

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-230-10-178-187>

Микробиом кишечника и неалкогольная жировая болезнь печени: перспективы лекарственной терапии

Теплюк Д.А.^{1,2}, Левина О.Н.¹, Павлов Ч.С.^{1,2}, Сороколетов С.М.¹, Пашкова Е.Ю.¹, Аметов А.С.³, Большаков С.А.¹, Шутов Е.В.^{1,3}

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина»; (2-й Боткинский пр-д, 5, Москва, 125284, Россия)

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); (ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия)

Для цитирования: Теплюк Д.А., Левина О.Н., Павлов Ч.С., Сороколетов С.М., Пашкова Е.Ю., Аметов А.С., Большаков С.А., Шутов Е.В. Микробиом кишечника и неалкогольная жировая болезнь печени: перспективы лекарственной терапии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(10): 178–187. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-178-187

✉ Для переписки:

Теплюк

Дарья Андреевна

teplyouk@gmail.com

Теплюк Дарья Андреевна, ассистент кафедры терапии Института профессионального образования

Левина Оксана Николаевна, к.м.н., заведующая отделением гепатопанкреатогastroэнтерологии № 57

Павлов Чавдар Савович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии Института профессионального образования

Сороколетов Сергей Михайлович, д.м.н., заместитель главного врача по терапевтической помощи, ведущий научный сотрудник

Пашкова Евгения Юрьевна, к.м.н., заведующая отделением эндокринологии № 59

Аметов Александр Сергеевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, заведующий сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема»

Большаков Степан Алексеевич, младший научный сотрудник отдела наука

Шутов Евгений Викторович, д.м.н., профессор, руководитель Межклубного нефрологического центра; заведующий кафедрой нефрологии и диализа

Резюме

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) чаще всего является компонентом метаболического синдрома и глобальная распространенность ее составляет 25%, а количество пациентов продолжает увеличиваться. Согласно актуальным прогнозам, в скором времени НАЖБП станет наиболее распространенным показанием для трансплантации печени. Активно ведется поиск новых факторов риска развития и прогрессирования этого заболевания. В статье рассматривается роль микробиоты кишечника в провоспалительных процессах, обмене желчных кислот и липогенезе печени. Уделено внимание качественному составу микробиома в зависимости от стадии НАЖБП.

Сделаны выводы о неоднородности результатов исследований при НАЖБП и относительно стабильной микробиоте при циррозе печени. Отдельно рассматриваются *Faecalibacterium prausnitzii* и ее роль в прогрессировании НАЖБП. Представлены вероятные причины разногласий результатов исследований. В части, посвященной лечению НАЖБП, фокус направлен на пути коррекции дисбиоза кишечника, влиянию различных микробиологических препаратов на липогенез и процесс воспаления в печени. Подробно обсуждается оптимальный состав пробиотических препаратов. Их сочетание с пребиотиками и изолированное назначение инулина, фруктоолигосахарида.

EDN: EJVQVB



Сделаны выводы о том, что в дальнейшем оценка микробиома кишечника поможет усовершенствовать терапевтические подходы в лечении пациентов НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, микробиом кишечника, пробиотики, пребиотики, синбиотики, трансплантация фекальной микробиоты

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



The gut microbiome and nonalcoholic fatty liver disease: prospects for drug therapy

D.A. Teplyuk^{1,2}, O.N. Levina¹, Ch.S. Pavlov^{1,2}, S.M. Sorokoletov¹, E.Yu. Pashkova¹, A.S. Ametov³, S.A. Bolshakov¹, E.V. Shutov^{1,3}

¹ Botkin Hospital, Moscow, (5, 2nd Botkinsky ave., Moscow, 125284, Russia)

² The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, (8, building 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia)

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, (2/1, building 1, Barricadnaya str., Moscow, 125993, Russia)

For citation: Teplyuk D.A., Levina O.N., Pavlov Ch.S., Sorokoletov S.M., Pashkova E.Yu., Ametov A.S., Bolshakov S.A., Shutov E.V. The gut microbiome and nonalcoholic fatty liver disease: prospects for drug therapy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(10): 178–187. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-178-187

✉ **Corresponding author:**

Darya A. Teplyuk
teplyouk@gmail.com

Daria A. Teplyuk, MD, Assistant of the Department of Therapy, Institute of Professional Education; ORCID: 0000-0002-7628-8851
Oksana N. Levina, MD, PhD, Head of the Department of Hepatopancreatogastroenterology No.57; ORCID: 0000-0002-5814-4504
Chavdar S. Pavlov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Therapy at the Institute of Professional Education; ORCID: 0000-0003-1949-914X

Sergey M. Sorokoletov, MD, PhD, Deputy Chief Physician for Therapeutic Care, Leading Researcher; ORCID: 0000-0002-2637-8197
Evgeniya Yu. Pashkova, MD, PhD, Head of Endocrinology Department No. 59; ORCID: 0000-0003-1949-914X

Alexander S. Ametov, MD, PhD, Professor, Head of the Endocrinology Department, Head of the UNESCO Network Chair on "Bioethics of Diabetes Mellitus as a Global Problem"; ORCID: 0000-0002-7936-7619

Stepan A. Bolshakov, junior researcher of the Science Department; ORCID: 0000-0002-4556-6740

Evgeny V. Shutov, MD, PhD, Professor, Head of the Interdistrict Nephrology Center; Head of the Department of Nephrology and Dialysis; ORCID: 0000-0002-1047-0378

Summary

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is most commonly a component of the metabolic syndrome with a global prevalence of 25% and the number of patients continues to increase. According to current projections, in the near future, NAFLD will become the most common indication for liver transplantation. The search for new risk factors for the development and progression of this disease is actively underway.

The article considers the role of intestinal microbiota in proinflammatory processes, bile acid metabolism and liver lipogenesis. Attention is paid to the qualitative composition of the microbiome depending on the stage of NAFLD.

Conclusions are made about heterogeneity of the research results in case of NAFLD and relatively stable microbiota in liver cirrhosis. *Faecalibacterium prausnitzii* and its role in the progression of NAFLD are considered separately. Probable reasons for the disagreement of the results of the studies are presented. In the part devoted to the treatment of NAFLD, the focus is on the ways of correction of intestinal dysbiosis, the influence of various microbiological preparations on lipogenesis and the process of inflammation in the liver. The optimal composition of probiotic preparations is discussed in detail. Their combination with prebiotics and isolated administration of inulin, fructooligosaccharide.

Conclusions are drawn that in the future the assessment of intestinal microbiome will help to improve therapeutic approaches in the treatment of NAFLD patients.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, gut microbiome, probiotics, prebiotics, synbiotics, fecal microbiota transplantation

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Распространенность. Этиология и факторы риска развития НАЖБП

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – заболевание, связанное с избыточным накоплением жира в клетках печени. Это полиэтиологичное заболевание, включающее не только метаболические, но и этнические, генетические и экологические факторы.

Глобальная распространенность НАЖБП составляет 25% [1]. В России отмечается тенденция к росту количества пациентов с данным заболеванием [2, 3]. Обращает на себя внимание факт, что НАЖБП в скором времени станет наиболее

распространенным показанием для трансплантации печени [4].

Ожирение увеличивает риск НАЖБП более чем в 3,5 раза. Оба этих заболевания являются компонентами метаболического синдрома [5]. Несмотря на тесную взаимосвязь двух патологий, ожирение при НАЖБП не является независимым фактором развития НАСГ (неалкогольного стеатогепатита) или прогрессирующего фиброза [6].

В 2020 году была принята новая номенклатура жировой болезни печени. Было рекомендовано использовать термин – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени – рассматривающий НАЖБП не как болезнь исключения, но – как одно из проявлений метаболического синдрома [7]. Однако в сентябре 2023 г экспертная группа EASL более четко сформулировала критерии постановки диагноза и поменяла номенклатуру. Большая часть больных НАЖБП была включена в группу больных стеатотической болезнью печени, ассоциированной с метаболической дисфункцией (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD) и разделена на подтипы в зависимости от количества приема алкоголя. НАСГ заменен на стеатогепатит, ассоциированный с метаболической

дисфункцией (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH) [8].

Необходимо отметить, что в последние годы увеличилась встречаемость НАЖБП у пациентов без ожирения [9]. Возможные причины могут скрываться в генетическом фоне, особенностях распределения жировой ткани, высоком потреблении фруктозы, а также нарушении микробиоты кишечника.

Широко распространенная «западная» диета, богатая фруктозой, связана с большим риском развития НАЖБП, а также с прогрессированием фиброза и воспалительных процессов [10]. Метаболизм фруктозы стимулирует липогенез, что приводит к истощению АТФ, подавлению митохондриального окисления жирных кислот и продукции углеводных метаболитов, которые активируют транскрипционную программу липогенеза через транскрипционные факторы: углеводно-чувствительный элемент-связывающий белок (ChREBP) и стерин-регуляторный элемент-связывающий белок 1с (SREBP1c) [11]. Важную роль в активации липогенеза фруктозой играет микрофлора кишечника, под действием которой фруктоза превращается в ацетат. Этот путь приводит к образованию липогенных пулов ацетил-CoA [12].

Роль микробиоты кишечника в патогенезе НАЖБП

Состояние микрофлоры кишечника играет не последнюю роль в развитии и течении жировой болезни печени. С одной стороны бактерии кишечника оказывают косвенное провоспалительное действие, с другой – активно участвуют в обмене желчных кислот и липогенезе [13].

Плотные соединения в эпителии кишечника представляют собой естественный барьер для бактерий и продуктов их метаболизма [14]. Однако пищевые антигены и антигены патогенных микроорганизмов проходят через эти соединения и распознаются дендритными клетками, активируют адаптивную иммунную систему, модулируя ответ Т-клеток [15]. Минимальные концентрации патоген-ассоциированных молекулярных паттернов, таких как липополисахариды (ЛПС), пептидогликаны и флагелин, активируют ядерный фактор каппа β (NF κ B), что приводит к выработке воспалительных цитокинов и хемокинов, которые попадают в портальное кровообращение и оказывают повреждающее воздействие на гепатоциты. Кроме того, активируются звездчатые клетки и клетки Купфера, участвующие в стимуляции и прогрессировании фиброза до цирроза [16].

Не меньшее значение придается функции микробиоты деконъюгировать первичные желчные кислоты (ЖК) во вторичные. ЖК не только участвуют в пищеварении, но и активируют экспрессию рецептора ядерной желчной кислоты FXR (рецептор фарнезоида X) и мембранного рецептора, связанного

с белком G TGR5 [17]. При активации FXR снижается уровень триглицеридов, подавляется синтез и усвоение жирных кислот в печени [18], активизируются противовоспалительные реакции [19]. Снижается резистентность к инсулину, активность глюконеогенеза, увеличивается активность гликогенеза. Мышиные модели показали, что активация FXR, индуцированная продуктами желчных кислот, может защищать от чрезмерного роста бактерий, снижать проницаемость кишечника и транслокацию через стенку тонкой кишки [20].

Уменьшение вторичного синтеза желчных кислот при дисбиозе снижает активацию ядерных рецепторов FXR и TGR5 в подвздошной кишке, что приводит к задержке солей желчи, увеличению проницаемости кишечника и транслокации микробиоты тонкой кишки, что усугубляет заболевание печени [21]. В свою очередь микробиом кишечника способствует снижению продукции липидов в печени, ослабляя ингибирование FXR [22].

За счет отрицательной обратной связи FXR в кишечнике и печени, дисбиоз кишечника способствует уменьшению общего количества ЖК и изменению их качественного состава в сторону конъюгированных гидрофильных желчных кислот, что приводит к прогрессированию процессов воспаления и синдрому избыточного бактериального роста и, как следствие, – усугублению НАЖБП и НАСГ [23].

Оценка качественного состава микробиома кишечника при НАЖБП

В соответствии с результатами последних исследований у пациентов НАЖБП целесообразно оценивать микробный пейзаж кишечника. Публикациям,

посвященным исследованию кишечной микробиоты у пациентов с НАЖБП, свойственна неоднородность результатов. Вместе с тем, можно отметить

определенные закономерности. Например, у пациентов с НАЖГ чаще всего выявляется увеличение доли бактерий *Proteobacteria* [24–28]. При оценке состава семейств отмечается повышенный уровень *Enterobacteriaceae* [24, 26] и пониженный уровень *Ruminococcaceae* [24, 28] и *Rikenellaceae* [26]. Было отмечено увеличение доли бактерий рода *Escherichia* [25, 26], *Dorea* [28], *Peptoniphilus* [26] и снижение доли *Anaerosporebacter* [24], *Coprococcus* [24, 25, 26], *Eubacterium* [25, 26], *Faecalibacterium* [26] и *Prevotella* [25, 29].

В настоящее время опубликовано небольшое количество работ, посвящённых влиянию состава микрофлоры кишечника на прогрессирование фиброза печени. Некоторая гетерогенность и противоречивость полученных результатов, вероятно, может быть объяснена различиями дизайна исследований. В одних публикациях сравнивались пациенты с фиброзом легкой и средней степени (F0–F1) и пациенты с умеренным фиброзом и циррозом (F3–F4) [27]. В других – пациенты с незначительным фиброзом (F0–F1) и пациенты с умеренным или прогрессирующим фиброзом ($F \geq 2$) [24]. Также есть публикации, где сравнивались пациенты с умеренным или прогрессирующим фиброзом ($F \geq 2$) с пациентами с легким фиброзом (F0–F1) с учетом НАСГ [29]. В других исследованиях участвовали пациенты НАЖБП в сочетании с хроническим гепатитом В [26, 30], патологией желчевыводящих путей [30, 31], злоупотреблением алкоголем [26, 30]; с разной стадией цирроза печени [30, 32].

Тем не менее можно выявить общие тенденции – отмечается уменьшение доли грамотрицательных бактерий [27] (*Fusobacteria phylum* [33]) и увеличивается доля грамположительных бактерий [27] (семейство *Prevotellaceae* [29] и *Enterobacteriaceae*, роды *Bacteroides*, *Ruminococcus* и *Shigella* [24, 29]).

Интересно, что *Bacteroides vulgatus* и *Escherichia coli* встречаются наиболее часто при прогрессирующем фиброзе (F3–F4) [27]. Те же бактерии преобладают у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) и ожирением [34, 35].

У пациентов с циррозом печени (как в исходе НАЖБП, так и в результате вирусного гепатита) в различных исследованиях выявлялась достаточно постоянная метагеномная сигнатура. Увеличение *Enterobacteriaceae*, и уменьшение *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* и *Blautia* [36, 37]. Отмечается резкий сдвиг в составе бактерий: увеличение патогенных и снижение потенциально метаболически полезных таксонов [32].

Тем не менее отмечаются большие расхождения во всех исследованиях с различными результатами по типу, семейству, роду и видам. Такое несоответствие может быть связано с гетерогенностью

географических регионов, этнической принадлежности больных, методиками секвенирования микробиомов, диагностическими инструментами НАЖБП, а также сопутствующей патологией, приемом препаратов и циркадным ритмом [38].

Отдельно изучался видовой состав *Clostridium* [39] и *Lactobacillus* [28, 40] как при СД 2 типа, так и при НАЖБП. При этом повышенная численность *Lactobacillus* и пониженная *Clostridium* наблюдается при НАЖБП и при СД 2 типа по сравнению со здоровыми группами. Род *Roseburia*, однако, показывает противоположные тенденции в разных исследованиях [26, 28]. Отделить изменения микробиоты при НАЖБП от связанных с метаболическими нарушениями представляется сложной задачей.

Немаловажную роль при циррозе печени отводят уменьшению пула *Faecalibacterium prausnitzii* [30, 41], обладающего противовоспалительными свойствами и способствующего восстановлению целостности эпителиального барьера кишечника за счет производства короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) [42, 43]. Изменение микробиоты может способствовать отягощению эндотоксемии. В доклинических исследованиях наглядно показано, что у мышей с НАЖБП менялся состав кишечной микробиоты, что сопровождалось повышением ЛПС. Причем при НАСГ выявлялся резкий подъем концентрации ЛПС [44, 45]. Прогрессирование НАЖГ в НАСГ также сопровождалось увеличением продукции ЛПС [46].

Важен метод секвенирования: у каждой из методик есть свои слабые и сильные стороны. Таксономический анализ при секвенировании гена консервативной рибосомной РНК (рРНК) 16S проще благодаря установленным стандартным конвейерам, таким как QIIME [47] и Mothur [48], а функциональное профилирование в 16S рРНК преимущественно выполняется с помощью PICRUS [49]. Однако полногеномное секвенирование (метод shot-gun), исследуя последовательность всего генома бактерии, имеет множество преимуществ, включая более точную идентификацию видов бактерий и их разнообразия. К тому же, при его использовании есть возможность исследования неизвестных метагеномных видов [50].

Таким образом, чтобы учитывать состав кишечной микробиоты при лечении больных, необходимо разработать точные лабораторные исследования, обеспечивающие простую диагностику стадии заболевания и дающие представление о дальнейшем прогнозе. Кроме того, еще не доказано, что именно качественный и количественный состав микробиоты кишечника является предиктором прогрессирования воспалительных процессов печени с исходом в цирроз и дальнейшей его декомпенсация.

Лечение

В современных рекомендациях по лечению НАЖБП предложено множество препаратов для коррекции метаболических нарушений и контроля развития фиброза печени. Однако в большинстве случаев уровень убедительности рекомендаций не превышал «С» (слабая рекомендация).

В свете полученных данных коррекция дисбиоза кишечника может играть не последнюю роль. Согласно реферативной базе PubMed за последние пять лет опубликовано более двадцати систематических обзоров и мета-анализов по изучению влияния про-, пре- и синбиотиков на течение НАЖБП.

Большинство исследований указывало на улучшение печеночных ферментов [51–57] и липидного спектра [51, 52, 56–60]. Было достоверно выявлено снижение уровня стеатоза [54] и фиброза печени [52, 54]. Ряд исследований продемонстрировали снижение маркеров воспаления (СРБ, ФНО-α) [51, 52, 56] и уровня лептина [61]. Зонтичный мета-анализ 2024 года подтвердил эти результаты [62]. Было наглядно показано влияние пробиотиков на немаловажный фактор НАЖБП – инсулинорезистентность, в большинстве случаев значимо снижался индекс НОМА и инсулин [55, 56, 57, 60, 63]. Интересный факт, что сочетание физических упражнений и прием пробиотиков показал более значимое влияние на регресс проявлений НАЖБП по сравнению с изолированными физическими упражнениями [64].

Положительное влияние про- и пребиотических препаратов очевидно. Необходим подбор оптимального состава биологического препарата для лечения НАЖБП.

В доклинических исследованиях наглядно показано положительное влияние пробиотиков на течение НАЖБП. Так, в работе на мышах исследовали влияние метформина в сочетании с пробиотиком (*Lactobacillus reuteri*) и метронидазолом. Было выявлено улучшение показателей липидного профиля, функции печени, окислительного стресса, маркеров воспаления и аутофагии в сравнении с лечением только метформином. Кроме того, комбинированный режим позволил модулировать соотношения бутирата, ацетата, пропионата, а также фекальное содержание *Firmicutes* и *Bacteroidetes* [65].

В другом исследовании изучали влияние *Lactobacillus casei* YRL577 и *L. paracasei* X11 на липидный обмен. *L. casei* YRL577 снижала интенсивность липидного обмена, окислительного стресса и провоспалительных цитокинов по сравнению с *L. paracasei* X11, а также повышала уровень мРНК FXR и фактора роста фибробластов 15 (FGF15) и подавляла уровень мРНК апикального натрийзависимого транспортера желчной кислоты. Эти данные свидетельствуют о том, что *L. casei* YRL577 влияла на экспрессию генов путей метаболизма желчных кислот в кишечнике, что способствовало регрессу НАЖБП [66].

Штамм *Lactobacillus casei* Shirota увеличивает количество молочнокислых бактерий в кишечнике мышей с НАСГ, кроме того, уменьшается степень выраженности воспалительных процессов кишечника и концентрация ЛПС в сыворотке крови. При этом отмечается положительная динамика маркеров поражения печени, включая уменьшение выраженности фиброза в результате ингибирования передачи сигналов TLR4 и активации PPAR-γ [67, 68]. Кроме того, было выявлено увеличение чувствительности к инсулину и, соответственно, снижение уровня глюкозы в крови [69].

Не менее важна бактерия *Lactobacillus plantarum*. В нескольких значимых доклинических исследованиях было наглядно показано положительное влияние на дисбиоз кишечника: увеличение количества бифидобактерий и молочнокислых бактерий [70, 71], улучшение соотношения *Bacteroidetes* и *Firmicutes* [72]. Пробиотик способствовал

уменьшению проницаемости слизистой кишечника, снижению уровня общего воспаления и положительно влиял на обмен липидов, снижая уровень холестерина и триглицеридов посредством снижения экспрессии генов липогенеза. Кроме того, этот препарат уменьшал инсулинорезистентность, способствуя более медленному набору веса [70, 72, 73].

Особое внимание заслуживает бактерия *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG). Введение ее способствовало снижению уровня воспаления кишечника путем ингибирования сигнального пути NF-κB, а также снижению уровня ЛПС в крови. [74] Кроме того снижался уровень воспаления в печени и интенсивность накопления жира [75, 76]. Была выделена *Lactococcus lactis* subsp. *Cremoris*, который способствовал замедлению увеличения веса, стеатоза печени и воспаления, а также уровня холестерина и непереносимости глюкозы по сравнению с LGG [77].

Были проведены исследования сочетаний пробиотиков. В доклинических исследованиях различные комбинации бактерий (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Cassia obtusifolia* L.) приводили к уменьшению патологических изменений печени, сохранению кишечного барьера, снижению инсулинорезистентности (ИР), воспалительных процессов и улучшению липидограммы [78–81].

В поиске наиболее эффективного пробиотика был проведен сетевой мета-анализ, в результате которого был выявлен оптимальный состав – *Lactobacillus*+*Bifidobacterium*+*Streptococcus* [82]. Использование пробиотиков следующего поколения (NGP) показало более эффективное воздействие на окислительный стресс и увеличение выработку короткоцепочечных жирных кислот [83].

Многие исследования показали, что различные пребиотики могут положительно влиять на течение НАЖБП. Одним из них является фруктоолигосахарид (ФОС), состоящий из коротких и средних фруктозных и глюкозных цепей. Сообщалось, что ФОС улучшает показатели НАЖБП, такие как стеатоз и воспаление, снижает ИР, в эксперименте на животных моделях НАЖБП [84, 85].

Другой не менее значимый пребиотик – инулин (полифруктозан), ферментирующийся кишечными бактериями с образованием бутирата. В доклиническом исследовании сообщалось, что кормление мышей инулином увеличивает продукцию КЖК и снижает экспрессию генов, участвующих в липогенезе [86]. Кроме этого снижалась активность воспалительных процессов. [87] При изучении эффекта приема инулина в течении 12 недель выявлено значимое повышение *Bifidobacterium*, однако степень стеатоза оставалась на прежнем уровне [88]. Было выяснено, что добавление инулина к терапии после семидневного курса метронидазола пациентам НАЖБП дополнительно снижает уровень АЛТ и соотношение *Firmicutes* / *Bacteroidetes* [89]. Однако преобладающей КЖК от ферментации инулина в толстой кишке является ацетат, который играет важную роль в активации липогенеза через рецепторы G-белка (GPR41 и GPR43). В доклинических исследованиях применение ацетата приводило к увеличению частоты заболеваний печени [90, 91].

Последние годы активно изучается влияние резистентного (устойчивого) крахмала. Были получены положительные влияния на уровень печеночных ферментов, триглицеридов печени, модифицировало состав микробиоты, в частности *Bacteroides stercoris* [92].

Осуществляются попытки разработать симбиотические препараты. Такое сочетание имеет преимущество в получении повышенных уровней бутирата за счет действия пробиотических бактерий. А эти бактерии предоставляют материалы для комменсальных бактерий для метаболизма пребиотика. Было наглядно показано в метаанализе с участием 782 пациентов НАЖБП, что пробиотики и синбиотики эффективны при лечении НАЖБП [93].

В доклинических исследованиях было наглядно показано позитивное влияние синбиотической терапии на течение НАЖБП. Так, сочетание *Lactobacillus fermentum* СЕСТ5716 и ФОС, снижало выраженность стеатоза печени и резистентность к инсулину [94]. Проведенное лечение *Lactobacillus paracasei* N1115, ФОС и их комбинации уменьшили стеатоз, причем комбинация дала наибольший эффект [95]. Синбиотик (*Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis* и ФОС) снижал выраженность стеатоза за счет экспрессии генов, связанных с β -окислением и липогенезом [96].

У пациентов НАСГ сочетание *Bifidobacterium longum* и ФОС снижало уровень АСТ, холестерина, СРБ, ФНО-альфа, сывороточного эндотоксина и индекса ИР, а также уменьшало стеатоз и индекс активности НАСГ [97]. Терапевтическое воздействие ФОС и *Bifidobacterium animalis* (подвид *Lactis* BB-12) на течение НАЖБП исследовалось в течении года. При этом изменился микробиом кала (отмечено увеличение *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium* и уменьшение *Oscillibacter* и *Alistipes*), но не снизилось содержание жира в печени и не уменьшился фиброз [98]. В другом исследовании с использованием семи видов пробиотических бактерий (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Streptococcus thermophilus*) и ФОС степень стеатоза печени значительно снизилась [99]. Сочетание 64×10^9 КОЕ *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* и 6,4 г инулина значимо снижало степень стеатоза и СРБ, кроме того повлияло на качественный состав микробиома кала, увеличилась доля *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Streptococcus* и уменьшилась *Ruminococcus* и *Enterobacterium* [100].

При сравнении изолированного назначения пробиотиков (*Bifidobacterium longum* и *Lactobacillus*

acidophilus) или пребиотиков (инулин) или одновременно их введении большее влияние на снижение С-реактивного белка оказывал последний вариант, тогда как для улучшения некоторых антропометрических, воспалительных и окислительных показателей у пациентов с НАЖБП введение пробиотика и/или пребиотика было одинаково эффективно [101].

Применение пробиотиков в течение 6 месяцев, содержащих *Lactobacillus acidophilus* 1×10^9 колониеобразующих единиц и *Bifidobacterium Lactis* 1×10^9 колониеобразующих единиц по сравнению с плацебо, показали улучшение показателя APRI (отношение АСТ к уровню тромбоцитов). При этом никаких значимых изменений в составе кишечной микробиоты между группами после лечения обнаружено не было [102].

Принципиально новый, инновационный, метод в регуляции микробиома кишечника – трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ). Это процедура, при которой стул здорового донора передается пациенту с помощью колоноскопии, клизмы либо назогастральным зондом [103]. Впервые такая методика была применена в 1958 году для лечения псевдомембранозного колита [104]. По сравнению с пробиотиками и синбиотиками ТФМ может предоставить широкий спектр комменсальных бактерий, а также других микробов, которые способствуют поддержанию микробной экологии кишечника.

В эксперименте на животной модели НАЖБП было продемонстрировано положительное регулирующее влияние ТФМ на процессы воспаления, снижение степени выраженности стеатогепатита с уменьшением накопления липидов в печени, а также на увеличение количества полезных кишечных бактерий *Christensenellaceae* и *Lactobacillus*. Кроме того, сообщалось о повышенном уровне кишечного бутирата, белка плотных контактов между клетками кишечника (ZO-1) и снижении эндотоксемии крови [105].

В исследовании ТФМ от здоровых людей с нормальным ИМТ пациентам с метаболическим синдромом выявлено увеличение чувствительности к инсулину, кроме того увеличилась доля кишечных бактерий, продуцирующих бутират [106, 107]. Однако в более позднем эксперименте ТФМ не влияла на ИР, но потенциально снижала проницаемость тонкого кишечника у пациентов с НАЖБП [108]. Другое исследование не показало статистически значимого различия в биохимическом анализе крови при использовании ТМФ, однако отмечалось значимое снижение стеатоза. Однако при сравнении с группой плацебо результаты не отличались [109].

Выводы

Регулирование кишечной микробиоты с целью улучшения состояния и регресса НАЖБП может способствовать улучшению состояния и функции печени. Однако ученые не пришли к консенсусу в отношении «универсального» терапевтического воздействия на дисбиоз кишечника.

Не было выявлено «идеальной формулы» про/синбиотического препарата и длительности приема. Скорее всего это связано с тем, что в лечении больных не учитывался индивидуальный состав и активность микрофлоры кишечника. Кроме этого, исследования выражено различаются по

дизайну и методам, не учитываются такие факторы как диета и генетический фон. Также стоит отметить отсутствие стандартизации состава и жизнеспособности пробиотических / синбиотических добавок.

Объединение микробиомных сигнатур с их метаболитами может помочь в будущем диагностировать пациентов с заболеваниями печени

в клинической практике. Выявление надежных биомаркеров позволит в будущем отслеживать терапевтический ответ. Однако, результаты выявленных изменений требуют дальнейшего изучения в продольных исследованиях, где врачи могут проспективно оценить динамику состояния печени. Осуществимость оптимального дизайна исследования остается открытым вопросом.

Литература | References

1. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73–84. doi: 10.1002/hep.28431.
2. Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiologic features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia. (Results of open multicenter prospective observational study DIREG L 01903). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Proctology*. 2014;24:32–8. (in Russ.)
Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903). *Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии* 2014;24:32–8.
3. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;24:31–8. (in Russ.)
Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии* 2015;24:31–8.
4. Younossi Z.M., Marchesini G., Pinto-Cortez H., Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Transplantation*. 2019;103:22–7. doi: 10.1097/TP.0000000000002484.
5. Ballestri S., Zona S., Targher G., Romagnoli D., Baldelli E., Nascimbeni F., et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J of Gastro and Hepatol*. 2016;31:936–44. doi: 10.1111/jgh.13264.
6. Lu F.B., Hu E.D., Xu L.M. et al. The relationship between obesity and the severity of non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12:491–502. doi: 10.1080/17474124.2018.1460202.
7. Fouad Y., Waked I., Bollipo S., Gomaa A., Ajlouni Y., Attia D. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD.' *Liver International*. 2020;40:1254–61. doi: 10.1111/liv.14478.
8. New MASLD Nomenclature n.d. Available at: <https://www.aasld.org/new-masld-nomenclature> (accessed June 11, 2024).
9. Younes R., Bugianesi E. NASH in Lean Individuals. *Semin Liver Dis*. 2019;39:86–95. doi: 10.1055/s-0038-1677517.
10. Abdelmalek M.F., Suzuki A., Guy C., Unalp-Arida A., Colvin R., Johnson R.J., et al. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51:1961–71. doi: 10.1002/hep.23535.
11. Softic S., Cohen D.E., Kahn C.R. Role of Dietary Fructose and Hepatic De Novo Lipogenesis in Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci*. 2016;61:1282–93. doi: 10.1007/s10620-016-4054-0.
12. Zhao S., Jang C., Liu J., Uehara K., Gilbert M., Izzo L. et al. Dietary fructose feeds hepatic lipogenesis via microbiota-derived acetate. *Nature*. 2020;579:586–91. doi: 10.1038/s41586-020-2101-7.
13. Schwenger K.J., Clermont-Dejean N., Allard J.P. The role of the gut microbiome in chronic liver disease: the clinical evidence revised. *JHEP Reports*. 2019;1:214–26. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.04.004.
14. Vajro P., Paoletta G., Fasano A. Microbiota and Gut–Liver Axis: Their Influences on Obesity and Obesity-Related Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56:461–8. doi: 10.1097/MPG.0b013e318284abb5.
15. Aron-Wisnewsky J., Gaborit B., Dutour A., Clement K. Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease: new insights. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013;19:338–48. doi: 10.1111/1469-0691.12140.
16. Yiu J.H.C., Dorweiler B., Woo C.W. Interaction between gut microbiota and toll-like receptor: from immunity to metabolism. *J Mol Med*. 2017;95:13–20. doi: 10.1007/s00109-016-1474-4.
17. Goodwin B., Jones S.A., Price R.R. et al. A Regulatory Cascade of the Nuclear Receptors FXR, SHP-1, and LRH-1 Represses Bile Acid Biosynthesis. *Molecular Cell*. 2000;6:517–26. doi: 10.1016/S1097-2765(00)00051-4.
18. Zhu Y., Li F., Guo G.L. Tissue-specific function of farnesoid X receptor in liver and intestine. *Pharmacological Research*. 2011;63:259–65. doi: 10.1016/j.phrs.2010.12.018.
19. Shaik F.B., Prasad D.V.R., Narala V.R. Role of farnesoid X receptor in inflammation and resolution. *Inflamm Res*. 2015;64:9–20. doi: 10.1007/s00011-014-0780-y.
20. Inagaki T., Moschetta A., Lee Y.-K., Peng L., Zhao G., Downes M. et al. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:3920–5. doi: 10.1073/pnas.0509592103.
21. Di Ciaula A., Garruti G., Lunardi Baccetto R. et al. Bile Acid Physiology. *Annals of Hepatology*. 2017;16: S4–14. doi: 10.5604/01.3001.0010.5493.
22. 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 Metabolism*. 2013;17:225–35. doi: 10.1016/j.cmet.2013.01.003.
23. Arab J.P., Karpen S.J., Dawson P.A., Arrese M., Trauner M. Bile acids and nonalcoholic fatty liver dis-

- ease: Molecular insights and therapeutic perspectives. *Hepatology*. 2017;65:350–62. doi: 10.1002/hep.28709.
24. Shen F., Zheng R.D., Sun X.Q., Ding W.J., Wang X.Y., Fan J.G. Gut microbiota dysbiosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2017;16:375–81. doi: 10.1016/S1499-3872(17)60019-5.
 25. Hoyles L., Fernández-Real J.-M., Federici M. et al. Molecular phenomics and metagenomics of hepatic steatosis in non-diabetic obese women. *Nat Med*. 2018;24:1070–80. doi: 10.1038/s41591-018-0061-3.
 26. 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;57:601–9. doi: 10.1002/hep.26093.
 27. 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 Metabolism*. 2017;25:1054–1062. e5. doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.001.
 28. Raman M., Ahmed I., Gillevet P.M. et al. Fecal Microbiome and Volatile Organic Compound Metabolome in Obese Humans With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013;11:868–875.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2013.02.015.
 29. 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;63:764–75. doi: 10.1002/hep.28356.
 30. Qin N., Yang F., Li A. et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature*. 2014;513:59–64. doi: 10.1038/nature13568.
 31. Chen Y., Ji F., Guo J., Shi D., Fang D., Li L. Dysbiosis of small intestinal microbiota in liver cirrhosis and its association with etiology. *Sci Rep*. 2016;6:34055. doi: 10.1038/srep34055.
 32. Bajaj J.S., Heuman D.M., Hylemon P.B. et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *Journal of Hepatology*. 2014;60:940–7. doi: 10.1016/j.jhep.2013.12.019.
 33. Chen Y., Yang F., Lu H., Wang B. et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology*. 2011;54:562–72. doi: 10.1002/hep.24423.
 34. Aron-Wisnewsky J., Prifti E., Belda E. et al. Major microbiota dysbiosis in severe obesity: fate after bariatric surgery. *Gut*. 2019;68:70–82. doi: 10.1136/gut-jnl-2018-316103.
 35. MetaHIT consortium, Forslund K., Hildebrand F. et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015;528:262–6. doi: 10.1038/nature15766.
 36. Kakiyama G., Pandak W.M., Gillevet P.M. et al. Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2013;58:949–55. doi: 10.1016/j.jhep.2013.01.003.
 37. 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.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.055.
 38. Aron-Wisnewsky J., Vigiotti C., Witjes J. et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17:279–97. doi: 10.1038/s41575-020-0269-9.
 39. Larsen N., Vogensen F.K., Van Den Berg F.W.J. et al. Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults. *PLoS ONE*. 2010;5:e9085. doi: 10.1371/journal.pone.0009085.
 40. Karlsson F.H., Tremaroli V., Nookaew I. et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013;498:99–103. doi: 10.1038/nature12198.
 41. Caussy C., Tripathi A., Humphrey G. et al. A gut microbiome signature for cirrhosis due to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Commun*. 2019;10:1406. doi: 10.1038/s41467-019-09455-9.
 42. Mohebbi N., Ekat K., Kreikemeyer B., Breitrück A. Barrier Protection and Recovery Effects of Gut Commensal Bacteria on Differentiated Intestinal Epithelial Cells In Vitro. *Nutrients*. 2020;12:2251. doi: 10.3390/nu12082251.
 43. Kim H., Jeong Y., Kang S., You H.J., Ji G.E. Co-Culture with *Bifidobacterium catenulatum* Improves the Growth, Gut Colonization, and Butyrate Production of *Faecalibacterium prausnitzii*: In Vitro and In Vivo Studies. *Microorganisms*. 2020;8:788. doi: 10.3390/microorganisms8050788.
 44. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A. et al. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes*. 2007;56:1761–72. doi: 10.2337/db06-1491.
 45. Mao J.W., Tang H.Y., Zhao T. et al. Intestinal mucosal barrier dysfunction participates in the progress of nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8:3648–58.
 46. Simbirtseva G.D., Petrasheva N.I. [Blast transformation of lymphocytes in lymphogranulomatosis]. *Klin Med (Mosk)*. 1974;52:124–8.
 47. Caporaso J.G., Kuczynski J., Stombaugh J. et al. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. *Nat Methods*. 2010;7:335–6. doi: 10.1038/nmeth.f.303.
 48. Schloss P.D., Westcott S.L., Ryabin T. et al. Introducing mothur: Open-Source, Platform-Independent, Community-Supported Software for Describing and Comparing Microbial Communities. *Appl Environ Microbiol*. 2009;75:7537–41. doi: 10.1128/AEM.01541-09.
 49. Langille M.G.I., Zaneveld J., Caporaso J.G. et al. Predictive functional profiling of microbial communities using 16S rRNA marker gene sequences. *Nat Biotechnol*. 2013;31:814–21. doi: 10.1038/nbt.2676.
 50. Ranjan R., Rani A., Metwally A., McGee H.S., Perkins D.L. Analysis of the microbiome: Advantages of whole genome shotgun versus 16S amplicon sequencing. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2016;469:967–77. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.12.083.
 51. Musazadeh V., Assadian K., Rajabi F. et al. The effect of synbiotics on liver enzymes, obesity indices, blood pressure, lipid profile, and inflammation in patients with non-alcoholic fatty liver: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2024;208:107398. doi: 10.1016/j.phrs.2024.107398.
 52. Pan Y., Yang Y., Wu J., Zhou H., Yang C. Efficacy of probiotics, prebiotics, and synbiotics on liver enzymes, lipid profiles, and inflammation in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol*. 2024;24:283. doi: 10.1186/s12876-024-03356-y.
 53. Mozaffari S., Aliari M., Emamgholipour S. et al. The effect of probiotic consumption on lipid profile, glycemic index, inflammatory markers, and liver function in NAFLD patients: A systematic review and meta-analysis

- of randomized controlled trials. *J Diabetes Complications*. 2024;38:108780. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2024.108780.
54. Rong L., Chng D., Jia P., Tsoi K.K.F., Wong S.H., Sung J.J.Y. Use of probiotics, prebiotics, and synbiotics in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2023;38:1682–94. doi: 10.1111/jgh.16256.
 55. Zhou X., Wang J., Zhou S., Liao J., Ye Z., Mao L. Efficacy of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102: e32734. doi: 10.1097/MD.00000000000032734.
 56. Wang Y., Wang Y., Sun J. The clinical effect of probiotics on patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Bioengineered*. 2022;13:14960–73. doi: 10.1080/21655979.2023.2185941.
 57. Huang Y., Wang X., Zhang L. et al. Effect of Probiotics Therapy on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Comput Math Methods Med*. 2022;2022:7888076. doi: 10.1155/2022/7888076.
 58. Xiao M.W., Lin S.X., Shen Z.H., Luo W.W., Wang X.Y. Systematic Review with Meta-Analysis: The Effects of Probiotics in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:1484598. doi: 10.1155/2019/1484598.
 59. Naghipour A., Amini-Salehi E., Orang Gorabzarmakhi M. et al. Effects of gut microbial therapy on lipid profile in individuals with non-alcoholic fatty liver disease: an umbrella meta-analysis study. *Syst Rev*. 2023;12:144. doi: 10.1186/s13643-023-02299-x.
 60. Li S., Liu J., Wang Z., Duan F., Jia Z., Chen X., et al. The promising role of probiotics/prebiotics/synbiotics in energy metabolism biomarkers in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 2022;10:862266. doi: 10.3389/fpubh.2022.862266.
 61. Noormohammadi M., Ghorbani Z., Löber U. et al. The effect of probiotic and synbiotic supplementation on appetite-regulating hormones and desire to eat: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res*. 2023;187:106614. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106614.
 62. Amini-Salehi E., Hassani Pour S., Keivanlou M.H. et al. The impact of gut microbiome-targeted therapy on liver enzymes in patients with nonalcoholic fatty liver disease: an umbrella meta-analysis. *Nutr Rev*. 2024;82:815–30. doi: 10.1093/nutrit/nuad086.
 63. Vakili Pour A., Amini-Salehi E., Soltani Moghadam A. et al. The effects of gut microbiome manipulation on glycemic indices in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a comprehensive umbrella review. *Nutr Diabetes*. 2024;14:25. doi: 10.1038/s41387-024-00281-7.
 64. Kazeminasab F., Miraghajani M., Mokhtari K., Karimi B., Rosenkranz S.K., Santos H.O. The effects of probiotic supplementation and exercise training on liver enzymes and cardiometabolic markers in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab (Lond)*. 2024;21:59. doi: 10.1186/s12986-024-00826-8.
 65. Ahmed L.A., Salem M.B., Seif el-Din S.H. et al. Gut microbiota modulation as a promising therapy with metformin in rats with non-alcoholic steatohepatitis: Role of LPS/TLR4 and autophagy pathways. *European Journal of Pharmacology*. 2020;887:173461. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173461.
 66. Zhang Z., Zhou H., Zhou X. et al. *Lactobacillus casei* YRL577 ameliorates markers of non-alcoholic fatty liver and alters expression of genes within the intestinal bile acid pathway. *Br J Nutr*. 2021;125:521–9. doi: 10.1017/S0007114520003001.
 67. Okubo H., Sakoda H., Kushiya A. et al. *Lactobacillus casei* strain Shirota protects against nonalcoholic steatohepatitis development in a rodent model. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2013;305: G911–8. doi: 10.1152/ajpgi.00225.2013.
 68. Wagnerberger S., Spruss A., Kanuri G. et al. *Lactobacillus casei* Shirota protects from fructose-induced liver steatosis: A mouse model. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2013;24:531–8. doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.01.014.
 69. Naito E., Yoshida Y., Makino K. et al. Beneficial effect of oral administration of *Lactobacillus casei* strain Shirota on insulin resistance in diet-induced obesity mice: Effect of LcS on insulin resistance. *Journal of Applied Microbiology*. 2011;110:650–7. doi: 10.1111/j.1365-2672.2010.04922.x.
 70. Zhao Z., Chen L., Zhao Y. et al. *Lactobacillus plantarum* NA136 ameliorates nonalcoholic fatty liver disease by modulating gut microbiota, improving intestinal barrier integrity, and attenuating inflammation. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020;104:5273–82. doi: 10.1007/s00253-020-10633-9.
 71. Wang Y., Xu N., Xi A., Ahmed Z., Zhang B., Bai X. Effects of *Lactobacillus plantarum* MA2 isolated from Tibet kefir on lipid metabolism and intestinal microflora of rats fed on high-cholesterol diet. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2009;84:341–7. doi: 10.1007/s00253-009-2012-x.
 72. Park E.-J., Lee Y.-S., Kim S.M. et al. Beneficial Effects of *Lactobacillus plantarum* Strains on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in High Fat/High Fructose Diet-Fed Rats. *Nutrients*. 2020;12:542. doi: 10.3390/nu12020542.
 73. Dorofeev A.E., Rudenko N.N., Tkach S.M., Dynya Yu.Z. Complex therapy of non-alcoholic fatty liver disease in combination with bacterial overgrowth syndrome. *Modern Gastroenterology*. 2019;1:77–84.
Дорофеев А.Э., Руденко Н.Н., Ткач С.М., Дыня Ю.З. Комплексная терапия неалкогольной жировой болезни печени в сочетании с синдромом избыточного бактериального роста. Современная Гастроэнтерология. 2019;1:77–84.
 74. Ritze Y., Bárdos G., Claus A. et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG protects against non-alcoholic fatty liver disease in mice. *PLoS One*. 2014;9: e80169. doi: 10.1371/journal.pone.0080169.
 75. Kim B., Park K.Y., Ji Y., Park S., Holzapfel W., Hyun C.K. Protective effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG against dyslipidemia in high-fat diet-induced obese mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;473:530–6. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.03.107.
 76. Liu Q., Liu Y., Li F. et al. Probiotic culture supernatant improves metabolic function through FGF21-adiponectin pathway in mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2020;75:108256. doi: 10.1016/j.jnutbio.2019.108256.
 77. Naudin C.R., Maner-Smith K., Owens J.A. et al. *Lactococcus lactis* Subspecies cremoris Elicits Protection Against Metabolic Changes Induced by a Western-Style Diet. *Gastroenterology*. 2020;159:639–651.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.010.
 78. Mei L., Tang Y., Li M., Yang P. et al. Co-Administration of Cholesterol-Lowering Probiotics and Anthraquinone from *Cassia obtusifolia* L. Ameliorate Non-Alcoholic Fatty Liver. *PLoS ONE*. 2015;10: e0138078. doi: 10.1371/journal.pone.0138078.
 79. Xue L., He J., Gao N. 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.
 80. Kim D.H., Kim H., Jeong D. et al. Kefir alleviates obesity and hepatic steatosis in high-fat diet-fed mice by modulation of gut microbiota and mycobiota: targeted and untargeted community analysis with correlation of biomarkers. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2017;44:35–43. doi: 10.1016/j.jnutbio.2017.02.014.
 81. Jena P.K., Sheng L., Li Y., Wan Y.J.Y. Probiotics VSL#3 are effective in reversing non-alcoholic steatohepatitis in a mouse

- model. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2020;9:170–82. doi: 10.21037/hbsn.2019.09.07.
82. Yang Y, Yang L, Wu J. et al. Optimal probiotic combinations for treating nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and network meta-analysis. *Clinical Nutrition.* 2024;43:1224–39. doi: 10.1016/j.clnu.2024.04.004.
83. Zhu Y, Tan J.K., Liu J., Goon J.A. Roles of Traditional and Next-Generation Probiotics on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH): A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Antioxidants (Basel).* 2024;13:329. doi: 10.3390/antiox13030329.
84. Takai A., Kikuchi K., Ichimura M. et al. Fructo-oligosaccharides ameliorate steatohepatitis, visceral adiposity, and associated chronic inflammation via increased production of short-chain fatty acids in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. *BMC Gastroenterol.* 2020;20:46. doi: 10.1186/s12876-020-01194-2.
85. Haubert N.J.B.G.B., Marchini J.S., Cunha S.F.C. et al. Choline and Fructooligosaccharide: Non-alcoholic Fatty Liver Disease, Cardiac Fat Deposition, and Oxidative Stress Markers. *Nutr Metab Insights.* 2015;8: NMI.S24385. doi: 10.4137/NMI.S24385.
86. Weitkunat K., Schumann S., Petzke K.J., Blaut M., Loh G., Klaus S. Effects of dietary inulin on bacterial growth, short-chain fatty acid production and hepatic lipid metabolism in gnotobiotic mice. *J Nutr Biochem.* 2015;26:929–37. doi: 10.1016/j.jnutbio.2015.03.010.
87. Bao T., Wang Z., Zhu L. et al. [Inulin increases the proportion of monocytic myeloid-derived suppressor cells in peripheral blood, liver, spleen and regulates the secretion of plasma inflammatory cytokines in mice with non-alcoholic fatty liver disease]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* 2020;36:228–35.
88. Reshef N., Gophna U., Reshef L. et al. Prebiotic Treatment in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)-A Randomized Pilot Trial. *Nutrients.* 2024;16:1571. doi: 10.3390/nu16111571.
89. Chong C.Y.L., Orr D., Plank L.D., Vatanen T., O'Sullivan J.M., Murphy R. Randomised Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Inulin with Metronidazole in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Nutrients.* 2020;12:937. doi: 10.3390/nu12040937.
90. Singh V., Yeoh B.S., Chassaing B., Xiao X., Saha P., Aguilera Olvera R., et al. Dysregulated Microbial Fermentation of Soluble Fiber Induces Cholestatic Liver Cancer. *Cell.* 2018;175:679–694.e22. doi: 10.1016/j.cell.2018.09.004.
91. Wen W., Schwabe R.F. Soluble Fibers Improve Metabolic Syndrome but May Cause Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology.* 2019;70:739–41. doi: 10.1002/hep.30565.
92. Ni Y., Qian L., Siliceo S.L. et al. Resistant starch decreases intrahepatic triglycerides in patients with NAFLD via gut microbiome alterations. *Cell Metab.* 2023;35:1530–1547.e8. doi: 10.1016/j.cmet.2023.08.002.
93. Liu L., Li P., Liu Y., Zhang Y. Efficacy of Probiotics and Synbiotics in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2019;64:3402–12. doi: 10.1007/s10620-019-05699-z.
94. Rivero-Gutiérrez B., Gámez-Belmonte R., Suárez M.D. et al. A synbiotic composed of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 and FOS prevents the development of fatty acid liver and glycemic alterations in rats fed a high fructose diet associated with changes in the microbiota. *Molecular Nutrition Food Res.* 2017;61:1600622. doi: 10.1002/mnfr.201600622.
95. Yao F., Jia R., Huang H. et al. Effect of *Lactobacillus paracasei* N1115 and fructooligosaccharides in nonalcoholic fatty liver disease. *Aoms.* 2019;15:1336–44. doi: 10.5114/aoms.2019.86611.
96. Alves C.C., Waitzberg D.L., De Andrade L.S. et al. Prebiotic and Synbiotic Modifications of Beta Oxidation and Lipogenic Gene Expression after Experimental Hypercholesterolemia in Rat Liver. *Front Microbiol.* 2017;8:2010. doi: 10.3389/fmicb.2017.02010.
97. Malaguarnera M., Vacante M., Antic T. et al. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci.* 2012;57:545–53. doi: 10.1007/s10620-011-1887-4.
98. Scorletti E., Afolabi P.R., Miles E.A. et al. Synbiotics Alter Fecal Microbiomes, But Not Liver Fat or Fibrosis, in a Randomized Trial of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2020;158:1597–1610.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.031.
99. Asgharian A., Askari G., Esmailzade A., Feizi A., Mohammadi V. The effect of symbiotic supplementation on liver enzymes, c-reactive protein and ultrasound findings in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A clinical trial. *Int J Prev Med.* 2016;7:59. doi: 10.4103/2008-7802.178533.
100. Mitrović M., Dobrosavljević A., Odanović O. et al. The effects of synbiotics on the liver steatosis, inflammation, and gut microbiome of metabolic dysfunction-associated liver disease patients-randomized trial. *Rom J Intern Med.* 2024;62:184–93. doi: 10.2478/rjim-2024-0004.
101. Leila Javadi, Manouchehr Khoshbaten, Abdolrasoul Safaiyan, Mostafa Ghavami, Mehran Mesgari Abbasi, Bahram Pourghassem Gargari. Pro- and prebiotic effects on oxidative stress and inflammatory markers in non-alcoholic fatty liver disease. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition.* 2018;27. doi: 10.6133/apjcn.042018.05.
102. Escouto G.S., Port G.Z., Tovo C.V. et al. Probiotic Supplementation, Hepatic Fibrosis, and the Microbiota Profile in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis: A Randomized Controlled Trial. *J Nutr.* 2023;153:1984–93. doi: 10.1016/j.tjnut.2023.05.019.
103. Kelly C.R., Kahn S., Kashyap P. et al. Update on Fecal Microbiota Transplantation 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms, and Outlook. *Gastroenterology.* 2015;149:223–37. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.008.
104. Eiseman B., Silen W., Bascom G.S., Kauvar A.J. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery.* 1958;44:854–9.
105. Zhou D., Pan Q., Shen F. et al. Total fecal microbiota transplantation alleviates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice via beneficial regulation of gut microbiota. *Sci Rep.* 2017;7:1529. doi: 10.1038/s41598-017-01751-y.
106. 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.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2012.06.031.
107. Kootte R.S., Levin E., Salojärvi J. et al. Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition. *Cell Metabolism.* 2017;26:611–619.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2017.09.008.
108. Craven L., Rahman A., Nair Parvathy S. et al. Allogenic Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Improves Abnormal Small Intestinal Permeability: A Randomized Control Trial. *Am J Gastroenterol.* 2020;115:1055–65. doi: 10.14309/ajg.0000000000000661.
109. Xue L., Deng Z., Luo W., He X., Chen Y. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:759306. doi: 10.3389/fcimb.2022.759306.