



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

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Роль кишечно-печеночной ассоциации и кишечной микробиоты в развитии неалкогольной жировой болезни печени

Имеется большое количество доказательств взаимосвязи между кишечной микрофлорой, бактериальной транслокацией и стеатозом печени. Кишечная микрофлора влияет на процессы абсорбции питательных веществ и поддержание энергетического гомеостаза. Изменение кишечной проницаемости может содействовать проникновению бактериальных токсинов в системное кровообращение, вызывая системную воспалительную реакцию, что является характерной чертой метаболического синдрома. Связь между кишечной проницаемостью и кишечной микрофлорой имеет значение в патогенезе и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени. Фармакологическая коррекция микрофлоры может стать перспективным направлением для разработки нового терапевтического подхода в лечении неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова: кишечно-печеночная ассоциация, кишечная микробиота, кишечная проницаемость, инсулинорезистентность, неалкогольная жировая болезнь печени.

Тесная взаимосвязь между печенью и кишечником известна давно и достаточно хорошо изучена. В последние десятилетия выявлено большое количество гормонов, продуцируемых кишечными и печеночными клетками, благодаря которым данные органы способны влиять на функции друг друга. Гастроинтестинальные гормоны, наряду с деятельностью автономной нервной системы, ответственны за осуществление комплексной «перекрестной связи» между печенью и кишечником.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является, вероятно, наиболее распространенным хроническим заболеванием печени в мире. Поражая от 20 до 40 % общей популяции и будучи тесно взаимосвязанной с сахарным диабетом, ожирением, инсулинорезистентностью и кардиоваскулярной патологией, НАЖБП рассматривается в качестве печеночного проявления метаболического синдрома. НАЖБП включает широкий спектр патологических изменений в печени, начиная от простого

стеатоза до стеатоза с воспалением (неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)), фиброза и цирроза. Установлено, что НАЖБП развивается в среднем у 95 % пациентов с ожирением, причем у 20 % из них — на фоне стеатоза развивается НАСГ [11, 50]. Простой стеатоз печени обычно имеет благоприятный прогноз, однако масштабные исследования показали, что НАСГ склонен прогрессировать в фиброз, цирроз и печеночную недостаточность, требующую трансплантации печени, а также гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) [2, 29, 31].

В 1998 г. G. Day и A. James предложили классическую модель «двойного удара», объясняющую патогенез НАЖБП и ее прогрессирование в НАСГ. В этой модели первый «удар» представлен отложением жиров печени, которому способствует инсулинорезистентность, в то время как для второго «удара» необходимо развитие воспалительного процесса, поддерживаемого системной цитокинов с секрецией большого количества фактора некроза опухоли α (ФНО- α) [9]. Новые экспериментальные и клинические находки привели к лучшему пониманию множественных

факторов, которые детерминируют возникновение НАСГ в результате сочетанного действия генетических, социальных и поведенческих факторов и факторов окружающей среды. Несмотря на большое количество данных, до сих пор неизвестно, играет ли человеческая кишечная микробиота решающую роль в развитии стеатоза печени путем воздействия на гомеостаз глюкозы и обмен липидов, а также в прогрессировании повреждений путем индукции и поддержания воспалительного процесса в печени [47].

Установлено, что человеческий кишечник содержит около 10^{14} микроорганизмов, принадлежащих к более чем 1000 видов, которые образуют кишечную микробиоту. Хотя микробная экосистема играет важную роль в поддержании здоровья хозяина (например, способствует усвоению некоторых полисахаридов, поддерживает иммунитет слизистой оболочки и регенерацию кишечного эпителия, осуществляет множество других полезных функций), имеются данные о ее причастности также к развитию ряда патологических состояний [20, 28, 44].

Некоторые экспериментальные исследования показали взаимосвязь между составом кишечной микробиоты, ожирением и метаболическим синдромом. Трансплантация фекальной микробиоты, полученной от линии мышей с генетически-запрограммированным ожирением, их диким сородичам приводит к увеличению жировой массы и развитию у них фенотипа метаболического синдрома. Это, вероятно, связано со способностью кишечной микробиоты максимально увеличивать извлечение энергии из нутриентов, возможно, через специфические метаболические пути, которые чрезмерно выражены у некоторых представителей [4, 45]. Недавние исследования продемонстрировали, что у пациентов с ожирением и связанными с ним расстройствами наблюдается изменение состава кишечной микробиоты, которое частично обусловлено калорийностью диеты [44]. Изменения состава микробиоты, вызванные диетой, могут увеличивать абсорбцию энергии из нутриентов, способствуя развитию ожирения и метаболического синдрома.

Кишечная микрофлора

Кишечник человека представляет собой густонаселенную гетерогенную микробную систему, состоящую как минимум из 10^{14} бактерий и археев, которые относятся к более чем 1000 видов. Подсчитано, что количество микробных клеток в просвете кишечника в 10 раз выше, чем количество эукариотических клеток организма,

они содержат в 150 раз больше генов, чем человеческий геном [28]. Кишечная микрофлора в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) у разных индивидуумов количественно и качественно отличается и зависит от возраста, диеты, факторов окружающей среды и других факторов.

Кишечник, который остается стерильным в период внутриутробного развития, сразу после рождения колонизируется. В течение первых 3–4 нед состав бактериальной флоры окончательно устанавливается. Он специфичен для разных отделов ЖКТ. В желудке, двенадцатиперстной кишке, тощей кишке бактерии содержатся в ограниченном количестве. Бактериальная флора представлена орофарингеальными аэробными грамположительными бактериями (грамположительные лактобациллы и энтерококки). В тонкой кишке концентрация бактерий достигает 10^5 – 10^9 колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 г кишечного содержимого. Это в основном кишечные палочки. За илеоцекальным клапаном концентрация бактерий повышается до 10^9 – 10^{12} КОЕ. Наиболее распространенными являются бациллоиды, бифидобактерии, клостридии и лактобациллы [32].

Кишечной экосистеме свойственны различные физиологические и патологические взаимосвязи с хозяином, которые включают регуляцию слизистого/системного иммунитета, метаболических и трофических функций [20]. Слизистая оболочка представляет собой барьер между окружающей средой и человеческим организмом, на этом уровне осуществляется комплексный диалог между организмом-хозяином и кишечными бактериями. Кишечная микрофлора способствует созреванию иммунной системы, одновременному развитию защитных функций и иммунной толерантности, поддерживает кишечный гомеостаз.

Кишечные микроорганизмы имеют стабильные молекулы — так называемые патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (ПАМП), которые распознаются специфическими паттерн-распознающими рецепторами (ПРР). ПРР включают Toll- и Nod-подобные рецепторы. Семейство Toll-подобных рецепторов включает 11 различных рецепторов, которые специфичны для разных ПАМП. Стимуляция ПРР приводит к активации нескольких различных внутриклеточных сигнальных каскадов, многие из которых активируют ядерный фактор κ B (NF- κ B), что повышает транскрипцию большого количества воспалительных цитокинов и хемокинов [51].

Комплексное взаимодействие между бактериями и поверхностью слизистой оболочки необ-

ходимо не только для созревания иммунной системы, но и для адекватной трофики и обеспечения целостности кишечного барьера. Микробиота участвует в абсорбции некоторых нутриентов путем их ферментации, и это является единственным возможным путем их усвоения. Ферментация углеводов ведет к образованию короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), что покрывает часть энергетических потребностей организма (приблизительно 5–15%) и влияет на дифференциацию и пролиферацию клеток слизистой оболочки, всасывание железа и витаминов. Кишечная микробиота участвует также в метаболизме пептидов. Протеолитическая ферментация ведет к образованию полифенолов с противовоспалительными эффектами, а анаэробный метаболизм — к формированию потенциально токсических субстанций, таких как аммиак, амины, фенол и индол. Микробиота сама по себе является неотъемлемой частью «кишечного барьера», так как она ингибирует приживание и рост патогенной флоры путем конкурентной борьбы за нутриенты, продукции антимикробных субстанций и уменьшения свободной поверхности для прикрепления энтероинвазивных бактерий [6, 30].

Хорошо известно, что качественные и/или количественные изменения кишечной микробиоты играют важную роль в возникновении гастроинтестинальных и системных заболеваний, таких как воспалительные заболевания кишечника, рак ободочной кишки, синдром избыточного бактериального роста, синдром раздраженного кишечника и др. [25, 34].

Кишечная микробиота при ожирении и инсулинорезистентности

Первые доказательства взаимосвязи измененной микробиоты и метаболических расстройств, в том числе ожирения, получены в исследованиях со стерильными животными. Выращивание мышей в стерильных условиях требует большего количества калорий для поддержания веса по сравнению с таковым в обычных условиях. Несмотря на это, у них наблюдается меньшее содержание жира в организме. С другой стороны, колонизация стерильных мышей нормальной кишечной микрофлорой ведет к одновременному набору массы тела и жировой ткани, что наводит на мысль о способности бактерий содействовать максимальному извлечению калорий из нутриентов, в том числе из неперевариваемых волокон.

Выявлены количественные и качественные различия в составе бактериальной флоры у мышей с нормальной массой тела и животных с

ожирением. Кишечная микробиота млекопитающих представлена бактериями, преимущественно принадлежащими к одному из четырех типов: *Bacteroidetes* и *Proteobacteria* (грамотрицательные штаммы), *Actinobacteria* и *Firmicutes* (грамположительные штаммы). В. Gordon и соавторы продемонстрировали, что у мышей с ожирением наблюдается значительное снижение содержания бактерий, принадлежащих к семейству *Bacteroidetes*, и пропорциональное увеличение представителей *Firmicutes* и метаногенных *Archaea*. Такое нарушенное соотношение вызывает повышенный кишечный внутрипросветный гидролиз неперевариваемых полисахаридов, таких как β -фруктаны, вместе с повышением активности транспортных протеинов, например, фосфор-трансферазы. Избыток метаногенных бактерий, способных использовать водород для продукции метана, способствует сохранению низкого парциального давления водорода, что оптимизирует процессы бактериальной ферментации [46].

При обследовании пациентов с ожирением R. E. Ley и соавторы установили, что их кишечная микробиота также характеризуется снижением количества бактерий, принадлежащих к семейству *Bacteroidetes*, и повышением содержания представителей *Firmicutes*, чего не наблюдали у лиц без ожирения (контрольная группа). Отказ от пищи может оказывать модулирующее действие на состав кишечной микробиоты, что показано у пациентов, находящихся на низкокалорийной диете, у которых наблюдали повышение содержания представителей *Bacteroidetes*. Связанное с этим изменение в соотношении *Bacteroidetes/Firmicutes* коррелировало с процентом потери массы тела, однако не было связано с калорийностью диеты [21].

Противоречивые данные получили A. Schweirtz и соавторы. Они обнаружили повышение содержания *Bacteroidetes* у волонтеров с ожирением и избыточной массой тела по сравнению с лицами с нормальной массой тела. Эти авторы также сообщили о том, что фекальная концентрация КЦЖК была значительно выше у лиц с ожирением и избыточной массой тела, чем у волонтеров с нормальной массой тела [38].

A. Vrieze и соавторы у лиц с ожирением выявили сниженное количество *Clostridium*, повышенное — *Bacteroidetes* и меньшее разнообразие микрофлоры. Трансплантация флоры от доноров с нормальной массой тела пациентам мужского пола с метаболическим синдромом ассоциировалась с повышением чувствительности к инсулину и увеличением состава микрофлоры [49].

G. Zhang и соавторы обнаружили, что *Prevotella* — представитель *Bacteroidetes* широко представлена у пациентов с ожирением, однако значительных отличий в избытке общего количества *Bacteroidetes* у пациентов с ожирением и лиц с нормальной массой тела не установлено. Метаногенные *Archaea* широко представлены у пациентов с ожирением, что наводит на мысль о возможной роли взаимодействия между *Bacteroidetes* и *Archaea* в продукции КЦЖК. Роль метаногенов предположительно заключается в утилизации водорода, который является результатом жизнедеятельности водород-продуцирующих бактерий, вероятно, принадлежащих к *Prevotella*, что в свою очередь способствует оптимизации бактериальных ферментативных процессов [25, 51].

M. Agumugam и соавторы в недавних исследованиях проанализировали состав 39 образцов кала представителей 6 национальностей [3]. Данное исследование подтвердило, что *Bacteroidetes* и *Firmicutes* являются доминирующими типами человеческой кишечной микрофлоры, но не выявлено корреляции между индексом массы тела и соотношением *Bacteroidetes/Firmicutes*. Авторы в составе кишечной микробиоты выявили три отдельных кластера, которые были обозначены как «энтеротипы» на основании разного содержания одного из трех типов: *Bacteroidetes*, *Prevotella* и *Ruminococcus*. Функциональный анализ показал, что функции и видовой состав отдельных энтеротипов примерно совпадают. Энтеротип 1 характеризуется сильной ферментативной и сахаролитической активностью, получением энергии главным образом из углеводов и протеинов, энтеротип 2 — преимущественно расщеплением мукогликопротеинов, энтеротип 3 — экспрессией муцино-разрушающих ферментов и мембранных переносчиков глюкозы. Не выявлено взаимосвязи между энтеротипами и свойствами организма хозяина, однако установлена корреляция между индексом массы тела хозяина и экспрессией АТФ-азного комплекса, что говорит о большем значении метагеномических функциональных биомаркеров, нежели филогенетических.

Как и предполагалось, состав кишечной микробиоты находится под влиянием местной иммунной системы. Toll-подобный рецептор 5 (ТПР-5) является трансмембранным протеином, широко представленным в кишечной слизи и способным связывать бактериальные протеины, известные как флагеллины. Дефицит данного гена (Т5КО) у мышей вызывает развитие фенотипа, который характеризуется увели-

чением жировой массы, уровня глюкозы и инсулинорезистентности, содержания плазматических провоспалительных цитокинов. Уменьшение кишечной бактериальной нагрузки при использовании антибиотиков широкого спектра действия корригирует метаболический синдром у Т5КО-мышей. Трансплантация кишечной микробиоты от Т5КО-мышей стерильным мышам дикого типа вызывает проявления Т5КО-фенотипа, включая развитие ожирения, гипергликемии, инсулинорезистентности и системной провоспалительной реакции [48].

Диабет и инсулинорезистентность ассоциированы с низким уровнем системного воспаления. Большое количество исследований посвящены изучению влияния системного воспаления на метаболизм глюкозы и липидов, однако мало что известно про его триггеры. P. D. Cani и соавторы выдвинули гипотезу, согласно которой липополисахариды (ЛПС), продуцируемые грамотрицательными бактериями кишечной микрофлоры, могут выступать триггерами, ответственными за развитие воспаления, инсулинорезистентность и увеличение массы тела. ЛПС способны активировать секрецию провоспалительных цитокинов путем влияния на природные иммунные клетки и взаимодействия с комплексом mCD14 и Toll-подобным рецептором 4 (ТПР-4). Эти же авторы экспериментально показали, что диета с высоким содержанием жиров может повышать уровень циркулирующих ЛПС, а эндотоксемия, индуцированная хроническим поступлением ЛПС, может привести к диабету, ожирению и печеночной инсулиновой резистентности. Поступление ЛПС также увеличивает общую массу печени и содержание триглицеридов в печеночной паренхиме. Диета с высоким содержанием жиров ведет к повышению уровня циркулирующих ЛПС путем влияния на относительный состав кишечной микробиоты, что повышает кишечную проницаемость и транспорт ЛПС. Удивительно, но диета с высоким содержанием жиров ведет к значительному снижению количества доминирующих грамотрицательных видов *Bacteroidetes* и уменьшению доминирующих видов грамположительных бактерий. Количество *Bifidobacteria*, которые способствуют снижению уровня кишечного ЛПС, также снижается [6].

В настоящее время активно обсуждают роль кишечной микрофлоры в патогенезе инсулинорезистентности и ожирения. Имеющиеся данные не позволяют идентифицировать специфические типы микробиоты как причину ожирения и метаболического синдрома, однако свидетельствуют о роли бактериальных ЛПС в развитии

системного воспаления при метаболическом синдроме, а также о том, что разная специфическая бактериальная активность может влиять на абсорбцию и извлечение энергии из нутриентов.

Кишечная микрофлора и ожирение печени

Развитие печеночного стеатоза в настоящее время рассматривают как печеночное проявление метаболического синдрома. Кишечная микробиота у лиц с ожирением способна расщеплять неперевариваемые полисахариды с продукцией моносахаридов и КЦЖК, включая пропионат, который является субстратом для печеночного глюконеогенеза, и ацетат, участвующий в процессе липогенеза в печени и адипоцитах. КЦЖК могут также выполнять роль сигнальных молекул в кишечнике. Пропионат и ацетат являются лигандами G протеин-связанных рецепторов (G-ПСР) Gpr41 и Gpr43, которые преимущественно экспрессируются клетками кишечного эпителия. После активации G-ПСР пропионат и ацетат индуцируют высвобождение пептида YY (П-YY), который является энтероэндокринным клеточным гормоном, регулирующим продукцию и высвобождение пищеварительных ферментов и скорость кишечного пассажа, модулирующим количество усваиваемых калорий [25]. Gpr41 также экспрессируется жировой тканью мышей. J. Xiong и соавторы продемонстрировали, что активация человеческого Gpr41 КЦЖК в культуре клеток индуцирует продукцию лептина, а пероральное поступление пропионата у мышей повысит уровень лептина на 80%. Эти находки могут помочь объяснить высокий уровень лептина у пациентов с НАЖБП и прямо пропорциональную корреляцию его с тяжестью стеатоза, очаговым воспалением и степенью фиброза [22]. Моносахариды, являющиеся продуктами микробной ферментации, после всасывания и транспорта через поральную систему в печень, активируют печеночный карбогидрат-ответный элемент-связывающий протеин (ChREBP), который увеличивает транскрипцию нескольких протеинов, участвующих в печеночном липогенезе, таким образом внося вклад в развитие жирового перерождения печени. Кишечная микрофлора также уменьшает экспрессию индуцируемого голоданием жирового фактора (ИГЖФ), который является ингибитором циркулирующей липопротеинлипазы (ЛПЛ). Это приводит к высокой активности ЛПЛ с повышенным высвобождением жирных кислот из липопротеинов (циркулирующие хиломикроны и липопротеины очень низкой плотности) и накоплению липидов в адипоцитах и печени. Низкий уровень

ИГЖФ вызывает уменьшение активности митохондриального окисления жирных кислот, что способствует дальнейшему жировому перерождению печени [25].

Кишечная микрофлора, вероятно, также обладает способностью ингибировать аденозинмонофосфат-активируемую протеинкиназу (АМФ-АПК) — энзим, находящийся в печени и мышцах, который играет ключевую роль в активации β -окисления жирных кислот и ингибировании синтеза жирных кислот. Фенотип стерильных мышей, находящихся на западной диете, ассоциируется с высоким уровнем фосфорилированной (активированной) АМФ-АПК в скелетной мускулатуре и печени, а также ее субстратов, вовлеченных в окисление жирных кислот (в том числе карнитин-пальмитолтрансфераза 1), сниженным содержанием запаса гликогена и увеличением инсулиночувствительности печени. Жировая инфильтрация печени может способствовать поддержанию воспаления в печени и клеточному апоптозу. Жирные кислоты активируют c-Jun N-конечную киназу (JNK) и I κ B-киназу (IKK), которые поддерживают липогенез, воспаление и инсулинорезистентность печени. Жировое замещение в гепатоцитах также включает экспрессию печени Fas и Fas-лигандов, которые участвуют в процессах апоптоза и наряду с апоптозом, индуцированным JNK-каскадом, ответственны за «липотоксичность». Клиренс апоптических клеток требует участия звездчатых клеток печени и клеток Купфера, что ведет к усилению оксидативного стресса и высвобождению дополнительного количества воспалительных цитокинов [41]. Жировое замещение печени также повышает ее чувствительность к ЛПС путем повышения экскреции TLR-4, TLR-2 и CD14, что способствует дальнейшему воспалительному процессу в печени.

Инфламмосомы представляют собой мультипротеиновые цитоплазматические комплексы, которые выступают регуляторами воспаления. Они активируются при наличии ПАМП и дистресс-ассоциированных молекулярных паттернов (ДАМП), что ведет к продукции воспалительных цитокинов, таких как интерлейкины-1 и -18 (ИЛ-1 и ИЛ-18), и активных форм кислорода (АФК). Инфламмосомные комплексы состоят из нескольких Nod-подобных рецепторов и PYHIN (пурины и HIN-содержащих)-протеинов, таких как NLRP1, NLRP3, NLRC4 и AIM2. Роль инфламмосом в развитии воспалительного синдрома и НАЖБП предположили в нескольких исследованиях последних лет, но на данный момент окончательные сведения отсутствуют, а ре-

зультаты некоторых исследований являются противоречивыми. Активация инфламмасом ассоциируется с возникновением НАСГ, но не с простым стеатозом у мышей с дефицитом лептина или мышей, находящихся на диете с повышенным содержанием жиров [10], в то время как дефицит ИЛ-1 связан с меньшим поражением печени, развитием стеатоза и фиброза в экспериментально-индуцированном НАСГ. Активация инфламмасом в разных видах клеток способствует развитию стеатогепатита. Фактически, ИЛ-1а печеночной паренхимы в большей степени, чем костномозговой, способствует развитию НАСГ, что было продемонстрировано у мышей с его селективным дефицитом [18]. Печеночный стеатоз также менее выражен у NLRP3 КО-мышей, находящихся на долгосрочной диете с повышенным содержанием жиров. J. Ненао-Меја и соавторы исследовали модуляцию кишечной микрофлоры протеинами инфламмасом и ее корреляцию с прогрессированием НАЖБП/НАСГ в экспериментальной модели печеночного стеатоза [15]. У мышей, дефектных по RUCARD-протеину и гену каспазы-1, являющихся частью инфламмасомного комплекса, обнаружено значительное обострение НАСГ с более высоким уровнем аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы в сыворотке крови, усугубляющим стеатоз и инфильтрацию печени иммунными клетками. Мыши с дефицитом ИЛ-8 также продемонстрировали значительное обострение НАСГ по сравнению с мышами дикого типа, тогда как отсутствие рецепторов к ИЛ-1 не вызывало увеличение тяжести НАСГ у мышей, которые находились на метионин-холин-дефицитной диете. Инфламмасы выступают в роли регулятора состава микрофлоры ободочной кишки: у NLRP6- и NLRP3-дефицитных мышей формируется трансмиссивная колигенная кишечная микрофлора с повышенным содержанием *Prevotella* и уменьшением — *Lactobacillus* из рода *Firmicutes*. Изменения в микрофлоре ассоциированы с наличием активного НАСГ в данных экспериментальных условиях и требуют активации TLR-4 и TLR-9. Индуцированные инфламмасы изменяют микробиоты влияют не только на печеночное воспаление, но и на системные проявления метаболического синдрома. Эти изменения частично могут передаваться мышам дикого типа. Ученые предполагают иерархическое действие разных компонентов системы инфламмасом в метаболических путях, что объясняет очевидное несоответствие между экспериментальными данными. Это обосновывает необходимость проведения дальней-

ших исследований для установления роли системы инфламмасом в патогенезе и прогрессировании НАЖБП/НАСГ [15].

Кишечный барьер

Кишечный барьер образован комплексом структур, регулирующих транспорт воды и нутриентов и предотвращающих абсорбцию патогенов и токсических продуктов. Кишечный эпителий представляет собой одинарный слой столбчатого эпителия, который отделяет кишечный просвет от собственной пластинки. Данные клетки представлены в основном всасывающим эпителием (80 %) с низкой долей клеток Панета, бокаловидных клеток и энтероэндокринных клеток. Внутривисцеральная часть энтероцитов состоит из микроворсинок, находящихся в тесном контакте с поверхностным слоем слизи и микроорганизмами кишечной микрофлоры. Плазматическая мембрана энтероцитов относительно непроницаема для просветных компонентов, которые абсорбируются при помощи специфических трансмембранных транспортеров или через парацеллюлярные пути. Кишечные энтероциты тесно связаны между собой через межклеточные соединяющие комплексы, состоящие из плотных контактов (ПК), щелевых контактов, зон прилегания и десмосом. Плотные контакты являются ключевыми структурами в регуляции кишечной проницаемости и поляризации энтероцитов. Эти комплексные структуры включают трансмембранные протеины, которые перекрестно реагируют с плазматической мембраной смежных клеток и связаны с актином цитоскелета через белки цитоплазматической пластинки. Функция ПК заключается в создании селективного барьера между «наружной» средой (просветом) и «внутренней» средой (кровью/лимфой).

Патологические состояния могут быть обусловлены изменением нормального функционирования ПК. Многочисленными исследованиями показано, что компоненты диеты также оказывают влияние на ПК. Так, глутамин является основным субстратом для клеток тонкого кишечника, способствующим поддержанию целостности слизистой оболочки и функционированию ПК, особенно во время стресса, супрессируя фосфатидилинозитол-3 киназный/АТФ-путь. Установлено, что флавоноиды оказывают положительное воздействие на функции кишечных ПК: гинестин ингибирует протеинтирозинкиназу, ответственную за фосфорилирование ПК и их деградацию во время оксидативного стресса и ацетальдегидного повреждения. Квер-

цетин повышает экспрессию клаудина-4 и способствует взаимодействию зонального окклюдентного протеина-2 (ZO-2), окклюдина и клаудина-1 [40].

Целиакия является ярким примером заболевания, сопровождающегося повреждением кишечного барьера, спровоцированного диетой, хотя множество других диетических факторов может влиять на кишечную проницаемость преимущественно путем взаимодействия с ZO-протеинами и актином цитоскелета [25]. У пациентов с нелеченной целиакией ZO-1 имеет разные паттерны ядерной и цитоплазматической локализации и более низкий уровень по сравнению со здоровыми лицами и пациентами с леченной целиакией. Вибрион холеры экспрессирует Zot-энтеротоксин, который способствует открытию ПК и повышает кишечную проницаемость. Действие Zot обеспечивается внутриклеточным каскадом, который приводит к полимеризации микрофиламентов актина и деградации ПК.

При заболеваниях печени изменения кишечной проницаемости и кишечной микробиоты лежат в основе бактериальной транслокации, которая заключается в миграции бактерий или продуктов их жизнедеятельности из просвета кишечника в мезентериальные лимфатические узлы или другие органы. Пациенты с циррозом имеют типичные изменения в портальном и системном кровообращении, включая портальную гипертензию и гипердинамический тип системного кровообращения. Эти особенности вызваны формированием сосудистых порто-системных шунтов и периферической вазодилатацией, а в дальнейшем — преимущественно гиперпродукцией оксида азота (NO). Уровень NO коррелирует с тяжестью поражения печени, а активация ферментов синтеза NO (iNOS, e-NOS nNOS/NO-синтазы) происходит в основном благодаря эффектам ЛПС и цитокинов. Данное состояние формирует порочный круг, в котором наличие шунтов способствует кишечной транслокации, а циркулирующий ЛПС поддерживает и усугубляет гипердинамическую циркуляцию [5, 6, 14].

Бактериальная транслокация у пациентов с циррозом обусловлена тремя факторами: избыточным бактериальным ростом, повышенной проницаемостью и иммунной дисфункцией. Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) часто возникает у пациентов с циррозом и коррелирует со степенью печеночной дисфункции и портальной гипертензии. Он может частично быть обусловлен нарушением моторики с замедленной перистальтикой. Избыточный бактериальный рост способствует нарушению мото-

рики, что подтверждается ее улучшением после проведения антибиотикотерапии. У пациентов с циррозом наблюдается дисфункция как системного, так и местного слизисто-ассоциированного иммунитета со снижением фагоцитарной функции и синтеза интерферона- γ (ИФН- γ). В таких условиях избыточному бактериальному росту способствует возрастающая системная микробная транслокация. Как упоминалось ранее, наличие портальной гипертензии и энтеропатии обуславливает как макро-, так и микроскопические структурные изменения с растяжением ПК и повреждением цитоскелета. Кроме того, хронический воспалительный процесс с увеличением оксидативного стресса также способствует повышению кишечной проницаемости [5, 8, 14, 33].

Алкогольная болезнь печени (АБП), вероятно, наиболее изученная модель нарушения кишечной проницаемости, тесно связана с эндотоксемией. Первым доказательством бактериальной транслокации при АБП послужило выявление в 1983 г. плазматических антител к *E. coli* у пациентов с АБП. Дальнейшие исследования были посвящены изучению уровня плазматического эндотоксина. У пациентов с АБП этот показатель в 5–20 раз выше, чем у здоровых лиц, а также выше, чем у лиц с неалкогольным циррозом. Эндотоксемия при АБП возникает рано, одинаково при однократном и хроническом употреблении этанола, и, вероятно, связана с развитием повреждения печени, а не со стадией заболевания [33, 36]. Ключевая роль эндотоксемии в этанол-индуцированном повреждении печени подтверждается уменьшением процессов ее повреждения при проведении антибиотикотерапии.

Употребление этанола связано со структурными и функциональными изменениями слизистой оболочки тонкого кишечника. Эндоскопическое и микроскопическое исследование выявляет частичную атрофию ворсинок, усиление инфильтрации собственной пластинки и увеличение количества интраэпителиальных лимфоцитов. Ультроструктурные аномалии включают расширение межклеточных контактов, деформацию микроворсинок, увеличение доли шероховатого эндоплазматического ретикулума, увеличение количества и размера митохондрий. Ферментативная активность щеточной каймы значительно изменяется у пациентов с АБП по сравнению с контрольной группой, ее повреждение особо заметно при циррозе [25]. Разовое или хроническое употребление этанола, вероятно, по-разному влияет на кишечную проницаемость. Однократное поступление алкоголя может увеличить гастродуоденальную проницаемость,

тогда как хроническое употребление влияет на кишечную проницаемость. При отсутствии цирроза нарушение кишечной проницаемости является временным феноменом и появляется до развития повреждения печени [33].

Этанол может напрямую влиять на функцию кишечного барьера, что подтверждено исследованиями *in vitro*, однако это требует высокой концентрации алкоголя, которая не достигается в кишечнике человека. Алкоголь метаболизируется алкогольдегидрогеназой, что приводит к образованию ацетальдегида, который разрушает кишечный барьер *in vivo*. Ацетальдегид влияет на ПК и зоны прилегания, нарушая функцию цитоскелета. Экспериментальные исследования показали перераспределение окклюдина и запирающих зон-1 в ПК и E-кадгерина и β -катенина в сцепных соединениях. Изменения в сцепных соединениях возникают рано, а ПК вовлекаются позднее [33, 36].

Повышенная кишечная проницаемость связана как с АБП, так и с НАЖБП. Исследования *in vivo* и *in vitro* наталкивают на мысль о роли кишечной проницаемости и избыточного бактериального роста в возникновении и прогрессировании НАЖБП. Выявлена корреляция между «протекающим кишечником» (leaky gut), СИБР в тонком кишечнике и стеатозом печени у людей [24]. В этом исследовании в группе больных с НАЖБП установлена повышенная кишечная проницаемость, что коррелировало с тяжестью жирового перерождения печени. У пациентов с НАЖБП также выявлена высокая частота СИБР [35, 37].

Бактерии-комменсалы и пробиотики, вероятно, способствуют поддержанию целостности кишечного барьера, как в физиологических, так и в патологических условиях. Исследования *in vitro* показали, что применение пробиотиков повышало экспрессию и перераспределение ZO-протеина, окклюдина и цингулина. [12]. J. Karczewski и соавторы продемонстрировали, что при интрадуоденальном введении *Lactobacillus plantarum* МВ452 здоровым волонтерам повышается экспрессия ZO вблизи ПК в кишечной слизистой оболочке. Эти же авторы выявили подобные эффекты в клеточной культуре и высказали мнение о возможной ключевой роли ТПР-2 в протективном действии данного пробиотика [19].

Микрофлора и прогрессирование повреждения печени при НАЖБП

Ключевым событием в прогрессировании печеночного повреждения является развитие фиброза, который обусловлен главным образом ак-

тивацией звездчатых клеток. Инсулинорезистентность также связана с возникновением фиброза. *In vitro* инсулин способен увеличивать отложение коллагена звездчатыми клетками, чья пролиферация также индуцируется инсулинорезистентностью и инсулиноподобным фактором роста-1 (ИФР-1). Звездчатые клетки печени также активируются конечными продуктами гликирования, продукция которых возрастает при гипергликемии, и остеопонтином через путь Hedgehog [1]. Инсулинорезистентность также коррелирует со степенью фиброза при стеатозе печени *in vivo* независимо от его этиологии [25].

Воспаление и оксидативный стресс связаны с прогрессированием повреждения печени при НАЖБП и могут рассматриваться как часть «второго удара». Митохондрии также могут быть причастны к прогрессированию повреждения. Митохондриальные аномалии часто обнаруживаются у пациентов с НАЖБП, что связано с нарушенным транспортом электронов по ферментным цепям, оксидативным стрессом, продукцией АФК, перекисным окислением липидов и повреждением мембран. Экспрессия цитохрома P450 2E1 (CYP2E1) при НАЖБП усилена, что связано с возрастающим количеством его субстратов, таких как жирные кислоты и кетоны. CYP2E1 способствует повышению уровня радикалов кислорода и при превышении емкости клеточной антиоксидантной системы возникает оксидативный стресс [36].

Окислительный стресс и перекисное окисление липидов — причины апоптоза гепатоцитов, который играет ключевую роль в развитии фиброза. Утилизация апоптозных клеток предполагает активацию клеток Купфера и звездчатых клеток с повышением синтеза ФНО- α , хемокинов и профиброгенных факторов, таких как фактор роста опухоли- β (ФРО- β) и ИЛ-13. Фиброзное замещение не является статичным процессом. Прогрессирование фиброза детерминировано неспособностью к разрушению компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) ингибирует матричную металлопротеиназу 1 (ММП-1), которая способна к разрушению экстрацеллюлярного матрикса. Лептин повышает уровень ТИМП-1, тем самым способствуя развитию фиброза [41].

Взаимодействие ЛПС/ТПР4 при фиброзе печени играет ключевую роль. Звездчатые клетки активируются в ответ на повреждение печени, выступая в роли миофибробластоподобных клеток, что поддерживает фиброгенный ответ в печени. Звездчатые клетки экспрессируют ТПР-4

и ТПР-9, которые способны связывать кишечные ЛПС, тогда как клетки Купфера экспрессируют только ТПР-4. Р. Seki и соавторы показали, что функционирующие звездчатые клетки, но не клетки Купфера, необходимы для развития фиброгенной реакции, что свидетельствует о второстепенной роли последних в возникновении фиброза. ЛПС подавляет экспрессию костного морфогенетического белка и активин-мембраносвязанного ингибитора (КАМСИ), который выступает в роли трансмембранного ФРО- β -подобного псевдорепцептора с функцией ингибирования. ФРО- β_1 является хорошо известным фиброгенным цитокином, поэтому подавление КАМСИ приводит к расширению ФРО- β -опосредованного фиброгенеза [25].

Недавние исследования посвящены предполагаемой роли иммунной системы, главным образом, врожденного звена, в прогрессировании НАЖБП. Натуральные Т-киллеры (НТК) накапливаются в печени в процессе развития НАЖБП-связанного фиброза. Данные клетки осуществляют в печени иммунный надзор и способны секретировать как Т-хелпер 1 (провоспалительные-антифибротические), так и Т-хелпер 2 (противовоспалительные-профибротические) цитокины. Скопление НТК регулируется протеином hedgehog (Hh). Чрезмерная активация Hh у мышей приводит к увеличению экспрессии молекул адгезии сосудистого эндотелия 1 (VCAM1), хемокина НТК CXCL16 и ИЛ-15, что способствует миграции НТК в печень с усугублением фиброза при НАЖБП [42]. Активность НТК, по-видимому, играет ключевую роль в фиброгенезе. У мышей, находящихся на метионин-холин-дефицитной диете (МХДД), развивается выраженный фиброз и цирроз. У мышей с недостатком НТК-клеток, находящихся на МХДД, развивается менее выраженный фиброз и повреждение печени. У данных мышей наблюдается ослабление Hh-ответа, что имеет решающее значение для активации звездчатых клеток [43]. Остеопонтин (ОПН) выступает в роли пара- и аутокринного фактора, который поддерживает фиброгенез и активацию звездчатых клеток не только при НАЖБП, но и при хронических гепатитах В и С [16]. ОПН гиперэкспрессируется у мышей, находящихся на МХДД, тогда как мыши с дефектом НТК имеют сниженный уровень плазматического ОПН. У людей НАЖБП с распространенным фиброзом связана с высоким содержанием ОПН в печени, в частности, в фиброзных септах, и с инфильтрацией клетками, которые экспрессируют Hh-лиганды и Hh-регулируемый фактор транскрипции.

Роль иммунного ответа, кишечной проницаемости и воспаления в прогрессировании НАЖБП подтвердили в недавних исследованиях Gabele и соавторы. Они наблюдали прогрессирование НАЖБП у мышей, находящихся на диете с повышенным содержанием жиров, которые перорально получали декстран сульфата натрия 1% (ДСН). Последний индуцирует повреждение эпителия и вызывает колит. Применение ДСН усугубляло стеатогепатит, повышало уровень циркулирующего ЛПС и индуцировало профиброгенную реакцию в печени. Мыши, находящиеся на диете с повышенным содержанием жиров и получавшие ДСН, имели сниженное содержание антимикробного пептида Cramp, что позволяет предположить недостаточность местной антибактериальной защиты наряду с нарушением кишечного барьера. Авторы подтвердили центральную роль ТПР-4 и ТПР-9 в прогрессировании НАЖБП, обнаружив повышенную экспрессию данных рецепторов в печени мышей, находящихся на диете с повышенным содержанием жиров и получавших ДСН [25].

Недавно опубликованы данные о том, что ТПР-2 способствовал бактериальной транслокации и фиброзу печени в экспериментальной модели холестатического печеночного фиброгенеза. ТПР-2-дефицитные мыши продемонстрировали менее выраженный фиброгенез и меньшую экспрессию фиброз-ассоциированных генов после лигирования желчных протоков по сравнению с мышами дикого типа. ТПР-2, вероятно, также способствует бактериальной транслокации, поскольку у мышей с дефицитом ТПР-2 выявляют более низкое содержание циркулирующего эндотоксина и жизнеспособных бактерий в мезентериальных лимфоузлах. У мышей дикого типа лигирование билиарных протоков ассоциировалось с более низкой экспрессией окклюдина, клаудина-4 и ZO-1 в ободочной кишке. ТПР-2-дефицитные мыши не показали изменений в уровне экспрессии данных протеинов. На основании изучения химерных животных установлено, что экспрессия ТПР-2 в гематопозитических клетках является необходимой при бактериальной транслокации. По мнению авторов, нарушение ПК может быть опосредовано ФНО- α при взаимодействии с рецептором ФНО-1. Доказано, что у ФНО-1-дефицитных мышей нет изменений в экспрессии протеинов ПК. Вероятно, они защищены от фиброза печени и бактериальной транслокации [17].

Экспериментальная модель НАЖБП при МХДД базируется на доказательствах влияния холина на возникновение НАЖБП и ее прогрес-

сирование в НАСГ, цирроз и ГЦК. Холин является эссенциальным питательным веществом, влияющим на метаболизм липидов и биосинтез молекул, для которых необходим S-аденозилметионин, активацию ядерных рецепторов, энтерогепатическую циркуляцию желчных солей и холестерина, функцию митохондрий, текучесть плазматических мембран. В печени холин чрезвычайно важен для формирования фосфатидилхолина, который секретируется в составе липопротеинов очень низкой плотности. Хотя холин может быть образован в процессе эндогенного фосфатидилэтаноламин-N-метилтрансферного (ФЭМТ) пути, пищевой холин является жизненно необходимым. Дефицит холина наблюдается у лиц с ФЭМТ-полиморфизмом и связан с НАЖБП и повреждением печени. Холин-индуцированная НАЖБП у людей поддерживается базальным уровнем дефектного холина, липидным и аминокислотным метаболизмом, что установлено в метаболических исследованиях. Данные профили позволяют идентифицировать лиц, склонных к развитию НАЖБП в случае недостаточного поступления холина. Последний необходим для митохондриального функционирования, его дефицит нарушает клеточные биоэнергетические процессы с уменьшением потенциала митохондриальной мембраны и снижением активности дыхательной цепи, что приводит к оксидативному стрессу [9]. Холин также влияет на системные метаболические аспекты НАЖБП. ФЭМТ-дефицитные мыши защищены от ожирения, находясь на диете с высоким содержанием жиров, тогда как у мышей с ожирением и дефицитом рецепторов к лептину экспрессия ФЭМТ повышена и стеатоз печени уменьшается, если данный ген инактивирован [25]. Кишечная микрофлора влияет на энтерогепатическую циркуляцию желчи, холестерина и фосфолипидов, которая также находится под влиянием холина. Как отмечено выше, состав кишечной микрофлоры зависит от диеты, потому неудивительно, что в случае недостаточного поступления холина микрофлора может играть ключевую роль в развитии НАЖБП. *Gamma*proteobacteria и *Erysipelotrichi* кишечной микрофлоры связаны с изменениями содержания жира в печени при дефиците холина. Модель, учитывающая уровень данных бактерий, количество жира в печени и мононуклеотидный полиморфизм ФЭМТ, была разработана для точного выявления пациентов с риском развития НАЖБП при употреблении диеты с недостаточным содержанием холина [39]. В экспериментальных моделях дефицит холина ассоциировался не

только с жировой дистрофией печени, но и с прогрессированием фиброза, цирроза и ГЦК. Дефицит холина вызывает оксидативный стресс и повреждение ДНК, что может приводить к гибели гепатоцитов с последующим развитием воспаления и прогрессированием повреждений.

Роль человеческой микрофлоры кишечника в развитии и прогрессировании НАЖБП в настоящее время активно обсуждается, однако уже имеются доказательства того, что кишечная микрофлора может оказывать влияние даже при запущенных заболеваниях печени и их осложнениях.

У лиц с циррозом наблюдается воспалительная инфильтрация слизистой оболочки тонкого кишечника преимущественно за счет мононуклеаров. На основании данных наблюдений были проведены экспериментальные исследования. У крыс с экспериментальной портальной гипертензией воспаление слизистой оболочки может быть индуцировано изменениями тока крови. Гиперактивация тучных клеток с высвобождением специфических протеаз, цитокинов, серотонина и гистамина может модулировать сосудистую функцию. Протеазы тучных клеток способны конвертировать ангиотензин-1 в ангиотензин-2, что в дальнейшем может вызывать вазоконстрикцию, ишемию слизистой оболочки и привлекать новые воспалительные клетки. Активированные тучные клетки также способны высвобождать синтезированный ФНО- α , что способствует системному воспалению и гипердинамической спланхической циркуляции. В поздней фазе экспериментальной портальной гипертензии хемотаксические факторы тучных клеток стимулируют отложение коллагена, а гистамин и гепарин индуцируют неопангенез [25].

У данных пациентов снижена антиоксидантная активность печени, что способствует поддержанию системного воспалительного статуса. Это усугубляет сосудистую дисфункцию и гипердинамическую циркуляцию. Системное воспаление и воспаление слизистой оболочки вносят вклад в развитие, поддержание и возникновение осложнений портальной гипертензии, таких как асцит, печеночная энцефалопатия, желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК), инфекции и гепаторенальный синдром.

У пациентов с циррозом наблюдаются более высокие уровни смертности и заболеваемости, поскольку они более восприимчивы к инфекциям. Наиболее типичными инфекционными осложнениями являются спонтанный бактериальный перитонит, инфекции мочевыводящих путей, легочные инфекции и бактериемия. Цирроз является фактором риска для сепсиса. Продук-

ция воспалительных цитокинов в ответ на бактериальную инфекцию может индуцировать синдром системного воспалительного ответа с повреждением сосудов и нарушением коагуляции. У пациентов с циррозом существующие гемодинамические изменения и коагулопатии способствуют развитию шока и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [25].

Бактериальные инфекции наблюдаются у 15–47 % пациентов с циррозом. В основном они обусловлены грамотрицательной флорой. ЛПС грамотрицательной флоры способны индуцировать продукцию цитокинов и NO, который как потенциальный индуктор повышенной кишечной проницаемости способствует бактериальной транслокации. Возрастающая кишечная проницаемость и эндотоксемия могут играть этиопатогенетическую роль при спонтанном бактериальном перитоните [14]. Это соответствует данным о том, что среди пациентов с циррозом и избыточным бактериальным ростом в тонком кишечнике наблюдается более высокая частота спонтанного бактериального перитонита по сравнению с пациентами без СИБР [5].

Пациенты с циррозом и ЖКК демонстрируют высокую частоту бактериальных инфекций. Бактериальные инфекции и ЖКК тесно взаимосвязаны: заболеваемость инфекциями выше у пациентов с ЖКК, чем у лиц с другими осложнениями цирроза. В первые 48 часов после кровотечения частота бактериальных осложнений составляет 22 % и возрастает до 35–66 % в период с 7-х до 14-х суток. Две трети данных инфекций возникают в период госпитализации, остальные — позднее. Риск инфекций выше у пациентов с тяжелым кровотечением и выраженным поражением печени. Возникновение инфекций коррелирует с возрастанием частоты неконтролируемых кровотечений и смертности.

Бактериальная транслокация может также играть патогенетическую роль при ЖКК. Риск кровотечения при портальной гипертензии связан с уровнем портальной гипертензии, степенью варикозного расширения и дисфункцией печени, но триггерные факторы для острого кровотечения неизвестны. Как отмечено выше, продукция NO, индуцированная ЛПС, и цитокины способствуют гемодинамическим изменениям и ответственны за артериальную вазодилатацию при циррозе. Высвобождение цитокинов при сепсисе может ухудшать функционирование печени и остро повышать портальное давление. Эндотоксемия также может вносить вклад в развитие рецидивов кровотечений и неконтролируемых кровотечений путем влияния на первич-

ный и вторичный гемостаз. Наоборот, селективная кишечная деконтаминация может нормализовать давление, снизить уровень ренина и нитратов, повысить системное сосудистое сопротивление. Антибиотикопрофилактика предотвращает развитие инфекций, повышает выживаемость, вероятно, предотвращает ранние рецидивы кровотечений и уменьшает потребность в переливании крови [25].

Кишечная микрофлора как терапевтическая цель при НАЖБП

В настоящее время каких-либо специфических препаратов для лечения НАЖБ не существует. В рандомизированных контролируемых исследованиях НАЖБП изучают использование тиазолидиндионов, урсодезоксихолиевой кислоты, липидоснижающих препаратов, метформина, витаминов E и C, но большинство из них не учитывают гистологические нюансы, имеют небольшую выборку и время наблюдения [26]. По этим причинам изучение влияния кишечной микробиоты на патогенез и прогрессирование НАЖБП может открыть новые терапевтические перспективы. В частности, модулирование состава кишечной микробиоты может быть достигнуто путем применения пребиотиков, которые влияют на процессы липогенеза в печени путем влияния на КЦЖК. Использование пребиотиков повышает продукцию пропионата в большей степени, чем ацетата, что ингибирует липогенез в печени. Добавление пребиотических волокон оказывало липидоснижающий эффект в исследованиях на животных, вероятно, путем снижения липогенеза вследствие снижения активности ферментов, ответственных за эстерификацию свободных жирных кислот с образованием новых триглицеридов. Проведены немногочисленные исследования применения пребиотиков (инулина) при НАЖБП у людей. Липидоснижающий эффект от их использования оказался ниже по сравнению с экспериментальными данными [25].

G. Nardone и соавторы продемонстрировали защитное действие *Lactobacillus paracasei* F19 в экспериментальной модели повреждения печени при ишемии/реперфузии. Применение пробиотиков уменьшало печеночные и кишечные аномалии как при стеатогенной (МХДД), так и при обычной диете, однако эффекты при МХДД были несколько ниже [27].

Недавно M. Malaguarnera и соавторы в небольшой выборке пациентов с НАСГ, у которых заболевание было подтверждено при биопсии, установили, что *Bifidobacterium longum* и фрук-

то-олигосахаридные добавки наряду с модификацией образа жизни уменьшают цитонекротическую активность, уровень липидов плазмы, индекс инсулинорезистентности (НОМА-индекс) и активность индекса активности НАСГ [23]. Не проведены рандомизированные контролируемые исследования эффектов антибиотиков в модулировании кишечной микрофлоры.

Изучение влияния про- и пребиотиков на прогрессирование НАЖБП представляет интерес для разработки новых терапевтических подходов, однако это требует проведения масштабных длительных рандомизированных контролируемых исследований с гистологической верификацией НАСГ.

Таким образом, изучение роли кишечно-печеночной ассоциации в возникновении НАЖБП и дальнейшем прогрессировании повреждений печени является перспективным направлением исследований. Совокупность имеющихся доказательств позволяет предположить центральную роль кишечной микробиоты и нарушенной кишечной проницаемости в развитии НАЖБП, однако для установления патогенетических механизмов необходимы дальнейшие исследования более обширных когорт пациентов. Фармакологическое модулирование кишечной микрофлоры может быть многообещающей терапевтической стратегией при метаболическом синдроме и связанных с ним состояний.

Список литературы

- Anty R, Lemoine M. Liver fibrogenesis and metabolic factors // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 35 (suppl. 1). — P. 10–20.
- Arcidiacono B, Iiritano S, Nocera A. et al. Insulin resistance and cancer risk: an overview of the pathogenetic mechanisms // *Exp. Diabetes Res.* — 2012. — Vol. 2012. — P. 789174.
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome // *Nature.* — 2011. — Vol. 473. — P. 174–180.
- 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.
- Bauer T.M., Steinbrückner B., Brinkmann F.E. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96 (10). — P. 2962–2967.
- Cani P.D., Amar J, Iglesias M.A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance // *Diabetes.* — 2007. — Vol. 56 (7). — P. 1761–1772.
- 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.
- Cariello R, Federico A, Sapone A. et al. Intestinal permeability in patients with chronic liver diseases: Its relationship with the aetiology and the entity of liver damage // *Dig. Liver. Dis.* — 2010. — Vol. 42 (3). — P. 200–204.
- Corbin K. D., Zeisel S. H. Choline metabolism provides novel insights into nonalcoholic fatty liver disease and its progression // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 28 (2). — P. 159–165.
- Csak T., Ganz M., Pespisa J. et al. Fatty acid and endotoxin activate inflammasomes in mouse hepatocytes that release danger signals to stimulate immune cells // *Hepatology.* — 2011. — Vol. 54 (1). — P. 133–144.
- 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 // *Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 121 (1). — P. 91–100.
- Ewaschuk J.B., Diaz H., Meddings L. et al. Secreted bioactive factors from *Bifidobacterium infantis* enhance epithelial cell barrier function // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2008. — Vol. 295 (5). — P. G1025–34.
- Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer // *Physiol. Rev.* — 2011. — Vol. 91 (1). — P. 151–175.
- Fukui H. How leaky gut and endotoxemia induce bacterial infection in cirrhosis and gastrointestinal hemorrhage? // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 26 (3). — P. 423–425.
- Henaoui-Mejia J., Elinav E., Jin C. et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity // *Nature.* — 2012. — Vol. 482 (7384). — P. 179–185.
- Huang W., Zhu G., Huang M. et al. Plasma osteopontin concentration correlates with the severity of hepatic fibrosis and inflammation in HCV-infected subjects // *Clin. Chim. Acta.* — 2010. — Vol. 411 (9–10). — P. 675–678.
- Hartmann P., Haimerl M., Mazagova M. et al. Toll-like receptor 2-mediated intestinal injury and enteric tumor necrosis factor receptor I contribute to liver fibrosis in mice // *Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 143 (5). — P. 1330–1340.e1.
- Kamari Y., Shaish A., Vax E. et al. Lack of interleukin-1 or interleukin-1 inhibits transformation of steatosis to steatohepatitis and liver fibrosis in hypercholesterolemic mice // *J. Hepatol.* — 2011. — Vol. 55 (5). — P. 1086–1094.
- Karczewski J., Troost F.J., Konings I. et al. Regulation of human epithelial tight junction proteins by *Lactobacillus plantarum* in vivo and protective effects on the epithelial barrier // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2010. — Vol. 298 (6). — P. G851–G859.
- Lee Y.K., Mazmanian S.K. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? // *Science.* — 2010. — Vol. 330 (6012). — P. 1768–1773.
- Ley R.E., Tumbaugh P.J., Klein S. et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity // *Nature.* — 2006. — Vol. 21. — Vol. 444 (7122). — P. 1022–1023.
- Machado M.V., Coutinho J., Carepa F. et al. How adiponectin, leptin, and ghrelin orchestrate together and correlate with the severity of nonalcoholic fatty liver disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 24 (10). — P. 1166–1172.
- Malaguarrera M., Vacante M., Antic T. et al. *Bifidobacterium longum* with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis // *Dig. Dis. Sci.* — 2012. — Vol. 57 (2). — P. 545–553.
- 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.

25. Miele L, Marrone G, Lauritano C. et al. Gut-liver Axis and Microbiota in NAFLD: Insight Pathophysiology for Novel Therapeutic Target // *Curr. Pharmaceut. Design.* — 2013. — Vol. 19. — P. 34–46.
26. Musso G, Gambino R, Cassader M. et al. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* — 2010. — Vol. 52 (1). — P. 79–104.
27. 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.
28. Neish A.S. Microbes in gastrointestinal health and disease // *Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 136. — P. 65–80.
29. Ong J.P, Pitts A, Younossi Z.M. Increased overall mortality and liver-related mortality in nonalcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.* — 2008. — Vol. 49. — P. 608–662.
30. 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.
31. Porepa L, Ray J.G, Sanchez-Romeu P. et al. Newly diagnosed diabetes mellitus as a risk factor for serious liver disease // *CMAJ.* — 2010. — Vol. 182 (11). — P. E526–531.
32. Qin J, Li R, Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // *Nature.* — 2010. — Vol. 464. — P. 59–65.
33. Rao R. Endotoxemia and gut barrier dysfunction in alcoholic liver disease // *Hepatology.* — 2009. — Vol. 50 (2). — P. 638–644.
34. Russell S.L, Finlay B.B. The impact of gut microbes in allergic diseases // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 28 (6). — P. 563–569.
35. Sabaté J.M, Jouët P, Harnois F. et al. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in patients with morbid obesity: a contributor to severe hepatic steatosis // *Obes. Surg.* — 2008. — Vol. 18 (4). — P. 371–377.
36. Sakaguchi S, Takahashi S, Sasaki T. et al. Progression of alcoholic and non-alcoholic: common metabolic aspects of innate immune system and oxidative stress // *Drug Metab. Pharmacokinet.* — 2011. — Vol. 26 (1). — P. 30–46.
37. Shanab A.A, Scully P, Crosbie O. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohepatitis: association with toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin 8 // *Dig. Dis. Sci.* — 2011. — Vol. 56 (5). — P. 1524–1534.
38. Schwartz A, Taras D, Schäfer K. et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects // *Obesity (Silver Spring).* — 2010. — Vol. 18 (1). — P. 190–195.
39. 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 // *Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 140 (3). — P. 976–986.
40. Suzuki T, Hara H. Role of flavonoids in intestinal tight junction regulation // *J. Nutr. Biochem.* — 2011. — Vol. 22 (5). — P. 401–408.
41. Syn W.K, Choi S.S, Diehl A.M. Apoptosis and cytokines in nonalcoholic steatohepatitis // *Clin. Liver Dis.* — 2009. — Vol. 13 (4). — P. 565–580.
42. Syn W.K, Oo Y.H, Pereira T.A. et al. Accumulation of natural killer T cells in progressive nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* — 2010. — Vol. 51 (6). — P. 1998–2007.
43. Syn W.K, Agboola K.M, Swiderska M. et al. NKT-associated hedgehog and osteopontin drive fibrogenesis in non-alcoholic fatty liver disease // *Gut.* — 2012. — Vol. 61 (9). — P. 1323–1329.
44. Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction // *J. Clin. Invest.* — 2011. — Vol. 121 (6). — P. 2126–2132.
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. Turnbaugh P.J, Bäckhed F, Fulton L. et al. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome // *Cell. Host. Microbe.* — 2008. — Vol. 17. — P. 213–223.
47. 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.
48. Vijay-Kumar M, Aitken J.D, Carvalho F.A. et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5 // *Science.* — 2010. — Vol. 328 (5975). — P. 228–231.
49. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F. et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome // *Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 143 (4). — P. 913–916.
50. Williams C.D, Stengel J, Asike M.I. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study // *Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 140 (1). — P. 124–131.
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

Роль кишково-печінкової асоціації та кишкової мікробіоти у розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки

Є велика кількість доказів існування взаємозв'язку між кишковою мікрофлорою, бактеріальною транслокацією та стеатозом печінки. Кишкова мікрофлора впливає на процеси абсорбції нутрієнтів та підтримання енергетичного гомеостазу. Зміна кишкової проникності може призвести до проникнення бактеріальних токсинів у системний кровообіг, спричиняючи системну запальну реакцію, що є характерною ознакою метаболічного синдрому. Зв'язок між кишковою проникністю та кишковою мікрофлорою має значення в патогенезі та прогресуванні неалкогольної жирової хвороби печінки. Фармакологічна корекція мікрофлори може бути перспективним напрямом для розробки нового терапевтичного підходу у лікуванні неалкогольної жирової хвороби печінки.

Ключові слова: кишково-печінкова асоціація, кишкова мікробіота, кишкова проникність, інсулінорезистентність, неалкогольна жирова хвороба печінки.

S. M. Tkach, T. L. Cheverda, A. V. Kaznodi
O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

The role of enterohepatic association and intestinal microbiota in the development of non-alcoholic fatty liver disease

Recent studies provided an increasing evidence for the existence of correlation between intestinal microbiota, bacterial translocation and hepatic steatosis. Intestinal microbiota affects nutrient absorption and energy homeostasis. Changes in the intestinal permeability may favor the passage of bacteria derived compounds into systemic circulation, causing a systemic inflammatory state, characteristic of the metabolic syndrome. The interaction between intestinal permeability and luminal bacteria is involved in the pathogenesis and evolution of non-alcoholic fat liver disease. Microbiota pharmacological modulation could be a promising tool for a new therapeutic approach to the non-alcoholic fat liver disease treatment.

Key words: enterohepatic association, intestinal microbiota, intestinal permeability, insulin resistance, non-alcoholic fat liver disease.

Контактна інформація

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

Стаття надійшла до редакції 15 липня 2015 р.