



## **SACCHAROMYCES BOULARDII МОДУЛИРУЮТ СОСТАВ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ, ПРЕПЯТСТВУЯ ПРОГРЕССИРОВАНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Селиверстов П. В.<sup>1</sup>, Ситкин С. И.<sup>1,2</sup>, Радченко В. Г.<sup>1</sup>, Лазебник Л. Б.<sup>3</sup>, Авалуева Е. Б.<sup>1</sup>, Вахитов Т. Я.<sup>2</sup>, Демьянова Е. В.<sup>2</sup>, Скворцова Т. Э.<sup>1</sup>, Приходько Е. М.<sup>1</sup>, Суворова М. А.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

<sup>2</sup> Гос. НИИ ОЧБ ФМБА России (Санкт-Петербург, Россия)

<sup>3</sup> МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)

<sup>4</sup> Институт экспериментальной медицины (Санкт-Петербург, Россия)

## **SACCHAROMYCES BOULARDII MODULATES THE COMPOSITION OF THE GUT MICROBIOTA IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE, THUS PREVENTING THE PROGRESSION OF THE DISEASE**

Seliverstov P. V.<sup>1</sup>, Sitkin S. I.<sup>1,2</sup>, Radchenko V. G.<sup>1</sup>, Lazebnik L. B.<sup>3</sup>, Avalueva E. B.<sup>1</sup>,

Vakhitov T. Ya.<sup>2</sup>, Demyanova E. V.<sup>2</sup>, Skvortsova T. E.<sup>1</sup>, Prikhodko E. M.<sup>1</sup>, Suvorova M. A.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia)

<sup>2</sup> State Research Institute of Highly Pure Biopreparations of FMBA of Russia (St. Petersburg, Russia)

<sup>3</sup> A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

<sup>4</sup> Institute of Experimental Medicine (St. Petersburg, Russia)

**Для цитирования:** Селиверстов П. В., Ситкин С. И., Радченко В. Г., Лазебник Л. Б., Авалуева Е. Б., Вахитов Т. Я., Демьянова Е. В., Скворцова Т. Э., Приходько Е. М., Суворова М. А. *Saccharomyces boulardii* модулируют состав микробиоты кишечника у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, препятствуя прогрессированию заболевания. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2018;150(2): 4–18.

**For citation:** Seliverstov P. V., Sitkin S. I., Radchenko V. G., Lazebnik L. B., Avalueva E. B., Vakhitov T. Ya., Demyanova E. V., Skvortsova T. E., Prikhodko E. M., Suvorova M. A. *Saccharomyces boulardii* modulates the composition of the gut microbiota in patients with non-alcoholic fatty liver disease, thus preventing the progression of the disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;150(2): 4–18.

**Ситкин  
Станислав Игоревич**  
Sitkin Stanislav I.  
drsitkin@gmail.com

**Селиверстов Павел Васильевич** — к.м.н., доцент кафедры  
**Ситкин Станислав Игоревич** — Dr. med., канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологии, доцент кафедры  
**Радченко Валерий Григорьевич** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой  
**Лазебник Леонид Борисович** — д.м.н., профессор кафедры  
**Авалуева Елена Борисовна** — д.м.н., профессор кафедры  
**Вахитов Тимур Яшэрович** — д.б.н., начальник лаборатории микробиологии  
**Демьянова Елена Валерьевна** — канд. фарм. наук, зам. начальника лаборатории микробиологии  
**Скворцова Татьяна Эдуардовна** — к.м.н., доцент кафедры  
**Приходько Егор Михайлович** — врач-ординатор  
**Суворова Мария Александровна** — научный сотрудник  
Seliverstov Pavel Vasilievich — PhD, Associate Professor  
Sitkin Stanislav Igorevich — Dr. med., PhD, Leading Researcher of the Laboratory of Microbiology, Associate Professor  
Radchenko Valeriy Grigorievich — PhD, MD, Professor, Head of the Department  
Lazebnik Leonid Borisovich — PhD, MD, Professor  
Avalueva Elena Borisovna — PhD, MD, Professor  
Vakhitov Timur Yasherovich — ScD in Biology, Head of the Laboratory of Microbiology  
Demyanova Elena Valerievna — PhD, Deputy Head of the Laboratory of Microbiology  
Skvortsova Tatiana Eduardovna — PhD, Associate Professor  
Prikhodko Egor Mikhailovich — Hospital Physician  
Suvorova Maria Aleksandrovna — Researcher

## Резюме

**Цель исследования:** оценить динамику количественных показателей микробиоты толстой кишки и некоторых клинико-лабораторных у пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза на фоне приема лиофилизированных *Saccharomyces boulardii*.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 25 взрослых пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза. Для количественного определения микроорганизмов ДНК, выделенную из образцов кала, подвергали полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Все пациенты получали лиофилизированные *S. boulardii* по 1 капсуле 250 мг 3 раза в день в течение 90 дней.

**Результаты.** Уровень *Escherichia coli* у пациентов с НАЖБП исходно превышал референтные значения, полученные при оценке фекальной микробиоты у здоровых добровольцев. На фоне применения лиофилизированных *S. boulardii* в течение 90 дней было выявлено значимое уменьшение численности группы *Bacteroides fragilis* и *Escherichia coli*. Статистически значимых изменений других показателей микробиоты (общее количество бактерий, группа *Lactobacillus*, *Bifidobacterium spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii* и др.) не наблюдалось. Выявлено положительное влияние *Saccharomyces boulardii* на субъективные клинические проявления, выражавшаяся в снижении частоты основных жалоб. На фоне терапии *S. boulardii* отмечалась тенденция к нормализации показателей липидного профиля, и значимо снижались показатели ЛПОНП и индекс атерогенности. Пациенты с изначально избыточным весом или ожирением демонстрировали снижение массы тела. После терапии в 88% случаев выявлялось значимое улучшение показателей качества жизни, характеризующих физический компонент здоровья. По результатам ФиброМакс-теста, включающего оценку активности процесса, фиброза, стеатоза и метаболических нарушений, по данным ультразвукового исследования гепатобилиарной системы и результатам теломерного теста, признаков прогрессирования стеатоза ни у кого из исследуемых пациентов не наблюдалось.

**Выводы.** Прием *S. boulardii* значимо снижал исходно повышенный уровень *Escherichia coli* у пациентов с НАЖБП до нормальных значений, уменьшая риск дополнительного поражения печени эндогенным алкоголем и препятствуя развитию дефицита холина. *S. boulardii* значимо уменьшали уровень группы *Bacteroides fragilis*, снижая риск эндотоксемии. Отсутствие признаков прогрессирования заболевания через 90 дней свидетельствует об эффективности профилактического приема *S. boulardii* у пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза. Лيوфилизированные *Saccharomyces boulardii* способны модулировать состав микробиоты кишечника у пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза, восстанавливая целостность кишечного барьера и препятствуя прогрессированию заболевания.

**Ключевые слова:** *Escherichia coli*, *Saccharomyces boulardii*, группа *Bacteroides fragilis*, дисбиоз толстой кишки, масляная кислота, микробиота кишечника, НАЖБП, неалкогольная жировая болезнь печени, псилиум, стеатоз печени.

## Summary

**Aim:** to investigate changes in the composition of fecal microbiota and some clinical parameters following treatment with lyophilized *Saccharomyces boulardii* in patients with NAFLD (steatosis only).

**Methods.** 25 adult patients with NAFLD (steatosis only) were enrolled in the study. The quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used for fecal microbiota assessment. All patients were treated with oral lyophilized *Saccharomyces boulardii* for 90 days (3 capsules 250 mg per day).

**Results.** The count of *Escherichia coli* in patients with NAFLD steatosis was initially higher than the reference values obtained from healthy volunteers. Lyophilized *S. boulardii* for 90 days significantly reduced *Bacteroides fragilis* group and *Escherichia coli*. There were no significant changes in other fecal microbiota (total bacterial count, *Lactobacillus* group, *Bifidobacterium spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii*, etc.). Treatment with *S. boulardii* improved symptoms and quality of life in patients with NAFLD steatosis and significantly reduced VLDL and atherogenic index. Patients with overweight or obesity showed a decrease in body weight. In all patient steatosis showed no progression as assessed by FibroMax test, liver ultrasonography and telomere test.

**Conclusions.** *Saccharomyces boulardii* significantly reduced initially elevated fecal *Escherichia coli* in patients with NAFLD steatosis to normal values, thus reducing the risk of additional liver damage by endogenous ethanol and inhibiting the choline deficiency. *S. boulardii* significantly lowered *Bacteroides fragilis* group, thus reducing the risk of endotoxemia. The lack of progression of steatosis after 90 days suggests the effectiveness of *S. boulardii* in patients with NAFLD. Lyophilized *Saccharomyces boulardii* modulates the composition of the gut microbiota in patients with NAFLD steatosis and restores intestinal barrier integrity, thus preventing the progression of the disease.

**Key words:** *Bacteroides fragilis* group, butyrate, butyric acid, dysbiosis, *Escherichia coli*, gut microbiota, NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease, psyllium, *Saccharomyces boulardii*, steatosis.

## Введение

### Эпидемиология и патогенез НАЖБП

По данным Всемирной организации здравоохранения, количество хронических заболеваний печени, и в частности неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), непрерывно растет. НАЖБП является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциирована с абдоминально-висцеральным ожирением, периферической инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией и дислипидемией и рассматривается как важный компонент метаболического синдрома (МС). Распространенность НАЖБП в мировой популяции варьирует от 6,3 до 37,3%, причем заболевание может наблюдаться в любом возрасте. В России за последние 7 лет частота встречаемости НАЖБП возросла более чем на 10%, что позволило ей занять лидирующее место в структуре заболеваний внутренних органов [1, 2]. В действительности распространенность НАЖБП может быть еще больше, поскольку заболевание длительное время протекает бессимптомно и зачастую выявляется случайно при обследовании пациентов по поводу проявлений других болезней – ожирения, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, сахарного диабета, желчнокаменной болезни. Длительное время оставаясь нераспознанной, при отсутствии адекватной терапии НАЖБП в половине случаев прогрессирует, способствуя развитию необратимых процессов в печени.

Выделяют несколько стадий НАЖБП, основными из которых являются стеатоз, стеатогепатит, фиброз и цирроз печени. В основе как морфологического синдрома, так и самостоятельного заболевания печени лежит жировая инфильтрация печеночных клеток – стеатоз (жировой гепатоз, стеатогепатоз, жировая трансформация, жировая дистрофия печени, жировая печень). При

стеатозе содержание жира в печени превышает 5–10% (по массе) [3, 4]. Понятие неалкогольного стеатоза объединяет спектр клиничко-морфологических изменений печени, развивающихся у пациентов, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах (для мужчин – не более 40 г/сут, для женщин – не более 20 г/сут в перерасчете на этанол) [5].

До недавнего времени в патогенезе НАЖБП рассматривалась теория «двух ударов», где первым ударом служит развитие стеатоза, а вторым – стеатогепатит. Так, при ожирении, особенно висцеральном, увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот (СЖК) и развивается стеатоз печени («первый удар»). Далее, в условиях инсулинорезистентности увеличивается липолиз в жировой ткани, избыток СЖК поступает в печень, формируется жировая дистрофия гепатоцитов. Одновременно или последовательно развивается окислительный стресс («второй удар») с формированием воспалительной реакции и развитием стеатогепатита [6]. На смену устаревшей концепции «двух ударов» в настоящее время пришла гипотеза «множественных ударов» («multiple hit»), более точно отражающая целый ряд сложных механизмов, запускающих процессы возникновения и прогрессирования заболевания. Эта гипотеза включает такие патогенетические факторы, как инсулинорезистентность, гормоны жировой ткани, избыточная масса тела/ожирение, диета, генетические и эпигенетические факторы, а также ось кишечник – печень, которой, по всей видимости, принадлежит ключевая роль в развитии и прогрессировании НАЖБП. Ведущими «игроками» этой оси являются микробиота кишечника, бактериальные метаболиты и кишечный барьер [7].

### Роль микробиоты кишечника в развитии и прогрессировании НАЖБП

Экспериментальные и клинические исследования последних лет показали, что дисбиотические нарушения микробиоты кишечника, как синдром избыточного бактериального роста (СИБР), так и дисбиоз толстой кишки, значимо связаны с патогенезом хронических заболеваний печени и, прежде всего, НАЖБП [8]. В 2011 году в экспериментальном исследовании *in vivo* была показана тесная связь между микробиотой кишечника и метаболическими процессами в печени. Изменения микробиоты затрагивали процессы гликогеносинтеза в печени еще до запуска синтеза триглицеридов. Микробиота модифицировала экспрессию *Syr8b1* в печени с последующим изменением метаболизма желчных кислот (ЖК), являющихся важными регуляторами абсорбции липидов. Авторы выявили значимую связь между микробиотой кишечника в лице представителей семейства *Coriobacteriaceae* и уровнем метаболизма липидов в печени, а также экспрессией и активностью основных ферментов, обеспечивающих эндогенный метаболизм лекарственных препаратов, – *Syr3a11* и *Syr2c29* [9].

Изучение изменений состава и функциональной активности микробиоты кишечника при НАЖБП

и метаболическом синдроме в целом стало неизбежным после того, как первоначально была установлена роль микробиоты в патогенезе ожирения. Было показано, что микробиота может модулировать метаболизм ЖК и их синтез *de novo* в печени через механизм обратной связи. В свою очередь, микробиота, модулируя ЖК, являющиеся мощными сигнальными молекулами, может влиять на чувствительность к инсулину и процессы метаболизма жиров в печени, играющие значимую роль в патогенезе НАЖБП [10]. В дальнейшем было установлено, что дисбиоз кишечника, наряду с другими патогенетическими факторами, является одной из основных причин повышения проницаемости кишечной стенки и метаболической эндотоксемии с последующим развитием стеатоза, стеатогепатита и фиброза печени на фоне активации TLR-4 и повышения продукции ФНО  $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов и хемокинов [11, 12].

Одной из причин возникновения НАЖБП является дефицит холина, важного компонента клеточных и митохондриальных мембран. Romano K. A. et al. показали, что дефицит холина может быть

вызван не только его недостатком в пище, но и высоким уровнем бактерий, утилизирующих холин. Эти бактерии конкурируют за него с хозяином, значительно влияя на уровень метаболитов доноров метильной группы в плазме крови и печени и повторяя биохимические сигнатуры дефицита холина. Кроме того, было показано, что снижение доступности доноров метильной группы, вызванное наличием холин-утилизирующих бактерий, оказывает влияние на метилирование ДНК в целом, как у взрослых мышей, так и у их потомства, и вызывает поведенческие изменения. Сообщается, что холин-утилизирующие бактерии в основном представлены семейством Enterobacteriaceae, и в особенности родом *Escherichia* [13]. Кроме того, кишечные бактерии вырабатывают ферменты, катализирующие превращение холина в токсичные метиламины (диметиламин и триметиламин). Метаболизм в печени этих аминов и их превращение в триметиламин-N-оксид может способствовать развитию воспалительного процесса в печени [14]. Spencer M. D. et al. показали, что различия в уровнях классов Gammaproteobacteria и Erysipelotrichia фекальной микрофлоры человека напрямую связаны с жировой дистрофией печени на фоне дефицита холина [15].

Таким образом, можно выделить несколько микробных факторов, связанных с патогенезом НАЖБП [11, 16, 17]:

- нарушения барьерной функции кишечника – повышение проницаемости кишечного барьера (“leaky gut”);
- транслокация бактерий и эндотоксинов\* (липополисахаридов) через нарушенный кишечный барьер с последующей активацией TLR-4, продукцией провоспалительных молекул и цитокинов (ФНО α, ИЛ-1β, ИЛ-6 и др.) и развитием воспаления низкой степени активности;
- увеличение бактериальной продукции этанола;
- нарушение метаболизма холина;
- нарушение метаболизма желчных кислот;
- изменение бактериальной продукции короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) и их абсорбции.

Характер дисбиотических изменений при НАЖБП носит вариабельный характер, однако систематический обзор выявил несколько общих закономерностей, характерных для пациентов с НАЖБП: увеличение доли филума Bacteroidetes и уровня *Bacteroides* spp., снижение доли филума Firmicutes, повышение численности представителей филума Proteobacteria, семейства Enterobacteriaceae (филум Proteobacteria) и особенно рода *Escherichia* [18]. Более выраженный фиброз (F ≥ 2) также был связан с преобладанием рода *Escherichia/Shigella* и семейства Enterobacteriaceae в целом [19]. Наряду с увеличением численности *Bacteroides* и *Escherichia*, у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) понижается уровень бактерий, относящихся к родам *Prevotella*, *Faecalibacterium*, *Anaerosporebacter*, *Oscillospira* и др.

[12]. У пациентов с НАЖБП и выраженным фиброзом/циррозом (F3/F4) наблюдается значимое уменьшение доли грамположительных Firmicutes и увеличение доли грамотрицательных протеобактерий (включая *Escherichia coli*) [20]. Повышение уровня грамотрицательных Porphyromonadaceae и Bacteroidaceae (оба семейства относятся к филуму Bacteroidetes) у пациентов с НАСГ на стадии цирроза ранее было выявлено в американском исследовании [21].

Кроме бактериоидов и энтеробактерий при НАЖБП может увеличиваться численность и других грамотрицательных бактерий, например, семейства Porphyromonadaceae (филум Bacteroidetes) и Succinivibrionaceae (филум Proteobacteria), родов *Parabacteroides* (филум Bacteroidetes) и *Allisonella* (класс Negativicutes, филум Firmicutes) [22].

В некоторых исследованиях выявлено уменьшение численности бутират-продуцирующих бактерий, таких как *Faecalibacterium prausnitzii* и *Eubacterium rectale*, у пациентов с НАСГ и выраженным фиброзом [20, 22].

По нашему мнению, основанному на данных клинических и экспериментальных исследований и собственных наблюдениях, для большинства взрослых случаев НАЖБП можно говорить о наличии **специфического НАЖБП-ассоциированного дисбиоза кишечника**, характеризующегося отчетливым сдвигом в сторону **эндотоксин-продуцирующих грамотрицательных бактерий**, прежде всего, семейства Enterobacteriaceae и относящегося к нему рода *Escherichia* (филум Proteobacteria), а также рода *Bacteroides* (филум Bacteroidetes) [12, 23, 24].

Возможная патогенетическая связь между грамотрицательными бактериями и развитием фиброза ранее была показана в экспериментальном исследовании на мышах. В частности, трансплантация грамотрицательной фракции цекальной микробиоты с высоким уровнем Proteobacteria значимо усиливала фиброгенез у мышей, подвергшихся предварительной деконтаминации кишечника, в отличие от пересадки грамположительных бактерий [25].

Стоит отметить, однако, что не все грамотрицательные бактерии демонстрируют увеличение численности при НАЖБП. Так, например, уровень бактерий родов *Prevotella* (филум Bacteroidetes) и *Faecalibacterium* (важнейший представитель – *Faecalibacterium prausnitzii* – грамотрицательная бутират-продуцирующая бактерия, относящаяся, тем не менее, к филуму Firmicutes, представленному в основном грамположительными бактериями [за исключением класса Negativicutes]), напротив, снижается у пациентов с НАЖБП, свидетельствуя о потенциальном защитном действии этих микроорганизмов [12, 19, 20, 22, 26, 27]. В свою очередь, некоторые грамположительные бактерии могут способствовать прогрессированию заболевания. Так, например, в недавнем франко-американском исследовании показана положительная связь между грамположительными бактериями рода

\* эндотоксины, или липополисахариды (ЛПС), – основные компоненты наружной мембраны грамотрицательных бактерий, таких как энтеробактерии, бактериоиды и др.

*Ruminococcus* и выраженным фиброзом ( $F \geq 2$ ) при НАЖБП [27].

Дисбаланс микробиоты толстой кишки, характеризующийся повышением уровня ряда грамотрицательных таксонов (например, *Escherichia*), по всей видимости, может наблюдаться уже на ранних стадиях НАЖБП, в то время как прогрессирование заболевания может сопровождаться более сложными изменениями микробной композиции с вовлечением различных групп микроорганизмов. Мы полагаем, что **разные стадии НАЖБП (от стеатоза до цирроза) могут сопровождаться специфическими изменениями микробиоты (от стеатоз-ассоциированного дисбиоза до цирроз-ассоциированного**

дисбиоза соответственно), которые еще требуют уточнения, однако общая тенденция к увеличению численности грамотрицательных бактерий сохраняется как при выраженном фиброзе, так и при циррозе печени [19, 20, 21].

Помимо дисбиоза толстой кишки, у пациентов с НАЖБП в 40–70% случаев выявляется СИБР, который, возможно, также играет определенную роль в патогенезе этого заболевания, способствуя повышению проницаемости кишечника и развитию эндотоксемии. Показательно, что у пациентов с СИБР частота развития НАЖБП была в 2,6 раза выше, чем у СИБР-негативных индивидуумов (45,4% vs. 17,3%;  $p < 0,001$ ) [28].

### Возможности коррекции НАЖБП-ассоциированного дисбиоза кишечника

Для коррекции дисбиоза кишечника при НАЖБП могут быть использованы пробиотики, в том числе в комбинации с пребиотиками (синбиотики), пребиотики/пищевые волокна, метабиотики и антибиотики.

Пробиотики могут улучшать показатели биохимических печеночных тестов (АЛТ, АСТ) у пациентов со стеатозом и стеатогепатитом, понижать индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR), улучшать показатели эластографии (FibroScan) и даже уменьшать гистологическую активность при НАСГ. Так, в итальянском клиническом исследовании было показано, что у пациентов с НАСГ пробиотик на основе *Bifidobacterium longum* W11 в комбинации с фруктоолигосахаридами (ФОС) значительно понижает уровни ФНО- $\alpha$ , С-РБ, АСТ, НОМА-IR, эндотоксина в сыворотке, улучшает показатели стеатоза печени и снижает индекс активности НАСГ [29]. По состоянию на 2017 год, однако, только четыре пробиотических продукта рекомендованы к применению Всемирной гастроэнтерологической организацией (ВГО) у пациентов с НАЖБП/НАСГ [30].

Пребиотики и пищевые волокна также могут быть эффективно использованы у пациентов с НАЖБП/НАСГ. В российском клиническом исследовании показана положительная динамика липидного профиля крови у пациентов с НАСГ и сопутствующим функциональным запором на фоне терапии псиллиумом [31], ранее продемонстрировавшим гипополипидемическую активность у пациентов с различными формами гиперхолестеринемии [32, 33]. В экспериментальных исследованиях на животных псиллиум обладал наибольшей эффективностью среди пищевых волокон в отношении снижения уровня не только сывороточного холестерина, но и холестерина печени [34]. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании псиллиум значительно уменьшал потребление калорий, улучшал некоторые антропометрические показатели, понижал ИМТ, уменьшал процент жира в организме (BFP) и снижал уровень АЛТ у взрослых пациентов с НАЖБП, включенных в программу снижения массы тела и повышения физической активности [35].

Метабиотики продемонстрировали потенциальную эффективность в экспериментальных исследованиях на животных. Бутират (масляная

кислота) и бутират-продуцирующие бактерии (например, пробиотический штамм *Clostridium butyricum* M1YAIRI 588) способны активировать протеинкиназу АМФК, ингибирующую липогенез в печени, а также подавлять экспрессию белков SREBP-1c и UCP2, а также PPAR- $\gamma$ , вовлеченных в процессы липогенеза, препятствуя тем самым прогрессированию НАЖБП [36]. В немецком исследовании было показано, что пероральный бутират может эффективно защищать мышей от воспаления и предотвращать развитие индуцированного стеатогепатита [37]. В другом (китайском) исследовании бутират улучшал показатели стеатоза и уменьшал активность воспаления, корригируя дисбаланс микробиоты и восстанавливая нарушенный кишечный барьер у мышей со стеатогепатитом, индуцированным диетой с высоким содержанием жиров. При этом на фоне применения масляной кислоты значительно повышался уровень «полезных» бактерий (Christensenellaceae, *Blautia*, *Lactobacillus*), в том числе бутират-продуцирующих (*Blautia* spp.) [38]. Принимая во внимание вероятную патогенетическую роль бактериального этанола при НАЖБП, клинически перспективными представляются результаты американского экспериментального исследования, в котором масляная кислота (в форме перорального трибутирина) значительно снижала негативные эффекты этанола, восстанавливая нарушенную функцию белков плотных контактов, улучшая кишечный барьер и уменьшая алкоголь-индуцированное повреждение печени у крыс [39].

Антибиотики, по всей видимости, малоэффективны в терапии НАЖБП. Так, например, рифаксимин (400 мг два раза в день в течение 6 недель), продемонстрировавший ранее терапевтическую эффективность при печеночной энцефалопатии, тем не менее, не был эффективен у пациентов с НАСГ, по данным открытого пилотного клинического исследования, проведенного в Великобритании [40].

Несмотря на актуальность проблемы и растущее количество исследований в области терапевтической коррекции дисбиоза кишечника у пациентов с хроническими заболеваниями печени, спектр эффективных препаратов, способных восстанавливать микробиоту и улучшать течение НАЖБП, препятствуя прогрессированию заболевания, в настоящее время ограничен. Возможные перспективы,

на наш взгляд, могут быть связаны с более углубленным изучением потенциала пробиотиков, пребиотиков и метабитиков, прежде всего тех, которые способны восстанавливать барьерную функцию кишечника, предотвращая транслокацию бактерий и эндотоксинов, и модулировать состав микробиоты, способствуя уменьшению численности грамотрицательных микроорганизмов, являющихся источником эндотоксинов, а также этанол-продуцирующих и холин-утилизирующих бактерий.

Одним из пробиотиков, продемонстрировавших эффективность в отношении восстановления кишечного барьера, является штамм *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745<sup>®</sup> (Bioscodex, Франция), рекомендуемый ВГО и широко используемый в клинической практике для профилактики и лечения различных видов диареи, при эрадикации *Helicobacter pylori* (для уменьшения побочных эффектов терапии) и повышения качества жизни пациентов с СРК [30]. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745<sup>®</sup> восстанавливает целостность кишечного барьера, уменьшая его проницаемость для микроорганизмов и токсинов, используя тонкий механизм регуляции рециклинга E-кадгерина [41]. Многочисленные клинические исследования *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745<sup>®</sup> показали также способность этого штамма восстанавливать нарушенную структуру микробиоты кишечника, например, при дисбиозе, связанном с диареей [42].

Кроме того, экспериментальное исследование на крысах линии Спрег-Доули продемонстрировало защитные возможности *Saccharomyces boulardii* в отношении кишечного барьера при диет-индуцированной НАЖБП, проявившиеся в уменьшении эндотоксемии, снижении концентраций ФНО  $\alpha$  и I-FABP (FABP2, биомаркер дисфункции кишечного барьера), улучшении показателей стеатоза и коррекции уровня *Escherichia coli* и *Bacteroides* [43]. В другом исследовании *Saccharomyces boulardii* ( $0,5 \times 10^8$  КОЕ/мл; Bioscodex, Франция) замедляли прогрессирование фибротических изменений у крыс линии Wistar с CCl<sub>4</sub>-индуцированным фиброзом печени, уменьшая проницаемость кишечного барьера и модулируя состав микробиоты кишечника. На фоне перорального применения *Saccharomyces boulardii* наблюдалось улучшение гистологических показателей печени, уменьшение патологически повышенных уровней АЛТ, АСТ и малонового диальдегида (MDA), снижение сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов (ФНО  $\alpha$  и ИЛ-6), уменьшение уровня эндотоксина в плазме, снижение повышенных уровней *Escherichia coli* и *Enterococcus faecalis* и восстановление пониженного уровня *Clostridium leptum*. Стоит отметить, что профилактическое применение *Saccharomyces boulardii* было более эффективным, чем лечение уже развившегося фиброза/цирроза печени на фоне инъекций CCl<sub>4</sub> [44].

## Цель исследования

Целью настоящего пилотного исследования являлась оценка динамики количественных показателей микробиоты толстой кишки и некоторых

клинико-лабораторных показателей у пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза на фоне приема лиофилизированных *Saccharomyces boulardii*.

## Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с НАЖБП на стадии стеатоза в возрасте  $43,7 \pm 12,6$  лет ( $n = 25$ : 14 мужчин и 11 женщин). Диагноз устанавливался на основании данных анамнеза, клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. В исследование не включались пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями системного характера, в том числе пациенты с сердечно-сосудистой, дыхательной и почечной недостаточностью, с эндокринной патологией, с тяжелыми неврологическими расстройствами, с отягощенным аллергологическим анамнезом, с воспалительными заболеваниями кишечника и перенесшие острые инфекционные заболевания менее чем за 30 дней до начала исследования, а также женщины в период беременности и лактации.

Все пациенты получали лиофилизированные *Saccharomyces boulardii* по 1 капсуле 250 мг 3 раза в день в течение 90 дней.

Прием любых антибактериальных, противогрибковых, противопаразитарных средств, пробиотиков, пребиотиков и препаратов (БАД к пище), содержащих бактериальные метаболиты или их синтетические аналоги являлся критерием исключения (невключения).

При условии употребления таких препаратов в прошлом, пациенты должны были прекратить их прием, по крайней мере, за 30 дней до начала исследования.

Кал для количественного исследования микробиоты собирался сразу после дефекации в стерильный одноразовый пластмассовый контейнер объемом и доставлялся в лабораторию в этот же день. Для количественного определения микроорганизмов ДНК, выделенную из образцов кала, подвергали полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени согласно общепринятым методикам с использованием групповых, родо- и видоспецифичных 16S рРНК-праймеров и зондов [45–49].

Статистическую обработку данных проводили стандартными методами с использованием программы IBM SPSS Statistics 20 (IBM Corp., США). Проверка нормальности распределения данных осуществлялась с помощью критериев Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро – Уилка. Для описания данных использовали медиану (Me) с указанием границ межквартильного диапазона (Q1–Q3). Для оценки динамики количественных показателей

микробиоты на фоне был использован непараметрический W-критерий Вилкоксона (Уилкоксона) для парных (связанных) выборок – знаковый

ранговый критерий Вилкоксона [50]. Критическая величина уровня значимости (p) принималась равной 0,05.

## Результаты и их обсуждение

Результаты количественного анализа микробиоты толстой кишки у пациентов с НАЖБП, получавших в течение 90 дней перорально лиофилизированные *Saccharomyces boulardii* (по 1 капсуле 250 мг 3 раза в день), представлены в таблице и на рис. 1.

Как следует из таблицы, на фоне применения *Saccharomyces boulardii* в течение 90 дней было выявлено значимое уменьшение численности группы *Bacteroides fragilis* и *Escherichia coli* (рис. 1). Статистически значимых изменений других показателей микробиоты (общее количество бактерий, группа *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* spp., *Faecalibacterium prausnitzii* и др.) не наблюдалось.

Группа *Bacteroides fragilis* включает в себя сразу несколько видов, относящихся к родам *Bacteroides* и *Parabacteroides*: *Bacteroides caccae*, *Parabacteroides distasonis*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides fragilis*, *Parabacteroides merdae*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides stercoris*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis* и *Bacteroides vulgatus* [45, 52]. Чаще всего в фекалиях человека встречаются *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus* и *Bacteroides thetaiotaomicron* – в 95, 85 и 60% случаев соответственно [53], при этом наибольшую долю в группе *Bacteroides fragilis* занимает *Bacteroides vulgatus* – до 50–75% [54, 55]. Как типичные представители нормобиоты кишечника, бактериоиды взаимодействуют с макроорганизмом на принципах комменсализма и мутуализма, внося весомый вклад в развитие суперорганизма человека и его микробиоты [54, 56, 57]. Бактериоиды являются метаболически

высокоактивной бактериальной группой, принимая участие как в деградации полисахаридов (в том числе ксиланов, арабиногалактанов, гликанов/муцина), так и в метаболизме желчных кислот, холина, белков и аминокислот, биосинтезе витаминов. Бактериоиды продуцируют целый ряд метаболитов, оказывающий влияние не только на функции кишечника, но и на метаболизм организма в целом, – ацетат, пропионат, сукцинат, лактат, фенилуксусную, парагидроксифенилуксусную и индолуксусную кислоты, некоторые аминокислоты, нуклеозиды и витамины [58]. Кроме того, они обладают иммуномодулирующими свойствами, поддерживают колонизационную резистентность и стимулируют продукцию антимикробных молекул – дефенсинов, лектинов, ангиогенинов [59, 60]. При наличии определенных факторов риска бактериоиды, как и другие симбионты, могут оказывать неблагоприятное воздействие на организм человека. *Bacteroides fragilis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus* и др., являясь одной из наиболее частых причин анаэробных инфекций, характеризуются при этом высоким уровнем резистентности к антибиотикам [61]. Некоторые штаммы бактериоидов продуцируют энтеротоксины, гемолизины и гистолитические ферменты [62].

В нескольких экспериментальных и клинических исследованиях была показана возможная связь между бактериоидами и НАЖБП. Так, у мышей с экспериментальным стеатозом и стеатогепатитом отмечалось значимое повышение численности

### Таблица

Данные количественного анализа микробиоты толстой кишки у пациентов с НАЖБП исходно и через 90 дней применения *Saccharomyces boulardii* (lg эквивалента КОЕ/г кала), Me (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>)

### Примечания:

\* p – значение согласно W-критерию Вилкоксона (Уилкоксона) для парных (связанных) выборок [50].

# Референтные значения приведены справочно по данным научно-исследовательской лаборатории Explana (ООО «НИЛ «Диагностика», Санкт-Петербург; <http://www.explana.ru>) и данным, полученным при оценке фекальной микробиоты у здоровых добровольцев [51].

НАЖБП (стеатоз печени)	Исходно	Группа <i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Escherichia coli</i>
		Через 90 дней	11,48 (11,30–11,60)
		10,95 (10,85–11,30)	7,90 (7,30–8,48)
		<b>0,019</b>	<b>0,009</b>
		Референтные значения (справочно)#	10,0–12,0
			7,0–8,0

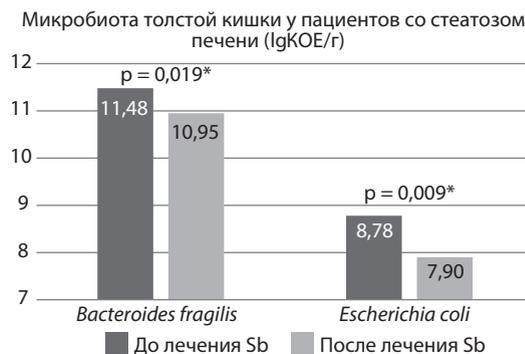
### Рисунок 1.

Динамика уровня группы *Bacteroides fragilis* и *Escherichia coli* у пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза на фоне применения *Saccharomyces boulardii*.

### Примечания:

\* – различия значимы.

Sb – *Saccharomyces boulardii*.



*Bacteroides* spp. и отдельных представителей этой группы – *Bacteroides vulgatus* и *Bacteroides uniformis*. При этом была выявлена значимая высокая положительная корреляция между этими грамотрицательными видами и уровнем липополисахарида (эндотоксина) в плазме крови, печени и кале, а также другими патофизиологическими признаками стеатогепатита, такими как печеночный индекс (Liver index), концентрация глюкозы в плазме крови (натошак), уровень триглицеридов в печени, общий уровень липидов в плазме крови, общий уровень желчных кислот в плазме крови и печени [63]. Повышенный уровень *Bacteroides* при НАЖБП коррелирует с повышенными уровнями фруктозы, способствующей развитию воспаления и фиброза в печени, и дезоксихолевой кислоты, способной индуцировать апоптоз гепатоцитов, а также с пониженными уровнями КЖК и некоторых аминокислот [64].

По данным американского клинического исследования, абсолютное большинство пациентов с НАЖБП (84%) относились к энтеротипу 1, характеризующемуся преобладанием рода *Bacteroides* [65]. У пациентов с НАЖБП без ожирения также преобладали представители филума *Bacteroidetes* и класса *Bacteroidia* [66]. Показано, что уровень *Bacteroides* spp. связан с тяжестью НАЖБП, значимо повышаясь у пациентов со стеатогепатитом и фиброзом. При этом микробиота у пациентов с НАСГ и фиброзом стадии F  $\geq$  2 характеризуется более высоким уровнем *Bacteroides* и *Ruminococcus* и пониженным уровнем *Prevotella* [27].

В свою очередь, как показано в экспериментальных исследованиях на животных, терапевтическая модуляция микробиоты кишечника, например, пробиотиками/синбиотиками, может приостановить прогрессирование НАЖБП, уменьшая эндотоксемию и ингибируя провоспалительный ЛПС-TLR-4-сигналинг [67]. Синбиотик Synbiotic 2000 Forte (*Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Pediococcus pentosaceus* в комбинации с овсяными отрубями, пектином, резистентным крахмалом и инулином) значимо уменьшал как степень фиброза, так и уровень *Bacteroidetes* у мышей с НАСГ, индуцированной высокожировой диетой с низким содержанием холина. При этом уровень сыровоточного эндотоксина в группе, получавшей синбиотик, также был значимо ниже [68].

В нашем исследовании лиофилизированные *Saccharomyces boulardii* значимо уменьшали уровень группы *Bacteroides fragilis*, снижая таким образом риск эндотоксемии и препятствуя прогрессированию стеатоза.

Кроме эндотоксина, другим важным микробным фактором, влияющим на развитие и прогрессирование НАЖБП, является этанол, продуцируемый микробиотой кишечника. Ведущими алкоголь-продуцирующими бактериями в кишечнике человека являются представители семейства Enterobacteriaceae и, прежде всего, рода *Escherichia*, использующие в анаэробных условиях смешанный тип брожения, основным продуктом которого является этанол. Как уже отмечалось, повышение уровня *Escherichia* spp. при НАЖБП и связь рода

*Escherichia* с прогрессированием заболевания выявлены во многих исследованиях [12, 18, 19]. Дисбиотическая микробиота пациентов с НАЖБП, обогащенная *Escherichia*, постоянно продуцирует этанол в значимо больших количествах, чем здоровая микробиота. В процессе метаболизма этанола образуются активные формы кислорода (АФК, ROS), индуцирующие и поддерживающие воспаление в печени. Кроме того, этанол усиливает транспорт эндотоксина через кишечный барьер, а белки, вступающие в реакцию с его метаболитами, взаимодействуют с липопротеинлипазой, ключевым регулятором высвобождения жирных кислот из триглицеридов, также способствуя повреждению печени. Концентрация этанола в сыроворотке крови у детей с НАСГ была значимо повышена по сравнению как со здоровыми детьми, так и с детьми, страдающими ожирением [65]. Уровень эндогенного этанола в крови у детей с ранними признаками НАЖБП значимо превышал таковой у здоровых детей с нормальной массой тела, что, по мнению авторов, могло быть связано не только с повышенной микробной продукцией этанола в кишечнике, но и с инсулин-зависимым снижением активности алкогольдегидрогеназы в печени, характерным для НАЖБП [69]. По сравнению со здоровыми детьми у детей с НАЖБП выявлялся повышенный уровень фекального этанола, что сопровождалось увеличением численности бактерий класса Gammaproteobacteria (включает семейство Enterobacteriaceae и род *Escherichia* – важнейшие продуценты этанола в кишечнике) [70].

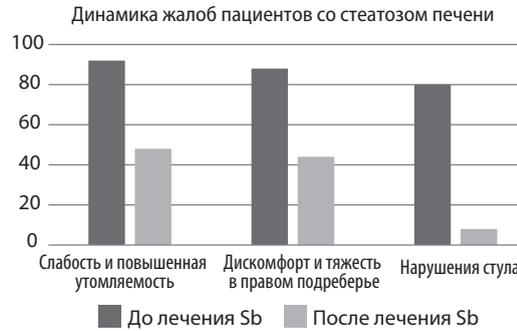
Уровень *Escherichia coli* у пациентов с НАЖБП в нашем исследовании исходно превышал референтные значения, полученные при оценке фекальной микробиоты у здоровых добровольцев. Прием *Saccharomyces boulardii* в течение 90 дней значимо снижал этот уровень до нормальных значений, уменьшая вероятный риск дополнительного поражения печени эндогенным алкоголем и препятствуя развитию дефицита холина [13]. Следует отметить, что в экспериментальном исследовании на крысах с диет-индуцированной НАЖБП *Saccharomyces boulardii* также снижали повышенный уровень *E. coli*, восстанавливая функцию кишечного барьера и улучшая показатели стеатоза [43]. Ранее способность *Saccharomyces boulardii* значимо уменьшать популяцию *E. coli* в кишечнике была продемонстрирована в педиатрическом исследовании [71].

В ходе настоящего исследования также было выявлено положительное влияние лиофилизированных *Saccharomyces boulardii* на субъективные клинические проявления. Основными жалобами, предъявлявшимися пациентами до лечения, были жалобы на слабость и повышенную утомляемость (астеновегетативный синдром), жалобы на дискомфорт и тяжесть в области правого подреберья, а также жалобы на нарушения стула. После курса терапии *Saccharomyces boulardii* отмечалась отчетливая положительная динамика частоты выявления вышеперечисленных жалоб (рис. 2).

Показатели клинического (гемоглобин, лейкоциты, эритроциты, тромбоциты, СОЭ) и биохимического анализов крови (общий белок, амилаза,

**Рисунок 2.**

Динамика основных жалоб пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза на фоне применения *Saccharomyces boulardii*. Все различия значимы ( $p < 0,05$ ).  
Sb – *Saccharomyces boulardii*.



**Рисунок 3.**

Динамика липидного профиля у пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза на фоне применения *Saccharomyces boulardii*.

**Примечания:**

\* – различия значимы ( $p < 0,05$ ).

Sb – *Saccharomyces boulardii*,

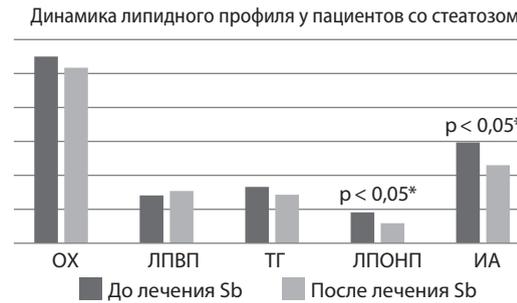
ОХ – общий холестерин,

ЛПВП – липопротеины высокой плотности,

ТГ – триглицериды,

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности,

ИА – индекс атерогенности.



общий билирубин, глюкоза, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ) как исходно, так и после лечения находились в пределах нормальных значений. На фоне терапии *Saccharomyces boulardii* отмечалась тенденция к нормализации показателей липидного профиля, и значимо снижались показатели ЛПОНП и индекс атерогенности (ИА) ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

На фоне проводимой терапии пациенты, изначально имеющие избыточный вес или страдающие ожирением, демонстрировали снижение массы тела. Так, на основании результатов биоимпедансного анализа компонентного состава организма были выявлены снижение индекса массы тела (в среднем на 6,7%), уменьшение количества жировой ткани (на 9,1%) и рост активной клеточной массы (на 5,2%). Подобные изменения свидетельствуют о нормализации обмена веществ.

С помощью теломерного теста у подавляющего числа обследованных (72%) исходно выявлялось уменьшение длины концевых участков хромосом лейкоцитов периферической крови, что в настоящее время рассматривается как неблагоприятный прогностический признак течения заболевания

[72]. Через 3 месяца терапии при контрольном исследовании в 52% случаев отмечалось значимое нарастание длины теломера, свидетельствующее о повышении активности теломеразы и количества делений клеток и являющееся показателем эффективности проводимой терапии/профилактики и благоприятного прогноза течения заболевания.

При оценке качества жизни с помощью опросника SF-36 до лечения у всех пациентов (100%) отмечалось снижение показателей, характеризующих физический и психологический компоненты здоровья. После лечения в 88% случаев выявлялось значимое ( $p < 0,05$ ) улучшение показателей, характеризующих физический компонент здоровья.

На фоне проводимой терапии, по результатам ФиброМакс-теста, включающего оценку активности процесса, фиброза, стеатоза и метаболических нарушений [73], а также по данным ультразвукового исследования гепатобилиарной системы, признаков прогрессирования стеатоза у исследуемых пациентов не наблюдалось. Подобные результаты расцениваются нами как положительная динамика (профилактика) заболевания.

**Выводы**

- НАЖБП-ассоциированный дисбиоз толстой кишки у взрослых пациентов характеризуется увеличением численности эндотоксин-продуцирующих грамотрицательных бактерий, прежде всего, семейства Enterobacteriaceae и рода *Escherichia* (филум Proteobacteria), а также рода *Bacteroides* (филум Bacteroidetes). Дисбиоз усугубляет нарушения барьерной функции кишечника, способствуя еще большему повышению проницаемости кишечного барьера и транслокации бактерий и эндотоксинов (ЛПС) грамотрицательных микроорганизмов с последующей активацией TLR-4, продукцией

провоспалительных молекул и цитокинов и развитием воспаления низкой степени активности в печеночной ткани.

- Этанол, продуцируемый микробиотой кишечника, является важным микробным фактором, способствующим развитию и прогрессированию НАЖБП. Ведущими алкоголь-продуцирующими бактериями в кишечнике человека являются представители семейства Enterobacteriaceae и рода *Escherichia*, использующие в анаэробных условиях смешанный тип брожения. Повышение уровня *Escherichia coli*, потенциального источника эндотоксина и этанола, наблюдается

- уже на стадии стеатоза печени и, возможно, является одним из первых микробных триггерных факторов прогрессирования НАЖБП.
- Прием лиофилизированных *Saccharomyces boulardii* в течение 90 дней значимо снижал исходно повышенный уровень *Escherichia coli* у пациентов с НАЖБП до нормальных значений, уменьшая риск дополнительного поражения печени эндогенным алкоголем и препятствуя развитию дефицита холина.
  - Лиофилизированные *Saccharomyces boulardii* значимо уменьшали уровень группы *Bacteroides fragilis*, снижая риск эндотоксемии и препятствуя прогрессированию стеатоза.
  - На фоне применения *Saccharomyces boulardii* наблюдалась положительная динамика субъективных клинических проявлений, отмечалась тенденция к нормализации показателей липидного профиля, значимо снижались показатели ЛПОНП и индекс атерогенности, улучшались показатели качества жизни и результаты телометрического теста. Пациенты с изначально избыточным весом или ожирением демонстрировали снижение массы тела.
  - По результатам ФиброМакс-теста, данным ультразвукового исследования гепатобилиарной системы и телометрического теста через 90 дней, признаки прогрессирования заболевания у исследуемых пациентов отсутствовали, что может свидетельствовать об эффективности профилактического приема *Saccharomyces boulardii* при НАЖБП на стадии стеатоза.
  - Лиофилизированные *Saccharomyces boulardii* способны модулировать состав микробиоты кишечника у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатоза, восстанавливая целостность кишечного барьера и препятствуя прогрессированию заболевания.
  - Наряду с мероприятиями, направленными на снижение массы тела и увеличение физической активности, эффективные способы профилактики стеатогепатита и фиброза у пациентов на ранних стадиях НАЖБП могут включать применение пробиотиков, таких как *Saccharomyces boulardii*, возможно, в комбинации с метабиотиками, например, на основе масляной кислоты, и/или некоторыми пищевыми волокнами, такими как псиллиум.

## Литература

1. Радченко В. Г., Шабров А. В., Зиновьева Е. Н., Ситкин С. И. Заболевания печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей. – СПб.: СпецЛит, 2011. – 526 с.
2. Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Голованова Е. В., Звенигородская Л. А., Конев Ю. В., Селиверстов П. В., Ситкин С. И., Ткаченко Е. И., Авалуева Е. Б., Айламазян Э. К., Власов Н. Н., Гриневич В. Б., Корниенко Е. А., Новикова В. П., Хорошинина Л. П., Жесткова Н. В., Орешко Л. С., Дуданова О. П., Добрица В. П., Турьева Л. В., Тирикова О. В., Козлова Н. М., Елисеев С. М., Гумеров Р. Р., Венцак Е. В., Алешина Е. И., Гурова М. М., Горячева Л. Г. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 2 (138). – С. 22–37.
3. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, Browning JD, Reingold JS, Grundy S, Hobbs NH, Dobbins RL. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005 Feb;288(2): E462–8. doi: 10.1152/ajpendo.00064.2004.
4. Reddy JK, Rao MS. Lipid metabolism and liver inflammation. II. Fatty liver disease and fatty acid oxidation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006 May;290(5): G852–8. doi: 10.1152/ajpgi.00521.2005.
5. Мехтиев С. Н., Гриневич В. Б., Кравчук Ю. А., Браценкова А. В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение // Лечащий врач. – 2008. – № 2. – С. 29–37.
6. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? *Gastroenterology.* 1998 Apr;114(4):842–5. doi: 10.1016/S0016-5085(98)70599-2.
7. Poeta M, Pierri L, Vajro P. Gut-Liver Axis Derangement in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Children (Basel).* 2017 Aug 2;4(8). pii: E66. doi: 10.3390/children4080066.
8. Quigley EM, Stanton C, Murphy EF. The gut microbiota and the liver. *Pathophysiological and clinical implications.* *J Hepatol.* 2013 May;58(5):1020–7. doi: 10.1016/j.jhep.2012.11.023.
9. Claus SP, Ellero SL, Berger B, Krause L, Bruttin A, Molina J, Paris A, Want EJ, de Waziers I, Cloarec O, Richards SE, Wang Y, Dumas ME, Ross A, Rezzi S, Kochhar S, Van Bladeren P, Lindon JC, Holmes E, Nicholson JK. Colonization-induced host-gut microbial metabolic interaction. *MBio.* 2011 Mar 1;2(2): e00271–10. doi: 10.1128/mBio.00271–10.
10. Quigley EM, Monsour HP. The Gut Microbiota and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis.* 2015 Aug;35(3):262–9. doi: 10.1055/s-0035-1562946.
11. Miele L, Marrone G, Lauritano C, Cefalo C, Gasbarrini A, Day C, Grieco A. Gut-liver axis and microbiota in NAFLD: insight pathophysiology for novel therapeutic target. *Curr Pharm Des.* 2013;19(29):5314–24. doi: 10.2174/1381612811319290011.
12. de Faria Ghatti F, Oliveira DG, de Oliveira JM, de Castro Ferreira LEVV, Cesar DE, Moreira APB. Influence of gut microbiota on the development and progression of nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Nutr.* 2017 Sep 5. doi: 10.1007/s00394-017-1524-x.
13. Romano KA, Martinez-Del Campo A, Kasahara K, Chittim CL, Vivas EI, Amador-Noguez D, Balskus EP, Rey FE. Metabolic, Epigenetic, and Transgenerational Effects of Gut Bacterial Choline Consumption. *Cell Host Microbe.* 2017 Sep 13;22(3):279–290.e7. doi: 10.1016/j.chom.2017.07.021.
14. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, Feldstein AE, Britt EB, Fu X, Chung YM, Wu Y, Schauer P, Smith JD, Allayee H, Tang WH, DiDonato JA, Lusis AJ, Hazen SL. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature.* 2011 Apr 7;472(7341):57–63. doi: 10.1038/nature09922.
15. Spencer MD, Hamp TJ, Reid RW, Fischer LM, Zeisel SH, Fodor AA. Association between composition of the human gastrointestinal microbiome and development of fatty liver with choline deficiency. *Gastroenterology.* 2011 Mar;140(3):976–86. doi: 10.1053/j.gastro.2010.11.049.

16. Aron-Wisniewsky J, Gaborit B, Dutour A, Clement K. Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease: new insights. *Clin Microbiol Infect.* 2013 Apr;19(4):338–48. doi: 10.1111/1469-0691.12140.
17. Yu J, Marsh S, Hu J, Feng W, Wu C. The Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Interplay between Diet, Gut Microbiota, and Genetic Background. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:2862173. doi: 10.1155/2016/2862173.
18. Wieland A, Frank DN, Harnke B, Bambha K. Systematic review: microbial dysbiosis and nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Nov;42(9):1051–63. doi: 10.1111/apt.13376.
19. Shen F, Zheng RD, Sun XQ, Ding WJ, Wang XY, Fan JG. Gut microbiota dysbiosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2017 Aug 15;16(4):375–381. doi: 10.1016/S1499-3872(17)60019-5.
20. Loomba R, Seguritan V, Li W, Long T, Klitgord N, Bhatt A, Dulai PS, Caussy C, Bettencourt R, Highlander SK, Jones MB, Sirlin CB, Schnabl B, Brinkac L, Schork N, Chen CH, Brenner DA, Biggs W, Yooseph S, Venter JC, Nelson KE. Gut Microbiome-Based Metagenomic Signature for Non-invasive Detection of Advanced Fibrosis in Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cell Metab.* 2017 May 2;25(5):1054–1062.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.001.
21. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, White MB, Monteith P, Noble NA, Unser AB, Daita K, Fisher AR, Sikaroodi M, Gillevet PM. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol.* 2014 May;60(5):940–7. doi: 10.1016/j.jhep.2013.12.019.
22. Wong VW, Tse CH, Lam TT, Wong GL, Chim AM, Chu HC, Yeung DK, Law PT, Kwan HS, Yu J, Sung JJ, Chan WL. Molecular characterization of the fecal microbiota in patients with nonalcoholic steatohepatitis – a longitudinal study. *PLoS One.* 2013 Apr 25;8(4): e62885. doi: 10.1371/journal.pone.0062885.
23. Тетерина Л. А., Чихачева Е. А., Селиверстов П. В., Ситкин С. И., Радченко В. Г. Роль микрофлоры толстой кишки в развитии латентной печеночной энцефалопатии // *Лечащий врач.* – 2012. – № 9. – С. 73–78.
24. Селиверстов П. В., Приходько Е. М., Ситкин С. И., Радченко В. Г., Вахитов Т. Я., Шаварда А. Л. Роль нарушений микробиоценоза кишечника и экзометаболитов микробиоты в развитии неалкогольной жировой болезни печени // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* – 2016. – № 3–4. – С. M21–M22.
25. De Minicis S, Rychlicki C, Agostinelli L, Saccomanno S, Candelaresi C, Trozzi L, Mingarelli E, Facinelli B, Magi G, Palmieri C, Marziani M, Benedetti A, Svegliati-Baroni G. Dysbiosis contributes to fibrogenesis in the course of chronic liver injury in mice. *Hepatology.* 2014 May;59(5):1738–49. doi: 10.1002/hep.26695.
26. Jiang W, Wu N, Wang X, Chi Y, Zhang Y, Qiu X, Hu Y, Li J, Liu Y. Dysbiosis gut microbiota associated with inflammation and impaired mucosal immune function in intestine of humans with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep.* 2015 Feb 3;5:8096. doi: 10.1038/srep08096.
27. Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F, Guy CD, Seed PC, Rawls JF, David LA, Hunault G, Oberti F, Calès P, Diehl AM. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology.* 2016 Mar;63(3):764–75. doi: 10.1002/hep.28356.
28. Fialho A, Fialho A, Thota P, McCullough AJ, Shen B. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Is Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Gastrointest Liver Dis.* 2016 Jun;25(2):159–65. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.252.iwg.
29. Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, Giordano M, Chisari G, Acquaviva R, Mastrojeni S, Malaguarnera G, Mistretta A, Li Volti G, Galvano F. *Bifidobacterium longum* with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci.* 2012 Feb;57(2):545–53. doi: 10.1007/s10620-011-1887-4.
30. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines 'Probiotics and Prebiotics'. 2017 Feb. Available at: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english> [Accessed 18 January 2018].
31. Маевская Е. А., Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Черемушкин С. В., Андреев Д. Н. Оценка влияния лактулозы или пищевых волокон на динамику показателей липидного профиля у пациентов с функциональным запором и неалкогольным стеатогепатитом // *Лечащий врач.* – 2016. – № 4. – С. 117–124.
32. Ситкин С. И. Пищевые волокна в клинической практике. – Санкт-Петербург: Dr. Falk Pharma GmbH, 2009. – 24 с.
33. Радченко В. Г., Сафроненкова И. Г., Селиверстов П. В., Ситкин С. И., Тетерина Л. А. Пищевые волокна в клинической практике // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* – 2010. – № 1. – С. 20–27.
34. Anderson JW, Jones AE, Riddell-Mason S. Ten different dietary fibers have significantly different effects on serum and liver lipids of cholesterol-fed rats. *J Nutr.* 1994 Jan;124(1):78–83.
35. Akbarzadeh Z., Nourian M., Askari G., Maracy M. R. The effect of Psyllium on body composition measurements and liver enzymes in overweight or obese adults with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Int J Adv Biotechnol Res.* 2016 Apr;7(Spec Iss 3):1545–1554.
36. Endo H, Niioka M, Kobayashi N, Tanaka M, Watanabe T. Butyrate-producing probiotics reduce nonalcoholic fatty liver disease progression in rats: new insight into the probiotics for the gut-liver axis. *PLoS One.* 2013 May 16;8(5): e63388. doi: 10.1371/journal.pone.0063388.
37. Jin CJ, Sellmann C, Engstler AJ, Ziegenhardt D, Bergheim I. Supplementation of sodium butyrate protects mice from the development of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Br J Nutr.* 2015 Dec 14;114(11):1745–55. doi: 10.1017/S0007114515003621.
38. Zhou D, Pan Q, Xin FZ, Zhang RN, He CX, Chen GY, Liu C, Chen YW, Fan JG. Sodium butyrate attenuates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice by improving gut microbiota and gastrointestinal barrier. *World J Gastroenterol.* 2017 Jan 7;23(1):60–75. doi: 10.3748/wjg.v23.i1.60.
39. Cresci GA, Glueck B, McMullen MR, Xin W, Allende D, Nagy LE. Prophylactic tributyrin treatment mitigates chronic-binge ethanol-induced intestinal barrier and liver injury. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017 Sep;32(9):1587–1597. doi: 10.1111/jgh.13731.
40. Cobbold JFL, Atkinson S, Marchesi JR, Smith A, Wai SN, Stove J, Shojaae-Moradie F, Jackson N, Uempleby AM, Fitzpatrick J, Thomas EL, Bell JD, Holmes E, Taylor-Robinson SD, Goldin RD, Yee MS, Anstee QM, Thursz MR. Rifaximin in non-alcoholic steatohepatitis: An open-label pilot study. *Hepatol Res.* 2018 Jan;48(1):69–77. doi: 10.1111/hepr.12904.
41. Terziolo C, Dobric A, Ouaiissi M, Siret C, Breuzard G, Silvy F, Marchiori B, Germain S, Bonier R, Hama A, Owens R, Lombardo D, Rigot V, André F. Saccharomyces boulardii CNCM I-745 Restores intestinal Barrier Integrity by Regulation of E-cadherin Recycling. *J Crohns Colitis.* 2017 Aug 1;11(8):999–1010. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx030.
42. Moré MI, Swidsinski A. Saccharomyces boulardii CNCM I-745 supports regeneration of the intestinal microbiota after diarrheic dysbiosis – a review. *Clin*

- Exp Gastroenterol. 2015 Aug 14;11:237–55. doi: 10.2147/CEG.S85574.
43. Liu YT, Li YQ, Wang YZ. Protective effect of *Saccharomyces boulardii* against intestinal mucosal barrier injury in rats with nonalcoholic fatty liver disease. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2016 Dec 20;24(12):921–926. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.12.009.
  44. Li M, Zhu L, Xie A, Yuan J. Oral administration of *Saccharomyces boulardii* ameliorates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats via reducing intestinal permeability and modulating gut microbial composition. *Inflammation*. 2015 Feb;38(1):170–9. doi: 10.1007/s10753-014-0019-7.
  45. Liu C, Song Y, McTeague M, Vu AW, Wexler H, Finegold SM. Rapid identification of the species of the *Bacteroides fragilis* group by multiplex PCR assays using group- and species-specific primers. *FEMS Microbiol Lett*. 2003 May 16;222(1):9–16. doi: 10.1016/S0378-1097(03)00296-9.
  46. Rinttilä T, Kassinen A, Malinen E, Krogius L, Palva A. Development of an extensive set of 16S rDNA-targeted primers for quantification of pathogenic and indigenous bacteria in faecal samples by real-time PCR. *J Appl Microbiol*. 2004;97(6):1166–77. doi: 10.1111/j.1365-2672.2004.02409.x.
  47. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, van den Brandt PA, Stobberingh EE. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006 Aug;118(2):511–21. doi: 10.1542/peds.2005-2824.
  48. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F, Adams H, van Ree R, Stobberingh EE. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut*. 2007 May;56(5):661–7. doi: 10.1136/gut.2006.100164.
  49. Sokol H, Seksik P, Furet JP, Firmesse O, Nion-Larmurier I, Beaugier L, Cosnes J, Corthier G, Marteau P, Doré J. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Aug;15(8):1183–9. doi: 10.1002/ibd.20903.
  50. Гржибовский А. М. Одномерный анализ повторных измерений // Экология человека. – 2008. – № 4. – С. 51–60.
  51. Ситкин С. И., Вахитов Т. Я., Ткаченко Е. И., Орешко Л. С., Жигалова Т. Н., Радченко В. Г., Селиверстов П. В., Авалуева Е. Б., Суворова М. А., Комличенко Э. В. Микробиота кишечника при язвенном колите и целиакии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 1 (137). – С. 8–30.
  52. Sakamoto M, Benno Y. Reclassification of *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides goldsteinii* and *Bacteroides merdae* as *Parabacteroides distasonis* gen. nov., comb. nov., *Parabacteroides goldsteinii* comb. nov. and *Parabacteroides merdae* comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2006 Jul;56(Pt 7):1599–605. doi: 10.1099/ijs.0.64192-0.
  53. Nakanishi H, Shoji H, Ohmori T, Hara M, Takada A, Adachi N, Saito K. Identification of feces by detection of *Bacteroides* genes. *Forensic Sci Int Genet*. 2013 Jan;7(1):176–9. doi: 10.1016/j.fsigen.2012.09.006.
  54. Hong PY, Wu JH, Liu WT. Relative abundance of *Bacteroides* spp. in stools and wastewaters as determined by hierarchical oligonucleotide primer extension. *Appl Environ Microbiol*. 2008 May;74(9):2882–93. doi: 10.1128/AEM.02568-07.
  55. Kabiri L, Alum A, Rock C, McLain JE, Abbaszadegan M. Isolation of *Bacteroides* from fish and human fecal samples for identification of unique molecular markers. *Can J Microbiol*. 2013 Dec;59(12):771–7. doi: 10.1139/cjm-2013-0518.
  56. Ткаченко Е. И. Питание, эндоэкология человека, здоровье, болезни. Современный взгляд на проблему их взаимосвязей // Терапевтический архив. – 2004. – Т. 76, № 2. – С. 67–71.
  57. Вахитов Т. Я., Ситкин С. И. Концепция суперорганизма в биологии и медицине // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 7 (107). – С. 72–85.
  58. Heinken A, Sahoo S, Fleming RM, Thiele I. Systems-level characterization of a host-microbe metabolic symbiosis in the mammalian gut. *Gut Microbes*. 2013 Jan-Feb;4(1):28–40. doi: 10.4161/gmic.22370.
  59. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Aug 21;104(34):13780–5. doi: 10.1073/pnas.0706625104.
  60. Troy EB, Kasper DL. Beneficial effects of *Bacteroides fragilis* polysaccharides on the immune system. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2010 Jan 1;15:25–34.
  61. Narimani T, Douraghi M, Owlia P, Rastegar A, Esghaei M, Nasr B, Talebi M. Heterogeneity in resistant fecal *Bacteroides fragilis* group collected from healthy people. *Microb Pathog*. 2016 Jun;95:1–6. doi: 10.1016/j.micpath.2016.02.017.
  62. Wexler HM. *Bacteroides*: the good, the bad, and the nitty-gritty. *Clin Microbiol Rev*. 2007 Oct;20(4):593–621. doi: 10.1128/CMR.00008-07.
  63. Xie G, Wang X, Liu P, Wei R, Chen W, Rajani C, Hernandez BY, Alegado R, Dong B, Li D, Jia W. Distinctly altered gut microbiota in the progression of liver disease. *Oncotarget*. 2016 Apr 12;7(15):19355–66. doi: 10.18632/oncotarget.8466.
  64. Brandl K, Schnabl B. Intestinal microbiota and nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017 May;33(3):128–133. doi: 10.1097/MOG.0000000000000349.
  65. Zhu L, Baker SS, Gill C, Liu W, Alkhoury R, Baker RD, Gill SR. Characterization of gut microbiomes in non-alcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology*. 2013 Feb;57(2):601–9. doi: 10.1002/hep.26093.
  66. Wang B, Jiang X, Cao M, Ge J, Bao Q, Tang L, Chen Y, Li L. Altered Fecal Microbiota Correlates with Liver Biochemistry in Nonobese Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Sci Rep*. 2016 Aug 23;6:32002. doi: 10.1038/srep32002.
  67. Xue L, He J, Gao N, Lu X, Li M, Wu X, Liu Z, Jin Y, Liu J, Xu J, Geng Y. Probiotics may delay the progression of non-alcoholic fatty liver disease by restoring the gut microbiota structure and improving intestinal endotoxemia. *Sci Rep*. 2017 Mar 28;7:45176. doi: 10.1038/srep45176.
  68. Cortez-Pinto H, Borralho P, Machado J, Lopes MT, Gato IV, Santos AM, Guerreiro AS. Microbiota Modulation With Synbiotic Decreases Liver Fibrosis in a High Fat Choline Deficient Diet Mice Model of Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). *GE Port J Gastroenterol*. 2016 Mar 31;23(3):132–141. doi: 10.1016/j.jpge.2016.01.004.
  69. Engstler AJ, Aumüller T, Degen C, Dürr M, Weiss E, Mair IB, Schattenberg JM, Jin CJ, Sellmann C, Bergheim I. Insulin resistance alters hepatic ethanol metabolism: studies in mice and children with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2016 Sep;65(9):1564–71. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308379.
  70. Michail S, Lin M, Frey MR, Fanter R, Paliy O, Hilbush B, Reo NV. Altered gut microbial energy and metabolism in children with non-alcoholic fatty liver disease. *FEMS Microbiol Ecol*. 2015 Feb;91(2):1–9. doi: 10.1093/femsec/fiu002.

71. Akil I, Yilmaz O, Kurutepe S, Degerli K, Kavukcu S. Influence of oral intake of *Saccharomyces boulardii* on *Escherichia coli* in enteric flora. *Pediatr Nephrol*. 2006 Jun;21(6):807–10. doi: 10.1007/s00467-006-0088-4.
72. Патент 2595827 РФ, МПК G01N33/48. Способ прогнозирования эффективности проведения гепатотропной терапии у больных неалкогольной жировой болезнью печени / Хурцилава О.Г., Приходько Е.М., Селиверстов П.В., Радченко В.Г., Ситкин С.И., Смолянинов А.Б., Адылов Ш.Ф., Юркевич Ю.В.;

заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. – № 2015121975/15, заявл. 08.06.2015, опубл. 27.08.2016, Бюл. № 24. – 16 с.

73. Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Иванова В.Ф., Ситкин С.И. Алгоритм лечения неалкогольной жировой болезни печени и роль митохондриальной дисфункции в ее развитии // Фарматека. – 2017. – № 6 (339). – С. 12–19.

## Reference

1. Radchenko V.G., Shabrov A.V., Zinov'eva E.N., Sitkin S.I. Zabolevaniia pečeni i zhelchevyvodiashchikh putei: rukovodstvo dlia vrachei. St. Petersburg, SpetsLit, 2011. [In Russian]
2. Lazebnik L.B., Radchenko V.G., Golovanova E.V., Zvenigorodskaya L.A., Konev Yu.V., Seliverstov P.V., Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Avaluyeva E.B., Aylamazyan E.K., Vlasov N.N., Grinevich V.B., Korniyenko E.A., Novikova V.P., Khoroshinina L.P., Zhestkova N.V., Oreshko L.S., Dudanova O.P., Dobritsa V.P., Tur'yeva L.V., Tirikova O.V., Kozlova N.M., Yeliseyev S.M., Gumerov R.R., Ventsak E.V., Aleshina E.I., Gurova M.M., Goryacheva L.G. Nonalcoholic fatty liver disease: Clinic, diagnostics, treatment (Recommendations for therapists, 2nd edition). *Eksp Klin Gastroenterol*. 2017;(2):22–37. [In Russian]
3. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, Browning JD, Reingold JS, Grundy S, Hobbs HH, Dobbins RL. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005 Feb;288(2):E462–8. doi: 10.1152/ajpendo.00064.2004.
4. Reddy JK, Rao MS. Lipid metabolism and liver inflammation. II. Fatty liver disease and fatty acid oxidation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006 May;290(5):G852–8. doi: 10.1152/ajpgi.00521.2005.
5. Mekhtiev S.N., Grinevich V.B., Kravchuk Iu.A., Brashchenkova A.V. Non-alcoholic fatty liver disease: A clinical presentation, diagnosis and treatment. *Lechashchii vrach*. 2008;(2):29–37. [In Russian]
6. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? *Gastroenterology*. 1998 Apr;114(4):842–5. doi: 10.1016/S0016-5085(98)70599-2.
7. Poeta M, Pierri L, Vajro P. Gut-Liver Axis Derangement in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Children (Basel)*. 2017 Aug 2;4(8). pii: E66. doi: 10.3390/children4080066.
8. Quigley EM, Stanton C, Murphy EF. The gut microbiota and the liver. Pathophysiological and clinical implications. *J Hepatol*. 2013 May;58(5):1020–7. doi: 10.1016/j.jhep.2012.11.023.
9. Claus SP, Ellero SL, Berger B, Krause L, Bruttin A, Molina J, Paris A, Want EJ, de Waziers I, Cloarec O, Richards SE, Wang Y, Dumas ME, Ross A, Rezzi S, Kochhar S, Van Bladeren P, Lindon JC, Holmes E, Nicholson JK. Colonization-induced host-gut microbial metabolic interaction. *MBio*. 2011 Mar 1;2(2): e00271–10. doi: 10.1128/mBio.00271–10.
10. Quigley EM, Monsour HP. The Gut Microbiota and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis*. 2015 Aug;35(3):262–9. doi: 10.1055/s-0035-1562946.
11. Miele L, Marrone G, Lauritano C, Cefalo C, Gasbarrini A, Day C, Grieco A. Gut-liver axis and microbiota in NAFLD: insight pathophysiology for novel therapeutic target. *Curr Pharm Des*. 2013;19(29):5314–24. doi: 10.2174/1381612811319290011.
12. de Faria Ghetti F, Oliveira DG, de Oliveira JM, de Castro Ferreira LEVV, Cesar DE, Moreira APB. Influence of gut microbiota on the development and progression of nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Nutr*. 2017 Sep 5. doi: 10.1007/s00394-017-1524-x.
13. Romano KA, Martinez-Del Campo A, Kasahara K, Chittim CL, Vivas EI, Amador-Nogues D, Balskus EP, Rey FE. Metabolic, Epigenetic, and Transgenerational Effects of Gut Bacterial Choline Consumption. *Cell Host Microbe*. 2017 Sep 13;22(3):279–290.e7. doi: 10.1016/j.chom.2017.07.021.
14. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, Feldstein AE, Britt EB, Fu X, Chung YM, Wu Y, Schauer P, Smith JD, Allayee H, Tang WH, DiDonato JA, Lusis AJ, Hazen SL. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011 Apr 7;472(7341):57–63. doi: 10.1038/nature09922.
15. Spencer MD, Hamp TJ, Reid RW, Fischer LM, Zeisel SH, Fodor AA. Association between composition of the human gastrointestinal microbiome and development of fatty liver with choline deficiency. *Gastroenterology*. 2011 Mar;140(3):976–86. doi: 10.1053/j.gastro.2010.11.049.
16. Aron-Wisniewsky J, Gaborit B, Dutour A, Clement K. Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease: new insights. *Clin Microbiol Infect*. 2013 Apr;19(4):338–48. doi: 10.1111/1469-0691.12140.
17. Yu J, Marsh S, Hu J, Feng W, Wu C. The Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Interplay between Diet, Gut Microbiota, and Genetic Background. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:2862173. doi: 10.1155/2016/2862173.
18. Wieland A, Frank DN, Harnke B, Bamba K. Systematic review: microbial dysbiosis and nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Nov;42(9):1051–63. doi: 10.1111/apt.13376.
19. Shen F, Zheng RD, Sun XQ, Ding WJ, Wang XY, Fan JG. Gut microbiota dysbiosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2017 Aug 15;16(4):375–381. doi: 10.1016/S1499-3872(17)60019-5.
20. Loomba R, Seguritan V, Li W, Long T, Klitgord N, Bhatt A, Dulai PS, Caussy C, Bettencourt R, Highlander SK, Jones MB, Sirlin CB, Schnabl B, Brinkac L, Schork N, Chen CH, Brenner DA, Biggs W, Yooseph S, Venter JC, Nelson KE. Gut Microbiome-Based Metagenomic Signature for Non-invasive Detection of Advanced Fibrosis in Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cell Metab*. 2017 May 2;25(5):1054–1062.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.001.
21. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, White MB, Monteith P, Noble NA, Unser AB, Daita K, Fisher AR, Sikaroodi M, Gillevet PM. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol*. 2014 May;60(5):940–7. doi: 10.1016/j.jhep.2013.12.019.
22. Wong VW, Tse CH, Lam TT, Wong GL, Chim AM, Chu WC, Yeung DK, Law PT, Kwan HS, Yu J, Sung JJ, Chan HL. Molecular characterization of the fecal microbiota in patients with nonalcoholic steatohepatitis – a longitudinal study. *PLoS One*. 2013 Apr 25;8(4): e62885. doi: 10.1371/journal.pone.0062885.

23. Teterina L. A., Chikhacheva E. A., Seliverstov P. V., Sitkin S. I., Radchenko V. G. Rol' mikroflory tolstoї kishki v razvitiї latentnoi pechenochnoi entsefalopatii. *Lechashchii vrach*. 2012;(9):73–78. [In Russian]
24. Seliverstov P. V., Prikhod'ko E. M., Sitkin S. I., Radchenko V. G., Vakhitov T. Ia., Shavarda A. L. Rol' narusheniї mikrobiotsenoza kishchechnika i ekzometabolitov mikrobioty v razvitiї nealkogol'noi zhirovoi bolezni pečeni. *Gastroenterologija Sankt-Peterburga*. 2016;(3–4): M21–M22. [In Russian]
25. De Minicis S, Rychlicki C, Agostinelli L, Saccomanno S, Candelaresi C, Trozzi L, Mingarelli E, Facinelli B, Magi G, Palmieri C, Marziani M, Benedetti A, Svegliati-Baroni G. Dysbiosis contributes to fibrogenesis in the course of chronic liver injury in mice. *Hepatology*. 2014 May;59(5):1738–49. doi: 10.1002/hep.26695.
26. Jiang W, Wu N, Wang X, Chi Y, Zhang Y, Qiu X, Hu Y, Li J, Liu Y. Dysbiosis gut microbiota associated with inflammation and impaired mucosal immune function in intestine of humans with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep*. 2015 Feb 3;5:8096. doi: 10.1038/srep08096.
27. Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F, Guy CD, Seed PC, Rawls JF, David LA, Hunault G, Oberti F, Calès P, Diehl AM. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*. 2016 Mar;63(3):764–75. doi: 10.1002/hep.28356.
28. Fialho A, Fialho A, Thota P, McCullough AJ, Shen B. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Is Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Gastrointestinal Liver Dis*. 2016 Jun;25(2):159–65. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.252.iwg.
29. Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, Giordano M, Chisari G, Acquaviva R, Mastrojeni S, Malaguarnera G, Mistretta A, Li Volti G, Galvano F. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci*. 2012 Feb;57(2):545–53. doi: 10.1007/s10620-011-1887-4.
30. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines 'Probiotics and Prebiotics'. 2017 Feb. Available at: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english> [Accessed 18 January 2018].
31. Maevskaia E. A., Maev I. V., Kucheriavyy Iu. A., Cheremushkin S. V., Andreev D. N. Otsenka vliianiia laktulozy ili pishchevykh volokon na dinamiku pokazatelei lipidnogo profilja u patsientov s funktsional'nym zaporom i nealkogol'nym steatogepatitom. *Lechashchii vrach*. 2016;(4):117–124. [In Russian]
32. Sitkin S. I. Pishchevye volokna v klinicheskoi praktike. Freiburg, St. Petersburg, Dr. Falk Pharma GmbH, 2009. [In Russian]
33. Radchenko V. G., Safronenkova I. G., Seliverstov P. V., Sitkin S. I. Pishchevye volokna v klinicheskoi praktike. Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2010;(1):20–27. [In Russian]
34. Anderson JW, Jones AE, Riddell-Mason S. Ten different dietary fibers have significantly different effects on serum and liver lipids of cholesterol-fed rats. *J Nutr*. 1994 Jan;124(1):78–83.
35. Akbarzadeh Z., Nourian M., Askari G., Maracy M. R. The effect of Psyllium on body composition measurements and liver enzymes in overweight or obese adults with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Int J Adv Biotechnol Res*. 2016 Apr;7(Spec Iss 3):1545–1554.
36. Endo H, Niioka M, Kobayashi N, Tanaka M, Watanabe T. Butyrate-producing probiotics reduce nonalcoholic fatty liver disease progression in rats: new insight into the probiotics for the gut-liver axis. *PLoS One*. 2013 May 16;8(5): e63388. doi: 10.1371/journal.pone.0063388.
37. Jin CJ, Sellmann C, Engstler AJ, Ziegenhardt D, Bergheim I. Supplementation of sodium butyrate protects mice from the development of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Br J Nutr*. 2015 Dec 14;114(11):1745–55. doi: 10.1017/S0007114515003621.
38. Zhou D, Pan Q, Xin FZ, Zhang RN, He CX, Chen GY, Liu C, Chen YW, Fan JG. Sodium butyrate attenuates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice by improving gut microbiota and gastrointestinal barrier. *World J Gastroenterol*. 2017 Jan 7;23(1):60–75. doi: 10.3748/wjg.v23.i1.60.
39. Cresci GA, Glueck B, McMullen MR, Xin W, Allende D, Nagy LE. Prophylactic tributyrin treatment mitigates chronic-binge ethanol-induced intestinal barrier and liver injury. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Sep;32(9):1587–1597. doi: 10.1111/jgh.13731.
40. Cobbold JFL, Atkinson S, Marchesi JR, Smith A, Wai SN, Stove J, Shojaee-Moradie F, Jackson N, Umpleby AM, Fitzpatrick J, Thomas EL, Bell JD, Holmes E, Taylor-Robinson SD, Goldin RD, Yee MS, Anstee QM, Thursz MR. Rifaximin in non-alcoholic steatohepatitis: An open-label pilot study. *Hepatol Res*. 2018 Jan;48(1):69–77. doi: 10.1111/hepr.12904.
41. Terziolo C, Dobric A, Ouaiissi M, Siret C, Breuzard G, Silvy F, Marchiori B, Germain S, Bonier R, Hama A, Owens R, Lombardo D, Rigot V, André F. Saccharomyces boulardii CNCM I-745 Restores intestinal Barrier Integrity by Regulation of E-cadherin Recycling. *J Crohns Colitis*. 2017 Aug 1;11(8):999–1010. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx030.
42. Moré MI, Swidsinski A. Saccharomyces boulardii CNCM I-745 supports regeneration of the intestinal microbiota after diarrhetic dysbiosis – a review. *Clin Exp Gastroenterol*. 2015 Aug 14;11:237–55. doi: 10.2147/CEG.S85574.
43. Liu YT, Li YQ, Wang YZ. Protective effect of Saccharomyces boulardii against intestinal mucosal barrier injury in rats with nonalcoholic fatty liver disease. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2016 Dec 20;24(12):921–926. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.12.009.
44. Li M, Zhu L, Xie A, Yuan J. Oral administration of Saccharomyces boulardii ameliorates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats via reducing intestinal permeability and modulating gut microbial composition. *Inflammation*. 2015 Feb;38(1):170–9. doi: 10.1007/s10753-014-0019-7.
45. Liu C, Song Y, McTeague M, Vu AW, Wexler H, Finegold SM. Rapid identification of the species of the Bacteroides fragilis group by multiplex PCR assays using group- and species-specific primers. *FEMS Microbiol Lett*. 2003 May 16;222(1):9–16. doi: 10.1016/S0378-1097(03)00296-9.
46. Rinttilä T, Kassinen A, Malinen E, Krogius L, Palva A. Development of an extensive set of 16S rDNA-targeted primers for quantification of pathogenic and indigenous bacteria in faecal samples by real-time PCR. *J Appl Microbiol*. 2004;97(6):1166–77. doi: 10.1111/j.1365-2672.2004.02409.x.
47. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, van den Brandt PA, Stobberingh EE. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006 Aug;118(2):511–21. doi: 10.1542/peds.2005-2824.
48. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F, Adams H, van Ree R, Stobberingh EE. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut*. 2007 May;56(5):661–7. doi: 10.1136/gut.2006.100164.
49. Sokol H, Seksik P, Furet JP, Firmesse O, Nion-Larmurier I, Beaugier L, Cosnes J, Corthier G, Marteau P, Doré J. Low counts of Faecalibacterium prausnitzii in colitis

- microbiota. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Aug;15(8):1183–9. doi: 10.1002/ibd.20903.
50. Grzhibovskii A. M. Odnomernyi analiz povtornykh izmerenii. *Ekologiya cheloveka.* 2008;(4):51–60. [In Russian]
  51. Sitkin S. I., Vakhitov T. Ya., Tkachenko E. I., Oreshko L. S., Zhigalova T. N., Radchenko V. G., Seliverstov P. V., Avalueva E. B., Suvorova M. A., Komlichenko E. V. Gut microbiota in ulcerative colitis and celiac disease. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2017;(1):8–30. [In Russian]
  52. Sakamoto M, Benno Y. Reclassification of *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides goldsteinii* and *Bacteroides merdae* as *Parabacteroides distasonis* gen. nov., comb. nov., *Parabacteroides goldsteinii* comb. nov. and *Parabacteroides merdae* comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2006 Jul;56(Pt 7):1599–605. doi: 10.1099/ijs.0.64192–0.
  53. Nakanishi H, Shoji H, Ohmori T, Hara M, Takada A, Adachi N, Saito K. Identification of feces by detection of *Bacteroides* genes. *Forensic Sci Int Genet.* 2013 Jan;7(1):176–9. doi: 10.1016/j.fsigen.2012.09.006.
  54. Hong PY, Wu JH, Liu WT. Relative abundance of *Bacteroides* spp. in stools and wastewaters as determined by hierarchical oligonucleotide primer extension. *Appl Environ Microbiol.* 2008 May;74(9):2882–93. doi: 10.1128/AEM.02568–07.
  55. Kabiri L, Alum A, Rock C, McLain JE, Abbaszadegan M. Isolation of *Bacteroides* from fish and human fecal samples for identification of unique molecular markers. *Can J Microbiol.* 2013 Dec;59(12):771–7. doi: 10.1139/cjm-2013-0518.
  56. Tkachenko E. I. Nutrition, human endoecology, health, diseases. Current views on their relations. *Ter Arkh.* 2004;76(2):67–71. [Article in Russian]
  57. Vakhitov T. Ia., Sitkin S. I. The superorganism concept in biology and medicine. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2014;(7):72–85. [Article in Russian]
  58. Heinken A, Sahoo S, Fleming RM, Thiele I. Systems-level characterization of a host-microbe metabolic symbiosis in the mammalian gut. *Gut Microbes.* 2013 Jan-Feb;4(1):28–40. doi: 10.4161/gmic.22370.
  59. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Aug 21;104(34):13780–5. doi: 10.1073/pnas.0706625104.
  60. Troy EB, Kasper DL. Beneficial effects of *Bacteroides fragilis* polysaccharides on the immune system. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2010 Jan 1;15:25–34.
  61. Narimani T, Douraghi M, Owlia P, Rastegar A, Esghaei M, Nasr B, Talebi M. Heterogeneity in resistant fecal *Bacteroides fragilis* group collected from healthy people. *Microb Pathog.* 2016 Jun;95:1–6. doi: 10.1016/j.micpath.2016.02.017.
  62. Wexler HM. *Bacteroides*: the good, the bad, and the nitty-gritty. *Clin Microbiol Rev.* 2007 Oct;20(4):593–621. doi: 10.1128/CMR.00008–07.
  63. Xie G, Wang X, Liu P, Wei R, Chen W, Rajani C, Hernandez BY, Alegado R, Dong B, Li D, Jia W. Distinctly altered gut microbiota in the progression of liver disease. *Oncotarget.* 2016 Apr 12;7(15):19355–66. doi: 10.18632/oncotarget.8466.
  64. Brandl K, Schnabl B. Intestinal microbiota and nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2017 May;33(3):128–133. doi: 10.1097/MOG.0000000000000349.
  65. Zhu L, Baker SS, Gill C, Liu W, Alkhoury R, Baker RD, Gill SR. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology.* 2013 Feb;57(2):601–9. doi: 10.1002/hep.26093.
  66. Wang B, Jiang X, Cao M, Ge J, Bao Q, Tang L, Chen Y, Li L. Altered Fecal Microbiota Correlates with Liver Biochemistry in Nonobese Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Sci Rep.* 2016 Aug 23;6:32002. doi: 10.1038/srep32002.
  67. Xue L, He J, Gao N, Lu X, Li M, Wu X, Liu Z, Jin Y, Liu J, Xu J, Geng Y. Probiotics may delay the progression of non-alcoholic fatty liver disease by restoring the gut microbiota structure and improving intestinal endotoxemia. *Sci Rep.* 2017 Mar 28;7:45176. doi: 10.1038/srep45176.
  68. Cortez-Pinto H, Borralho P, Machado J, Lopes MT, Gato IV, Santos AM, Guerreiro AS. Microbiota Modulation With Synbiotic Decreases Liver Fibrosis in a High Fat Choline Deficient Diet Mice Model of Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). *GE Port J Gastroenterol.* 2016 Mar 31;23(3):132–141. doi: 10.1016/j.jpge.2016.01.004.
  69. Engstler AJ, Aumiller T, Degen C, Dürr M, Weiss E, Mair IB, Schattenberg JM, Jin CJ, Sellmann C, Bergheim I. Insulin resistance alters hepatic ethanol metabolism: studies in mice and children with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2016 Sep;65(9):1564–71. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308379.
  70. Michail S, Lin M, Frey MR, Fanter R, Paliy O, Hilbush B, Reo NV. Altered gut microbial energy and metabolism in children with non-alcoholic fatty liver disease. *FEMS Microbiol Ecol.* 2015 Feb;91(2):1–9. doi: 10.1093/femsec/fiu002.
  71. Akil I, Yilmaz O, Kurutepe S, Degerli K, Kavukcu S. Influence of oral intake of *Saccharomyces boulardii* on *Escherichia coli* in enteric flora. *Pediatr Nephrol.* 2006 Jun;21(6):807–10. doi: 10.1007/s00467-006-0088-4.
  72. Patent 2595827 Russian Federation. Sposob prognozirovaniia effektivnosti provedeniia gepatotropnoi terapii u bol'nykh nealkogol'noi zhirovoy bolezni'u pecheni. Khurtsilava O. G., Prikhod'ko E. M., Seliverstov P. V., Radchenko V. G., Sitkin S. I., Smolianinov A. B., Adylov Sh. F., Iurkevich Iu. V. Nr. 2015121975/15, 08.06.2015, opubl. 27.08.2016. Bulletin Nr. 24.
  73. Radchenko V. G., Seliverstov P. V., Ivanova V. F., Sitkin S. I. Algorithm of treatment of non-alcoholic fatty liver disease and the role of mitochondrial dysfunction in its development. *Farmateka.* 2017;(6):12–19. [In Russian]