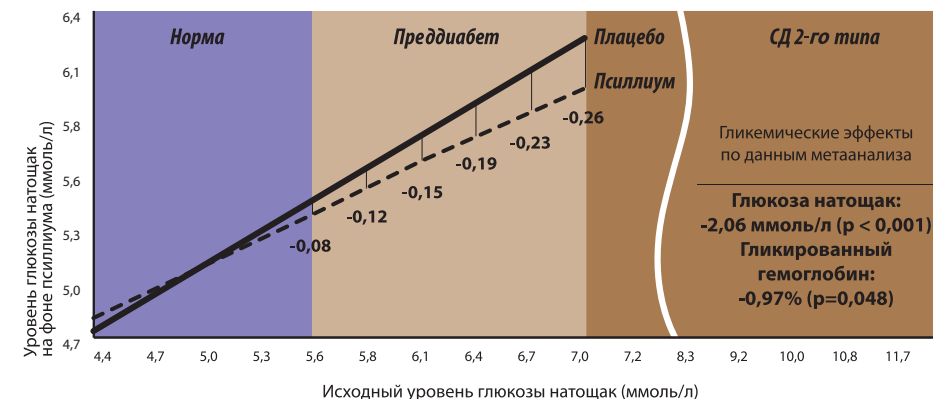
Рисунок 7. Относительное снижение массы тела через 6 месяцев терапии у пациентов с ожирением и НАЖБП (Маевская Е.А. и др., 2016)



Также особую значимость имеет влияние приема псиллиума на углеводный обмен. Согласно данным метаанализа 35 РКИ (R.D. Gibb соавт., 2015), длительный прием псиллиума оказывает существенное положительное влияние на показатели уровня глюкозы натощак в среднем на 2,06 ммоль/л (-37,0 мг/дл; $p < 0,001$) и гликированного гемоглобина почти на 1% (-0,97% (-10,6 ммоль/моль); $p = 0,048$)

у пациентов с СД 2-го типа (рисунок 8). Аналогичная тенденция была выявлена и у лиц с преддиабетом, хотя абсолютное снижение в этом случае было менее выражено. Важно отметить, что у лиц с эугликемией псиллиум не приводит к снижению уровня глюкозы.

Рисунок 8. Влияние псиллиума на уровень глюкозы у лиц с эугликемией, преддиабетом и сахарным диабетом 2-го типа по данным метаанализа 35 исследований (Gibb R.D. et al., 2015)



Отдельно стоит отметить, что для Мукофалька свойственен эффект снижения уровня холестерина и его атерогенной фракции ЛПНП, если они исходно повышены. Механизм снижения холестерина в сыворотке крови и нормализации липидного обмена связан с адсорбцией в кишечнике жиров, желчных кислот и холестерина. При приеме Мукофалька в тонкой кишке гель-формирующая фракция псиллиума связывает желчные кислоты. В результате снижается их реабсорбция и увеличивается их экскреция с калом, что в свою очередь приводит к снижению уровня холестерина в крови. Эффективность гиполипидемического действия псиллиума была доказана в более 50 рандомизированных клинических исследований (РКИ). В среднем уровень холестерина снижался примерно на 10-15%, соотношение липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛПНП/ЛПВП) улучшилось в среднем на 14,8% по сравнению с исходными значениями (Wei Z.H., 2009).

Пищевые волокна входят в рекомендации по изменению диеты в рамках терапии НАЖБП, ожирения и метаболического синдрома. Однако важно отметить, что продукты, имеющие высокое содер-

жание пищевых волокон, все равно содержат дополнительные калории за счет других компонентов. В этой связи наиболее целесообразно применение псиллиума (Мукофальк) как оптимального волокно-пищевого модификатора в программах снижения веса, т. к. этот препарат обладает минимальной калорийностью (0,1 ккал/100 г) и на 100% состоит из мягких пищевых волокон. Таким образом, при разведении псиллиума в воде, в отличие от грубых пищевых волокон, образуется мягкая желеобразная масса, оказывающая, в том числе, обволакивающее и противовоспалительное действие на слизистую оболочку кишечника (рисунок 9).

Рисунок 9. Гель-образующая фракция псиллиума: формирование гидроколлоидного матрикса



Важно отметить, что псиллиум характеризуется высокой способностью связывать воду. Так, 1 грамм псиллиума связывает 40 мл воды, а 1 пакетик Мукофалька связывает 150-200 мл воды.

Глава 7. Роль короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в механизмах формирования НАЖБП и сахарного диабета

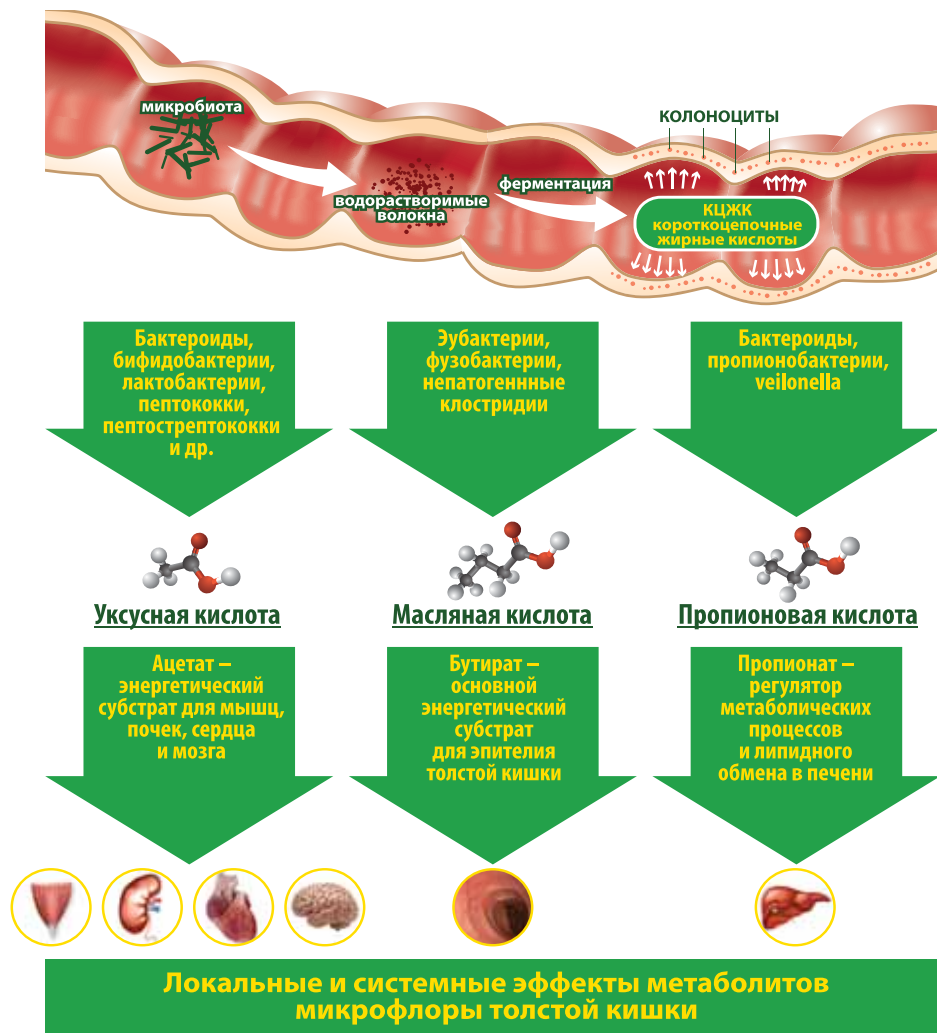
Все большее значение в механизмах формирования НАЖБП отводится КЦЖК. Известно, что диета в странах Запада, как правило, содержит большое количество углеводов и, по оценкам иссле-

дователей от 20 до 60 г углеводов ежедневно достигают толстой кишки, где они могут подвергаться ферментации популяциями микроорганизмов кишечника, в результате чего начинают продуцироваться КЦЖК, включая ацетат, пропионат и бутират, продуцируемые путем ферментации бактериями полисахаридов (Bach Knudsen K.E., 2015). Каждая КЦЖК продуцируется анаэробными бактериями определенного вида: уксусная кислота – бифидо- и лактобактерии, масляная кислота – бутират-продуцирующие – *Roseburia spp*, *Eubacterium halii*, *Faecalibacterium prauznitzii*. 95% КЦЖК всасывается эпителием толстой кишки (рисунок 10).

Участие КЦЖК в развитии НАЖБП может быть связана с их потенциальным вкладом в поддержание массы тела, кишечного гомеостаза и усиления метаболизма глюкозы и липидов (den Besten G. et al., 2013). Возможное участие КЦЖК в развитии НАЖБП стало допустимым после того, как в одном экспериментальном исследовании (Turnbaugh P.J. et al., 2006) было показано, что в слепой кишке откормленных мышей с повышенной массой тела содержалось большое количество данных жирных кислот. Аналогичные результаты были получены у людей с наличием ожирения, у которых отмечалась повышенная концентрация КЦЖК по сравнению с худыми людьми, в частности пропионата, концентрация которого коррелировала с более высоким ИМТ (Schwiertz A. et al., 2010).

При попытке патогенетического объяснения связи КЦЖК в формировании и прогрессировании течения НАЖБП было показано, что бутират и пропионат связывают рецепторы, напрямую соединенные с G-белками – GPR41 (FFAR3), GPR43 (FFAR2) и GPR109A, которые в основном содержатся в эпителии кишечника, жировой ткани, печени и панкреатических β -клетках. В проведенном экспериментальном исследовании было показано, что у мышей, не имеющих рецепторов GPR43 и получающих высококалорийное питание, отмечался интенсивный набор веса, признаки НАЖБП и формирование ИР, в то время как избыточная экспрессия GPR43 в жировых тканях не способствовала приросту массы тела в ответ на высококалорийное питание и отмечалось отсутствие явных признаков стеатоза печени (Kimura I. et al., 2013). В проведенном экспериментальном исследовании было установлено, что микро-

Рисунок 10. Образование и метаболизм КЦЖК в организме



Ерофеев Н.П. Клиническая физиология толстой кишки. – СПб.: Форте Принт, 2012.

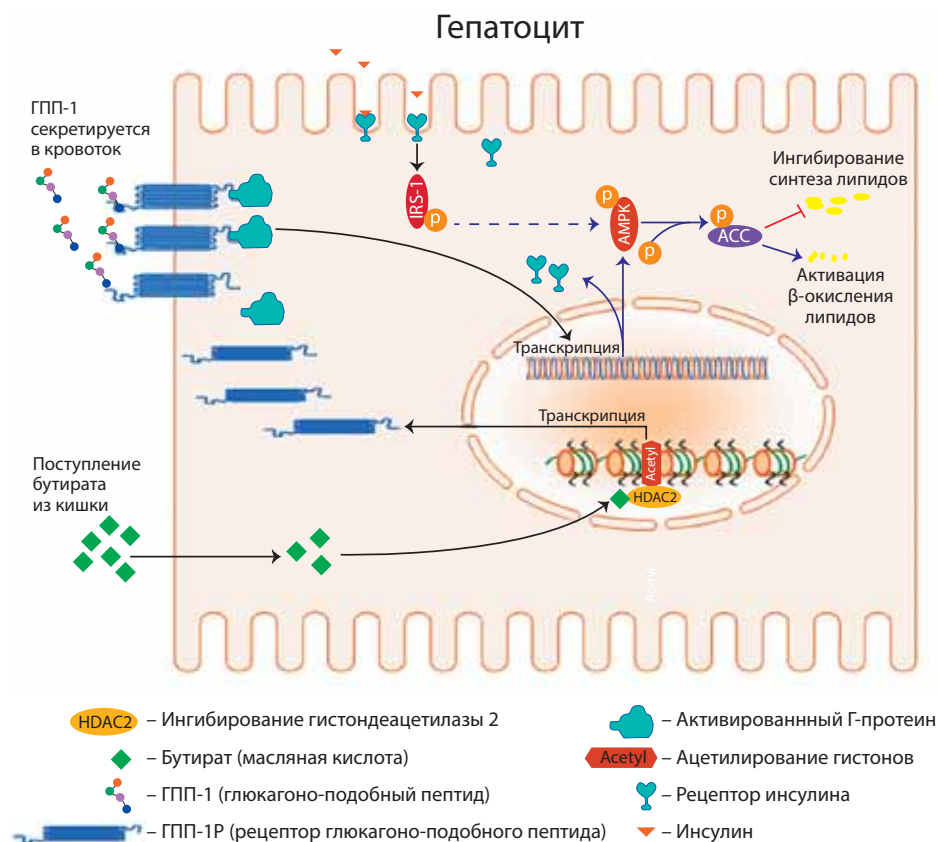
биота кишечника является необходимым компонентом для нормального функционирования рецепторов GPR43, вероятнее всего, из-за синтеза с бактериями КЦЖК, которые являются агонистами GPR43 (Kimura I. et al., 2013). Взаимодействие GPR43 и КЦЖК играет центральную роль в подавлении воспалительных реакций в экспериментальных моделях колита, артрита и бронхиальной астмы (Maslowski K.M. et al., 2009).

Кроме того, взаимодействие рецепторов GPR43 и КЦЖК в кишечнике может участвовать в поддержании нормальной проницаемости кишечника, подавляя воспаление слизистой оболочки и, следовательно, может ограничить повреждение печени, вызванное микробными продуктами и дисбактериозом кишечника (Maslowski K.M. et al., 2009). Вместе с тем прямая патогенетическая связь в исследованиях на людях между ролью GPR43 в качестве ингибитора воспалительных реакций и развитием НАЖБП пока не четко установлена на сегодняшний день.

Протективное действие бутирата в отношении развития и прогрессирования НАЖБП и НАСГ продемонстрировано целым рядом экспериментальных исследований. В исследовании Ye J. et al., 2018, у мышей с НАСГ индуцированным дефицитом метионина-холина, получавших бутират натрия в течение 6 недель, отмечено существенное снижение повреждения гепатоцитов, прогрессирования фиброза печени, провоспалительных цитокинов, улучшение функции кишечного барьера и активности TLR2 и TLR4 в кишечнике, а также повышение микробного разнообразия и усиление метаболической активности микробиоты. Новые потенциальные механизмы бутирата в предотвращении прогрессирования НАЖБП были продемонстрированы в исследовании Zhou D. et al., 2017. Было показано, что бутират активирует печеночную экспрессию рецепторов глюкагоноподобного пептида (GLP-1R) путем ингибирования HDAC2, что улучшает печеночную чувствительность к глюкагоноподобному пептиду (GLP-1) и предотвращает прогрессирование НАЖБП (рисунок 11).

В другом недавнем исследовании Baumann A., 2020, у мышей, получавших гиперхолестериную диету, прием бутирата предотвращал прогрессирование стеатоза печени до стеатогепатита, нарушение толерантности к глюкозе, снижал инсулинорезистентность, по-видимому, за счет модуляции функции β -клеток поджелудочной железы. Также бутират модулирует экспрессию ферментов (AANAT и HIOMT), участвующих в синтезе кишечного мелатонина, который, как было показано, является ингибитором гистоновой деацетилазы, что предотвращает апоптоз здоровых гепатоцитов.

Рисунок 11. Механизм действия бутирата в отношении снижения резистентности гепатоцитов к глюкагоноподобному пептиду 1 (ГПП-1) при НАБЖП (Zhou et al., 2017)



Микробиота кишечника ответственна за разрушение неперевариваемых пищевых питательных веществ, таких как пектин, целлюлоза и устойчивые крахмалы. Ферментация этих питательных веществ в дистальном отделе кишечника приводит к получению КЦЖК, главным образом бутирата, пропионата и ацетата. Каждый из них поглощается человеческим кишечником и вносит приблизительно 200 ккал в день (согласно раннему исследованию, КЖК могут обеспечить до 10% ежедневных калорийных потребностей для человеческого организма) в общую энергию организма (Maslowski K.M. et al., 2009). КЦЖК являются ключевым источником энергии для кишечного эпителия и печени и, следовательно, влияют на многие мета-

болически важные процессы, включая печеночный глюконеогенез и липогенез, барьерную функцию кишечника, подвижность кишечника и иммунную систему. Важно отметить, что переваривание устойчивых крахмалов с соответствующим увеличением концентрации КЦЖК, как было показано, улучшает насыщение и связано с нормализацией показателей уровней глюкозы в крови и холестерина.

Бутират является важным энергетическим субстратом для кишечного эпителия, тогда как пропионат и ацетат используются в качестве субстратов для липогенеза и глюконеогенеза в печени и периферических тканях (Schwiertz A. et al., 2010). Около 70% энергетической потребности эпителиоцитов кишечника удовлетворяется бутиратом, который идет в первую очередь на синтез АТФ и фосфолипидов мембран клетки. Однако физиологические эффекты бутирата не ограничиваются только энергообеспечением колоноцитов. Бутират участвует фактически во всех важнейших процессах поддержания кишечного гомеостаза: контролирует рост и нормальное развитие клеток кишечника, регулирует обмен воды и электролитов, поддерживает целостность слизистого кишечного барьера, оказывает противовоспалительное действие, за счет регуляции pH (создает слабокислую среду) способствует созданию благоприятных условий для роста собственной полезной микрофлоры (рисунок 12).

Рисунок 12. Основные физиологические эффекты масляной кислоты (бутират) в поддержании гомеостаза толстой кишки (Hamer H.M. et al., 2008)



Важнейшим физиологическим эффектом масляной кислоты является регуляция барьерной функции кишечника и восстановление нормальной кишечной проницаемости. В настоящее время убедительно показано, что повышение кишечной проницаемости играет ключевую роль в патогенезе как НАЖБП и НАСГ, так и СД 2-го типа и ожирения (рисунок 13). Было показано, что у пациентов с диабетом 2-го типа и ожирением повышение кишечной проницаемости коррелирует с более высоким уровнем Hb A1C, глюкозы в крови, триглицеридов и биомаркеров воспаления В-лимфоцитов (Chassaing B., 2017).

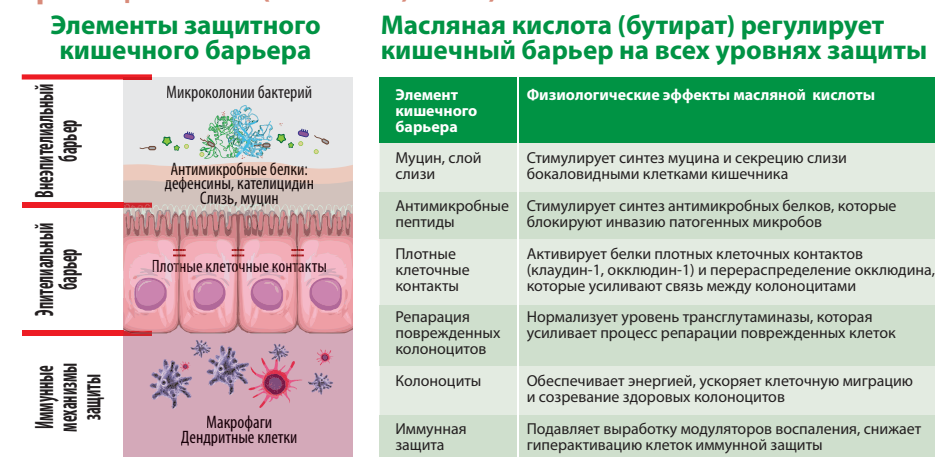
Рисунок 13. Роль повышенной кишечной проницаемости в патогенезе НАЖБП, сахарного диабета 2-го типа и ожирения



Эффекты бутирата в отношении регуляции кишечной проницаемости хорошо изучены в целом ряде исследований. Так, в работе Matheus V.A., 2017, было продемонстрировано, что бутират усиливал кишечный эпителиальный барьер значительным увеличением содержания, связанного с плотным соединением кишечных контактов, клаудина-1 в кишечном эпителии тощей, подвздошной и толстой кишки, как у мышей с преддиабетом, получавших обогащенную жиром диету, так и в группе контроля, что было подтверждено и в более поздних исследованиях на моделях НАСГ. Кроме того, бутират стимулирует выработку бокаловидными клетками слизи, противовоспалительных белков и др., по сути, регу-

лируя целостность кишечного барьера на всех уровнях защиты (рисунок 14). Поэтому в настоящее время применение бутирата с целью нормализации кишечной проницаемости при НАЖБП, СД 2-го типа и ожирении рассматривается в качестве перспективного подхода, позволяющего повысить эффективность лечения данных пациентов.

Рисунок 14. Физиологические эффекты бутирата в регуляции барьерной функции кишечника и восстановлении кишечной проницаемости (Canani R., 2011)



Изучение микробиоты мышей, колонизированных *Bacteroides thetaiotaomicron* и *M. smithii*, показало связь между избыточным продуцированием КЦЖК и повышенным уровнем ожирения. Люди с лишним весом также имеют более высокие уровни КЦЖК (Kimura I. et al., 2013), в частности пропионата. Однако последующие исследования показали, что диетические добавки с КЦЖК могут способствовать улучшению гомеостаза глюкозы и чувствительности к инсулину и могут фактически препятствовать развитию ожирения. Например, Gao Z. и др. обнаружили, что диета с высоким содержанием жиров вместе с бутиратом предотвращает развитие резистентности к инсулину и ожирение у мышей. Lin H.V. и др. аналогичным образом установили, что добавление диеты с высоким содержанием жиров вместе с бутиратом или пропионатом нивелирует последствия высокожировой диеты. Очевидные противоречия между этими и более ранними исследованиями могут быть

связаны с тем, что КЦЖК действуют не только в качестве источников энергии, а также как сигнальные молекулы и оказывают множество других воздействий на хозяина, включая влияния на гормональную систему и процессы воспаления (den Besten G. et al., 2013). Например, КЦЖК модулируют секрецию глюкагоноподобного пептида 1 и 2 (ГПП-1, ГПП-2) и пептида YY (PYY) из энтероэндокринных L-клеток кишечного эпителия, а также стимулируют выработку гастроингибиторного пептида (GIP). В исследовании Lin H.V. и др. пероральное введение бутирата натрия было связано со значительно повышенными уровнями GLP-1 и GIP в плазме, меньшим увеличением PYY и увеличением инсулина плазмы.

Применение КЦЖК при метаболическом синдроме не исчерпывается только экспериментальными исследованиями. Благодаря разработке новых лекарственных форм с доставкой активного вещества непосредственно в толстую кишку, появились пероральные препараты, содержащие «чистый» бутират в эффективно заданной дозе. Такие лекарственные формы позволяют избежать всасывания бутирата в верхних отделах ЖКТ и обеспечить высвобождение активного вещества в толстой кишке. Таким препаратом является **Закофальк**, содержащий 250 мг готового бутирата, 250 мг пищевого волокна инулина, которые находятся в лекарственной форме с применением полимерной матричной системы высвобождения активных веществ в толстой кишке. В пилотном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Neda Roshanravan, 2017, оценивалась эффективность комбинации бутирата и инулина у пациентов СД2 в течение 45 дней. В результате получено существенное снижение показателей системного воспаления (снижение уровня провоспалительного цитокина TNF- α) и оксидативного стресса по сравнению с плацебо ($P < 0,05$), а также достоверное увеличение количества в фекалиях *A. muciniphila*, сниженное содержание которой ассоциировано с развитием метаболического синдрома, ожирения и СД 2-го типа. Также показана эффективность бутирата (в составе модуляторов микробиома) в комбинации с метформинном в снижении побочных эффектов метформина в отношении ЖКТ и снижении уровня глюкозы у пациентов с СД 2-го типа (Burton J.H. et al., 2015).

Возможная тактика применения комбинации бутирата и инулина, основанная на физиологических эффектах и данных экспериментальных и клинических исследований, в терапии пациентов с СД 2-го типа и ожирением представлена в таблице 3.

Таблица 3. Возможная тактика применения комбинированного препарата масляной кислоты и инулина (Закофальк) в лечении СД 2-го типа и ожирения

Пациенты	Физиологические эффекты	Ожидаемые терапевтические эффекты	Дозы и длительность курса
СД 2-го типа/ СД 2-го типа и ожирение	<ul style="list-style-type: none"> – Восстановление кишечной проницаемости – Снижение местного и системного воспаления – Регуляция выработки инкретинов (ГПП-1, 2, PYY) – Стимуляция собственной бутират-продуцирующей микробиоты и др. (<i>Akkermansia muciniphila</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> – Улучшение гликемического профиля – Снижение инсулинорезистентности – Снижение аппетита 	В составе комплексной терапии 1 табл. 3-4 раза в день 2 месяца, затем 2 табл. длительно
Плохая переносимость метформина	<ul style="list-style-type: none"> – «Перефилтрирование» микробиоты с образования лактата на бутират – Антидиарейное действие – Снижение висцеральной гиперчувствительности кишечника 	<ul style="list-style-type: none"> – Нормализация стула – Купирование метеоризма и боли в животе – Улучшение гликемического профиля 	В комбинации с метформинном 1 табл. 3-4 раза в день 1 месяц, при необходимости затем 2 табл. длительно

Глава 8. Роль метаногенных археев в патогенезе ожирения и нарушения метаболизма

Метаногенные археи являются обязательными анаэробами, которые метаболизируют простые субстраты до метана (CH₄) для производства клеточной энергии. Большая часть метаногенов в кишечнике человека (преобладающий метаноген в кишечнике человека *M. smithii*) может использовать водород для превращения двуокиси углерода в метан (Zhang H. et al., 2009). Кишечные метаногены нео-

бычны тем, что их метаболизм увеличивается в присутствии продуктов из других кишечных микробов, поскольку они используют водород, полученный соседними микробами в качестве субстрата для получения метана (Gibson G.R. et al., 1990). Кроме того, есть предположение, что путем очистки водорода, производимого соседними микробами, и производства метана («эффект стока») *M. smithii* предотвращает образование водорода, что способствует увеличению ферментации полисахаридов соседними микробами. Все это приводит к увеличению производства КЦЖК и ожирению (Patil D.P. et al., 2012). Исследования на грызунах показали, что колонизация кишечника метаногенами может напрямую влиять на метаболизм и увеличение веса у хозяина. В продольном исследовании связи уровня *M. smithii* с весом тела было обнаружено, что у крыс, получавших диету с высоким содержанием жиров, количество *M. smithii* увеличилось. Масса тела крыс перестала расти, когда животные были переведены на нормальный рацион. Возврат к высокожировой диете привел к дальнейшему увеличению веса крыс и увеличению числа *M. smithii*, что не наблюдалось у крыс на сбалансированной диете. Важно отметить, что степень увеличения веса коррелировала со степенью колонизации *M. Smithii*, а не с типом диеты.

Роль метаногенов в метаболизме у человека и участие их в снижении веса менее понятна и остается предметом значительных дискуссий. Zhang H. и др. обнаружили высокие уровни метаногенов у людей с ожирением, в отличие от людей с нормальной массой тела. В другом исследовании было обнаружено значительное увеличение количества метаногенов у людей с ожирением по сравнению с людьми, имеющими нормальный вес. Интересно, что у людей с ожирением, перенесших различные операции по снижению веса, отмечалось значительно уменьшенное количество метаногенов. В проведенном исследовании было обнаружено, что повышенные уровни *M. smithii* были связаны с увеличением массы тела и увеличением ИМТ у детей (Patil D.P. et al., 2012). Напротив, в других исследованиях были обнаружены повышенные уровни метаногенов у людей с нормальной или низкой массой тела (Wang Y.C. et al., 2011). Было выдвинуто предположение, что повышенные уровни метаногенов у людей с нормальной массой тела могут представ-

лять собой адаптивный ответ в виде улучшения способности к усвоению энергии.

Тестирование дыхания на метан использовалось как косвенная мера оценки колонизации кишечника метаногенами у людей. Крупное исследование населения показало, что субъекты, у которых обнаруживался метан и водород при дыхательных тестах, имели значительно более высокий ИМТ и значительно более высокий процент жировых отложений (Ley R.E. et al., 2006). К тому же производство метана в кишечнике связано с нарушенной толерантностью к глюкозе. Было доказано, что метанообразующие люди с сахарным диабетом 1-го типа характеризуются более низкими показателями гликемического контроля, чем люди с отрицательными дыхательными тестами (Cesario V. et al., 2014). Интересно, что снижение уровня метана в дыхательных тестах и значительное улучшение показателей HbA1c наблюдалось у них после терапии метронидазолом. У людей с ожирением, имеющих преддиабет, у которых был положительный дыхательный тест на метан, отмечалось значительное улучшение показателей инсулина и глюкозы по результатам орального глюкозотолерантного теста, а также снижение уровня общего холестерина после антибактериальной терапии (Tolhurst G. et al., 2012). Эти данные подтверждают роль метаногенов в метаболизме и развитии ожирения, хотя эта противоречивая область исследования, несомненно, требует дальнейшего изучения.

Глава 9. Роль эндоканнабиноидной системы в регуляции энергетического гомеостаза

В регуляции энергетического гомеостаза, аппетита и барьерной функции кишечника через ось «микробиота – кишечник – мозг» при ожирении принимает активное участие и эндоканнабиноидная система, которая состоит в основном из биоактивных липидов анандамидов (N-арахидоноилэтаноламин; 2-арахидоноилглицерин – синтезируется локально в желудочно-кишечном тракте),

белков, регулирующих их производство/деградацию и каннабиноидных рецепторов CB1 и CB2, через которые проходит сигнал (Maskie K., 2008). N-арахидоноилэтанолламин и 2-арахидоноилглицерин являются лигандами CB1 и CB2, при этом CB1 экспрессируется главным образом в печени, поджелудочной железе, жировой ткани, периферической и центральной нервной системе, а CB2 экспрессируется преимущественно в иммунной системе и в меньших количествах в клетках головного мозга, поджелудочной железы и жировой ткани (Patel K.D. et al., 2010). Активация CB1 уменьшает моторику желудка. Ожирение сопровождается повышением активности эндоканнабиноидной системы и увеличением экспрессии CB1. В экспериментальном исследовании Muccioli et al., 2010, было показано, что у генетически тучных мышей с СД 2-го типа применение антагонистов рецепторов CB1 сопровождалось уменьшением проницаемости кишечника (Izzo A.A. et al., 2009). Кроме того, посредством изменения состава микробиоты кишечника назначением пребиотического питания экспрессия мРНК CB1 в толстой кишке уменьшается, также как и лечение антибиотиками сопровождалось уменьшением экспрессии рецептора CB1 в толстой кишке. Данные результаты коррелировали со снижением биоактивных липидов анандамидов в толстой кишке (эндогенных CB1 лигандов), а также с увеличением содержания аминогидролазы жирных кислот (основной фермент в деградации биоактивных липидов анандамидов) и снижением содержания липополисахаридов в плазме (Trillou C.R. et al., 2004). Все вышеизложенное подтверждает тот факт, что микробиота кишечника действительно играет важную роль в формировании ожирения через эндоканнабиноидную систему.

Глава 10. Роль желчных кислот в механизмах формирования НАЖБП

В последнее время определенное значение в механизмах формирования НАЖБП отводится желчным кислотам. Как известно, кишечные микробные ферменты могут превращать первичные желчные кислоты в конъюгированные, облегчающие пищева-

ние и поглощение пищевых жиров через образование мицелл. В экспериментальном исследовании было показано, что у мышей без кишечной микробиоты отмечались низкие концентрации конъюгированных желчных кислот, что указывало на центральную роль кишечной микробиоты в регуляции состава желчных кислот и их конъюгации и энтерогепатической циркуляции (Claus S.P. et al., 2008).

Желчные кислоты способствуют связыванию ядерного рецептора фарнезоида X (FXR), также известного как NR1H4, который является транскрипционным фактором, контролирующим их эндогенный синтез и высвобождение, а также другие метаболические функции посредством направленного изменения экспрессии транскрипционного гена (Yuan L., Vambha K., 2015). В кишечнике FXR связывает желчные кислоты, приводя к активации таргетного гена – фактора роста фибробластов (FGF15). В свою очередь, FGF15 препятствует экспрессии 7- α -гидроксилазы холестерина в печени (Cyp7a1), поддерживая ферментное соотношение в биосинтезе желчных кислот (Sayin D.I. et al., 2013). В экспериментальном исследовании было показано, что ожирение и ИР у мышей сопровождаются снижением разнообразия микробиоты кишечника, приводящее к уменьшению состава и количества желчных кислот, увеличению FXR и экспрессии FGF15 в подвздошной кишке и уменьшению печеночной Cyp7a1 (Ridaura V.K. et al., 2013).

В печени желчные кислоты непосредственно связываются с FXR, что приводит к подавлению синтеза желчных кислот и размера их пула. Связанная с FXR желчная кислота оказывает воздействие на ткань печени, способствуя ее регенерации (Huang W. et al., 2006), уменьшает накопление жира в печени и улучшает метаболизм глюкозы и холестерина (de Aguiar Vallim T.Q. et al., 2013). Соответственно, активация печеночного FXR агонистами желчных кислот, как было показано, оказывала влияние на снижение стеатоза печени и уменьшение ее повреждения. В одном недавно проведенном исследовании FLINT (Neuschwander-Tetri B.A. et al., 2015), назначение агониста FXR – обетихоловой кислоты, показало явные положительные эффекты в снижении активности НАЖБП, включая накопление липидов, степень воспаления и повреждения. Неко-

торое уменьшение фиброза было обнаружено у пациентов, получающих обетихолеву кислоту. Таким образом, активация печеночного FXR представляет собой перспективное терапевтическое направление в лечении пациентов с НАСГ в клинических исследованиях (Carion B., 2008).

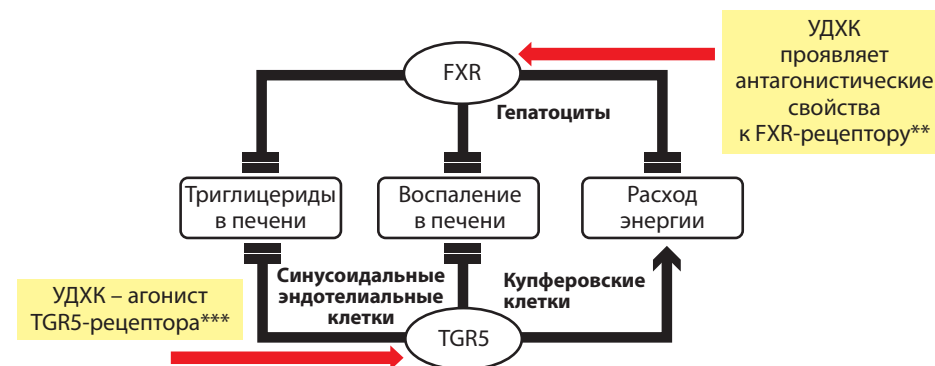
Положительное влияние активации FXR в поддержании липидного гомеостаза и защиты от стеатоза печени было подтверждено в экспериментальных исследованиях, по результатам которых лечение мышей, находящихся на высококалорийном питании, агонистами FXR привело к значительному снижению стеатоза печени и уровня триглицеридов и холестерина в плазме (Watanabe M. et al., 2011). Данный положительный эффект на показатели липидного профиля может быть частично объяснен индукцией FXR печеночных генов, участвующих в контроле за липопротеинами. Эти гены включают в себя рецептор HDL Scraб1, VLDL и ApoCII и кофактор липопротеиновой липазы. FXR также способствует уменьшению печеночного SREBP-1c – фактора транскрипции, необходимого для синтеза жирных кислот и триглицеридов (de Aguiar Vallim T.Q. et al., 2013). Основной, но не единственный путь для активации FXR находится в подвздошной кишке. Другие ткани, такие как печень и почки, и, возможно, жировые ткани, также вероятно связаны с активацией FXR (Houten S.M. et al., 2007).

В двух недавно проведенных исследованиях на мышах, получавших высококалорийное питание, применялся пероральный синтетический агонист FXR, который плохо всасывается в системный кровоток и приводит к ограниченной кишечной активации FXR (Jiang C. et al., 2015). В ходе проведенных исследований было показано, что у мышей отмечались значительно более низкий стеатоз печени, снижение экспрессии генов, участвующих в печеночном липогенезе, и нижние уровни показателей церамидов, наряду с другими улучшениями в метаболическом гомеостазе (Fang S. et al., 2015). Результаты данных исследований позволяют предположить, что подавление активации FXR в кишечнике может быть использовано как терапевтический подход для уменьшения степени стеатоза печени и печеночного липогенеза. Имеющиеся на сегодняшний день исследования указывают на важную роль микробиоты

кишечника в регулировании состава желчных кислот посредством сигнализации FXR, который, в свою очередь, регулирует ожирение и связанные с ним метаболические проявления, включая НАЖБП. В проведенной работе Mouzaki M. et al., 2016, было показано, что у пациентов с НАСГ отмечалось сокращение вторичного пула желчных кислот, а также уровня Bacteroidetes и Clostridium leptum в кале.

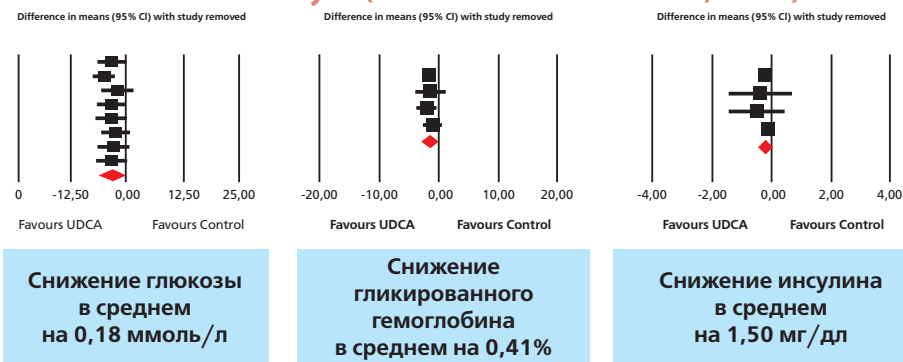
Наиболее исследованным и доступным в клинической практике и целесообразным подходом к лечению НАЖБП является применение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). УДХК – естественная гидрофильная нецитотоксичная желчная кислота, которая присутствует в норме в составе желчи и занимает 3-5% пула желчных кислот. В последние годы установлено влияние УДХК на ИП – один из ведущих механизмов патогенеза МС и НАЖБП. По-видимому, это свойство УДХК связано с ее активирующим действием на рецептор клеточной поверхности для желчных кислот TGR5, который стимулирует выработку инкретинов (пептидных гормонов, секретируемых L-клетками кишечника в ответ на прием пищи), а также на FXR. Недавно установлено, что УДХК служит сигнальной молекулой с системными эндокринными функциями. Они активируют протеинкиназные пути, представляют собой лиганды для TGR5 и таким образом регулируют собственную энтерогепатическую циркуляцию, а также гомеостаз глюкозы, триглицеридов и энергии (рисунок 15).

Рисунок 15. Сигнальная роль УДХК в регуляции метаболических процессов (по Mueller M., 2015, Duboc H., 2014)



Также желчные кислоты, и в частности УДХК, стимулируют выработку колоноцитами глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1). Помимо этого, последние метаанализы Sánchez-García A. и соавт. (2018 г.), а также Simental-Mendía L.E. и соавт. (2019 г.) свидетельствуют, что использование УДХК достоверно способствует нормализации маркеров гликемического статуса (глюкоза, гликированный гемоглобин и инсулин) (рисунок 16), а также снижению общего холестерина, что важно в рамках оптимальной модели лечения НАЖБП.

Рисунок 16. Эффективность УДХК в нормализации маркеров гликемического статуса (Sánchez-García A. et al., 2018)



Результаты первого из перечисленных метаанализов демонстрируют нам, насколько восстановление функции печени коррелирует с корригированием углеводного обмена у пациентов. Это обусловлено непосредственной ролью органа в углеводном обмене. Так, печень отвечает за производство 90% эндогенной глюкозы и является критически важным органом системного гомеостаза глюкозы. Хотя печень поглощает только до 1/3 экзогенной глюкозы, поступившей с пищей, но за счет снижения выделения эндогенной глюкозы в постпрандиальный период она при этом облегчает поглощение поступившей с пищей глюкозы мышечной и жировой тканями, способствуя эффективному распределению глюкозы в организме. Вызванная накоплением липидов внутри гепатоцитов, ИР – один из главных патофизиологических процессов нарушения регуляции метаболизма глюкозы при СД 2-го типа. Нарушенная толерантность к глюкозе связана с накоплением триг-

лицидов внутри гепатоцитов, что характеризует НАЖБП. Показано, что содержание триглицеридов внутри гепатоцитов является лучшим предиктором печеночной инсулинорезистентности, чем висцеральное ожирение и ИМТ у пациентов с ожирением, но без СД2. Доказано, что уменьшение содержания триглицеридов внутри гепатоцитов приводит к восстановлению чувствительности гепатоцитов к инсулину.

На сегодняшний день расшифрованы различные эффекты УДХК, являющиеся базисом для применения данного препарата у пациентов с различными формами НАЖБП. УДХК обладает цитопротективным, антиапоптотическим, иммуномодулирующим и антифибротическим эффектами. На текущий момент УДХК обладает самой широкой доказательной базой при терапии НАСГ среди других гепатопротекторных препаратов. Тактика применения УДХК у пациентов с НАЖБ и НАСГ представлена в таблице 4.

К настоящему времени на фармацевтическом рынке УДХК представлена большим разнообразием коммерческих препаратов. Важно отметить, что оптимальным препаратом УДХК, представленным в России, является референтный для Евросоюза и РФ препарат **Урсофальк** (Германия). Такой статус препарата базируется на качестве субстанции, обширной доказательной базе, а также скорости достижения максимального эффекта в оптимальные сроки. По данным исследований, применение Урсофалька обеспечивает более высокую концентрацию УДХК в желчи и в печени, чем некоторые аналоги, произведенные в ЕС и Японии (рисунок 17).

Чем выше концентрация УДХК в печени и желчи, тем выше эффективность терапии: возможно применение меньших доз препарата, а также отмечается более быстрое наступление клинического эффекта. Преимущество в эффективности Урсофалька перед другими препаратами УДХК, представленными в РФ, было продемонстрировано в недавнем исследовании, оценивающем динамику растворения билиарного сладжа. Так, спустя 3 месяца наблюдения эффективность растворения сладжа при применении Урсофалька составила 43%, что было в два раза выше, чем при использовании других препаратов УДХК со статистической значимостью. При этом достоверная разница в эффективности между препаратами сохра-

Таблица 4. Тактика применения УДХК при НАЖБП

Клиническая ситуация	Биомаркеры	Режим УДХК, комментарии
НАЖБП без цитолиза		
Простой стеатоз, нет мет. синдрома, нет фиброза, нет холестаза	Исключение иных этиологических факторов, стеатоз печени при УЗИ	Требуется только при сопутствующей билиарной дисфункции, билиарном сладже или для профилактики ЖКБ на этапе снижения веса Нет точек приложения препарата при жировой дистрофии без воспаления и фиброза УДХК улучшает реологию желчи, курсовое лечение 10 мг/кг на ночь – лечение сладжа 5 мг/кг на ночь – профилактика ЖКБ
Простой стеатоз на фоне мет. синдрома, нет фиброза, нет холестаза	Исключение иных этиологических факторов, стеатоз печени при УЗИ, СД ± АГ ± гиперхолестеринемия	Потенциальный антифибротический эффект Гипохолестеринемическое действие Лечение сладжа и профилактика ЖКБ при снижении веса 10-15 мг/кг дробно в течение дня – профилактика фиброза 10 мг/кг на ночь – лечение сладжа 5 мг/кг на ночь – профилактика ЖКБ
НАЖБП с цитолизом/фиброзом		
НАСГ + мет. синдром, нет фиброза, нет холестаза	Исключение иных этиологических факторов, стеатоз печени при УЗИ, цитолиз, фиброз F0; СД ± АГ ± гиперхолестеринемия	Контроль цитолиза в составе комплексной терапии Потенциальный антифибротический эффект Гипохолестеринемическое действие Лечение сладжа и профилактика ЖКБ при снижении веса 10-15 мг/кг дробно в течение дня – цитолиз + профилактика фиброза 10 мг/кг на ночь – лечение сладжа 5 мг/кг на ночь – профилактика ЖКБ
НАЖБП / НАСГ с любым фиброзом, особенно F3-F4 по METAVIR	-/- ± холестаза + Фиброз печени F1-F4 (эластография, фибротест, APRI и тп)	Контроль цитолиза/холестаза Доказанный антифибротический эффект Гипохолестеринемическое действие Лечение сладжа и профилактика ЖКБ при снижении веса 10-15 мг/кг дробно в течение дня – контроль/регресс фиброза – длительный прием: при сопутствующем сладже 2/3 суточной дозы принимать на ночь

Рисунок 17. Концентрация УДХК в желчи при использовании биоэквивалентных препаратов различных производителей в дозе 15 мг/кг/сут (Лоранская И.Д., 2013)

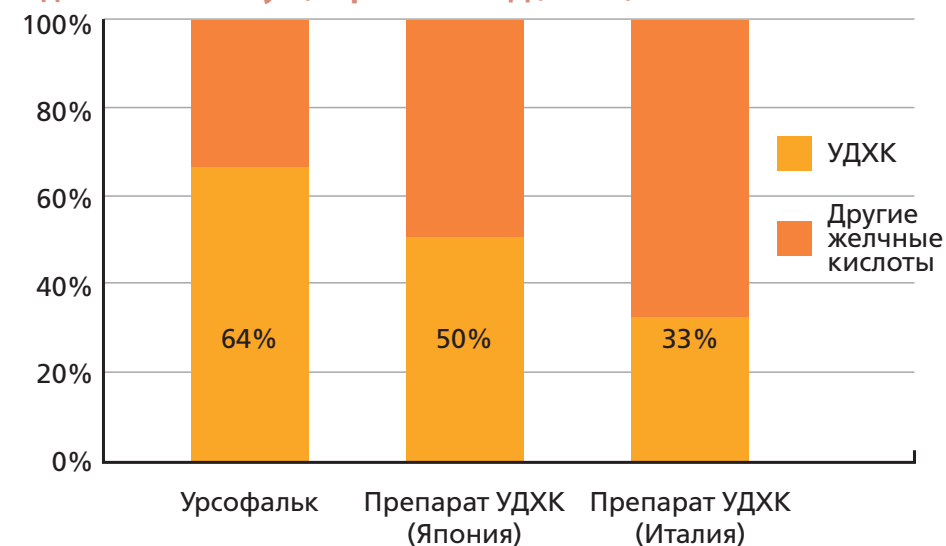
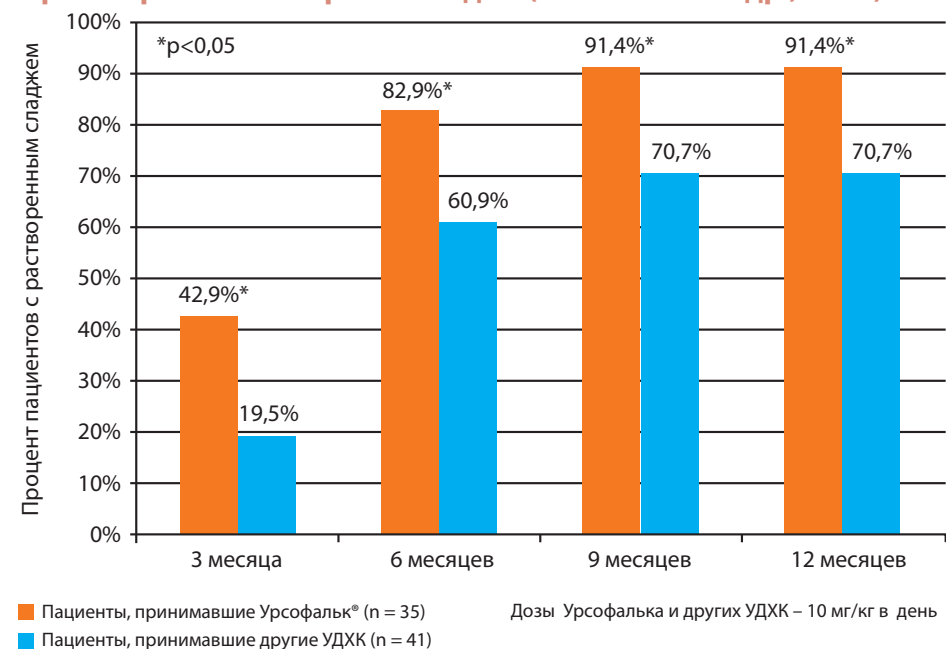


Рисунок 18. Эффективность референтного препарата Урсофальк в растворении билиарного сладжа (Хлынов И.Б. и др., 2019)



нялась на протяжении всего времени наблюдения (до 12 месяцев включительно) (рисунок 18).

Одним из методов коррекции микрофлоры у пациентов с НАЖБП является трансплантация фекальной микробиоты. Данный метод применяется для заселения микробиоты кишечника пациентов здоровой кишечной флорой. Ранее проведенные исследования с использованием мышиных моделей (Le Roy T. et al., 2014) показали, что внутripеченочное накопление липидов, ИР и повышенные уровни провоспалительных цитокинов значительно снижаются после трансплантации фекальной микробиоты. В рандомизированном контролируемом исследовании пациенты с метаболическим синдромом получали кишечную микробиоту от худощавых здоровых белых мужчин через дуоденальную трубку. Повышенная чувствительность к инсулину (медиана скорости снижения глюкозы 26,2 против 45,3 ммоль/кг/мин; $P < 0,05$) и микробное разнообразие кишечника (178 ± 62 против 234 ± 40 видов; $P < 0,05$) у реципиентов наблюдались уже через 6 недель после трансплантации (Vrieze A. et al., 2012). Эти исследования позволяют предположить, что трансплантация фекальной микробиоты может быть использована в качестве потенциального терапевтического метода для регулирования липидного и углеводного обмена веществ у пациентов с НАЖБП. Однако оптимальный метод проведения трансплантации фекальной микробиоты и бактериальные виды для заселения требуют проведения дальнейшей идентификации.

Таким образом, полученные на сегодняшний день результаты экспериментальных и клинических исследований подтверждают гипотезу о том, что изменения функции кишечного барьера имеют важное значение в развитии НАЖБП, ожирения и других ассоциированных с метаболическим синдромом заболеваний, в частности сахарного диабета. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что понимание роли кишечной микробиоты в формировании НАЖБП открывают перспективы использования пробиотиков, пребиотиков, препаратов масляной кислоты, пероральных синтетических агонистов FXR для профилактики и лечения НАЖБП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедов В.А., Меликов Т.И. Неалкогольная жировая болезнь печени и псориаз: случайное сочетание или закономерная взаимосвязь? Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». 2019; 38 (413): 5-8.
2. Ахмедов В.А. Взаимосвязь сердечно-сосудистых осложнений и неалкогольной жировой болезни печени РМЖ. 2018; 1(II): 86-88.
3. Ахмедов В.А. Неалкогольная жировая болезнь печени – драматическое последствие ожирения. Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». 2019; 3(20): 36-39.
4. Ахмедов В.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и вероятность развития нарушений сердечного ритма. РМЖ. 2017; 20: 1486-1488.
5. Ахмедов В.А., Мамедова Н.Ф. Немедикаментозные методы лечения и реабилитации пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Лечащий врач. 2019; 6: 50-53.
6. Ахмедов В.А., Голоктионова А. А., Исаева А. С. Ожирение и микробиота кишечника. Лечащий врач. 2019; 7: 68-71.
7. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Перспективные направления неинвазивной диагностики фиброзных изменений в печени при неалкогольной жировой болезни. Вестник клуба панкреатологов. 2018; 2(39): 69-72.
8. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Роль кишечной микробиоты в формировании неалкогольной жировой болезни печени. Терапевтический архив. 2019; 2: 143-148.
9. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Современные методы неинвазивной диагностики фиброза печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени. Доктор. Ру., Гастроэнтерология. 2017; 2: 9-12.
10. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Современные представления о механизмах развития и тактике ведения больных желчнокаменной болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом. Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». 2019; 13 (388): 52-56.
11. Ахмедов В.А., Исаева А.С. Современные технологии медицинской реабилитации при ожирении, применяемые с детского возраста. Лечащий врач. 2019; 3: 24-26.
12. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Поражение органов гепатобилиарной системы и поджелудочной железы при ожирении. Терапевтический архив. 2017; 89(1): 128-133.
13. Ахмедов В.А., Меликов Т.И. Генетические аспекты формирования неалкогольной жировой болезни печени. Лечащий врач. 2019; 8: 28-31.
14. Ерофеев Н.П., Радченко В.Г., Селиверстов П.В. Клиническая физиология толстой кишки. Механизмы действия короткоцепочечных жирных кислот в норме и при патологии: монография. Санкт-Петербург: Форте Принт, 2012.
15. Лоранская И.Д. Функциональные расстройства билиарного тракта. М., 2013.
16. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Печень и билиарный тракт при метаболическом синдроме: пособие для врачей – М.: Прима Принт, 2020, – 52 с.
17. Маевская Е.А., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. и др. Оценка влияния лактулозы или пищевых волокон на динамику показателей липидного профиля у паци-

- ентов с функциональным запором и неалкогольным стеатогепатитом. Лечащий врач. 2016; 4: 117-123.
18. Хлынов И.Б., Акименко Р.И., Гурикова И.А., Лосева М.Э., Марченко О.Г. Билиарный сладж: опыт терапии в реальной клинической практике. Лечащий врач. 2019; 4: 80-83.
 19. Abutair A.S., Naser I.A., Hamed A.T. Soluble fibers from psyllium improve glycemic response and body weight among diabetes type 2 patients (randomized control trial) // *Nutr. J.* 2016. Vol. 15. P. 86-93. doi: 10.1186/s12937-016-0207-4.
 20. Ahren B., Schmitz O. GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Hormone and Metabolic Research.* 2004; 6(11-12): 867-876.
 21. Akhmedov V., Gaus O. Litholytic therapy effectiveness prognosis at patients with gallstone disease associated with metabolic syndrome. *Turk J. Gastroenterol* 2019; 30(Suppl 3): S187-S188.
 22. Al-Salami H., Butt G., Tucker I. et al. Probiotic pretreatment reduces gliclazide permeation (ex vivo) in healthy rats but increases it in diabetic rats to the level seen in untreated healthy rats. *Archives of Drug Information* 2008; 1(1): 35-41.
 23. Amar J., Chabo C., Waget A. et al. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: Molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Molecular Medicine.* 2011; 3: 559-572.
 24. Andersson U., Bränning C., Ahrné S. et al. Probiotics lower plasma glucose in the highfat fed C57BL/6 J mouse. *Beneficial Microbes.* 2010; 1: 189-196.
 25. Andrade L.J., Melo P.R., Paraná R., Daltro C. Grading scale of visceral adipose tissue thickness and their relation to the nonalcoholic fatty liver disease. *Arq. Gastroenterol.* 2014; 51(2): 118-121.
 26. Arpaia N., Campbell C., Fan X. et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature.* 2013; 504(7480): 451-455.
 27. Arroyo-Espliguero R., Avanzas P., Jeffery S. et al. CD14 and toll-like receptor 4: a link between infection and acute coronary events? *Heart.* 2004; 90(9): 983-988.
 28. Bach Knudsen K.E. Microbial degradation of whole-grain complex carbohydrates and impact on short-chain fattyacids and health. *Adv Nutr.* 2015; 6(2): 206-213.
 29. Bäckhed F., Ding H., Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101(44): 15718-15723.
 30. Bäckhed F., Manchester J.K., Semenkovich C.F. et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Jan 16; 104(3): 979-984.
 31. Baffy G. Potential mechanisms linking gut microbiota and portal hypertension. *Liver Int.* 2019; 39: 598-609.
 32. Bai J., Zhu Y., Dong Y. Response of gut microbiota and inflammatory status to bitter melon (*Momordica charantia* L.) in high fat diet induced obese rats. *J Ethnopharmacol.* 2016; 194: 717-726.
 33. Balmer M.L., Slack E., de Gottardi A. al. The liver may act as a firewall mediating mutualism between the host and its gut commensal microbiota. *Sci Transl Med.* 2014; 6(237): 237-266.

34. Burton J.H., Johnson M., Johnson J., Hsia D.S., Greenway F.L., Heiman M.L. Addition of a Gastrointestinal Microbiome Modulator to Metformin Improves Metformin Tolerance and Fasting Glucose Levels. *J Diabetes Sci Technol.* 2015 Jul; 9(4): 808-14.
35. Baumann A., Cheng Jun Jin, Annette Brandt, Cathrin Sellmann, Anika Nier, Markus Burkard, Sascha Venturelli and Ina Bergheim. Oral Supplementation of Sodium Butyrate Attenuates the Progression of Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Nutrients* 2020, 12, 951.
36. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2017; 37 Suppl 1: 81-84.
37. Bellentani S., Scaglioni F., Marino M., Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig. Dis.* 2010; 28(1): 155-161.
38. Bennett B.J., de Aguiar Vallim T.Q., Wang Z. et al. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. *Cell Metab.* 2013 Jan 8; 17(1): 49-60.
39. Berardis S., Sokal E. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: An increasing public health issue. *Eur J Pediatr.* 2014; 173: 131-139.
40. Beutler B., Hoebe K., Du X., Ulevitch R.J. How we detect microbes and respond to them: the Toll-like receptors and their transducers. *J. Leukoc. Biol.* 2003;74(4): 479-485.
41. Bonder M.J., Tigchelaar E.F., Cai X. et al. The influence of a short-term gluten-free diet on the human gut microbiome. *Genome Medicine.* 2016; 8: 45.
42. Boucher J., Kleinriders A., Kahn C. R. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014; 6(1): 1-23.
43. Boulangé C.L., Neves A.L., Chilloux J. et al. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med.* 2016; 8: 42.
44. Boursier J., Mueller O., Barret M. et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology.* 2016; 63(3): 764-775.
45. Boursier J., Mueller O., Barret M. et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology.* 2016; 63(3): 764-75.
46. Brighenti F., Casiraghi M.C., Canzi E. et al. Effect of consumption of a ready-to-eat breakfast cereal containing inulin on the intestinal milieu and blood lipids in healthy male volunteers. *European Journal of Clinical Nutrition.* 1999; 3(9): 726-733.
47. Brown C.T., Davis-Richardson A.G., Giongo A. et al. Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *PLoS ONE.* 2011; 6: e25792.
48. Brun P., Castagliuolo I., Di Leo V. et al. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* 2007; 292(2): G518-525.
49. Brun P., Castagliuolo I., Pinzani M. et al. Exposure to bacterial cell wall products triggers an inflammatory phenotype in hepatic stellate cells. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* 2005; 289(3): G571-578.

50. Brunt E.M., Kleiner D.E., Wilson L.A. et al. NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology*. 2011; 53(3): 810-820.
51. Burger-van Paassen N., Vincent A., Puiman P.J. et al. The regulation of intestinal mucin MUC2 expression by short-chain fatty acids: implications for epithelial protection. *Biochem J* 2009; 420: 211-219.
52. Canani R. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases // *World J Gastroenterol*. – 2011. 17(12).
53. Cariou B. The farnesoid X receptor (FXR) as a new target in non-alcoholic steatohepatitis. *Diabetes Metab*. 2008; 34(6 Pt 2): 685-691.
54. Carvalho-Wells A.L., Helmolz K., Nodet C. et al. Determination of the in vivo prebiotic potential of a maizebased whole grain breakfast cereal: A human feeding study. *British Journal of Nutrition*. 2010; 104(9): 1353-1356.
55. Casas-Grajales S., Muriel P. Antioxidants in liver health. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2015; 6: 59-72.
56. Causey J.L., Feirtag J.M., Gallaher D.D. et al. Effects of dietary inulin on serum lipids, blood glucose and the gastrointestinal, environment in hypercholesterolemic men. *Nutrition Research*. 2000; 20(2): 191-201.
57. Cesario V., Di Rienzo T.A., Campanale M. et al. Methane intestinal production and poor metabolic control in type I diabetes complicated by autonomic neuropathy. *Minerva Endocrinol*. 2014; 39(3): 201-207.
58. Chávez-Talavera O., Tailleux A., Lefebvre P., Staels B. Bile acid control of metabolism and inflammation in obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2017; 152: 1679-1694.
59. Chen J.J., Wang R., Li X.F. et al. Bifidobacterium longum supplementation improved high-fat-fed-induced metabolic syndrome and promoted intestinal Reg I gene expression. *Experimental Biology and Medicine*. 2012; 36: 823-831.
60. Chen Y.M., Liu Y., Zhou R.F. et al. Associations of gut-flora-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide, betaine and choline with non-alcoholic fatty liver disease in adults. *Sci. Rep*. 2016; 6: 19076.
61. Claus S.P., Tsang T.M., Wang Y. et al. Systemic multicompartmental effects of the gut microbiome on mouse metabolic phenotypes. *Mol. Syst. Biol*. 2008; 4: 219.
62. Clemente J.C., Ursell L.K., Parfrey L.W., Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: An integrative view. *Cell*. 2012; 148: 1258-1270.
63. Clemente M.G., Mandato C., Poeta M., Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World J Gastroenterol*. 2016; 22: 8078-8093.
64. Compare D., Coccoli P., Rocco A. et al. Gut-liver axis: The impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012; 22: 471-476.
65. Cotillard A., Kennedy S.P., Kong L.C. et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*. 2013; 500(7464): 585-588.
66. Curtiss L.K., Tobias P.S. Emerging role of Toll-like receptors in atherosclerosis. *J Lipid Res*. 2009; 50 Suppl: 340-345.

67. Da Silva H.E., Teterina A., Comelli E.M. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with dysbiosis independent of body mass index and insulin resistance. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 1466.
68. Davila A.M., Blachier F., Gotteland M. et al. Intestinal luminal nitrogen metabolism: role of the gut microbiota and consequences for the host. *Pharmacol Res*. 2013; 68(1): 95-107.
69. Davison K., Coates A.M., Buckley J.D. et al. Effect of cocoa flavanols and exercise on cardiometabolic risk factors in overweight and obese subjects. *International Journal of Obesity*. 2008; 32(8): 1289-1296.
70. De Bock M., Derraik J.G.B., Brennan C.M. et al. Psyllium supplementation in adolescents improves fat distribution & lipid profile: a randomized, participant-blinded, placebo-controlled, crossover trial // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, N 7. P. e41735. doi: 10.1371/journal.pone.0041735
71. De Bock M., Derraik J.G., Brennan C.M. et al. Olive (*olea europaea* L.) leaf polyphenols improve insulin sensitivity in middle-aged overweight men: A randomized, placebo-controlled, crossover trial. *PLoS One*. 2013; e57622.
72. de Goffau M.C., Luopajarvi K., Knip M. et al. Fecal microbiota composition differs between children with beta-cell autoimmunity and those without. *Diabetes*. 2013; 62: 1238-1244.
73. De Filippis F., Pellegrini N., Vannini L. et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*. 2016; 65: 1812-1821.
74. Del Chierico F., Nobili V., Vernocchi P. et al. Gut microbiota profiling of pediatric nonalcoholic fatty liver disease and obese patients unveiled by an integrated meta-omics-based approach. *Hepatology*. 2017; 65(2): 451-464.
75. den Besten G., van Eunen K., Groen A.K. et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J. Lipid Res*. 2013; 54(9): 2325-2340.
76. Dikeman C.L., Murphy M.R., Fahey G.C. Jr. Dietary fibers affect viscosity of solutions and simulated human gastric and small intestinal digesta. *Journal of Nutrition*. 2006; 136(4): 913-919.
77. D'Mello C., Ronaghan N., Zaheer R. et al. Probiotics improve inflammation-associated sickness behavior by altering communication between the peripheral immune system and the brain. *J Neurosci*. 2015; 35: 10821-10830.
78. Do H.J., Lee Y.S., Ha M.J. et al. Beneficial effects of voglibose administration on body weight and lipid metabolism via gastrointestinal bile acid modification. *Endocr J*. 2016; 63: 691-702.
79. Drasar B.S., Crowther J.S., Goddard P. et al. The relation between diet and the gut microflora in man. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2007; 32(2): 49-52.
80. Duan F., Curtis K.L., March J.C. Secretion of insulinotropic proteins by commensal bacteria: Rewiring the gut to treat diabetes. *Applied and Environmental Microbiology*. 2008; 74(23): 7437-7438.
81. Duboc H., Taché Y., Hofmann A.F. The bile acid TGR5 membrane receptor: From basic research to clinical application. *Dig. Liver Dis*. 2014, 46, 302-312.

82. Dumas M.E., Barton R.H., Toye A. et al. Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2006; 103(33): 12511-12516.
83. Eid N., Enani S., Walton G. et al. The impact of date palm fruits and their component polyphenols, on gut microbial ecology, bacterial metabolites and colon cancer cell proliferation. *Journal of Nutrition Science.* 2014; 3: e46.
84. Ejtahed H.S., Mohtadi-Nia J.H., Rad A. et al. Effect of probiotic yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis* on lipid profile in individuals with type 2 mellitus. *Journal of Dairy Science.* 2019; 14: 3288-3294.
85. Ejtahed H.S., Mohtadi-Nia J., Homayouni-Rad A. al. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition.* 2012; 28: 539-543.
86. Elshaghabe F.M., Bockelmann W., Meske D. et al. Ethanol Production by Selected Intestinal Microorganisms and Lactic Acid Bacteria Growing under Different Nutritional Conditions. *Front Microbiol.* 2016; 7: 47.
87. Everard A., Belzer C., Geurts L. et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013; 110(22): 9066-9071.
88. Fang S., Suh J.M., Reilly S.M. et al. Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulinresistance. *Nat Med.* 2015; 21(2): 159-165.
89. Fava F., Gitau R., Griffin B.A. et al. The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome 'at-risk' population. *International Journal of Obesity.* 2013; 37(2): 216-223.
90. Francavilla R., Calasso M., Calace L. et al. Effect of lactose on gut microbiota and metabolome of infants with cow's milk allergy. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2012; 23(5): 420-427.
91. Fritz R., Bol J., Hebling U. et al. Compartment-dependent management of H(2)O(2) by peroxisomes. *Free Radic Biol Med.* 2007; 42(7): 1119-1129.
92. Fukunishi S., Sujishi T., Takeshita A. et al. Lipopolysaccharides accelerate hepatic steatosis in the development of nonalcoholic fatty liver disease in Zucker rats. *J Clin Biochem Nutr.* 2014; 54: 39-44.
93. Fukui H. Role of Gut Dysbiosis in Liver Diseases: What Have We Learned So Far? *Diseases* 2019, 7, 58.
94. Ghoshal U.C., Baba C.S., Ghoshal U. et al. Low-grade small intestinal bacterial overgrowth is common in patients with non-alcoholic steatohepatitis on quantitative jejunal aspirate culture. *Indian J Gastroenterol.* 2017; 36: 390-399.
95. Gibson G.R., Cummings J.H., Macfarlane G.T. et al. Alternative pathways for hydrogen disposal during fermentation in the human colon. *Gut.* 1990; 31 (6): 679-683.
96. Gibson G.R., Probert H.M., Loo J.V. et al. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Updating the concept of prebiotics. *Nutrition Research Reviews.* 2004; 17(2): 259-275.
97. Gibson G.R., Roberfroid M. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. *Journal of Nutrition.* 1995; 5(6): 1401-1412.

98. Giongo A., Gano K.A., Crabb D.B. et al. Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes. *ISME J.* 2011; 5: 82-91.
99. Gómez-Hurtado I., Moratalla A., Moya-Pérez Á. et al. Role of interleukin 10 in norfloxacin prevention of luminal free endotoxin translocation in mice with cirrhosis. *J Hepatol.* 2014; 61: 799-808.
100. Gustot T., Lemmers A., Moreno C. et al. Differential liver sensitization to toll-like receptor pathways in mice with alcoholic fatty liver. *Hepatology.* 2006; 43(5): 989-1000.
101. Haas J.T., Francque S., Staels B. Pathophysiology and Mechanisms of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annu. Rev. Physiol.* 2016; 78: 181-205.
102. Hald S., Schioldan A.G., Moore M.E. et al. Effects of arabinoxylan and resistant starch on intestinal microbiota and short-chain fatty acids in subjects with metabolic syndrome: A randomised crossover study. *PLoS One.* 2016; 11: e0159223.
103. Halmos E.P., Christophersen C.T., Bird A.R. et al. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut.* 2015; 64(1): 93-100.
104. Hooper L., Kay C., Abdelhamid A. et al. Effects of chocolate, cocoa, and flavan-3-ols on cardiovascular health: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2012; 95(3): 740-751.
105. Houten S.M., Volle D.H., Cummins C.L. et al. In vivo imaging of farnesoid X receptor activity reveals the ileum as the primary bile acidsignaling tissue. *Mol. Endocrinol.* 2007; 21(6): 1312-1323.
106. Huang W., Ma K., Zhang J. et al. Nuclear receptor-dependent bile acid signaling is required for normal liver regeneration. *Science.* 2006; 312(5771): 233-236.
107. Izzo A.A., Piscitelli F., Capasso R. et al. Peripheral endocannabinoid dysregulation in obesity: relation to intestinal motility and energy processing induced by food deprivation and re-feeding. *Br J Pharmacol* 2009; 158: 451-461.
108. Janssen A.W., Houben T., Katiraei S. et al. Modulation of the gut microbiota impacts nonalcoholic fatty liver disease: A potential role for bile acids. *J Lipid Res.* 2017; 58: 1399-1416.
109. Jiang C., Xie C., Li F., Zhang L. et al. Intestinal farnesoid X receptor signaling promotes nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest.* 2015; 125(1): 386-402.
110. Jiang C., Xie C., Lv Y. et al. Intestine-selective farnesoid X receptor inhibition improves obesity-related metabolic dysfunction. *Nat Commun.* 2015 Dec 15; 6: 10166.
111. Jiang W., Wu N., Wang X. et al. Dysbiosis gut microbiota associated with inflammation and impaired mucosal immune function in intestine of humans with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep.* 2015; 5: 8096.
112. Jiang Z.G. et al. Associations of insulin resistance, inflammation and liver synthetic function with very low-density lipoprotein: The Cardiovascular Health Study. *Metabolism.* 2016; 65(3): 92-99.
113. Kersten S., Mandard S., Tan N.S. et al. Characterization of the fasting-induced adipose factor FIAF, a novel peroxisome proliferator-activated receptor target gene. *J Biol Chem.* 2000; 275(37): 28488-28493.
114. Kim J.J., Sears D.D. TLR4 and Insulin Resistance. *Gastroenterol Res Pract.* 2010; 2010: 212563.

115. Kim M., Shin H.K. The water-soluble extract of chicory influences serum and liver lipid concentrations, cecal short-chain fatty acid concentrations and fecal lipid excretion in rats. *Journal of Nutrition*. 1998; 28(10): 1731-1736.
116. Kim Y.A., Keogh J.B., Clifton P.M. Polyphenols and glycemic control. *Nutrients*. 2016; 8: pii: E17.
117. Kimura I., Ozawa K., Inoue D. et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun*. 2013; 4: 1829.
118. Kishida Y., Okubo H., Ohno H. et al. Effect of miglitol on the suppression of non-alcoholic steatohepatitis development and improvement of the gut environment in a rodent model. *J Gastroenterol*, 2017; 52: 1180-1191.
119. Koeth R.A., Wang Z., Levison B.S. et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013; 19(5): 576-585.
120. Kostic A.D., Gevers D., Siljander H. et al. The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes. *Cell Host & Microbe*. 2015; 17(2): 260-273.
121. Krause P., Morris V., Greenbaum J.A. et al. IL-10-producing intestinal macrophages prevent excessive antibacterial innate immunity by limiting IL-23 synthesis. *Nat Commun*. 2015; 6: 7055.
122. Krizhanovsky V., Yon M., Dickins R.A. et al. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis. *Cell*. 2008; 134: 657-667.
123. Larsen N., Vogensen F.K., van den Berg F.W. et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One*. 2010; 5(2): e9085.
124. Le Roy T., Llopis M., Lepage P. et al. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut*. 2013; 62: 1787-1794.
125. Lecomte V., Kaakoush N.O., Maloney C.A. et al. Changes in gut microbiota in rats fed a high fat diet correlate with obesity-associated metabolic parameters. *PLoS One*. 2015; 10(5): e0126931.
126. Levine M.E., Suarez J.A., Brandhorst S. et al. Low protein intake is associated with a major reduction in IGF-1, cancer, and overall mortality in the 65 and younger but not older population. *Cell Metabolism*. 2014; 19(3): 407-417.
127. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S. et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006; 444 (7122): 1022-1023.
128. Li F., Duan K., Wang C. et al. Probiotics and alcoholic liver disease: Treatment and potential mechanisms. *Gastroenterol Res Pract*. 2016: 5491465.
129. Li J., Sung C.Y., Lee N. et al. Probiotics modulated gut microbiota suppresses hepatocellular carcinoma growth in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016; 113(9): 1306-1315.
130. Li X., Li C. Analysis of changes in intestinal flora and intravascular inflammation and coronary heart disease in obese patients. *Exp Ther Med*. 2018; 15: 4538-4542.
131. Liu J., Zhuang Z.J., Bian D.X. et al. Toll-like receptor-4 signalling in the progression of non-alcoholic fatty liver disease induced by high-fat and high-fructose diet in mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2014; 41: 482-488.

132. Loomba R., Seguritan, V., Li W. et al. Gut microbiome-based metagenomic signature for non-invasive detection of advanced fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Metab*. 2017, 25, 1054-1062.
133. Louis P., Flint H.J. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett* 2009; 294: 1-8.
134. Lu Y.C., Yin L.T., Chang W.T. et al. Effect of *Lactobacillus reuteri* GMNL-263 treatment on renal fibrosis in diabetic rats. *Journal of Bioscience and Bioengineering*. 2010; 110(6): 709-715.
135. Luoto R., Laitinen K., Nermes M. et al. Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counseling during pregnancy on colostrum adiponectin concentration: A prospective, randomized, placebo-controlled study. *Early Human Development*. 2012; 88: 339-344.
136. Luther J., Garber J.J., Khalili H. et al. Hepatic Injury in Nonalcoholic Steatohepatitis Contributes to Altered Intestinal Permeability. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol*. 2015; 1(2): 222-232.
137. Ma X., Hua J. Probiotics improve high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance by increasing hepatic NKT cells. *Journal of Hepatology*. 2008; 49(5): 821-830.
138. Machiels K., Joossens M., Sabino J. et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2014; 63(8): 1275-1283.
139. Machiels K., Joossens M., Sabino J. et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2014; 63(8): 1275-1283.
140. Mackie K. Cannabinoid receptors: where they are and what they do. *J Neuroendocrinol* 2008; 20(Suppl 1): 10-14.
141. Malaguarnera M., Vacante M., Antic T. et al. *Bifidobacterium longum* with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci*. 2012; 57(2): 545-553.
142. Maslowski K.M., Vieira A.T., Ng A. et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature*. 2009; 461(7268): 1282-1286.
143. Matheus V.A., Monteiro L., Oliveira R.B., Maschio D.A., Collares-Buzato C.B. Butyrate reduces high-fat diet-induced metabolic alterations, hepatic steatosis and pancreatic beta cell and intestinal barrier dysfunctions in prediabetic mice. *Exp. Biol. Med. (Maywood)* 2017, 242, 1214-1226.
144. Matsuzaki T., Yamazaki R., Hashimoto S. et al. Antidiabetic effect of an oral administration of *Lactobacillus casei* in a non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) model using KK-Ay mice. *Endocrine Journal*. 1997; 44(2): 357-365.
145. Michail S., Lin M., Frey M.R. et al. Altered gut microbial energy and metabolism in children with non-alcoholic fatty liver disease. *FEMS Microbiol Ecol*. 2015; 91(2): 1-9.
146. Michopoulos S. et al. Untreated newly diagnosed essential hypertension is associated with nonalcoholic fatty liver disease in a population of a hypertensive center. *Clin. Exp. Gastroenterol*. 2016; 13(9): 1-9.

147. Miele L., Valenza V., La Torre G. et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009 49(6): 1877-1887.
148. Morgan B., Ezeriņa D., Amoako T.N. et al. Multiple glutathione disulfide removal pathways mediate cytosolic redox homeostasis. *Nat Chem Biol*. 2013; 9(2): 119-125.
149. Moroti C., Souza Magri L., de Rezende Costa M. et al. Effect of the consumption of a new symbiotic shake on glycemia and cholesterol levels in elderly people with type 2 diabetes mellitus. *Lipids in Health and Disease*. 2011; 12(1): 29.
150. Mouzaki M., Comelli E.M., Arendt B.M. et al. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2013; 58(1): 120-7.
151. Mouzaki M., Wang A.Y., Bandsma R. et al. Bile Acids and Dysbiosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS One*. 2016; 11(5): e0151829.
152. Mueller M., Thorell A., Claudel T., Jha P., Koefeler H., Lackner C. et al. (2015). Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. *Journal of Hepatology*, 62(6), 1398-1404.
153. Muccioli G.G., Naslain D., Bäckhed F. et al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Mol Syst Biol* 2010; 6: 392.
154. Nassir F., Ibdah J.A. Role of mitochondria in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(5): 8713-8742.
155. Neal M.D., Leaphart C., Levy R. et al. Enterocyte TLR4 mediates phagocytosis and translocation of bacteria across the intestinal barrier. *J. Immunol*. 2006; 176(5): 3070-3079.
156. Neish A.S. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*. 2009; 136: 65-80.
157. Neuschwander-Tetri B.A., Loomba R., Sanyal A.J. et al. NASH Clinical Research Network. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 385(9972): 956-965.
158. Nobili V., Putignani L., Mosca A. et al. Bifidobacteria and lactobacilli in the gut microbiome of children with non-alcoholic fatty liver disease: which strains act as health players? *Arch Med Sci*. 2018; 14(1): 81-87.
159. Ohland C.L., Macnaughton W.K. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010; 298(6): 807-819.
160. Ozkul C., Yalinay M., Karakan T., Yilmaz G. Determination of certain bacterial groups in gut microbiota and endotoxin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Turk J Gastroenterol*. 2017; 28(5): 361-369.
161. Paik Y.H., Schwabe R.F., Batailler R. et al. Toll-like receptor mediates inflammatory signaling by bacterial lipopolysaccharide in human hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2003; 37(5): 1043-1055.
162. Pal S., Ho S., Gahler R.J., Wood S. Effect on body weight and composition in overweight/obese Australian adults over 12 months consumption of two different types of fibre supplementation in a randomized trial // *Nutr. Metab*. 2016. Vol. 13. P. 82-92. doi: 10.1186/s12986-016-0141-7.

163. Pandey K.R., Naik S.R., Vakil B.V. Probiotics, prebiotics and synbiotics – A review. *The Journal of Food Science and Technology*. 2015; 52(12): 7577-7587.
164. Park J.E., Seo J.E., Lee J.Y., Kwon H. Distribution of seven N-nitrosamines in food. *Toxicology Research*. 2015; 31(3): 279-288.
165. Parnell J.A., Reimer R.A. Prebiotic fibres dose-dependently increase satiety hormones and alter bacteroidetes and firmicutes in lean and obese JCR: LA-cp rats. *British Journal of Nutrition*. 2012; 107(4): 601-613.
166. Paszti-Gere E., Szeker K., Csibrik-Nemeth E. et al. Metabolites of *Lactobacillus plantarum* 2142 prevent oxidative stress-induced overexpression of proinflammatory cytokines in IPEC-J2 cell line. *Inflammation*. 2012; 35(4): 1487-1499.
167. Patel K.D., Davison J.S., Pittman Q.J. et al. Cannabinoid CB(2) receptors in health and disease. *Curr Med Chem* 2010; 17: 1394-410.
168. Patil D.P., Dhotre D.P., Chavan S.G. et al. Molecular analysis of gut microbiota in obesity among Indian individuals. *J Biosci*. 2012; 37 (4): 647-657.
169. Peng L., Li Z.R., Green R.S. et al. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr*. 2009; 139: 1619-1625.
170. Poeta M., Pierri L., Vajro P. Gut-liver axis derangement in non-alcoholic fatty liver disease. *Children (Basel)*. 2017; 4: E66.
171. Pourghassem G.B., Dehghan P., Aliasgharzadeh A. et al. Effects of high performance inulin supplementation on glycemic control and antioxidant status in women with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes & Metabolism*. 2013; 37(2): 140-148.
172. Przemyslaw J., Tomasik P.T. Probiotics and Prebiotics. *Cereal Chemistry*. 2003; 80(2): 113-117.
173. Purohit V., Bode J.C., Bode C. et al. Alcohol, intestinal bacterial growth, intestinal permeability to endotoxin, and medical consequences: summary of a symposium. *Alcohol*. 2008; 42(5): 349-361.
174. Qin J., Li Y., Cai Z. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012; 490(7418): 55-60.
175. Queipo-Ortuno M.I., Boto-Ordóñez M., Murri M. et al. Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2012; 5(6): 1323-1334.
176. Rafiei R., Bermanian M., Rafiei F. et al. Liver disease symptoms in non-alcoholic fatty liver disease and small intestinal bacterial overgrowth. *Rom J Intern Med*. 2018; 56: 85-89.
177. Raman M., Ahmed I., Gillevet P.M. et al. Fecal microbiome and volatile organic compound metabolome in obese humans with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11(7): 868-75.e1-3.
178. Rao M., Gao C., Ling Xu, Lan Jiang, Jianhua Zhu, Guo Chen, Betty Yuen Kwan Law, Yong Xu. Effect of Inulin-Type Carbohydrates on Insulin Resistance in Patients With Type 2 Diabetes and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res*. 2019 Aug 27; 2019: 5101423.

179. Ren T., Huang C., Cheng M. Dietary blueberry and bifidobacteria attenuate non-alcoholic fatty liver disease in rats by affecting SIRT1-mediated signaling pathway. *Oxid Med Cell Longev*. 2014; 2014: 469
180. Ridaura V.K., Faith J.J., Rey F.E. et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*. 2013; 341(6150): 1241214.
181. Rinella M.E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*. 2015; 313(22): 2263-2273.
182. Roderfeld M. Matrix metalloproteinase functions in hepatic injury and fibrosis. *Matrix Biol*. 2018; 68-69: 452-462.
183. Rolo A.P., Teodoro J.S., Palmeira C.M. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Free Radic Biol Med*. 2012; 52(1): 59-69.
184. Romano K.A., Vivas E.I., Amador-Noguez D., Rey F.E. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide. *MBio*. 2015; 6(2): e02481.
185. Roshanravan N., Mahdavi R., Alizadeh E., Ghavami A., Rahbar Saadat Y., Mesri Alamdari N., Alipour S., Dastouri M.R., Ostadrahimi A. The effects of sodium butyrate and inulin supplementation on angiotensin signaling pathway via promotion of *Akkermansia muciniphila* abundance in type 2 diabetes; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Cardiovasc. Thorac. Res*. 2017, 9, 183-190.
186. Rostami A., Khalili M., Haghghat N. High-cocoa polyphenol-rich chocolate improves blood pressure in patients with diabetes and hypertension. *ARYA Atherosclerosis*. 2015; 11(1): 21-29.
187. Ruiz A.G., Casafont F., Crespo J. et al. Lipopolysaccharide-binding protein plasma levels and liver TNF- α gene expression in obese patients: Evidence for the potential role of endotoxin in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Obes Surg*. 2007; 17: 1374-1380.
188. Ruiz A.G., Casafont F., Crespo J. et al. Lipopolysaccharide-binding protein plasma levels and liver TNF- α gene expression in obese patients: evidence for the potential role of endotoxin in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Obes Surg*. 2007; 17(10): 1374-1380.
189. Russell W.R., Gratz S.W., Duncan S.H. et al. High-protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011; 93(5): 1062-1072.
190. Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M., Simental-Mendía L.E. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res*. 2018; 135: 144-149.
191. Sanz Y. Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult humans. *Gut Microbes*. 2010; 1(3): 135-137.
192. Sayin S.I., Wahlström A., Felin J. et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. *Cell Metab*. 2013; 17(2): 225-235.
193. Seo M., Inoue I., Tanaka M., Matsuda N., Nakano T., Awata T., Katayama S., Alpers D., Komoda T. *Clostridium Butyricum* MIYAIRI 588 Improves High-Fat Diet-Induced

- duced Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Rats. *Dig Dis Sci*. 2013 Dec; 58(12): 3534-44.
194. Schuppan D., Ruehl M., Somasundaram R., Hahn E.G. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis*. 2001; 21: 351-372.
195. Schwartz A., Taras D., Schäfer K. et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2010; 18(1): 190-195.
196. Seki E., Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut. *J Physiol*. 2012; 590: 447-458.
197. Sepe V., Distrutti E., Fiorucci S., Zampella A. Farnesoid X receptor modulators 2014-present: A patent review. *Expert Opin Ther Pat*. 2018; 28: 351-364.
198. Serino M., Luche E., Gres S. et al. Metabolic adaptation to a high-fat diet is associated with a change in the gut microbiota. *Gut*. 2012; 61(4): 543-553.
199. Setshedi M., Wands J.R., Monte S.M. Acetaldehyde adducts in alcoholic liver disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2010; 3(3): 178-185.
200. Shanab A.A., Scully P., Crosbie O. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohepatitis: Association with toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin 8. *Dig Dis Sci*. 2011; 56: 1524-1534.
201. Shao F., Yang C.G., Liu X. et al. Application of microbiological and immunological enteral nutrition in patients with gastrointestinal cancer complicated with diabetes mellitus. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2012; 15: 476-479.
202. Shen F., Zheng R.D., Sun X.Q. et al. Gut microbiota dysbiosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2017; 16(4): 375-381.
203. Shin N.R., Lee J.C., Lee H.Y. et al. An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut*. 2014; 63(5): 727-735.
204. Singh R.K., Chang H.W., Yan D. et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of Translational Medicine*. 2017; 15: 73.
205. Simental-Mendía L.E., Simental-Mendía M., Sánchez-García A. et al. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2019; 18(1): 88.
206. Sobhonslidsuk A., Chanprasertyothin S., Pongrujirakorn T. et al. The association of gut microbiota with nonalcoholic steatohepatitis in Thais. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 9340316.
207. Sohn W., Jun D.W., Lee K.N. et al. *Lactobacillus paracasei* Induces M2-Dominant Kupffer Cell Polarization in a Mouse Model of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Dig Dis Sci*. 2015; 60(11): 3340-3350.
208. Speliotes E.K. et al. Fatty liver is associated with dyslipidemia and dysglycemia independent of visceral fat: the Framingham Heart Study. *Hepatology*. 2010; 51(6): 1979-1987.
209. Srikanthan K. et al. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population. *Int. J. Med. Sci*. 2016; 13(1): 25-38.

210. Su G.L. Lipopolysaccharides in liver injury: molecular mechanisms of Kupffer cell activation. *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* 2002; 283(2): G256-265.
211. Suez J., Korem T., Zeevi D., Zilberman-Schapira G., Thaiss C.A., Maza O. et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature.* 2014; 514(7521): 181-186.
212. Takaki A., Kawai D., Yamamoto K. Multiple hits, including oxidative stress, as pathogenesis and treatment target in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14(10): 20704-20728.
213. Tang W.H., Hazen S.L. Microbiome, trimethylamine N-oxide, and cardiometabolic disease. *Transl. Res.* 2017; 179: 108-115.
214. Tarantino G., Finelli C. What about non-alcoholic fatty liver disease as a new criterion to define metabolic syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19(22): 3375-3384.
215. Temple J.L., Cordero P., Li J. et al. A guide to non-alcoholic fatty liver disease in childhood and adolescence. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 947.
216. Thompson K., Maltby J., Fallowfield J. et al. Interleukin-10 expression and function in experimental murine liver inflammation and fibrosis. *Hepatology* 1998; 28: 1597-1606.
217. Timmers S., Konings E., Bilet L. et al. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metabolism.* 2011; 14(5): 612-622.
218. Tolhurst G., Heffron H., Lam Y.S. et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes.* 2012; 61 (2): 364-371.
219. Tsuchida T., Friedman S.L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 14: 397-411.
220. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006; 444(7122): 1027-1031.
221. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006; 444(7122): 1027-1031.
222. Vaarala O. Leaking gut in type 1 diabetes. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008; 24: 701-706.
223. Van den Heuvel E.G., Muys T., W. van Dokkum, Schaafsma G. Oligofructose Stimulates Calcium Absorption in Adolescents. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999 Mar; 69(3): 544-8.
224. Valentini M., Piermattei A., Di Sante G. et al. Immunomodulation by gut microbiota: role of Toll-like receptor expressed by T cells. *J. Immunol. Res.* 2014; 2014: 586939.
225. Vrieze A., Van Nood E., Holleman F. et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology.* 2012; 143: 913-916.
226. Wainstein J., Ganz T, Boaz M. et al. Olive leaf extract as a hypoglycemic agent in both human diabetic subjects and in rats. *Journal of Medicinal Food.* 2012; 15(7): 605-610.

227. Wang B., Jiang X., Cao M. et al. Altered fecal microbiota correlates with liver biochemistry in nonobese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep.* 2016; 6: 32002.
228. Wang B., Jiang X., Cao M. et al. Altered Fecal Microbiota Correlates with Liver Biochemistry in Nonobese Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Sci Rep.* 2016; 6: 32002.
229. Wang L., Li P., Tang Z. et al. Structural modulation of the gut microbiota and the relationship with body weight: Compared evaluation of liraglutide and saxagliptin treatment. *Sci Rep.* 2016; 6: 33251.
230. Wang P.X. et al. Hepatocyte TRAF3 promotes liver steatosis and systemic insulin resistance through targeting TAK1-dependent signaling // *Nat. Commun.* – 2016. – Vol. 7. – P. 1-30.
231. Wang Y., Ghoshal S., Ward M. et al. Chylomicrons promote intestinal absorption and systemic dissemination of dietary antigen(ovalbumin) in mice. *PLoS One.* 2009; 4(12): e8442.
232. Wang Y.C., McPherson K., Marsh T. et al. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet.* 2011; 378 (7464): 541-546.
233. Watanabe M., Horai Y., Houten S.M. et al. Lowering bile acid pool size with a synthetic farnesoid X receptor (FXR) agonist induces obesity and diabetes through reduced energy expenditure. *J. Biol. Chem.* 2011; 286(30): 26913-26920.
234. Wei Z.H., Wang H., Chen X.Y. et al. Time – and dose-dependent effect of psyllium on serum lipids in mild-to-moderate hypercholesterolemia: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Eur J Clin Nutr.* 2009 Jul; 63(7): 821-7
235. Wong V.W., Tse C.H., Lam T.T. et al. Molecular characterization of the fecal microbiota in patients with nonalcoholic steatohepatitis--a longitudinal study. *PLoS One.* 2013; 8(4): e62885.
236. Wong V.W., Wong G.L., Chan H.Y. et al. Bacterial endotoxin and non-alcoholic fatty liver disease in the general population: a prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 ; 42(6): 731-740.
237. Wu G.D., Compher C., Chen E.Z. et al. Comparative metabolomics in vegans and omnivores reveal constraints on diet-dependent gut microbiota metabolite production. *Gut.* 2014; 1: 63-72.
238. Yadav H., Jain S. Antidiabetic effect of probiotic dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* in high fructose fed rats. *Nutrition.* 2007; 23(1): 62-68.
239. Yan J., Ping-yan X., Yu-shan X. et al. Analysis on intestinal flora in patients with non-alcoholic fatty liver disease of different glucose metabolism. *Biomed Res.* 2017; 28(22): 10112-10117.
240. Ye J., Lv L., Wu W., Li Y., Shi D., Fang D., Guo F., Jiang H., Yan R., Ye W. et al. Butyrate protects mice against methionine-choline-deficient diet-induced non-alcoholic steatohepatitis by improving gut barrier function, attenuating inflammation and reducing endotoxin levels. *Front. Microbiol.* 2018, 9, 1967.
241. Yu Q., Jiang Z. Zhang L. Bile acid regulation: A novel therapeutic strategy in non-alcoholic fatty liver disease. *Pharmacol Ther* 190: 81-90, 2018.

242. Yuan J., Baker S.S., Liu W. et al. Endotoxemia unrequired in the pathogenesis of pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 29(6): 1292-8.
243. Yuan L., Bambha K. Bile acid receptors and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2015; 7(28): 2811-2818.
244. Zak-Golab A., Olszanecka-Glinianowicz M., Kocelak P., Chudek J. The role of gut microbiota in the pathogenesis of obesity. *Post. Hig. Med. Dosw. Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2014; 68: 84-90.
245. Zhang H., DiBaise J.K., Zuccolo A. et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009; 106 (7): 2365-2370.
246. Zhang L., Xie C., Nichols R.G. et al. Farnesoid X receptor signaling shapes the gut microbiota and controls hepatic lipid metabolism. *mSystems.* 2016; 1 (5); e00070-16.
247. Zhu L., Baker S.S., Gill C. et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology.* 2013; 57(2): 601- 609.
248. Zhou D., Pan Q., Xin F.Z., Zhang R.N., He C.X., Chen G.Y., Liu C., Chen Y.W., Fan J.G. Sodium butyrate attenuates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice by improving gut microbiota and gastrointestinal barrier. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23: 60-75.
249. Zorn A.M., Wells J.M. Vertebrate endoderm development and organ formation. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2009; 25: 221-251.

