

Роль короткоцепочечных жирных кислот в прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени

Т.С. Кролевец^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7452-7230>, mts-8-90@mail.ru

М.А. Ливзан¹, <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>, mlivzan@yandex.ru

М.И. Сыровенко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6300-367X>, mariapli@yandex.ru

¹ Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

² Клинический кардиологический диспансер; 644024, Россия, Омск, ул. Лермонтова, д. 41

Резюме

Введение. В настоящее время признана многофакторная модель патогенеза неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Представляется интересным изучение вклада изменения состава микробиоты кишечника и ее метаболитов в развитии заболевания.

Цель. Оценить вклад исследования качественного состава кишечной микробиоты в отношении риска прогрессирования НАЖБП для снижения потерь здоровьесберегающего потенциала населения.

Материалы и методы. Проведено открытое сравнительное исследование 83 пациентов зрелого возраста (56,6 года (46–63)), страдающих НАЖБП. Исследовали уровень инсулина, лептина, его рецептора, адипонектина в сыворотке крови, зонулина в кале, определяли КЦЖК в кале. Анализ проводили в зависимости от фенотипов НАЖБП: степени стеатоза (1-я – 40 пациентов, 2-я – 18 и 3-я – 25), наличия НАСГ (n = 43), наличия фиброза (n = 35). Оценка степени стеатоза и фиброза проводилась с помощью эластометрии.

Результаты. У пациентов с НАЖБП снижено абсолютное количество всех КЦЖК в кале. Анаэробный индекс отклонен в сторону резко отрицательных значений (-0,711 (-0,576–(-0,830))). Высокое относительное содержание пропионовой кислоты характерно для НАЖБП с фиброзом ($p \leq 0,05$). Анаэробный индекс, относительное содержание изоС4 + изоС5 + изоС6 и масляной кислоты имело положительную связь с St-index ($r_s = 0,254$, $r_s = 0,269$, $r_s = 0,240$, $p \leq 0,05$). Увеличение относительного количества пропионовой кислоты связано с уменьшением FLI ($r_s = -0,229$, $p \leq 0,05$). Обнаружена положительная связь инсулина с абсолютным количеством масляной кислоты ($r_s = 0,228$, $p \leq 0,05$). Имелась обратная связь абсолютного и относительного количества изоС4 + изоС5 + изоС6 и Изо Сп/Сп с зонулином в кале ($r_s = -0,231$, $p \leq 0,05$, $r_s = -0,380$, $p \leq 0,05$ и $r_s = -0,332$, $p \leq 0,05$).

Заключение. Для пациентов с НАЖБП характерно преобладание анаэробной флоры. Изменения содержания КЦЖК в кале может влиять на прогрессирование НАЖБП. Влияние КЦЖК на развитие и прогрессирование НАЖБП может быть опосредовано развитием инсулино- и лептинорезистентности, а также нарушением целостности кишечного барьера.

Ключевые слова: фиброз печени, стеатогепатит, кишечный барьер, лептинорезистентность, гиперинсулинемия

Благодарности. Работа подготовлена в рамках гранта Российского научного фонда № 22-75-00014 (соглашение №22-75-00014 от 27 июля 2022 года), <https://rscf.ru/project/22-75-00014>.

Для цитирования: Кролевец ТС, Ливзан МА, Сыровенко МИ. Роль короткоцепочечных жирных кислот в прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский совет*. 2024;18(8):50–58. <https://doi.org/10.21518/ms2024-009>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of short-chain fatty acids in the progression of non-alcoholic fatty liver disease

Tatyana S. Krolevets^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7452-7230>, mts-8-90@mail.ru

Maria A. Livzan¹, <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>, mlivzan@yandex.ru

Maria I. Syrovenko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6300-367X>, mariapli@yandex.ru

¹ Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

² Clinical Cardiology Dispensary; 41, Lermontov St., Omsk, 644024, Russia

Abstract

Introduction. Nowadays, a multifactorial model of the pathogenesis of NAFLD is recognized. It is interesting to study the contribution of changes in the composition of the intestinal microbiota and its metabolites in the development of the disease.

Aim. To evaluate the contribution of research into the qualitative composition of the intestinal microbiota in relation to the risk of progression of NAFLD to reduce the loss of health-saving potential of the population.

Materials and methods. An open comparative study of 83 mature-aged patients (56.6 years (46–63)) suffering from NAFLD was conducted. The levels of insulin, leptin, its receptor, adiponectin in blood serum, zonulin in feces were studied, and SCFA in feces

was determined. The analysis was carried out depending on the phenotypes of NAFLD: the degree of steatosis (1 – 40 patients, degree 2 – 18 and degree 3 – 25), the presence of NASH (43 patients), the presence of fibrosis (fibrosis was found in 35 patients). The degree of steatosis and fibrosis was assessed using elastometry. The results of the study were analyzed using the Microsoft Excel, STATISTICA 12.0 software package.

Results. In patients with NAFLD, the absolute number of all SCFA in the feces was reduced. The anaerobic index was deviated towards sharply negative values (-0,711 (-0,576-(-0,830)). A high level of propionic acid was noted among the patients with fibrosis ($p < 0.05$). Anaerobic index, relative content of isoC4 + isoC5 + isoC6, relative content of butyric acid had a positive relationship with the St-index ($r_s = 0.254$, $r_s = 0.269$, $r_s = 0.240$, $p \leq 0.05$). An increase in the relative amount of propionic acid was statistically significantly associated with a decrease of FLI ($r_s = -0.229$, $p \leq 0.05$). A positive correlation was found between the level of insulin and the absolute amount of butyric acid C4 ($r_s = 0.228$, $p \leq 0.05$). There was an inverse relationship of the absolute and relative amounts of isoC4+ isoC5 + isoC6 and Iso Cn/Cn with zonulin in the feces ($r_s = -0.231$, $p \leq 0.05$, $r_s = -0.380$, $p \leq 0.05$ and $r_s = -0.332$, $p \leq 0.05$, respectively).

Conclusion. There is the anaerobic flora among the patients with NAFLD. Modification of the content of SCFA in feces may affect to the progression of NAFLD. The effect of SCFA on the development and progression of NAFLD may be mediated by the development of insulin and leptin resistance, as well as an integrity violation of the intestinal barrier.

Keywords: liver fibrosis, steatohepatitis, intestinal barrier, leptin resistance, hyperinsulinemia

Acknowledgment. The work was prepared under the grant of the Russian Science Foundation No. 22-75-00014 (agreement No. 22-75-00014 dated July 27, 2022), <https://rscf.ru/project/22-75-00014>.

For citation: Krolevets TS, Livzan MA, Syrovenko MI. The role of short-chain fatty acids in the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(8):50–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-009>.

Conflict of interest: the authors declare that they have no conflicts of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) по праву можно назвать единственным хроническим заболеванием печени с постоянно растущей распространенностью. Мировые эпидемиологические исследования по результатам оценки 245 исследований с участием 5 399 254 человек оценили совокупную глобальную распространенность НАЖБП в 29,8% [1]. В среднем распространенность НАЖБП в России по результатам многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) составляет 31,8% по индексу FLI среди населения трудоспособного возраста [2]. Ранее проведенное исследование DIREG2 в 2015 г. показало, что распространенность НАЖБП среди российских пациентов составила 37,3%, что на 10% больше, чем 7 лет до этого (DIREG1) [3]. Ожидается, что данные показатели будут увеличиваться, т. к. все больше становится заболевших ожирением и сахарным диабетом как среди взрослого, так и среди детского населения, а эти заболевания на сегодняшний день признаны метаболическими факторами, увеличивающими заболеваемость НАЖБП более чем в два раза [4].

Известно, что НАЖБП начинается как относительно доброкачественный печеночный стеатоз, который может эволюционировать в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) с формированием фиброза с большим риском развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Мировые данные демонстрируют возможность развития цирроза и ГЦК со стадии стеатоза у четверти больных [5, 6]. Ввиду таких неутешительных наблюдений внимание ученых всего мира приковано к патогенетическим факторам прогрессирования НАЖБП и фиброза печени при НАЖБП как прогностически неблагоприятного фактора [6].

Патогенез НАЖБП представляет собой сложный процесс, в который вовлечены многочисленные факторы: генетические, метаболические и диетические, которые могут быть объединены в модель множественных параллельных ударов в отличие от ранее принятой модели «двух ударов» [7]. Недавние исследования подчеркнули роль дисбактериоза кишечника, что может повлиять на проницаемость кишечника и увеличение поглощения свободных жирных кислот, миграции бактерий и параллельное высвобождение токсичных бактериальных продуктов, липополисахаридов (LPS) и провоспалительных цитокинов, которые инициируют и поддерживают воспаление в печеночной ткани [8]. Качественные и количественные изменения микробиоты кишечника могут лежать в основе формирования и прогрессирования НАЖБП по данным исследований [9]. Кроме того, различные метаболиты могут быть вовлечены в патогенез НАЖБП, такие как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), липополисахариды, желчные кислоты, холин и триметиламин-N-оксид, а также аммиак [10]. Однако до сих пор нет единого мнения о возможных взаимосвязях изменения микробиоты при НАЖБП, особенно в комплексной модели ассоциации данных изменений с метаболическими нарушениями и оценки повышенной проницаемости кишечника.

Цель – оценить вклад исследования качественно-го состава кишечной микробиоты в отношении риска прогрессирования НАЖБП для снижения потерь здоровьесберегающего потенциала населения.

Задачи исследования:

- провести оценку фенотипов течения НАЖБП в исследовательской группе;
- оценить качественный состав кишечной микробиоты среди пациентов с НАЖБП и различными фенотипами течения заболевания (стеатоз, стеатогепатит, фиброз различных стадий);

■ оценить и проанализировать взаимосвязь изменений микробиоты с метаболическими изменениями через оценку адипоцитокинов (лептин, рецептор к лептину) и целостностью кишечного барьера через оценку зонулина в кале.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения цели и поставленных задач мы провели открытое сравнительное исследование пациентов с установленным диагнозом НАЖБП в возрасте старше 18 лет согласно современным представлениям и критериям [11].

Исследовательская группа состояла из 83 пациентов, страдающих НАЖБП, преимущественно женского пола (26 мужчин (31,3%) и 57 женщин (68,7%)), зрелого возраста (56,6 года (46–63)). Набор пациентов осуществлялся на базе поликлиники БУЗОО «Клинический кардиологический диспансер» города Омска в рамках специализированного гастроэнтерологического приема, а также на базе АЦЛД ОмГМУ.

Этап обследования пациентов включал сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, а также лабораторно-инструментальное, стандартное в рутинной гастроэнтерологической практике. Дополнительно определялись сывороточные уровни инсулина, лептина, растворимого рецептора к лептину, зонулина в кале методом иммуноферментного анализа в условиях ЦНИЛ ОмГМУ. Для оценки инсулинорезистентности был использован расчетный показатель HOMA-IR, для оценки наличия и степени лептинорезистентности – индекс свободного лептина (FLI) [12].

Оценка качественного состава микробиоты кишечника среди пациентов с НАЖБП проводилась путем определения КЦЖК в кале (КЦЖК, кал) (Fecal short-chain fatty acids; fecal SCFA). Исследование проведено методом газожидкостной хроматографии (согласно медицинской технологии «Способ определения короткоцепочечных жирных кислот (фракции C2–C6 с изомерами) в различных биологических субстратах методом газожидкостной хроматографии» (№ рег. удостоверения ФС-2006/030-у от 17.03.2006 г. Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ). Состав параметров теста включал количественную оценку монокарбоновых кислот (C2 (уксусная), абсолютное и относительное содержание, C3 (пропионовая), абсолютное и относительное содержание, C4 (масляная), абсолютное и относительное содержание, ИзоCn Σ (изоC4 + изоC5 + изоC6), абсолютное и относительное содержание), а также расчетные показатели (ИзоCn/Cn, ИзоC5/C5, общее содержание Σ (C2 +...C6) и анаэробный индекс (C2–C4)).

Всем пациентам выполнены ультразвуковое абдоминальное исследование и транзитная эластометрия печени с функцией CAP. Также были применены непатентованные расчетные индексы для определения стеатоза и его риска (Fatty Liver Index (FLI) и St-index), а также расчетный показатель степени фиброза FIB-4. Полученные данные анализировались в группах пациентов с НАЖБП в зависимости от фенотипа заболевания.

Обработка результатов исследования и графический анализ данных проводились при помощи программ пакета Microsoft 2010, а также Statistica 12.0. При нормальном распределении значений в группах полученные результаты представлялись в виде среднего с указанием стандартного отклонения, при ненормальном распределении – медианы с указанием 25 и 75 процентилей. Реализованы методы статистики: 2 несвязанные группы рассматривались при помощи критерия Манна – Уитни (Mann–Withney U-test), а также теста Колмогорова – Смирнова (Kolmogorov – Smirnov Test), при большем количестве при помощи Краскела – Уоллиса (Kruskal – Wallis H-test) и медианного теста. Взаимосвязи между показателями оценивали с помощью корреляции Спирмена (r_s). Нулевая гипотеза отвергалась при значениях $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При выполнении эластометрии благодаря функции контролируемого параметра затухания ультразвукового сигнала (CAP) всем пациентам была оценена степень стеатоза, отражающая процент печени, затронутой жировым перерождением, выраженное в процентном отношении к здоровой ткани. Так, 1-й степени стеатоза соответствуют значения CAP до 260 дБ/м, что будет означать, что в данном случае от 11 до 33% печени затронуто стеатозом и далее по возрастающей [13]. Наши пациенты с НАЖБП почти в половине случаев демонстрировали начальную степень стеатоза и распределились по степени стеатоза следующим образом: 1-я степень стеатоза – 40 пациентов (48,2%), 2-я степень – 18 (21,7%) и 3-я степень – 25 (30,1%). При этом значения St-index находились в диапазоне 1,707 (1,504–1,914) с минимальным от 0,462 до максимального 3,25, что соответствовало высокому риску наличия стеатоза в группе пациентов с НАЖБП. При этом расчетный показатель степени стеатоза FLI достигал 30 баллов максимально с медианой в 0,9 (0,4–2,4) балла.

В исследовательской группе по данным эластометрии фиброз отсутствовал у 48 пациентов (57,8%), фиброз 1-й стадии диагностирован у 27 пациентов (32,5%), 2-й стадии – у 5 пациентов (6%), 3-й стадии – у 3 пациентов (3,6%). Медиана расчетного показателя фиброза FIB-4 соответствовала 0,8 (0,6–1,1), что указывало в целом на отсутствие значимого фиброза печени в группе больных НАЖБП.

Также проводилась оценка наличия НАСГ по результатам биохимического анализа диагностированных синдромов цитолиза и холестаза. Пациенты распределились почти равномерно: количество пациентов с НАСГ было 43 (51,7%) и без НАСГ – 40 (48,2%) соответственно. При этом в группе с диагностированным стеатогепатитом отдельно преимущественные его проявления в виде синдрома цитолиза отмечались у 14 пациентов (17%), в виде холестаза – у 19 (22,8%) и сочетанные изменения – у 10 (12%).

Оценка нами фенотипов течения заболевания легла в основу деления в дальнейшем исследовательской группы для их последующего сравнения. Ввиду малого количества пациентов в группах с прогрессирующим

фиброзом 2 и 3, при расчетах мы объединили группы с диагностированными стадиями фиброза 1–3 в одну группу сравнения ($n = 35$).

Результаты оценки КЦЖК в кале среди пациентов с НАЖБП представлены в *табл. 1*.

Обращает на себя внимание более чем в 2 раза сниженное количество всех КЦЖК в кале у пациентов с НАЖБП (суммарное содержание уксусной, пропионовой, масляной и жирных кислот с разветвленной цепью). При анализе абсолютного содержания уксусной, пропионовой и масляной кислот обращает на себя внимание их снижение, однако при оценке относительного содержания количество пропионовой и масляной кислот преобладает над уксусной, что говорит о преобладании анаэробной флоры у пациентов исследовательской группы (бактероидов, фузобактерий, эубактерий, клостридий и т. д.). Выходящие за пределы референсных значения анаэробного индекса подтверждают последнее утверждение [14]. Суммарное содержание жирных кислот с разветвленной цепью (в т. ч. изомасляная, изовалериановая, изокапроновая) также снижено в абсолютном количестве при их нормальном относительном содержании. Расчетные показатели соотношения жирных кислот с разветвленной цепью к неразветвленным, а также соотношения изокапроновой кислоты к капроновой также демонстрируют значения ниже нормальных.

При сравнении КЦЖК в кале, а также метаболических изменений в группах с разной степенью стеатоза статистически значимых различий по первому параметру обнаружено не было. Имелась тенденция к нормальным значениям расчетного индекса ИзоСн/Сн в группе пациентов с НАЖБП и 2-й степенью стеатоза (0,44 (0,36–0,57) ед.) в сравнении с более низкими значениями в группе с 1-й и 3-й степенью стеатоза (0,29 (0,22–0,49) и 0,29 (0,19–0,43) ед. соответственно), что не достигло статистической значимости ($H = 4,970$, $p \leq 0,08$). Однако с увеличением степени жира в печени статистически значимо выше регистрировались значения объема талии (ОТ), уровня глюкозы и индекса инсулинорезистентности ($H = 7,611$, $p \leq 0,05$, $H = 5,874$, $p \leq 0,05$ и $H = 5,906$, $p \leq 0,05$ соответственно): для пациентов с 1-й степенью стеатоза – ОТ = 100 (95–110) см, глюкоза = 5,4 (4,9–6,3) ммоль/л, НОМА-IR = 1,3 (0,6–2,2); для пациентов со 2-й степенью стеатоза – ОТ = 100 (100–102) см, глюкоза = 5,8 (5,3–6,3) ммоль/л, НОМА-IR = 1,3 (0,8–3,8); и также для пациентов с 3-й степенью стеатоза – ОТ = 110 (100–117) см, глюкоза = 6,3 (5,2–7,1) ммоль/л, НОМА-IR = 2,9 (1,03–6,4).

При сравнении содержания КЦЖК в кале среди пациентов с НАСГ и без такого различия указывали на более низкое относительное содержание уксусной кислоты в группе стеатогепатита (относительное содержание C2 составило 0,573 (0,539–0,617) ед. для НАСГ и 0,588 (0,559–0,653) ед. в группе сравнения), однако статистически значимой разницы достигнуть не удалось ($Z = -1,727$, $p \leq 0,08$). Подобные результаты были обнаружены и для анаэробного индекса. Данный показатель отклонялся в сторону более резко отрицательных значений по сравнению с нормой у пациентов с НАСГ (–0,746 (–0,621–(–0,872)) в сравнении

● **Таблица 1.** Оценка абсолютного и относительного содержания КЦЖК в кале и их соотношения у пациентов с НАЖБП
● **Table 1.** Assessment of the absolute and relative quantity of SCFA in feces and their ratio in patients with NAFLD

Показатель	P50	P25	P75
C2 уксусная кислота, абсолютное	2,525	1,478	3,598
C2 уксусная кислота, относительное	0,585	0,547	0,635
C3 пропионовая кислота, абсолютное	0,834	0,574	1,367
C3 пропионовая кислота, относительное	0,230	0,173	0,268
C4 масляная кислота, абсолютное	0,689	0,412	1,118
C4 масляная кислота, относительное	0,179	0,155	0,213
Суммарное содержание ИзоСн $\text{изоС4} + \text{изоС5} + \text{изоС6}$, абсолютное	0,279	0,186	0,357
Суммарное содержание ИзоСн $\text{изоС4} + \text{изоС5} + \text{изоС6}$, относительное	0,067	0,040	0,090
ИзоСн/Сн	0,334	0,220	0,469
ИзоС5/С5	1,306	0,994	1,724
Суммарное содержание $\text{C2} + \text{C3} + \text{C4} + \text{C5} + \text{C6} + \text{изоС4} + \text{изоС5} + \text{изоС6}$	4,527	2,909	6,600
Анаэробный индекс (C2–C4)	–0,711	–0,576	–0,830

с пациентами с нормальными результатами биохимического анализа (–0,702 (–0,532–(–0,798))), что также было не значимо ($Z = 1,786$, $p \leq 0,07$).

Были обнаружены статистически значимые отрицательные взаимосвязи относительного суммарного количества жирных кислот с разветвленной цепью (ИзоСн $\text{изоС4} + \text{изоС5} + \text{изоС6}$) и их отношения к кислотам с неразветвленной цепи (Изо Сн/Сн), а также соотношения изокапроновой кислоты к капроновой с наличием НАСГ ($r_s = -0,268$, $p \leq 0,05$, $r_s = -0,220$, $p \leq 0,05$ и $r_s = -0,234$, $p \leq 0,05$ соответственно), что позволяет судить об участии данных кислот в развитии воспаления при НАЖБП.

Вместе с тем при данном сравнении по группам обращают на себя изменения уровня адипокинов, что представлено в *табл. 2*.

Несмотря на тот факт, что для всех пациентов исследовательской группы была характерна гиперлептинемия, независимо от пола, и тенденция к формированию лептинорезистентности, пациенты без НАСГ отмечались более высокими значениями уровня лептина, растворимого рецептора к нему и индекса лептинорезистентности.

При сравнении групп пациентов с НАЖБП в зависимости от наличия или отсутствия фиброза печени отмечалось статистически значимое более высокое относительное содержание пропионовой кислоты по результатам оценки КЦЖК у пациентов с фиброзом различных стадий (0,230 (0,190–0,251) для пациентов без фиброза и 0,253 (0,168–0,306) для пациентов с фиброзом, $p \leq 0,05$), что наглядно представлено на *рисунке*.

Учитывая патофизиологическую роль КЦЖК (ацетата, пропионата, бутирата) в изменении метаболизма, нарушении целостности кишечного барьера у пациентов,

● **Таблица 2.** Содержание адипоцитокинов среди пациентов с НАЖБП и НАСГ
 ● **Table 2.** The quantity of adipocytokines among patients with NAFLD and NASH

Показатель	Все пациенты с НАЖБП (n = 83)			Группа НАСГ (n = 43)			Группа без НАСГ (n = 40)		
	P50	P25	P75	P50	P25	P75	P50	P25	P75
НОМА-IR	1,49	0,8	3,0	1,52	0,97	3,70	1,48	0,73	2,73
Инсулин, мкМЕ/мл	6,57	3,3700	10,16	7,17	3,96	11,67	5,7400	3,2500	10,01
Лептин, нг/мл*	44,92	17,26	76,39	34,76*	10,73	56,14	59,49*	29,36	80,91
Рецептор к лептину, нг/мл*	38,99	22,99	58,61	33,28*	19,13	53,04	45,43*	33,08	63,29
FLI*	98,8	55,37	134,79	90,49*	46,92	118,14	123,57*	70,59	143,32

Примечание. НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности, FLI – индекс свободного лептина (отношение лептина к рецепторам, умноженное на 100), * различия статистически значимы ($p < 0,05$).

страдающих НАЖБП, мы провели оценку корреляционных взаимосвязей между показателями качественного состава микробиоты и уровнем инсулина, лептина, рецептора к лептину в сыворотке крови и зонулина в кале. Анаэробный индекс, относительное суммарное содержание жирных кислот с разветвленной цепью (ИзоСп изоС4 + изоС5 + изоС6), а также относительное содержание масляной кислоты С4 имело положительную связь с индексом St-index ($r_s = 0,254$, $r_s = 0,269$, $r_s = 0,240$, $p \leq 0,05$ соответственно), что говорит об увеличении риска формирования стеатоза с увеличением содержания данных кислоты и анаэробной флоры. Мы также получили обратную взаимосвязь относительного содержания уксусной кислоты С2 с расчетным показателем риска стеатоза ($r_s = -0,254$, $p \leq 0,05$).

Положительная корреляционная связь уровня инсулина была отмечена с абсолютным количеством масляной кислоты С4 ($r_s = 0,228$, $p \leq 0,05$) и обратная статистически значимая взаимосвязь с относительным суммарным содержанием кислот с разветвленной цепью (ИзоСп изоС4 + изоС5 + изоС6) и их соотношением к неразветвленной (Изо Сп/Сп), сила которых составила $r_s = -0,234$ и $r_s = -0,255$ соответственно. В то же время увеличение относительного количества пропионовой кислоты статистически значимо связано с уменьшением индекса лептинорезистентности (FLI) ($r_s = -0,229$, $p \leq 0,05$), что указывает на роль пропионата в формировании лептинорезистентности.

Интересными представляются результаты наличия отрицательной статистически значимой корреляционной связи абсолютного и относительного суммарного количества жирных кислот с разветвленной цепью ((ИзоСп изоС4 + изоС5 + изоС6) и их отношения к кислотам с неразветвленной цепи (Изо Сп/Сп) и уровня зонулина в кале ($r_s = -0,231$, $p \leq 0,05$, $r_s = -0,380$, $p \leq 0,05$ и $r_s = -0,332$, $p \leq 0,05$ соответственно), что может указывать на их роль в повреждении кишечного эпителиального барьера, что выражается в высоких значениях зонулина (493,7 (160,7–800) нг/мл) при снижении их количества.

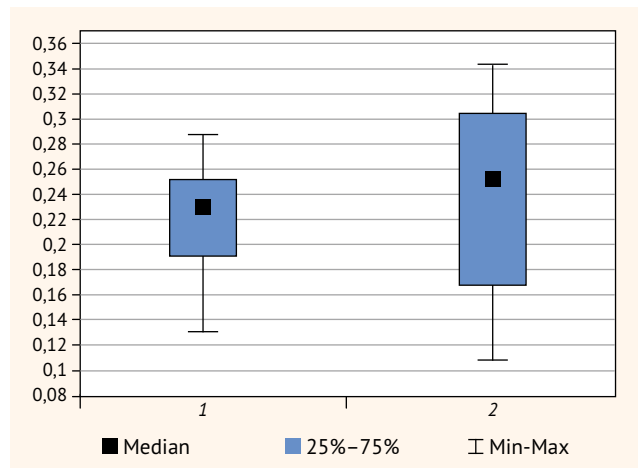
ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что кишечная микробиота и ее метаболиты участвуют в метаболизме хозяина через рецепторы на поверхности клеток и сигнальные пути, но и организм в процессе метаболизма через желчные кислоты,

антимикробные молекулы, состав пищи изменяет микробное разнообразие кишечника. В контексте развития НАЖБП данный феномен в литературе описан как «ось кишечник – печень» [15]. Доклинические и клинические исследования демонстрируют вариабельность результатов изменения количественного и качественного состава микробиоты при НАЖБП. Очевидно, что не только изменения многообразия микрофлоры, но больше влияние ее функции из-за метаболомных нарушений играет роль в патогенезе НАЖБП даже после коррекции нарушенного состава (дисбактериоза).

Имеются экспериментальные и клинические исследования, демонстрирующие, что бактериальные метаболиты (короткоцепочечные жирные кислоты, вторичные желчные кислоты, аминокислоты, холин и этанол), а также бактериальные компоненты (липополисахариды, пептидогликаны, бактериальная ДНК) выступают важными факторами патогенеза НАЖБП независимо от ожирения. Перспективным является изучение метаболической активности кишечной микрофлоры в кале, т. к. данный метод отличается оптимальным соотношением высокой доступности и простоты выполнения. Оценка КЦЖК в кале обладает высокой чувствительностью и специфичностью, может быть рекомендована для анализа как аэробной, так и анаэробной

● **Рисунок.** Относительное содержание пропионовой кислоты у пациентов с НАЖБП и фиброзом различных стадий
 ● **Figure.** The relative quantity of propionic acid in patients with NAFLD and fibrosis of various stages



Примечание. Коды для фиброза: нет фиброза – 1, есть – 2.

флоры и не требует особых условий для сбора и хранения материала для проведения оптимального анализа [14].

По результатам нашего исследования мы обнаружили снижение абсолютного количества уксусной, масляной и пропионовой кислот в кале у пациентов с НАЖБП и изменение их соотношения в сторону преобладания в микробном пейзаже анаэробной флоры. Подобные изменения среди пациентов, страдающих НАЖБП, были обнаружены и отечественными учеными [16].

Данные находки также подтверждаются многочисленными исследованиями микробиоты с помощью метода секвенирования и бактериальных посевов о снижении *Bacteroidetes* при НАЖБП при увеличении *Firmicutes* и *Proteobacteria* [17]. Кроме того, установлены взаимосвязи тяжести НАЖБП и изменениями в микрофлоре кишечника. Например, количество *Eubacterium rectale* увеличивается при прогрессировании НАЖБП, но снижается при НАСГ с фиброзом. По сравнению со стеатозом микробиом кишечника, ассоциированный с НАСГ, характеризуется более высоким содержанием *Bacteroidetes*, чем при фиброзе, который характеризуется значительным увеличением количества *Ruminococcus* [18, 19]. J.B. Schwimmer et al. изучали кишечную микробиоту у детей с НАЖБП, сообщая, что при НАЖБП наблюдалось более низкое альфа-разнообразие кишечной микробиоты по сравнению со здоровыми контрольными группами, в то время как при НАСГ было самое низкое альфа-разнообразие [20]. R. Loomba et al. сообщили, что у пациентов с НАЖБП и прогрессирующим фиброзом повышенный уровень ацетата в образцах фекалий, в то время как у пациентов со стеатозом и низкими стадиями фиброза были повышенные уровни бутирата и пропионата. Однако при измерении КЦЖК в крови у пациентов с циррозом уровень масляной кислоты обратно коррелировал с маркерами воспаления и уровнем эндотоксинов, измеренный там же [21]. Другое исследование демонстрировало независимое влияние дисбактериоза и КЦЖК на прогрессирование НАЖБП, т.к. изменения находили только в группе лиц, страдающих НАЖБП и имеющих нормальную массу тела. Так, постепенное увеличение *Veillonellaceae*, а также *Enterobacteriaceae* наблюдалось параллельно с нарастанием тяжести фиброза у лиц, не страдающих ожирением. У людей с ожирением диагностировано преобладание *Rikenellaceae*. При этом *Enterobacteriaceae* и *Veillonaceae* имели положительные корреляции с тяжестью фиброза, а *Ruminococcaceae* демонстрировали обратное. Среди трех КЦЖК уровень пропионата в кале постепенно увеличивался по мере прогрессирования фиброза более среди лиц, не страдающих ожирением [22].

В своем исследовании мы также провели оценку возможной взаимосвязи тяжести течения НАЖБП, оцененной по формированию фенотипов заболевания (стеатоз с указанием степени тяжести, НАСГ и фиброз), с изменением КЦЖК в кале. Мы обнаружили ассоциации увеличения доли пропионовой кислоты, а значит и преобладания анаэробной флоры с формированием фиброза у пациентов с НАЖБП, а также тенденцию к снижению уксусной кислоты и анаэробного индекса при НАСГ. Изменения

количества и соотношения изо-кислот также было ассоциировано с НАСГ.

Возможные механизмы описаны в исследованиях, сообщающих о том, что комменсальные бактериальные метаболиты, такие как КЦЖК, включая уксусную кислоту, пропионат и бутират, опосредуют регуляторное воздействие на микробиоту кишечника и на процесс воспаления. Среди КЦЖК бутират является наиболее мощным противовоспалительным медиатором. Бутират может уменьшить местное воспаление в кишечнике и предотвратить прогрессирование системной воспалительной реакции, что продемонстрировано в экспериментальных исследованиях. Напротив, уменьшение количества бутирата может лежать в основе воспаления в кишечнике и как следствие в печени [23].

Экспериментальные исследования подтверждают участие бутирата в формировании целостности кишечного барьера. Данные исследований *in vitro* и *in vivo* подтверждают, что бутират поддерживает целостность барьера слизистой оболочки кишечника за счет увеличения секреции муцинов. Бутират увеличивал количество муцина и виллина, способствовал созреванию и дифференцировке бокаловидных клеток в моделях на курах [24].

Имеются данные о способности бутирата к антимикробным эффектам путем влияния на макрофаги, которые активно фагоцитировали грамотрицательные бактерии, такие как *S. enterica* или *C. rodentium*, и грамположительные бактерии, как *S. Aureus* [25]. Также путем воздействия на рецептор-γ, активирующего пролифератор пероксисом (PPAR-γ), увеличивается бета-окисление бутирата в колоноцитах. Этот процесс использует кислород и потребляет его с высокой скоростью, что с одной стороны подпитывает колоноциты, а с другой – приводит к снижению доступности концентрации кислорода в просвете кишечника для патогенной флоры [26].

Касательно исследований, посвященных изучению участия КЦЖК в индукции и прогрессировании НАЖБП, продемонстрирована роль липополисахаридов микробной стенки (LPS) в патогенезе НАЖБП. В моделях на мышах показано, что, во-первых, только совместное воздействие бактерий, продуцирующих эндотоксины, *Enterobacter cloacae*, *E. Coli* и *Klebsiella Pneumoniae*, и избыточного кормления смогло способствовать развитию НАЖБП, и во-вторых, активация LPS толл-подобных рецепторов (TLR4) лежала в основе патогенеза в данном случае [27]. Среди пациентов с НАЖБП обнаружены высокий LPS в крови и печени, что коррелировало с повышенными уровнями зонулина в сыворотке крови [28]. Сообщалось, что у мышей, страдающих НАЖБП, введение бутирата ослабляло ось LPS-TLR4 и, таким образом, способствовало разрешению НАСГ [29]. Имеются данные, что бутират значительно замедляет прогрессирование НАЖБП среди женщин с низким уровнем эстрогенов, что открывает возможность для бутирата как метода терапии НАЖБП у женщин в постменопаузальном периоде [30].

Интересными представляются данные об участии КЦЖК в развитии метаболических изменений при НАЖБП. Существует множество исследований, демонстрирующих,

что КЦЖК активируют рецепторы G-белка (GPCR) GPR41 и GPR43 на поверхности энтероэндокринных L-клеток кишечника. В частности, активация GPCR стимулирует высвобождение пептида YY (PYY), что приводит к замедлению опорожнения желудка и повышению сытости [31]. Кроме того, активация GPR41 и GPR43 на поверхности L-клеток увеличивает секрецию глюкагонподобного пептида-1 (GLP-1), инкретина, который, как известно, снижает аппетит. Кроме того, GLP-1 усиливает окисление липидов в печени, что способствует уменьшению стеатоза [32]. В моделях на мышах в эксперименте и клинических исследованиях показано, что бутират способен повышать экспрессию рецепторов к GLP-1 (GLP-1R) для улучшения течения НАЖБП [33] ввиду того, что у пациентов с НАЖБП, как оказалось, уровни GLP-1 аналогичны уровням у здоровых испытуемых, но экспрессия GLP-1R снижается. КЦЖК могут влиять на печеночный метаболизм, функционируя как сигнальные молекулы. В частности, пропионат и бутират активируют AMP-активированную протеинкиназу (AMPK) для активации печеночной аутофагии, естественного катаболического процесса, который приводит к гидролизу триглицеридов и высвобождению жирных кислот для β -окисления в митохондриях [34–36]. Получается, что пропионат и бутират способны уменьшить липогенез и липотоксичность при стеатозе печени.

КЦЖК выступают в качестве лиганда для рецептора, активированного пролифератором пероксисомы (PPAR γ), что приводит к повышению чувствительности к инсулину. den Besten et al. сообщили, что индуцированное КЦЖК разрешение стеатоза отсутствовало у мышей, лишенных PPAR γ [37]. Сообщалось, что пропионовая кислота также улучшает чувствительность к инсулину у пациентов, страдающих ожирением [38].

Оценка взаимосвязи питания, а именно включения в рацион фруктоолигосахаридов, с количеством продуцируемых КЦЖК и их влияние на течение НАЖБП, метаболические изменения и ее прогрессирование показаны в экспериментальной модели мышей с НАЖБП. К возрасту 18 нед. обе группы мышей с НАЖБП, отличающиеся введением в рацион фруктоолигосахаридов или нет, продемонстрировали повышенный вес и массу подкожного жира, которые были выше в группе мышей, не получавших фруктоолигосахариды. Эта же группа демонстрировала худший метаболический профиль (высокий уровень холестерина, инсулина и низкие уровни адипонектина), а также худшую гистологическую картину стеатоза,

стеатогепатита. Анализ уровней КЦЖК в фекалиях показал, что среднее количество масляной кислоты, пропионовой кислоты и уксусной кислоты были значительно ниже у мышей с НАЖБП, чем у здоровых. И наоборот, средние концентрации этих КЦЖК у мышей с НАЖБП, получающие фруктоолигосахариды, были значительно выше, чем у мышей, не получавших последних [39].

В нашем исследовании мы также обнаружили статистически значимые корреляции при оценке влияния уровня КЦЖК на метаболические аспекты течения НАЖБП [40, 41]. В частности, найдена положительная взаимосвязь уровня инсулина с абсолютным количеством масляной кислоты C4 и обратная с относительным суммарным содержанием изокислот, а также взаимосвязь изменения относительного содержания пропионовой кислоты в сторону увеличения с уменьшением индекса лептинорезистентности (FLI).

Таким образом, имеются неоспоримые данные о влиянии КЦЖК на развитие и прогрессирование НАЖБП посредством воздействия на аппетит, липогенез и липотоксичность в печени, метаболические эффекты, участие в расходовании энергии, помимо их прямого ресурсоснабжающего эффекта в отношении колоноцитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В своем сравнительном исследовании мы продемонстрировали, что для пациентов с различными фенотипами течения НАЖБП характерны количественные изменения уровня КЦЖК в кале, в частности снижение абсолютно-го содержания уксусной, пропионовой и масляной кислот и увеличение относительного содержания пропионовой и масляной кислот в сочетании с более низкими значениями анаэробного индекса, что говорит о преобладании анаэробной флоры при данном заболевании. Изменения абсолютно-го и относительного содержания КЦЖК в кале, в том числе с разветвленной цепью, и их соотношения могут влиять на прогрессирование НАЖБП, индукцию стеатоза, развитие стеатогепатита и прогрессирование фиброза. Проведена оценка возможных механизмов влияния КЦЖК на прогрессирование НАЖБП, в частности в развитии инсулино- и лептинорезистентности, а также нарушения целостности кишечного барьера.



Поступила / Received 01.12.2023

Поступила после рецензирования / Revised 10.01.2024

Принята в печать / Accepted 15.01.2024

Список литературы / References

1. Le MH, Yeo YH, Li X, Li J, Zou B, Wu Y et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(12):2809–2817.e28. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.12.002>.
2. Евстифеева СЕ, Шальнова СА, Куценко ВА, Яровая ЕБ, Баланова ЮА, Имаева АЭ и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(9):3356. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3356>.
3. Евстифеева СЕ, Шальнова СА, Куценко ВА, Яровая ЕБ, Баланова ЮА, Имаева АЕ et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data). *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2022;21(9):3356. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3356>.
4. Ивашкин ВТ, Жаркова МС, Корочанская НВ, Хлынов ИБ, Успенский ЮП. Фенотипы неалкогольной жировой болезни печени в различных регионах Российской Федерации, диагностические и лечебные подходы в клинической практике. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(2):7–18. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-7-18>.
5. Ivashkin VT, Zharkova MS, Korochanskaya NV, Khlynov IB, Uspensky YuP. Phenotypes of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Different Regions of the Russian Federation, Diagnostic and Therapeutic Approach in Clinical

- Practice. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(2):7–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-7-18>.
4. Jarvis H, Craig D, Barker R, Spiers G, Stow D, Anstee QM, Hanratty B. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS Med*. 2020;17(4):e1003100. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003100>.
 5. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23(47):8263–8276. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i47.8263>.
 6. Ливзан МА, Сыровенко МИ, Кролевец ТС. Неалкогольная жировая болезнь печени и риск злокачественных новообразований. *Медицинский совет*. 2023;17(18):75–82. <https://doi.org/10.21518/ms2023-355>.
Livzan MA, Syrovenko MI, Krolevets TS. Non-alcoholic fatty liver disease and the risk of malignant tumors. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(18):75–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-355>.
 7. Peleg N, Sneh Arbib O, Issachar A, Cohen-Naftaly M, Braun M, Shlomai A. Noninvasive scoring systems predict hepatic and extra-hepatic cancers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS ONE*. 2018;13(8):e0202393. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202393>.
 8. Маевская МВ, Котовская ЮВ, Ивашкин ВТ, Ткачева ОН, Трошина ЕА, Шестакова МВ и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив*. 2022;94(2):216–253. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201363>.
Maevskaya MV, Kotovskaya YV, Ivashkin VT, Tkacheva ON, Troshina EA, Shestakova MV et al. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(2):216–253. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201363>.
 9. Di Ciaula A, Baj J, Garruti G, Celano G, De Angelis M, Wang HH et al. Liver Steatosis, Gut-Liver Axis, Microbiome and Environmental Factors: A Never-Ending Bidirectional Cross-Talk. *J Clin Med*. 2020;9(8):2648. <https://doi.org/10.3390/jcm9082648>.
 10. Решетова МС, Зольникова ОЮ, Ивашкин ВТ, Ивашкин КВ, Апполонова СА, Лапина ТЛ. 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>.
Reshetova MS, Zolnikova OYu, Ivashkin VT, Ivashkin KV, Appolonova SA, Lapina TL. Gut Microbiota and its Metabolites in Pathogenesis of NAFLD. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(5):75–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-5-75-88>.
 11. Zhou D, Fan JG. Microbial metabolites in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2019;25(17):2019–2028. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i17.2019>.
 12. Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Туркина СВ, Райхельсон КЛ, Оковитый СВ, Драпкина ОМ и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(1):4–52. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.
Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, Raikhelson KL, Okovityy SV, Drapkina OM et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.
 13. Бородкина ДА, Груздева ОВ, Акбашева ОЕ, Белик ЕВ, Паличева ЕИ, Барбараш ОЛ. Лептинорезистентность, нерешенные вопросы диагностики. *Проблемы эндокринологии*. 2018;64(1):62–66. <https://doi.org/10.14341/probl8740>.
Borodkina DA, Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Belik EV, Palicheva EI, Barbarash OL. Leptin resistance: unsolved diagnostic issues. *Problemy Endokrinologii*. 2018;64(1):62–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl8740>.
 14. Бакулин ИГ, Сандлер ЮГ, Кейян ВА, Ротин ДЛ. Новый неинвазивный метод оценки стеатоза при хронических заболеваниях печени. *Терапевтический архив*. 2016;88(2):49–57. <https://doi.org/10.17116/terarkh201688249-57>.
Bakulin IG, Sandler YuG, Keyan VA, Rotin DL. A new non-invasive method for assessing steatosis in chronic liver diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;88(2):49–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201688249-57>.
 15. Ардатская МД, Бельмер СВ, Добрица ВП, Захаренко СМ, Лазебник ЛБ, Минушкин ОН и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;5(5):13–50. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/disbioz-disbakterioz-kishechnika-sovremennoe-sostoyanie-problemy-kompleksnaya-diagnostika-i-lechebnaya-korreksiya>.
Ardatskaya MD, Bel'mer SV, Dobritsa VP, Zakharenko SM, Lazebnik LB, Minushkin ON et al. Colon dysbacteriosis (dysbiosis): modern state of the problem, comprehensive diagnosis and treatment correction. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;5(5):13–50. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/disbioz-disbakterioz-kishechnika-sovremennoe-sostoyanie-problemy-kompleksnaya-diagnostika-i-lechebnaya-korreksiya>.
 16. Tanes C, Bittinger K, Gao Y, Friedman ES, Nessel L, Paladhi UR 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. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.12.012>.
 17. Ардатская МД, Гарушьян ГВ, Мойсак РП, Топчий ТБ. Роль короткоцепочечных жирных кислот в оценке состояния микробиоценоза кишечника и его коррекции у пациентов с НАЖБП различных стадий. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;161(1):106–116. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-161-1-106-116>.
Ardatskaya MD, Garushyan GV, Moysak RP, Topchiy TB. Role of short chain fatty acids in evaluation of gut microbiocenosis disorders and their correction in patients with NAFLD of different stages. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;161(1):106–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-161-1-106-116>.
 18. Chen J, Vitetta L. Gut Microbiota Metabolites in NAFLD Pathogenesis and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5214. <https://doi.org/10.3390/ijms21155214>.
 19. Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F et al. The Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With Gut Dysbiosis and Shift in the Metabolic Function of the Gut Microbiota. *Hepatology*. 2016;63(3):764–775. <https://doi.org/10.1002/hep.28356>.
 20. Schwimmer JB, Johnson JS, Angeles JE, Behling C, Belt PH, Borecki I et al. Microbiome Signatures Associated With Steatohepatitis and Moderate to Severe Fibrosis in Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019;157(4):1109–1122. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.06.028>.
 21. Mouzaki M, Loomba R. Insights into the evolving role of the gut microbiome in nonalcoholic fatty liver disease: rationale and prospects for therapeutic intervention. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:1756284819858470. <https://doi.org/10.1177/1756284819858470>.
 22. Lee G, You HJ, Bajaj JS, Joo SK, Yu J, Park S et al. Distinct signatures of gut microbiome and metabolites associated with significant fibrosis in non-obese NAFLD. *Nat Commun*. 2020;11(1):4982. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18754-5>.
 23. Chen J, Zhao KN, Vitetta L. Effects of Intestinal Microbial-Elaborated Butyrate on Oncogenic Signaling Pathways. *Nutrients*. 2019;11(5):1026. <https://doi.org/10.3390/nu11051026>.
 24. Chen J, Vitetta L. Gut Microbiota Metabolites in NAFLD Pathogenesis and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5214. <https://doi.org/10.3390/ijms21155214>.
 25. Chen J, Vitetta L. The Role of Butyrate in Attenuating Pathobiont-Induced Hyperinflammation. *Immune Netw*. 2020;20(2):e15. <https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e15>.
 26. Schulthess J, Pandey S, Capitani M, Rue-Albrecht KC, Arnold I, Franchini F et al. The Short Chain Fatty Acid Butyrate Imprints an Antimicrobial Program in Macrophages. *Immunity*. 2019;50(2):432–445.e7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.12.018>.
 27. Byndloss MX, Olsan EE, Rivera-Chávez F, Tiffany CR, Cevallos SA, Lokken KL et al. Microbiota-activated PPAR-γ signaling inhibits dysbiotic Enterobacteriaceae expansion. *Science*. 2017;357(6351):570–575. <https://doi.org/10.1126/science.aam9949>.
 28. Fei N, Bruneau A, Zhang X, Wang R, Wang J, Rabot S et al. Endotoxin Producers Overgrowing in Human Gut Microbiota as the Causative Agents for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *mBio*. 2020;11(1):e03263-19. <https://doi.org/10.1128/mBio.03263-19>.
 29. Carpino G, Ben MD, Pastori D, Carnevale R, Baratta F, Overi D et al. Increased Liver Localization of Lipopolysaccharides in Human and Experimental NAFLD. *Hepatology*. 2020;72(2):470–485. <https://doi.org/10.1002/hep.31056>.
 30. Liu L, Fu Q, Li T, Shao K, Zhu X, Cong Y et al. Gut microbiota and butyrate contribute to nonalcoholic fatty liver disease in premenopause due to estrogen deficiency. *PLoS ONE*. 2022;17(2):e0262855. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262855>.
 31. 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. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i1.60>.
 32. Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota: The hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care*. 2010;33(10):2277–2284. <https://doi.org/10.2337/dc10-0556>.
 33. Vallianou N, Christodoulatos GS, Karampela I, Tsilingiris D, Magkos F, Stratigou T et al. Understanding the Role of the Gut Microbiome and Microbial Metabolites in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current Evidence and Perspectives. *Biomolecules*. 2021;12(1):56. <https://doi.org/10.3390/biom12010056>.
 34. Zhou D, Chen YW, Zhao ZH, Yang RX, Xin FZ, Liu XL et al. Sodium Butyrate Reduces High-Fat Diet-Induced Non-Alcoholic Steatohepatitis Through Upregulation of Hepatic GLP-1R Expression. *Exp Mol Med*. 2018;50(12):1–12. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0183-1>.

35. 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(7800):586–591. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2101-7>.
36. Iannucci LF, Sun J, Singh BK, Zhou J, Kaddai VA, Lanni A et al. Short chain fatty acids induce UCP2-mediated autophagy in hepatic cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;480(3):461–467. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.10.072>.
37. den Besten G, Lange K, Havinga R, van Dijk TH, Gerding A, van Eunen K et al. Gut-derived short-chain fatty acids are vividly assimilated into host carbohydrates and lipids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013;305(12):G900–G910. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00265.2013>.
38. den Besten G, Bleeker A, Gerding A, van Eunen K, Havinga R, van Dijk TH 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(7):2398–2408. <https://doi.org/10.2337/db14-1213>.
39. Al-Lahham S, Roelofs H, Rezaee F, Weening D, Hoek A, Vonk R et al. Propionic acid affects immune status and metabolism in adipose tissue from overweight subjects. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(4):357–364. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2011.02590.x>.
40. Takai A, Kikuchi K, Ichimura M, Tsuneyama K, Moritoki Y, Matsumoto K 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(1):46. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01194-2>.
41. Кролевец ТС, Ливзан МА, Сыровенко МИ. Фиброз печени при неалкогольной жировой болезни печени: роль адипокинов и неинвазивной оценки состояния кишечного барьера. *Доказательная гастроэнтерология*. 2023;12(2):46–54. <https://doi.org/10.17116/dokgastro20231202146>. Krolevets TS, Livzan MA, Syrovenko MI. Liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: the role of adipokines and noninvasive assessment of the intestinal barrier. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2023;12(2):46–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/dokgastro20231202146>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.А. Ливзан, Т.С. Кролевец
 Концепция и дизайн исследования – М.А. Ливзан, Т.С. Кролевец
 Написание текста – Т.С. Кролевец
 Сбор и обработка материала – М.И. Сыровенко
 Обзор литературы – Т.С. Кролевец, М.И. Сыровенко
 Анализ материала – Т.С. Кролевец, М.И. Сыровенко
 Статистическая обработка – Т.С. Кролевец
 Редактирование – М.А. Ливзан
 Утверждение окончательного варианта статьи – М.А. Ливзан

Contribution of authors:

Concept of the article – Maria A. Livzan, Tatyana S. Krolevets
 Study concept and design – Maria A. Livzan, Tatyana S. Krolevets
 Text development – Tatyana S. Krolevets
 Collection and processing of material – Maria I. Syrovenko
 Literature review – Tatyana S. Krolevets, Maria I. Syrovenko
 Material analysis – Tatyana S. Krolevets, Maria I. Syrovenko
 Statistical processing – Tatyana S. Krolevets
 Editing – Maria A. Livzan
 Approval of the final version of the article – Maria A. Livzan

Информация об авторах:

Кролевец Татьяна Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии; Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; врач-гастроэнтеролог, Клинический кардиологический диспансер; 644024, Россия, Омск, ул. Лермонтова, д. 41; mts-8-90@mail.ru
Ливзан Мария Анатольевна, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, врач-гастроэнтеролог, главный внештатный терапевт по СФО, заведующий кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор; Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; mlivzan@yandex.ru
Сыровенко Мария Ильинична, аспирант кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, врач-гастроэнтеролог; Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; Клинический кардиологический диспансер; 644024, Россия, Омск, ул. Лермонтова, д. 41; mariapli@yandex.ru

Information about authors:

Tatyana S. Krolevets, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; Gastroenterologist, Clinical Cardiology Dispensary; 41, Lermontov St., Omsk, 644024, Russia; mts-8-90@mail.ru
Maria A. Livzan, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Gastroenterologist, Chief Freelance Therapist in the Siberian Federal District, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Rector, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; mlivzan@yandex.ru
Maria I. Syrovenko, Postgraduate Student of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; Gastroenterologist, Clinical Cardiology Dispensary; 41, Lermontov St., Omsk, 644024, Russia; mariapli@yandex.ru