

В.А. Ахмедов, А.С. Исаева

ДИЕТОТЕРАПИЯ
И РАЦИОНАЛЬНЫЕ
ФИЗИЧЕСКИЕ НАГРУЗКИ
В ЛЕЧЕНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ
ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Учебное пособие

Москва
2025

В.А. Ахмедов, А.С. Исаева

**ДИЕТОТЕРАПИЯ
И РАЦИОНАЛЬНЫЕ
ФИЗИЧЕСКИЕ НАГРУЗКИ
В ЛЕЧЕНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ
ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ**

Учебное пособие

Москва
2025

Ахмедов Вадим Адильевич.

Диетотерапия и рациональные физические нагрузки в лечении неалкогольной жировой болезни печени: учебное пособие / В.А. Ахмедов, А.С. Исаева. – М.: Прима Принт, 2025. – 88 с.: ил. – (Клиническая гепатология). – ISBN 978-5-6053106-6-2.

И. Исаева Анна Сергеевна.

В настоящее время все больше накапливается как экспериментальных, так и клинических доказательств положительных эффектов различных видов диет, физических нагрузок в терапии пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. В представленном пособии рассмотрено влияние различных типов диетотерапии на торможение прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени. Отмечены положительные эффекты пищевых волокон и бутирата в предотвращении ключевого патогенетического механизма НАЖБП – инсулинорезистентности, с акцентом на их гипокликемические, антиатерогенные свойства. Представлены доказательства эффективности регулярных физических нагрузок в терапии пациентов НАЖБП с акцентом на их влияние на доказанные патофизиологические механизмы формирования НАЖБП.

Пособие рекомендовано для врачей – гастроэнтерологов, общей практики, терапевтов, эндокринологов, врачей ЛФК и спортивной медицины, студентов медицинских высших учебных заведений и врачей, обучающихся на циклах постдипломного образования.

Сведения об авторах:

Ахмедов Вадим Адильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, автор 448 научных публикаций, практикующий врач-гастроэнтеролог МЦСМ «Евромед», г. Омск, и БУЗОО «Клинический диагностический центр», г. Омск.

Исаева Анна Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской реабилитации ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, автор 76 научных публикаций, практикующий врач-кардиолог клиники «Езрамед», г. Омск.

Рецензенты:

Шкляев Алексей Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор Кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии Стоматологического факультета, ректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Удмуртская Республика, г. Ижевск.

Дробышев Виктор Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Минздрава России.

УДК 616.36-003.826-085.8(075.9)

ББК 54.135.1,4-5я77

ISBN 978-5-6053106-6-2

© Ахмедов В.А., Исаева А.С., 2025 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	4
Введение.....	5
Рациональная диетотерапия в лечении пациентов с НАЖБП	6
Макронутриенты	6
Микронутриенты.....	20
Влияние питьевой воды и газированных напитков на НАЖБП.....	38
Профилактическое воздействие диетических стратегий на течение НАЖБП	44
Рациональные физические упражнения в терапии пациентов с НАЖБП	52
Закключение	70
Список литературы.....	71

Список сокращений

DASH	– диетические подходы к борьбе с гипертонией
HDAC2	– гистондеацетилаза 2
STX17	– синтаксин 17
ВИИТ	– высокоинтенсивные интервальные тренировки
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГПП-1	– глюкагоноподобный пептид-1
ИГ	– интервальное голодание
ИМТ	– индекс массы тела
КД	– кетогенная диета
КЦЖК	– короткоцепочечные жирные кислоты
ЛПВП	– липопротеины высокой плотности
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
ЛПС	– липополисахарид
ЛФК	– лечебная физическая культура
МАЗБП	– метаболически ассоциированная болезнь печени
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НАЖБП	– неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ	– неалкогольный стеатогепатит
ПНЖК	– полиненасыщенные жирные кислоты
РКИ	– рандомизированные контролируемые исследования
СМД	– средиземноморская диета
СД2	– сахарный диабет 2-го типа
СЖК	– свободные жирные кислоты
СИТ	– спринтерские интервальные тренировки
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
УДХК	– урсодезоксихолевая кислота
ХС	– холестерин

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени представляет собой печеночное проявление мультисистемного расстройства, обусловленного метаболической дисфункцией (Eslam M. et al., 2020). НАЖБП в настоящее время встречается по меньшей мере, у 25% людей во всем мире (Asrani S.K. et al., 2019). Помимо увеличения риска развития терминальных стадий заболеваний печени и первичного рака печени, НАЖБП играет центральную роль в развитии сахарного диабета 2-го типа (СД2), сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и внепеченочных видов рака (Younossi Z. et al., 2018), сокращая ожидаемую продолжительность жизни на 4 года и увеличивая время жизни с высокой метаболической нагрузкой (Allen A.M. et al., 2018). Во всем мире с 1991 по 2019 год показатель заболеваемости НАЖБП увеличился с 22 до 37%, при этом ежегодный прирост составлял 0,7% (Chalasani N.E. et al., 2018). Учитывая тесную связь этого заболевания с ожирением и отсутствие фармакологических препаратов, одобренных для долгосрочного лечения НАЖБП, изменение образа жизни, включая изменение рациона питания и увеличение физической активности, остается краеугольным камнем лечения пациентов с НАЖБП. Мультидисциплинарный союз специалистов – гастроэнтерологов, диетологов, врачей по лечебной физической культуре, физиотерапевтов, медицинских психологов – играет важную роль в снижении бремени НАЖБП. Как профилактика, так и диетотерапия метаболических и сердечно-сосудистых нарушений включает, среди прочего, потребление продуктов, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты, фитохимические вещества (станолы, стерины), клетчатку, витамины группы В, витамины С и Е, а также натуральные вещества, обладающие активностью по инаktivации свободных радикалов, и пробиотики (Romero-Gomez M., Zelber-Sagi S., Trenell M., 2017). Употребление продуктов, которые

содержат много биологически активных соединений, в профилактических и диетических целях не навязывает выбранную модель питания, но поощряет ежедневное употребление различных продуктов с доказанными защитными свойствами для организма. При содействии диетологов выбор наиболее выгодной стратегии питания для выполнения рекомендаций может оказаться эффективным методом профилактики и поддерживающего лечения пациентов с НАЖБП и ее осложнениями (Johari M.I. et al., 2019). Представляется необходимым систематизировать новейшие данные о возможностях применения различных диетических стратегий, а также подбора рациональных физических нагрузок у пациентов с НАЖБП, чтобы они при наличии показаний могли быть своевременно назначены гастроэнтерологами, кардиологами, диетологами и эндокринологами, врачами ЛФК своим пациентам.

Рациональная диетотерапия в лечении пациентов с НАЖБП

Макронутриенты

Фруктоза

Как моносахарид фруктоза обычно употребляется в пищу, богатую как глюкозой, так и липидами (Jegatheesan P., de Bandt J.P., 2017). Глобальный рост потребления фруктозы во многом объясняется широкой доступностью кукурузного сиропа с высоким содержанием фруктозы, который является ключевым ингредиентом многих подслащенных напитков и обработанных пищевых продуктов (Bray G.A., Nielsen S.J., Popkin B.M., 2004). Существуют доказательства того, что в условиях изокалорийности тип потребляемых углеводов является наиболее значимым фактором формирования и прогрессирования НАЖБП, так как потребление фруктозы связано с повышением уровня внутрипеченочных триглицеридов, особенно при употреблении ее в жидком виде

(Chakravarthy M.V. et al., 2020). Согласно результатам недавно проведенного эпидемиологического исследования, резкое увеличение потребления фруктозы тесно связано с увеличением заболеваемости НАЖБП (Yki-Järvinen H. et al., 2021). Данные свидетельствуют о том, что чрезмерное потребление фруктозы способствует развитию НАЖБП, поскольку фруктоза является как субстратом, так и индуктором образования липидов в печени *de novo* (Yki-Järvinen H. et al., 2021). Более того, в гепатоцитах фруктоза обходит стадию гликолиза, катализируемую фосфофруктокиназой, которая ограничивает скорость метаболизма, и потенциально обеспечивает больше энергетического субстрата, чем глюкоза, для образования липидов в печени *de novo* и накопления внутрипеченочных триглицеридов (Tappu L., Lê K.A., 2010). Кроме того, как было показано, чрезмерное потребление фруктозы приводит к нарушению связи между печенью и желудочно-кишечным трактом, мышечной и жировой тканью и приводит к обострению НАЖБП (Basaranoglu M. et al., 2013). Таким образом, эффективное регулирование потребления фруктозы наряду с осознанным решением ограничить потребление напитков и продуктов, содержащих фруктозу, может способствовать профилактике НАЖБП.

Углеводы

Хорошо известно, что углеводы, хотя и являются важным источником энергии, могут оказывать вредное воздействие на здоровье печени (Gao Y. et al., 2022). В настоящее время наиболее употребляемыми сахарами являются фруктоза, глюкоза и сахароза, при этом рафинированные углеводы, которые обычно в изобилии содержатся в современном рационе питания, способствуют отложению внутрипеченочных триглицеридов, а чрезмерное их потребление способствует липогенезу *de novo*, играющему важную роль в патогенезе НАЖБП (Sevastianova K. et al., 2012). Результаты крупного когортного исследования, с включением 4365 человек показали, что пациенты с НАЖБП отличались более высоким

потреблением углеводов и свободных сахаров по сравнению с участниками без НАЖБП (Jia Q. et al., 2015). Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что низкоуглеводная диета может быть эффективной в снижении массы тела и жировых отложений у пациентов с НАЖБП, а также улучшает метаболические показатели, такие как уровень печеночных ферментов, глюкозы, липидов и мочевой кислоты в крови (Chawla S. et al., 2020). Более того, имеются доказательства того, что диета с ограничением потребления энергии и низким содержанием углеводов (общее потребление энергии составляло 90 г углеводов и не менее 30% жиров) может быть эффективной в профилактике или лечении пациентов с НАЖБП, способствуя улучшению метаболических показателей (Haufe S. et al., 2011). Кроме того, было показано, что у женщин с НАЖБП отмечается более значительное улучшение метаболических показателей, чем у пациентов мужского пола (Chen J. et al., 2020). Данные факты дают основание настоятельно **рекомендовать избегать употребления большого количества углеводов, чтобы уменьшить накопление жира в печени** (Fan J.G., Cao H.X., 2013). Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что низкоуглеводная диета способствует профилактике НАЖБП.

Орехи

Орехи являются богатым источником питательных веществ и содержат много полезных для здоровья соединений, включая макроэлементы (в основном ненасыщенные жирные кислоты и высококачественные белки), микроэлементы (минералы, водорастворимые витамины, такие как фолиевая кислота и жирорастворимые биологически активные вещества) и клетчатку (Liu G. et al., 2019). Ненасыщенные жирные кислоты, содержащиеся в орехах, в первую очередь мононенасыщенные и полиненасыщенные жиры, способствуют улучшению липидного профиля, уменьшению воспаления и повышению чувствительности к инсулину, являясь важнейшим фактором в профилактике и лечении пациентов

с НАЖБП (Ros E., Mataix J., 2006). Кроме того, высококачественные белки, содержащиеся в орехах, играют важную роль в обеспечении сытости и регуляции обмена веществ, потенциально влияя на массу тела и энергетический баланс, которые важны для профилактики НАЖБП (Baer D.J. et al., 2023). В результатах ряда эпидемиологических исследований сообщалось о прямой связи между постоянным потреблением орехов и снижением степени воспаления, инсулинорезистентности, окислительного стресса, которые участвуют в патогенезе НАЖБП (Yu Z. et al., 2016; Kim Y., Keogh J.B., Clifton P.M., 2017). Результаты перекрестного исследования с включением 1848 пациентов, показало, что умеренное потребление орехов (15,1-30,0 г в день) пожилыми людьми было связано с индексом ожирения печени, однако эта связь не была статистически значимой, если учесть некоторые возможные сопутствующие факторы ($P=0,329$) (Tan S.Y. et al., 2021). Связь между ежедневным потреблением орехов и риском НАЖБП продемонстрировала значительную положительную корреляцию в децилях 9 и 10 по сравнению с самым низким децилем (отношение шансов [ОШ]: 3,22; 95% доверительный интервал [ДИ]: 1,04-7,49, $P=0,039$, ОШ: 3,03; 95% ДИ: 1,03-8,90, $P=0,046$ соответственно) в исследовании «случай–контроль» (Asbaghi O. et al., 2020). Несмотря на данные результаты, взаимосвязь между потреблением орехов и НАЖБП остается неубедительной, а возможные различия зависят от типа орехов, их количества и сопутствующих особенностей питания. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения влияния макроэлементного состава орехов, включая жиры и белки, на частоту возникновения и прогрессирование НАЖБП.

Пищевые волокна

Пищевые волокна, которые помогают предотвратить НАЖБП, можно разделить на два типа: растворимые волокна и нерастворимые волокна (Ullah R. et al., 2019). Растворимые волокна, такие как бета-глюканы и подорожник, способствуют профилактике НАЖБП, снижая всасывание холестерина

на, улучшая гликемический контроль и регулируя липидный обмен (Murphy E.J. et al., 2020). Кроме того, нерастворимые волокна, в том числе пшеничные отруби, в первую очередь улучшают перистальтику желудочно-кишечного тракта, что косвенно уменьшает системное воспаление и способствует метаболическому гомеостазу, что имеет решающее значение для здоровья печени (Yao W. et al., 2022). Результаты недавно проведенных исследований показывают, что диета с высоким содержанием клетчатки (50 г растворимых и нерастворимых волокон в день) может снизить среднесуточную концентрацию глюкозы в крови ($P<0,05$), уменьшить гипогликемические явления ($P<0,01$) и снизить уровень гликированного гемоглобина ($P<0,05$) у пациентов, придерживающихся диеты (Franz M.J. et al., 2002). Аналогичным образом, учитывая высокую распространенность НАЖБП у пациентов с дислипидемией, СД2 и метаболическим синдромом, включение пищевых волокон в качестве терапевтической стратегии для контроля гликемии, липидов и веса у лиц со стеатозом представляется разумным (Kasper P. et al., 2021).

Рекомендуемая суточная норма потребления пищевых волокон в качестве пищевого ингредиента составляет 30-40 г, в том числе 38 г для мужчин и 25 г для женщин в возрасте 19-50 лет и 31 г для мужчин и 21 г для женщин в возрасте старше 50 лет (Ramezani F. et al., 2024). По данным Американской диетической ассоциации, рекомендуемая норма потребления составляет 25-30 г в день (Wang A.Y. et al., 2019). Вместе с тем, многие исследования указывают на недостаточное потребление пищевых волокон населением. Среднее потребление клетчатки взрослыми составляет 18,2 г в Австралии и около 15-25 г в Скандинавских странах (Butnariu M., Sarac I., 2019). Предполагаемая суточная норма потребления пищевых волокон составляет около 12 г для женщин и 24 г для мужчин во Франции, Японии, Германии, Великобритании, Италии и Соединенных Штатах. Напротив, африканские страны и Индия имеют самое высо-

кое потребление пищевых волокон в мире, причем среднее потребление клетчатки в сельской местности выше, чем в городах (Butnariu M., Sarac I., 2019). На сегодняшний день ключевые диеты рекомендуют обязательное включение пищевых волокон в рацион питания (табл. 1).

Таблица 1.
Доля пищевых волокон в различных диетических стратегиях

Диета	Углеводы (%)	Белки (%)	Жиры (%)	Насыщенные жирные кислоты (%)	Мононасыщенные жирные кислоты (%)	Полиненасыщенные жирные кислоты (%)	Холестерин (мг/день)	Пищевые волокна (г/день)
Американская диетическая ассоциация	55-65	15	20-30	<10	–	–	<300	20-30
Американская кардиологическая ассоциация	55-65	15	25-35	7-10	–	–	<300	25
Национальная образовательная программа США по холестерину	55-65	15	30	<10	20	10	<300	20-30
Диета изменения стиля жизни (TLC)	55-65	15	25-35	<7	20	10	<200	20-30
Диета при гипертензии (DASH)	55-65	15	25-35	<7	–	–	–	20-30
Американская диабетическая ассоциация	55-65	15	20-30	<7	–	–	<300	20-30
Средиземноморская диета	55-65	15	30	<10	15	5	200	20
Диета Weight Watchers	55-65	15	20-30	<10	–	–	<300	20-30

Подорожник, также известный как изабгол, является семенем однолетнего растения рода Plantago genus, которое широко культивируется в тропических странах мира, таких как Индия, Иран, Египет, Китай и др. (Vaughan V., 1996). В Китае подорожник обычно называют «Че Цянь цзы», и он давно используется в народной медицине в качестве жаропонижающего, мочегонного и отхаркивающего средства.

В традиционной Китайской медицине подорожник рекомендован при «нарушениях жизненной энергии, болях, диурезе и ревматизме» в Шэнь Нун Бен Цао Цзин (Трава Божественного пахаря) (рис. 1) (Zhang S. et al., 2021).

Рисунок 1.

Растение рода *Plantago* (слева) и традиционные китайские травы на основе подорожника *Che Qian Zi*/*psyllium* (справа)



Кроме того, подорожник также широко используется в традиционной медицине. В Индийской медицине он широко применяется для лечения кожных раздражений, запоров и диареи (Masood R., Miraftab M., 2010). В последнее время подорожник, особенно его шелуха, широко используется как в качестве фармакологической добавки, так и в качестве пищевого продукта (Belorio M., Gómez M., 2022). Фармакологические исследования показали, что подорожник проявляет ряд биофармакологических свойств, в том числе при запорах, диарее, ожирении, сахарном диабете, НАЖБП, гиперхолестеринемии (Akbarzadeh Z. et al., 2016), синдроме раздраженного кишечника (Shulman R.J. et al., 2017) и раке толстой кишки (Alabaster O. et al., 1993), некоторые из которых тесно связаны с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Шелуху подорожника можно использовать при производстве пищевых продуктов, таких как мороженое, хлебобулочные изделия, молочные и безглютеновые продукты, на-

питки, шоколад, лапша и сухие завтраки (Belorio M., Gómez M., 2022). Наиболее полезные для здоровья свойства подорожника и его применение в пищевых продуктах объясняется его высокой влагоудерживающей способностью и способностью образовывать гель (Noguerol A.T., Igual M.M., Pagan M.J., 2022).

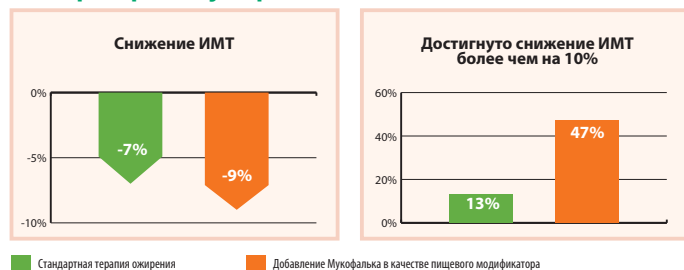
По структуре подорожник состоит из растворимых (в основном арабиноксиланов) и нерастворимых полисахаридов (гемицеллюлозы, целлюлозы и лигнина), а также дубильных веществ, фенолов и флавоноидов (Chong R.W. et al., 2019). Шелуха подорожника представляет собой смесь нейтральных и кислых полисахаридов, содержащих галактуроновую кислоту, с соотношением растворимой и нерастворимой клетчатки 70/30 (Moreno L.A. et al., 2003). Большинство полезных для здоровья свойств подорожника и его шелухи объясняется высоким содержанием в них арабиноксиланов (полисахаридов, состоящих в основном из ксилозы и арабинозы), которые помогают снизить уровень холестерина в крови (Hussain M.A. et al., 2016). Полисахарид, извлеченный из семян подорожника, является очень важным биологически активным ингредиентом, о котором активно говорится в современной литературе (Zhang J. et al., 2019). Полисахариды подорожника состоят из ксилозы, арабинозы, галактозы, рамнозы, глюкозы и маннозы в различных молярных соотношениях. Согласно проведенным исследованиям, было показано, что полисахарид подорожника обладает различными укрепляющими здоровье человека эффектами, такими как антиоксидантный, противоопухолевый, иммуномодулирующий, антипролиферативный (Patel M.K. et al., 2019), гипогликемический, гипотензивный и противовирусный (Zhang J. et al., 2019). Следует отметить, что качества сырья, температура и время экстракции влияют на состав, структуру и функции полисахаридов подорожника (Zhang J. et al., 2019). Кроме того, как семена, так и шелуха подорожника богаты биологически активными соединениями и различными первич-

ными и вторичными метаболитами (Talukder P. et al., 2016). Среди них наиболее распространенными соединениями являются жирные кислоты, аминокислоты, полифенолы и флавоноиды (Chiang L.C. et al., 2003).

По данным исследования, проведенного в НИИ диетологии и диетотерапии (Гинзбург М.М., 2010), включение Мукофалька (псиллиум, оболочка семян подорожника овального) в качестве пищевого модификатора в комплексную программу лечения ожирения позволило увеличить снижение ИМТ на 2% в течение 3 месяцев. При этом число пациентов, у которых ИМТ снизился более чем на 10%, практически в 3 раза превышало результаты в группе контроля (рис. 2).

Рисунок 2.

Динамика снижения массы тела на фоне включения в терапию препарата Мукофальк®



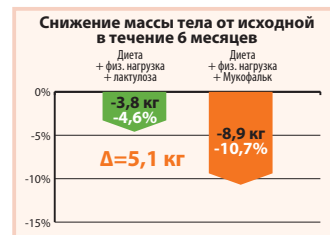
В другом отечественном исследовании было показано, что у пациентов с НАСГ и запорами применение комплекса диеты и физической нагрузки в течение 6 месяцев обеспечивало снижение массы тела на 5%. Добавление к терапии лактулозы, обладающей пребиотическим действием, не привело к увеличению эффективности лечения (Маевская Е.А. с соавт., 2016). Напротив, включение в режим терапии Мукофалька (3 пакета в сутки) позволило увеличить снижение массы тела в 2 раза – до 10% (рис. 3).

Следовательно, псиллиум может способствовать подавлению аппетита и уменьшению потребления энергии, а также снижению массы тела и уменьше-

нию хронического воспалительного состояния при ожирении и НАЖБП.

Рисунок 3.

Эффективность препарата Мукофальк® в сочетании с диетой и физической нагрузкой в уменьшении массы тела у пациентов с НАСГ



Важно отметить, что Мукофальк® является лекарственным препаратом, и сырье псиллиума, которое используется для его производства, проходит строгий фармацевтический контроль качества. Часто сырье псиллиума в составе биологически активных добавок не отвечает стандартам качества фармацевтического производства и не может быть использовано для производства Мукофалька. Статус лекарственного препарата гарантирует, что в составе Мукофалька используется только качественное сырье, отвечающее строгим требованиям фармацевтического контроля Евросоюза. Это особенно важно, поскольку псиллиум является растительным сырьем, которое необходимо контролировать в плане зараженности вредителями, микробиологической чистоты, содержания тяжелых металлов и радионуклидов. Таким образом, в составе препарата Мукофальк® используется только фармацевтический псиллиум.

Один пакетик Мукофалька связывает 150-200 мл воды. В отличие от овощей и фруктов, содержащих пищевые волокна, псиллиум имеет калорийность близкую к 0 и прекрасно разбухает в воде, способствуя повышению сытости. При разведении псиллиума в воде в отличие от грубых пищевых волокон образуется мягкая желеобразная масса, оказывающая обволакивающее и противовоспалительное действие на слизистую оболочку кишечника.

Схема применения препарата Мукофальк® при метаболическом синдроме и НАЖБП: 3 саше (10 г псиллиума) в день на 2-3 приема. Длительность курса лечения – не менее 2-3 месяцев. Принимать за 30 минут до еды.

Таким образом, продвижение продуктов с высоким содержанием клетчатки является ключевым шагом в снижении заболеваемости НАЖБП во всем мире.

Жиры

В настоящее время не вызывает сомнений, что диета с высоким содержанием жиров, которая обычно определяется как потребление более 35% от общей суточной нормы калорий за счет жиров, приводит к ожирению и стеатозу печени (San-Cristobal R. et al., 2020). В экспериментальных исследованиях на мышинной модели было продемонстрировано, что пищевые жиры, а не углеводы или белки, являются основной причиной увеличения потребления энергии и ожирения (Hu S. et al., 2018). Более того, результаты проспективного исследования показали, что трехнедельная диета с высоким содержанием жиров приводит к накоплению внутрипеченочных липидов и снижению метаболической гибкости (изменение дыхательного коэффициента составило $+0,02 \pm 0,02$ против $-0,05 \pm 0,1$ при диете с низким содержанием жиров по сравнению с диетой с высоким содержанием жиров) $P=0,009$ (Van Herpen N.A. et al., 2011). В настоящее время рекомендуется, чтобы ежедневное потребление жиров здоровыми взрослыми составляло 20-35% от общего количества потребляемых калорий (Oliveira C.P. et al., 2016). Таким образом, снижение потребления жиров в ежедневном рационе может снизить уровень ожирения и впоследствии предотвратить формирование НАЖБП.

Насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты

Известно, что насыщенные жирные кислоты оказывают негативное влияние на липидный и глюкозный баланс, усугубляя развитие метаболического синдрома и повышая риск НАЖБП (Mouzaki M.,

Allard J.P., 2012). Кроме того, было обнаружено, что чрезмерное потребление жирных кислот и холестерина с продуктами синергически индуцирует метаболические и печеночные механизмы формирования НАСГ на мышинной модели (Savard C. et al., 2013). Вместе с тем диета, содержащая 8-10% жирных кислот, может быть полезной, при этом резкое снижение содержания жирных кислот в рационе (<6%) может отрицательно сказаться на уровне липидов в плазме крови (Fan J.G., Cao H.X., 2013).

Напротив, ненасыщенные жирные кислоты, особенно полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), такие как омега-3 жирные кислоты, обладают защитным действием в отношении формирования НАЖБП (Šmíd V. et al., 2022). В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с включением 60 участников было обнаружено, что употребление омега-3 жирных кислот сопровождалось значительным снижением активности гамма-глутамилтрансферазы, уменьшением содержания жира в печени у лиц, снижающих вес, и благоприятными изменениями липидного профиля крови (Šmíd V. et al., 2022). Кроме того, ПНЖК могут уменьшить накопление жира в печени за счет усиления окисления жирных кислот, повышения чувствительности к инсулину и подавления липогенеза *de novo* (Yang J. et al., 2019).

На основании данных фактов в рекомендации по питанию для профилактики и лечения НАЖБП следует ввести замену жирных кислот ненасыщенными жирами при сохранении общего диетического баланса. Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальных уровней и соотношений насыщенных и ненасыщенных жиров, чтобы свести к минимуму риск формирования НАЖБП и укрепить метаболическое здоровье.

Свиное сало и соевое масло

Ненасыщенные жирные кислоты, содержащиеся в соевом масле, – это в основном омега-6 жирные кислоты (Choque B. et al., 2014), которые полезны для лечения НАЖБП, но длительное потребление их в больших количествах может усилить вызванное холестерином

повреждение митохондрий, приводя к гибели гепатоцитов, усилению активности провоспалительных цитокинов и риску фиброза печени, а также к переходу от стеатоза к НАСГ (Henkel J. et al., 2018).

Свиное сало считается жирнокислотным продуктом, и в последние годы его потребление значительно сократилось из-за повышенного содержания в нем холестерина липопротеидов низкой плотности (Liu Z. et al., 2023). Вместе с тем недавние исследования показали, что сочетание свиного сала и соевого масла может потенциально облегчить течение НАЖБП по сравнению с неблагоприятным воздействием сливочного масла и маргарина на течение НАЖБП (Yan S. et al., 2022). В экспериментальной работе было показано, что смешанное масло из свиного сала и соевого масла значительно снижало уровень триглицеридов в сыворотке крови, триглицеридов в печени, свободных жирных кислот в сыворотке крови и печени у мышей (Yan S. et al., 2022). Аналогичным образом, результаты жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии показали, что смешанное масло способствует связыванию желчных кислот с таурином и глицином, тем самым активируя рецептор 1 желчных кислот, связанный с G-белком, улучшая липидный обмен (Yan S. et al., 2022). Результаты вышеупомянутых исследований показали, что сочетание свиного сала и соевого масла может препятствовать накоплению жира в печени и улучшать липидный обмен, что позволяет по-новому взглянуть на профилактику НАЖБП.

Таким образом, на сегодняшний день считается, что сочетание свиного сала и соевого масла обладает терапевтическими свойствами, что делает его перспективным диетическим средством для людей с НАЖБП за счет увеличения потребления этой смеси.

Трансжирные кислоты

Трансжирные кислоты в основном получают из гидрогенизированных масел, таких как маргарин и другие обработанные пищевые продукты, и их потребление во всем мире увеличивается по мере широкого распространения обработанных рафини-

рованных пищевых продуктов (Li C. et al., 2019). Вместе с тем пищевые трансжирные кислоты поступают не только из обработанных пищевых продуктов, но и в небольших количествах содержатся в естественных условиях в продуктах жвачных животных, таких как молочные продукты и мясо (Bhardwaj S., Passi S.J., Misra A., 2011). В клиническом исследовании было показано неблагоприятное воздействие трансжиров, содержащихся в пище, на здоровье человека, при этом высокое потребление данных жиров может увеличить риск развития НАЖБП (Nagpal T. et al., 2021). Хотя точный механизм, лежащий в его основе, пока не изучен, четко установлено, что потребление большого количества трансжиров из гидрогенизированного масла повышает уровень маркеров воспаления и приводит к эндотелиальной дисфункции и атерогенным изменениям липидного профиля (повышение соотношения ЛПНП/ЛПВП и ХС/ЛПВП/ЛП) (Machado R.M. et al., 2010). Для минимизации данных рисков, рекомендуется, чтобы потребление трансжиров составляло менее 1% от суточной нормы потребления калорий (Zivkovic A.M., German J.B., Sanyal A.J., 2007).

В совокупности сокращение потребления трансжиров с пищей с помощью мер общественного здравоохранения, таких как запрет промышленных трансжиров и изменение рецептуры обработанных пищевых продуктов, может стать важной стратегией профилактики НАЖБП.

Белок

Белок является важной составляющей диетических стратегий, на его долю приходится от 10% до 35% общей суточной калорийности рациона, поэтому крайне важно обеспечить соблюдение пациентами потребностей в белке для сохранения здоровья (Moss O., 2019). Имеются данные, что увеличение содержания белка в рационе ослабляет влияние гиперкалорийного питания с фруктозой или жирами на уровень внутрипеченочных триглицеридов (Bortolotti M. et al., 2009). Кроме того, сообщалось, что потребление продуктов с высоким содержанием

белка на 45% уменьшило снижение мышечной массы, вызванное потерей веса (Smith G.I. et al., 2016). Более того, есть доказательства того, что потребление высокого содержания белка в сочетании с низко углеводной диетой улучшает углеводный обмен и устраняет стеатоз печени, подавляя образование жировой ткани (Kargulewicz A., Stankowiak-Kulpa H., Grzymisławski M., 2014). В рекомендациях Европейского общества клинического питания и метаболизма рекомендуются потребление белка в количестве 1,2-1,5 г/кг массы тела в сутки (Plauth M. et al., 2006). Высококачественный белок может быть выделен из растительных и молочных продуктов (молоко, злаки, овощи и протеиновые порошки) – продуктов, употребление которых в пищу в чистом виде может представлять высокий риск (Moss O., 2019).

Таким образом, потребление белка в качестве меры профилактики НАЖБП получило широкое признание.

Микронутриенты

Холин

Холин является важным питательным веществом, которое играет одну из ключевых ролей в нормальном функционировании печени, липидном обмене, составе клеточных мембран и их восстановлении (Zeisel S.H., da Costa K.A., 2009). Основными пищевыми источниками холина являются яйца, рыба, злаки, мясо, молоко и его производные, а также овощи, такие как соя (цельные бобы) и картофель (Wallace T.C. et al., 2018). Имеются данные, что кишечная микробиота метаболизирует холин с образованием триметиламина, который затем превращается в триметиламин-N-оксид в печени при всасывании организмом, при этом высокие уровни триметиламина и триметиламин-N-оксида связаны с риском формирования НАЖБП (Arias N. et al., 2020). В тоже время как было показано в эксперименте на животных, при диете с дефицитом метионина/холина также возрастает риск формирования НАЖБП (Arao Y. et al., 2020).

20

Таким образом, ключевым преимуществом холина является то, что он легко доступен в рационе питания за счет большого количества продуктов, богатых холином, что дает возможность использовать холин в комплексной профилактике НАЖБП.

Витамин B12

Витамин B12 существует в организме человека в двух основных формах: 5'-дезоксиаденозилкобаламин и метилкобаламин, и в настоящее время признано, что его дефицит связан с прогрессированием НАЖБП (Raza S. et al., 2021). В результатах проведенного рандомизированного контролируемого исследования сообщалось, что прием витамина B12 может снижать уровень гомоцистеина в сыворотке крови у пациентов с НАЖБП ($P=0,038$) (Talari H.R. et al., 2022). Повышенный уровень гомоцистеина в печени приводит к его связыванию с белком под названием синтаксин 17 (STX17), что в свою очередь приводит к подавлению физиологической функции данного белка в метаболизме жирных кислот и перераживании жиров, запуская процесс прогрессирования жировой дистрофии печени и приводя к НАСГ (Mahamid M. et al., 2018). Прием витамина B12 и фолиевой кислоты может восстановить уровень экспрессии белка STX17 и его аутофагическую функцию, что позволяет запустить регресс воспаления и фиброза в печени при НАСГ и является новой потенциальной стратегией в терапии и профилактике НАСГ (Tripathi M. et al., 2022). В то же время имеются доказательства того, что повышение концентрации витамина B12 в сыворотке крови, даже в пределах физиологических уровней, может играть определенную роль в повышении риска развития НАЖБП (Fu L., Wang Y., Hu Y.Q., 2023). Более того, согласно результатам нескольких исследований, не было выявлено существенной разницы в уровнях витамина B12 между пациентами с НАЖБП и контрольными группами (Pickett-Blakely O., Young K., Carr R.M., 2018; Costa D.S. et al., 2021). Однако эти результаты ограничены небольшим объемом выборки, использованной в исследовании (Abe R.A.M. et al., 2021).

21

Таким образом, хотя витамин В12 может играть полезную роль в лечении НАЖБП, необходимы дальнейшие исследования с использованием большего объема выборки, различных доз и типов витаминов В12 для окончательного определения его роли в лечении и профилактике НАЖБП.

Пальмитиновая кислота

Пальмитиновая кислота – это насыщенная жирная кислота, которая в изобилии содержится в пальмовом масле, и содержание жирных кислот в нем выше, чем в других растительных маслах, при этом регулярное потребление пальмового масла связано с повышенным накоплением жира в организме (Mancini A. et al., 2015). Более того, было доказано, что в клетках, подвергшихся воздействию пальмитиновой кислоты, уровень внутриклеточных триглицеридов повышается (Joshi-Barve S. et al., 2008). Важно отметить, что пальмитиновая кислота может вызывать значительное повышение в печени уровня провоспалительного цитокина интерлейкина-8 – биологически активного хемоаттрактанта нейтрофилов, который может привести к воспалению и последующему повреждению печени (Joshi-Barve S. et al., 2008). Именно поэтому рекомендуется ограничить потребление жирных кислот в рационе питания из-за потенциального воздействия пальмитиновой кислоты на стеатоз и стеатогепатит. Необходимы дальнейшие исследования для изучения конкретных механизмов влияния пальмитиновой кислоты на формирование НАЖБП с целью разработки рекомендаций по надлежащему потреблению пальмитиновой кислоты в будущем и получения более глубоких представлений по профилактике НАЖБП.

Пребиотики и пробиотические добавки

Пребиотики – это неперевариваемые углеводы, которые стимулируют рост и активность пробиотиков (полезных бактерий), главным образом молочнокислых и бифидобактерий (Oliveira C.P. et al., 2016). Они также используются для профилактики НАЖБП благодаря их способности прямо или косвенно изменять местную микробиоту, усилить

формирование эпителиального барьера и уменьшать воспаление кишечника и окислительный стресс (Iacono A. et al., 2011). Более того, несколько исследований показали, что различные пребиотики могут снизить распространенность НАЖБП (Takai A. et al., 2020; Chong C.Y.L. et al., 2020). Например, выявлена потенциальная положительная роль метронидазола в сочетании с инулином в модулировании функции кишечной микрофлоры (например, выработки метаболитов), что, как предполагается, облегчает течение стеатогепатита (Chong C.Y.L. et al., 2020). Кроме того, уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) значительно снизился после лечения метронидазолом и инулином по сравнению с приемом плацебо (среднее изменение АЛТ составило –19,6 против –0,2 ед/л соответственно; $P=0,026$) (Chong C.Y.L. et al., 2020). Кроме того, фруктоолигосахариды и инулин получают из природных источников, таких как лук, чеснок, пшеница, рожь и корни цикория, в отличие от фруктозы, содержащейся в обработанных пищевых продуктах и напитках (Rahim M.A. et al., 2021). Было высказано предположение, что инулин может восстанавливать микрофлору кишечника, что приводит к улучшению течения НАЖБП, и механизм, лежащий в основе этого восстановления, может быть связан с увеличением выработки бутирата, снижением эндотоксемии и снижением липогенеза (Weitkunat K. et al., 2015).

Естественные метаболиты кишечной микрофлоры образуются в результате расщепления в толстой кишке собственными анаэробными бактериями растительных волокон и других неперевариваемых веществ.

Основными метаболитами кишечной микробиоты являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) – уксусная, пропионовая и масляная кислоты и их соли – ацетат, пропионат и бутират. В течение суток синтезируется более 300 ммоль/л КЦЖК. Максимальная концентрация КЦЖК в толстой кишке достигает 70-140 ммоль/л в проксимальных отделах (слепой и восходящей кишке), а в дистальных отде-

лах (нисходящей, сигмовидной и прямой кишке) содержание КЦЖК снижается до 20-70 ммоль/л.

Каждая КЦЖК продуцируется анаэробными бактериями определенного вида. Так, уксусную кислоту в основном образуют бифидо- и лактобактерии, а масляную – полезные представители других видов: эубактерии, пептококки, фузобактерии и непатогенные клостридии. 95% КЦЖК всасывается эпителием толстой кишки и далее по системе воротной вены попадают в печень. Примерно 98% масляной кислоты метаболизируется колоноцитами, 2% поступает в системный кровоток. Пропионовая кислота в гепатоцитах преимущественно участвует в глюконеогенезе, а также является регулятором метаболических процессов и липидного обмена в печени.

Уксусная кислота принимает участие в липогенезе и является важным энергетическим субстратом для сердца, мозга, мышц и других периферических тканей.

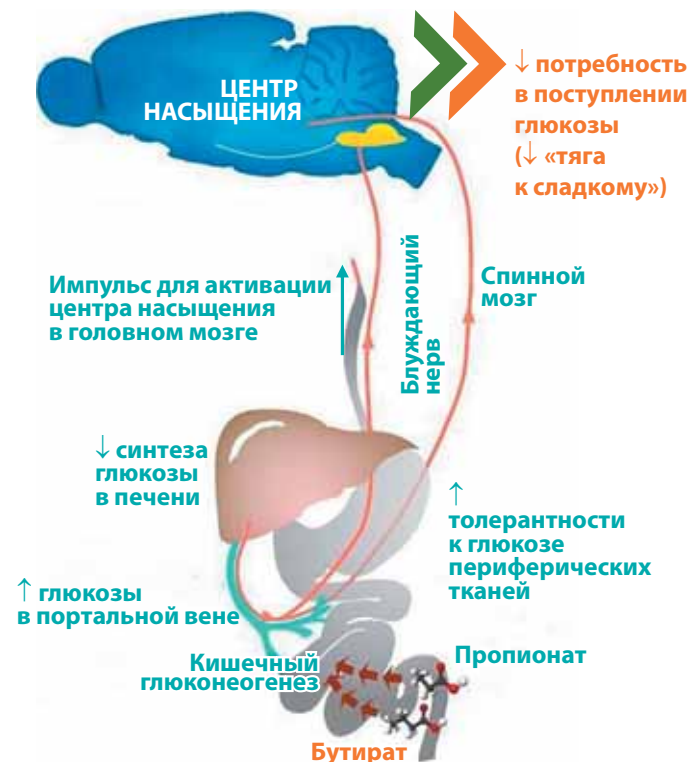
Масляная кислота усваивается эпителиоцитами (колоноциты) толстой кишки, является для них основным источником энергии (обеспечивает 70% потребности в энергии) и играет ключевую роль в регуляции многих физиологических процессов в кишечнике: контролирует рост и нормальное развитие клеток кишечника, регулирует обмен воды и электролитов, поддерживает целостность слизистого кишечного барьера, оказывает противовоспалительное действие, за счет регуляции pH (создает слабокислую среду) способствует созданию благоприятных условий для роста собственной полезной микрофлоры.

Масляная кислота напрямую активирует экспрессию генов, задействованных в глюконеогенезе в клетках кишечника путем цАМФ-зависимого механизма. Пропионат активирует процесс глюконеогенеза в кишечнике путем взаимодействия с FFAR рецепторами 3-го типа, которые расположены в клетках нервной системы. Образующаяся в эпителиальных клетках глюкоза поступает в портальную вену (Zhang L. et al., 2021). Окончания перипортальных нервных сплетений, находящихся в стенке пор-

тальной вены воспринимают повышенную концентрацию глюкозы и посылают импульс в головной мозг для активации центра насыщения. Также по волокнам нервных сплетений информация о концентрации глюкозы в портальной вене достигает печени и периферических тканей. Это приводит к снижению образования глюкозы печенью и увеличивает толерантность к глюкозе периферических тканей (рис. 4) (Zhang L. et al., 2021).

Рисунок 4.

Участие масляной кислоты в глюконеогенезе в кишечнике



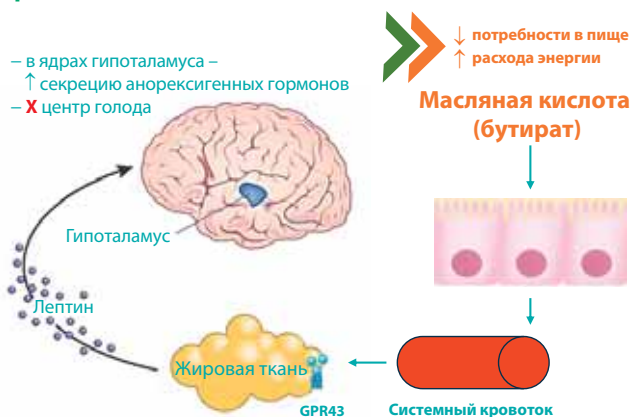
Метаболические эффекты масляной кислоты реализуются и путем прямого влияния на клетки периферических органов и тканей (Zhang L. et al., 2021).

Так, взаимодействуя с GPR43-рецепторами жировой ткани, масляная кислота регулирует секрецию лептина адипоцитами (рис. 5) (Heiss C.N. et al., 2018).

Лептин снижает аппетит и чувство голода за счет того, что он стимулирует секрецию анорексигенных гормонов в ядрах гипоталамуса и блокирует центр голода. В настоящее время активно изучается роль масляной кислоты в регуляции лептина при ожирении и резистентности к лептину.

Рисунок 5.

Регуляция масляной кислотой секреции лептина адипоцитами посредством взаимодействия с GPR43-рецепторами жировой ткани



Бутират играет важную роль в терапии и профилактике НАЖБП, действуя как регулятор массы тела, усиливая расход и/или снижая потребление энергии. В исследованиях на животных моделях с ожирением, масляная кислота снижала массу тела за счет стимулирования расхода энергии и индукции митохондриальной функции в сочетании с повышением регуляции экспрессии генов, участвующих в липолизе и окислении жирных кислот (Sukkar A.H. et al., 2019).

Также бутират способствует увеличению расщепления жира в белой жировой ткани, что является

привлекательной потенциальной мишенью в лечении ожирения. У мышей с ожирением, получавших масляную кислоту в течение 5 недель, регистрировалось снижение веса в среднем на 10,2% от исходной массы тела, в основном за счет уменьшения количества жира, при этом снижение жира достигало 10%, снижение уровня глюкозы – 30%, снижение инсулинорезистентности – 50%, что открывает потенциальные возможности применения бутирата для лечения ожирения (рис. 6) (Sukkar A.H. et al., 2019).

Рисунок 6.

Влияние бутирата на энергетический обмен



Исследования показали, что бутират уменьшает накопление липидов путем регуляции функции митохондрий печени, улучшая их способность использовать жир в качестве метаболического топлива. Бутират может стимулировать окислительное фосфорилирование митохондрий в белой жировой ткани посредством активации бета3-адренорецепторов, связанных с гиперацетилированием гистонов (Jia Y. et al., 2017). Пероральный прием бутирата при экспериментальном ожирении, вызванном диетой с высоким содержанием жиров, снижал массу тела, стимулируя функцию митохондрий и увеличивая их количество в скелетных мышцах, что также является важным профилактическим аспектом формирования НАЖБП на фоне метаболического синдрома (рис. 7).

Рисунок 7.

Механизмы влияния бутирата на митохондрии в печени, жировой ткани и мышцах при ожирении

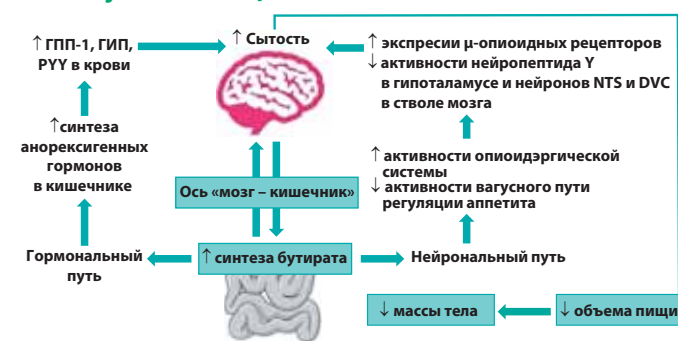


Одним из важных механизмов, дающих возможность применять бутират для профилактики и лечения НАЖБП, является то, что бутират способствует снижению веса за счет уменьшения объема принятой пищи. Данный эффект реализуется путем повышения чувства сытости и снижения аппетита. В исследованиях на животных моделях показано, что бутират влияет как на гормональный, так и нейрональный путь регуляции аппетита по оси «мозг – кишечник». Повышение концентрации бутирата в кишечнике приводит к активации синтеза анорексигенных гормонов и увеличению ГПП-1, ГИП, РYY в плазме крови, непосредственно увеличивающих чувство сытости в гипоталамусе (Li Z. et al., 2018). Данные эффекты бутирата были доказаны в исследовании на добровольцах с избыточной массой тела и нормогликемией, у которых ректальное введение бутирата в виде смеси КЦЖК достоверно увеличивало окисление жиров и концентрацию РYY в плазме натощак и после приема пищи

по сравнению с плацебо (Canfora E.E. et al., 2017). На основе имеющихся данных предлагается рассматривать применение бутирата у пациентов с ожирением и НАЖБП как новую стратегию улучшения долгосрочного энергетического гомеостаза (рис. 8).

Рисунок 8.

Предполагаемые механизмы влияния бутирата на повышение чувства насыщения и снижение аппетита



Дополнительным механизмом влияния масляной кислоты на снижение аппетита является уменьшение выработки грелина, который вырабатывается в желудке и, воздействуя на центры голода в гипоталамусе, вызывает чувство голода. Поскольку потеря веса, вызванная диетой, увеличивает системную концентрацию орексигенного гормона грелина, а также снижает уровень анорексигенных гормонов, таких как ГПП-1 и РYY, противоположное действие бутирата (снижение грелина и увеличение ГПП-1 и РYY) может преодолеть неудачную потерю веса и, пожалуй, самое важное, способствовать поддержанию уже достигнутой с помощью диеты потери веса (Hansen T.T. et al., 2019). По результатам клинического исследования, соблюдение пациентами диеты, снижающей аппетит и содержащей пищевые волокна и другие источники масляной кислоты, в течение 12 недель способствовало устойчивому поддержанию сниженного веса за счет подавления аппетита и устойчивому снижению суточного потребления энергии (рис. 9) (Hansen T.T. et al., 2019).

Рисунок 9.

Влияние масляной кислоты на регуляцию аппетита через уровень грелина

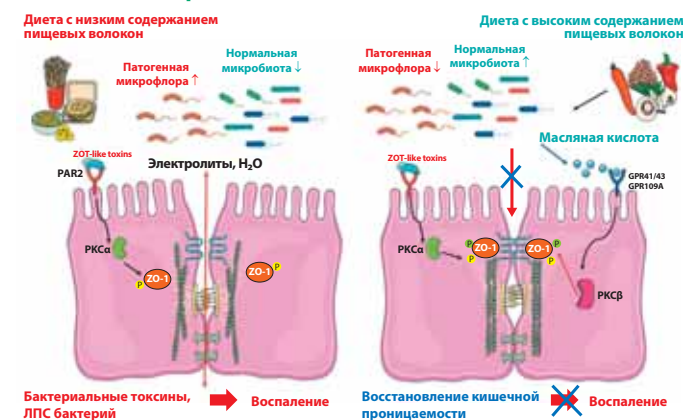


Недавние исследования показали, что на фоне дефицита пищевых волокон в рационе питания пациентов с метаболическим синдромом и снижением синтеза масляной кислоты происходит усиление выработки Zot-подобных токсинов кишечной микрофлорой, которые нарушают плотные контакты колоноцитов. Это приводит к проникновению бактериальных токсинов и ЛПС бактерий в системный кровоток с развитием системного воспаления и стеатогепатита (Ахмедов В.А., Гаус О.В., 2020; Ахмедов В.А., 2024). Масляная кислота связывается с GPR43/ GPR41 и GPR109A рецепторами колоноцитов и активирует протеинкиназу- β , усиливая экспрессию зонулина-1, окклюдина и клаудина-1. Это приводит к восстановлению плотных контактов колоноцитов, противодействует эффекту Zot-токсинов (рис. 10) (Perez-Reytor D. et al., 2021).

Прямое протективное действие бутирата в отношении развития и прогрессирования НАЖБП и НАСГ и поддержания печеночного гомеостаза продемонстрировано целым рядом исследований на животных моделях. Показано, что бутират активирует печеночную экспрессию рецепторов глюкагоноподобного пептида (GLP-1R) путем ингибирования гистондеацетилазы 2 (HDAC2), что улучшает печеночную чувствительность к ГПП-1 и предотвращает прогрессирование НАЖБП (Zhou D. et al., 2017). Еще 30

Рисунок 10.

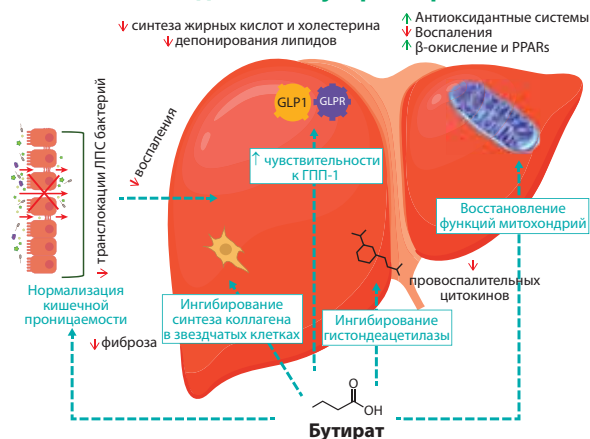
Участие масляной кислоты в восстановлении плотных контактов колоноцитов



одной возможной мишенью бутирата являются митохондрии гепатоцитов, путем активации окисления жирных кислот, уменьшающего накопление жира и подавления воспаления – снижение провоспалительных факторов (MCP-1, ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИФН-гамма) и увеличение противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) (рис. 11) (Sun B. et al., 2019).

Рисунок 11.

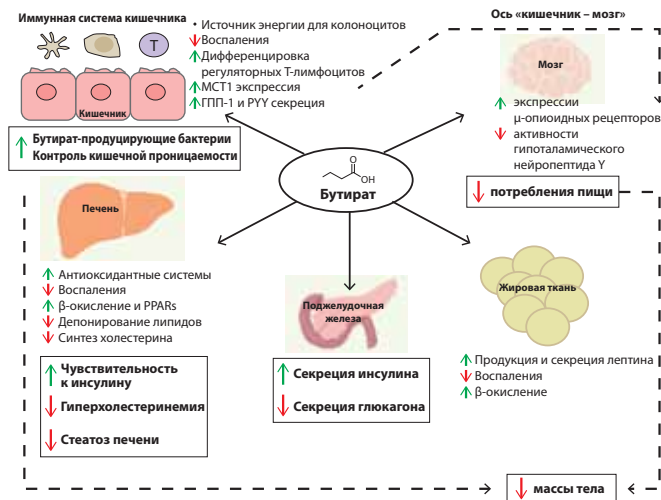
Прямые механизмы действия бутирата при НАЖБП



Таким образом, эффекты масляной кислоты в отношении ожирения и ассоциированных с ним нарушений, в частности НАЖБП, реализуются через физиологическое восстановление кишечной проницаемости, увеличение секреции кишечных инкретинов, снижение системного воспаления, повышение чувства насыщения, повышение чувствительности печени к инсулину и снижение стеатоза, снижение инсулинорезистентности (рис. 12). Восполнение дефицита бутирата в толстой кишке как в составе диеты, так и в комплексной терапии преддиабета, ожирения, НАЖБП может повышать эффективность стандартных схем лечения. Оптимальным средством, восполняющим дефицит бутирата, является Закофальк®, имеющий стандартизованную дозу масляной кислоты (250 мг бутирата кальция) и инулина (250 мг), а также систему доставки действующих веществ в «зону потребления», а именно в толстую кишку.

Рисунок 12.

Мультитаргетные эффекты бутирата у пациентов с ожирением (Адаптировано из Coppola et al. The Protective Role of Butyrate against Obesity and Obesity-Related Diseases. Molecules. 2021; 26: 682)



Адаптировано из Coppola et al. The Protective Role of Butyrate against Obesity and Obesity-Related Diseases. Molecules. 2021; 26: 682.

Следовательно, прием пребиотиков или препаратов для восстановления кишечной флоры, а также комменсальных бактериальных метаболитов может иметь терапевтическую пользу при НАЖБП.

Медь

Медь как микроэлемент является довольно интересным компонентом для профилактики НАЖБП (Lan Y. et al., 2021). Было доказано, что дефицит меди нарушает систему антиоксидантной защиты, что может усугубить повреждение печени и способствовать прогрессированию НАЖБП (Lan Y. et al., 2021). В частности, было продемонстрировано, что дефицит меди может препятствовать активности ключевых ферментов, участвующих в клеточной защите, тем самым способствуя окислительному стрессу в гепатоцитах, являющемуся ключевым фактором патогенеза НАЖБП (Lan Y. et al., 2021). В то же время повышенный уровень меди в сыворотке крови может быть также связан с повышенным риском как возникновения, так и прогрессирования НАЖБП и связанных с ней метаболических нарушений, включая инсулинорезистентность и дислипидемию (Li L. et al., 2024). Эти наблюдения подчеркивают парадоксальную роль меди при заболеваниях печени, поскольку как ее недостаток, так и избыток могут привести к метаболической дисфункции (Li L. et al., 2024). Примечательно, что измененная биодоступность меди, которая, как было показано, предсказывает ранний атеросклероз, служит основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ожирением и стеатозом печени, выявляемым с помощью обычного ультразвукового исследования (Tarantino G. et al., 2018).

Таким образом, дисбаланс меди может играть значительную роль не только в прогрессировании заболеваний печени, но и в развитии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, обычно ассоциируемых с НАЖБП. Более того, эти данные подчеркивают необходимость дальнейших исследований для выяснения точных механизмов, посредством которых нарушение регуляции меди

способствует патогенезу НАЖБП и связанных с ней осложнений.

Железо

С клинической точки зрения заслуживает внимание недавно обнаруженный аспект, что избыток железа замедляет естественное прогрессирование НАЖБП из-за его способности катализировать образование токсичных гидроксильных радикалов, приводящих к повреждению клеток (Britton L.J., Subramaniam V.N., Crawford D.H., 2016). Накопление железа при НАЖБП в первую очередь вызвано ингибированием мобилизации железа в гепатоцитах и клетках Купфера (Datz C., Müller E., Aigner E., 2017). Дефицит железа может также влиять на течение НАЖБП посредством передачи сигнала HIF2 α -ATF4, усиливая адипогенез гепатоцитов и резистентность к инсулину (Gao H. et al., 2022). Таким образом, понимание баланса между дефицитом железа и его перегрузкой имеет решающее значение, поскольку оба состояния могут по-разному усугубить дисфункцию печени. В проведенном проспективном исследовании было выявлено взаимодействие между кишечной флорой, содержанием железа и накоплением жира в печени, особенно в рамках оси «микробиом – железо – жировая ткань» в печени (Mayneris-Perxachs J. et al., 2021). Примечательно, что было также высказано предположение, что дисбактериоз может усугубить перегрузку железом, увеличивая поглощение железа в просвете кишечника или влияя на бактериальные метаболиты, которые регулируют воспаление в печени и отложение жира (Mayneris-Perxachs J. et al., 2021). Аналогичным образом сообщалось, что избыток железа также вреден в отношении развития НАЖБП и элиминация избытка железа может иметь некоторые клинические преимущества для конкретных пациентов с подтвержденной перегрузкой железом (Datz C., Müller E., Aigner E., 2017).

Таким образом, мониторинг уровня железа в организме имеет потенциальное клиническое значение и может быть использован в качестве многообещающего способа профилактики НАЖБП.

Витамин Е

Витамин Е является липофильным соединением, которое существует в природе в виде токоферола и токотриенола (Lalkovičová M., Danielisová V., 2016). Среди этих соединений токоферол выделяется как наиболее распространенный и мощный антиоксидант, обладающий значительными свойствами по борьбе со свободными радикалами, поэтому он считается ценным средством профилактики НАЖБП (Podszun M.C., Frank J., 2021). Американская ассоциация по борьбе с заболеваниями печени и Национальный институт здоровья рекомендуют использовать витамин Е (800 МЕ/день) для лечения НАЖБП, поскольку витамин Е может быть использован в качестве природного антиоксиданта для улучшения состояния печени при стеатозе, воспалительных реакциях, а также он способствует снижению уровня трансаминаз (Usman M., Bakhtawar N., 2020). Витамин Е часто используется в комбинации с силимарином для профилактики НАЖБП у пациентов (Gee P.T., 2011). Имеются данные о том, что прием витамина Е в количестве 100-1200 МЕ в день в течение как минимум 24 недель улучшает биохимические показатели и гистологию печени (El Hadi H., Vettor R., Rossato M., 2018). Аналогичным образом было продемонстрировано, что прием α -токоферола витамина Е в дозе 800 МЕ в день в течение 96 недель был связан со снижением уровня сывороточных аминотрансфераз и гистологическим улучшением состояния при стеатозе. Также у пациентов на фоне проведенного лечения отмечались уменьшение вздутия живота и разрешение стеатогепатита у взрослых с НАСГ (Sanyal A.J. et al., 2010).

В сравнительном исследовании у пациентов с НАСГ добавление к лечению урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) (12-15 мг/кг/сут) витамина Е (800 МЕ/сут) в течение 2 лет позволило статистически значимо увеличить уровень адипонектина в крови, что коррелировало с уменьшением выраженности стеатоза печени (Balmer M.L., 2009). В другом исследовании анализ повторных биопсий показал, что только на

фоне комбинированной терапии УДХК и витамином Е произошло уменьшение индекса гистологической активности с регрессией стеатоза печени (Dufour J.F., 2006). Длительное (4 года, диапазон – 1-12 лет) использование комбинации УДХК (в среднем 16,6 мг/кг/сут) и витамина Е (в среднем 555 МЕ/сут) у пациентов с НАСГ позволило снизить АЛТ, АСТ и ГГТ у 65-80% пациентов и добиться у большинства улучшения гистологической картины печени при низком (5%) числе побочных эффектов, потребовавших отмены препаратов (Pietu F., 2012). Рекомендуемая доза комбинации препаратов витамина Е и УДХК не должна превышать предельные дозы препаратов, назначаемых по отдельности: для витамина Е – не более 800 МЕ/сут, УДХК – 10-15 мг/кг/сут.

Согласно клиническим рекомендациям по НАЖБП МЗ РФ, утвержденным в 2024 г., УДХК является обязательным компонентом медикаментозной терапии пациентов с НАЖБП в монотерапии или в комбинации с другими препаратами.

УДХК в дозе 13-15 мг/кг в сутки рекомендовано пациентам с НАЖБП на любой стадии заболевания с целью уменьшения содержания липидов в гепатоцитах, уменьшения воспаления и профилактики прогрессирования фиброза.

У пациентов с НАЖБП и нарушением углеводного обмена (СД 2-го типа) УДХК в дозе 13-15 мг/кг в сутки рекомендуется добавить в схемы гипогликемической терапии с целью улучшения контроля гликемии.

В период снижения массы тела на фоне диетотерапии или бариатрических операций УДХК рекомендуется в дозе 10-15 мг/кг в сутки с целью профилактики камнеобразования в желчном пузыре до достижения стабилизации массы тела.

Пациентам с НАЖБП в сочетании с дислипидемией и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины) следует комбинировать с УДХК в дозе 10-15 мг/кг в сутки для усиления их гиполлипидемического эффекта при недостаточной эф-

фективности стандартной тактики или непереносимости высоких доз ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

К настоящему времени на фармацевтическом рынке УДХК представлена большим разнообразием коммерческих препаратов. Важно отметить, что оптимальным препаратом УДХК, представленным в России, является референтный для Евросоюза и РФ препарат Урсофальк® (Германия). Такой статус препарата базируется на качестве субстанции, обширной доказательной базе, а также скорости достижения максимального эффекта в оптимальные сроки. По данным исследований, применение Урсофалька обеспечивает более высокую концентрацию УДХК в желчи и в печени, чем некоторые аналоги, произведенные в ЕС и Японии (Setchell K.D. et al., 2005).

Подтверждением более высокой терапевтической эффективности референтного препарата Урсофальк® в сравнении с препаратами УДХК других производителей являются данные недавнего мета-анализа (Кучерявый Ю.А., Черёмушкин С.В., 2022), показавшего, что Урсофальк® оказался значительно эффективнее других препаратов УДХК в растворении билиарного сладжа как при оценке через 3 месяца терапии (ОШ=3,183; 95% ДИ: 1,495-6,777), так и при 6-месячном курсе (ОШ=4,614; 95% ДИ: 2,881-7,388) (рис. 13).

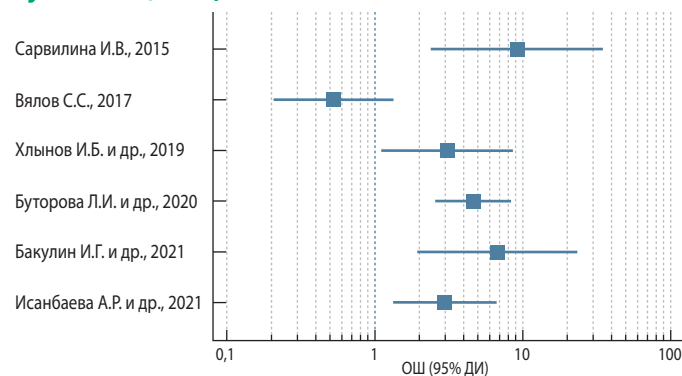
Таким образом, препарат Урсофальк® может являться препаратом выбора с целью коррекции метаболических нарушений у пациентов с НАЖБП.

Подводя итог, можно сказать, что витамин Е продолжает демонстрировать значительный потенциал в улучшении как биохимических, так и гистологических показателей НАЖБП, особенно при использовании в качестве дополнительной терапии наряду с другими мероприятиями, такими как коррекция образа жизни.

Следовательно, витамин Е следует более широко применять в качестве вспомогательного лекарственного средства для лечения НАЖБП в клинических условиях.

Рисунок 13.

Эффективность Урсофалька в сравнении с другими препаратами УДХК в растворении билиарного сладжа (3 мес. терапии) по данным метаанализа (Кучерявый Ю.А., Черёмушкин С.В., 2022)



Влияние питьевой воды и газированных напитков на НАЖБП

Питьевая вода

Загрязнители воды, такие как микроцистин, побочные продукты дезинфекции и тяжелые металлы в поверхностных, грунтовых водах и водах для орошения, во всем мире привлекли к себе широкое внимание, поскольку они потенциально могут способствовать развитию НАЖБП (Joseph L. et al., 2019). Выявленная перфтороктановая кислота в загрязненной питьевой воде связана со снижением уровня воспалительных цитокинов, которые могут способствовать развитию жировой дистрофии печени (Armstrong L.E., Guo G.L., 2019). Кроме того, имеются доказательства существования двух основных молекулярных механизмов формирования НАЖБП, вызываемых загрязнителями воды: (1) Загрязнители водных ресурсов вызывают нарушения липидного обмена в гепатоцитах, изменяя ферменты, связанные с синтезом липидов, или ингибируя ферменты, связанные с β -окислением жирных кислот в митохондриях, через рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (PPAR)- α (Zheng S. et al., 2021).

(2) Загрязнители способствуют окислительному стрессу или напряжению эндоплазматического ретикулаума, что приводит к воспалению печени (Zheng S. et al., 2021). Приведенные выше данные указывают на потенциальный вред, наносимый загрязнителями воды, однако токсичность загрязняющих веществ часто зависит от их дозы (Li H. et al., 2019). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) установила рекомендуемое значение содержания микроцистина в питьевой воде в размере 1 мкг/л, предполагая, что концентрации ниже этого уровня считаются безопасными для здоровья человека (Li H. et al., 2019). Именно поэтому основные усилия должны быть направлены на то, чтобы максимально снизить уровень загрязняющих веществ в питьевой воде, даже ниже установленных норм, для обеспечения охраны здоровья населения. Кроме того, необходимо активно разрабатывать недорогие адсорбенты и материалы для удаления тяжелых металлов из воды, чтобы защитить водные ресурсы и предотвратить формирование НАЖБП.

Кофе

Считается, что кофе содержит три основных соединения, которые играют физиологическую роль: кофеин, дитерпеноиды (кафестол и карвакрол) и хлорогеновую кислоту (Zhou A., Hurrönen E., 2019). Имеются данные, что кофеин замедляет прогрессирование фиброза печени, предотвращая адгезию и активацию звездчатых клеток печени, стимулируя окисление по пути аутофагия – лизосома и предотвращая экспрессию фактора роста соединительной ткани путем модификации сигнальных путей (Zhou A., Hurrönen E., 2019). Кроме того, дитерпены, такие как кофеинол и карвакрол, защищают печень от экспрессии маркеров воспаления посредством антиоксидантного воздействия, снижая воспалительные эффекты (Sewter R., Heaney S., Patterson A., 2021). Аналогичным образом было показано, что антиоксиданты хлорогеновая кислота и глюкуронозилтрансфераза уридиндифосфата предотвращают накопление липидов в гепатоцитах, уменьшают

воспалительные реакции и повышают чувствительность к инсулину (Wijarnpreecha K., Thongprayoon C., Ungprasert P., 2017). Результаты систематического обзора показали, что при потреблении кофе >3 чашек в день риск НАЖБП был ниже, чем при потреблении менее 2 чашек в день, что указывает на потенциальную дозозависимую связь между употреблением кофе и риском формирования НАЖБП (Chen Y.P. et al., 2019). Тем не менее было продемонстрировано, что снижение риска при употреблении более 5 чашек в день, как правило, меньше, чем при употреблении 3 или 4 чашек в день, что позволяет предположить о вероятности существования уровня, за пределами которого увеличение потребления кофе не приносит дополнительной пользы (Kennedy O.J. et al., 2021).

Таким образом, ограничение потребления кофе в рекомендуемых пределах – 3-5 чашек в день – может стать потенциальной мерой профилактики НАЖБП. Этот подход включает в себя сокращение потребления кофе людьми, которые злоупотребляют алкоголем, и поощрение его потребления людям, которые не пьют кофе вообще или пьют меньшее количество чашек для достижения защитного эффекта при НАЖБП.

Зеленый чай

Зеленый чай – это функциональный продукт питания, богатый полифенольными катехинами, полифенолами-катехинами и эпигаллокатехингаллатом (Zhao C.N. et al., 2019). Эпигаллокатехингаллат – это полифенол, образованный эпигаллокатехином и эфиром галловой кислоты, который является наиболее распространенным антиоксидантом-катехином в зеленом чае (Errachid A., Nohawica M., Wyganowska-Swiatkowska M., 2021). Исследования на животных и клетках показали, что зеленый чай и эпигаллокатехингаллат могут обеспечить защиту от возникновения и прогрессирования НАЖБП, снижая окислительный стресс и связанные с ним метаболические нарушения, воспаление, фиброз и онкогенез (Zhou J. et al., 2019; Tang G. et al., 2021). Кроме

того, эпидемиологическое исследование показало, что одновременный прием витамина С и сахарозы с зеленым чаем может повысить биодоступность катехинов (Peters C.M. et al., 2010). Однако количество сахарозы следует тщательно регулировать, чтобы предотвратить избыточное потребление углеводов, которые могут свести на нет полезные свойства зеленого чая. Рекомендуется безопасное ежедневное потребление сахарозы в количестве менее 10% от общего количества потребляемой энергии в соответствии с диетическими рекомендациями, в то время как частое употребление зеленого чая (5-10 чашек в день) необходимо для полной реализации его полезных свойств (Peters C.M. et al., 2010). Тем не менее по-прежнему крайне мало рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучалась бы потенциальная польза компонентов зеленого чая при НАЖБП. Следовательно, необходимы дальнейшие исследования, чтобы получить прямые доказательства эффективности зеленого чая в предотвращении развития и прогрессирования НАЖБП, а также установить конкретные рекомендуемые дозы зеленого чая для поддержания здоровья.

Йогурт

Полезные свойства йогурта объясняются содержанием в нем пробиотиков, в частности штаммов лактобактерий и бифидобактерий, которые регулируют микрофлору кишечника (Le Roy C.I. et al., 2022). По сравнению с молоком, йогурт может влиять на виды кишечных микробов и значительно снижает оценку инсулинорезистентности по модели гомеостаза, что полезно для облегчения НАЖБП (Chen M. et al., 2014). Имеются доказательства того, что йогурт превосходит молоко в снижении резистентности к инсулину и уровня жира в печени у китайских женщин, страдающих ожирением с НАЖБП и метаболическим синдромом, возможно, путем улучшения липидного обмена, уменьшения воспаления, окислительного стресса, липазы и изменения состава кишечной микробиоты (Chen Y. et al., 2019). В нескольких проспективных исследованиях было показано,

что потребление йогурта (>80 г в день) обратно пропорционально связано с риском ожирения, метаболического синдрома и диабета (Sayon-Orea C. et al., 2017; Panahi S. et al., 2018).

Следовательно, йогурт оказывает значительное влияние на микрофлору кишечника, увеличивая количество полезных бактерий, таких как лактобактерии и бифидобактерии, и одновременно подавляя патогенные микроорганизмы, что способствует снижению прогрессирования НАЖБП как прямым, так и косвенным образом.

Потребление йогурта способствует улучшению липидного обмена в печени и уменьшению накопления жира в ней. Косвенно он способствует ослаблению системного воспаления, окислительного стресса и резистентности к инсулину, тем самым устраняя ключевые метаболические нарушения, которые предрасполагают к развитию и прогрессированию НАЖБП.

Безалкогольные напитки

Безалкогольные напитки – это газированные напитки, которые подслащены моносахаридами, в частности фруктозой и глюкозой, или их предшественницей сахарозой (Mosca A. et al., 2016). Напиток Cola содержит еще и карамельный краситель с высоким содержанием конечных продуктов гликирования, которые могут усилить резистентность к инсулину и воспаление (Gaby A.R., 2005). Было показано, что потребление Cola может увеличить распространенность НАЖБП независимо от метаболического синдрома (Nseir W., Nassar F., Assy N.S., 2010). Кроме того, было продемонстрировано, что у людей, которые выпивали более 1 чашки в день данного напитка была более высокая распространенность метаболического синдрома, чем у тех, кто выпивал менее 1 чашки в день (OR: 1,48; 95% ДИ: 1,30-1,69) (Dhingra R. et al., 2007).

Таким образом, ограничение потребления сладких газированных напитков может быть ключевой стратегией профилактики НАЖБП, поскольку потен-

циальные механизмы действия включают резистентность к инсулину и окислительный стресс.

Употребление алкоголя

Взаимосвязь между потреблением алкоголя и здоровьем печени была тщательно изучена, и чрезмерное употребление алкоголя однозначно связано с развитием и прогрессированием НАЖБП. Хроническое злоупотребление алкоголем, которое обычно определяется как употребление более 14 дринок (1 дринок – порция алкоголя, которая содержит 14 мл чистого этанола) в неделю женщинами или более 21 дринка в неделю мужчинами, является хорошо известным фактором риска развития фиброза печени, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (Gao B., Bataller R., 2011). В перекрестном исследовании с участием 2629 участников было показано, что чем больше количество выпиваемых дринок в неделю (≥ 8 напитков в неделю для женщин и ≥ 15 для мужчин), тем больше вероятность развития фиброза у пациентов по сравнению с теми, кто употреблял дозу меньше допустимого порога (Rice B.A., Naimi T.S., Long M.T., 2023). Было высказано предположение, что воздействие употребления алкоголя на печень даже в небольших количествах (менее 20 г/сут для женщин и менее 30 г/сут для мужчин) также является пагубным (Jarvis H. et al., 2022). Результаты когортного исследования с включением 8345 пациентов с НАЖБП показали, что даже незначительное потребление алкоголя (0-9 г алкоголя в день) пациентами с жировой болезнью печени было связано с повышенным риском прогрессирования заболевания и рака (Åberg F. et al., 2020). Влияние употребления алкоголя на состояние печени по-прежнему, вызывает споры (Meza V. et al., 2022). Имеются данные, что употребление алкоголя в умеренных количествах может даже оказывать некоторые полезные метаболические эффекты и связано со снижением риска развития НАЖБП (Gunji T. et al., 2009). Аналогичным образом сообщалось, что ежедневное небольшое потребление алкоголя (1-2 порции в день или до 10 г чистого этанола в день) оказывает защит-

ное действие на развитие НАЖБП, главным образом за счет улучшения периферической резистентности к инсулину (Seitz H.K. et al., 2015).

В целом, суммируя вышеизложенные данные, можно констатировать, что ограничение употребления алкоголя может стать эффективной мерой профилактики НАЖБП. Рекомендуется, чтобы все люди старались свести к минимуму употребление алкоголя и ограничили употребление алкоголя одним drinkом в день для женщин и 2 drinkами в день для мужчин, а людям с тяжелыми заболеваниями печени следует вообще воздерживаться от употребления алкоголя (Snetselaar L.G. et al., 2021).

Профилактическое воздействие диетических стратегий на течение НАЖБП

Интервальное голодание

Существует несколько схем интервального голодания (ИГ), наиболее распространенными из которых являются три типа: голодание поочередно, когда люди голодают через день; голодание 5:2, которое предполагает нормальное питание в течение пяти дней и ограничение потребления калорий примерно до 500-600 калорий в течение двух других дней подряд; и ограниченное по времени голодание, при котором прием пищи осуществляется с определенным промежутком времени каждый день, например, 8 часами, за которыми следует 16-часовое голодание (Varady K.A. et al., 2022). Как правило, максимальный период ограничения в еде в рамках практики ИГ составляет до 3 недель, в зависимости от конкретного режима и индивидуальной переносимости (Wilhelmi de Toledo F. et al., 2019). В последние несколько лет диеты в виде ИГ стали очень популярны, потому что ИГ не требует расчета потребления калорий по сравнению с традиционными методами диеты, такими как ограничение калорий (Moore M.P. et al., 2020). Однако важно отметить, что ИГ не допускает чрезмерного потребления калорий во время приема пищи, поскольку это может свести на нет потенциальные преимущества

режима голодания. Было высказано предположение, что ИГ может способствовать снижению веса и улучшению сердечного метаболизма, особенно у взрослых с избыточным весом или ожирением, и, следовательно, может быть эффективной мерой профилактики формирования НАЖБП (Rynders C.A. et al., 2019). В недавно проведенном метаанализе было показано, что применение модифицированного режима голодания поочередно в течение 1-2 месяцев может привести к существенному снижению индекса массы тела как у здоровых людей, так и у тех, кто имеет избыточный вес, ожирение или страдает НАЖБП (Patikorn C. et al., 2021). Кроме того, сообщалось, что голодание поочередно и диета 5:2 приводят к сходной степени снижения веса (снижение на 4-8% по сравнению с исходным уровнем) у пациентов с ожирением с краткосрочной перспективе (8-12 недель), что является преимуществом для профилактики НАЖБП (Trepanowski J.F. et al., 2017). Практика ИГ улучшает состояние организма, запуская «метаболический переход» от глюкозы, получаемой из печени, к кетоновым телам, получаемым из адипоцитов, запуская эволюционно консервативные и адаптивные клеточные реакции, такие как снижение анаболизма, повышение устойчивости к стрессу, стимулирование биогенеза митохондрий, улучшение метаболизма глюкозы и липидов, а также повышение антиоксидантной защиты (Mattson M.P. et al., 2018). Однако следует помнить, что ИГ подходит не всем, в частности, оно не рекомендуется детям в возрасте до 12 лет, людям старше 70 лет и беременным женщинам (Varady K.A. et al., 2022). Как известно, распространенность НАЖБП у детей составляет приблизительно 7,6% в общей популяции и до 34,2% среди лиц с ожирением (Anderson E.L. et al., 2015). Эта группа особенно уязвима из-за продолжающегося роста и развития, на которые может негативно повлиять режим голодания. Среди людей в возрасте 70 лет и старше распространенность НАЖБП превышает 25%, что часто усугубляется возрастной саркопенией и связанными

с ней рисками при начале ИГ (Eguchi Y. et al., 2012). Беременным женщинам требуется постоянное потребление питательных веществ для поддержания развития плода, что делает ИГ неподходящим для данной категории. На сегодняшний день не проводилось исследования, в котором сравнивались бы три схемы ИГ, упомянутые выше, поэтому остается неясным, какая из них наиболее эффективна для профилактики НАЖБП.

Оценивая данную стратегию питания в целом следует отметить, что ИГ может потенциально быть полезным средством лечения НАЖБП, и необходимы дальнейшие исследования для точной оценки механизма, эффективности и безопасности ИГ у пациентов с НАЖБП.

Кетогенная диета

Кетогенная диета (КД) характеризуется распределением макронутриентов, включающих примерно 70-80% жиров, 10-20% белков и 5-10% углеводов, а потребление углеводов составляет менее 20-50 г в день (McGaugh E., Barthel B., 2022). КД можно разделить на две категории: очень низкокалорийную диету (потребление углеводов <50 г/сут и калорийность <800 ккал/сут) и диету с очень низким содержанием углеводов (потребление углеводов <50 г/сут и калорийность, как правило, >1000 ккал/сут) (Sriprongpun P., Churuangsuk C., Bunchorntavakul C., 2022). КД способствует снижению уровня инсулина из-за очень низкого содержания углеводов, что приводит к увеличению окисления жирных кислот и снижению липогенеза, что является важной целью профилактики НАЖБП (Lien E.C. et al., 2021). Кроме того, у людей, находящихся на КД, организм усваивает больше кетонов (включая ацетоуксусную кислоту, β -гидроксимасляную кислоту и ацетон) для использования их в качестве источника энергии (Lien E.C. et al., 2021). Также было обнаружено, что КД может значительно снижать содержание жира в печени и резистентность печени к инсулину, эти изменения были связаны с увеличением общего гидролиза триглицеридов в печени, а также снижением эндогенно-

го глюконеогенеза и концентрации инсулина в сыворотке крови в экспериментальных исследованиях на мышах (Kalafut K.C. et al., 2021). Имеются доказательства того, что в основе положительного эффекта КД при НАЖБП является улучшение функции митохондрий и окислительно-восстановительных процессов в печени (Luukkonen P.K. et al., 2020). По результатам проспективного исследования было продемонстрировано, что изокалорийная КД увеличивает содержание белка у пациентов с ожирением и НАЖБП и приводит к снижению содержания жира в печени (в среднем на 43,8%) (Westerbacka J. et al., 2005). Даже двухнедельное нахождение на диете пациентов с НАЖБП являлось оптимальным сроком для облегчения течения жировой болезни печени (You Y. et al., 2024). Следует помнить, что КД может провоцировать различные побочные эффекты, такие как рвота, головная боль, усталость, запор, раздражительность и сонливость (Asrih M., Jornayvaz F.R., 2014). Кроме того, расчет потребления энергии при КД является очень строгим, и этот метод трудно поддерживать в долгосрочной перспективе (Asrih M., Jornayvaz F.R., 2014).

Следовательно, КД является профилактическим средством, которое может быть использовано для борьбы со стеатозом и высоким уровнем холестерина. Однако возможность безопасного применения КД у пациентов с НАЖБП в долгосрочной перспективе остается неизвестной. Поэтому необходимы крупномасштабные рандомизированные контролируемые исследования для определения влияния КД на НАЖБП и долгосрочную безопасность ее соблюдения.

Диетические подходы к борьбе с гипертонией (DASH)

Диета «Диетические подходы к борьбе с гипертонией» (DASH), также известная как «Прекращение гипертонической болезни», отличается от средиземноморской диеты тем, что в ней особое внимание уделяется снижению потребления натрия и молочным продуктам с низким содержанием жира, в то вре-

мя как в средиземноморской диете отдается предпочтение оливковому маслу и высокому потреблению мононенасыщенных жиров (Filippou C.D. et al., 2020). DASH диета характеризуется высоким потреблением фруктов, овощей, цельного зерна и продуктов с низким содержанием жира, а также низким содержанием сахара, сладких напитков, красного и обработанного мяса (Eckel R.H. et al., 2014). Соблюдение DASH диеты улучшает метаболизм глюкозы и липидов, способствует снижению веса и снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний, что привлекло интерес многих исследователей в ее применении в качестве потенциальной диетической стратегии профилактики НАЖБП (Katsiki N., Stoian A.P., Rizzo M., 2022). Было подтверждено, что соблюдение диеты DASH обратно пропорционально связано с риском развития НАЖБП (ОШ: 0,070; 95% ДИ: 0,61-0,80); однако эта связь не была значимой после корректировки на индекс массы тела (ИМТ) и дислипидемию (ОШ: 0,92; 95% ДИ: 0,73-1,12) (Hekmatdoost A. et al., 2016). Перекрестный анализ (n=3051) показал, что соблюдение диеты DASH было независимо связано со значительным снижением распространенности НАЖБП и снижением активности воспаления, инсулинорезистентности и ИМТ (P=0,009) (Xiao M.L. et al., 2020). В ходе метаанализа рандомизированных исследований был сделан вывод о том, что диета DASH может повышать чувствительность к инсулину независимо от достигнутого снижения веса, в основном при назначении ее на срок более 16 недель (Shirani F. et al., 2013).

Таким образом, на сегодняшний день можно констатировать, что диета DASH помогает снизить ИМТ, скорректировать метаболические нарушения и уменьшить степень стеатоза печени, тем самым снижая риск формирования и прогрессирования НАЖБП.

Средиземноморская диета

Средиземноморская диета (СМД) в настоящее время является единственным рекомендуемым методом лечения для пациентов с НАЖБП. В состав ра-

циона питания входит от 35% до 45% потребляемой энергии за счет жиров, от 35% до 40% углеводов и от 15% до 20% белков (Plaz Torres M.C. et al., 2019). Для СМД характерно употребление оливкового масла (20-30 г/сут) в качестве основного источника жиров (Abenavoli L. et al., 2014). Кроме того, СМД имеет высокое соотношение мононенасыщенных жирных кислот и насыщенных жирных кислот (приблизительно 2:1), при этом общее количество жира составляет от 30% до 40% ежедневного потребления энергии (Plaz Torres M.C. et al., 2019). Результаты нескольких исследований показали, что соблюдение СМД значительно снижает риски, связанные с НАЖБП, за счет улучшения липидного профиля, снижения содержания жира в печени, повышения чувствительности к инсулину и уменьшения количества внутрипеченочного жира (Gepner Y. et al., 2019; Yaskolka Meir A. et al., 2021; Kawaguchi T. et al., 2021).

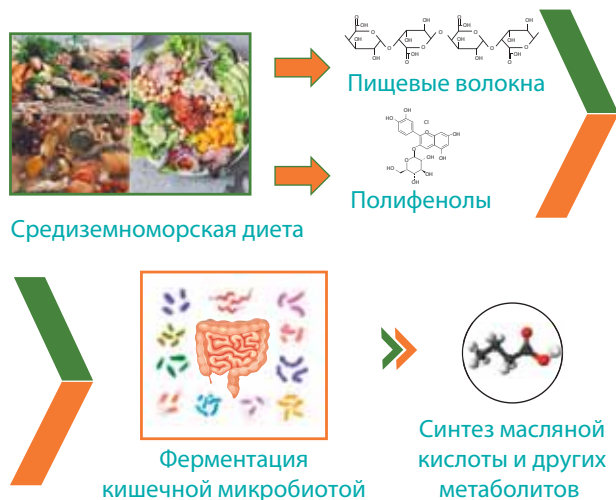
Кроме того, было показано, что соблюдение СМД повышает чувствительность к инсулину, уменьшает стеатоз печени и снижает степень активности НАСГ (Zelber-Sagi S. et al., 2017).

СМД рекомендуется пациентам с НАЖБП, поскольку большинство ее компонентов отрицательно коррелируют с распространенностью, тяжестью или регрессом НАЖБП (Plaz Torres M.C. et al., 2019). Клинические рекомендации МЗ РФ по НАЖБП, 2024 г., также рекомендуют средиземноморский тип питания с целью снижения содержания жира в печени.

В недавнем мультицентровом исследовании Seethaler B. et al., 2022, было показано, что КЦЖК и главным образом масляная кислота являются ключевым медиатором позитивных эффектов средиземноморской диеты вследствие физиологической регуляции кишечной эпителиальной проницаемости. У пациентов, в течение 3 месяцев находившихся на СМД, более высокие концентрации масляной кислоты достоверно коррелировали с низким уровнем ЛПС бактерий в плазме крови и фекального зонулина (показатели повышенной эпителиальной проницаемости), в сравнении с группой контроля (рис. 14).

Рисунок 14.

Влияние средиземноморской диеты на синтез масляной кислоты



В исследовании Fogacci F. et al., 2024, была продемонстрирована эффективность масляной кислоты в комбинации с цинком и витамином D в лечении пациентов с метаболически ассоциированной болезнью печени (МАЗБП) и стеатозом печени.

50 пациентов, включенные в исследование, в течение 28 дней соблюдали СМД, после чего были рандомизированы на 2 группы: СМД + бутират кальция 500 мг/сут (2 таблетки Закофалька) 1 р/сут и СМД + плацебо. Курс лечения составил 3 месяца. В результате в группе пациентов, получавших масляную кислоту, достоверно чаще отмечалось снижение индекса стеатоза, а также общего холестерина и триглицеридов. Также важно отметить, что добавление масляной кислоты существенно уменьшило стеатоз печени при МАЗБП, чем только соблюдение средиземноморской диеты (рис. 15).

Закофальк® (комбинированный препарат масляной кислоты и инулина) у пациентов с ожирением в составе диеты может применяться:

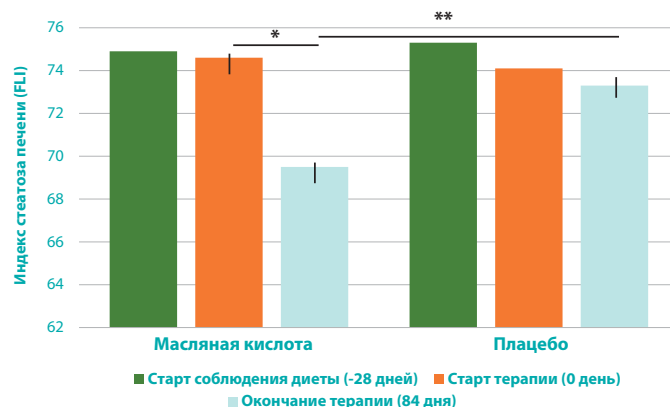
50

- в программах снижения веса: 1 таблетка 2-4 раза в день не менее 6 месяцев;
- для поддержания уже сниженного веса (контроль аппетита): 1 таблетка 2-4 раза в день 6 месяцев и более;
- при наличии НАЖБП, МАЗБП: 1 таблетка 2-4 раза в день 3-6 месяцев.

Таблетку Закофалька следует принимать не разжевывая, возможен однократный прием всей суточной дозы для повышения приверженности к лечению. Закофальк® NMХ не содержит лактозы, казеина и глютена, поэтому хорошо переносится больными с непереносимостью глютена и лактозы.

Рисунок 15.

Эффективность масляной кислоты в снижении стеатоза у пациентов с МАЗБП



* $p < 0,05$ в сравнении с до лечения; ** $p < 0,05$ в сравнении с плацебо

Подводя итог, можно сказать, что профилактическое воздействие СМД на НАЖБП хорошо известно. Однако из-за значительных различий в культурах, религиях и сельском хозяйстве стран структура данной диеты имеет существенные различия от региона к региону, и, следовательно, эффективность различных СМД в профилактике НАЖБП может варьироваться (Sofi F., Casini A., 2014).

Когда соблюдение СМД из-за вышеуказанных причин не всегда возможно, рекомендуется дополнительный прием добавок, содержащих ключевые компоненты СМД (омега-3 жирные кислоты, масляная кислота и др.).

Следовательно, необходимы дальнейшие исследования для изучения различий в структуре СМД в разных регионах и странах и определения структуры питания, которая наиболее подходит для профилактики НАЖБП в каждом регионе по отдельности.

Рациональные физические упражнения в терапии пациентов с НАЖБП

Физическая активность определяется как движение тела, которое увеличивает скорость метаболизма и может быть классифицирована в зависимости от метаболических потребностей, связанных с данным видом деятельности в «метаболических эквивалентах», или METs. Физические упражнения рассматриваются как запланированная и структурированная физическая активность, как правило, направленная на улучшение или поддержание здоровья, хорошего самочувствия и/или работоспособности. Рекомендации по выполнению упражнений основаны на манипулировании программируемыми переменными, которые включают режим выполнения упражнений, частоту (количество сеансов в неделю) выполнения упражнений, продолжительность (время выполнения отдельного упражнения) и интенсивность (физиологические усилия / энергозатраты, связанные с физической активностью). Объем физических упражнений включает в себя общее количество энергии, затрачиваемое в килоджоулях на тренировку в день или в неделю, и зависит от интенсивности, частоты и продолжительности ежедневных упражнений. Несмотря на то, что в разных профессиональных группах существуют разные границы интенсивности, интенсивность обычно определяется как «легкая», «умеренная» и «энергичная» и определяется подходом (например, непрерывный,

интервальный) и режимом (например, аэробный, анаэробный, с сопротивлением). При этом мало-подвижный образ жизни классифицируется как деятельность, связанная с сидением или лежанием / откидыванием назад, которая требует низкой энергии и небольшого количества дополнительных движений (Norton K., Norton L., Sadgrove D., 2010).

Основным методом лечения большинства людей с НАЖБП является коррекция образа жизни, включающая как изменение рациона питания, так и регулярные физические упражнения, с основной целью – уменьшение стеатоза печени, снижение ожирения, лечение сопутствующих кардиометаболических заболеваний и профилактика внепеченочного рака, связанного с образом жизни. Снижение массы тела на 5-10% приведет к клинически значимому улучшению состояния здоровья (Donnelly J.E. et al., 2009). Помимо снижения массы тела, уменьшение стеатоза печени на 30%, по данным магнитно-резонансной томографии (MPT), связано с гистологическим улучшением и исчезновением стеатогепатита (Stine J.G. et al., 2021). Одной из проблем при оценке эффективности терапевтических вмешательств для улучшения гистологических показателей печени является ограниченная доступность надежных методов, которые помогут в рутинной практике надежно и неинвазивно выявить клинически значимые улучшения в этих параметрах. Инструменты для количественной оценки и мониторинга жировой ткани печени и фиброзно-воспалительных процессов в печени в настоящее время доступны только в исследовательских учреждениях. Набор инструментов, основанный на общих биохимических и антропометрических показателях, в настоящее время предложен в качестве заменителей методов визуализации и биопсии печени (Dufour J.F. et al., 2022). Однако они утверждены только в качестве инструментов скрининга и не используются регулярно для оценки изменений в динамике состояния печени. Это означает, что оценка изменения объема талии и массы тела остается основной стратегией длительного мониторинга у пациентов

с НАЖБП в ответ на лечение. Люди с НАЖБП имеют более низкий уровень кардиореспираторной тренированности, чем население в целом (Canada J.M. et al., 2019). Низкая кардиореспираторная подготовленность является мощным фактором риска развития НАЖБП и обратно пропорционально связана с формированием стеатогепатита и фиброза печени (Krasnoff J.B. et al., 2008). Это может частично объяснить, почему люди с НАЖБП часто жалуются на высокую степень усталости, низкий уровень энергии и низкую самоэффективность при выполнении физических упражнений (Doward L.C. et al., 2021).

Независимо от способа направления пациента на занятия лечебной физической культурой, оценка риска ее проведения должна проводиться соответствующим образом подготовленным специалистом по физическим упражнениям (врачом ЛФК и спортивной медицины).

Перед направлением пациента к врачу ЛФК лечащим врачам (терапевтам, гастроэнтерологам) следует обязательно оценить у пациента:

1) Кардиометаболические факторы риска:

Лечащие врачи должны оценить окружность талии, ИМТ, артериальное давление, наличие в анамнезе жизни сердечно-сосудистых заболеваний и диабета, курение, употребление алкоголя и отсутствие физической активности. Дальнейшая клиническая оценка, по требованию лечащего врача, может также включать определение уровня липидов и липопротеинов в крови, глюкозы в крови и HbA1c. Можно использовать онлайн-калькуляторы, в частности по оценке сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (онлайн-калькулятор, свободно доступный <https://www.mdcalc.com/calc/3398/ascvdatherosclerotic-cardiovascular-disease-2013-risk-calculator-aha-acc>), который может быть использован для предоставления сведений о 10-летнем риске формирования сердечных заболеваний или инсульта. Приоритетными направлениями лечения должны быть снижение

центрального ожирения (например, окружности талии), артериального давления и малоподвижного образа жизни, а также повышение физической активности. Снижение избыточного веса остается важной частью клинического лечения НАЖБП независимо от ИМТ. Однако в зависимости от клинических проявлений целью лечения также может быть снижение массы тела и/или других компонентов метаболического синдрома. Снижение массы тела даже на 3-5% может улучшить кардиометаболический профиль (Musso G. et al., 2010), уменьшить стеатоз печени (Le M.H. et al., 2022) и достичь ремиссии НАЖБП у людей с ИМТ <25 кг/м² (Wong V.W.S. et al., 2018). Для улучшения гистологических характеристик НАЖБП рекомендуется снизить массу тела на ≥7-10%, особенно у людей с сопутствующим избыточным весом/ожирением. У людей, достигших снижения массы тела более чем на 10%, у 90% стеатогепатит исчезает, у 81% достигается регресс фиброза и у всех улучшается стеатоз печени (Vilar-Gomez E. et al., 2015).

2) Физическую работоспособность: Лечащие врачи должны оценить уровень физической активности, выявить лиц с малоподвижным образом жизни, провести оценку кардиореспираторной подготовки, нервно-мышечную функцию и оценку любых ограничений со стороны опорно-двигательного аппарата (включая саркопению), которые могут повлиять на физическую и функциональную работоспособность. Для многих пациентов с НАЖБП актуальны вопросы оценки состояния опорно-двигательного аппарата, его функциональной способности и предотвращения потери мышечной массы / саркопении. Дальнейшая клиническая оценка проводится для выявления саркопении (Lai J.C. et al., 2021) и мышечной слабости с помощью визуализации и/или соответствующих клинических мероприятий, таких как тест на кратковре-

менную физическую работоспособность (SPPB) (Gulanik J.M. et al., 1994). Выявление барьеров на пути освоения и поддержания физической активности / физических упражнений может также способствовать созданию индивидуальных программ упражнений.

3) **Сопутствующие заболевания:** Необходимо выявить сопутствующие заболевания, такие как метаболический синдром, преддиабет, СД2, ожирение, синдром поликистозных яичников, артериальная гипертензия, депрессия / психические расстройства, и рассмотреть более широкое лечение этих состояний в контексте лечения НАЖБП.

4) **Показатели, важные для пациента:** Лечащие врачи должны уточнить у пациента вопросы, особенно относящиеся к НАЖБП, такие как оценка уровня усталости, энергичности и самооэффективности, связанной с физическими упражнениями (например, с помощью шкалы самооффективности при выполнении физических упражнений) (Resnick B., Jenkins L.S., 2009). Также следует оценить качество сна (например, с помощью Питтсбургского индекса качества сна (Buysse D.J. et al., 1989)), плохое настроение, способность выполнять повседневную деятельность и качество жизни, связанное со здоровьем (например, по Опроснику пациентов с хроническими заболеваниями печени – Версия Неалкогольная жировая болезнь печени (Younossi Z.M. et al., 2017)). Важные для пациента показатели можно отслеживать и оценивать с помощью визуальных аналоговых шкал или шкалы достижения цели (Bovend'Eerd T.J., 2009).

5) **Определение необходимости в дальнейшей маршрутизации на основании клинического заключения.** Лечащие врачи должны спросить о:

– *Диете* (в соответствии с национальными рекомендациями по здоровому питанию) с направлением к диетологу, если это необходимо.

Направление показано, если потребности пациента выходят за рамки общих рекомендаций по здоровому питанию, если у него есть осложнения, связанные с НАЖБП (в частности, цирроз печени), есть дополнительные сопутствующие заболевания, есть вопросы по специфическому составу питательных веществ и/или требуется дополнительная поддержка специалиста.

– *Эмоциональном, социальном и когнитивном функционировании* при необходимости направить пациента к психологу или консультанту по вопросам поведения.

– *Использование медикаментов* для определения того, принимает ли пациент лекарства (например, от повышенного артериального давления, СД2, холестерина), и если нет, то для направления к своему лечащему врачу на подбор медикаментозной терапии. Если пациент начинает регулярно заниматься физическими упражнениями или существенно меняет свою программу физических нагрузок (например, для уменьшения количества гипотензивных, пероральных сахароснижающих средств или инсулина), врач ЛФК также может потребовать внесения изменений в лекарственную схему лечения.

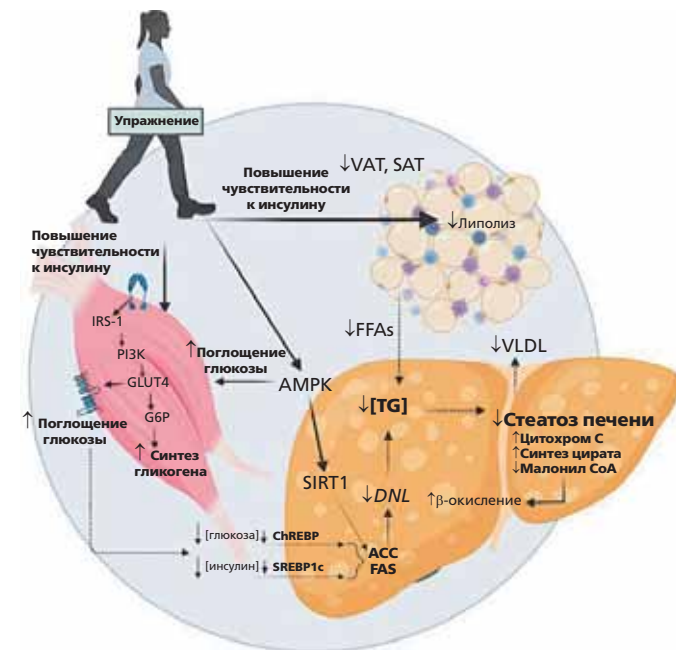
В настоящее время имеются четкие и убедительные доказательства того, что регулярные физические упражнения обладают кардиопротективными свойствами и оказывают множество положительных эффектов на функцию опорно-двигательного аппарата и психическое здоровье, независимо от достигнутого снижения веса (Thyfault J.P., Bergouignan A., 2020). Ключевыми механизмами, с помощью которых физические упражнения оказывают влияние на стеатоз печени, сосредоточены на изменении потока свободных жирных кислот (СЖК) в печень и из печени посредством изменений метаболизма ряда субстратов в мышцах, жировой ткани и печени (Solomon T.P. et al., 2009). Частично это может быть обусловлено улучшением в периферической чувствительности к инсулину и поглощении глюкозы,

которые изменяют сигнальные пути печени [например, белок, связывающий регуляторный элемент стерола-1с (SREBP-1с), и белок, связывающий элемент углеводного ответа (ChREBP)], а также экспрессию генов [например, липогенных белков, синтазы жирных кислот (FAS) и ацетилкоэнзимкарбоксилазы (ACC)]. Эти механизмы в конечном счете способствуют улучшению функционирования митохондрий печени с увеличением β -окисления липидов, которое может предотвратить накопление побочных продуктов метаболизма, таких как керамиды и диацилглицериды, которые в свою очередь способствуют развитию инсулинорезистентности (рис. 16).

На сегодняшний день опубликовано 25 систематических обзоров с метаанализом, в которых изучалась эффективность физических упражнений для снижения стеатоза печени. Обзоры в основном включали рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) среди взрослых (Baker C.J. et al., 2021; Battista F. et al., 2021), детей и подростков (Hens W. et al., 2017; Medrano M. et al., 2018) с избыточной массой тела или ожирением (Smart N.A. et al., 2018; Fu L. et al., 2022) и/или подтвержденной НАЖБП (Chai X.N. et al., 2023), или сопутствующими кардиометаболическими заболеваниями (Sabag A. et al., 2017). Большинство исследователей применяли аэробные упражнения с существенно меньшим количеством силовых тренировок, интервальных тренировок или комбинированных упражнений, занятия аэробикой и силовые тренировки с отягощениями. Группами сравнения были лица, не занимавшиеся физическими упражнениями. В некоторых исследованиях использовалась комбинация упражнений и диеты, а в других – только диета, а упражнения включались только в том случае, если диетические мероприятия были одинаковыми в обеих группах. Результаты стеатоза печени обычно оценивались с помощью магнитно-резонансных методов, компьютерной томографии или биопсии печени (Sargeant J.A. et al., 2018; Medrano M. et al., 2018), но более ранние исследования также включали ультразвуковое исследование печени.

Рисунок 16.

Предполагаемые механизмы влияния физических упражнений на уменьшение стеатоза печени



Примечания к рисунку

Сплошные линии указывают на усиленные механизмы (например, повышение чувствительности к инсулину). Пунктирные линии указывают на ослабленные механизмы (например, снижение концентрации инсулина и глюкозы в плазме крови, снижение липогенеза *de novo*). Висцеральная жировая ткань VAT, подкожная жировая ткань SAT, свободные жирные кислоты FFA, триглицериды TG, белок, связывающий стерол-регуляторный элемент SREBP-1с, белок, связывающий углеводно-чувствительный элемент ChREBP, липогенез ДНК *de novo*, жирные кислоты FAS синтаза, ацетил-кофермент А-карбоксилаза ACC, холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), протеинкиназа, активируемая аденозинмонофосфатом, AMPK, SIRT1, сиртуин 1, субстрат рецептора инсулина IRS-1 1, фосфатидилинозитол-3-киназа PI3K, переносчик глюкозы GLUT4 типа 4, глюкозо-6-фосфат G6P.

В совокупности проведенные исследования продемонстрировали пользу физических упражнений для снижения стеатоза печени.

В недавно опубликованном метаанализе отмечены средние суммарные показатели благоприятного эффекта физической нагрузки (Babu A.F. et al., 2021), что отражает абсолютное снижение стеатоза печени на 2,40% (95% ДИ: от -3,13 до -1,66%) (Baker C.J. et al., 2021) и целых -5,1% (от -8,1 до -3,6%) (Stine J.G. et al., 2022) для группы с включением физических тренировок по сравнению с отсутствием физических нагрузок. Более существенные эффекты были получены в группах с установленной НАЖБП и в группах с более высоким исходным ИМТ (Orci L.A. et al., 2016). Хотя имеется меньшее количество исследований у детей и подростков с НАЖБП, наблюдаемый положительный эффект в отношении стеатоза печени, по-видимому, соответствует таковому у взрослых с абсолютным снижением на -2,10% (95% КИ: -3,25%, -0,95%) (Medrano M. et al., 2018). Пока не до конца ясно, насколько сильно изменение стеатоза связано с физическими нагрузками, а не просто с потерей веса, но потеря веса является ключевым предиктором снижения стеатоза (Bril F., Sanyal A., Cusi K., 2023). Однако также очевидно, что значимое снижение прогрессирования НАЖБП на фоне применения физических нагрузок возможно даже при отсутствии снижения веса или при снижении веса, которое не считается клинически значимым (т.е. <3-5%) (Bril F., Sanyal A., Cusi K., 2023).

Клинический эффект абсолютного снижения содержания жира в печени на 2-4% недостаточно изучен из-за отсутствия долгосрочных данных об изменениях стеатоза печени и неблагоприятных клинических исходах (например, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний). Однако масштабы положительного эффекта физических нагрузок сопоставимы с теми, которые наблюдаются при применении большинства фармакологических средств, применяемых при лечении пациентов с НАЖБП (Musso G. et al., 2012), и превышают эффект диетиче-

ских мероприятий в средиземноморском стиле без ограничения потребления энергии (Houttu V. et al., 2021; Haigh L. et al., 2022). Примечательно, что относительное снижение стеатоза печени на $\geq 30\%$ по сравнению с исходным уровнем было связано с более высокой вероятностью гистологического улучшения и разрешения стеатогепатита (Stine J.G. et al., 2021). Обобщенный анализ результатов эффективности физических упражнений по сравнению с контролем – пациентами, не занимавшимися физическими упражнениями, показывает, что у участников с НАЖБП при регулярных занятиях ЛФК вероятность достижения эффекта при лечении в 3,5 раза выше, чем у пациентов, получающих только стандартную медицинскую помощь (Stine J.G. et al., 2021).

Аэробные тренировки

При оценке применения аэробных упражнений на показатели стеатоза в сравнении с показателями стеатоза печени пациентов, не занимающихся физическими нагрузками, применялась количественная оценка с помощью магнитно-резонансных методов у взрослых (Sabag A. et al., 2022). При этом наблюдался средний суммарный эффект от непрерывных тренировок средней интенсивности по сравнению с контролем в виде абсолютного снижения стеатоза печени на -3,14% (95% ДИ: -4,45%, -1,82%) (Sabag A. et al., 2022).

Эффективными дозами для аэробных упражнений средней интенсивности оказались тренировки от трех до семи занятий в неделю в течение 4-52 недель с умеренной интенсивностью (в основном на основе определения процентного соотношения максимальной частоты сердечных сокращений, или процентного соотношения пикового потребления кислорода (Vo_{2peak}), или средних эффективных метаболических эквивалентов (MET) за сеанс в количестве 4,8 MET (Hashida R. et al., 2017)). Объем упражнений варьировался от 135 мин. в неделю (Keating S.E. et al., 2015) до 240 мин. в неделю (Hashida R. et al., 2017), при этом средняя эффективная продолжительность занятия составляла 40 мин.

(Hashida R. et al., 2017). Методы аэробных упражнений включали в себя преимущественно ходьбу, занятия на беговой дорожке и велотренажере, а в некоторых исследованиях сообщалось о «различных» методах занятий, включая греблю и эллиптические тренировки. Непрерывные аэробные упражнения высокой интенсивности применялись реже, и только в двух исследованиях были прописаны «интенсивные» занятия 3 дня в неделю в течение 8 недель (Keating S.E. et al., 2015) и 5 дней в неделю в течение 6 месяцев (Zhang H.J. et al., 2016), что в среднем привело к снижению стеатоза печени на 2,4% и 5,0% соответственно. Представляет интерес наблюдение, в котором не было обнаружено различий в величине уменьшения стеатоза печени через 6 месяцев после физических нагрузок средней или высокой интенсивности (Zhang H.J. et al., 2016). Эти результаты были подтверждены мета-регрессией, продемонстрировавшей отсутствие связи между общим объемом физической нагрузки в минутах в неделю или затратами энергии (Ккал) в неделю и снижением стеатоза печени в 18 РКИ (Sabag A. et al., 2022). В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что минимальная эффективная доза физических упражнений для лечения стеатоза печени – это 135 минут в неделю аэробных нагрузок умеренной интенсивности без дополнительной пользы для лечения стеатоза печени от увеличения интенсивности физических упражнений.

Силовые тренировки

В настоящее время имеется относительно мало данных о влиянии силовых тренировок на стеатоз печени. Было проведено несколько интервенционных исследований, в которых использовались различные методики силовых тренировок; например, «традиционные» прогрессивные силовые тренировки с различным объемом и интенсивностью у взрослых (Damor K. et al., 2014; Zelber-Sagi S. et al., 2014) и подростков (Van Der Heijden G.-J. et al., 2010) или круговые тренировки (Shamsoddini A. et al., 2015). При этом в одних работах отмечено поло-

жительное влияние силовых тренировок на стеатоз (Hallsworth K. et al., 2011; Shamsoddini A. et al., 2015), а в других отсутствие пользы силовых тренировок на стеатоз печени (Van Der Heijden G.-J. et al., 2010; Hickman I.J. et al., 2013). Таким образом, на сегодняшний день нет четких свидетельств положительного воздействия специальных силовых тренировок на стеатоз печени. Не проводилось сравнений дозировок для тренировок с отягощениями, а также эффективности и безопасности протоколов тренировок с отягощениями, проводимых вне клинических рамок с оценкой их потенциального влияния на лабораторные показатели у пациентов с НАЖБП.

Комбинированные аэробные упражнения + силовые тренировки

Существует очень мало доказательств эффективности комбинированных аэробных упражнений и силовых тренировок для снижения стеатоза печени. Комбинированные аэробные и силовые тренировки 3 дня в неделю по 45-60 мин. сопровождались снижением стеатоза печени на ~2% через 12 недель занятий (Houghton D. et al., 2017) и ~10% через 16 недель (Shojaee-Moradie F. et al., 2016).

Высокоинтенсивные интервальные тренировки

Высокоинтенсивные интервальные тренировки (ВИИТ) характеризуются интенсивными упражнениями, чередующимися с периодами пассивного или низкоинтенсивного отдыха (Sabag A. et al., 2022). Типичные подходы включают в себя выполнение от одного до десяти высокоинтенсивных упражнений продолжительностью от 1 до 4 минут, чередующихся с периодами отдыха от 30 секунд до 3 минут. Появляющиеся данные свидетельствуют о том, что ВИИТ могут быть полезны для снижения стеатоза печени (Sabag A. et al., 2022), при этом в одном метаанализе сообщается о среднем суммарном эффекте для ВИИТ по сравнению с контролем в виде абсолютного снижения жировой ткани в печени на –2,85% (95% ДИ: –0,95%, –0,23%) у лиц занимающихся ВИИТ (Sabag A. et al., 2022). ВИИТ может быть сопоставима по эффек-

тивности, по крайней мере, с непрерывными тренировками средней интенсивности для улучшения состояния печени при стеатозе; однако достоверность доказательств относительно сопоставимости эффекта с непрерывными тренировками средней интенсивности низкая из-за ограниченности фактических данных (Sabag A. et al., 2022). Подходы ВИИТ, которые, как было показано, улучшают состояние при стеатозе, включали в себя от одного до пяти интервалов высокоинтенсивных аэробных упражнений продолжительностью 2-4 минуты с 2-3-минутным отдыхом между интервалами.

Спринтерские интервальные тренировки и другие тренировки

Влияние спринтерских интервальных тренировок (СИТ), характеризующихся «тотальными» или сверхмаксимальными ($>100\%$ VO_{2max}) нагрузками продолжительностью от 8 до 30 секунд, на стеатоз печени было изучено в ходе двухнедельного исследования у пациентов с СД2 или с риском его развития (Motiani K.K. et al., 2019). Тренировка с использованием СИТ приводила к сопоставимому абсолютному снижению стеатоза печени (~3%) по сравнению с непрерывными тренировками средней интенсивности у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе. В настоящее время проводятся исследования, касающиеся эффективности других новых подходов к тренировкам, таких как вибрация всего тела (Cevik Saldiran T. et al., 2020), и гибридной тренировки (включающей электрическую стимуляцию мышц-антагонистов во время сокращения мышц-агонистов) (Iwanaga S. et al., 2020), а также эффективности пилатеса (Keymasi Z., Sadeghi A., Pourrazi H., 2020), однако для одних из этих работ была продемонстрирована очень низкая степень достоверности доказательств пользы (Oh S. et al., 2015), а для других – отсутствие пользы (Iwanaga S. et al., 2020) при стеатозе печени.

Влияние физических упражнений на степень фиброза и гистологические процессы в печени

Имеются ограниченные данные об эффективности физических упражнений на улучшение гистологи-

ческих характеристик при НАЖБП помимо стеатоза (т.е. фиброза, долькового воспаления, повреждения гепатоцитов и оценки активности НАЖБП). Перекрестный анализ 813 пациентов с подтвержденной при биопсии НАЖБП показал, что у тех, кто самостоятельно выполнял интенсивные физические упражнения (75 мин. в неделю), снижалась вероятность развития стеатогепатита. При этом у тех пациентов, кто занимался интенсивными физическими упражнениями (150 мин. в неделю), снижалась вероятность формирования прогрессирующего фиброза (Hickman I.J. et al., 2013). Тщательный анализ, проведенный в Великобритании, на популяционной когорте Биобанка ($n=840$) продемонстрировал, что измеряемая дозированная физическая активность умеренной интенсивности оказалась обратно пропорционально связана с фиброзным воспалением в печени (количественно определяемым с помощью многопараметрической МРТ), даже у тех лиц, у кого ранее не было диагностировано НАЖБП и данная зависимость не зависела от социально-демографических и других значимых факторов образа жизни, включая диету (Oh S. et al., 2015). Хотя эти данные свидетельствуют о том, что физические упражнения оказывают защитный эффект на печень, польза физических упражнений в отношении улучшения гистологических показателей при выявленной НАЖБП все еще неясна, что подтверждается данными РКИ. На сегодняшний день только в трех исследованиях была проведена парная биопсия печени у 34 участников, занимавшихся физическими упражнениями, результаты которой были неоднозначными (Hickman I.J. et al., 2013; Eckard C. et al., 2013; O’Gorman P. et al., 2020). В недавно проведенном небольшом исследовании наблюдался одномоментный регресс фиброза у 58% участников и одномоментный регресс увеличения размеров гепатоцитов у 67% участников ($n=12$) после 12 недель аэробных упражнений от умеренных до интенсивных (40-75% резерва сердечного ритма (ЧСС)) 3-5 дней в неделю; однако в этом исследовании не было группы сравнения и наблюдалась

неоднородность в гистологическом фенотипе участников (O’Gorman P. et al., 2020).

Влияние физических упражнений на уровень печеночных ферментов

На основе недавно проведенного метаанализа были получены данные о значениях суммарного эффекта от низкого до среднего уровня на показатели АлАт – абсолютные различия составили 6,66 МЕ/л (95% ДИ: 3,27-10,04 МЕ/л) (Yu X. et al., 2023) в пользу физических нагрузок по сравнению с контролем. Суммарный эффект от низкого до среднего уровня в пользу физической нагрузки также был продемонстрирован и в отношении показателей АсАт, абсолютные различия составили 3,14 МЕ/л (95% ДИ: 0,35-5,93 МЕ/л) в пользу физических упражнений по сравнению с контролем (Yu X. et al., 2023). Большинство доказательств пользы физических упражнений в отношении снижения показателей АлАт были получены в ходе исследований по применению аэробных упражнений (Wang S.-T. et al., 2020; Yu X. et al., 2023), при этом не наблюдалось эффекта от изолированных силовых тренировок (Xiong Y. et al., 2021) или их сочетаний с аэробными тренировками (Babu A.F. et al., 2021).

Влияние физических упражнений на вес и строение тела у пациентов с НАЖБП

Недавно проведенный метаанализ, объединивший 13 исследований, показал небольшой эффект в пользу физических нагрузок по сравнению с контролем [$-0,78$ кг/м² (95% ДИ: $-1,07$, $-0,48$ кг/м²)] (Xiong Y. et al., 2021), на абсолютное снижение веса на $-2,43$ кг (95% ДИ: $-4,99$, $0,14$ кг) между группой, занимающейся физической нагрузкой, и контролем (Babu A.F. et al., 2021). Как оказалось, величина влияния физических упражнений самих по себе на изменение массы тела (т.е. без сопутствующей модификации рациона питания) минимальна, при этом изменение веса в среднем составляет менее 2-3 кг.

В трех обзорах изучалась эффективность физических упражнений для уменьшения окружности талии у людей с НАЖБП, и они показали умеренный сум-

марный эффект от физических упражнений (Musso G. et al., 2012; Katsagoni C.N. et al., 2017; Chai X.N. et al., 2023), приводящий к снижению окружности талии на $-1,24$ см в сравнении с контролем (95% ДИ: $-2,15$, $-0,34$ см) (Katsagoni C.N. et al., 2017). Такая, казалось бы, небольшая величина уменьшения окружности талии является клинически значимой, учитывая, что увеличение окружности талии на 1 см связано примерно с 2% риском частоты развития сердечно-сосудистых заболеваний (Kuk J.L. et al., 2005). Большинство доказательств эффективности физических упражнений для снижения индекса массы тела у людей с НАЖБП были получены для аэробных упражнений. Сообщалось о средних различиях до $-0,97$ кг/м² (95% ДИ: $-1,40$, $-0,55$ кг/м²) (Słomko J. et al., 2021; Xiong Y. et al., 2021) в исследованиях эффекта аэробных нагрузок по сравнению с контролем. В совокупности, для небольшого снижения массы тела в данных исследованиях предписывались занятия ЛФК средней интенсивности продолжительностью 150-240 мин. в неделю по 30-60 мин. три-пять раз в неделю в течение 12 недель на протяжении 12 месяцев (Cuthbertson D.J. et al., 2016), или 60 минут аэробных упражнений средней интенсивности в неделю (60-85% от максимальной ЧСС) в течение 6 недель (Shojaee-Moradie F. et al., 2007). Было доказано, что данные виды аэробных упражнений оказались эффективными для уменьшения окружности талии у пациентов с НАЖБП (Shojaee-Moradie F. et al., 2007; Cuthbertson D.J. et al., 2016). Суммарно виды упражнений, применяемых при лечении пациентов с НАЖБП, и их эффективность представлены в таблице 2.

Таким образом, врач ЛФК играет одну из важных ролей в лечении пациентов с НАЖБП. Имеются убедительные доказательства того, что аэробные упражнения снижают стеатоз печени и могут оказывать положительное влияние на печень независимо от снижения общей массы тела. Для уменьшения стеатоза печени рекомендуется заниматься физической нагрузкой средней интенсивности не менее 135 мин. в неделю и не более 240 мин. в неделю без дополни-

Таблица 2.

Виды физических упражнений, применяемых при лечении пациентов с НАЖБП, и их эффективность

Ключевая цель	Только аэробные упражнения	Только силовые упражнения	Практические рекомендации
Уменьшение стеатоза печени	От умеренной до интенсивной нагрузки (например, быстрая ходьба, бег трусцой, езда на велосипеде). Следует выполнять упражнения средней интенсивности не менее 135 минут в неделю в течение 3-5 дней в неделю; в идеале довести их до 150-240 минут в неделю (убедительные доказательства) и/или Высокоинтенсивные интервальные тренировки, включающие 1-5 высокоинтенсивных упражнений продолжительностью 2-4 минуты, чередующихся с 2-3-минутными восстановительными упражнениями низкой интенсивности, проводимыми между ними, 3-5 дней в неделю. (умеренные доказательства). Рекомендуемая интенсивность основана на научных работах, в которых были основаны доказательства эффективности умеренной нагрузки : 40-60% от максимального ЧСС Интенсивной нагрузки 60-84% от максимальной ЧСС, Высокой интенсивности: ≥ 85 -100% максимальной ЧСС	Недостаточно доказательств	При лечении стеатоза печени следует уделять приоритетное внимание аэробным упражнениям и/или высокоинтенсивной интервальной тренировке. Преимущества изолированных силовых тренировок неясны. Силовые тренировки следует включать в дополнение к рекомендуемому объему аэробных упражнений, но не вместо них.
Уменьшение центрального ожирения (окружность талии в качестве показателя уменьшения висцеральной жировой ткани)	От умеренной до интенсивной нагрузки (например, быстрая ходьба, бег трусцой, езда на велосипеде). выполнять упражнения средней интенсивности не менее 150-240 минут в неделю в течение 3-5 дней в неделю. Доказательства слабой или умеренной интенсивности	Недостаточно доказательств	Всего лишь 60 минут еженедельных интенсивных занятий могут принести эквивалентную пользу. Силовые тренировки следует включать в дополнение к рекомендуемому объему аэробных упражнений, но не вместо них.
Улучшение кардиореспираторной подготовленности	Аэробные упражнения умеренной или высокой интенсивности (например, быстрая ходьба, бег трусцой, езда на велосипеде); физические упражнения средней интенсивности продолжительностью не менее 135 минут в неделю в течение 3-5 дней в неделю (убедительные доказательства)	Недостаточно доказательств	Появляющиеся данные свидетельствуют о том, что высокоинтенсивные интервальные тренировки могут в равной степени улучшить кардиореспираторную подготовку у людей с НАЖБП.
Снижение веса	От умеренной до интенсивной физической нагрузки (например, быстрая ходьба, бег трусцой, езда на велосипеде). Выполнять физические упражнения средней интенсивности следует не менее 150-240 минут в неделю в течение 3-5 дней в неделю. (убедительные доказательства)	Недостаточно доказательств	Силовые тренировки следует включать в дополнение к рекомендуемому объему аэробных упражнений, но не вместо них.

тельной пользы от выполнения упражнений более высокой интенсивности. Такая доза физической нагрузки, вероятно, принесет большую пользу здоровью. На сегодняшний день нет четких доказательств того, что силовые тренировки положительно влияют

на результаты лечения пациентов с НАЖБП, помимо их влияния на поддержание мышечной массы и контроль уровня глюкозы в крови. Силовые тренировки следует рассматривать как дополнение к аэробным упражнениям, а не вместо них.

Физические упражнения могут облегчить течение НАЖБП благодаря нескольким механизмам. Во-первых, физические упражнения повышают периферическую чувствительность к инсулину, но мало влияют на чувствительность печени к инсулину, что приводит к общему улучшению метаболизма инсулина (Daniel F. et al., 2016). Более того, было обнаружено, что физические упражнения снижают образование липидных капель и уровень триглицеридов в печени, вызванный диетой с высоким содержанием жиров на моделях *in vivo* и *in vitro* (Gao Y. et al., 2020). Следует отметить, что физические упражнения улучшают течение НАЖБП за счет снижения содержания внутривисцерального жира, увеличения β -окисления жирных кислот, что способствует защите печени от аутофагии, повышенной экспрессии PPAR- γ , а также ослаблению апоптоза гепатоцитов и повышению чувствительности к инсулину (Zou Y., Qi Z., 2020). Кроме того, физические упражнения также подавляют перепроизводство активных форм кислорода и окислительный стресс при НАЖБП за счет усиления регуляции ряда антиоксидантных ферментов и противовоспалительных медиаторов (Farzanegi P. et al., 2019).

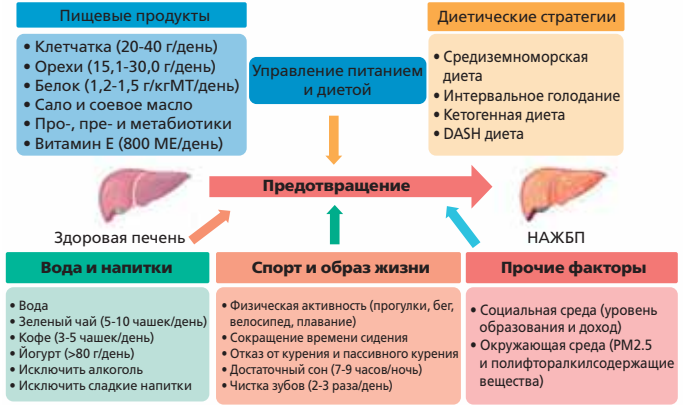
Организация занятий физическими упражнениями должна включать совместное принятие решений и использовать практические стратегии, учитывающие местные, культурные и социально-экономические условия жизни человека, а также его личные предпочтения, сопутствующие заболевания и физические возможности.

Заключение

На основе всестороннего и тщательного анализа современных данных о режимах питания, физических нагрузках и образе жизни, которые влияют на НАЖБП, представлены подробные рекомендации по ее профилактике для людей с высоким риском развития НАЖБП.

На сегодняшний день ключевые профилактические стратегии в отношении формирования НАЖБП складываются из соблюдения современных диетических стратегий с доказанной эффективностью, в которых важное место занимают пищевые волокна и масляная кислота, рациональной физической активности, потребления качественной питьевой воды, в отказе от вредных привычек, здоровом сне, сокращении времени пребывания в сидячем положении и отказе от употребления алкогольных напитков (рис. 17).

Рисунок 17.
Ключевые современные стратегии профилактики НАЖБП у населения



Список литературы

1. Ахмедов В.А. Роль пищевых волокон в лечении метаболического синдрома и ожирения: учебное пособие. – М.: Прима Принт, 2024. – 52 с.
2. Ахмедов В.А. Метаболические эффекты желчных кислот: учебное пособие. – М.: Прима Принт, 2024. – 60 с.
3. Ахмедов В.А., Исаева А.С., Мариненко В.С. Современные взгляды на тактику ведения пациентов с саркопенией в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени. Лечащий Врач. 2024; 8(27): 29-34.
4. Ахмедов В.А. Модуляция кишечной микробиоты как средство первичной и вторичной профилактики кардиоваскулярных катастроф. Лечащий Врач. 2023; (10): 60-65.

5. Ахмедов В.А., Гавриленко Д.А. Особенности влияния занятий различными видами спорта на органы желудочно-кишечного тракта // *Лечащий Врач*. 2021; 2(24): 26-29.
6. Ахмедов В.А., Меликов Т.И. Перспективы применения фитотерапии в лечении пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // *Лечащий Врач*. – 2020 – № 8. – С.54-56.
7. Ахмедов В.А., Мариненко В.С. Саркопения и неалкогольная жировая болезнь печени – сложные патогенетические взаимосвязи. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024; (9): 110-118.
8. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Кишечная микробиота и риск развития ожирения и неалкогольной жировой болезни печени. Учебное пособие. Москва 2020, Прима Принт. – 88 с.
9. Гинзбург М.М. Опыт применения препарата Мукофальк в комплексной терапии у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом. Самара: НИИ диетологии и диетотерапии, 2010.
10. Кучерявый Ю.А., Черёмушкин С.В. Оценка терапевтической эффективности референтного препарата урсодезоксихолевой кислоты и его аналогов в растворе билиарного сладжа: метаанализ. *Consilium Medicum*. 2022; 24(12): 9-13.
11. Маевская Е.А., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Черёмушкин 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: 117.
12. Abe R.A.M., Masroor A., Khorochkov A. et al. The role of vitamins in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Cureus*. 2021; 13(8): e16855.
13. Abenavoli L., Milic N., Peta V. et al. Alimentary regimen in non-alcoholic fatty liver disease: mediterranean diet. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(45): 16831-16840.
14. Åberg F., Puukka P., Salomaa V. et al. Risks of light and moderate alcohol use in fatty liver disease: follow-up of population cohorts. *Hepatology*. 2020; 71(3): 835-848.
15. 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; 7: 1545-1554.
16. Alabaster O., Tang Z.C., Frost A. et al. Potential Synergism between wheat Bran and Psyllium – Enhanced Inhibition of Colon-Cancer. *Cancer Lett*. 1993; 75: 53-58.
17. Allen A.M., Therneau T.M., Larson J.J. et al. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: a 20 year-community study. *Hepatology*. 2018; 67(5): 1726-1736.
18. Anderson E.L., Howe L.D., Jones H.E. et al. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10(10): e0140908.
19. Arao Y., Kawai H., Kamimura K. et al. Effect of methionine/choline-deficient diet and high-fat diet-induced steatohepatitis on mitochondrial homeostasis in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020; 527(2): 365-371.
20. Arias N., Arboleya S., Allison J. et al. The relationship between choline bioavailability from diet, intestinal microbiota composition, and its modulation of human diseases. *Nutrients*. 2020; 12(8): 2340.
21. Armstrong L.E., Guo G.L. Understanding environmental contaminants' direct effects on non-alcoholic fatty liver disease progression. *Curr Environ Health Rep*. 2019; 6(3): 95-104.
22. Asbaghi O., Emamat H., Kelishadi M.R. et al. The association between nuts intake and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) risk: a case-control study. *Clin Nutr Res*. 2020; 9(3): 195-204.
23. Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*. 2019; 70(1): 151-171.
24. Asrih M., Jornayvaz F.R. Diets and nonalcoholic fatty liver disease: the good and the bad. *Clin Nutr*. 2014; 33(2): 186-190.
25. Babu A.F., Csader S., Lok J. et al. Positive effects of exercise intervention without weight loss and dietary changes in NAFLD-related clinical parameters: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2021; 13(9): 3135.
26. Baer D.J., Dalton M., Blundell J. et al. Nuts, energy balance and body weight. *Nutrients*. 2023; 15(5): 1162.
27. Baker C.J., Martinez-Huenschullan S.F., D'Souza M. et al. Effect of exercise on hepatic steatosis: Are benefits seen without dietary intervention? A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes*. 2021; 13(1): 63-77.
28. Balmer M.L., Siegrist K., Zimmermann A., Dufour J.F. Effects of ursodeoxycholic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int*. 2009 Sep; 29(8): 1184-1188.
29. Basaranoglu M., Basaranoglu G., Sabuncu T. et al. Fructose as a key player in the development of fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(8): 1166-1172.
30. Battista F., Ermolao A., van Baak M.A. et al. Effect of exercise on cardiometabolic health of adults with overweight or obesity: focus on blood pressure, insulin resistance, and intrahepatic fat-A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2021; 22(Suppl 4): e13269.
31. Belorio M., Gómez M. Psyllium: a useful functional ingredient in food systems, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. 2022; 62: 527-538.
32. Bhardwaj S., Passi S.J., Misra A. Overview of trans fatty acids: biochemistry and health effects. *Diabetes Metab Syndr*. 2011; 5(3): 161-164.
33. Bortolotti M., Kreis R., Debard C. et al. High protein intake reduces intrahepatocellular lipid deposition in humans. *Am J Clin Nutr*. 2009; 90(4): 1002-1010.
34. Bovend'Eerd T.J., Botell R.E., Wade D.T. Writing SMART rehabilitation goals and achieving goal attainment scaling: a practical guide. *Clin Rehabil*. 2009; 23(4): 352-361.
35. Bray G.A., Nielsen S.J., Popkin B.M. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79(4): 537-543.
36. Bril F., Sanyal A., Cusi K. Metabolic syndrome and its association with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2023; 27(2): 187-210.

37. Britton L.J., Subramaniam V.N., Crawford D.H. Iron and non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(36): 8112-8122.
38. Butnariu M., Sarac I. *Functional Food. Int. J. Nutr.* 2019; 3: 11-12.
39. Buysse D.J., Reynolds C.F. 3rd, Monk T.H. et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989; 28(2): 193-213.
40. Canada J.M., Abbate A., Collen R. et al. Relation of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease to left ventricular diastolic function and exercise tolerance. *Am J Cardiol.* 2019; 123(3): 466-473.
41. Canfora E.E. et al. Colonic infusions of short-chain fatty acid mixtures promote energy metabolism in overweight/obese men: A randomized crossover trial. *Sci Rep.* 2017; 7: 2360.
42. Cevik Saldiran T., Mutluay F.K., Yağcı İ. et al. Impact of aerobic training with and without whole-body vibration training on metabolic features and quality of life in non-alcoholic fatty liver disease patients. *Ann Endocrinol.* 2020; 81(5): 493-499.
43. Coppola et al. The Protective Role of Butyrate against Obesity and Obesity-Related Diseases. *Molecules.* 2021; 26: 682.
44. Chai X.N., Zhou B.Q., Ning N. et al. Effects of lifestyle intervention on adults with metabolic associated fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14: 1081096.
45. Chakravarthy M.V., Waddell T., Banerjee R. et al. Nutrition and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020; 49(1): 63-94.
46. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. 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): 328-357.
47. Chawla S., Tessarolo Silva F., Amaral Medeiros S. et al. The effect of low-fat and low-carbohydrate diets on weight loss and lipid levels: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2020; 12(12): 3774.
48. Chen J., Huang Y., Xie H. et al. Impact of a low-carbohydrate and high-fiber diet on nonalcoholic fatty liver disease. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2020; 29(3): 483-490.
49. Chen M., Sun Q., Giovannucci E. et al. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. *BMC Med.* 2014; 12(1): 215.
50. Chen Y., Feng R., Yang X. et al. Yogurt improves insulin resistance and liver fat in obese women with nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2019; 109(6): 1611-1619.
51. Chen Y.P., Lu F.B., Hu Y.B. et al. A systematic review and a dose-response meta-analysis of coffee dose and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr.* 2019; 38(6): 2552-2557.
52. Chiang L.C., Ng L.T., Chiang W. et al. Immunomodulatory activities of flavonoids, monoterpenoids, triterpenoids, iridoid glycosides and phenolic compounds of *Plantago* species, *Planta Med.* 2003; 69: 600-604.
53. Chong C.Y.L., Orr D., Plank L.D. et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of inulin with metronidazole in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Nutrients.* 2020; 12(4): 937.
54. Chong R.W., Ball M., McRae C., Packer N.H. Comparing the chemical composition of dietary fibres prepared from sugarcane, psyllium husk and wheat dextrin, *Food Chem.* 2019; 298: 125032.
55. Choque B., Catheline D., Rioux V. et al. Linoleic acid: between doubts and certainties. *Biochimie.* 2014; 96: 14-21.
56. Costa D.S., Guahnon M.P., Segnfredo F.B. et al. Vitamin B12 and homocysteine levels in patients with NAFLD: a systematic review and meta-analysis. *Arq Gastroenterol.* 2021; 58(2): 234-239.
57. Cuthbertson D.J., Shojaee-Moradie F., Sprung V.S. et al. Dissociation between exercise-induced reduction in liver fat and changes in hepatic and peripheral glucose homeostasis in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond).* 2016; 130(2): 93-104.
58. Damor K., Mittal K., Bhalla A.S. et al. Effect of progressive resistance exercise training on hepatic fat in Asian Indians with non-alcoholic fatty liver disease. *Br J Med Med Res.* 2014; 4(1): 114-124.
59. Daniel F., Shojaee-Moradie Victoria H. et al. Dissociation between exercise-induced reduction in liver fat and changes in hepatic and peripheral glucose homeostasis in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical Science.* 2016; 130(2): 93-104.
60. Datz C., Müller E., Aigner E. Iron overload and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinol.* 2017; 42(2): 173-183.
61. Dhingra R., Sullivan L., Jacques P.F. et al. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation.* 2007; 116(5): 480-488.
62. Donnelly J.E., Blair S.N., Jakicic J.M. et al. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009; 41(2): 459-471.
63. Doward L.C., Balp M.M., Twiss J. et al. Development of a patient reported outcome measure for non-alcoholic steatohepatitis (NASH-CHECK): results of a qualitative study. *Patient.* 2021; 14(5): 533-543.
64. Dufour J.F., Anstee Q.M., Bugianesi E. et al. Current therapies and new developments in NASH. *Gut.* 2022; 71(10): 2123-2134.
65. Dufour J.F., Oneta C.M., Gonvers J.J., Bihl F., Cerny A., Cereda J.M., Zala J.F., Helbling B., Steuerwald M., Zimmermann A.; Swiss Association for the Study of the Liver. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 Dec; 4(12): 1537-1543.
66. Eckard C., Cole R., Lockwood J. et al. Prospective histopathologic evaluation of lifestyle modification in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized trial. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013; 6(4): 249-259.
67. Eckel R.H., Jakicic J.M., Ard J.D. Jr. et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(25 Pt B): 2960-2984.

68. Eguchi Y., Hyogo H., Ono M. et al. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. *J Gastroenterol.* 2012; 47(5): 586-595.
69. El Hadi H., Vettor R., Rossato M. Vitamin E as a treatment for non-alcoholic fatty liver disease: reality or myth? *Antioxidants (Basel).* 2018; 7(1): 12.
70. Errachid A., Nohawica M., Wyganowska-Swiatkowska M. A comprehensive review of the influence of Epigallocatechin gallate on Sjögren's syndrome associated molecular regulators of exocytosis (Review). *Biomed Rep.* 2021; 15(5): 95.
71. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K. et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020; 73(1): 202-209.
72. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASDEASO Clinical Practice Guidelines for the management of nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64(6): 1388-1402.
73. Fan J.G., Cao H.X. Role of diet and nutritional management in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 28 Suppl 4(S4): 81-87.
74. Farzanegi P., Dana A., Ebrahimipour Z. et al. Mechanisms of beneficial effects of exercise training on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): Roles of oxidative stress and inflammation. *Eur J Sport Sci.* 2019; 19(7): 994-1003.
75. Filippou C.D., Tsioufis C.P., Thomopoulos C.G. et al. Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet and blood pressure reduction in adults with and without hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Nutr.* 2020; 11(5): 1150-1160.
76. Fogacci F. et al. Effect of Supplementation of a Butyrate-Based Formula in Individuals with Liver Steatosis and Metabolic Syndrome: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Nutrients.* 2024; 16: 2454.
77. Franz M.J., Bantle J.P., Beebe C.A. et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care.* 2002; 25(1): 148-198.
78. Fu L., Wang Y., Hu Y.Q. Bi-directional causal effect between vitamin B12 and non-alcoholic fatty liver disease: inferring from large population data. *Front Nutr.* 2023; 10: 1015046.
79. Fu L., Zhang W., Ao Y. et al. Efficacy of aerobic and resistance exercises in improving visceral adipose in patients with non-alcoholic fatty liver: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Gastroenterol.* 2022; 60(11): 1644-1658.
80. Gaby A.R. Adverse effects of dietary fructose. *Altern Med Rev.* 2005; 10(4): 294-306.
81. Gao B., Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology.* 2011; 141(5): 1572-1585.
82. Gao H., Jin Z., Bandyopadhyay G. et al. Aberrant iron distribution via hepatocyte-stellate cell axis drives liver lipogenesis and fibrosis. *Cell Metab.* 2022; 34(8): 1201-1213.
83. Gao Y., Hua R., Hu K. et al. Carbohydrates deteriorate fatty liver by activating the inflammatory response. *Nutr Res Rev.* 2022; 35(2): 252-267.
84. Gao Y., Zhang W., Zeng L.Q. et al. Exercise and dietary intervention ameliorate high-fat diet-induced NAFLD and liver aging by inducing lipophagy. *Redox Biol.* 2020; 36: 101635.
85. Gee P.T. Unleashing the untold and misunderstood observations on vitamin E. *Genes Nutr.* 2011; 6(1): 5-16.
86. Gepner Y., Shelef I., Komy O. et al. The beneficial effects of Mediterranean diet over low-fat diet may be mediated by decreasing hepatic fat content. *J Hepatol.* 2019; 71(2): 379-388.
87. Gunji T., Matsushashi N., Sato H. et al. Light and moderate alcohol consumption significantly reduces the prevalence of fatty liver in the Japanese male population. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104(9): 2189-2195.
88. Guralnik J.M., Simonsick E.M., Ferrucci L.B. et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol.* 1994; 49(2): M85-94.
89. Haigh L., Kirk C., El Gendy K. et al. The effectiveness and acceptability of Mediterranean diet and calorie restriction in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2022; 41(9): 1913-1931.
90. Hallsworth K., Fattakhova G., Hollingsworth K.G. et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut.* 2011; 60(9): 1278-1283.
91. Hansen T.T., Mead B.R., Garcia-Gavilan J.F. et al. Is reduction in appetite beneficial for body weight management in the context of overweight and obesity? Yes, according to the SATIN (Satiety Innovation) study. *J Nutr Sci.* 2019; 8: e39.
92. Hashida R., Kawaguchi T., Bekki M. et al. Aerobic vs resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *J Hepatol.* 2017; 66(1): 142-152.
93. Haufe S., Engeli S., Kast P. et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology.* 2011; 53(5): 1504-1514.
94. Heiss C.N. et al. Gut Microbiota-Dependent Modulation of Energy Metabolism. *J Innate Immun.* 2018; 10(3): 163-171.
95. Hekmatdoost A., Shamsipour A., Meibodi M. et al. Adherence to the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) and risk of nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Food Sci Nutr.* 2016; 67(8): 1024-1029.
96. Henkel J., Alfine E., Saín J. et al. Soybean oil-derived poly-unsaturated fatty acids enhance liver damage in NAFLD induced by dietary cholesterol. *Nutrients.* 2018; 10(9): 1326.
97. Hens W., Vissers D., Hansen D. et al. The Effect of diet or exercise on ectopic adiposity in children and adolescents with obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2017; 18(11): 1310-1322.

98. Hickman I.J., Byrne N.M., Croci I. et al. A pilot randomised study of the metabolic and histological effects of exercise in non-alcoholic steatohepatitis. *J Diabet Metab.* 2013; 4(8): 1-10.
99. Houghton D., Thoma C., Hallsworth K. et al. Exercise reduces liver lipids and visceral adiposity in patients with nonalcoholic steatohepatitis in a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; 15(1): 96-102.e3.
100. Houttu V., Csader S., Nieuwdorp M. et al. Dietary interventions in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Nutr.* 2021; 8: 716783.
101. Hu S., Wang L., Yang D. et al. Dietary fat, but not protein or carbohydrate, regulates energy intake and causes adiposity in mice. *Cell Metab.* 2018; 28(3): 415-431.
102. Hussain M.A., Muhammad G., Jantan I. et al. Psyllium Arabinoxylan: A Versatile Biomaterial for Potential Medicinal and Pharmaceutical Applications. *Polym. Rev.* 2016; 56: 1-30.
103. Iacono A., Raso G.M., Canani R.B. et al. Probiotics as an emerging therapeutic strategy to treat NAFLD: focus on molecular and biochemical mechanisms. *J Nutr Biochem.* 2011; 22(8): 699-711.
104. Iwanaga S., Hashida R., Takano Y. et al. Hybrid training system improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled pilot study. *Tohoku J Exp Med.* 2020; 252(1): 23-32.
105. Jarvis H., O'Keefe H., Craig D. et al. Does moderate alcohol consumption accelerate the progression of liver disease in NAFLD? A systematic review and narrative synthesis. *BMJ Open.* 2022; 12(1): e049767.
106. Jegatheesan P., de Bandt J.P. Fructose and NAFLD: the multifaceted aspects of fructose metabolism. *Nutrients.* 2017; 9(3): 230.
107. Jia Q., Xia Y., Zhang Q. et al. Dietary patterns are associated with prevalence of fatty liver disease in adults. *Eur J Clin Nutr.* 2015; 69(8): 914-921.
108. Jia Y., Hong J., Li H. et al. Butyrate stimulates adipose lipolysis and mitochondrial oxidative phosphorylation through histone hyperacetylation-associated beta3-adrenergic receptor activation in high-fat diet-induced obese mice. *Exp Physiol.* 2017; 102: 273-281.
109. Johari M.I., Yusoff K., Haron J. et al. A Randomised Controlled Trial on the Effectiveness and Adherence of Modified Alternate-day Calorie Restriction in Improving Activity of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Sci Rep.* 2019; 9: 11232.
110. Joseph L., Jun B.M., Flora J.R.V. et al. Removal of heavy metals from water sources in the developing world using low-cost materials: a review. *Chemosphere.* 2019; 229: 142-159.
111. Joshi-Barve S., Barve S.S., Amancherla K. et al. Palmitic acid induces production of proinflammatory cytokine interleukin-8 from hepatocytes. *Hepatology.* 2007; 46(3): 823-830.
112. Kalafut K.C., Mitchell S.J., MacArthur M.R. et al. Short-term ketogenic diet induces a molecular response that is distinct from dietary protein restriction. *Front Nutr.* 2022; 9: 839341.
113. Kargulewicz A., Stankowiak-Kulpa H., Grzymislawski M. Dietary recommendations for patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Prz Gastroenterol.* 2014; 9(1): 18-23.
114. Kasper P., Martin A., Lang S. et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clin Res Cardiol.* 2021; 110(7): 921-937.
115. Katsagoni C.N., Georgoulis M., Papatheodoridis G.V. et al. Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Metabolism.* 2017; 68: 119-132.
116. Katsiki N., Stolian A.P., Rizzo M. Dietary patterns in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): Stay on the straight and narrow path!. *Clin Investig Arterioscler.* 2022; 34 Suppl 1: s24-s31.
117. Kawaguchi T., Charlton M., Kawaguchi A. et al. Effects of Mediterranean diet in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Semin Liver Dis.* 2021; 41(3): 225-234.
118. Keating S.E., Hackett D.A., Parker H.M. et al. Effect of aerobic exercise training dose on liver fat and visceral adiposity. *J Hepatol.* 2015; 63(1): 174-182.
119. Kennedy O.J., Fallowfield J.A., Poole R. et al. All coffee types decrease the risk of adverse clinical outcomes in chronic liver disease: a UK Biobank study. *BMC Public Health.* 2021; 21(1): 970.
120. Keymasi Z., Sadeghi A., Pourrazi H. Effect of pilates training on hepatic fat content and liver enzymes in men with non-alcoholic fatty liver disease in Qazvin. *J Shahrekord Univ Med Sci.* 2020; 22(1): 22-28.
121. Kim Y., Keogh J.B., Clifton P.M. Benefits of nut consumption on insulin resistance and cardiovascular risk factors: multiple potential mechanisms of actions. *Nutrients.* 2017; 9(11): 1271.
122. Krasnoff J.B., Painter P.L., Wallace J.P. et al. Health-related fitness and physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2008; 47(4): 1158-1166.
123. Kuk J.L., Lee S., Heymsfield S.B. et al. Waist circumference and abdominal adipose tissue distribution: influence of age and sex. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81(6): 1330-1334.
124. Lai J.C., Tandon P., Bernal W. et al. Malnutrition, frailty, and sarcopenia in patients with cirrhosis: 2021 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2021; 74(3): 1611-1644.
125. Lalkovičová M., Danielisová V. Neuroprotection and antioxidants. *Neural Regen Res.* 2016; 11(6): 865-874.
126. Lan Y., Wu S., Wang Y. et al. Association between blood copper and nonalcoholic fatty liver disease according to sex. *Clin Nutr.* 2021; 40(4): 2045-2052.
127. Le M.H., Yeo Y.H., Li X. et al. 2019 Global NAFLD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022; 20(12): 2809-2817.

128. Le Roy C.I., Kurilshikov A., Leeming E.R. et al. Yoghurt consumption is associated with changes in the composition of the human gut microbiome and metabolome. *BMC Microbiol.* 2022; 22(1): 39.
129. Li C., Cobb L.K., Vesper H.W. et al. Global surveillance of trans-fatty acids. *Prev Chronic Dis.* 2019; 16: E147.
130. Li H., Bai M., Yang X. et al. OH pre-treatment of algae blooms and degradation of microcystin-LR in a drinking water system of 480 m³/day: comparison with ClO₂. *Chem Engin J.* 2019; 367: 189-197.
131. Li L., Yi Y., Shu X. et al. The correlation between serum copper and non-alcoholic fatty liver disease in American adults: an analysis based on NHANES 2011 to 2016. *Biol Trace Elem Res.* 2024; 202(10): 4398-4409.
132. Li Z. et al. Butyrate reduces appetite and activates brown adipose tissue via the gut-brain neural circuit. *Gut.* 2018; 67: 1269-1279.
133. Lien E.C., Westermarck A.M., Zhang Y. et al. Low glycaemic diets alter lipid metabolism to influence tumour growth. *Nature.* 2021; 599(7884): 302-307.
134. Liu G., Guasch-Ferré M., Hu Y. et al. Nut consumption in relation to cardiovascular disease incidence and mortality among patients with diabetes mellitus. *Circ Res.* 2019; 124(6): 920-929.
135. Liu Z., Yuan J., Wen P. et al. Effect of lard or plus soybean oil on markers of liver function in healthy subjects: a randomized controlled-feeding trial. *Foods.* 2023; 12(9): 1894.
136. Luukkonen P.K., Dufour S., Lyu K. et al. Effect of a ketogenic diet on hepatic steatosis and hepatic mitochondrial metabolism in nonalcoholic fatty liver disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020; 117(13): 7347-7354.
137. Machado R.M., Stefano J.T., Oliveira C.P. et al. Intake of trans fatty acids causes nonalcoholic steatohepatitis and reduces adipose tissue fat content. *J Nutr.* 2010; 140(6): 1127-1132.
138. Mahamid M., Mahroum N., Bragazzi N.L. et al. Folate and B12 levels correlate with histological severity in NASH patients. *Nutrients.* 2018; 10(4): 440.
139. Mancini A., Imperlini E., Nigro E. et al. Biological and nutritional properties of palm oil and palmitic acid: effects on health. *Molecules.* 2015; 20(9): 17339-17361.
140. Masood R., MirafTAB M. Psyllium: Current and Future Applications. *Medical and Healthcare Textiles.* 2010; 35: 244-253.
141. Mattson M.P., Moehl K., Ghena N. et al. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nat Rev Neurosci.* 2018; 19(2): 63-80.
142. Mayneris-Perxachs J., Cardellini M., Hoyles L. et al. Iron status influences non-alcoholic fatty liver disease in obesity through the gut microbiome. *Microbiome.* 2021; 9(1): 104.
143. McGaugh E., Barthel B. A review of ketogenic diet and lifestyle. *Mo Med.* 2022; 119(1): 84-88.
144. Medrano M., Cadenas-Sanchez C., Alvarez-Bueno C. et al. Evidence-based exercise recommendations to reduce hepatic fat content in youth – a systematic review and meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018; 61(2): 222-231.
145. Meza V., Arnold J., Diaz L.A. et al. Alcohol consumption: medical implications, the liver and beyond. *Alcohol Alcohol.* 2022; 57(3): 283-291.
146. Moore M.P., Cunningham R.P., Dashek R.J. et al. A fad too far? Dietary strategies for the prevention and treatment of NAFLD. *Obesity (Silver Spring).* 2020; 28(10): 1843-1852.
147. Moreno L.A., Tresaco B., Bueno G. et al. Psyllium fibre and the metabolic control of obese children and adolescents, *J. Physiol. Biochem.* 2003; 59: 235-242.
148. Mosca A., Della Corte C., Sartorelli M. et al. Beverage consumption and paediatric NAFLD. *Eat Weight Disord.* 2016; 21(4): 581-588.
149. Moss O. Nutrition priorities: diet recommendations in liver cirrhosis. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2019; 14(4): 146-148.
150. Motiani K.K., Savolainen A.M., Toivanen J. et al. Effects of short-term sprint interval and moderate-intensity continuous training on liver fat content, lipoprotein profile, and substrate uptake: a randomized trial. *J Appl Physiol.* 2019; 126(6): 1756-1768.
151. Mouzaki M., Allard J.P. The role of nutrients in the development, progression, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46(6): 457-467.
152. Murphy E.J., Rezoagli E., Major I. et al. β -glucan metabolic and immunomodulatory properties and potential for clinical application. *J Fungi (Basel).* 2020; 6(4): 356.
153. Musso G., Cassader M., Rosina F. et al. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia.* 2012; 55(4): 885-904.
154. Musso G., Gambino R., Cassader M. et al. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010; 52(1): 79-104.
155. Nagpal T., Sahu J.K., Khare S.K. et al. Trans fatty acids in food: a review on dietary intake, health impact, regulations and alternatives. *J Food Sci.* 2021; 86(12): 5159-5174.
156. Noguerol A.T., Igual M.M., Pagan M.J. Developing psyllium fibre gel-based foods: Physicochemical, nutritional, optical and mechanical properties, *Food Hydrocolloids.* 2022; 122: 107108.
157. Norton K., Norton L., Sadgrove D. Position statement on physical activity and exercise intensity terminology. *J Sci Med Sport.* 2010; 13(5): 496-502.
158. Nseir W., Nassar F., Assy N. Soft drinks consumption and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(21): 2579-2588.
159. O'Gorman P., Naimimohasses S., Monaghan A. et al. Improvement in histological endpoints of MAFLD following a 12-week aerobic exercise intervention. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 52(8): 1387-1398.
160. Oh S., Maruyama T., Eguchi K. et al. Therapeutic effect of hybrid training of voluntary and electrical muscle contractions in middle-aged obese women with nonalcoholic fatty liver disease: a pilot trial. *Ther Clin Risk Manag.* 2015; 11: 371-380.

161. Oliveira C.P., de Lima Sanches P., de Abreu-Silva E.O. et al. Nutrition and physical activity in nonalcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Res.* 2016; 2016: 4597246.
162. Orzi L.A., Gariani K., Oldani G. et al. Exercise-based interventions for nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis and meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016; 14(10): 1398-1411.
163. Panahi S., Doyon C.Y., Després J.P. et al. Yogurt consumption, body composition, and metabolic health in the Québec Family Study. *Eur J Nutr.* 2018; 57(4): 1591-1603.
164. Patel M.K., Tanna B., Gupta H. et al. Physicochemical, scavenging and anti-proliferative analyses of polysaccharides extracted from psyllium (*Plantago ovata* Forssk) husk and seeds. *Int. J. Biol. Macromol.* 2019; 133: 190-201.
165. Patikorn C., Roubal K., Veettil S.K. et al. Intermittent fasting and obesity-related health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of randomized clinical trials. *JAMA Netw Open.* 2021; 4(12): e2139558.
166. Perez-Reytor D. et al. Use of Short-Chain Fatty Acids for the Recovery of the Intestinal Epithelial Barrier Affected by Bacterial Toxins. *Front. Physiol.* 2021; 12: 650313.
167. Peters C.M., Green R.J., Janle E.M. et al. Formulation with ascorbic acid and sucrose modulates catechin bioavailability from green tea. *Food Res Int.* 2010; 43(1): 95-102.
168. Pickett-Blakely O., Young K., Carr R.M. Micronutrients in nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2018; 6(4): 451-462.
169. Pietu F., Guillaud O., Walter T., Vallin M., Hervieu V., Scoazec J.Y., Dumortier J. Ursodeoxycholic acid with vitamin E in patients with nonalcoholic steatohepatitis: long-term results. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012 Apr; 36(2): 146-155.
170. Plauth M., Cabré E., Riggio O. et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease. *Clin Nutr.* 2006; 25(2): 285-294.
171. Plaz Torres M.C., Aghemo A., Lleo A. et al. Mediterranean diet and NAFLD: what we know and questions that still need to be answered. *Nutrients.* 2019; 11(12): 2971.
172. Podszus M.C., Frank J. Impact of vitamin E on redox biomarkers in non-alcoholic fatty liver disease. *Redox Biol.* 2021; 42: 101937.
173. Rahim M.A., Saeed F., Khalid W. et al. Functional and nutraceutical properties of fructo-oligosaccharides derivatives: a review. *Int J Food Prop.* 2021; 24(1): 1588-1602.
174. Ramezani F., Pourghazi F., Eslami M. et al. Dietary fiber intake and all-cause and cause-specific mortality: An updated systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin. Nutr.* 2024; 43: 65-83.
175. Raza S., Tewari A., Rajak S. et al. Vitamins and non-alcoholic fatty liver disease: a molecular insight. *Liver Res.* 2021; 5(2): 62-71.
176. Resnick B., Jenkins L.S. Testing the reliability and validity of the Self-Efficacy for Exercise scale. *Nurs Res.* 2000; 49(3): 154-159.
177. Rice B.A., Naimi T.S., Long M.T. Nonheavy alcohol use associates with liver fibrosis and nonalcoholic steatohepatitis in the Framingham Heart Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023; 21(11): 2854-2863.e2.
178. Romero-Gomez M., Zelber-Sagi S., Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol.* 2017; 67: 829-846.
179. Ros E., Mataix J. Fatty acid composition of nuts—implications for cardiovascular health. *Br J Nutr.* 2006; 96 Suppl 2: S29-S35.
180. Rynders C.A., Thomas E.A., Zaman A. et al. Effectiveness of intermittent fasting and time-restricted feeding compared to continuous energy restriction for weight loss. *Nutrients.* 2019; 11(10): 2442.
181. Sabag A., Barr L., Armour M. et al. The effect of high-intensity interval training vs moderate-intensity continuous training on liver fat: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022; 107(3): 862-881.
182. Sabag A., Little J.P., Johnson N.A. Low-volume high-intensity interval training for cardiometabolic health. *J Physiol.* 2022; 600(5): 1013-1026.
183. Sabag A., Way K.L., Keating S.E. et al. Exercise and ectopic fat in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab.* 2017; 43(3): 195-210.
184. San-Cristobal R., Navas-Carretero S., Martínez-González M. et al. Contribution of macronutrients to obesity: implications for precision nutrition. *Nat Rev Endocrinol.* 2020; 16(6): 305-320.
185. Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V. et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010; 362(18): 1675-1685.
186. Sargeant J.A., Gray L.J., Bodicoat D.H. et al. The effect of exercise training on intrahepatic triglyceride and hepatic insulin sensitivity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2018; 19(10): 1446-1459.
187. Savard C., Tartaglione E.V., Kuver R. et al. Synergistic interaction of dietary cholesterol and dietary fat in inducing experimental steatohepatitis. *Hepatology.* 2013; 57(1): 81-92.
188. Sayon-Orea C., Martínez-González M.A., Ruiz-Canela M. et al. Associations between yogurt consumption and weight gain and risk of obesity and metabolic syndrome: a systematic review. *Adv Nutr.* 2017; 8(1): 146s-154s.
189. Seethaler B. et al. Short-chain fatty acids are key mediators of the favorable effects of the Mediterranean diet on intestinal barrier integrity: data from the randomized controlled LIBRE trial. *Am J Clin Nutr.* 2022; 116(4): 928-942.
190. Seitz H.K., Mueller S., Hellerbrand C. et al. Effect of chronic alcohol consumption on the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2015; 4(3): 147-151.
191. Sevastianova K., Santos A., Kotronen A. et al. Effect of short-term carbohydrate overfeeding and long-term weight loss on liver fat in overweight humans. *Am J Clin Nutr.* 2012; 96(4): 727-734.
192. Sewter R., Heaney S., Patterson A. Coffee consumption and the progression of NAFLD: a systematic review. *Nutrients.* 2021; 13(7): 2381.

193. Shamsoddini A., Sobhani V., Ghamar Chehreh M. et al. Effect of aerobic and resistance exercise training on liver enzymes and hepatic fat in Iranian men with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepat Mon*. 2015; 15(10): e31434.
194. Shirani F., Salehi-Abargouei A., Azadbakht L. Effects of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on some risk for developing type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis on controlled clinical trials. *Nutrition*. 2013; 29(7-8): 939-947.
195. Shojaee-Moradie F., Baynes K., Pentecost C. et al. Exercise training reduces fatty acid availability and improves the insulin sensitivity of glucose metabolism. *Diabetologia*. 2007; 50(2): 404-413.
196. Shojaee-Moradie F., Cuthbertson D.J., Barrett M. et al. Exercise training reduces liver fat and increases rates of vldl clearance but not VLDL production in NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(11): 4219-4228.
197. Słomko J., Zalewska M., Niemiro W. et al. Evidence-based aerobic exercise training in metabolic-associated fatty liver disease: systematic review with meta-analysis. *J Clin Med*. 2021; 10(8): 1659.
198. Smart N.A., King N., McFarlane J.R. et al. Effect of exercise training on liver function in adults who are overweight or exhibit fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018; 52(13): 834-843.
199. Šmíd V., Dvořák K., Šedivý P. et al. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on lipid metabolism in patients with metabolic syndrome and NAFLD. *Hepatol Commun*. 2022; 6(6): 1336-1349.
200. Smith G.I., Yoshino J., Kelly S.C. et al. High-protein intake during weight loss therapy eliminates the weight-loss-induced improvement in insulin action in obese postmenopausal women. *Cell Rep*. 2016; 17(3): 849-861.
201. Snetselaar L.G., de Jesus J.M., DeSilva D.M. et al. Dietary guidelines for Americans, 2020-2025: understanding the scientific process, guidelines, and key recommendations. *Nutr Today*. 2021; 56(6): 287-295.
202. Sofi F., Casini A. Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease: new therapeutic option around the corner? *World J Gastroenterol*. 2014; 20(23): 7339-7346.
203. Solomon T.P., Haus J.M., Marchetti C.M. et al. Effects of exercise training and diet on lipid kinetics during free fatty acid-induced insulin resistance in older obese humans with impaired glucose tolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009; 297(2): E552-559.
204. Sripongpun P., Churuangskuk C., Bunchorntavakul C. Current evidence concerning effects of ketogenic diet and intermittent fasting in patients with nonalcoholic fatty liver. *J Clin Transl Hepatol*. 2022; 10(4): 730-739.
205. Stine J.G., DiJoseph K., Pattison Z. et al. Exercise training is associated with treatment response in liver fat content by magnetic resonance imaging independent of clinically significant body weight loss in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2022; 118(7): 1204-1213.
206. Stine J.G., Munaganuru N., Barnard A. et al. Change in MRIPDFF and histologic response in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021; 19(11): 2274-2283.
207. Sukkar A.H., Lett A.M., Frost G. et al. Regulation of energy expenditure and substrate oxidation by short-chain fatty acids. *J Endocrinol*. 2019; 242(2): R1-R8.
208. Sun B., Jia Y., Yang S. et al. Sodium butyrate protects against high-fat diet-induced oxidative stress in rat liver by promoting expression of nuclear factor E2-related factor 2. *Br J Nutr*. 2019; 1224: 400-410.
209. Takai A., Kikuchi K., Ichimura M. et al. Fructo-oligosaccharides ameliorate steatohepatitis, visceral adiposity, and associated chronic inflammation via increased production of short-chain fatty acids in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. *BMC Gastroenterol*. 2020; 20(1): 46.
210. Talari H.R., Molaqanbari M.R., Mokfi M. et al. The effects of vitamin B12 supplementation on metabolic profile of patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 14047.
211. Talukder P., Talapatra S., Ghoshal N. et al. Antioxidant activity and high-performance liquid chromatographic analysis of phenolic compounds during in vitro callus culture of *Plantago ovata* Forsk and effect of exogenous additives on accumulation of phenolic compounds. *J. Sci. Food Agric*. 2016; 96: 232-244.
212. Tan S.Y., Georgousopoulou E.N., Cardoso B.R. et al. Associations between nut intake, cognitive function and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in older adults in the United States: NHANES 2011-14. *BMC Geriatr*. 2021; 21(1): 313.
213. Tang G., Xu Y., Zhang C. et al. Green Tea and Epigallocatechin Gallate (EGCG) for the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Diseases (NAFLD): Insights into the role of oxidative stress and antioxidant mechanism. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(7): 1076.
214. Tappy L., Lê K.A. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev*. 2010; 90(1): 23-46.
215. Tarantino G., Porcu C., Arciello M. et al. Prediction of carotid intima-media thickness in obese patients with low prevalence of comorbidities by serum copper bioavailability. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 33(8): 1511-1517.
216. Thyfault J.P., Bergouignan A. Exercise and metabolic health: beyond skeletal muscle. *Diabetologia*. 2020; 63(8): 1464-1474.
217. Trepanowski J.F., Kroeger C.M., Barnosky A. et al. Effect of alternate-day fasting on weight loss, weight maintenance, and cardio-protection among metabolically healthy obese adults: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2017; 177(7): 930-938.
218. Tripathi M., Singh B.K., Zhou J. et al. Vitamin B(12) and folate decrease inflammation and fibrosis in NASH by preventing syntaxin 17 homocysteinylation. *J Hepatol*. 2022; 77(5): 1246-1255.
219. Ullah R., Rauf N., Nabi G. et al. Role of nutrition in the pathogenesis and prevention of non-alcoholic fatty liver disease: recent updates. *Int J Biol Sci*. 2019; 15(2): 265-276.

220. Usman M., Bakhtawar N. Vitamin E as an adjuvant treatment for non- alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Cureus*. 2020; 12(7): e9018.
221. Van Der Heijden G.-J., Wang Z.J., Chu Z. et al. Strength exercise improves muscle mass and hepatic insulin sensitivity in obese youth. *Med Sci Sports Exerc*. 2010; 42(11): 1973-1980.
222. Van Herpen N.A., Schrauwen-Hinderling V.B., Schaart G. et al. Three weeks on a high-fat diet increases intrahepatic lipid accumulation and decreases metabolic flexibility in healthy overweight men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(4): E691-695.
223. Varady K.A., Cienfuegos S., Ezpeleta M. et al. Clinical application of intermittent fasting for weight loss: progress and future directions. *Nat Rev Endocrinol*. 2022; 18(5): 309-321.
224. Vaughan V. The encyclopedia of medicinal plants. *Chevallier A Library Journal*. 1996; 121: 82.
225. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L. et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015; 149(2): 367-378.
226. Wallace T.C., Blusztajn J.K., Caudill M.A. et al. Choline: the under-consumed and underappreciated essential nutrient. *Nutr Today*. 2018; 53(6): 240-253.
227. Wang S.-T., Zheng J., Peng H.-W. et al. Physical activity intervention for non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol*. 2020; 20(1): 66.
228. Wang Y., Ames N.P., Tun H.M. et al. High molecular weight Barley β -Glucan alters gut microbiota toward reduced cardiovascular disease risk. *Front Microbiol*. 2016; 7: 129.
229. Weitkunat K., Schumann S., Petzke K.J. et al. Effects of dietary inulin on bacterial growth, short-chain fatty acid production and hepatic lipid metabolism in gnotobiotic mice. *J Nutr Biochem*. 2015; 26(9): 929-937.
230. Westerbacka J., Lammi K., Häkkinen A.M. et al. Dietary fat content modifies liver fat in overweight nondiabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(5): 2804-2809.
231. Wijarnpreecha K., Thongprayoon C., Ungprasert P. Coffee consumption and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 29(2): e8-e12.
232. Wilhelmi de Toledo F., Grundler F. et al. Safety, health improvement and well-being during a 4 to 21-day fasting period in an observational study including 1422 subjects. *PLoS One*. 2019; 14(1): e0209353.
233. Wong V.W.-S., Wong G.L.-H., Chan R.S.-M. et al. Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018; 69(6): 1349-1356.
234. Xiao M.L., Lin J.S., Li Y.H. et al. Adherence to the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet is associated with lower presence of non-alcoholic fatty liver disease in middle-aged and elderly adults. *Public Health Nutr*. 2020; 23(4): 674-682.
235. Xiong Y., Peng Q., Cao C. et al. Effect of different exercise methods on non-alcoholic fatty liver disease: a metaanalysis and meta-regression. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(6): 3242.
236. Yan S., Liu S., Qu J. et al. A lard and soybean oil mixture alleviates low-fat-high-carbohydrate diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Nutrients*. 2022; 14(3): 560.
237. Yang J., Fernández-Galilea M., Martínez-Fernández L. et al. Oxidative stress and non-alcoholic fatty liver disease: effects of omega-3 fatty acid supplementation. *Nutrients*. 2019; 11(4): 872.
238. Yao W., Gong Y., Li L. et al. The effects of dietary fibers from rice bran and wheat bran on gut microbiota: an overview. *Food Chem X*. 2022; 13: 100252.
239. Yaskolka Meir A., Rinott E., Tsaban G. et al. Effect of green-Mediterranean diet on intrahepatic fat: the DIRECT PLUS randomised controlled trial. *Gut*. 2021; 70(11): 2085-2089.
240. Yki-Järvinen H., Luukkonen P.K., Hodson L. et al. Dietary carbohydrates and fats in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021; 18(11): 770-786.
241. You Y., Huang Y., Wang X. et al. Ketogenic diet time-dependently prevents NAFLD through upregulating the expression of antioxidant protein metallothionein-2. *Clin Nutr*. 2024; 43(6): 1475-1487.
242. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M. et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018; 15(1): 11-20.
243. Younossi Z.M., Stepanova M., Henry L. et al. A disease-specific quality of life instrument for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: CLDQ-NAFLD. *Liver Int*. 2017; 37(8): 1209-1218.
244. Yu X., Wang Y., Lai J. et al. Comparative efficacy of exercise training processes in improving nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Ir J Med Sci*. 2023; 192(1): 131-142.
245. Yu Z., Malik V.S., Keum N. et al. Associations between nut consumption and inflammatory biomarkers. *Am J Clin Nutr*. 2016; 104(3): 722-728.
246. Zeisel S.H., da Costa K.A. Choline: an essential nutrient for public health. *Nutr Rev*. 2009; 67(11): 615-623.
247. Zelber-Sagi S., Buch A., Yeshua H. et al. Effect of resistance training on non-alcoholic fatty-liver disease a randomized-clinical trial. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(15): 4382-4392.
248. Zelber-Sagi S., Salomone F., Mlynarsky L. The Mediterranean dietary pattern as the diet of choice for non-alcoholic fatty liver disease: evidence and plausible mechanisms. *Liver Int*. 2017; 37(7): 936-949.
249. Zhang H.J., He J., Pan L.L. et al. Effects of moderate and vigorous exercise on nonalcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2016; 176(8): 1074-1082.

250. Zhang J., Wen C., Zhang H. et al. Review of isolation, structural properties, chain conformation, and bioactivities of psyllium polysaccharides. *Int. J. Biol. Macromol.* 2019; 139: 409-420.
251. Zhang L. et al. Butyrate in Energy Metabolism: There Is Still More to Learn. *Trends Endocrinol Metab.* 2021; 32(3): 159-169.
252. Zhang S., Hu J., Sun Y. et al. Review of structure and bioactivity of the (Plantaginaceae) polysaccharides, *Food Chem.* 2021; 12: 100158.
253. Zhao C.N., Tang G.Y., Cao S.Y. et al. Phenolic profiles and antioxidant activities of 30 tea infusions from green, black, oolong, white, yellow and dark teas. *Antioxidants (Basel).* 2019; 8(7): 215.
254. Zheng S., Yang Y., Wen C. et al. Effects of environmental contaminants in water resources on nonalcoholic fatty liver disease. *Environ Int.* 2021; 154: 106555.
255. Zhou A., Hyppönen E. Long-term coffee consumption, caffeine metabolism genetics, and risk of cardiovascular disease: a prospective analysis of up to 347,077 individuals and 8368 cases. *Am J Clin Nutr.* 2019; 109(3): 509-516.
256. Zhou J., Ho C.T., Long P. et al. Preventive efficiency of green tea and its components on nonalcoholic fatty liver disease. *J Agric Food Chem.* 2019; 67(19): 5306-5317.
257. Zivkovic A.M., German J.B., Sanyal A.J. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86(2): 285-300.
258. Zou Y., Qi Z. Understanding the role of exercise in nonalcoholic fatty liver disease: ERS-linked molecular pathways. *Mediators Inflamm.* 2020; 2020: 6412916.

Сдано в набор 26.03.2025
 Подписано в печать 05.04.2025
 Формат 60x90^{1/16}. Бумага мелованная, 115 г
 Гарнитура FreeSet. Печать офсетная
 Тираж 10 000 экз. Заказ ДФ646

