https://doi.org/10.26442/26586630.2024.1.202778

ОБЗОР

Роль короткоцепочечных жирных кислот в формировании метаболически ассоциированной жировой болезни печени у детей

О.В. Первишко✉[1], М.Д. Ардатская[2], И.Н. Захарова[3], Н.Г. Соболева[4], У.А. Стинская[1], И.В. Бережная[3], С.Н. Борзакова[3], Д.К. Дмитриева[3]

[1]ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;
[2]ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;
[3]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;
[4]Клиника «G8 Center», Краснодар, Россия

Аннотация

В приведенном обзоре рассмотрены научные публикации, в которых описаны основные свойства метаболитов микробиоты, их участие в патогенетической связи оси «кишечник-печень» у детей с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЖБП). Нормальный уровень короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) является одним из главных условий сохранения микробиоты за счет влияния на основные патологические триггерные факторы. Изменение качественных и количественных характеристик КЦЖК может играть значительную роль в развитии МАЖБП и ее осложнений. Уточнение роли КЦЖК в развитии МАЖБП в детском возрасте позволит ответить на вопросы об их участии в основных звеньях патогенеза метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний, таких как сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, гипертония и атеросклероз. Полученные данные необходимы для разработки персонифицированной коррекции видового состава микроорганизмов и их метаболитов еще на начальных стадиях заболевания до развития значимого фиброгенеза.

Ключевые слова: микробиота, короткоцепочечные жирные кислоты, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, дети, дислипидемия, ось «кишечник-печень»

Для цитирования: Первишко О.В., Ардатская М.Д., Захарова И.Н., Соболева Н.Г., Стинская У.А., Бережная И.В., Борзакова С.Н., Дмитриева Д.К. Роль короткоцепочечных жирных кислот в формировании метаболически ассоциированной жировой болезни печени у детей. Педиатрия. Consilium Medicum. 2024;1:76–81. DOI: 10.26442/26586630.2024.1.202778

Хронические заболевания печени в детском возрасте (ДВ) включают в себя группу патологических состояний с различными этиологическими факторами и патогенезом. К ним относятся метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП), вирусные гепатиты (В, С и др.), врожденные нарушения обмена веществ.

В последнее время число пациентов ДВ с избыточной массой тела (МТ) значительно увеличилось. По данным крупных исследований, проведенных в разных регионах Российской Федерации и г. Москве [1, 2], их число составляет 5,5–27%, с признаками ожирения – 4–10%. Прослеживается зависимость от пола, места проживания, в частности мальчики чаще страдают ожирением (до 10%) по сравнению с девочками, особенно проживающие в городах. Полученные данные заставляют предположить рост детей с избыточной МТ и ожирением в ближайшие годы. Следовательно, будет увеличиваться число пациентов с МАЖБП, начинающейся со стеатоза и заканчивающейся формированием стеатогепатита, с последующим прогрессированием в цирроз печени (ЦП) или гепатоцеллюлярную карциному [3]. Тенденция к прогрессированию заболевания напрямую связана с возрастом. Так, по данным A. Ribeiro и соавт. [4], частота выявления стеатоза печени (СП) при изучении аутопсийного материала увеличивается вместе с возрастом пациента, составляя в 2–4 года 0,7%, а в 15–19 лет – 17,3%.

Наиболее часто развитию МАЖБП способствуют факторы внешней среды (недостаточная двигательная активность, вредные пищевые привычки и т.д.). Изучение патогенетических механизмов (ПГМ) подтверждает наличие у пациентов определенных аллелей генетического риска [5]. Немаловажное

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Первишко Олеся Валерьевна** – канд. мед. наук, доц., зав. каф. педиатрии №1 ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: ole-pervishko@yandex.ru

Ардатская Мария Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ

Захарова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. врач РФ

Соболева Наталья Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., гл. педиатр Клиники «G8 Center»

Стинская Ульяна Александровна – студентка 6-го курса педиатрического фак-та ФГБОУ ВО КубГМУ

Бережная Ирина Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач-педиатр, гастроэнтеролог ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ»

Борзакова Светлана Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Дмитриева Диана Кирилловна – аспирант каф. педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО

✉**Olesya V. Pervishko** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Kuban State Medical University. ORCID: 0000-0003-1083-2807

Maria D. Ardatskaya – D. Sci. (Med.), Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation. ORCID: 0000-0001-8150-307X

Irina N. Zakharova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0003-4200-4598

Natalia G. Soboleva – D. Sci. (Med.), Prof., Clinic "G8 Center". ORCID: 0009-0004-9727-2543

Ulyana A. Stinskaya – Student, Kuban State Medical University. ORCID: 0009-0008-4638-4608

Irina V. Berezhnaya – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Health Care Department. ORCID: 0000-0002-2847-6268

Svetlana N. Borzakova – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Diana K. Dmitrieva – Graduate Student, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-1593-0732

https://doi.org/10.26442/26586630.2024.1.202778

REVIEW

The role of short-chain fatty acids in the formation of non-alcoholic fatty liver disease in children: A review

Olesya V. Pervishko✉[1], Maria D. Ardatskaya[2], Irina N. Zakharova[3], Natalia G. Soboleva[4], Ulyana A. Stinskaya[1], Irina V. Berezhnaya[3], Svetlana N. Borzakova[3], Diana K. Dmitrieva[3]

[1]Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;
[2]Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;
[3]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;
[4]Clinic "G8 Center", Krasnodar, Russia

Abstract

This review examines scientific publications that describe the main properties of microbiota metabolites and their participation in the pathogenetic connection of the intestinal-liver system in children with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Normal metabolism of short-chain fatty acids (SCFA) is one of the main conditions for maintaining microbiocinosis, eliminating the main pathological trigger factors. Changes in the qualitative and quantitative characteristics of SCFA can play a significant role in the development of complications in NAFLD. Studying the role of SCFAs in NAFLD in childhood will answer questions about their participation in the main links in the pathogenesis of metabolic and cardiovascular diseases, such as type 2 diabetes, dyslipidemia, hypertension and atherosclerosis. The data obtained are necessary for the development of personalized correction of the species composition of microorganisms and their metabolites at the initial stages of the disease before the development of significant fibrogenesis.

Keywords: short-chain fatty acids, non-alcoholic fatty liver disease, microbiota, children
For citation: Pervishko OV, Ardatskaya MD, Zakharova IN, Soboleva NG, Stinskaya UA, Berezhnaya IV, Borzakova SN, Dmitrieva DK. The role of short-chain fatty acids in the formation of non-alcoholic fatty liver disease in children: A review. Pediatrics. Consilium Medicum. 2024;1:76–81. DOI: 10.26442/26586630.2024.1.202778

значение для развития МАЖБП имеют «материнские» факторы (увеличение возраста беременной, индекса МТ и инсулинорезистентности), которые могут влиять на риск внутриутробной бактериальной транслокации из кишечника, нарушения баланса микробиоты, формирование синдрома повышенной проницаемости веществ, увеличение содержания желчных кислот [6]. В постнатальном периоде такие факторы, как срок гестации, способ родоразрешения, вид вскармливания, оказывают влияние на разнообразие микробиоты кишечника новорожденного и младенца. Низкие и высокие массо-ростовые показатели ребенка при рождении, не соответствующие сроку гестации, увеличивают риск развития стеатоза и усугубляют степень его тяжести [7].

Способ вскармливания после рождения является главным фактором, под влиянием которого формируется микробное разнообразие в кишечнике. В частности, при естественном вскармливании отмечается большее видовое разнообразие микроорганизмов в кишечнике ребенка, что может снизить риск развития избыточной МТ и МАЖБП в будущем [6]. Формирование сходной с взрослым типом микробиоты, отличающейся постоянством видов микроорганизмов в кишечнике, происходит у ребенка к 3-летнему возрасту.

Неправильные пищевые привычки, например употребление пищи с высоким содержанием жиров и сахара, способствуют развитию низкой чувствительности к инсулину, появлению нарушений липидного обмена и дислипидемии. Данный дисбаланс приводит к развитию МАЖБП и сахарного диабета 2-го типа в результате накопления липидов в печеночной ткани [8, 9]. Приведенные нарушения связаны с изменениями микробиоты кишечника и дисфункцией филометаболического ядра микробиоты [10]. Система гомеостаза кишечника поддерживается не только разнообразием микробного пейзажа, но и механизмами толерантности к множеству микробных иммуногенов благодаря сложным взаимодействиям через систему опосредованных микробных метаболитов, таких как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) [11].

Бактерии кишечника продуцируют уксусную, пропионовую и масляную КЦЖК, а также их соли: ацетат (С2), пропионат (С3) и бутират (С4) [10]. Микробный пейзаж, его количественный состав определяют видовые спектры КЦЖК[1] [10]. Суточные колебания и изменения концентраций данных кислот можно выявить в различных отделах желудочно-кишечного тракта. Экспериментально доказано, что для определения КЦЖК оптимально использовать газожидкостную хроматографию (ГЖХ). Приведенный метод прост для воспроизведения, позволяет быстро получить результаты, обладает высокой чувствительностью и специфичностью [11–13].

Определено, что в кале условно здорового взрослого человека среднее содержание КЦЖК имеет следующие количественные характеристики: С2:С3:С4=5,88:1,8:1,75 мг/г (при пропорции 60:20:20 соответственно), тогда как их колебания провоцируют каскад воспалительных реакций [3, 4, 10, 13]. Тонкие механизмы регуляции обеспечивают состояние гомеостаза и сохраняют межклеточное взаимодействие благодаря метаболитам микробиоты (рис. 1). Их изучение, чаще в экспериментальных условиях, позволяет ответить на вопросы о численном составе микроорганизмов, их участии в биосинтетических процессах клеток.

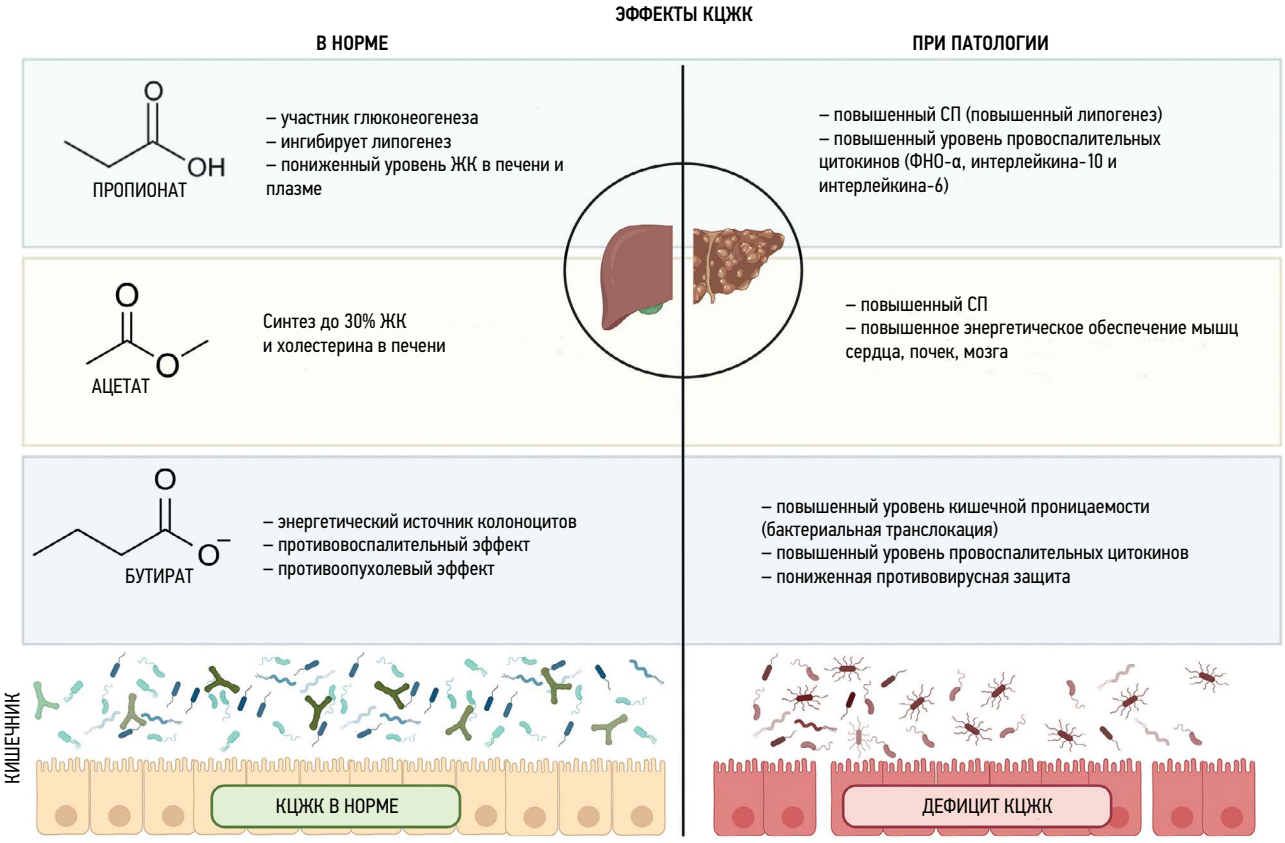
Одной из главных ролей КЦЖК является поддержание барьерной функции (БФ), в частности за счет влияния бутирата и ацетата на активность продукции слизи бокаловидными клетками. При этом имеются работы о влиянии бутирата на плотность эпителиальных клеток (ЭК) и повышении проницаемости под действием липополисахаридного комплекса [14]. Известно, что иммуномодулирующее действие бутирата способствует целостности эпителия кишечника за счет повышения активности экспрессии антимикробных пептидов ЭК, сборки иммунных медиаторов, цитокинов (интерлейкина [ИЛ]-18) [15]. Многие клетки иммунной системы используют КЦЖК, в частности бутират, как энергетический запас для Т-лимфоцитов, участвуя в образовании регуляторных клеток [16]. Бутират снижает

[1] Патент 2220755 РФ «Способ разделения смеси жирных кислот фракции С2–С6 методом газожидкостной хроматографии». М.Д. Ардатская, Н.С. Иконников, О.Н. Минушкин; заявитель и патентообладатель – ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ. №2002119447; заявл. 23.07.2002; опубл. 10.01.2004.

https://doi.org/10.26442/26586630.2024.1.202778

Рис. 1. Основные эффекты КЦЖК в норме и при заболеваниях печени.

Fig. 1. Main effects of short-chain fatty acids in normal and liver disease.



Примечание. Здесь и на рис. 2: иллюстративный материал создан при помощи BioRender.com. ФНО-α – фактор некроза опухоли α.

уровень кислотности просвета кишечника, необходимого для всасывания питательных веществ, и предотвращает колонизацию толстой кишки ребенка первого года жизни патогенными бактериями и их ассоциациями [17].

Основное свойство бутирата – влияние на энергетический обмен в митохондриях колоноцитов, при этом имеет значение его уровень. При выраженном увеличении наблюдается токсический эффект по отношению к таким митохондриям. Его оптимальный уровень может усиливать активность фермента протеинкиназы, стимулируя митохондриогенез [18].

В ряде научных работ отмечается антипролиферативный эффект пропионата наравне с бутиратом в профилактике канцерогенеза в толстой кишке [19]. Свойства пропионовой кислоты (ПК) касаются и антилипидогенного эффекта за счет уменьшения уровня всасывания холестерина в кишечнике. По данным исследования A. Haghikia и соавт. [20], ПК нормализует регуляторную активность Т-клеток и уровень ИЛ-10, активизирует регуляторные Т-клетки [21], оказывая влияние на экспрессию белка NPC1L1 и плотность мембран, снижая абсорбцию уровня холестерина.

Совместная работа ПК и уксусной кислоты направлена на переключение наивных Т-лимфоцитов в сторону Т-хелперов 17 за счет стимуляции ИЛ-12 [22]. Влияние на иммунные механизмы нейтрофильных гранулоцитов через рецептор свободных ЖК 2 (FFAR2) осуществляется влиянием ацетата, повышая их функциональную активность [23]. Ацетат на фоне применения пробиотиков влияет на ЭК кишечника, повышая их антибактериальную защиту. Являясь субстратом для синтеза жира в гепатоцитах, ацетат может приводить к накоплению липидов, играя, соответственно, важную роль у пациентов с МАЖБП.

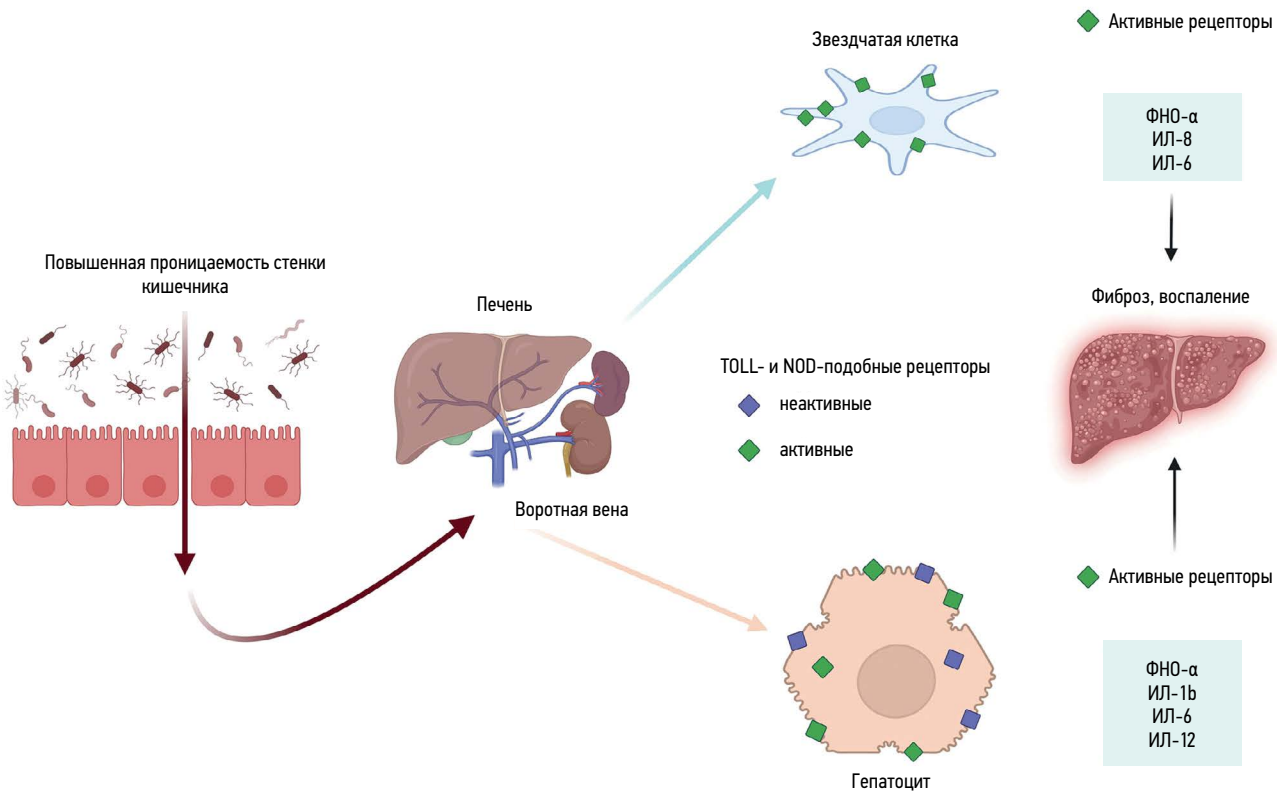
Хрупкая система биоразнообразия микроорганизмов может быть нарушена качественными и количественными сдвигами микробных сообществ, обусловливая изменения уровней КЦЖК. Данные факторы напрямую влияют на липидный и углеводный обмен, нарушая энергетические процессы и БФ в кишечнике, запуская каскад воспалительных реакций [7, 10, 22], изменяя контроль над гликемией за счет продукции гормонов инкретинового ряда (глюкозоподобного пептида-1, глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, пептида тирозин-тирозина) [7, 10, 24].

Важными ПГМ развития и прогрессирования МАЖБП являются кишечная проницаемость, бактериальная транслокация и изменение биоразнообразия [25].

Анализируя данные 115 взрослых пациентов с МАЖБП, определено, что по результатам водородного дыхательного теста с глюкозой у 46% выявлен синдром избыточного бактериального роста, который может активировать оксидазный стресс и способствовать развитию неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) [10, 26]. Длительное влияние нарушенного микробиоценоза приводит к изменению качественных и количественных показателей бутирата и пропионата в кале, способствуя метаболическим нарушениям, стеатогепатиту, гипертонии, а также повышает кардиваскулярные риски. В то же время высокие концентрации данных кислот в сыворотке крови улучшают клинико-лабораторные показатели [27].

Рис. 2. Схематическое изображение активации TOLL- и NOD-подобных рецепторов клеток печени под действием триггерных факторов из кишечника.

Fig. 2. Schematic representation of activation of TOLL- and NOD-like receptors of liver cells under the action of intestine trigger factors.



Для пациентов с МАЖБП характерны снижение абсолютных концентраций кислот (0,162 мг/г при норме 0,195 мг/г) и доли ПК, повышение доли масляной кислоты и суммарного относительного содержания изокапроновой и капроновой кислот. Данные изменения прогрессировали с увеличением тяжести заболевания [10, 13]. Полученные низкие уровни ПК в сыворотке крови связаны, вероятно, с усиленной утилизацией при синтезе холестерина гепатоцитами.

По данным научных исследований [10, 26, 27], увеличение доли масляной кислоты, повышение концентрации изокапроновой и капроновой кислот в сыворотке крови НАЖБП обусловлены повышением уровня триглицеридов, участием в синтезе длинноцепочечных ЖК нейтральных жиров. Прогрессирование заболевания до стадии НАСГ и ЦП может изменять сывороточные уровни КЦЖК в сторону увеличения, что, вероятно, может быть объяснено функциональным состоянием гепатоцитов.

Согласно современным данным истинная частота МАЖБП среди детского населения неизвестна, клиническая картина разнообразна. Заболевание с первичным дебютом в ДВ представляет собой агрессивный тип МАЖБП, который со временем развивается у взрослых пациентов [28]. В ДВ у пациентов с МАЖБП имело место снижение α-разнообразия, однако метаболический потенциал оставался примерно на уровне нормальных значений [29].

Исследование образцов фекалий в группе 97 детей с избыточным весом и 26 с нормальным весом в возрасте 6–10 лет выявило разную активность фекальных ферментов и разный профиль ЖК [30]. Определено, что дети с избыточной МТ имели более низкие концентрации молочной кислоты, ацетата и бутирата по сравнению с теми, у кого была нормальная МТ. Данные изменения могут быть связаны с низким микробным разнообразием по сравнению с группой здоровых пациентов. Кроме того, выявлены гендерные различия в профилях ЖК. У детей мужского пола обычно отмечалась более высокая средняя концентрация α-глюкозидазы и β-глюкозидазы, что, однако, мало влияло на их активность [31].

Уровень ацетата в периферической крови подростков с ожирением был ниже, чем у худых пациентов [32], при этом он отрицательно коррелировал с уровнем инсулина натощак [33].

Дети с избыточной МТ имеют низкие концентрации ацетата в фекалиях [34], что может быть нормализовано введением в комплекс лечения бактерий, которые усиливают продукцию. По данным C. Orsso и соавт. [35], у детей с ожирением концентрация пропионата в сыворотке крови связана с индексом МТ, а также у них увеличивается доля ПК в фекалиях, что согласуется с данными пациентов взрослой возрастной группы.

У детей с МАЖБП имеет место снижение доли бутирата в фекалиях [36], что способствует повышению воспалительных медиаторов, миграции макрофагов, высвобождению оксида азота нейтрофилами, это приводит к повышению кишечной проницаемости [37].

Одним из ПГМ в развитии МАЖБП является развитие синдрома повышенной проницаемости, способствующего транслокации бактерий, вирусов, метаболитов, а в итоге – хроническому воспалению. В печеночной ткани они активизируют иммунные клетки Купфера, клетки Ито, тканевые макрофаги, вызывая воспаление и повышая фиброобразование (рис. 2).

https://doi.org/10.26442/26586630.2024.1.202778

Доказано, что бутират ингибирует активность синтеза коллагена в звездчатых клетках печени, обладая антифибротическим действием при НАСГ, связанном с ожирением [38].

Экспериментально на мышиной модели с МАЖБП доказано, что бутират увеличивает экспрессию ZO-1 в слизистой оболочке кишечника, предотвращая миграцию энтеротоксинов в печень, снижает воспаление гепатоцитов [39].

Развитие осложнений при НАСГ, по данным исследований [37], может быть обусловлено уровнем бактериального эндотоксина в сыворотке крови, в частности данные изменения выявили у 19,13% взрослых пациентов с различными стадиями МАЖБП. Прогрессирование МАЖБП с тяжестью процесса до ЦП определяло максимальное достоверное повышение уровня энтеротоксина [10], следовательно, его повышение говорит о нарушении БФ и может служить маркером для определения осложнений.

Возможно, изучение КЦЖК в сыворотке крови и в кале с помощью ГЖХ поможет разобраться в ПГМ развития МАЖБП в ДВ с учетом возрастных особенностей. Использование ГЖХ у взрослых с МАЖБП позволяет быстро и точно оценить состояние индигенной микрофлоры кишечника, по количественному и качественному составу КЦЖК, а также их локальное и системное метаболическое значение [9, 23]. Приведенный метод имеет перспективы в диагностике течения МАЖБП, позволяет ответить на вопросы формирования осложнений, предотвращения необратимой терминальной стадии заболевания печени в любых возрастных группах пациентов.

Современные научные данные говорят о низком микробном разнообразии и, следовательно, об изменении концентрации и долей КЦЖК в кале. В будущих исследованиях пациентов ДВ нужно учитывать большую сеть взаимодействий между микробиотой кишечника, половыми различиями, массо-ростовыми показателями, возрастными аспектами, национальными особенностями, окружающей средой.

Подводя итоги, следует подчеркнуть, что темпы распространения МАЖБП среди детского населения во всем мире очень высоки. Современные тенденции требуют поиска надежных маркеров прогрессирования заболевания для раннего выявления в группах высокого риска. Микробиота кишечника и ее метаболиты являются объектом дальнейших исследований, а их результаты могут быть положены в основу разработки лечения и профилактики МАЖБП у детей.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

Informed consent for publication. The authors obtained the written consent of the patients' legal representatives for the analysis and publication of medical data and photographs.

Литература / References

1. Васюкова О.В. Ожирение у детей и подростков: критерии диагноза. *Ожирение и метаболизм.* 2019;16(1):70-3 [Vasyukova OV. Obesity in children and adolescents: diagnosis criteria. *Obesity and Metabolism.* 2019;16(1):70-3 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet10170
2. Latest WHO data on child obesity shows that southern European countries have the highest rate of childhood obesity/доклад Dr Joao Breda 25 ECO. WHO/Europe | Nutrition – Latest data shows southern European countries have highest rate of childhood obesity. Available at: https://www.who.int/europe/news/item/24-05-2018-latest-data-shows-southern-european-countries-have-highest-rate-of-childhood-obesity. Accessed: 2023.
3. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328-57. DOI:10.1002/hep.29367
4. Ribeiro A, Igual-Perez MJ, Santos Silva E, Sokal EM. Childhood Fructoholism and Fructoholic Liver Disease. *Hepatol Commun.* 2019;3(1):44-51. DOI:10.1002/hep4.1291
5. Xanthakos SA. Nonalcoholic Steatohepatitis in Children. *Clin Liver Dis.* 2022;26(3):439-60. DOI:10.1016/j.cld.2022.05.001
6. Soderborg TK, Clark SE, Mulligan CE, et al. The gut microbiota in infants of obese mothers increases inflammation and susceptibility to NAFLD. *Nat Commun.* 2018;9(1):4462. DOI:10.1038/s41467-018-06929-0
7. Bugianesi E, Bizzarri C, Rosso C, et al. Low Birthweight Increases the Likelihood of Severe Steatosis in Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(8):1277-86. DOI:10.1038/ajg.2017.140
8. Moreno-Fernández S, Garcés-Rimón M, Vera G, et al. High Fat/High Glucose Diet Induces Metabolic Syndrome in an Experimental Rat Model. *Nutrients.* 2018;10(10). DOI:10.3390/nu10101502
9. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;185(1):4-52 [Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;1(1):4-52 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52
10. Ардатская М.Д. Пробиотики, пребиотики и метабиотики в клинической практике: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024 [Ardatskaia MD. Probiotiki, prebiotiki, i metabiotiki v klinicheskoi praktike: rukovodstvo dlia vrachei. Moscow: GEOTAR-Media, 2024 (in Russian)].
11. Kirundi J, Moghadamrad S, Urbaniak C. Microbiome-liver crosstalk: A multihit therapeutic target for liver disease. *World J Gastroenterol.* 2023;29(11):1651-68. DOI:10.3748/wjg.v29.i11.1651
12. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015;117(5):13-50 [Ardatskaya MD, Bel'mer SV, Dobritsa VP, et al. Colon dysbacteriosis (dysbiosis): modern state of the problem, comprehensive diagnosis and treatment correction. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya.* 2015;117(5):13-50 (in Russian)].

13. Ардатская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта. Автореф. дис... д-ра мед. наук. М. 2003 [Ardatskaia MD. Klinicheskoe znachenie korotkotsepochechnykh zhirnykh kislot pri patologii zheludochno-kishechnogo trakta. Avtorefer. dis. d-ra med. nauk. Moscow. 2003 (in Russian)].
14. Yan H, Ajuwon KM. Butyrate modifies intestinal barrier function in IPEC-J2 cells through a selective upregulation of tight junction proteins and activation of the Akt signaling pathway. *PLoS One.* 2017;12(6):e0179586. DOI:10.1371/journal.pone.0179586
15. Dupraz L, Magniez A, Rolhion N, et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids regulate IL-17 production by mouse and human intestinal γδ T cells. *Cell Rep.* 2021;36(1):109332. DOI:10.1016/j.celrep.2021.109332
16. Corrêa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, et al. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunology.* 2016;5(4):e73. DOI:10.1038/cti.2016.17
17. Булатова Е.М., Богданова Н.М., Лобанова Е.А., Габрусская Т.В. Кишечная микробиота: современные представления. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2009;87(3):104-9 [Bulatova EM, Bogdanova NM, Lobanova EA, Gabrusskaya TV. Intestinal microbiota: current views. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo.* 2009;87(3):104-9 (in Russian)].
18. Saint-Georges-Chaumet Y, Edeas M. Microbiota-mitochondria inter-talk: consequence for microbiota-host interaction. *Pathog Dis.* 2016;74(1):ftv096. DOI:10.1093/femspd/ftv096
19. Bishehsari F, Engen PA, Preite NZ, et al. Dietary Fiber Treatment Corrects the Composition of Gut Microbiota, Promotes SCFA Production, and Suppresses Colon Carcinogenesis. *Genes (Basel).* 2018;9(2). DOI:10.3390/genes9020102
20. Haghikia A, Zimmermann F, Schumann P, et al. Propionate attenuates atherosclerosis by immune-dependent regulation of intestinal cholesterol metabolism. *Eur Heart J.* 2022;43(6):518-33. DOI:10.1093/eurheartj/ehab644
21. Martins MJ, Ascensão A, Magalhães J, et al. Molecular Mechanisms of NAFLD in Metabolic Syndrome. *Biomed Res Int.* 2015;2015:621080. DOI:10.1155/2015/621080
22. Craven M, Egan CE, Dowd SE, et al. Inflammation drives dysbiosis and bacterial invasion in murine models of ileal Crohn's disease. *PLoS One.* 2012;7(7):e41594. DOI:10.1371/journal.pone.0041594
23. Fachi JL, Sécca C, Rodrigues PB, et al. Acetate coordinates neutrophil and ILC3 responses against C. difficile through FFAR2. *J Exp Med.* 2020;217(3). DOI:10.1084/jem.20190489
24. Ranjbar R, Vahdati SN, Tavakoli S, et al. Immunomodulatory roles of microbiota-derived short-chain fatty acids in bacterial infections. *Biomed Pharmacother.* 2021;141:111817. DOI:10.1016/j.biopha.2021.111817
25. Philips CA, Augustine P, Yerol PK, et al. Modulating the Intestinal Microbiota: Therapeutic Opportunities in Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2020;8(1):87-99. DOI:10.14218/JCTH.2019.00035
26. Ардатская М.Д., Гарушьян Г.В., Мойсак Р.П., Топчий Т.Б. 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):106-16 [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;(1):106-16 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-161-1-106-116
27. van der Hee B, Wells JM. Microbial Regulation of Host Physiology by Short-chain Fatty Acids. *Trends Microbiol.* 2021;29(8):700-12. DOI:10.1016/j.tim.2021.02.001
28. Cuda S, O'Hara V, Censani M, et al. Special considerations for the adolescent with obesity: An obesity medicine association (OMA) clinical practice statement (CPS) 2024. *Obes Pillars.* 2024;9:100096. DOI:10.1016/j.obpill.2023.100096
29. Manning P, Murphy P, Wang K, et al. Liver histology and diffusion-weighted MRI in children with nonalcoholic fatty liver disease: A MAGNET study. *J Magn Reson Imaging.* 2017;46(4):1149-58. DOI:10.1002/jmri.25663
30. Śliżewska K, Włodarczyk M, Sobczak M, et al. Comparison of the Activity of Fecal Enzymes and Concentration of SCFA in Healthy and Overweight Children. *Nutrients.* 2023;15(4):987. DOI:10.3390/nu15040987
31. Galuppo B, Cline G, Van Name M, et al. Colonic Fermentation and Acetate Production in Youth with and without Obesity. *J Nutr.* 2021;151(11):3292-8. DOI:10.1093/jn/nxab277
32. Mueller NT, Differding MK, Zhang M, et al. Metformin Affects Gut Microbiome Composition and Function and Circulating Short-Chain Fatty Acids: A Randomized Trial. *Diabetes Care.* 2021;44(7):1462-71. DOI:10.2337/dc20-2257
33. Zhou P, Li R, Liu K. The Neighborhood Food Environment and the Onset of Child-Hood Obesity: A Retrospective Time-Trend Study in a Mid-sized City in China. *Front Public Health.* 2021;9:688767. DOI:10.3389/fpubh.2021.688767
34. Goffredo M, Mass K, Parks EJ, et al. Role of Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids in Modulating Energy Harvest and Fat Partitioning in Youth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4367-76. DOI:10.1210/jc.2016-1797
35. Orsso CE, Peng Y, Deehan EC, et al. Composition and Functions of the Gut Microbiome in Pediatric Obesity: Relationships with Markers of Insulin Resistance. *Microorganisms.* 2021;9(7):1490. DOI:10.3390/microorganisms9071490
36. de la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Álvarez-Quintero R, et al. Higher Fecal Short-Chain Fatty Acid Levels Are Associated with Gut Microbiome Dysbiosis, Obesity, Hypertension and Cardiometabolic Disease Risk Factors. *Nutrients.* 2018;11(1):51. DOI:10.3390/nu11010051
37. Wong RJ, Ahmed A. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: Disparate associations among Asian populations. *World J Hepatol.* 2014;6(5):263-73. DOI:10.4254/wjh.v6.i5.263
38. Liu W, Luo X, Tang J, et al. A bridge for short-chain fatty acids to affect inflammatory bowel disease, type 1 diabetes, and non-alcoholic fatty liver disease positively: by changing gut barrier. *Eur J Nutr.* 2021;60(5):2317-30. DOI:10.1007/s00394-020-02431-w
39. Жирков И.И., Гордиенко А.В., Сердюков Д.Ю., Дорохов Г.Ю. Ключевые моменты этиопатогенеза неалкогольной жировой болезни печени. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2019;21(2):219-22 [Zhirkov II, Gordienko AV, Serdyukov DYu, Dorokhov GYu. Key points of etiopathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2019;21(2):219-22 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2024
Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.04.2024