

РОЛЬ ІНУЛІНУ У ЛІКУВАННІ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ТА ЗМІН МІКРОБІОМУ КИШКІВНИКА

Х. Б. Квіт¹, Н. В. Харченко²

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

² Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

Одним із механізмів, запропонованих для пояснення розвитку та прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), є бактеріальна транслокація та ендотоксемія, що, як вважають, можуть бути обумовлені дисбіозом та підвищеною кишковою проникністю. За рахунок змін мікробіому можна досягти як позитивного, так і зворотнього ефекту через вплив на різноманітні ланки патогенезу НАЖХП – від біохімічних показників до накопичення жиркових включень у печінці. Тому пошук препарату, який міг би ефективно впливати на причини формування стеатозу печінки, став ключовим серед досліджень останніх років.

Мета дослідження – вивчити склад мікробіому кишківника та біохімічні показники у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки до та після лікування інуліном. **Матеріал та методи.** До дизайну дослідження увійшли 93 пацієнти із НАЖХП, яким призначали 5 г Інуліну-Нео (екстракту Топінамбуру) двічі на день. Для підтвердження діагнозу НАЖХП проведено УЗД дослідження та еластографію печінки. Мікробіом кишківника до та після лікування визначався за допомогою методики ПЛР у реальному часі та включав визначення *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, а також якісне визначення *Candida Albicans*, *Candida glabrata* та *Candida krusei*. Тривалість лікування – 20 днів.

Результати. Показники до та після лікування продемонстрували зміни у мікробіомі кишківника на фоні вживання Інуліну (зростання *Actinobacteria*), покращення біохімічних показників (гамма-глутаміл транспептидази (ГГТП), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), С-реактивного білка (СРБ) високочутливого). Також встановлено кореляційний взаємозв'язок між зростанням рівня *Actinobacteria* на фоні лікування Інуліном та зменшенням кандидозу кишківника.

Висновок. Інулін може бути частиною терапії у пацієнтів із НАЖХП за рахунок позитивного впливу на біохімічні показники формування стеатозу та завдяки модуляції мікробіому кишківника, що впливає на зниження прозапальних маркерів та рівня ендотоксемії.

Ключові слова:

інулін, пребіотики, неалкогольна жирова хвороба печінки; мікробіом.

Клінічна та експериментальна патологія 2022. Т.21, №4 (82). С. 23-29.

DOI:10.24061/1727-4338.XXI.4.82.2022.04

E-mail: Akskris88@gmail.com

ROLE OF INULIN IN NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE TREATMENT AND CHANGES OF THE GUT MICROBIOME

K. B. Kvit¹, N. V. Kharchenko²

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Therapy № 1, Medical diagnostics, Hematology and Transfusiology, Lviv, Ukraine

² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Department of Gastroenterology, Dietology and Endoscopy, Kyiv, Ukraine

Bacterial translocation and endotoxemia due to dysbiosis and increased intestinal permeability have been proposed as the possible mechanism that provokes development and progression of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Microbiome variations could lead to positive and negative effect due to the impact on different links of the NAFLD pathogenesis – from biochemical markers to the fat accumulation in the liver. Therefore, looking for the therapy that could effectively influence on the liver steatosis prevention has become a topic research during recent years.

Objective – to study the gut microbiome composition and biochemical markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease before and after inulin treatment.

Materials and methods. The study design included 93 patients with NAFLD who were given 5 g of Inulin-Neo (Sunchoke extract) twice daily. NAFLD diagnosis was based on the ultrasound and liver elastography examination. The gut microbiome before and after treatment was determined by the real-time PCR methodology and included the *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* measurement, as well as the qualitative determination of *Candida albicans*, *Candida glabrata* and *Candida krusei*. The duration of treatment was 20 days.

Key words:

inulin, prebiotics, nonalcoholic fatty liver disease, microbiome.

Clinical and experimental pathology 2022. Vol.21, № 4 (82). P. 23-29.

Results. *There were Actinobacteria and Firmicutes growth in gut microbiome, improvement of biochemical indicators (gamma glutamyltransferase (GGT), triglycerides (TG), high density lipoproteins (HDL), high-sensitive CRP (hs-CRP)) after the Inulin treatment. Also, a negative correlational relationship was marked between the level of Actinobacteria and intestinal Candidosis after the Inulin therapy.*

Conclusions. *Inulin can be a part of therapy in patients with NAFLD due to its positive effect on the biochemical indicators of steatosis and by gut microbiome modulation, which affects the reduction of pro-inflammatory markers and the endotoxemia level.*

Вступ

Концепція пребіотиків виникла значно пізніше, ніж пробіотиків і вперше була запропонована Gibson та Roberfroid у 1995 р. Ключові аспекти ефектів пребіотиків полягають у тому, що вони не перетравлюються у шлунково-кишковому тракті та надають сприятливий вплив на стан здоров'я індивідуума за допомогою впливу на власну мікрофлору кишківника [1].

Пребіотики – некрохмальні полісахариди і олігосахариди, які живлять певну групу бактерій, стимулюють їх зростання і метаболічну активність. Існують різні визначення пребіотиків, проте більшість із них зосереджені на тому, що пребіотики – це речовини, що не всмоктуються та шляхом метаболізації мікроорганізмами мікробіоти модулюють склад та/або активність мікрофлори кишківника, а отже, надають суттєвий фізіологічний ефект на весь організм [2,3].

Найвідоміші пребіотики – це: олігофруктоза, інулін, галакто-олігосахариди, лактулоза, олігосахариди грудного молока.

Одним із найбільш вивчених пребіотиків є Інунлін – полімер D-фруктози (поліфруктозан), який неперетравлюється у верхньому відділі травного тракту й доходить до кишечника у практично незміненому вигляді, подібно клітковині, покращуючи його роботу [4]. У кишечнику він стає їжею для бактерій, що містяться там. Зокрема, біфідобактерії та *Lactobacillus species* продукують 2,1-фруктан-фруктаногідролаза-ензими, що можуть частково перетравлювати інулін. Проте найбільша кількість інуліну може досягнути товстого кишківника лише у разі вживання середньо- та довголанцюгового інуліну. Тому субстрат, з якого видобувається інулін, стає ключовим у підборі препаратів (Артишок, Топінамбур) [5,6].

Окрім пребіотичного ефекту (стимуляції росту корисних бактерій), цей пребіотик підвищує всмоктування кальцію у товстій кишці, впливає на метаболізм ліпідів, зменшуючи ризик розвитку атеросклерозу, знижує рівень тригліцеридів у крові, модулює секрецію інсуліну [7].

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – одне з найпоширеніших захворювань печінки у дорослих у сучасному світі. Воно тісно пов'язане з вісцеральним ожирінням, метаболічними розладами, інсулінорезистентністю, цукровим діабетом і розглядається як печінковий прояв метаболічного синдрому [8]. НАЖХП включає спектр захворювань, пов'язаних із наявністю накопичень жирових відкладень у більш ніж 5% гепатоцитів за відсутності вживання алкоголю, що перевищує гепатотоксичні дози.

НАЖХП має декілька стадій: стеатоз та неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), що, у свою чергу, може прогресувати до фіброзу, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми [9].

Для пояснення патогенезу та прогресування НАЖХП була запропонована теорія «двох ударів». «Перший удар» формується в результаті надходження підвищеної кількості вільних жирних кислот до печінки за сприяння інсулінорезистентності. Індукція «другого удару» стається за рахунок оксидативного стресу та дії прозапальних цитокінів, що призводить до розвитку запалення та НАСГ [10].

Проте віднедавна з'явилась і теорія «третього удару» – бактеріальна транслокація із кишківника та ендотоксемія, що, як вважають, може бути обумовлене дисбіозом та підвищеною кишковою проникністю. Окрім того, дедалі більше досліджень вказують на те, що НАЖХП у дорослих пацієнтів пов'язана і з наявністю синдрому надмірного бактерійного росту у кишківнику [11]. Зокрема, завдяки результатам, які вказують, що підвищена проникність провокується порушенням міжклітинних щільних з'єднань у кишечнику. Сучасні дослідження доводять, що аналогічні зміни наявні вже на ранніх стадіях НАЖХП. Проте, як відомо, досі існують пошуки додаткових факторів розвитку НАЖХП та механізмів впливу на кожну зі стадій прогресування захворювання. Наприклад, шляхом модуляції мікробіому та впливу на метаболічні фактори [12,13].

Дослідники припускають, що призначення інуліну здатне збільшити відносну чисельність бактерій, які продукують коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), що зменшує рівень прозапальних маркерів. β -зв'язок молекул фруктанів не розщеплюється α -глюкозидазами (ферментами) тонкої кишки, внаслідок чого вони досягають товстої кишки, де утилізуються мікроорганізмами. У результаті метаболізму інуліну мікрофлорою у товстій кишці утворюється ендогенна масляна кислота (бутират), і стимулюється зростання бутират-продукуючих бактерій, зокрема *Faecalibacterium prausnitzii* [14,15].

Бутират – це КЛЖК, яка має багато корисних властивостей, в т.ч. протизапальний ефект. Також, за даними деяких авторів, інулін може зменшувати ендотоксемію шляхом збільшення частки біфідобактерій та лактобактерій [16,17].

Відома роль інуліну і стосовно впливу на метаболічні маркери. Зокрема, прийом 16 г/день інуліну сприяв зниженню індексу маси тіла (ІМТ), систолічного артеріального тиску та показника гамма-глутаміл транспептидази (ГГТП) у сироватці крові [18,19]. Сукупна дія інуліну призводить до нормалізації кишкової мікрофлори та стану слизової оболонки

Клінічна та експериментальна патологія. 2022. Т.21, № 4 (82)

товстого кишечника та, як наслідок, зменшує продукцію ендотоксинів та їх циркуляцію у крові [20,21].

Саме тому було цікавим вивчити вплив інуліну на мікробіом у пацієнтів із наявною НАЖХП, оскільки модуляція проникності та складу мікрофлори кишечника, а також вплив на фактори ендотоксемії завдяки прийому пребіотика може стати одним із ключових механізмів профілактики та зупинки прогресування жирової інфільтрації печінки.

Мета роботи

Вивчити склад мікробіому кишечника та біохімічні показники у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки до та після лікування інуліном.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 93 пацієнти (чоловіків – 42, жінок – 51) із НАЖХП (середній вік $46,97 \pm 2,53$, ІМТ $27,43 \pm 0,74$) без тяжких супутніх захворювань на базі Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та Агенції «Трускавецькурорт».

Проведене біохімічне дослідження містило ліпідний профіль, С-реактивний білок високочутливий, аланінамінотрансферазу (АЛТ), аспартатамінотрансферазу (АСТ), ГГТП, білірубін (загальний, прямий та непрямий), аполіпопротеїн В, аполіпопротеїн А1.

Визначення мікробного складу на рівні головного мікробного типу проводили шляхом ідентифікації загальної бактеріальної ДНК, а ДНК Бактероїдів, Фірмікутів та Актінобактерій проводили за допомогою кількісної ПЛР у реальному часі (qRT-PCR), використовуючи ген-орієнтовані праймери.

Ультразвукове дослідження проведено всім пацієнтам. Критеріями наявності жирової інфільтрації було дифузне підвищення ехогенності паренхіми печінки, зменшення ослаблення печінки та співвідношення

між рівнем яскравості печінки та правої нирки, що розраховувалося для визначення гепато-ниркового індексу.

Для підтвердження та встановлення діагнозу неалкогольної жирової хвороби печінки застосовано опитувальники GAGE (93 пацієнти) та еластографію печінки (78 пацієнтів).

Призначено прийом препарату «Інулін-Нео» (екстракт топінамбуру у якому міститься 75% інуліну із довжиною молекулярного ланцюга – DP > 30-35), терміном на 20 днів у дозуванні 5 г двічі на день одразу після їжі. Протягом місяця до початку та під час лікування пацієнти не вживали препаратів, які могли б впливати на склад мікробіому кишечника (антибактерійні, пробіотичні, протикандидозні).

Статистичний аналіз проводили за допомогою Statistica 11.0. Статистичний аналіз незалежних змінних проводився з використанням t-критерію Стюдента (двостороннього) для непарних даних. Зв'язки між біохімічними параметрами, типами бактерій та іншими показниками в усій групі досліджували шляхом розрахунку коефіцієнтів кореляції моменту продукту Пірсона (r) на необроблених даних. Міжгрупові відмінності для нормально розподілених даних порівнювали за допомогою t-критерію незалежної вибірки з поправкою на тестування кількох параметрів. Статистично значущими вважалися відмінності з р-значеннями $\leq 0,05$.

Результати та їх обговорення

Згідно з результатами табл. 1, достовірно зниження після лікування відзначено між показниками ГГТП ($48,5 \pm 5,7$ порівняно з $25,5 \pm 4,87$ після лікування), СРБ високочутливим ($5,58 \pm 0,4$ та $3,160,23$ відповідно), рівнем тригліцеридів ($2,11 \pm 0,39$ до лікування, $1,7 \pm 0,17$ після лікування).

Таблиця 1

Загальноклінічні та біохімічні показники у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки до та після лікування Інуліном-Нео

Показник (норма)	До лікування (93)	Після лікування (93)	p
ІМТ, кг/м ²	$26,15 \pm 0,67$	$24,2 \pm 1,21$	$\geq 0,05$
Глюкоза крові, ммоль/л	$5,2 \pm 0,25$	$4,9 \pm 0,14$	$\geq 0,05$
Аполіпопротеїн В, г/л (0,66-1,33 чоловіки, 0,6-1,17 жінки)	$1,16 \pm 0,08$	$1,14 \pm 0,06$	$\geq 0,05$
Аполіпопротеїн А1, г/л (1,04-2,02 чоловіки, 1,08-2,25 жінки)	$1,47 \pm 0,09$	$1,7 \pm 0,12$	$\geq 0,05$
Загальний білірубін, ммоль/л (<21)	$14,5 \pm 1,32$	$14,19 \pm 1,15$	$\geq 0,05$
Прямий білірубін, ммоль/л (<5)	$3,2 \pm 0,31$	$2,65 \pm 0,31$	$\geq 0,05$
Непрямий білірубін, ммоль/л (<75% від загального)	$10,4 \pm 1,28$	$8,4 \pm 1,16$	$\geq 0,05$
АСТ, МО/л (<40)	$32,6 \pm 3,5$	$26,7 \pm 1,9$	$\geq 0,05$
АЛТ, МО/л (<41)	$38,1 \pm 4,5$	$32,3 \pm 1,8$	$\geq 0,05$
АСТ/АЛТ (0,91-1,75)	$0,86 \pm 0,08$	$0,82 \pm 0,08$	$\geq 0,05$
ГГТП, МО/л (<55 чоловіки, <38 жінки)	$48,5 \pm 5,7$	$25,5 \pm 4,87$	$\leq 0,05$
СРБ високочутливий, мг/л (<5)	$5,58 \pm 0,4$	$3,16 \pm 0,23$	$\leq 0,05$
Загальний холестерин, ммоль/л (<5,2)	$5,3 \pm 0,26$	$4,45 \pm 0,13$	$\geq 0,05$
Тригліцериди, ммоль/л (<1,7)	$2,11 \pm 0,39$	$1,70,17$	$\leq 0,05$
ЛПНЩ, ммоль/л (<2,59)	$4,03 \pm 0,23$	$2,34 \pm 0,08$	0,05
ЛПДНЩ, ммоль/л (<0,26-1,0)	$0,94 \pm 0,13$	$0,58 \pm 0,07$	$\geq 0,05$
ЛПВЩ, ммоль/л ($\geq 1,56$)	$1,4 \pm 0,08$	$1,56 \pm 0,08$	$\leq 0,05$

Також зафіксована значуща різниця між рівнем ЛПВЩ до ($1,4 \pm 0,08$) та після лікування ($1,56 \pm 0,08$).

Ці показники входять до маркерів, що впливають на розвиток та прогресування неалкогольної жирової

хвороби печінки, отже, достовірні їх зміни після лікування Інуліном можуть означати позитивний вплив пребіотика на показники ліпідного обміну. Також зниження показника С-реактивного білка

високочутливого з $3,16 \pm 0,23$ після лікування на противагу $5,58 \pm 0,4$ до вказує на зменшення ендотоксемії. Водночас зафіксовано позитивний вплив Інуліну на рівень ЛПВЩ, який входить до показників метаболічного синдрому, що також дає

змогу відзначити тенденцію до зниження факторів ризику жирової інфільтрації печінки.

Було цікаво проаналізувати склад мікробіому кишківника на фоні лікування Інуліном та до початку терапії (табл. 2).

Таблиця 2

Склад мікробіому кишківника до та після лікування Інуліном-Нео

	До лікування (93)	Після лікування (93)	p
Bacteroidetes (%)	51.6 ± 2.36	45.9 ± 1.13	$\geq 0,05$
Firmicutes (%)	28.41 ± 2.54	39.6 ± 1.73	$\leq 0,05$
Actinobacteria (%)	6.38 ± 2.41	10.98 ± 4.1	$\leq 0,05$
Firmicutes/Bacteroidetes ratio	1.621.23	1.29±0.5	$\geq 0,05$

На фоні лікування Інуліном відзначено достовірне підвищення рівня бактерій Firmicutes та Actinobacteria. Важливо зазначити, що до типу Firmicutes відносяться Лактобактерії, які, за даними досліджень, здатні метаболізувати Інулін та впливати на зменшення ендотоксемії. А до типу Actinobacteria належать Біфідобактерії, однією з функцій яких є вироблення КЛЖК, здатних впливати позитивно на зменшення підвищеної проникності стінки кишківника, а також зменшувати біохімічні показники, які характеризують розвиток НАЖХП.

До аналізу стану мікробіому кишківника, окрім Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Firmicutes/Bacteroidetes ratio входять показники наявності кандидозу (якісне визначення Candida Albicans, якісне визначення Candida glabrata, якісне визначення Candida krusei). Наявність кандидозу у доволі високому відсотковому співвідношенні зафіксовано в аналізі на мікробіом у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки до лікування.

Однією із важливих умов дизайну дослідження було виключення препаратів, що можуть впливати на склад мікробіому кишківника. Тому пацієнти не приймали протигрибкових препаратів. Проте після лікування Інуліном-Нео відзначено суттєве зменшення наявності Candida (рис. 1).

якісного визначення. Після 20-денного прийому Інуліну Нео показник суттєво знизився. Зокрема, у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки відсоток Candida зменшився з 57% до 27%.

Такий результат не був очікуваним, тому проведено дослідження кореляційних взаємозв'язків, які могли сприяти такому суттєвому зменшенню відсотка кандидозу у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки. Результат продемонстрований на рисунках 2 та 3.

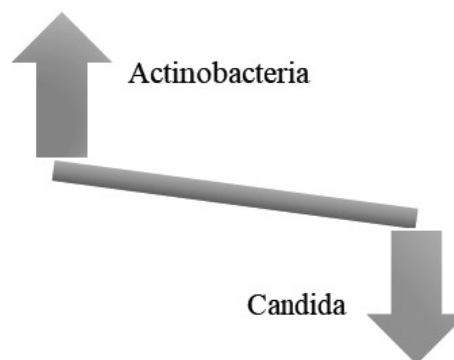


Рис. 2. Кореляційний взаємозв'язок між Actinobacteria та Candida у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки після лікування Інуліном-Нео.

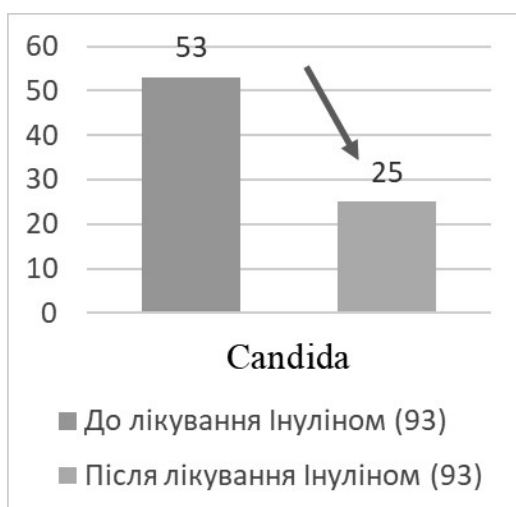


Рис. 1. Наявність кандидозу у мікробіомі кишківника до та після лікування Інуліном-Нео.

До лікування у 53 пацієнтів із 93 обстежених зафіксовано наявність одного або декількох видів кандидозу у кишківнику завдяки ПЛР методичі

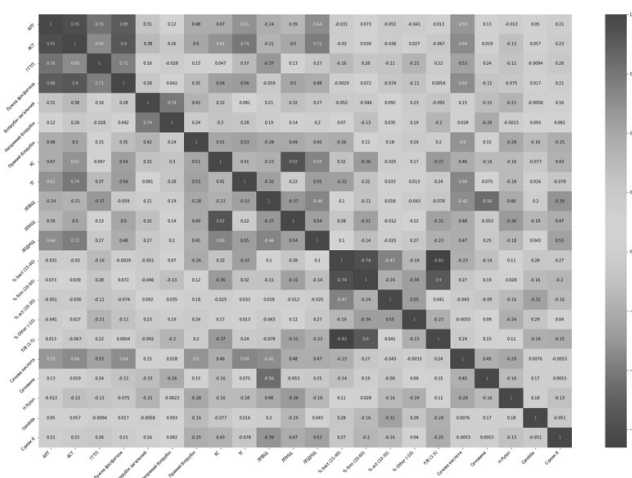


Рис. 3. Кореляційні взаємозв'язки між показниками мікробіому кишківника та біохімічними маркерами у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки після лікування Інуліном Нео.

Зворотня кореляція середньої сили ($r = -0,31$) між рівнем *Actinobacteria* та кандидозом кишківника була відзначена у пацієнтів із НАЖХП на фоні лікування Інуліном-Нео, що можна інтерпретувати як безпосередній вплив зростання кількості *Actinobacteria* на зменшення або зникнення *Candida* у цих пацієнтів. Цікаво та важливо зазначити, що такої кореляції не спостерігалось у вибірці пацієнтів до лікування.

Висновки

1. Прийом Інуліну-Нео стимулює ріст *Actinobacteria* та *Firmicutes*; зростання *Actinobacteria* на фоні прийому Інуліну-Нео сприяє зменшенню/зникненню кандидозу кишківника.

2. Терапія Інуліном-Нео знижує рівні таких біохімічних показників як ГГТП, тригліцериди та підвищує показник ЛПВЩ у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки, зменшує рівень прозапального маркера С-реактивного білка високочутливого.

3. Інулін-Нео може бути частиною терапії у пацієнтів із НАЖХП за рахунок позитивного впливу на біохімічні показники розвитку стеатозу та завдяки модуляції мікробіому кишківника, що впливає на зниження прозапальних маркерів та рівня ендотоксемії.

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати засвідчують про необхідність відстежування складу мікробіому у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки, а також про розгляд можливого включення до терапії НАЖХП препаратів пребіотичного типу, зокрема середньо- або довголанцюгового інуліну (Інулін-Нео) як одного із важливих факторів, що може зменшувати прозапальні та метаболічні порушення, а також позитивно впливати на якісний склад мікробіому кишківника.

Список літератури

- Hiel S, Gianfrancesco MA, Rodriguez J, Portheault D, Leyrolle Q, Bindels LB, et al. Link between gut microbiota and health outcomes in inulin – treated obese patients: Lessons from the Food4Gut multicenter randomized placebo-controlled trial. *Clin Nutrition*. 2020;39(12):3618-28. doi: 10.1016/j.clnu.2020.04.005
- Zhang YJ, Li S, Gan RY, Zhou T, Xu DP, Li HB. Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *Int J Mol Sci*. 2015;16(4):7493-519. doi: 10.3390/ijms16047493
- Massey VL, Stocke KS, Schmidt RH, Tan M, Ajami N, Neal RE, et al. Oligofructose protects against arsenic-induced liver injury in a model of environment/obesity interaction. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2015;284(3):304-14. doi: 10.1016/j.taap.2015.02.022
- Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, Bonekamp S, Kamel I, Gullar E, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol*. 2013;178(1):38-45. doi: 10.1093/aje/kws448
- Ertle J, Dechene A, Sowa JP, Penndorf V, Herzer K, Kaiser G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer*. 2011;128(10):2436-43. doi: 10.1002/ijc.25797
- Delarue J, Lalles JP. Nonalcoholic fatty liver disease: Roles of the gut and the liver and metabolic modulation by some dietary factors and especially long-chain n-3 PUFA. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60(1):147-59. doi: 10.1002/mnfr.201500346
- Bibbo S, Ianiro G, Dore MP, Simonelli C, Newton EE, Cammarota G. Gut microbiota as a driver of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2018[cited 2022 Dec 06];2018:9321643. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5833468/pdf/MI2018-9321643.pdf> doi: 10.1155/2018/9321643
- Nobili V, Putignani L, Mosca A, Chierico FD, Vernocchi P, Alisi A, et al. Bifidobacteria and Lactobacilli in the gut microbiome of children with non- alcoholic fatty liver disease: Which strains act as health players? *Arch Med Sci*. 2018;14(1):81-7. doi: 10.5114/aoms.2016.62150
- Matsushita N, Osaka T, Haruta I, Ueshiba H, Yanagisawa N, Omori-Miyake M, et al. Effect of lipopolysaccharide on the progression of non- alcoholic fatty liver disease in high caloric diet-fed mice. *Scand J Immunol*. 2016;83(2):109-18. doi: 10.1111/sji.12397
- Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*. 2016;63(3):764-75. doi: 10.1002/hep.28356
- 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;25(2):159-65. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.252.iwg
- Hong M, Kim SW, Han SH, Kim DJ, Suk KT, Kim YS, et al. Probiotics (*Lactobacillus rhamnosus* R0011 and *acidophilus* R0052) reduce the expression of toll-like receptor 4 in mice with alcoholic liver disease. *PLoS One* [Internet]. 2015[cited 2022 Dec 02];10(2): e0117451. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4333821/pdf/pone.0117451.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0117451
- Chen P, Torralba M, Tan J, Embree M, Zengler K, Starkel P, et al. Supplementation of saturated long-chain fatty acids maintains intestinal eubiosis and reduces ethanol-induced liver injury in mice. *Gastroenterology*. 2015;148(1):203-14. doi: 10.1053/j.gastro.2014.09.014
- Kuntzen C, Schwabe RF. Gut microbiota and Toll-like receptors set the stage for cytokine- mediated failure of antibacterial responses in the fibrotic liver. *Gut*. 2017;66:396-8. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312486
- Ramirez-Farias C, Slezak K, Fuller Z, Duncan A, Holtrop G, Louis P. Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of *Bifidobacterium adolescentis* and *Faecalibacterium prausnitzii*. *British J Nutr*. 2008;101(4):541-50. doi: 10.1017/S0007114508019880
- Miura K, Ohnishi H. Role of gut microbiota and Toll-like receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7381-91. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7381
- Frasinariu OE, Ceccarelli S, Alisi A, Moraru E, Nobili V. Gut-liver axis and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: An input for novel therapies. *Dig Liver Dis*. 2013;45(7):543-51. doi: 10.1016/j.dld.2012.11.010
- Le Bastard Q, Chapelet G, Javaudin F, Lepelletier D, Batard E, Montassier E. The effects of inulin on gut microbial composition: a systematic review of evidence from human studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(3):403-13. doi: 10.1007/s10096-019-03721-w
- Vandeputte D, Falony G, Vieira-Silva S, Wang J, Sailer M. Prebiotic inulin-type fructans induce specific changes in the human gut microbiota. *Gut*. 2017;66(11):1968-74. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313271

20. Tawfik MM, Xie H, Zhao C, Shao P, Farag MA. Inulin fructans in diet: Role in gut homeostasis, immunity, health outcomes and potential therapeutics. *Int J Biol Macromol.* 2022;208:948-61. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.03.218
21. Li LL, Wang YT, Zhu LM, Liu ZY, Ye CQ, Qin S. Inulin with different degrees of polymerization protects against diet-induced endotoxemia and inflammation in association with gut microbiota regulation in mice. *Sci Rep.* 2020;10(1):978. doi: 10.1038/s41598-020-58048-w
- References**
- Hiel S, Gianfrancesco MA, Rodriguez J, Porthault D, Leyrolle Q, Bindels LB, et al. Link between gut microbiota and health outcomes in inulin – treated obese patients: Lessons from the Food4Gut multicenter randomized placebo-controlled trial. *Clin Nutrition.* 2020;39(12):3618-28. doi: 10.1016/j.clnu.2020.04.005
 - Zhang YJ, Li S, Gan RY, Zhou T, Xu DP, Li HB. Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *Int J Mol Sci.* 2015;16(4):7493-519. doi: 10.3390/ijms16047493
 - Massey VL, Stocke KS, Schmidt RH, Tan M, Ajami N, Neal RE, et al. Oligofructose protects against arsenic-induced liver injury in a model of environment/obesity interaction. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2015;284(3):304-14. doi: 10.1016/j.taap.2015.02.022
 - Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, Bonekamp S, Kamel I, Guallar E, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol.* 2013;178(1):38-45. doi: 10.1093/aje/kws448
 - Ertle J, Dechene A, Sowa JP, Penndorf V, Herzer K, Kaiser G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer.* 2011;128(10):2436-43. doi: 10.1002/ijc.25797
 - Delarue J, Lalles JP. Nonalcoholic fatty liver disease: Roles of the gut and the liver and metabolic modulation by some dietary factors and especially long-chain n-3 PUFA. *Mol Nutr Food Res.* 2016;60(1):147-59. doi: 10.1002/mnfr.201500346
 - Bibbo S, Ianiro G, Dore MP, Simonelli C, Newton EE, Cammarota G. Gut microbiota as a driver of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2018[cited 2022 Dec 06];2018:9321643. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5833468/pdf/MI2018-9321643.pdf> doi: 10.1155/2018/9321643
 - Nobili V, Putignani L, Mosca A, Chierico FD, Vernocchi P, Alisi A, et al. Bifidobacteria and Lactobacilli in the gut microbiome of children with non-alcoholic fatty liver disease: Which strains act as health players? *Arch Med Sci.* 2018;14(1):81-7. doi: 10.5114/aoms.2016.62150
 - Matsushita N, Osaka T, Haruta I, Ueshiba H, Yanagisawa N, Omori-Miyake M, et al. Effect of lipopolysaccharide on the progression of non-alcoholic fatty liver disease in high caloric diet-fed mice. *Scand J Immunol.* 2016;83(2):109-18. doi: 10.1111/sji.12397
 - Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology.* 2016;63(3):764-75. doi: 10.1002/hep.28356
 - 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;25(2):159-65. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.252.iwg
 - Hong M, Kim SW, Han SH, Kim DJ, Suk KT, Kim YS, et al. Probiotics (*Lactobacillus rhamnosus* R0011 and *acidophilus* R0052) reduce the expression of toll-like receptor 4 in mice with alcoholic liver disease. *PLoS One* [Internet]. 2015[cited 2022 Dec 02];10(2): e0117451. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4333821/pdf/pone.0117451.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0117451
 - Chen P, Torralba M, Tan J, Embree M, Zengler K, Starkel P, et al. Supplementation of saturated long-chain fatty acids maintains intestinal eubiosis and reduces ethanol-induced liver injury in mice. *Gastroenterology.* 2015;148(1):203-14. doi: 10.1053/j.gastro.2014.09.014
 - Kuntzen C, Schwabe RF. Gut microbiota and Toll-like receptors set the stage for cytokine-mediated failure of antibacterial responses in the fibrotic liver. *Gut.* 2017;66:396-8. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312486
 - Ramirez-Farias C, Slezak K, Fuller Z, Duncan A, Holtrop G, Louis P. Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of *Bifidobacterium adolescentis* and *Faecalibacterium prausnitzii*. *British J Nutr.* 2008;101(4):541-50. doi: 10.1017/S0007114508019880
 - Miura K, Ohnishi H. Role of gut microbiota and Toll-like receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(23):7381-91. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7381
 - Frasinariu OE, Ceccarelli S, Alisi A, Moraru E, Nobili V. Gut-liver axis and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: An input for novel therapies. *Dig Liver Dis.* 2013;45(7):543-51. doi: 10.1016/j.dld.2012.11.010
 - Le Bastard Q, Chapelet G, Javaudin F, Lepelletier D, Batard E, Montassier E. The effects of inulin on gut microbial composition: a systematic review of evidence from human studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(3):403-13. doi: 10.1007/s10096-019-03721-w
 - Vandeputte D, Falony G, Vieira-Silva S, Wang J, Sailer M. Prebiotic inulin-type fructans induce specific changes in the human gut microbiota. *Gut.* 2017;66(11):1968-74. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313271
 - Tawfik MM, Xie H, Zhao C, Shao P, Farag MA. Inulin fructans in diet: Role in gut homeostasis, immunity, health outcomes and potential therapeutics. *Int J Biol Macromol.* 2022;208:948-61. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.03.218
 - Li LL, Wang YT, Zhu LM, Liu ZY, Ye CQ, Qin S. Inulin with different degrees of polymerization protects against diet-induced endotoxemia and inflammation in association with gut microbiota regulation in mice. *Sci Rep.* 2020;10(1):978. doi: 10.1038/s41598-020-58048-w

Відомості про авторів:

Квіт Х. Б. – к.мед.н., доцент кафедри терапії № 1, медичної діагностики, гематології та трансфузіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна.

E-mail: Akskris88@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0003-1394-9429>

Харченко Н. В. – д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.

E-mail: gastro_endo@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6683-3748>

Information about authors:

Kvit K. – Ph.D, Department of Therapy № 1, Medical Diagnostics, Hematology and Transfusiology, Faculty Postgraduate Teaching, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

E-mail: Akskris88@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0003-1394-9429>

Kharchenko N. – Professor, MD, DSc, PhD, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Ukraine, Head of Chair of Gastroenterology, Dietology and Endoscopy Department Shupyk National Healthcare University of Ukraine.

E-mail: gastro_endo@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6683-3748>

Стаття надійшла до редакції 28.10.2022

© X. B. Квіт, Н. В. Харченко

