



С. М. Ткач, Т. Л. Чеверда, А. В. Казнодій

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Патогенетическая роль нарушений кишечной микробиоты в развитии неалкогольной жировой болезни печени

Недавно полученные данные свидетельствуют о том, что между печенью и кишечником существует тесное взаимодействие, которое получило название «кишечно-печеночная ось». Расстройства кишечной микрофлоры, в частности избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, наблюдаются у большого количества больных (25—75 %) с хроническими болезнями печени. Комплекс метаболических заболеваний печени развивается под влиянием большого количества триггерных факторов (кишечная микрофлора, диета и др.). Поэтому нормализация кишечной микробиоты должна рассматриваться в качестве перспективного метода лечения и профилактики неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова: кишечная микробиота, кишечная проницаемость, избыточный бактериальный рост, инсулинорезистентность, неалкогольная жировая болезнь печени.

Общеизвестно, что между печенью и кишечником существует тесное взаимодействие, которое в настоящее время называют «кишечно-печеночной осью». С одной стороны, продукты, синтезируемые печенью, усваиваются в кишечнике, а с другой — около 70 % крови, проходящей через порталную вену и печень, обеспечивается венозным оттоком из кишечника [39]. Нарушение кишечного барьера ведет к усилению влияния токсических факторов на печень, а дисфункция физиологии печени может вызывать кишечные расстройства. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что ключевую роль в нормальном функционировании «кишечно-печеночной оси» может играть кишечная микробиота.

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), в частности толстый кишечник, — наиболее густонаселен бактериями в человеческом организме. В нем насчитывается от 10 до 100 трлн микроорганизмов приблизительно 800—1000 штаммов [16]. Кишечная микробиота состоит из сложного сообщества микроорганизмов, которое количе-

ственно и качественно отличается у каждого человеческого индивидуума [2]. Как следствие, также отличаются количественный и качественный состав пристеночной и внутрипросветной микробиоты и соотношение аэробов и анаэробов [14]. На состав кишечной микрофлоры существенно влияют пищевые предпочтения, образ жизни, возраст, генотип и применение антибактериальных препаратов [31]. Взаимоотношения макро- и микроорганизмов базируются на комплексе защитных механизмов кишечника, включающих внутрипросветные факторы, подавление адгезии, предотвращение инвазии микроорганизмов и большое количество иммунологических реакций.

Рассмотрим влияние кишечной микробиоты на патогенез заболеваний печени, в первую очередь — на патогенез неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Кишечная микробиота

Слизистая оболочка кишечника является основным субстратом иммунной системы в борьбе с инвазией инородных микроорганизмов. Взаимоотношения между организмом-хозяином и бактериями на слизистой оболочке

кишечника играет важную роль в развитии и функционировании компетентной иммунной системы человека. Кишечная микробиота способствует развитию врожденных и адаптивных иммунных механизмов, которые защищают организм хозяина и сохраняют кишечный гомеостаз. Активация врожденных защитных механизмов зависит от специфических рецепторов (PRRs), распознающих микробные молекулы, так называемые патоген-ассоциированные молекулярные структуры (PAMPs). PRRs включают семейство Toll-подобных (TLRs)- и NOD-подобных (NLRs)-рецепторов [30]. Различные TLRs распознают разные классы PAMPs, являющиеся специфическими для каждого штамма микроорганизмов. В настоящее время у человека расшифровано 11 TLRs, из которых TLRs2, 4 и 9 имеют наиболее важное значение в распознавании грамположительных и грамотрицательных бактерий [30]. Стимуляция TLRs патоген-ассоциированными молекулярными структурами ведет к активации нуклеарного фактора κ B (NF- κ B), в результате чего происходит транскрипция воспалительных цитокинов, хемокинов и антимикробных генов [51].

Защитный барьер адаптивной иммунной системы, расположенный преимущественно в тонком кишечнике, обеспечивает гуморальный и клеточный иммунитет против поступающих с пищей антигенов и внутрипросветных микроорганизмов. Иммунная система слизистой оболочки кишечника состоит из кишечно-ассоциированной лимфоидной ткани (GALT), самого большого иммунного органа организма, который включает четыре компонента: Пейеровы бляшки, лимфоциты основной пластинки (включая дендритные клетки), интраэпителиальные лимфоциты и мезентериальные лимфатические узлы. Активация иммунной системы слизистой оболочки сопровождается Т-клеточно-опосредованным иммунным ответом, местным и гуморальным ответом в виде продукции антител и местных иммуностимулирующих или иммуносупрессивных медиаторов [9].

Комплексное взаимодействие между бактериями, эпителием и кишечной иммунной системой является предпосылкой для развития иммунных функций и защитных механизмов кишечника. Опыты на животных со стерильным кишечником показали, что у них развиваются морфологические, функциональные и структурные нарушения (снижение васкуляризации, активности пищеварительных ферментов, тонуса мускулатуры, продукции цитокинов и иммуноглобулинов плазмы, редуцированные Пейеровы

бляшки и маленькие интраэпителиальные лимфоциты) [37]. Примечательно, что заселение кишечника стерильных животных кишечной микрофлорой, в частности *Bacterioides thetaiomicon*, восстанавливает работу иммунной системы слизистой оболочки кишечника [49].

Тесный продолжительный контакт между кишечной микрофлорой и поверхностью слизистой оболочки подразумевает, что микробиота глубоко влияет на функции клеток организма-хозяина. Исходя из этого, можно заключить, что внутрипросветные бактерии — ключевой фактор активации функций эпителиальных клеток, благодаря которым обеспечивается целостность защитного кишечного барьера, что было показано в экспериментах.

Основными функциями кишечной микрофлоры являются: метаболическая активность, трофический и иммунный эффект, а также защита организма-хозяина от заселения чужеродными микроорганизмами [48]. Главная метаболическая функция кишечных бактерий — ферментация непереваренных остатков пищи. Конечными продуктами метаболической активности являются органические кислоты — важный источник энергии в организме (5—15% от всего требуемого организму количества). Ферментация углеводов (большие полисахариды, некоторые непереваренные олигосахариды, а также не всасывающиеся сахара и алкоголя) приводит к появлению короткоцепочных жирных кислот, которые содействуют клеточной пролиферации и дифференциации, абсорбции минералов (Ca, Mg, Fe) и синтезу витаминов. В результате протеолитической ферментации образуются полифенолы, оказывающие противовоспалительный и антиоксидантный эффекты, а также препятствующие старению. Анаэробный метаболизм пептидов и протеинов (гниение), вызванный микрофлорой, опасен появлением потенциально токсичных субстанций, включая аммоний, амины, фенолы, тиолы и индолы [8].

Еще одной важной функцией кишечной микрофлоры является защита от чужеродных микроорганизмов. Находящаяся в кишечнике непатогенная микрофлора может подавлять рост патогенной путем выработки антибиотических субстанций или конкуренции за пищевой субстрат, предотвращая таким образом пенетрацию чужеродного микроорганизма в клетки эпителия [32].

Микробиота сама по себе является важной интегральной частью естественного механизма, защищающего целостность кишечного барьера. Нарушение гомеостаза между микроорганизмом и организмом-хозяином ведет к нарушению эпи-

телиального кишечного барьера и возможной «бактериальной транслокации» — миграции микроорганизмов или продуктов их жизнедеятельности за пределы ЖКТ [32].

В целом, кишечная микробиота регулирует метаболическую, трофическую, иммунную и барьерную функцию, ограждая организм хозяина от кишечных и внекишечных расстройств.

Кишечно-печеночная ось

Наличие перекрестных взаимоотношений между печенью и кишечником — интригующая гипотеза, которая могла бы объяснить гепатобилиарные расстройства, наблюдающиеся при некоторых воспалительных и инфекционных заболеваниях ЖКТ. Печень, собирающая большую часть крови от кишечника через портальную вену, является одним из органов, наиболее подверженных токсическому влиянию кишечной микрофлоры, включая сами микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности. Кишечная микрофлора продуцирует этанол, соединения аммония и ацетальдегид, метаболизирующиеся в печени, и способна контролировать активность клеток Купфера и продукцию цитокинов [27]. Кроме того, качественный и количественный состав кишечной микрофлоры влияет на кишечную проницаемость и транслокацию эндотоксина, что в свою очередь индуцирует транскрипционную активацию большого числа провоспалительных генов и цитокинов в печени [50]. Несмотря на то, что полный спектр продуктов жизнедеятельности кишечной микробиоты в печени в норме и при патологии изучен еще недостаточно, уровень бактериального липополисахарида, являющегося компонентом внешней мембраны грамотрицательных бактерий, в портальном и системном кровотоке существенно повышается при разных заболеваниях печени [17].

Для того чтобы противостоять бактериальной транслокации, в печени имеется спектр иммунных клеток врожденного и приобретенного иммунитета, которые участвуют как в воспалительных реакциях, так и в развитии толерантности. Бактерии и их токсины индуцируют активацию клеток Купфера и макрофагов печени. Клетки Купфера через NF-κB-опосредованный механизм способствуют высвобождению цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО-α), что в свою очередь запускает внутриклеточный каскад реакций апоптоза [7]. Воздействие на печень липополисахаридов, которые рассматриваются как печеночные токсины, ассоциируется с морфологическими и функциональными изменениями, вызывающими острое воспаление пе-

чени с накоплением полиморфноядерных клеток. Нейтрофилы высвобождают реактивные метаболиты кислорода, протеазы и энзимы, что усиливает повреждение печени [18].

Кишечная микробиота и минимальные повреждения печени: метаболические печеночные расстройства

Измененная кишечная микробиота у больных с хроническими болезнями печени впервые была выявлена более 80 лет тому назад. Расстройство кишечной микрофлоры, даже при незначительном синдроме избыточного бактериального роста (СИБР), встречается у значительного количества больных с хроническими заболеваниями печени (20–75 %).

НАЖБП включает стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), характеризующийся стеатозом, перипортальным и лобулярным воспалением. Выделяют два варианта НАСГ: первичный НАСГ, ассоциированный с метаболическим синдромом, например, с сахарным диабетом 2 типа и гиперлипидемией) [1, 6, 41], и вторичный НАСГ, возникающий после шунтирующих операций на желудке и кишечнике, при резком снижении веса, на фоне полного парентерального питания, приема некоторых медикаментов, липодистрофии или болезни Вильсона. Стеатоз наблюдается у 95 %, а НАСГ — у 20 % пациентов с ожирением [12]. Несмотря на большое количество исследований, патогенез НАСГ до сих пор изучен недостаточно.

Согласно классической теории, НАСГ развивается в два этапа («гипотеза двух ударов»). Сначала здоровая печень подвергается жировой инфильтрации вследствие инсулинорезистентности, что в свою очередь усиливает транспорт жирных кислот в печень из жировой ткани. На втором этапе дополнительное воздействие («второй удар»), например, бактериальные липополисахариды, индуцируют оксидативный стресс и продукцию цитокинов, преимущественно ФНО-α, что обуславливает дальнейшее устойчивое повреждение печени [19]. Результаты недавних исследований позволяют предположить, что простой стеатоз печени у большинства пациентов протекает доброкачественно, а НАСГ может быть отдельным заболеванием с разным патогенезом. Многие факторы, особенно связанные с кишечником или жировой тканью, могут действовать параллельно, в конечном итоге приводя к воспалению печени [44].

Доказательства роли кишечно-печеночной оси в развитии НАСГ накапливались в течение по-

следних 10 лет [46]. Первые случаи НАСГ были зафиксированы как осложнение у пациентов, перенесших еюноилеальное шунтирование по поводу ожирения. В дальнейшем НАСГ диагностировали у больных с дивертикулами тощей кишки и СИБР. Последние модели СИБР на крысах показали сходные с НАСГ повреждения печени. Патогенетическая роль кишечной микрофлоры также подтверждается эффективностью применения антибиотиков, уменьшающих выраженность стеатоза у крыс и лиц, находящихся на полном парентеральном питании, подвергшихся шунтирующей кишечной операции либо у алкоголь-скомпрометированных животных [38].

Кишечная микрофлора может влиять на развитие НАСГ за счет трех механизмов: 1) увеличение продукции этанола в полости кишечника; 2) нарушение метаболизма пищевого холина (необходим для синтеза липопротеинов очень низкой плотности и выведения печеночных липидов); 3) высвобождение бактериальных липополисахаридов. Этанол и липополисахариды стимулируют продукцию воспалительных цитокинов через NF-κB-опосредованный механизм.

СИБР у пациентов с НАЖБП ассоциируется с тяжестью стеатоза [11, 27]. Хотя патогенетическая связь между СИБР, развитием и прогрессированием НАСГ до конца не изучена, она заставляет задуматься над его ключевой ролью. Недавно было показано, что уровни эндотоксина и активатора ингибитора плазминогена-1 (PAI-1), так же, как и экспрессия TLR4 и PAI-1 мРНК, у больных с НАЖБП значительно выше, чем у пациентов контрольной группы [43]. Кроме того, L. Miele и соавт. отметили повышенную кишечную проницаемость и высокую частоту СИБР у больных НАЖБП [23]. Эти данные подтверждают тем, что применение полимиксина В и метронидазола снижает выраженность стеатоза как у крыс, так и у людей [13, 33].

Недавно было показано, что кишечная микробиота, способствуя накоплению жира, напрямую может участвовать в развитии инсулинорезистентности и сопутствующих метаболических нарушений [3, 5, 45]. У лиц с ожирением выявляют значительно меньшее количество *Bacteroidetes* и большее количество *Firmicutes*, чем у худых лиц и лиц с нормальной массой тела. Недавние исследования показали, что кишечная микробиота влияет на пропорцию калорий, получаемых организмом из кишечного содержимого [20].

В зависимости от особенностей питания кишечная микрофлора может изменять проницаемость слизистой оболочки кишечника и вызывать эндотоксемию, провоцируя воспаление и

метаболические нарушения. На моделях животных показано, что избыточное питание провоцирует усиленный рост и изменение соотношения грамотрицательной/грамположительной флоры, вызывая эндотоксемию. Метагеномный анализ микрофлоры 15 женщин, находящихся на бедной холином диете, показал превалирование у них двух специфических классов бактерий — *Gammaproteobacteria* и *Erysipelotrichi*, что провоцировало развитие НАЖБП [40].

Эндогенные липополисахариды транспортируются из кишечника к тканям-мишеням посредством механизма, связанного с синтезом хиломикрон в ответ на высокожировую диету, что является триггером для синтеза провоспалительных цитокинов, когда они связываются со специфическими TLRs. Доказано, что TLR2, TLR4 и TLR9 играют важную роль в развитии НАСГ [26, 42]. Так, TLR4-мутантные мыши демонстрируют уменьшение повреждения и аккумуляции липидов при использовании диеты с дефицитом метионина и холина, что является общепризнанной моделью развития НАСГ [35]. С другой стороны, такая диета вызывает НАСГ у мышей с дефицитом TLR2 [36]. K. Miura и соавт. недавно идентифицировали TLR9, которые распознают бактериальные неметилированные CpG ДНК, как еще одного важного участника патогенеза НАСГ [25]. На сегодняшний день все данные относительно роли TLR в развитии НАСГ у людей актуальны. Понимание роли TLR2, TLR4 и TLR9 должно помочь в разработке новых терапевтических стратегий у больных с НАСГ.

Приведенные данные подтверждают, что развитие метаболических заболеваний является результатом комплексного воздействия триггерных факторов, среди которых одно из важных мест занимают кишечная микробиота и особенности питания.

Модуляция кишечной микробиоты как современная терапевтическая стратегия

В лечении НАЖБП наблюдается явный дефицит эффективных лечебных стратегий. Открытие роли кишечной микробиоты в патогенезе заболевания открывает новые пути лечения и профилактики НАСГ.

Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при введении в адекватном количестве оказывают положительный эффект на здоровье хозяина [24]. Существует множество механизмов, посредством которых пробиотики оказывают положительное влияние на кишечную микрофлору и печень (ингибирование интестинальных бактериальных энзимов, стимуляция имму-

нитета организма хозяина, конкуренция за определенные нутриенты, ингибирование бактериальной инвазии в слизистую оболочку кишечника, защита кишечной проницаемости и предотвращение транслокации микроорганизмов из кишечника в кровотоки). Биологическая активность пробиотиков в основном связана с высвобождением противовоспалительных медиаторов, которые посредством NF-κB-пути снижают уровни провоспалительных цитокинов, включая интерферон-γ и ФНО-α [29]. Терапия пробиотиками способна контролировать гепатоцеллюлярный стресс.

Некоторые животные модели предоставили доказательства того, что применение пробиотиков способно эффективно воздействовать на развитие и прогрессирование НАСГ [15, 21, 22, 28, 47]. У «ob/ob» мышей модификация кишечной микрофлоры пробиотиками приводила к возобновлению чувствительности к инсулину, а также уменьшению стеатоза и воспаления. При применении *in vivo* пробиотика VSL#3, содержащего 8 живых лиофилизированных штаммов бактерий, наблюдали явное уменьшение стеатоза у «ob/ob» мышей [47]. Применение *Lactobacillus paracasei* F19 восстанавливало кишечную микрофлору и барьерную функцию кишечника, что подтверждалось снижением уровня липополисахаридов и ослаблением оксидативного и метаболического повреждения печени [28]. Недавнее рандомизированное клиническое исследование, проведенное у больных с гистологически подтвержденной НАЖБП, показало, что применение *Lactobacillus bulgaricus* и *Streptococcus thermophilus* снижало повышенные уровни аминотрансфераз [4].

Возможность модуляции кишечной микрофлоры в лечении НАЖБП в последнее время увеличилась. Заслуживают внимания потенциальные возможности пребиотиков, которые определяются как «непитательные пищевые добавки, способные положительно влиять на организм хозяина, селективно стимулируя рост и/или активность одной или ограниченного количества бактерий в кишечнике» [34]. Для объяснения благотворного влияния пребиотиков на липиды и аккумуляцию триглицеридов в печени исследуемых животных было предложено несколько гипотез, включая угнетение синтеза *de novo* жирных кислот и продукцию короткоцепочечных жирных кислот, что снижало массу тела

и воспаление, а также способствовало нормализации гликемии. J. A. Parnell и соавт. в систематическом обзоре показали положительный эффект пребиотиков на НАЖБП благодаря модификации кишечной микробиоты, потере массы тела и улучшению регуляции уровня глюкозы, и представили терапию пребиотиками как привлекательную лечебную стратегию [34].

К сожалению, нет исследований эффективности антибиотикотерапии. Тем не менее положительные эффекты полимиксина В и метронидазола при стеатозе, возникающем на фоне полного парентерального питания и после шунтирующих операций на кишечнике, открывают широкие возможности для использования антибиотиков в лечении НАЖБП [13, 33].

Поскольку проведены только единичные исследования, посвященные применению пробиотиков, пребиотиков и антибиотиков у пациентов с НАЖБП, необходимы масштабные и четко спланированные рандомизированные клинические исследования в этом направлении.

Выводы

Таким образом, кишечная микробиота является необходимым компонентом нормального функционирования ЖКТ. Принимая участие в регуляции иммунной и барьерной функций слизистой оболочки, она может быть значимым звеном патогенетической цепи при некоторых острых и хронических заболеваниях печени. Модификация кишечной микробиоты может стать новым подходом в лечении и профилактике некоторых болезней печени. Однако некоторые аспекты остаются до конца не ясными, в частности: 1) какие специфические популяции кишечных бактерий способны вызывать поражения печени; 2) могут ли эти популяции коррелировать с тяжестью поражения печени или выступать в качестве скринингового показателя тяжести заболеваний печени; 3) как разные микробные популяции влияют на целостность кишечного барьера; 4) какие специфические иммунные механизмы лежат в основе заболеваний печени, связанных с кишечной микробиотой? Исследования в этом направлении, вероятно, дадут больше информации о взаимосвязи между кишечной микробиотой и болезнями печени, а также будут способствовать раннему распознаванию печеночной патологии и появлению новых методов лечения заболеваний печени.

Список литературы

1. Abete I, Goyenechea E, Zulet M.A., Martinez J.A. Obesity and metabolic syndrome: potential benefit from specific nutritional components // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* — 2011. — Vol. 21 (suppl. 2). — P. B1—15.
2. Abt M.C., Artis D. The intestinal microbiota in health and disease: the influence of microbial products on immune cell homeostasis // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 25 (6). — P. 496—502.
3. Abu-Shanab A., Quigley E.M. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 7 (12). — P. 691—701.
4. Aller R., De Luis D.A., Izaola O. et al. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2011. — Vol. 15 (9). — P. 1090—1095.
5. Bäckhed F., Ding H., Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2004. — Vol. 101 (44). — P. 15718—15723.
6. Bedogni G., Gastaldelli A., Manco M. et al. Relationship between fatty liver and glucose metabolism: a cross-sectional study in 571 obese children // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* — 2010. [Epub ahead of print] PubMed PMID. — P. 20880682.
7. Bilzer M., Roggel F., Gerbes A.L. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease // *Liver Int.* — 2006. — Vol. 26 (10). — P. 1175—1186.
8. Cani P.D., Delzenne N.M. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease // *Curr. Pharm. Des.* — 2009. — Vol. 15 (13). — P. 1546—1558.
9. Clavel T., Haller D. Molecular interactions between bacteria, the epithelium, and the mucosal immune system in the intestinal tract: implications for chronic inflammation // *Curr. Iss. Intest. Microbiol.* — 2007. — Vol. 8 (2). — P. 25—43.
10. Comparea D., Coccolia P., Roccoa A. et al. GUTE-liver axis: The impact of gut microbiota on nonalcoholic fatty liver disease // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* — 2012. — Vol. 22. — P. 471—476.
11. Diamant M., Blaak E.E., de Vos W.M. Do nutrient-gut-microbiota interactions play a role in human obesity, insulin resistance and type 2 diabetes? // *Obes. Rev.* — 2011. — Vol. 12 (4). — P. 272—281.
12. Dixon J.B., Bhathal P.S., O'Brien P.E. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese // *Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 121 (1). — P. 91—100.
13. Drenick E.J., Fisler J., Johnson D. Hepatic steatosis after intestinal bypass—prevention and reversal by metronidazole, irrespective of protein-calorie malnutrition // *Gastroenterology.* — 1982. — Vol. 82. — P. 535—548.
14. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora // *Science.* — 2005. — Vol. 308 (5728). — P. 1635—1638.
15. Ewaschuk J., Endersby R., Thiel D. et al. Probiotic bacteria prevent hepatic damage and maintain colonic barrier function in a mouse model of sepsis // *Hepatology.* — 2007. — Vol. 46 (3). — P. 841—850.
16. Guarner F., Malagelada J.R. Gut flora in health and disease // *Lancet.* — 2003. — Vol. 361 (9356). — P. 512—519.
17. Han D.W. Intestinal endotoxemia as a pathogenetic mechanism in liver failure // *World J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 8 (6). — P. 961—965.
18. Jirillo E., Caccavo D., Magrone T. et al. The role of the liver in the response to LPS: experimental and clinical findings // *J. Endotoxin. Res.* — 2002. — Vol. 8 (5). — P. 319—327.
19. Law K., Brunt E.M. Nonalcoholic fatty liver disease // *Clin. Liver Dis.* — 2010. — Vol. 14 (4). — P. 591—604.
20. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity // *Nature.* — 2006. — Vol. 444 (7122). — P. 1022—1023.
21. Li Z., Yang S., Lin H. et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* — 2003. — Vol. 37 (2). — P. 343—350.
22. Ma X., Hua J., Li Z. Probiotics improve high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance by increasing hepatic NKT cells // *Hepatology.* — 2008. — Vol. 49 (5). — P. 821—830.
23. Miele L., Valenza V., La Torre G. et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* — 2009. — Vol. 49 (6). — P. 1877—1887.
24. Minocha A. Probiotics for preventive health // *Nutr. Clin. Pract.* — 2009. — Vol. 24. — P. 227—241.
25. Miura K., Kodama Y., Inokuchi S. et al. Toll-like receptor 9 promotes steatohepatitis by induction of interleukin-1beta in mice // *Gastroenterology.* — 2010. — Vol. 139 (1). — P. 323—334.
26. Miura K., Seki E., Ohnishi H., Brenner D.A. Role of toll-like receptors and their downstream molecules in the development of nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterol. Res. Pract.* — 2010. — Vol. 2010. — P. 3628—3647.
27. Nagata K., Suzuki H., Sakaguchi S. Common pathogenic mechanism in development progression of liver injury caused by non-alcoholic or alcoholic steatohepatitis // *J. Toxicol. Sci.* — 2007. — Vol. 32 (5). — P. 453—468.
28. Nardone G., Compare D., Liguori E. et al. Protective effects of *Lactobacillus paracasei* F19 in a rat model of oxidative and metabolic hepatic injury // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2010. — Vol. 299 (3). — P. G669—676.
29. Nardone G., Rocco A. Probiotics: a potential target for the prevention and treatment of steatohepatitis // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 38 (suppl. 6). — P. S121—122.
30. Neish A.S. Microbes in gastrointestinal health and disease // *Gastroenterology.* — 2009. — Vol. 136 (1). — P. 65—80.
31. O'Hara A.M., Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ // *EMBO Rep.* — 2006. — Vol. 7 (7). — P. 688—693.
32. Othman M., Agüero R., Lin H.C. Alterations in intestinal microbial flora and human disease // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 24 (1). — P. 11—16.
33. Pappo I., Bercovier E.M., Berry Y. et al. Polymyxin B reduces cecal flora, TNF production and hepatic steatosis during total parenteral nutrition in the rat // *J. Surg. Res.* — 1991. — Vol. 51. — P. 106—112.
34. Parnell J.A., Raman M., Rioux K.P., Reimer R.A. The potential role of prebiotic fibre for treatment and management of non-alcoholic fatty liver disease and associated obesity and insulin resistance // *Liver Int.* — 2011. — doi: 10.1111/j.1478—3231.2011.02730.x.
35. Rivera C.A., Adegboye P., van Rooijen N. et al. Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis // *J. Hepatol.* — 2007. — Vol. 47 (4). — P. 571—579.
36. Rivera C.A., Gaskin L., Allman M. et al. Toll-like receptor-2 deficiency enhances non-alcoholic steatohepatitis // *BMC Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 10. — P. 52.
37. Shanahan F. The host-microbe interface within the gut // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 16 (6). — P. 915—931.
38. Solga S.F., Diehl A.M. Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics // *J. Hepatol.* — 2003. — Vol. 38. — P. 681—687.
39. Son G., Kremer M., Hines I.N. Contribution of gut bacteria to liver pathobiology // *Gastroenterol. Res. Pract.* — 2010. — Epub. 2010 Jul 28.
40. Spencer M.D., Hamp T.J., Reid R.W. et al. Association between composition of the human gastrointestinal microbiome and development of fatty liver with choline deficiency // *Gastroenterology.* — 2011. — Vol. 140 (3). — P. 976—986.
41. Succurro E., Arturi F., Grembiale A. et al. One-hour post-load plasma glucose levels are associated with elevated liver enzymes // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* — 2011. — Vol. 21 (9). — P. 713—718.
42. Szabo G., Velayudham A., Romics L. Jr., Mandrekar P. Modulation of non-alcoholic steatohepatitis by pattern recognition receptors in mice: the role of toll-like receptors 2 and 4 // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2005. — Vol. 29 (suppl. 11). — P. 140S—145S.
43. Thuy S., Ladurner R., Volynets V. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in humans is associated with increased plasma endotoxin and plasminogen activator inhibitor 1 concentrations and with fructose intake // *J. Nutr.* — 2008. — Vol. 138 (8). — P. 1452—1455.
44. Tilg H., Moschen A.R. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis // *Hepatology.* — 2010. — Vol. 52 (5). — P. 1836—1846.

45. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest // *Nature*. — 2006. — Vol. 444 (7122). — P. 1027—1031.
46. Vanni E., Bugianesi E. The gut-liver axis in nonalcoholic fatty liver disease: another pathway to insulin resistance? // *Hepatology*. — 2009. — Vol. 49 (6). — P. 1790—1792.
47. Velayudham A., Dolganiuc A., Ellis M. et al. VSL#3 probiotic treatment attenuates fibrosis without changes in steatohepatitis in a diet-induced nonalcoholic steatohepatitis model in mice // *Hepatology*. — 2009. — Vol. 49 (3). — P. 989—997.
48. Wells J.M., Rossi O., Meijerink M., van Baarlen P. Epithelial crosstalk at the microbiota-mucosal interface // *Proc Natl Acad Sci USA*. — 2011. — Vol. 108 (suppl. 1). — P. 4607—4614.
49. Xu J., Gordon J.I. Honor thy symbionts // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2003. — Vol. 100 (18). — P. 10452—10459.
50. Zeuzem S. Gut-liver axis // *Int. J. Colorectal. Dis.* — 2000. — Vol. 15 (2). — P. 59—82.
51. Zhang G., Ghosh S. Toll-like receptor-mediated NF-kappa B activation: a phylogenetically conserved paradigm in innate immunity // *J. Clin. Invest.* — 2001. — Vol. 107 (1). — P. 13—19.

С. М. Ткач, Т. Л. Чеверда, А. В. Казнодій

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Патогенетична роль порушень кишкової мікробіоти у розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки

Нещодавно отримані дані свідчать про те, що між печінкою та кишечником існує тісний взаємозв'язок, який отримав назву «кишково-печінкова вісь». Порушення кишкової мікробіоти, зокрема надлишковий бактеріальний ріст у тонкій кишці, спостерігаються у великій кількості хворих (25—75%) із хронічними хворобами печінки. Комплекс метаболічних захворювань печінки розвивається під впливом багатьох тригерних чинників (кишкова мікрофлора, дієта тощо). Тому нормалізацію кишкової мікробіоти потрібно розглядати як перспективний метод лікування та профілактики неалкогольної жирової хвороби печінки.

Ключові слова: кишкова мікробіота, кишкова проникність, надлишковий бактеріальний ріст, інсуліно-резистентність, неалкогольна жирова хвороба печінки.

S. M. Tkach, T. L. Cheverda, A. V. Kaznodiya

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

The pathogenic role of disorders of intestinal microbiota in the development of the non-alcoholic fatty liver disease

The recently obtained data suggest the strong relationship between liver and intestinal microbiota, which was named «gastro-hepatic axis». The intestinal microbiota violations, including bacterial overgrowth in the small intestine, was observed in the vast majority (20—75%) of patients with chronic liver diseases. The complex of metabolic diseases develops under the influence of many triggering factors such as gut microbiota, diet, etc. Hence, the normalization of intestinal microbiota can be considered as a perspective method of NAFLD treatment and prevention.

Key words: intestinal microbiota, intestinal permeability, bacterial overgrowth, insulin resistance, non-alcoholic fatty liver disease.

Контактна інформація

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф.
01030, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17

Стаття надійшла до редакції 1 червня 2015 р.