



Эффективность метабиотика Бактимунал (на основе *Bacillus subtilis*) при неалкогольной жировой болезни печени

Дуданова О. П.¹, Ларина Н. А.¹, Шиповская А. А.¹, Курбатова И. В.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет» Министерства науки и образования Российской Федерации, (пр. Ленина, 33, г. Петрозаводск, 185910, Россия)

² Институт биологии — обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук», (Пушкинская ул., 11, г. Петрозаводск, 185910, Россия)

Для цитирования: Дуданова О. П., Ларина Н. А., Шиповская А. А., Курбатова И. В. Эффективность метабиотика Бактимунал (на основе *Bacillus subtilis*) при неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;216(8): 93–99. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-93-99

✉ Для переписки:

Дуданова

Ольга Петровна

odudanova

@gmail.com

Дуданова Ольга Петровна, профессор, д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гигиены
Ларина Надежда Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены
Шиповская Анастасия Андреевна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены
Курбатова Ирина Валерьевна, к.б.н., ст.н.с. лаборатории генетики

Резюме

Целью исследования явилась оценка эффективности применения метабиотика на основе *Bacillus subtilis* БАД «Бактимунал» в лечении пациентов НАЖБП.

Материалы и методы. Бактимунал получали 40 пациентов НАЖБП: женщин — 26 (65,0%), мужчин — 14 (35,0%), в возрасте $56,09 \pm 8,92$ года. Диагноз НАЖБП верифицировался на основании традиционных клинико-лабораторных и сонографических данных. Исходно и по окончании терапии наряду с функциональными печеночными тестами определялись следующие показатели: уровень эндотоксина в крови с помощью тест-систем «ELISA Kit for Lipopolysaccharide (LPS) Cloud-Clone Corp. США», индекс жировой дистрофии печени — FLI (fatty liver index) и индекс фиброза FIB-4. Бактимунал назначался по 1 капсуле 2 раза в день в течение 6 недель. Контрольную группу составили 12 здоровых доноров, уровень эндотоксина у них составил $0,07 \pm 0,05$ пг/мл.

Результаты. Позитивный клинико-лабораторный эффект Бактимунала отмечался у 32 (80,0%) пациентов: снижались уровень эндотоксина с $0,19 \pm 0,06$ пг/мл до $0,13 \pm 0,05$ пг/мл ($p < 0,05$), аланинаминотрансферазы — с $55,06 \pm 22,14$ Ед/л до $38,8 \pm 20,49$ Ед/л ($p < 0,05$), гликемии — с $8,34 \pm 1,28$ ммоль/л до $7,42 \pm 1,12$ ммоль/л ($p < 0,05$), увеличивался уровень лимфоцитов — с $2,54 \pm 0,41 \times 10^9$ /л до $3,01 \pm 0,58 \times 10^9$ /л ($p < 0,05$), моноцитов — с $0,53 \pm 0,23 \times 10^9$ /л до $0,77 \pm 0,19 \times 10^9$ /л ($p < 0,05$). Выявлялась тенденция к нормализации дислипидемии, снижению FLI и FIB-4.

Заключение. Эффективность Бактимунала отмечалась у 80,0% пациентов НАЖБП, характеризовалась снижением уровня метаболического эндотоксикоза, печеночно-клеточного воспаления, гликемии и увеличением клеток врожденного иммунитета.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, Бактимунал, эндотоксин, индекс жировой дистрофии печени, индекс фиброза, врожденный иммунитет

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: OFCSFL



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-216-8-93-99>

Efficacy of the Bactimunal metabiotic (based on *Bacillus subtilis*) in non-alcoholic fatty liver disease

O. P. Dudanova¹, N. A. Larina¹, A. A. Shipovskaya¹, I. V. Kurbatova²¹ Petrozavodsk State University, (33 Lenina St., Petrozavodsk, 185910, Russia)² Institute of Biology of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, (11 Pushkinskaja St., Petrozavodsk, 185910, Russia)

For citation: Dudanova O. P., Larina N. A., Shipovskaya A. A., Kurbatova I. V. Efficacy of the Bactimunal metabiotic (based on *Bacillus subtilis*) in non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;216(8): 93–99. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-93-99

✉ *Corresponding author:*

Olga P. Dudanova
odudanova@gmail.com

Olga P. Dudanova, MD, PhD, Head Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene;

Scopus Author ID: 6603343207, ORCID: 0000-0003-2613-5694

Nadezhda A. Larina, PhD, docent of the department of propaedeutics of internal diseases and hygiene;

ORCID: 0000-0002-0255-4054

Anastasiya A. Shipovskaya, PhD, docent of the department of propaedeutics of internal diseases and hygiene;

ORCID: 0000-0003-3830-6446

Irina V. Kurbatova, PhD, Senior Research Associate in the Laboratory for Genetics; ORCID: 0000-0001-7620-7065,

Scopus Author ID: 6603406315

Summary

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of a metabiotic based on *Bacillus subtilis* biologically active food supplement “Baktimunal” in the treatment of patients with NAFLD.

Materials and methods. Baktimunal was received by 40 patients with NAFLD: 26 (65.0%) women, 14 (35.0%) men, aged 56.09±8.92 years. The diagnosis of NAFLD was verified on the basis of traditional clinical, laboratory and sonographic data. Initially and at the end of therapy, along with functional liver tests, the following indicators were determined: the level of endotoxin in the blood using the test systems “ELISA Kit for Lipopolysaccharide (LPS) Cloud-Clone Corp. USA”, fatty liver index (FLI) and fibrosis index FIB-4. Baktimunal was prescribed 1 capsule 2 times a day for 6 weeks. The control group consisted of 12 healthy donors, their endotoxin level was 0.07±0.05 pg/ml.

Results. A positive clinical and laboratory effect of Baktimunal was noted in 32 (80.0%) patients: the level of endotoxin decreased from 0.19±0.06 pg/ml to 0.13±0.05 pg/ml ($p<0.05$), alanine aminotransferase — from 55.06±22.14 U/l to 38.8±20.49 U/l ($p<0.05$), glycemia — from 8.34±1.28 mmol/l to 7.42±1.12 mmol/l ($p<0.05$), the level of lymphocytes increased from 2.54±0.41×10⁹/l to 3.01±0.58×10⁹/l ($p<0.05$), monocytes — from 0.53±0.23×10⁹/l to 0.77±0.19×10⁹/l ($p<0.05$). There was a trend towards normalization of dyslipidemia, a decrease in FLI and FIB-4.

Conclusion. The effectiveness of Baktimunal was noted in 80.0% of NAFLD patients, it was characterized by a decrease in the level of metabolic endotoxemia, hepatocellular inflammation, glycemia and an increase in innate immunity cells.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, Baktimunal, endotoxin, fatty liver index, fibrosis index, innate immunity

Conflict of interest. The Authors declare no conflict of interest.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) поражает от 25 до 40% мирового населения, в том числе населения России, и прогнозируется дальнейший рост ее распространения из-за увеличения числа лиц, страдающих ожирением и сахарным диабетом 2 типа. Патогенез НАЖБП сложный, многофакторный, и до сих пор нет одобренных эффективных лекарственных средств для лечения этого заболевания, кроме модификации образа жизни, диеты и повышения физической активности. В последнее десятилетие появилось много исследований,

доказавших роль метаболического эндотоксикоза, обусловленного повышенной кишечной проницаемостью и дисбактериозом, в развитии НАЖБП [1]. Ось микробиота-кишечник-печень все чаще является мишенью терапевтического воздействия, направленного на восстановление нормальной микробной экологии кишечника, снижения печеночно-клеточного воспаления, нормализации энергетического метаболизма и увеличения инсулиночувствительности. Одной из главных причин прогрессирования НАЖБП

является приток с портальной кровью в печень липополисахарида (эндотоксина) кишечных бактерий [2]. Липополисахарид (ЛПС) содержится в наружной оболочке грамотрицательных бактерий – *Enterobacteriaceae*, *Proteobacteria*, *Prevotella*, *Escherichia coli*, *Bacteroides* и других микроорганизмов. ЛПС является сильным индуктором иммунного воспалительного ответа, который способен в минимальных концентрациях попадая в кровь, инициировать воспаление вплоть до эндотоксического шока. В норме у здоровых лиц кишечные бактерии надежно изолированы от внутренней среды макроорганизма кишечно-сосудистым барьером, состоящим из физического, химического, слизистого слоя, комменсальных бактерий, эпителиальных клеток, многочисленных иммунных клеток, антибактериальных пептидов и белков, а также слоем эндотелия [2]. При НАЖБП в условиях нерационального питания, дисбиоза, инсулинорезистентности и хронического воспалительного статуса отмечается повреждение целостности кишечного барьера, создаются условия для транслокации бактерий и их метаболитов в портальный кровоток.

ЛПС при этом распознаются TLR-4 типа, экспрессируемыми на печеночных макрофагах и других клетках врожденного иммунитета, обильно представленных в печени. При взаимодействии рецепторов с ЛПС активируются внутриклеточные сигнальные пути, NF- κ B, в результате экспрессируются гены провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- α , которые способствуют развитию печеночного и системного воспаления и инсулинорезистентности. Наряду с эндотоксином в патогенезе НАЖБП играют роль и другие патофизиологические механизмы, связанные с кишечной микроэкологией: кишечная транслокация пептидогликанов, лейкотейхолевой кислоты, бактериальных ДНК, избыточная абсорбция свободных жирных кислот, нарушенный синтез короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), нарушенный желчнокислотный обмен, дисфункция энтероэндокринных клеток, дефицит холина, меньшая выработка фосфатидилхолина, избыточный синтез триметиламина, этанола, аммиака и токсичных бактериальных метаболитов [3]. В этих условиях эффективными

становятся терапевтические стратегии, направленные на восстановление микробного состава кишечника, с использованием пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков, постбиотиков [4, 5].

Большинство исследований, выполненные в эксперименте и в клинике, продемонстрировали эффективность коррекции микробиоты при НАЖБП, в результате которой происходило снижение уровня аминотрансфераз, стеатоза, концентрации провоспалительных цитокинов, степени инсулинорезистентности [6]. В то же время данные авторов часто противоречивы, так как группы испытуемых были разнородны по количественному, возрастному, половому составу, срокам терапии, дозам, составам пробиотиков и конечным контрольным точкам [6]. Одни сообщают о преимущественном влиянии пробиотиков на печеночные маркеры повреждения, другие – на фиброз, третьи – на воспаление [6]. Кроме того, применение пробиотиков связано с некоторыми рисками и ограничениями: гетерогенностью эффектов, опасностью внедрения чужеродного генетического материала в организм человека, неудобство использования у лиц с ослабленным иммунитетом, риском передачи генов устойчивости к антибиотикам, коротким сроком хранения, нестойкостью в средах с протолитическими ферментами и низким pH. В этом плане преимуществом обладают метабиотики/или постбиотики – это структурные компоненты пробиотических микроорганизмов с их метаболитами и сигнальными молекулами или без них, которые могут оптимизировать специфические для хозяина физиологические функции, регуляторы, метаболические и поведенческие реакции, связанные с местной микробиотой, в которых используются структурные компоненты неживых бактерий и их метаболиты, которые обладают противовоспалительными, защитными от патогенов и иммуномодулирующими свойствами [7, 8, 9]. Информации в литературе по использованию метабиотиков при НАЖБП недостаточно, и существует реальная потребность в оценке их клинической эффективности.

Целью исследования явилась оценка эффективности применения метабиотика БАД «Бактимунала» в лечении пациентов НАЖБП.

Материалы и методы

Бактимунал по 1 капсуле 2 раза в день в течение 6 недель получали 40 пациентов НАЖБП: мужчин – 14 (35,0%), женщин – 26 (65,0%) в возрасте $56,09 \pm 8,92$ года. Бактимунал является комплексным препаратом, содержащим метаболиты пробиотической бактерии *Bacillus subtilis* и пребиотик – полисахариды (полифруктозаны). К метаболитам относятся бактериоцины, лизоцим, витамины, полипептиды, аминокислоты, коферменты, которые в комплексе с полифруктозанами оказывают многогранные благоприятные эффекты – угнетают патогенную флору и стимулируют рост полезных микроорганизмов, улучшают пищеварение и перистальтику кишечника, активизируют иммунитет и обменные процессы. Диагноз НАЖБП был

верифицирован на основании комплекса клинико-лабораторных и инструментальных данных. У всех пациентов были признаки висцерального ожирения – окружность талии составила $111,44 \pm 21,58$ см, индекс массы тела (ИМТ) – $35,10 \pm 6,50$ кг/м², определялось усиление эхогенности печени при ультрасонографии и увеличение ее размеров, имелись маркеры печеночно-клеточного повреждения и признаки атерогенной дислипидемии. Сахарным диабетом 2 типа страдали 8 (20,0%) пациентов, они принимали различные лекарственные препараты, направленные на нормализацию углеводного обмена, не менее 6 месяцев до начала обследования. Гипотензивные препараты принимали 17 (42,5%) пациентов, страдавших гипертонической болезнью,

12 (30,0%) пациентов получали препараты урсодезоксихолевой кислоты и 8 (20,0%) – статины. Данные терапевтические стратегии использовались у пациентов сроком не менее 6 месяцев до начала исследования и продолжались без какой-либо коррекции применяться на фоне приема метабиотика. Всем пациентам давались рекомендации по энергетически сбалансированной диете и физической активности. Исключались из исследования пациенты с вирусным, алкогольным, аутоиммунным и лекарственным генезом гепатита. Биохимическое тестирование выполнялось на 0 и 6 неделях терапии, определялись традиционные печеночные функциональные тесты, рассчитывались индексы жировой дистрофии печени и фиброза печени. Индекс жировой дистрофии печени – FLI (fatty liver index) – включает ИМТ, триглицериды, окружность талии, гаммаглутамилтранспептидазу (ГГТП) и рассчитывается по формуле = $\exp(fli)/1 + [\exp(fli) \times 100]$, где $fli = 0,953 \times \log_e(TG \times 88,5) + (0,139 \times ИМТ) + [0,718 \times \log_e(GGT)] + (0,053 \times WC) - 15,745$, или с помощью калькулятора на сайте <https://www.mdapp.co/fatty-liver-index-fli-calculator-356/>.

Результаты

Позитивный клинико-лабораторный эффект при применении Бактимунала отмечался у 32 (80,0%) пациентов. Исходная субъективная симптоматика у большинства пациентов отсутствовала или была скудной, отдельных пациентов беспокоило чувство тяжести в правом подреберье, слабость, диспепсические явления и изменение частоты и консистенции стула (табл. 1). На фоне приема Бактимунала достоверно уменьшались такие симптомы, как чувство тяжести в правом подреберье и нарушения стула. У единичных пациентов определялись объективные симптомы поражения печени в виде гепатомегалии и пальмарной

При уровне <30 стеатоз исключается, при уровне ≥ 60 стеатоз подтверждается. Индекс фиброза – FIB-4 определялся по формуле (возраст \times АСТ) / (тромбоциты $\times \sqrt{АЛТ}$) или с помощью калькулятора на сайте <https://www.mdcalc.com/calc/2200/fibrosis-4-fib-4-index-liver-fibrosis>. Значение <1,45 исключает прогрессирующий фиброз, значение >2,67 подтверждает таковой. Уровень эндотоксина (липополисахарида – ЛПС) определялся иммуноферментным методом с использованием тест-систем «ELISA Kit for Lipopolysaccharide (LPS) Cloud-Clone Corp.США». Контрольную группу составили 12 здоровых доноров: 7 (58,3%) женщин и 5 (41,7%) мужчин, в возрасте $45,6 \pm 7,5$ года, уровень эндотоксина у них составил $0,07 \pm 0,05$ пг/мл.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программы StatGraphics Plus (Statgraphics Technologies, Inc., США) для Windows OS. Сравнение результатов в группах пациентов до и после лечения оценивались с помощью U теста Вилкоксона-Манна-Уитни и критерия χ^2 . Значения $p < 0,05$ принимались за статистически значимые.

эритемы, которые не изменились на фоне терапии (табл. 1).

Отмечалась явная позитивная динамика в ряде лабораторных показателей: достоверно снижались уровни эндотоксина, АЛТ, гликемии, возрастало число лимфоцитов и моноцитов периферической крови (табл. 2). Появлялась тенденция к улучшению многих функциональных печеночных проб: незначительно снижались уровни АСТ, билирубина, щелочной фосфатазы, ГГТП, холестерина, ЛПНП, ТГ, а также уменьшались индексы жировой дистрофии печени и фиброза печени (табл. 2). Ни у одного из пациентов не отмечено непереносимости препарата.

Таблица 1

Частота субъективных и объективных симптомов поражения печени у пациентов НАЖБП до и после лечения Бактимуналом

Симптомы	До лечения, n (%)	Через 6 недель лечения, n (%)	p
Тяжесть в правом подреберье	10 (25,0%)	4 (10,0%)	<0,05
Слабость	8 (20,0%)	5 (12,5%)	>0,05
Диспепсические явления	7 (17,5%)	5 (12,5%)	>0,05
Изменение консистенции стула	7 (17,5%)	3 (7,5%)	<0,05
Гепатомегалия	5 (12,5%)	5 (12,5%)	Без динамики
Пальмарная эритема	4 (10,0%)	4 (10,0%)	Без динамики

Таблица 2

Уровень эндотоксина, печеночные функциональные тесты и показатели гемограммы у пациентов НАЖБП на фоне лечения Бактимуналом (M \pm m)

Показатель	До лечения	Через 6 недель лечения	P значение
Эндотоксин (липополисахарид), пг/мл	0,19 \pm 0,06	0,13 \pm 0,05	<0,01
АЛТ, Ед/л	55,06 \pm 22,14	37,8 \pm 20,49	<0,05
АСТ, Ед/л	39,54 \pm 17,68	37,64 \pm 15,28	>0,05
Билирубин, ммоль/л	16,76 \pm 5,87	14,62 \pm 6,91	>0,05
Щелочная фосфатаза, Ед/л	76,56 \pm 11,28	70,59 \pm 14,78	>0,05
Гамма-глутамил-транспептидаза, Ед/л	50,40 \pm 18,17	48,71 \pm 14,79	>0,05
Холестерин, ммоль/л	5,45 \pm 1,12	5,06 \pm 0,89	>0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,37 \pm 0,36	1,27 \pm 0,25	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	2,98 \pm 1,03	2,78 \pm 0,82	>0,05

Таблица 2
Продолжение

Показатель	До лечения	Через 6 недель лечения	P значение
Триглицериды, ммоль/л	2,59±0,28	2,18±0,69	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	8,34±1,28	7,42±1,12	<0,05
СРП, мг/л	4,88±2,31	2,75±3,44	>0,05
Эритроциты, $\text{px}10^{12}/\text{л}$	4,71±0,36	4,83±0,35	>0,05
Гемоглобин, г/л	132,42±9,49	135,89±8,90	>0,05
Лейкоциты, $\text{px}10^9/\text{л}$	7,25±1,71	7,99±1,69	>0,05
Сегментоядерные лейкоциты, $\text{px}10^9/\text{л}$	3,82±0,49	3,94±0,54	>0,05
Лимфоциты, $\text{px}10^9/\text{л}$	2,54±0,41	3,01±0,58*	<0,05
Моноциты, $\text{px}10^9/\text{л}$	0,53±0,23	0,77±0,19*	<0,05
FLI	79,37±10,23	72,85±12,52	>0,05
FIB-4	1,86±0,51	1,66±0,69	>0,05

Обсуждение

Многочисленные преклинические и клинические исследования выявили влияние дисбаланса в составе кишечной микробиоты на развитие и прогрессирование НАЖБП и ассоциированных с ней заболеваний. Дисбактериоз с увеличением содержания структур и метаболитов патогенных таксонов, повышенная кишечная проницаемость, транслокация патогенов в порталный кровоток вызывают стеатоз, воспаление и фиброз печени. В связи с этим модификация кишечной микробиоты становится новой терапевтической мишенью при НАЖБП, и способы лечения с применением пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и трансплантация фекальной микробиоты широко внедряются в клиническую практику в течение последнего десятилетия [1–6]. Меньше информации о влиянии метабиотиков – препаратов, содержащих метаболиты безвредных для человека кишечных микроорганизмов, которые создают благоприятную среду для жизнедеятельности комменсальной микрофлоры и кишечного эпителия [7, 8]. К таким препаратам относится биологически активная добавка «Бактимунал», которая использовалась нами в лечении пациентов НАЖБП. В нашей работе мы впервые показали снижение уровня метаболического эндотоксикоза, маркеров печеночно-клеточного повреждения и уровня гликемии у пациентов НАЖБП, принимавших Бактимунал. Среди наблюдаемых нами пациентов исходный уровень эндотоксина в 2,7 раза превышал таковой у здоровых лиц, а по окончании терапии снизился в 1,5 раза. Повышение уровня эндотоксина в крови пациентов НАЖБП отмечают многие авторы и находят параллелизм с микробным составом, избыточным бактериальным ростом, тяжестью поражения печени и инсулинорезистентностью [10–12]. Уменьшение метаболического эндотоксикоза под влиянием пробиотиков описывают исследователи в эксперименте и в клинической практике [13–14].

Мы не нашли в доступной литературе информации о влиянии метабиотиков на уровень эндотоксина в крови пациентов НАЖБП, хотя многие другие полезные свойств а постбиотиков уже описаны [15]. Снижение уровня эндотоксина под влиянием Бактимунала может свидетельствовать как о редукции патогенных таксонов – источников ЛПС, так и о восстановлении кишечной

проницаемости. Метаболиты, входящие в состав препарата, создают благоприятную среду для комменсальных бактерий, которые усиливают синтез муцина бокаловидными клетками, способствуют укреплению белков плотных контактов. КЦЖК, входящие в состав Бактимунала, оказывают широкий спектр метаболических эффектов: стимулируют синтез глюкагонподобного пептида-1 энтероэндокринными клетками, тем самым регулируя углеводный обмен, активируют митохондриальное окисление и уменьшают содержание кислорода и нитратов в кишке, подавляя рост патогенных таксонов, активируют регуляторные Т-клетки, супрессируя воспаление в кишечнике и печени [16]. КЦЖК взаимодействуют с рецепторами не только на кишечных эпителиальных клетках, но и на адипоцитах, иммуноцитах, вызывая полезные системные эффекты в виде подавления липолиза в адипоцитах и угнетения TLR-индуцированных иммунных ответов Т-клеток [16]. Среди наших пациентов за короткий 6-недельный срок приема метабиотика отмечалось незначительное снижение уровня холестерина, ЛПНП и ТГ, видимо, для значительного влияния на дислипидемию требуется более длительный срок приема препарата. Большинство работ, где наблюдались изменения в метаболизме липидов, основывалось на приеме пробиотиков сроком 3 месяца и более, вплоть до полугода. К другому полезному метаболиту, содержащемуся в Бактимунале, относится индол, который, по данным исследований, как и его производные, поддерживает целостность кишечного эпителия, уменьшает бактериальную транслокацию и ограничивает воспалительные каскады [17]. К шестой неделе приема препарата параллельно с уменьшением концентрации в крови эндотоксина снижалась активность АЛТ – основного маркера печеночно-клеточной гибели. Большинство авторов, использовавших пробиотики при НАЖБП, отмечали уменьшение уровня АЛТ /или АСТ, а также уменьшение стеатоза, баллонирования гепатоцитов при гистологическом исследовании биоптатов печени [1, 18].

Связано это прежде всего с подавлением воспалительного, опосредованного LPS-TLR-4 каскада, инициируемого транслокацией эндотоксина грамотрицательных бактерий, а также уменьшением

непосредственного повреждающего действия эндотоксина на гепатоциты.

Через 6 недель у пациентов НАЖБП отмечалось достоверное снижение уровня гликемии, что, вероятно, было связано с активацией функции энтроэндокринных L-клеток, которые играют значительную роль в гомеостазе глюкозы, секретируя ГПП-1 и YY-пептид. Данные пептиды стимулируют синтез инсулина и подавляют секрецию глюкагона, замедляют опорожнение желудка, угнетают аппетит [3]. Кроме того, олигофруктоза, входящая в состав метабиотика, вызывает синтез К-клетками двенадцатиперстной кишки глюкозозависимого инсулинотропного

пептида, стимулирующего синтез инсулина [19]. Отмечалось увеличение уровня лимфоцитов и моноцитов периферической крови, свидетельствующее об иммуностимулирующем действии Бактимунала. Давно доказана способность модулировать иммунный ответ у про- и пребиотиков, но и метабиотики обладают таким свойством. Они активируют спленоциты, дендритные клетки, индуцируют Th-1 иммунный ответ [20]. Клеточные компоненты, цитоплазматические белки, микроэлементы, содержащиеся в метабиотиках, способны активировать макрофаги и другие иммунные клетки по выработке цитокинов и факторов роста гемопоэтических клеток.

Заключение

Использование метабиотика на основе *Bacillus subtilis* – биологически активной добавки к пище «Бактимунал» – у пациентов НАЖБП продемонстрировало ряд позитивных эффектов, заключающихся в снижении печеночно-клеточного воспаления, уве-

личении инсулиночувствительности и активации клеток врожденного иммунитета.

Существует реальная потребность в накоплении знаний и увеличении информации по результатам клинической апробации метабиотиков при НАЖБП.

Финансовая поддержка

Исследование выполнено с использованием Уникальной научной установки (УНУ) «Многокомпонентный программно-аппаратный комплекс для автоматизированного сбора, хранения, разметки научно-исследовательских и клинических биомедицинских данных, их унификации и анализа на базе ЦОД с использованием технологий искусственного интеллекта» (рег. номер: 2075518) и в рамках государственного задания по темам № FMEN-2022–0009 (№ г.р. 122031100064–4) на оборудовании Центра коллективного пользования Федерального исследовательского центра Карельский научный центр Российской академии наук.

ENG This study was performed using the Unique Scientific Unit (UNU) "Multicomponent software and hardware system for automated collection, storage, markup of research and clinical biomedical data, their unification and analysis based on Data Center with Artificial Intelligence technologies" (reg. number: 2075518).

Литература | References

1. Pezzino S., Sofia M., Mazzone C., Castorina S., Puleo S., Barchitta M. et al. Gut Microbiome in the Progression of NAFLD, NASH and Cirrhosis, and Its Connection with Biotics: A Bibliometric Study Using Dimensions Scientific Research Database. *Biology (Basel)*. 2023;12(5):662. doi: 10.3390/biology12050662.
2. Albillos A., de Gottardi A., Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *J Hepatol*. 2020;72(3):558–577. doi: 10.1016/j.jhep.2019.10.003.
3. Chu H., Duan Y., Yang L., Schnabl B. Small metabolites, possible big changes: a microbiota-centered view of non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2019;68(2):359–370. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316307.
4. Lazebnik L.B., Golovanova E. V., Turkina S. V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4–52. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52.
5. Bajaj J.S., Ng S. C., Schnabl B. Promises of microbiome-based therapies. *Journal of Hepatology*. 2022; 76 (6): 1379–1391. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.003.
6. Wang Y., Wang Y., Sun J. The clinical effect of probiotics on patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Bioengineered*. 2022;13(7–12):14960–14973. doi: 10.1080/21655979.2023.2185941.
7. Shenderov B.A. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb Ecol Health Dis*. 2013;24. doi: 10.3402/mehd.v24i0.20399.
8. Shenderov B.A., Tkachenko E. I., Lazebnik L. B., Ardatskaya M. D., Sinitsa A. V., Zakharchenko M. M. Metabiotics – novel technology of protective and treatment of diseases associated with microecological imbalance in human being. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(3):83–92. (In Russ.)
Шендеров Б. А., Ткаченко Е. И., Лазебник Л. Б., Ардатская М. Д., Синица А. В., Захарченко М. М. Метабиотики – новая технология профилактики и лечения заболеваний, связанных с микробиологическими нарушениями в организме человека. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;151(3): 83–92.
9. Salminen S., Collado M. C., Endo A., Hill C, Lebeer S, Quigley EMM. et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consen-

- sus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021; 18: 649–667. doi: 10.1038/s41575-021-00440-6.
10. Harte A.L., da Silva N. F., Creely S. J. et al. Elevated endotoxin levels in non-alcoholic fatty liver disease. *J Inflamm (Lond).* 2010;7:15. doi: 10.1186/1476-9255-7-15.
 11. Carpino G., Del Ben M., Pastori D. et al. Increased Liver Localization of Lipopolysaccharides in Human and Experimental NAFLD. *Hepatology.* 2020;72(2):470–485. doi: 10.1002/hep.31056.
 12. Baratta F., Pastori D., Bartimoccia S., Cammisotto V., Cocomello N., Colantoni A. et al. Poor Adherence to Mediterranean Diet and Serum Lipopolysaccharide are Associated with Oxidative Stress in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients.* 2020;12(6):1732. doi: 10.3390/nu12061732.
 13. Xue L., He J., Gao N., Lu X., Li M., Wu X. et al. Probiotics may delay the progression of nonalcoholic fatty liver disease by restoring the gut microbiota structure and improving intestinal endotoxemia. *Sci Rep.* 2017;7:45176. doi: 10.1038/srep45176.
 14. An L., Wirth U., Koch D., Schirren M., Drefs M., Koliogiannis D. et al. Gut-Derived Lipopolysaccharides and the Intestinal Barrier in Fatty Liver Diseases. *J Gastrointest Surg.* 2022;26(3):671–683. doi: 10.1007/s11605-021-05188-7.
 15. Bourebaba Y., Marycz K., Mularczyk M., Bourebaba L. Postbiotics as potential new therapeutic agents for metabolic disorders management. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2022; 153:113138. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113138.
 16. de Vos W. M., Tilg H., Van Hul M., Cani P. D. Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut.* 2022;71(5):1020–1032. doi: 10.1136/gutjnl-2021-326789.
 17. Jin U.H., Lee S. O., Sridharan G., Lee K., Davidson L. A., Jayaraman A. et al. Microbiome-derived tryptophan metabolites and their aryl hydrocarbon receptor-dependent agonist and antagonist activities. *Mol Pharmacol.* 2014;85(5):777–88. doi: 10.1124/mol.113.091165.
 18. Duseja A., Acharya S. K., Mehta M., Chhabra S., Shalimar R. S., Das A. et al. High Potency Multistrain Probiotic Improves Liver Histology in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Randomised, Double-Blind, Proof of Concept Study. *BMJ Open Gastroenterol.* 2019; 6: e000315. doi: 10.1136/bmjgast-2019-000315.
 19. Modasia A., Parker A., Jones E., Stentz R., Brion A., Goldson A. et al. Regulation of Enteroendocrine Cell Networks by the Major Human Gut Symbiont *Bacteroides thetaiotaomicron*. *Front Microbiol.* 2020;11:575595. doi: 10.3389/fmicb.2020.575595.
 20. Hernández-Granados MJ, Franco-Robles E. Postbiotics in human health: Possible new functional ingredients? *Food Research International.* 2020; 137:109660. doi: 10.1016/j.foodres.2020.109660.