



Роль кишечной микробиоты и ее метаболитов в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени

М.С. Решетова*, О.Ю. Зольникова, В.Т. Ивашкин, К.В. Ивашкин,
С.А. Апполонова, Т.Л. Лапина

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель обзора: представить информацию о результатах последних научных исследований в области метаболомного профилирования при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Основные положения. Метаболиты микробного происхождения являются важными биологическими молекулами, участвующими во многих специфических реакциях организма человека. В данном обзоре литературы представлены результаты последних исследований в области метаболомики у пациентов с НАЖБП. Более детальное понимание роли отдельно взятых метаболитов или же их совокупности в патогенезе НАЖБП позволит определить вектор дальнейших диагностических и терапевтических подходов для этой нозологии. Обсуждаются результаты исследований влияния пробиотиков на уровень тех или иных метаболитов.

Заключение. Представлены новые данные исследований в области изучения метаболомного профиля человека. Результаты позволяют суммировать эффекты микробных агентов и их метаболитов в процессе формирования изменений паренхимы печени в рамках НАЖБП. Описаны изменения уровня эндогенного этанола, вторичных желчных кислот, ароматических аминокислот, аминокислот с разветвленной цепью и пр. Выявлена корреляция метаболитов с определенными штаммами бактерий. На фоне приема пробиотиков отмечена корреляция соотношения типов бактерий и клинико-лабораторных показателей у пациентов.

Ключевые слова: метаболиты, метаболомное профилирование, биомаркеры, масс-спектрометрия, жидкостная хроматография, неалкогольная жировая болезнь печени

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Решетова М.С., Зольникова О.Ю., Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В., Апполонова С.А., Лапина Т.Л. Роль кишечной микробиоты и ее метаболитов в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(5):75–88. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-5-75-88>

Gut Microbiota and its Metabolites in Pathogenesis of NAFLD

Maria S. Reshetova *, Oxana Yu. Zolnikova, Vladimir T. Ivashkin, Konstantin V. Ivashkin,
Svetlana A. Appolonova, Tatiana L. Lapina
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: to provide information on the results of recent scientific research in the field of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) metabolomic profiling.

Key points. Metabolites of microbial origin are important biological molecules involved in many specific reactions of the human body. This literature review presents the results of recent studies in the field of metabolomics in patients with NAFLD. A more detailed understanding of the role of individual metabolites or their combinations in the NAFLD pathogenesis will allow us to determine the vector of further diagnostic and therapeutic approaches for this nosology. The research results of the probiotics effect on the levels of certain metabolites are currently being discussed.

Conclusion. New research data in the field of studying the human metabolomic profile are presented. The results allow us to summarize the effects of microbial agents and their metabolites in the formation of changes in the liver parenchyma in the context of NAFLD. Changes in the level of endogenous ethanol, secondary bile acids, aromatic amino acids, branched chain amino acids, etc. have been described. Correlation between metabolites and certain bacterial strains has been established. A correlation between the ratio of bacteria types and clinical/laboratory parameters was noted in patients taking prebiotics.

Keywords: metabolites, metabolomic profiling, biomarkers, mass spectrometry, liquid chromatography, non-alcoholic fatty liver disease

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Reshetova M.S., Zolnikova O.Yu., Ivashkin V.T., Ivashkin K.V., Appolonova S.A., Lapina T.L. Gut Microbiota and its Metabolites in Pathogenesis of NAFLD. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(5):75–88. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-5-75-88>

Введение

Взаимодействия между микробиотой и организмом человека очень динамичны и сложны. Микробиота обладает обширной метаболической активностью, которая включает в себя уникальные реакции, не катализируемые клетками человека, но необходимые для его жизни [1–7]. Метаболиты микробного происхождения являются потенциально важными соединениями, которые опосредуют перекрестный диалог между микробиотой и хозяином как в отношении поддержания здоровья, так и при различных заболеваниях [2–6]. Эти молекулярные «профили» несут в себе уникальную информацию, которая может выступать в качестве прогностических и диагностических маркеров, а также быть ориентиром эффективности проводимой терапии. Основные известные классы метаболитов, продуцируемых и трансформируемых кишечной микробиотой с известным воздействием на физиологию человека, включают органические кислоты, короткоцепочечные жирные кислоты, липиды, жирные кислоты с разветвленной цепью, аминокислоты с разветвленной цепью, витамины, желчные кислоты, нейромедиаторы [2, 8, 9]. Тонкое взаимодействие между метаболитами микробиоты, самой микробиотой и хозяином передается через широкий спектр сигнальных путей, которые простираются за пределы кишечника и формируют так называемые функционально активные оси, в частности ось «кишка — мозг», ось «кишка — легкие», ось «кишка — сердце», ось «кишка — печень».

Изменение состава микробиоты кишечника

Существует тесная взаимосвязь между изменением кишечной микробиоты и развитием ряда заболеваний, в том числе неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Кишечная микробиота и ее метаболиты участвуют в метаболизме хозяина, взаимодействуя с клеточными рецепторами и сигнальными путями и ремоделируя метаболизм клеток печени через ось «кишка — печень». Бактериальные метаболиты (короткоцепочечные жирные кислоты, вторичные желчные кислоты, продукты ферментации белков, холин и этанол), а также бактериальные компоненты (липополисахариды, пептидогликаны, бактериальная ДНК) выступают важными факторами патогенеза НАЖБП [10].

Установлено, что на уровне типа бактерий у пациентов с НАЖБП и у лиц, страдающих ожирением, отмечается снижение содержания *Firmicutes* (преимущественно за счет уменьшения

Lachnospiraceae и *Ruminococcaceae*) и увеличение *Bacteroidetes* и *Proteobacteria*, последние из которых обладают выраженным провоспалительным потенциалом [11]. Так, в исследовании L. Zhu у пациентов с НАСГ и лиц, страдающих ожирением без НАСГ, в сравнении с группой здоровых добровольцев отмечалось более высокое содержание *Bacteroidetes* (преимущественно *Prevotellaceae*) и *Proteobacteria* (*Enterobacteriaceae*) и существенное снижение содержания *Firmicutes* (*Lachnospiraceae*, *Blautia*, *Ruminococcaceae*, *Faecalibacterium*) и *Actinobacteria* (*Bifidobacteriaceae*). Содержание *Proteobacteria* (*Enterobacteriaceae*) значимо различалось между пациентами с НАСГ и пациентами с ожирением без НАСГ. При этом только у группы больных НАСГ отмечалось повышение концентрации этанола в крови [12]. У детей с НАЖБП в составе кишечной микробиоты кала наряду с повышением доли *Gamma*proteobacteria (*Proteobacteria*) и *Prevotella* (*Bacteroidetes*) изменялось содержание бактериальных метаболитов. Увеличивалась концентрация этанола, концентрация ацетата, формиата и валериата снижалась, а содержание бутирата и пропионата практически не менялось [13]. Предполагается, что при прогрессировании НАЖБП до НАСГ соотношение типов бактерий *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Proteobacteria* существенно не изменяется, однако наблюдаются изменения классов *Bacteroidetes*: снижение доли *Prevotellaceae* и увеличение доли *Bacteroidaceae* [14].

У пациентов с НАЖБП нарушение состава микробиоты опосредует развитие повышенной кишечной проницаемости. Уровень кальпротектина, бактериального липополисахарида (ЛПС) и зонлина-1 выше в группе пациентов с НАЖБП, чем у здоровых добровольцев. Изменение кишечной микробиоты (значимое снижение *Akkermansia* и *Bifidobacterium*) коррелировало с уровнем системного воспалительного ответа в группе пациентов с НАСГ и циррозом печени. Также у этих пациентов отмечалась положительная корреляция между повышением концентрации ЛПС с тяжестью инсулинорезистентности [15]. Установлено, что развивающаяся в ходе дисбиоза бактериальная эндотоксемия увеличивает риск развития НАЖБП за счет активации воспалительных клеток печени. Бактериальные эндотоксины распознаются толл-подобными рецепторами (TLRs) на гепатоцитах, звездчатых клетках печени и клетках Купфера. ЛПС, активируя TLR4, инициирует каскад реакций с вовлечением ядерного фактора транскрипции (NF-κB), и последующую активацию инфламмасом с секрецией провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1β (IL-1β) и интерлейкин-18 (IL-18) [16]. Кроме того, эндотоксины способны

напрямую повреждать гепатоциты и активировать клетки Купфера, способствуя высвобождению воспалительных цитокинов и развитию окислительного стресса [17–19].

В отдельных исследованиях было показано, что существенная роль в трансформации стеатоза в стеатогепатит принадлежит избыточному бактериальному росту (СИБР) в тонкой кишке, который выявляется у 50–75 % пациентов [20–24]. СИБР сопровождается повышением продукции провоспалительного цитокина — фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) жировой тканью. Увеличивается концентрация свободных жирных кислот, которые оказывают прямой повреждающий эффект на мембраны гепатоцитов и активируют цитохром P450 с последующим усилением процессов перекисного окисления липидов и накоплением реактивных форм кислорода [25–28].

Изменение метаболизма жирных кислот

Исследование на стерильных мышках показало, что микробиота может способствовать усиленному синтезу триглицеридов и увеличению накопления жирных кислот в клетках печени [29]. Отмечается увеличение содержания насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот. Изменяется содержание омега-3 (n-3) и омега-6 (n-6) длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), которые относятся к ключевым липидным компонентам, необходимым для роста и развития организма. Омега-3 и омега-6 признаны в качестве биоактивных молекул мембранных фосфолипидов, субстратов для синтеза эйкозаноидов, модуляторов экспрессии генов, и играют ключевую роль в воспалительных процессах. Известно, что омега-6 ПНЖК индуцируют развитие воспаления, в то время как омега-3 ПНЖК обладают способностью модулировать его активность [30]. Важным фактором для реализации противовоспалительной активности омега-3 ПНЖК является соотношение этих ПНЖК (омега-6/омега-3) [31]. У большинства пациентов с НАСГ уровень омега-3 ПНЖК (эйкозапентаеновой, докозагексаеновой и арахидоеновой) снижается больше, чем у пациентов с НАЖБП [32]. Результаты нескольких исследований продемонстрировали не только дефицит омега-3 ПНЖК, но и измененное соотношение омега-6/омега-3 [33, 34]. При таком изменении метаболизма омега-6 и омега-3 ПНЖК активируется синтез провоспалительных липидных медиаторов, к которым относят эйкозаноиды (простагландин, циклопентанон, тромбоксан A₂, лейкотриены) и нарушается процесс переключения синтеза эйкозаноидов на образование медиаторов, участвующих в разрешении воспаления (резольвины, протектины, марезины, липоксины) [35].

В ряде исследований установлено, что диета с высоким содержанием жиров изменяет микробиоту кишечника и заставляет кишечные бактерии

превращать холин из пищи в гепатотоксичный метиламин, снижая биодоступность холина. Это способствует изменению синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), которые транспортируют жиры к адипоцитам, тем самым увеличивая риск развития стеатоза [36, 37].

В процессе ферментации в толстой кишке бактерии (преимущественно относящиеся к типам *Bacteroides* и *Firmicutes*) расщепляют пищевые волокна с образованием короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), жирных кислот с разветвленной цепью и газов (водород, углекислый газ и метан). КЦЖК, образуемые в результате микробной ферментации, представляют собой монокарбоновые кислоты с длиной цепи до 8 атомов углерода и включают уксусную, пропионовую, масляную кислоты и их изоформы. В течение суток синтезируется более 300 ммоль/л КЦЖК. Максимальная концентрация КЦЖК образуется в слепой и восходящей ободочной кишке, достигая 70–140 ммоль/л. В этих отделах кишки больше субстратов для бактериального метаболизма, несмотря на меньшее количество самих бактерий по сравнению с нисходящей и сигмовидной кишкой, где содержание КЦЖК снижается до 20–70 ммоль/л. Системные концентрации КЦЖК зависят как от скорости продукции, так и от скорости абсорбции в кишечнике, это, в свою очередь, связано с режимом питания и составом микробиоты. Оптимальное соотношение КЦЖК (ацетат : пропионат : бутират) характеризуется в диапазоне 60:20:18 соответственно [38, 39].

В просвете толстой кишки КЦЖК могут существовать в форме неионизированной кислоты или в виде аниона жирной кислоты, благодаря чему они хорошо растворимы в воде и легко проникают через слой слизи и гликокаликс к апикальной мембране колоноцитов. КЦЖК — ацетат, пропионат, бутират выступают в качестве вкормомолекул различных жизненно важных физиологических реакций организма, являясь важнейшими системными регуляторами. В настоящее время известно три G-белковых рецептора, взаимодействующих с КЦЖК: GPR41 (FFAR3), GPR43 (FFAR2), GPR109A [40, 41].

Бутират в большей степени взаимодействует с рецептором GPR41 и GPR109A, а ацетат и пропионат обладают аффинностью к GPR43 [42]. Активация этих рецепторов регулирует ряд важнейших для организма человека физиологических функций, включая продукцию активных форм кислорода, хемотаксис нейтрофилов, модуляцию T-регуляторных клеток [43]. Стоит отметить, что GPR41 и GPR43 экспрессируются белой жировой тканью человека, скелетными мышцами и печенью, что указывает на возможность влияния КЦЖК на метаболизм субстрата и энергии непосредственно в периферических тканях [44–46].

Каждая КЦЖК, включая их изомеры, продуцируется анаэробными бактериями определенного

вида. Затем они распределяются системно и используются либо для обеспечения энергией колоноцитов, либо в качестве сигнальных молекул, способствуя активации и созреванию иммунных клеток [47]. Поэтому изменение состава и/или функциональной активности микробиоты, которое приводит к изменению соотношения и количества КЦЖК, может иметь отрицательные последствия для состояния здоровья человека. Это может способствовать как нарушению проницаемости кишки, так и развитию иммунологической интолерантности. КЦЖК влияют на пролиферацию энтероцитов, снижают рН в просвете кишечника, участвуют в обновлении кишечного эпителия (бутират), стимулируют развитие гепатоцитов (пропионат) и периферических тканей (ацетат), влияют на всасывание кальция и магния в толстой кишке. Снижая рН в просвете кишечника, КЦЖК ограничивают рост патогенных микроорганизмов. Было обнаружено, что продукция родом *Bifidobacterium* ацетата ингибирует рост энтероцитов у мышей [48]. Более того, исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что высокие уровни бутирата ассоциированы с увеличением продукции муцина и снижением бактериальной адгезии, а также улучшением целостности эпителия [49, 50]. Экспериментальные исследования установили роль бутирата в регуляции транскрипционного фактора FoxP3, выступающего в качестве регулятора развития и активности регуляторных Т-клеток иммунного ответа (Treg) [51].

Влияние КЦЖК на энергетический гомеостаз неоднозначно и требует тщательного изучения. С одной стороны, предполагается, что микробиота кишечника позволяет хозяину получить дополнительную энергию, в основном за счет производства КЦЖК из неперевариваемых углеводов. В исследованиях с участием пациентов с ожирением отмечалось повышение количества *Firmicutes* по отношению к *Bacteroidetes*, которое ассоциировалось с высокими концентрациями в слепой кишке ацетата и бутирата или ацетата и пропионата по сравнению с контрольной группой [52–57]. В то же время существует большое количество исследований, свидетельствующих в пользу того, что добавление к терапии КЦЖК может снизить или обратить вспять развитие доминирующих факторов риска НАЖБП (увеличение массы тела и ожирение) [58–65]. Например, у тучных мышей пероральное введение бутирата натрия приводит к потере веса за счет увеличения расхода энергии и окисления жиров [58]. Кроме того, назначение ацетата, пропионата и бутирата мышам, получавшим диету с высоким содержанием жиров, приводило к снижению массы тела животных и улучшало чувствительность к инсулину без изменения диеты или уровня физической активности [59]. Показано, что диета с высоким содержанием пищевых волокон, способствующая продукции КЦЖК, уменьшала явления стеатоза печени, за счет снижения накопления внутрипеченочных липидов, и восстанавливала

резистентность к инсулину у мышей с ожирением [60–63].

Известно, что КЦЖК могут увеличивать расход энергии, стимулировать выработку гормонов насыщения и влиять на центральную регуляцию аппетита, предотвращая развитие ожирения. Один из механизмов, лежащих в основе влияния КЦЖК на потребление пищи, связан с высвобождением глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и пептида YY (PYY) [64]. Эти белки секретируются кишечными эндокринными клетками кишечника L-типа, которые обнаруживаются с наибольшей плотностью в эпителии подвздошной и толстой кишки. PYY и GLP-1 влияют на аппетит и чувство насыщения, подавляя нейропептид Y (NPY) и активируя нейроны проопиомеланокортина (ПОМК) в дугообразном ядре гипоталамуса (ARC) и/или задерживая опорожнение желудка [65, 66]. В исследовании на мышах было показано, что ацетат может преодолевать гематоэнцефалический барьер и метаболизироваться в головном мозге [66], влияя на регуляцию аппетита.

Установлено, что КЦЖК способны контролировать потребление энергии за счет стимуляции лептина [67]. Следовательно, помимо PYY и GLP-1 и прямого воздействия ацетата на центральную нервную систему, секреция лептина может частично объяснить предполагаемые эффекты КЦЖК, вызывающие чувство насыщения. Тем не менее обычно ожирение характеризуется не только изменением концентрации лептина, но и развитием резистентности к лептину [67, 68]. Способно ли вызванное КЦЖК увеличение секреции лептина преодолевать резистентность к лептину и тем самым влиять на чувство сытости, еще предстоит изучить.

Результаты клинических исследований подтверждают, что введение пропионата модулирует высвобождение гормонов в кишечнике и снижает потребление пищи у здоровых людей. Так, назначение инулина и пропионата уменьшало объем потребляемой пищи на 8,7 % (73 ккал), что соответствует действию сигнала физиологического насыщения, не подавляя субъективные реакции аппетита. При одновременном назначении инулина и пропионата наблюдалось увеличение постпрандиального высвобождения PYY и GLP-1, а также стимуляции высвобождения лептина за счет активации рецептора жирных кислот 2 (FFAR2) адипоцитов [69].

КЦЖК могут оказывать положительное влияние на массу тела, регулируя расход энергии. У мышей с ожирением пероральное введение бутирата натрия приводит к потере массы тела за счет увеличения расхода энергии и окисления жиров [70, 71]. Так, пероральное введение ацетата мышам, получавшим диету с высоким содержанием жиров, может снизить общее содержание жира в организме и накопление жира в печени без коррекции диеты, что было связано с повышенной экспрессией белков, связанных с термогенезом (пероксисомальная Ацил-КоА-оксидаза (АСОs),

карнитин-О-пальмитоилтрансфераза, митохондриальный разобщающий белок 2) [72–74].

Кроме того, КЦЖК потенциально регулируют массу тела, модулируя уровень глюкозы, повышая чувствительность к инсулину [75–77].

КЦЖК могут улучшить липидную буферную способность жировой ткани за счет ослабления внутриклеточного липолиза и увеличения адипогенеза. Показано, что ацетат и пропионат могут ингибировать внутриклеточный липолиз, снижая внутриклеточную липолитическую активность до 50 % за счет взаимодействия с тропными к КЦЖК рецепторами GPR43. Наряду с этим пропионат способен увеличивать липидную буферную способность жировой ткани за счет увеличения экстракции триглицеридов, опосредованной липопротеинлипазой [75–77].

Нарушение в составе микробиоты кишечника и изменение спектра КЦЖК (ацетат, бутират) может способствовать прогрессии стеатоза посредством ингибирующего действия на регуляторы метаболизма периферических липидов и глюкозы: аденозинмонофосфат-активированную протеинкиназу (AMPK) и ангиопоэтин-подобный белок 4 (ANGPTL4) / индуцированный голодом фактор жировой ткани (FIAF). Ингибирование FIAF приводит к увеличению активности липопротеинлипазы и поглощению жирных кислот жировой тканью и печени, в то время как ингибирование AMPK приводит к снижению окисления периферических жирных кислот и накоплению жировой ткани [78].

Известно, что КЦЖК могут регулировать хроническое воспаление низкой степени активности, вызванное ожирением. КЦЖК активируют противовоспалительные клетки Treg и подавляют активность сигнальных путей, участвующих в выработке провоспалительных цитокинов и хемокинов, в том числе образующихся в жировой ткани [79–81]. КЦЖК могут также усиливать барьерную функцию кишечника, обеспечивая дополнительную поддержку их противовоспалительного потенциала. В нескольких исследованиях с использованием клеточных линий эпителия кишечника при добавлении КЦЖК (особенно бутирата), за счет регуляции экспрессии белка плотных контактов и муцинов улучшалась функция эпителиального барьера и уменьшалась проницаемость кишечника [82–85]. Исследования *in vitro* показали, что ацетат и бутират уменьшают индуцированное липополисахаридом высвобождение фактора некроза опухоли (TNF- α) и ингибируют ядерный фактор κ B (NF- κ B) [86, 87].

Изменение метаболизма желчных кислот

Недавно полученные данные показали, что дисбиоз способствует развитию НАЖБП посредством изменения метаболизма желчных кислот (ЖК).

Желчные кислоты способны модулировать метаболизм глюкозы и липидов путем их связывания

и активации G-белок-связанного мембранного рецептора желчных кислот (TGR5) и фарнезоидного X-рецептора (FXR). Фарнезоидный X-рецептор (FXR) представляет собой ядерный рецептор, экспрессируемый в печени, кишечнике и в почках. FXR выступает в качестве индикатора повышенного уровня желчных кислот и контролирует их уровень за счет индукции гомеостатических реакций, а также модулирует глюконеогенез и липогенез [88]. Путем активации FXR происходит уменьшение анаболизма и увеличение катаболизма триглицеридов и свободных жирных кислот. В исследованиях отмечается повышение уровня триглицеридов и глюкозы у мышей, лишенных этого рецептора [89]. Активация TGR5 рецептора предотвращает развитие инсулинорезистентности и ожирения за счет увеличения потребления энергии [90–93]. В экспериментальном исследовании, выполненном на лабораторных животных (мышях), установлено, что активация TGR5 увеличивает расход энергии и потребление кислорода, тем самым снижая резистентность к инсулину и предотвращая развитие ожирения [93]. Желчные кислоты, взаимодействуя с TGR5 в адипоцитах бурой жировой ткани и миоцитах скелетных мышц, инициируют каскад реакций с активацией йодтиронин-дейодиназы 2-го типа, которая участвует в обмене тироксина, регулятора клеточного метаболизма [94]. Показано, что стимуляция TGR5 индуцирует секрецию глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1) энтерохромаффинными клетками кишечника с увеличением выработки инсулина бета-клетками поджелудочной железы [95].

Обсуждается, что изменения в метаболизме ЖК напрямую связаны с составом кишечной микробиоты, а именно со снижением активности бактерий, дегидроксилирующих ЖК (*Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* и др.), и увеличением бактерий, деконъюгирующих ЖК (*Lactobacillales* и др.) [96]. L.A. Adams и соавт. предоставили исследование, направленное на изучение корреляции уровня желчных кислот, состава микробиоты и развития фиброза у пациентов с НАЖБП. В исследование были включены 122 взрослых пациента с установленным диагнозом НАЖБП. Всем испытуемым была проведена биопсия печени, определение уровня желчных кислот было выполнено с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии. Микробиота кишечника была проанализирована с помощью секвенирования 16S рРНК. Результаты исследования продемонстрировали положительную корреляцию между стадией прогрессирования фиброза печени и повышением уровня желчных кислот, как первичных, так и вторичных, в сыворотке и в образцах стула пациентов. Наблюдалась корреляция и с микробными таксонами. Уровень вторичных неконъюгированных желчных кислот и общих вторичных желчных кислот коррелировал с представителями *Bacteroidaceae*, *Bacteroidales*, *Lachnospiraceae*. Также наблюдалась положительная корреляция

между названными микроорганизмами и стадией фиброза F3/4 [97].

В другом исследовании с участием пациентов с НАЖБП и НАСГ авторами было проведено исследование метаболомных маркеров, способных дифференцировать эти две нозологические формы. В исследование были включены 35 пациентов без сахарного диабета с гистологически подтвержденным диагнозом НАСГ ($n = 24$) и НАЖБП ($n = 11$). В группу контроля вошли 25 клинически здоровых добровольцев. При помощи жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии было идентифицировано 437 метаболитов, из которых 228 аннотированы в справочных материалах. При анализе полученных результатов наблюдался ряд отличий метаболомного профиля пациентов с НАЖБП и НАСГ от метаболомного профиля группы контроля. При этом авторы не выявили существенных различий в метаболитах среди пациентов с НАЖБП и НАСГ. В группе НАСГ отмечалось увеличение концентрации гликохолата и таурохолата в плазме в 4 раза и увеличение концентрации гликохенодезоксихолата в 2 раза по сравнению с контрольной группой [98].

Изменение метаболизма эндогенного этанола

Этанол, вырабатываемый микробиотой кишечника, может быть еще одной причиной образования жировой ткани в печени. Эндогенный этанол является метаболитом многих видов бактерий [99–101]. Всасываясь и достигая печени, этанол под действием алкогольдегидрогеназы окисляется до ацетата, который является субстратом для синтеза жирных кислот и ацетальдегида, способствующего синтезу активных форм кислорода. Показано, что больше этанола присутствовало в выдыхаемом воздухе мышей *ob/ob*, чем у грызунов с нормальной массой тела. Однако после лечения антибиотиками мыши *ob/ob* выдыхали этилового спирта на 50 % меньше [102]. Повышенный уровень этанола в выдыхаемом воздухе был обнаружен у пациентов с ожирением [103], а также у детей с НАСГ [104]. Проведение 5-дневной антибактериальной терапии у пациентов с НАСГ способствовала значимому снижению уровня этанола [105].

Известно, что этанол также увеличивает проницаемость слизистой кишечника, что усугубляет явления эндотоксемии и способствует прогрессированию НАЖБП.

Изменение метаболизма аминокислот с разветвленной цепью

Аминокислоты с разветвленной цепью (ВСАAs) (лейцин, изолейцин и валин), группа протеиновых незаменимых аминокислот, характеризующихся разветвленным строением алифатической

боковой цепи. В настоящее время ВСАAs обсуждаются как потенциальные биомаркеры инсулинорезистентности и предикторы развития сахарного диабета 2-го типа (СД 2) [106]. Клинические исследования показали, что повышенные уровни ВСАAs в плазме коррелируют с инсулинорезистентностью и повышенным риском СД2 [107].

Обсуждается, что в метаболизме ВСАAs участвует микробиота кишечника. *Prevotella copri* и *Bacteroides vulgatus* определены как основные виды, определяющие связь между повышением уровня циркулирующих ВСАAs и инсулинорезистентностью [108]. В экспериментальном исследовании назначение мышам антибактериальных препаратов (ванкомицин, ципрофлоксацин, метронидазол) значительно снизили уровни ВСАAs (лейцин, изолейцин и валин), а также ароматических аминокислот (фенилаланин и тирозин) [109].

Изменение метаболизма ароматических аминокислот (индола, индолпропионовой кислоты, фенилуксусной кислоты) и триметиламина N-оксида (ТМАО)

В настоящее время изучается роль и других метаболитов микробиоты в патогенезе НАЖБП. Индол и индолпропионовая кислота, относящиеся к ароматическим аминокислотам (ААА), являются наиболее распространенными метаболитами триптофана. Определено, что в метаболизме триптофана участвуют такие представители микробиоты кишечника, как *Bacteroides*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Peptostreptococcus*, а также *Ruminococcus gnavus* и *Escherichia coli* [110]. После абсорбции в кишечнике индол попадает в печень, где происходит его гидроксильное превращение до 3-гидроксииндола и последующее превращение (сульфатирование ферментом сульфотрансферазой) до индоксилсульфата. Установлено, что индол влияет на секрецию глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) энтероэндокринными клетками, тем самым определяя выраженность стеатоза печени посредством воздействия на сигнальные пути инсулина. В исследованиях была обнаружена обратная корреляция между содержанием индола и накоплением жира в печени [111]. L. Ma и соавт. показали, что концентрация циркулирующего в крови индола значительно ниже у пациентов, страдающих ожирением, по сравнению с пациентами с нормальным индексом массы тела [111].

Индолпропионовая кислота посредством активации ядерного рецептора (PXR) и ингибирования транскрипционного фактора (NF- κ B) подавляет продукцию провоспалительных цитокинов в кишечнике, а также защищает печень от повреждений, вызванных окислительным стрессом [112]. Кроме того, индолпропионовая кислота предотвращает развитие НАЖБП за счет снижения

уровня глюкозы и инсулина [24]. В кишечнике индолпропионовая кислота индуцирует экспрессию белков плотных контактов (зонулина и окклодина), поддерживая целостность кишечного эпителия, тем самым снижая уровень ЛПС в крови [113, 114].

Фенилуксусная кислота (РАА) продуцируется несколькими видами *Bacteroides*, *Eubacterium hallii*, *Clostridium barlettii* и является одним из продуктов бактериального метаболизма фенилаланина [115]. Установлено, что посредством РАА микробиота кишечника может способствовать развитию стеатоза печени [116]. Под действием РАА значительно снижается фосфорилирование протеинкиназы, в результате чего повышается инсулинорезистентность. РАА увеличивает катаболизм аминокислот с разветвленной цепью, что приводит к накоплению липидов в печени [117]. На культуре клеток гепатоцитов было показано, что РАА способствует накоплению липидов и изменению экспрессии генов, участвующих в метаболизме глюкозы и липидов [117]. В экспериментах *in vivo* мышам давали РАА в течение двух недель, что привело к значительному увеличению накопления триглицеридов в печени [118].

Триметиламин (ТМА), метаболит холина, вырабатывается микробиотой кишечника. В печени под воздействием фермента флавин-монооксигеназы ТМА превращается в N-оксид триметиламина (ТМАО). ТМАО может влиять на метаболизм желчных кислот и также ассоциирован с НАЖБП [119]. На мышинной модели было обнаружено, что 18-недельное введение ТМАО ухудшает функцию печени и увеличивает липогенез и накопление триглицеридов в печени у мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров. ТМАО увеличивает синтез ЖК и изменяет состав ЖК в печени в сторону FXR-антагонистической активности [120].

Пробиотические препараты

Изменение кишечной микробиоты как один из патогенетических факторов развития НАЖБП определяет растущий интерес к использованию пробиотиков в качестве эффективного лечения НАЖБП. Назначение пробиотиков пациенту с НАЖБП направлено на восстановление нормальной микробиоты кишечника и тем самым на уменьшение воспалительных процессов в печени. Много экспериментальных исследований на животных моделях демонстрируют терапевтический потенциал пробиотиков в лечении НАЖБП. Мы сфокусируем внимание на результатах опубликованных метаанализов.

В.Р. Loman и соавт. провели анализ 25 исследований: 9 оценивали пребиотики, 11 — пробиотики и 7 — симбиотические методы лечения в общей сложности у 1309 пациентов. Пациенты, получавшие лечение пробиотиками, составляли большинство (43,3 % для пробиотиков против 34,0 и 16,5 % для симбиотиков и пребиотиков соответственно),

и у большинства были подтверждены случаи НАЖБП или НАСГ с помощью УЗИ или биопсии печени (68,0 %). Средняя продолжительность вмешательства составила $2,9 \pm 1,4$ мес. Доза и характеристики лечения были более вариабельными в классе пребиотиков. Лечение включало обогащенные бета-глюканом злаки, шелуху семян подорожника, фруктоолигосахариды (ФОС), ксилоолигосахариды (КСОС), инулин цикория и экстракты клетчатки (например, *Chlorella vulgaris*). Для синбиотической группы исследований основным источником пребиотиков был ФОС (5 из 7 исследований); в 2 других исследованиях использовали инулин. Как и в случае с пребиотиками, исследования пробиотиков сильно различались по видам микроорганизмов, которые добавлялись (*L. reuteri*, *L. bulgaricus*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. lactis*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. sporogenes*, *L. delbrueckii*, *B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. breve* и *St. thermophilus*), и в большинстве исследований использовалось несколько организмов. *L. acidophilus* были наиболее часто используемыми видами как при лечении пробиотиками, так и при лечении синбиотиками. Метаанализ показал, что такая терапия снижает индекс массы тела (ИМТ) (-0,37 кг/м²; 95 % доверительный интервал [ДИ] от -0,46 до -0,28; $p < 0,001$), печеночные ферменты (АЛТ -6,9 ЕД/л, [95 % ДИ от -9,4 до -4,3], АСТ -4,6 ЕД/л [95 % ДИ от -6,6 до -2,7], γ -ГТ -7,9 ЕД/л [95 % ДИ от -11,4 до -4,4]; $p < 0,001$), холестерин сыворотки (-10,1 мг/дл, 95 % ДИ от -13,6 до -6,6; $p < 0,001$), LDL-с (-4,5 мг/дл, 95 % ДИ от -8,9 до -0,17; $P < 0,001$) и ТАГ (-10,1 мг/дл, 95 % ДИ от -18,0 до -2,3; $p < 0,001$), но не воспаление (TNF- α -2,0 нг/мл, 95 % ДИ от -4,7 до 0,61; СРБ -0,74 мг/л, 95 % ДИ от -1,9 до 0,37). Анализ подгрупп по категориям лечения показал сходное влияние пребиотиков и пробиотиков на ИМТ и ферменты печени, но не на общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [121].

В другом метаанализе проанализированы результаты 28 клинических исследований с участием 1555 пациентов с НАЖБП, получавших пробиотики от 4 до 28 недель. В целом пробиотическая терапия оказала благотворное влияние на индекс массы тела (взвешенная разность средних [ВРС]: -1,46, 95 % ДИ от -2,44 до -0,48), аланинаминотрансферазу (ВРС -13,40, 95 % ДИ от -17,03 до -9,77), аспаратаминотрансаминазу (ВРС -13,54, 95 % ДИ от -17,86 до -9,22), гамма-глутамилтранспептидазу (ВРС -9,88, 95 % ДИ от -17,77 до -1,99), инсулин (ВРС -1,32, 95 % ДИ от -2,43 до -0,21), индекс оценки инсулинорезистентности (ВРС -0,42, 95 % ДИ от -0,73 до -0,12) и общий холестерин (ВРС -15,38, 95% ДИ от -26,50 до -4,25), но влияния на уровень сахара в крови натощак, липидный профиль и фактор некроза опухоли-альфа выявлено не было [122].

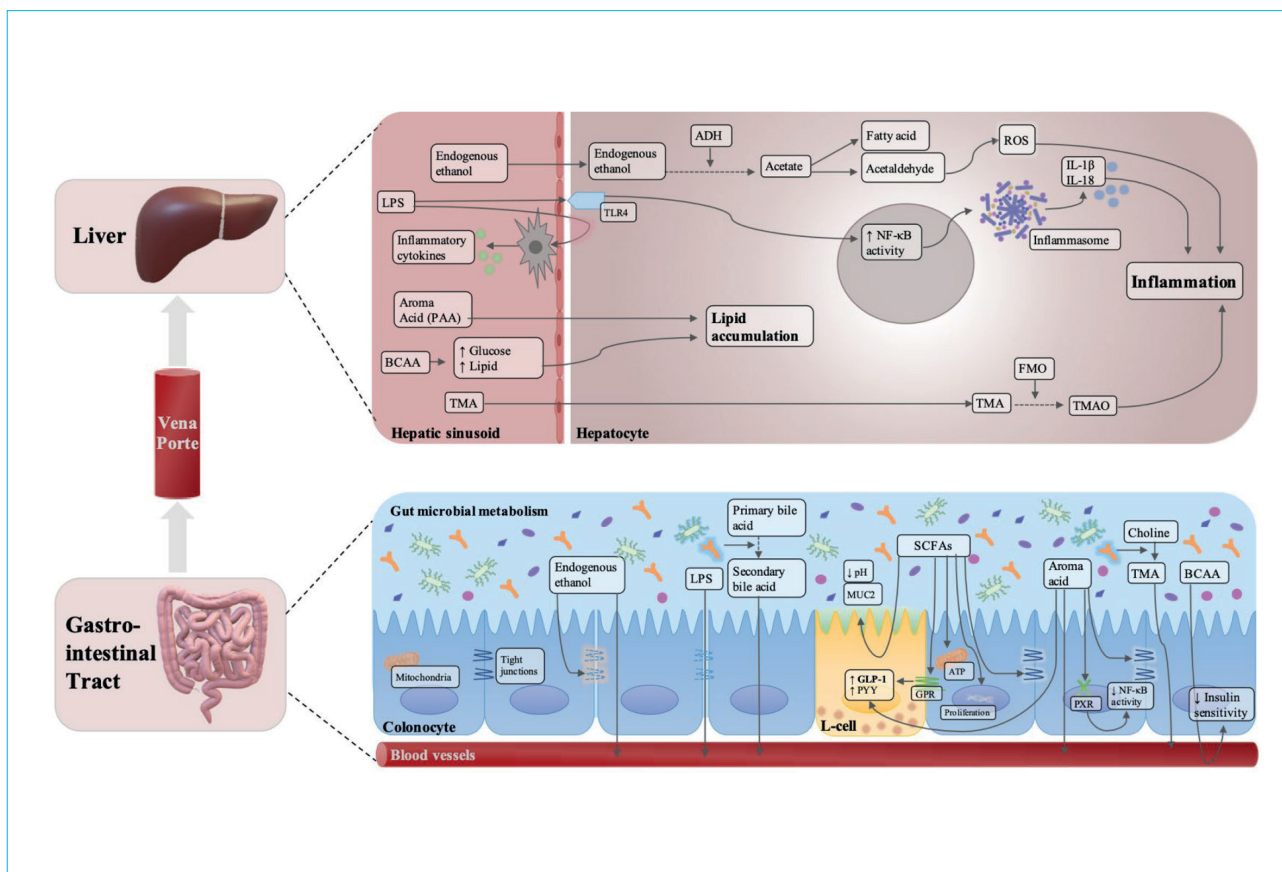


Рис. Роль метаболитов микробного происхождения в патогенезе НАЖБП. Эндogenous этанол повреждает плотные контакты, увеличивает проницаемость слизистой кишечника, усугубляет эндотоксемию. В печени этанол окисляется до ацетата и способствует синтезу активных форм кислорода. Бактериальные эндотоксины напрямую или через активацию TLR4 гепатоцитов и клеток Купфера активируют IL-1β и IL-18. Микробиота влияет на количество и соотношение первичных и вторичных желчных кислот. SCFAs влияют на pH, продукцию муцина, целостность эпителия и др. SCFAs участвуют в активации GLP-1 и PYY. Ароматическая (индолпропионовая) кислота взаимодействует с PXR и NF-κB, снижая продукцию провоспалительных цитокинов в кишечнике. Ароматическая (фенилуксусная) кислота увеличивает утилизацию BCAA и приводит к накоплению липидов в печени. TMA, образуемый микробиотой, в печени превращается в TMAO и приводит к активации воспаления.

Примечание: алкогольдегидрогеназа (ADH), реактивные формы кислорода (ROS), липополисахариды (LPS), муцин 2 (MUC2), толл-подобный рецептор (TLRs), ядерный фактор «каппа-би» (NF-κB), короткоцепочечные жирные кислоты (SCFAs), рецептор, сопряженный с G-белком (GPR), глюкагоноподобный пептид – 1 (GLP-1), пептид YY (PYY), ядерный рецептор X (PXR), фенилуксусная кислота (PAA), аминокислоты с разветвленной цепью (BCAA), флавинсодержащая монооксигеназа (FMO)

Метаанализ, опубликованный в 2019 году, включил в себя 15 рандомизированных контролируемых исследований с участием 782 пациентов с НАЖБП. Добавление пробиотиков и синбиотиков уменьшило выраженность стеатоза печени по результатам ультразвуковой диагностики, снизило уровень сывороточных аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), триглицеридов, общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП и фактора некроза опухоли-альфа (все показатели $p < 0,05$). Терапия не оказывала влияния на ИМТ

($p = 0,99$), окружность талии ($p = 0,57$) и уровень сахара в крови натощак ($p = 0,39$) [123].

Аналогичные результаты показаны и в метаанализах, опубликованных в 2021 году. Н. Jin и соавт. провели анализ результатов 22 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) ($n = 1301$), в которых сравнили лечение пребиотиками, пробиотиками и синбиотиками. Критериями эффективности были нормализация АСТ, АЛТ, общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, а также индекса массы тела [124]. В исследование R. Yang и соавт.

было включено 9 РКИ с участием 352 пациентов с НАЖБП. Результаты метаанализа показали, что в группе с пробиотической терапией отмечено достоверное снижение уровней сывороточных показателей: АЛТ, АСТ и общего холестерина по сравнению с контрольной группой. Терапия пробиотиками не коррелировала с изменениями индекса массы тела [125].

В настоящее время открытыми остаются вопросы: какие конкретно штаммы в составе пробиотических препаратов обладают максимальной эффективностью в отношении НАЖБП, какая должна быть оптимальная продолжительность лечения и режимы дозирования пробиотиков.

Обозначенные проблемы — предмет будущих исследований.

Литература / References

1. *Krautkramer K.A., Fan J., Bäckhed F.* Gut microbial metabolites as multi-kingdom intermediates. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(2):77–94. DOI: 10.1038/s41579-020-0438-4
2. *Behary J., Amorim N., Jiang X.T., Raposo A., Gong L., McGovern E., et al.* Gut microbiota impact on the peripheral immune response in non-alcoholic fatty liver disease related hepatocellular carcinoma. *Nat Commun.* 2021;12(1):187. DOI: 10.1038/s41467-020-20422-7
3. *Zubeldia-Varela E., Barber D., Barbas C., Perez-Gordo M., Rojo D.* Sample pre-treatment procedures for the omics analysis of human gut microbiota: Turning points, tips and tricks for gene sequencing and metabolomics. *J Pharm Biomed Anal.* 2020;191:113592. DOI: 10.1016/j.jpba.2020.113592
4. *Fan Y., Pedersen O.* Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(1):55–71. DOI: 10.1038/s41579-020-0433-9
5. *Czajkowska A, Kaźmierczak-Siedlecka K, Jamiol-Milc D, Gutowska I, Skonieczna-Żydecka K.* Gut microbiota and its metabolic potential. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(24):12971–7. DOI: 10.26355/eur-rev_202012_24201
6. *Bar N., Korem T., Weissbrod O., Zeevi D., Rothschild D., Leviatan S., et al.* A reference map of potential determinants for the human serum metabolome. *Nature.* 2020;588(7836):135–40. DOI: 10.1038/s41586-020-2896-2
7. *Keller C., Wei P., Wanczewicz B., Cross T.L., Rey F.E., Li L.* Extraction optimization for combined metabolomics, peptidomics, and proteomics analysis of gut microbiota samples. *J Mass Spectrom.* 2021;56(4):e4625. DOI: 10.1002/jms.4625
8. *Liu R., Yang Z.* Single cell metabolomics using mass spectrometry: Techniques and data analysis. *Anal Chim Acta.* 2021;1143:124–34. DOI: 10.1016/j.aca.2020.11.020
9. *Ivashkin V., Zolnikova O., Potskherashvili N., Trukhmanov A., Kokina N., Dzhakhaya N.* A correction of a gut microflora composition for the allergic bronchial asthma complex therapy. *Italian Journal of Medicine* 2018;12:260–4. DOI: 10.4081/ijm.2018.1040
10. *Tanes C., Bittinger K., Gao Y., Friedman E.S., Nessel L., Paladhi U.R., et al.* Role of dietary fiber in the recovery of the human gut microbiome and its metabolome. *Cell Host Microbe.* 2021;29(3):394–407.e5. DOI: 10.1016/j.chom.2020.12.012
11. *Mouzaki M., Comelli E.M., Arendt B.M., Bonengel J., Fung S. K., et al.* Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease *Hepatology.* 2013;58:120–7. DOI: 10.1002/hep.26319
12. *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):601–9. DOI: 10.1002/hep.26093
13. *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. DOI: 10.1093/femsec/fiu002
14. *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. DOI: 10.1002/hep.28356
15. *Byrne C.D., Targher G.* What's new in NAFLD pathogenesis, biomarkers and treatment? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 Feb;17(2):70–1. DOI: 10.1038/s41575-019-0239-2
16. *Marra F., Svegliati-Baroni G.* Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol.* 2018 Feb;68(2):280–95. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.014
17. *Campisano S., La Colla A., Echarte S.M., Chisari A.N.* Interplay between early-life malnutrition, epigenetic modulation of the immune function and liver diseases. *Nutr Res Rev.* 2019 Jun;32(1):128–45. DOI: 10.1017/S0954422418000239
18. *Kim S.Y., Jeong J.M., Kim S.J., Seo W., Kim M.H., Choi W.M., et al.* Pro-inflammatory hepatic macrophages generate ROS through NADPH oxidase 2 via endocytosis of monomeric TLR4-MD2 complex. *Nat Commun.* 2017;8(1):2247. DOI: 10.1038/s41467-017-02325-2
19. *Wang Q., Ou Y., Hu G., Wen C., Yue S., Chen C., et al.* Naringenin attenuates non-alcoholic fatty liver disease by down-regulating the NLRP3/NF-kappaB pathway in mice. *Br J Pharmacol.* 2020;177(8):1806–21. DOI: 10.1111/bph.14938
20. *Kanda T., Goto T., Hirotsu Y., Masuzaki R., Moriyama M., Omata M.* Molecular Mechanisms: Connections between Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Steatohepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4):1525. DOI: 10.3390/ijms21041525
21. *Fitriakusumah Y., Lesmana C.R.A., Bastian W.P., Jasirwan C.O.M., Hasan I., Simadibrata M., et al.* The role of Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO) in Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) patients evaluated using Controlled Attenuation Parameter (CAP) Transient Elastography (TE): a tertiary referral center experience. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):43. DOI: 10.1186/s12876-019-0960-x
22. *Augustyn M., Gryś I., Kukla M.* Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Hepatol.* 2019;5(1):1–10. DOI: 10.5114/ceh.2019.83151
23. *Mikolasevic I., Delija B., Mijic A., Stevanovic T., Skenderovic N., Sosa I., et al.* Small intestinal bacterial over-

- growth and non-alcoholic fatty liver disease diagnosed by transient elastography and liver biopsy. *Int J Clin Pract*. 2021;75(4):e13947. DOI: 10.1111/ijcp.13947
24. Fialho A, Fialho A, Thota P, et al. Small intestinal bacterial overgrowth is associated with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastrointest Liver Dis*. 2016;25:159–65. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.252.iwg
 25. Graves J.P., Bradbury J.A., Gruzdev A., Li H., Duval C., Lih F.B., et al. Expression of Cyp2c/Cyp2j subfamily members and oxylipin levels during LPS-induced inflammation and resolution in mice. *FASEB J*. 2019;33(12):14784–97. DOI: 10.1096/fj.201901872R
 26. Moreto F., Ferron A.J.T., Francisqueti-Ferron F.V., D'Amato A., Garcia J.L., Costa M.R., et al. Differentially expressed proteins obtained by label-free quantitative proteomic analysis reveal affected biological processes and functions in Western diet-induced steatohepatitis. *J Biochem Mol Toxicol*. 2021;35(6):1–11. DOI: 10.1002/jbt.22751
 27. Wigg A.J., Roberts-Thomson I.C., Dymock R.B., et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2001;48:206–11. DOI: 10.1136/gut.48.2.206
 28. Basaranoglu M., Kayacetin S., Yilmaz N., Kayacetin E., Tarcin O., Sonsuz A. Understanding mechanisms of the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease *World J Gastroenterol*. 2010;16(18):2223–6. DOI: 10.3748/wjg.v16.i18.2223
 29. Bäckhed F., Din G., Wang T., Hooper L., Koh G., Nagy A., et al. The gut micro-biota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;44:15718–23. DOI: 10.1073/pnas.0407076101
 30. Spooner M.H., Jump D.B. Omega-3 fatty acids and nonalcoholic fatty liver disease in adults and children: where do we stand? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019;22(2):103–10. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000539
 31. Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Kovalevsky D.A. Metabolic and Genetic Determinants of Lipid Metabolism Disruption in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(2):15–25. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-15-25
 32. Arendt B.M., Comelli E.M., Ma D.W., Lou W., Teterina A., Kim T., et al. Altered hepatic gene expression in nonalcoholic fatty liver disease is associated with lower hepatic n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids. *Hepatology*. 2015;61(5):1565–78. DOI: 10.1002/hep.27695
 33. Okada LSDRR, Oliveira C.P., Stefano J.T., Nogueira M.A., Silva IDCgd, Cordeiro F.B., et al. Omega-3 PUFA modulate lipogenesis, ER stress, and mitochondrial dysfunction markers in NASH – Proteomic and lipidomic insight. *Clin Nutr*. 2018;37(5):1474–84. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.08.031
 34. Khadge S., Sharp J.G., Thiele G.M., McGuire T.R., Klassen L.W., Duryee M.J., et al. Dietary omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids modulate hepatic pathology. *J Nutr Biochem*. 2018;52:92–102. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2017.09.017
 35. Kytikova O.Y., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Denisenko Y.K., Gvozdenko T.A. Pro-resolving lipid mediators in the pathophysiology of asthma. *Medicine*. 2019;55(6):284. DOI: 10.3390/medicina55060284
 36. Basaranoglu M., Kayacetin S., Yilmaz N., Kayacetin E., Tarcin O., Sonsuz A. Understanding mechanisms of the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease *World J Gastroenterol*. 2010;16(18):2223–6. DOI: 10.3748/wjg.v16.i18.2223
 37. Membrez M., Blancher F., Jaquet M., Bibiloni R., Cani P.D., Burcelin R.G., et al. Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice *FASEB J*. 2008 Jul;22(7):2416–26. DOI: 10.1096/fj.07-102723
 38. Koh A., De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Backhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites *Cell*. 2016;165(6):1332–45. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.041
 39. Xiao S., Jiang S., Qian D., Duan J. Modulation of microbially derived short-chain fatty acids on intestinal homeostasis, metabolism, and neuropsychiatric disorder. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020;104(2):589–601. DOI: 10.1007/s00253-019-10312-4
 40. Brown R.L., Clarke T.B. The regulation of host defences to infection by the microbiota. *Immunology*. 2017;150:1–6. DOI: 10.1111/imm.12634
 41. Soderholm A.T., Pedicord V.A. Intestinal epithelial cells: at the interface of the microbiota and mucosal immunity. *Immunology*. 2019;158(4):267–80. DOI: 10.1111/imm.13117
 42. Tan J., McKenzie C., Potamitis M., Thorburn A.N., Mackay C.R., Macia L. Adv The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Immunol*. 2014;121:91–119. DOI: 10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9
 43. Li M., van Escha B., Wagenaar G., Garssen J., Folkerts G. Pro- and anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on immune and endothelial cells. *European Journal of Pharmacology*. 2018;831:52–9. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.05.003
 44. Al-Lahham S., Roelofs H., Priebe M., Weening D., Dijkstra M., Hoek A., et al. Regulation of adipokine production in human adipose tissue by propionic acid. *Eur. J. Clin. Invest*. 2010;40:401–7. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2010.02278.x
 45. Brown A.J., Goldsworthy S., Barnes A., Eilert M., Tchang L., Daniels D, et al. The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. *J. Biol. Chem*. 2003;278:11312–9. DOI: 10.1074/jbc.M211609200
 46. Le Poul E., Loison C., Struyf S., Springael J., Lannoy V., Decobecq M., et al. Functional characterization of human receptors for short chain fatty acids and their role in polymorphonuclear cell activation. *J. Biol. Chem*. 2003;278:25481–9. DOI: 10.1074/jbc.M301403200
 47. Ivashkin V., Zolnikova O., Potskherashvili N., Trukhmanov A., Kokina N., Dzhakhaya N., et al. A metabolic activity of the intestinal microflora in patients with bronchial asthma. *Clinics and Practice*. 2019;9:1126. DOI: 10.4081/cp.2019.1126
 48. Fukuda S., Toh H., Hase K., Oshima K., Nakanishi Y., Yoshimura K. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature*. 2011;469:543–7. DOI: 10.1038/nature09646
 49. Jung T.H., Park J.H., Jeon W.M., Han K.S. Butyrate modulates bacterial adherence on LS174T human colorectal cells by stimulating mucin secretion and MAPK signaling pathway. *Nutr Res Pract*. 2015;9:343–9. DOI: 10.4162/nrp.2015.9.4.343
 50. Jimenez J.A., Uwiera T.C., Abbott D.W., Uwiera R.R.E., Inglis G.D. Butyrate supplementation at high concentrations alters enteric bacterial communities and reduces intestinal inflammation in mice infected with citrobacter rodentium. *mSphere*. 2017;2:e00243–17. DOI: 10.1128/mSphere.00243-17
 51. Zeng H., Chi H. Metabolic control of regulatory T cell development and function. *Trends Immunol*. 2015;36:3–12. DOI: 10.1016/j.it.2014.08.003
 52. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027–31. DOI: 10.1038/nature05414
 53. Mariat D., Firmesse O., Levenez F., Guimaraes V.D., Sokol H., Doré J., et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiology*. 2009;9:123. DOI: 10.1186/1471-2180-9-123
 54. Murphy E., Cotter P.D., Healy S., Marques T.M., O'Sullivan O., Fouchy F, et al. Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: relationship to diet, obesity and time in mouse models. *Gut*. 2010;59(12):1635–42. DOI: 10.1136/gut.2010.215665

55. *Fei N., Zhao L.* An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice. *ISME J.* 2013;7:880–4. DOI: 10.1038/ismej.2012.153
56. *Besten G., Den Eunen K., Van Groen A.K., Venema K., Reijngoud D., Bakker B.M.* The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J. Lipid. Res.* 2013;54:2325–40. DOI: 10.1194/jlr.R036012
57. *Wu C., Lyu W., Hong Q., Zhang X., Yang H., Xiao Y.* Gut Microbiota Influence Lipid Metabolism of Skeletal Muscle in Pigs. *Front Nutr.* 2021;8:675445. DOI: 10.3389/fnut.2021.675445
58. *Gao Z., Yin J., Zhang J., Ward R., Martin R., Leffevre M., et al.* Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes.* 2009;58:1509–17. DOI: 10.2337/db08-1637
59. *den Besten G., Bleeker A., Gerding A., van Eunen K., Havinga R., van Dijk T., et al.* Short-chain fatty acids protect against high-fat diet-induced obesity via a PPAR γ -dependent switch from lipogenesis to fat oxidation. *Diabetes.* 2015;64:2398–408. DOI:10.2337/db14-1213
60. *Shimizu H., Masujima Y., Ushiroda C., Mizushima R., Taira S., Ohue-Kitano R., Kimura I.* Dietary short-chain fatty acid intake improves the hepatic metabolic condition via FFAR3. *Sci. Rep.* 2019;9:16574. DOI: 10.1038/s41598-019-53242-x
61. *Den Besten G., Bleeker A., Gerding A., Van Eunen K., Havinga R., Van Dijk T.H., et al.* Short-chain fatty acids protect against high-fat diet-induced obesity via a pparg-dependent switch from lipogenesis to fat oxidation. *Diabetes.* 2015;64:2398–408. DOI: 10.2337/db14-1213
62. *Zhou D., Pan Q., Xin FZ, Zhang RN, He CX, Chen GY, et al.* Sodium butyrate attenuates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice by improving gut microbiota and gastrointestinal barrier. *World J Gastroenterol.* 2017;23(1):60–75. PMID: 28104981. DOI: 10.3748/wjg.v23.i1.60
63. *Weitkunat K., Schumann S., Nickel D., Kappo K.A., Petzke K.J., Kipp A.P., et al.* Importance of propionate for the repression of hepatic lipogenesis and improvement of insulin sensitivity in high-fat diet-induced obesity. *Mol. Nutr. Food Res.* 2016;60:2611–21. DOI: 10.1002/mnfr.201600305
64. *Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, et al.* Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes.* 2012;61(2):364–71. DOI: 10.2337/db11-1019
65. *Psichas A., Sleeth ML, Murphy KG, Brooks L, Bewick G A, Hanyaloglu A C, et al.* The short chain fatty acid propionate stimulates GLP 1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents. *Int. J. Obes.* 2014;39:424–9. DOI: 10.1038/ijo.2014.153
66. *Frost G., Sleeth M, Sahuri-Arisoylu M., Lizarbe B., Cerdan S., Brody L., et al.* The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nature Communications.* 2014;5:3611. DOI: 10.1038/ncomms4611
67. *Smitka K., Prochazkova P., Roubalova R., Dvorak J., Papezova H., Hill M., et al.* Current Aspects of the Role of Autoantibodies Directed Against Appetite-Regulating Hormones and the Gut Microbiome in Eating Disorders *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:613983 DOI: 10.3389/fendo.2021.613983
68. *Zhou Y., Rui L.* Leptin signaling and leptin resistance. *Front Med.* 2013;7(2):207–22. DOI: 10.1007/s11684-013-0263-5
69. *Chambers E.S., Viardot A., Psichas A., Morrison DJ, Murphy K.G., Zac-Varghese S., et al.* Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut.* 2015;64(11):1744–54. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307913
70. *Chakraborti Ch.* New-found link between microbiota and obesity. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015;6(4):110–9. DOI: 10.4291/wjgp.v6.i4.110
71. *Lu Y., Fan Ch., Li P., Lu Y., Chang X, Qi K.* Short Chain Fatty Acids Prevent High-fat-diet-induced Obesity in Mice by Regulating G Protein-coupled Receptors and Gut Microbiota. *Sci Rep.* 2016;6:37589. DOI: 10.1038/srep37589
72. *Ok E., Do G.M., Lim Y., Park J.E., Park Y.J., Kwon O.* Pomegranate vinegar attenuates adiposity in obese rats through coordinated control of AMPK signaling in the liver and adipose tissue. *Lipids Health Dis.* 2013;12:163. DOI: 10.1186/1476-511X-12-16
73. *Kong D., Schipper L., van Dijk G.* Distinct Effects of Short Chain Fatty Acids on Host Energy Balance and Fuel Homeostasis With Focus on Route of Administration and Host Species. *Front Neurosci.* 2021;15:755845. DOI: 10.3389/fnins.2021.755845
74. *Kondo T., Kishi M., Fushimi T., Kaga T.* Acetic acid upregulates the expression of genes for fatty acid oxidation enzymes in liver to suppress body fat accumulation. *J. Agric. Food Chem.* 2009;57:5982–6. DOI: 10.1021/jf900470c
75. *Guarino M.P.L, Altomare A., Emerenziani S., Di Rosa C., Ribolsi M., Balestrieri P., et al.* Mechanisms of Action of Prebiotics and Their Effects on Gastro-Intestinal Disorders in Adults. *Nutrients.* 2020;12(4):1037. DOI: 10.3390/nu12041037
76. *Johnstone N, Dart S, Knytl P, Nauta A, Hart K, Cohen Kadosh K.* Nutrient Intake and Gut Microbial Genera Changes after a 4-Week Placebo Controlled Galacto-Oligosaccharides Intervention in Young Females. *Nutrients.* 2021;13(12):4384. DOI: 10.3390/nu13124384.
77. *Slavin J.* Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients.* 2013;5(4):1417–35. DOI: 10.3390/nu5041417
78. *Backhed F., Manchester J.K., Semenovich C.F., Gordon J.I.* Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007;104:979–84. DOI: 10.1073/pnas.0605374104
79. *Wu H., Ballantyne C.M.* Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. *J Clin Invest.* 2017;127(1):43–54. DOI: 10.1172/JCI88880
80. *Cheng K.H., Chu C.S., Lee K.T., Lin T.H., Hsieh C.C., et al.* Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int J Obes (Lond).* 2008;32:2268–74. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803726
81. *Amabebe E., Anumba D.* Female Gut and Genital Tract Microbiota-Induced Crosstalk and Differential Effects of Short-Chain Fatty Acids on Immune Sequelae. *Front Immunol.* 2020;11:2184. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02184
82. *Scheithauer T., Rampanelli E., Nieuwdorp M., Valance B., Verchere C., van Raalte D., Herrema H.* Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes. *Front. Immunol.* 2020;11:571731. DOI: 10.3389/fimmu.2020.571731
83. *Elamin E.E., Masclee A.A., Dekker J., Pieters H. J., Jonkers D.M.* Short-chain fatty acids activate AMP-activated protein kinase and ameliorate ethanol-induced intestinal barrier dysfunction in Caco 2 cell monolayers. *J. Nutr.* 2013;143:1872–81. DOI: 10.3945/jn.113.179549
84. *Cho Y.E., Kim D.K., Seo W., Gao B., Yoo S.H., Song B.J.* Fructose Promotes Leaky Gut, Endotoxemia, and Liver Fibrosis Through Ethanol-Inducible Cytochrome P450-2E1-Mediated Oxidative and Nitrate Stress. *Hepatology.* 2021;73(6):2180–95. DOI: 10.1002/hep.30652
85. *Neyrinck A.M., Rodriguez J., Zhang Z., Seethaler B., Sánchez C.R., Roumain M., et al.* Prebiotic dietary fibre intervention improves fecal markers related to inflammation in obese patients: results from the Food4Gut randomized placebo-controlled trial. *Eur J Nutr.* 2021;60(6):3159–70. DOI: 10.1007/s00394-021-02484-5
86. *Liu T. Li J., Liu Y., Xiao N., Suo H., Xie K., et al.* Short-chain fatty acids suppress lipopolysaccharide-induced pro-

- duction of nitric oxide and proinflammatory cytokines through inhibition of NF κ B pathway in RAW264.7 cells. *Inflammation* 2012;35:1676–84. DOI: 10.1007/s10753-012-9484-z
87. Rim H.K., Cho W., Sung S.H., Lee K.T. Nodakenin suppresses lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in macrophage cells by inhibiting tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 and nuclear factor- κ B pathways and protects mice from lethal endotoxin shock. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012;342(3):654–64. DOI: 10.1124/jpet.112.194613
 88. Stofan M., Guo G. Bile Acids and FXR: Novel Targets for Liver Diseases *Frontiers in Medicine.* 2020;7:544. DOI: 10.3389/fmed.2020.00544
 89. Cariou B., Bouchaert E., Abdelkarim M., Dumont J., Caron S., Fruchart J., et al. FXR-deficiency confers increased susceptibility to torpor *FEBS Lett.* 2007;581(27):5191–8. DOI: 10.1016/j.febslet.2007.09.064
 90. Lefebvre P., Cariou B., Lien F., Kuipers F., Staels B. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physiol Rev.* 2009;1:147–91. DOI: 10.1152/physrev.00010.2008
 91. Swann JR., Want EJ., Geier FM, Spagou K., Wilson I.D., Sidaway JE., et al. Systemic gut microbial modulation of bile acid metabolism in host tissue compartments. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108:4523–30. DOI: 10.1073/pnas.1006734107
 92. Thomas C., Gioiello A., Noriega I., Strehle A., Oury J., Rizzo G., et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab.* 2009;3:167–77. DOI: 10.1016/j.cmet.2009.08.001
 93. Watanabe M., Houten S.M., Mataka C., Christoffolete M.A., Kim B.W., et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature.* 2006;439:484–9. DOI: 10.1038/nature04330
 94. Watanabe, M., Houten, S. M., Mataka, C., Christoffolete, M. A., et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature.* 2006;439:484–9. DOI: 10.1038/nature04330
 95. Thomas C., Gioiello A., Noriega L., Strehle A., Oury J., Rizzo G., et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metabolism.* 2009;10(3):167–77. DOI: 10.1016/j.cmet.2009.08.001
 96. Mouzaki M., Wang AY., Bandsma R., Comelli E.M., Arndt B.M., et al. Bile Acids and Dysbiosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS ONE.* 2016;11(5):e0151829. DOI: 10.1371/journal.pone.0151829
 97. Adams L.A., Wang Z., Liddle C., Melton Ph.E., Ariff A., et al. Bile acids associate with specific gut microbiota, low-level alcohol consumption and liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2020;40(6):1356–65. DOI: 10.1111/liv.14453
 98. Kalhan S.C., Guo L., Edmison J., Dasarathy S., McCullough A.J., Hanson R.W., Milburn M. Plasma metabolomic profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* 2011;60(3):404–13. DOI: 10.1016/j.metabol.2010.03.006
 99. Dai X., Hou H., Zhang W., Liu T., Li Y., Wang S., et al. Microbial Metabolites: Critical Regulators in NAFLD. *Front Microbiol.* 2020;11:567654. DOI: 10.3389/fmicb.2020.567654
 100. Yuan J., Chen C., Cui J., Lu J., Yan C., Wei X., et al. Fatty Liver Disease Caused by High-Alcohol-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Cell Metab.* 2019;30(4):675–88.e7. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.08.018
 101. Chen X, Zhang Z, Li H, Zhao J, Wei X, Lin W, et al. Endogenous ethanol produced by intestinal bacteria induces mitochondrial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(11):2009–19. DOI: 10.1111/jgh.15027
 102. Cope K., Risby T., Diehl A. Increased gastrointestinal ethanol production in obese mice: implications for fatty liver disease pathogenesis. *Gastroenterol.* 2000;5:1340–7. DOI: 10.1053/gast.2000.19267
 103. Nair S., Cope K., Risby T.H., Diehl A.M. Obesity and female gender increase breath ethanol concentration: potential implications for the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1200–4. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03702.x
 104. 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):601–9. DOI: 10.1002/hep.26093
 105. Sajjad A., Mottershead M., Syn W.K., Jones R., Smith S., Nwokolo C.U., et al. Ciprofloxacin suppresses bacterial overgrowth, increases fasting insulin but does not correct low acylated ghrelin concentration in non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22(4):291–9. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02562.x
 106. Cummings N.E., Williams E.M., Kasza I., Konon E.N., Schaid M.D., Schmidt B.A., et al. Restoration of metabolic health by decreased consumption of branched-chain amino acids. *J Physiol.* 2018;596(4):623–45. DOI: 10.1113/JP275075
 107. Ruiz-Canela M., Guasch-Ferre M., Toledo E., Clish C.B., Razquin C., Liang L.M., et al. Plasma branched chain/aromatic amino acids, enriched Mediterranean diet and risk of type 2 diabetes: case-cohort study within the PREDIMED Trial. *Diabetologia.* 2018;61(7):1560–71. DOI: 10.1007/s00125-018-4611-5
 108. Pedersen H., Gudmundsdottir V., Nielsen H., Hyötylainen T., Nielsen T., Jensen B., et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature.* 2016;535(7612):376–81. DOI: 10.1038/nature18646
 109. Gao H., Shu Q., Chen J., Fan K., Xu P., Zhou Q., et al. Antibiotic Exposure Has Sex-Dependent Effects on the Gut Microbiota and Metabolism of Short-Chain Fatty Acids and Amino Acids in Mice. *mSystems.* 2019;4(4):e00048-19. DOI: 10.1128/mSystems.00048-19
 110. Roager H.M., Licht T.R. Microbial tryptophan catabolites in health and disease. *Nat Com- Roager HM, Licht TR. Microbial tryptophan catabolites in health and disease. Nat Com xenobiotic metabolism. Endocr Rev.* 2002;23(5):687–702. DOI: 10.1210/er.2001-0038.1
 111. Ma L., Li H., Hu J., Zheng J., Zhou J., Botchlett R., et al. Indole Alleviates Diet-Induced Hepatic Steatosis and Inflammation in a Manner Involving Myeloid Cell 6-Phosphofructo-2-Kinase/Fructose-2,6-Biphosphatase 3. *Hepatology.* 2020;72(4):1191–203. DOI: 10.1002/hep.31115
 112. Ji Y., Yin Y., Li Z., Zhang W. Gut Microbiota-Derived Components and Metabolites in the Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Nutrients.* 2019;11(8): 712. DOI: 10.3390/nu11081712
 113. Liu F., Sun C., Chen Y., Du F., Yang Y., Wu G. Indole-3-propionic Acid-aggravated CCl4-induced Liver Fibrosis via the TGF- β 1/Smads Signaling Pathway. *J Clin Transl Hepatol.* 2021 Dec 28;9(6):917–30. DOI: 10.14218/JCTH.2021.00032
 114. Zhao Z.H., Xin F.Z., Xue Y., Hu Z., Han Y., Ma F., et al. Indole-3-propionic acid inhibits gut dysbiosis and endotoxin leakage to attenuate steatohepatitis in rats. *Exp Mol Med.* 2019;51(9):1–14. DOI: 10.1038/s12276-019-0304-5
 115. Shcherbakova E.S., Sall T.S., Sitkin S.I., Vakhitov T.Y., Demyanova E.V. The role of bacterial metabolites derived from aromatic amino acids in non-alcoholic fatty liver disease. *Almanac of Clinical Medicine.* 2020;48(6):375–86. DOI: 10.18786/2072-0505-2020-48-066
 116. Delzenne N.M., Bindels L.B. Microbiome metabolomics reveals new drivers of human liver steatosis. *Nat Med.* 2018;24(7):906–7. DOI: 10.1038/s41591-018-0126-3
 117. Safari Z., Gérard P. The links between the gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(8):1541–58. DOI: 10.1007/s00018-019-03011-w

118. Xie C., Halegoua-DeMarzio D. Role of probiotics in non-alcoholic fatty liver disease: does gut microbiota matter? *Nutrients*. 2019;11(11):2837. DOI: 10.3390/nu11112837
119. Barrea L., Annunziata G., Muscogiuri G., Di Somma C., Laudisio D., Maisto M., et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) as Novel Potential Biomarker of Early Predictors of Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2018;10(12):1971. DOI: 10.3390/nu10121971
120. León-Mimila P., Villamil-Ramírez H., Li X.S., Shih D.M., Hui S.T., Ocampo-Medina E., et al. Trimethylamine N-oxide levels are associated with NASH in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2021;47(2):101183. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.07.010
121. Loman B.R., Hernández-Saavedra D., An R., Rector R.S. Prebiotic and probiotic treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2018;76(11):822–39. DOI: 10.1093/nutrit/nuy031
122. 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
123. Liu L, Li P., Lui Y., Zhang Y. Efficacy of Probiotics and Synbiotics in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2019;64(12):3402–12. DOI: 10.1007/s10620-019-05699-z
124. Jin H., Xu X., Pang B, Yang R., Sun H., Jiang C., Shao D. Probiotic and prebiotic interventions for non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and network meta-analysis. *Shi J. Benef Microbes*. 2021;12(6):517–29. DOI: 10.3920/BM2020.0183
125. Yang R., Shang J., Zhou Y., Liu W., Tian Y., Shang H. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;15(12):1401–9. DOI: 10.1080/17474124.2022.2016391

Сведения об авторах

Решетова Мария Сергеевна* — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: maria.reshetova@icloud.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9276-6924>

Зольникова Оксана Юрьевна — доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ks.med@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: kont07@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-601>

Ивашкин Константин Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: 2135833@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

Information about the authors

Maria S. Reshetova* — graduate student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: maria.reshetova@icloud.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9276-6924>

Oxana Yu. Zolnikova — Dr. Sci. (Med.), Associate Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ks.med@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Department Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: kont07@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Konstantin V. Ivashkin — Cand. Sci. (Med.), Associate Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: 2135833@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Аполонова Светлана Александровна — кандидат химических наук, доцент кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая лабораторией фармакокинетики и метаболомного анализа Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: appolonova_s_a@staff.sechenov.ru; appolosa@yandex.ru;
119571, г. Москва, проспект Вернадского, д. 96, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9032-1558>

Svetlana A. Appolonova — Cand. Sci. (Chemistry), Associate Prof., Department of Pharmacology, Institute of Pharmacy named after A.P. Nelyubina, Head of the Laboratory of Pharmacokinetics and Metabolomic Analysis of the Institute of Translational Medicine and Biotechnology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: appolonova_s_a@staff.sechenov.ru; appolosa@yandex.ru;
119571, Moscow, Vernadsky ave., 96, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9032-1558>

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: tatlapina@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Tatiana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), Associate Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: tatlapina@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Поступила: 03.05.2022 Принята: 04.09.2022 Опубликована: 15.10.2022
Submitted: 03.05.2022 Accepted: 04.09.2022 Published: 15.10.2022