



Г. Д. Фадееенко, А. Е. Гриднеев, Н. И. Черелюк, Е. Г. Куринная
Национальный институт терапии имени Л. Т. М. Лой
НАМН Украины, Харьков

Роль кишечной микробиоты в развитии неалкогольной жировой болезни печени

Неалкогольную жировую болезнь печени рассматривают как важную и экономически значимую проблему общественного здоровья, поскольку она может привести к циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме. За последние 20 лет неалкогольная жировая болезнь печени стала распространенной болезнью печени в мире. Она поражает 25% взрослого населения планеты: 13,5% — в Африке, 30,4% — в Южной Америке и 31,8% — в Ближнем Востоке. Неалкогольная жировая болезнь печени — многофакторное заболевание, которое возникает в результате комплексного взаимодействия наследственной предрасположенности, метаболических, воспалительных и экологических факторов. Среди этих факторов особое место занимает нарушение регуляции кишечной микробиоты, непосредственно связанное с развитием неалкогольной жировой болезни печени. Качественный и количественный состав кишечной микробиоты может влиять на питание, приводящее к дисбиозу, — рацион, богатый насыщенными жирами, продуктами животного происхождения и фруктозой. Видовое разнообразие бактерий кишечника содержит большое количество путей, способствующих накоплению жира в печени и запуску воспалительных каскадов, провоцирующих повреждение печени. Механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени, связанные с дисбиозом кишечника, включают в себя синдром избыточного бактериального роста, синтез эндогенного этанола и развитие эндотоксинемии. Кроме того, к ним относятся нарушения регуляции короткоцепочечных жирных кислот и аминокислот с разветвленной боковой цепью. Избыток или недостаток поступления нутриентов с пищей, в частности фруктозы и холина, соответственно, также посредством кишечной микробиоты ассоциированы с развитием неалкогольной жировой болезни печени. Спорным является вопрос о влиянии дисбиоза кишечника на прогрессирование неалкогольной жировой болезни печени. В обзоре обсуждены взаимосвязи между кишечной микробиотой и другими факторами риска прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени и анализируется роль дисбиоза кишечника в ее патогенезе.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, кишечная микробиота, дисбиоз.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой хроническое нарушение обмена веществ, тесно связанное с ожирением, метаболическим синдромом (МС), и является фактором риска развития внепеченочных патологий, таких как сердечно-сосудистые заболевания и хронические заболевания почек [2, 14]. В XXI в. НАЖБП — наиболее распространенная хроническая болезнь печени [45], являющаяся медико-социальной и экономической проблемой.

Понятие НАЖБП включает стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз и цир-

роз с последующим его перерождением в гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) [13]. Клинически НАЖБП в начальной стадии имеет малосимптомное течение и часто является случайной находкой при проведении ультразвуковой диагностики печени или при повышенном уровне печеночных ферментов [22]. Ранее считали, что повреждение печени при НАЖБП вызвано синтезом воспалительных цитокинов и дипокинов, стимулированным постепенным накоплением триглицеридов в печени, приводящим к дисфункции митохондрий и окислительному стрессу с переходом в стеатогепатит и в конечном итоге — к фиброзу [20]. Последующие исследования показали, что микробиота, населяющая

кишечник, играют в значимую роль в регуляции метаболизма глюкозы и липидов, способствуя развитию МС и НАЖБП [20].

Кишечная микробиота

В организме человека существует от 10 до 100 триллионов микроорганизмов, большинство из которых населяют кишечник (общее количество — примерно 10^{14} , общая масса — 1,5 кг) [40]. Несмотря на значительное микробное разнообразие, в кишечнике доминируют 4 типа бактерий: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*. М. Claesson и соавт. [9], проанализировав состав кишечной микробиоты (КМ), установили, что *Bacteroidetes* является преобладающим типом, обнаруженным у 68% обследованных лиц. Представителями типа *Firmicutes* были почти 40% бактерий [3]. Частоты выявления других бактерий, включая *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Faecalibacteria*, *Verrucomicrobia*, *Cyanobacteria* и *Lactobacillus*, были значительно ниже [3]. Несмотря на тщательное изучение КМ не было возможности проанализировать ее полный состав, но с внедрением методов секвенирования генов рибосомной 16S РНК представления о составе КМ изменились [47]. Докладно, что состав КМ индивидуален у каждого человека и является его своеобразной «визитной карточкой» [29]. Таксономический состав КМ человека значительно варьирует у лиц, проживающих вместе, или родственников. Исследования с участием близнецов, рожденных со схожим составом КМ, показали, что в результате воздействия факторов окружающей среды, пищевых предпочтений, применения лекарственных средств и перенесенных инфекционных заболеваний состав КМ изменяется на протяжении жизни [6].

Кишечный дисбиоз и неалкогольная жировая болезнь печени

Несмотря на то, что КМ человека имеет уникальный состав, соотношение и количество каждого вида относительно стабильны в благоприятных условиях, но действие определенных внешних, так и внутренних факторов может влиять на стабильность КМ и привести к ее дисбиозу [35]. Последние данные указывают на то, что дисбиоз КМ играет значительную роль в патогенезе НАЖБП и связанных с этим заболеваний и нарушениях обмена веществ [21].

О связи между КМ и заболеваниями печени известно давно. В более ранних исследованиях были воспроизведены модели НАЖБП у крыс, которые показали, что риск развития заболеваний снижается при применении несорбируе-

мых антибиотиков [31]. Как известно, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке можно устранить введением антибиотиков. Исследования, проведенные на людях и животных, показали связь между дисбиозом КМ и НАЖБП. В общей популяции пациентов с НАЖБП отмечено увеличение количества *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae*, *Lachnospiraceae*, *Escherichia* и *Bacteroidetes*. Однако в ряде работ обнаружено уменьшение или отсутствие изменения количества *Bacteroidetes* [48], также уменьшение содержания *Prevotella* и *Firmicutes* [44].

Исследование А. Sobhonslidsuk выявило повышение величины соотношения *Bacteroidetes* и *Firmicutes* у пациентов с НАСГ независимо от факторов риска диеты или применения метформина [36]. В исследовании J. Boursier и соавт. установлено, что степень НАЖБП связана с дисбиозом КМ и изменениями метаболической функции микробиоты желудочно-кишечного тракта, при этом бактерии типа *Bacteroidetes* были независимо ассоциированы с НАЖБП, *Ruminococcus* — с выраженным фиброзом [7].

Проведено много исследований, которые доказали, что ожирение влияет на состав КМ и приводит к изменению его качественного и количественного состава — дисбиозу [33]. Однако полученные данные противоречивы, поэтому среди исследователей нет единого мнения о том, какие и более пространные изменения состава КМ характерны для НАЖБП и ожирения.

Частичные данные свидетельствуют о том, что представители *Bacteroidetes* преобладают у лиц с нормальной массой тела, тогда как *Firmicutes* и *Actinobacteria* — у лиц с ожирением [30, 43]. Это подтверждено в работе Р. J. Turnbaugh и соавт. [28], где показано, что трансплантация КМ от генетически модифицированных мышей с ожирением животным с нормальной массой тела способствовало повышению эффективности поглощения энергии в кишечнике и увеличению массы тела. Анализ КМ у пациентов с НАЖБП выявил более низкий уровень *Bacteroidetes* и более высокое содержание видов *Prevotella* и *Porphyromonas* по сравнению с контрольной группой [43].

Недавно проведенный метаанализ М. А. Sze и соавт. [38] не выявил корреляции между ожирением и наличием *Firmicutes* и *Bacteroidetes* в КМ. Исследование взаимосвязи метаболических факторов риска КМ у пациентов с хроническим диабетом 2 типа показало уменьшение количества бутиратпродуцирующих бактерий (*Clostridium* sp., *Eubacterium rectale*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis*, *R. inuliniv-*

orans) и увеличение содержания сульфид продуцирующих бактерий (*Desulfovibrio*, *Lactobacillus gasseri*, *L. reuteri*, *L. plantarum*) [36]. Изменение соотношения *Firmicutes* и *Bacteroidetes* также наблюдается у лиц с ожирением и нарушением метаболизма глюкозы [4]. Исследования, проведенные у пациентов без ожирения, показали, что у больных с НАЖБП имело место увеличение количества *Bacteroidetes* и уменьшение количества *Firmicutes* по сравнению с пациентами без НАЖБП [42]. Несмотря на то что полученные данные противоречивы, все исследования показали, что КМ играет важную роль в развитии НАЖБП и МС.

Механизмы дисбиоза кишечной микробиоты при неалкогольной жировой болезни печени

Печень и кишечник имеют тесную функциональную и анатомическую взаимосвязь. Примерно 70% (1000–1200 мл/мин) кровоснабжения печень получает из кишечника через портальную циркуляцию [11]. Слизистая оболочка кишечника служит иммунологическим барьером, препятствующим проникновению антигенов из кишечника в портальную циркуляцию [11]. Антигены, проникающие через барьер, в большинстве случаев подвешены врожденной иммунной системой, что предотвращает их попадание в печень и, следовательно, в системный кровоток.

В последние годы получены данные, свидетельствующие о том, что дисфункция оси «кишечник–печень», включая изменение проницаемости слизистой оболочки, избыточный бактериальный рост и дисбиоз кишечника, вносит значительный вклад в развитие и прогрессирование НАЖБП [10]. Следовательно, системное накопление эндотоксинов, повышение проницаемости кишечного эпителия и уровня эндогенного этанола могут отрицательно влиять на функцию оси «кишечник–печень» при заболеваниях печени. Кроме того, все упомянутые факторы могут запустить продукцию провоспалительных цитокинов, активируя неконтролируемый иммунный ответ и вызывая высвобождение большого количества медиаторов воспаления [11].

Синдром избыточного бактериального роста и кишечная микробиота

J. M. Sabate и соавт. [32] показали взаимосвязь между синдромом избыточного бактериального роста (СИБР), ожирением и стеатозом печени. Авторы измерили показатели СИБР с помощью водородного дыхательного теста

и сравнили данные, полученные у лиц с ожирением и нормальной массой тела. Установлено, что СИБР чаще диагностируется у пациентов с ожирением, чем в контрольной группе. Он имел непосредственную связь со стеатозом печени. В других исследованиях у пациентов с СИБР отмечено повышение уровня экспрессии гена TLR4 и увеличение продукции интерлейкина-8, ассоциированных с НАЖБП [34]. Показано, что бактериальный рост повышает проницаемость кишечника и активирует бактериальную трансlokацию, что способствует прогрессированию заболеваний печени [41].

Эндогенный этанол

Этанол является веществом, которое способствует развитию стеатоза печени и повышает риск развития фиброза и ГЦК [15]. Эндогенный этанол образуется в результате бактериальной ферментации (преимущественно *Ruminococcus*), стимулирует окислительный стресс и усиливает воспаление печени при НАЖБП, что подтверждено в экспериментальных животных [12]. Согласно данным J. Zhu и соавт. [49], у детей и подростков с НАСГ в кишечнике обнаружено большое количество бактерий, продуцирующих этанол, и более высокий уровень этанола в сыворотке крови, чем в контрольной группе практически здоровых людей. Другое клиническое исследование показало, что у детей с НАЖБП уровень этанола в сыворотке крови был значительно выше, что было связано с преобладанием в КМ *Gammaproteobacteria* и *Prevotella* [24]. Хотя упомянутые исследования не дали согласованных результатов, эндогенный этанол может играть ключевую роль в патогенезе НАСГ. Необходимо провести дополнительные исследования для определения точного влияния эндогенного этанола на НАЖБП и НАСГ.

Эндотоксинемия

Недавно проведенные экспериментальные работы продемонстрировали потенциальную роль эндотоксина — липополисахарида грамотрицательных бактерий в возникновении и прогрессировании НАСГ [19]. В частности, инъекционное введение липополисахаридов (ЛПС) мышам ob/ob стимулировало развитие воспалительных процессов и формирование стеатогепатита, тогда как у мышей, у которых отсутствует ген, кодирующий TLR4 — центральную молекулу в сигнальном пути, опосредованном ЛПС, были устойчивы к развитию НАСГ [19].

Общеизвестно, что триггермиктивные клетки Купфера являются воспалительными из-

менения слизистой оболочки кишечника, снижение его структурной целостности и избыточное развитие бактерий, обсеменяющих желудочно-кишечный тракт, с последующим попаданием ЛПС в систему воротной вены [19]. Однако не понятно, нарушается ли кишечный барьер и повышается ли уровень ЛПС в портальной циркуляции у пациентов с типичным течением НАЖБП, связанным с ожирением, МС, без сопутствующих хронических воспалительных заболеваний кишечника или подобные изменения формируются у лиц с наличием в анатомии желудочно-кишечных операций, таких как перенесенная тодуоденэктомия и синдром слепой петли [19].

Другой проблемой, требующей внимания при рассмотрении вклад эндотоксина (ЛПС) в патогенез развития НАСГ, является отсутствие методов определения концентрации ЛПС в портальной кровотоке. Поскольку ЛПС из портальной циркуляции быстро элиминируется печенью, его концентрация в системном кровотоке часто не отражает уровень ЛПС в воротной вене [19]. Это затрудняет оценку роли эндотоксина (ЛПС) в механизме развития НАСГ.

Выявлены два биомаркера, потенциально отражающих эндотоксемию, которые являются более специфичными по сравнению с ЛПС, — циркулирующий ЛПС-связывающий белок (LBP) и антиген к сывороточному иммуноглобулину IgG к сердцевинной части эндотоксина (EndoCab IgG) [19]. LBP представляет собой растворимый белок острой фазы, который связывается с бактериальным эндотоксином. При воздействии гепатоцитов с бактериальным эндотоксином с целью нейтрализации последнего инициируется быстрый синтез LBP, которые впоследствии секретируются в кровь. Антиген EndoCab IgG отражает иммунный ответ на перманентную экспозицию эндотоксина [19].

Данные исследований с участием людей противоречивы. Результаты обследований 126 пациентов с НАЖБП показали, что сывороточная концентрация LBP была значительно повышена у пациентов с НАСГ по сравнению с больными с неалкогольным стеатозом и при сопоставлении с пациентами гистологического исследования коррелировала со степенью стеатоза и показателем баллонной дегенерации. Однако при изучении ее взаимосвязи с тяжестью лобулярного воспаления или фиброзной корреляции не выявлено [19]. Исследование с участием 237 больных с НАЖБП выявило, что эндотоксемию непосредственно связывают с НАСГ и значительным фиброзом [27].

Таким образом, необходимо провести дополнительные исследования, которые помогут пролить свет на роль эндотоксемии в патогенезе НАЖБП и НАСГ, а также выявить новые цели для терапевтических вмешательств.

Метаболизм желчных кислот

Желчные кислоты (ЖК) являются важными молекулами, принимающими участие в активации различных путей, регулирующих липидный и углеводный обмен и воспалительные реакции. ЖК способствуют всасыванию в кишечнике липидов и жирорастворимых витаминов [17], поддерживают целостность кишечной стенки, тем самым предотвращая транслокацию бактерий, обладают сильной антимикробной активностью, поскольку содержат антиген иммуноглобулина А (IgA), вырабатываемые Пейеровыми клетками подслизистого слоя желчного пузыря, которые могут регулировать нагрузку КМ [29]. В свою очередь КМ также может влиять на метаболизм ЖК и содержание IgA, связываясь с определенными рецепторами [29].

Первичные ЖК синтезируются в гепатоцитах печени из холестерина и всасываются в дистальном отделе подвздошной кишки. КМ метаболизирует первичные ЖК в конъюгированные или вторичные ЖК, которые впоследствии связываются с сигнальными молекулами. Первичные ЖК действуют как лиганды для ядерного фактора X-рецептора (ФХР) [23] и обладают высоким сродством к нему [23]. ФХР в значительной степени экспрессируется в печени и кишечнике, также поддерживает контроль липогенеза в печени, экспорт липопротеинов очень низкой плотности и обмен триглицеридов в плазме [5]. Дисбиоз КМ может привести к накоплению жира в печени через сигнальный путь ФХР. Связь между конъюгированной ЖК и ФХР ингибирует глюконеогенез и гликогенолиз в печени и повышает чувствительность к инсулину в жировой ткани и скелетных мышцах [23]. Исследования, проведенные на мышцах со стеатозом показали, что изменения в составе ЖК из-за применения антибиотиков могут вызвать ингибирование передаточного сигнала ФХР, поэтому накопление триглицеридов в печени уменьшается [16]. Активация Takeda G-белоксвязанного рецептора (TGR) увеличивает секрецию глюкагоноподобного пептида -1 (GLP-1) из L-клеток, энтероэндокринных клеток, которые предотвращают развитие ожирения [5]. Средствами данного сигнального пути ЖК могут не только регулировать синтез самих ЖК, но и влиять на гомеостаз жира и глюкозы в печени [6].

Нарушения регуляции короткоцепочечных жирных кислот

Продукты питания, приводящие к развитию ожирения, и частый прием пищи с высоким содержанием жиров и фруктозы оказывают значительное влияние на состав КМ и нарушают целостность кишечной стенки [18], особенно если такое пищевое поведение привычное. В составе КМ при употреблении диеты с высоким содержанием жиров определяют в основном граммотрицательные бактерии, что приводит к повышению уровня ЛПС [8]. Нарушение целостности кишечного барьера облегчает проникновение продуктов КМ, включая ЛПС и внутрипросветные бактерии [8]. Продукты питания, приводящие к развитию ожирения, запускают воспалительную реакцию кишечника, которая вызывает нарушение плотных соединений кишечника, увеличивая проницаемость кишечного барьера. Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) полезны в качестве источника энергии, противовоспалительного, ангиогенного и сосудорасширяющего агента. Такие КЦЖК, как бутират, пропионат и ацетат, являются метаболитами олигоферментации и ферментации специфических полисахаридов (сложных или неусвояемых углеводов) КМ, которые всасываются в дистальном отделе подвздошной и толстой кишки [6]. Бутират вырабатывается главным образом бактериями типа *Firmicutes*, ацетат и пропионат являются преобладающими продуктами *Bacteroidetes*. *Faecalibacterium prausnitzii* — наиболее типичный представитель типа *Firmicutes*, уменьшение его количества при лечении ассоциировано со снижением уровня жира в печени [25].

Бутират является основным источником энергии энтероцитов и влияет на чувствительность к инсулину, так и на энергетический баланс [37]. Эту жирную кислоту считают веществом, предотвращающим развитие ожирения. Добывание кротиону мышей с ожирением бутират способствовало улучшению целостности желудочно-кишечной стенки и секреции инсулина β -клетками, уменьшению количества жировой ткани в организме, недостатку бутират вызывало уменьшение целостности кишечника [37]. Ацетат и пропионат функционируют как субстраты глюконеогенеза и липогенеза в печени [4]. Увеличение глюконеогенеза и липогенеза из-за увеличения производства ацетата и пропионата может привести к НАЖБП и ожирению, а также — к резистентности к инсулину и сахарному диабету 2 типа. В свою очередь ожирение, инсулинорезистентность и сахарный диабет 2 типа влияют на патогенез НАЖБП [37].

Аминокислоты с разветвленными боковыми цепями

Аминокислоты с разветвленными боковыми цепями (BCAAs) образуются путем протеолитической ферментации в толстой кишке. К видам, участвующим в протеолитической ферментации, относятся *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Actinomyces*, *Propionibacterium* и *Peptostreptococci* [26]. У пациентов с НАЖБП имеет место дисрегуляция метаболизма BCAAs. В частности, лейцин, валин и изолейцин обнаружены в повышенной концентрации в образцах крови и мочи у пациентов с НАЖБП [26]. Увеличение содержания BCAAs (валин, лейцин и изолейцин) и продуктов метаболизма BCAAs (кетокислоты с разветвленной цепью и цикл рнитины с короткой цепью) было ассоциировано с более высоким индексом массы тела [26]. Эксперименты на животных показали, что добывание BCAAs кротиону уменьшило избыточную массу тела у мышей, находившихся на диете с высоким содержанием жиров, но вызвало повреждение печени, связанное с нормальным липолизом [46]. Несколько исследований показали, что применение BCAAs может уменьшить проявления НАСГ у животных путем ингибирования отложения триглицеридов в гепатоцитах и снижения окислительного и эндоплазматического стресса в ретикулуме [39]. Обнаружено, что BCAAs обладают способностью улучшить иммунную функцию, уменьшить восприимчивость к патогенным микроорганизмам, стимулировать рост кишечных полезных бактерий и усилить барьерную функцию кишечника [48], что, вероятно, предотвращает попадание токсических веществ из кишечника в печень.

Фруктоза и кишечная микробиота

Обогращение кротиону питанием фруктозой ассоциировано с развитием НАЖБП [20]. Несколько экспериментальных работ показали, что фруктоза, поступающая с пищей, вызывает жировую дистрофию печени и приводит к повышению количества митохондрий и активации TLR4 и TLR8, что способствует формированию стеатоза. Эти факторы увеличивают синтез граммотрицательными бактериями эндотоксинов (ЛПС), тем самым способствуя прогрессированию процессов воспаления и фиброза в печени [20].

Изменения обмена холина

Известно, что дефицит холина вызывает хроническое заболевание печени [1]. Экзогенный холин может поступать из молочных продуктов, мяса, рыбы, пшеницы, сои и бобов, эндогенный холин в форме фосфатидилхолина образуется из желч-

ных жирных кислот [23]. Холин — один из фосфолипидов, которые составляют клеточные мембраны, и является предшественником нейротрансмиттера ацетилхолин. Играет важную роль в синтезе липопротеинов очень низкой плотности и транспорте липидов в печени, предотвращая накопление жира [23]. Ферменты, продуцируемые КМ, которые изменяются при диете с высоким содержанием жиров, выступают в качестве катализаторов для превращения пищевого холина в токсичные метаболиты диметилмин и триметилмин, которые трансформируются в печени в оксид триметилмина (ТМАО) — вещество, способствующее воспалению гепатоцитов и прогрессированию НАЖБП в НАСГ. Повышенная конверсия холина в метилминозиды, что указывает на уровень фосфатидилхолина, участвующего в синтезе липопротеинов очень низкой плотности, будет снижен, способствуя накоплению жира в печени [1].

Выводы

НАЖБП является комплексным многофакторным процессом, возникающим в результате

взаимодействия генетической предрасположенности, метаболитических, воспалительных факторов и факторов окружающей среды, которые влияют на состав КМ. Следует уделять достаточное внимание ренальной диагностике и лечению НАЖБП как к более распространенной хронической болезни печени в мире. Для лечения НАЖБП как к многофакторного заболевания необходимо прогностировать здоровый образ жизни и применять индивидуально подобранные диеты. Развитие и прогрессирование НАЖБП вносит значительный вклад в КМ. Несмотря на то что изменения состава КМ при НАЖБП не были специфическими и не отвечали принципам последовательности, очевидно, что методы лечения НАЖБП на основе КМ являются многообещающими. Будущие исследования должны быть направлены на выяснение более тонких механизмов участия КМ в патогенезе НАЖБП и определение видов микроорганизмов, связанных с НАЖБП, для разработки более специфических лекарственных средств и эффективных методов лечения НАЖБП на основе КМ.

Конфликт интересов нет.

Участие вторых: концепция и дизайн исследования — Г. Ф.;

сбор и обработка материалов, написание текста — А. Г., Н. Ч., Е. К.;

редактирование — Н. Ч., Е. К.

Список литературы

- Abdul-Hai A, Abdallah A, Malnick S. D. Influence of gut bacteria on development and progression of non-alcoholic fatty liver disease // World J. Hepatol. — 2015. — N 7. — P. 1679—1684. doi: 10.4254/wjh.v7.i12.1679.
- Adams L. A., Anstee Q. M., Tilg H. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases // Gut. — 2017. — Vol. 66. — P. 1138—1153. doi: 10.1136/gutjnl-2017-313884.
- Alisi A., Bedogni G., Bavieria G. et al. Randomised clinical trial: The beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2014. — Vol. 39. — P. 1276—1285. doi: 10.1111/apt.12758.
- Allin K. H., Nielsen O., Pedersen O. Mechanisms in endocrinology: Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus // Eur J. Endocrinol. — 2015. — Vol. 172. — P. R167—177.
- Arslan N. Obesity, fatty liver disease and intestinal microbiota // World J. Gastroenterol. — 2014. — Vol. 20. — P. 16452—16463.
- Backhed 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. — P. 15718—15723.
- Boursier J., Mueller O., Barret M. et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota // Hepatology. — 2016. — Vol. 63. — P. 764—775.
- Chakraborti C. K. New-found link between microbiota and obesity // World J. Gastrointest Pathophysiol. — 2015. — N 6. — P. 110—119. doi: 10.4291/wjgp.v6.i4.110.
- Claesson M. J., Cusack S., O'Sullivan O. et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2011. — Vol. 108 (Suppl. 1). — P. 4586—4591. doi: 10.1073/pnas.1000097107.
- Clemente M. G., Mandato C., Poeta M. et al. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions // World J. Gastroenterol. — 2016. — Vol. 22. — P. 8078—8093.
- Compare D., Coccoli P., Rocco A. et al. Gut-liver axis: the impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. — 2012. — Vol. 22. — P. 471—476.
- Cope K., Risby T., Diehl A. M. Increased gastrointestinal ethanol production in obese mice: implications for fatty liver disease pathogenesis // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 119. — P. 1340—1347. doi: 10.1053/gast.2000.19267.
- Ekstedt M., Nasr P., Kechagias S. Natural History of NAFLD/NASH // Curr. Hepatol. Rep. — 2017. — Vol. 16. — P. 391—397.
- Fadiejenko G. D., Kushnir I. E., Gridnev O. Y. et al. The new pathogenetic mechanisms of the development of nonalcoholic fatty liver disease combined with metabolic syndrome: focus on microRNAs // Modern Gastroenterology. — 2019. — N 2. — P. 21—28. doi: 10.30978/MG-2019-2-9.
- Fuster D., Samet J. H. Alcohol use in patients with chronic liver disease // N. Engl. J. Med. — 2018. — Vol. 379. — P. 2579.
- Jiang C., Xie C., Li F. et al. Intestinal farnesoid X receptor signaling promotes nonalcoholic fatty liver disease // J. Clin. Invest. — 2015. — Vol. 125. — P. 386—402.
- King T. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome // JAMA. — 2004. — Vol. 292. — P. 2213; author reply 2213—2214. doi: 10.1001/jama.292.18.2213-a.
- Kirpich I. A., Marsano L. S., McClain C. J. Gut-liver axis, nutrition, and non-alcoholic fatty liver disease // Clin. Biochem. — 2015. — Vol. 48. — P. 923—930.
- Kitabatake H., Tanaka N., Fujimori N. et al. Association between endotoxemia and histological features of nonalcoholic fatty liver disease // World J. Gastroenterol. — 2017. — Vol. 23. — P. 712—722. doi: 10.3748/wjg.v23.i4.712.

20. Lau E., Carvalho D., Freitas P. Gut microbiota: Association with NAFLD and metabolic disturbances // *Biomed. Res. Int.* — 2015. — P. 979515. doi: 10.1155/2015/979515.
21. Leung C., Rivera L., Furness J.B. et al. The role of the gut microbiota in NAFLD // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2016. — Vol. 13. — P. 412–425. doi: 10.1038/nrgastro.2016.85.
22. Lucas C., Lucas G., Lucas N. et al. A systematic review of the present and future of non-alcoholic fatty liver disease // *Clin. Exp. Hepatol.* — 2018. — N 4. — P. 165–174.
23. Ma J., Zhou Q., Li H. Gut Microbiota and nonalcoholic fatty liver disease: insights on mechanisms and therapy // *Nutrients.* — 2017. — N 9. doi: 10.3390/nu9101124.
24. Michail S., Lin M., Frey M.R. et al. Altered gut microbial energy and metabolism in children with non-alcoholic fatty liver disease // *FEMS Microbiol. Ecol.* — 2015. — Vol. 91. — P. 1–9.
25. Munukka E., Rintala A., Toivonen R. et al. Faecalibacterium prausnitzii treatment improves hepatic health and reduces adipose tissue inflammation in high-fat fed mice // *Isme J.* — 2017. — N 11. — P. 1667–1679. doi: 10.1038/ismej.2017.24.
26. Ottosson F., Brunkwall L., Ericson U. et al. Connection between BMI-related plasma metabolite profile and gut microbiota // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2018. — Vol. 103. — P. 1491–1501. doi: 10.1210/jc.2017-02114.
27. Pang J., Xu W., Zhang X. et al. Significant positive association of endotoxemia with histological severity in 237 patients with non-alcoholic fatty liver disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2017. — Vol. 46. — P. 175–182.
28. Park M.Y., Kim S.J., Ko E.K. et al. Gut microbiota-associated bile acid deconjugation accelerates hepatic steatosis in ob/ob mice // *J. Appl. Microbiol.* — 2016. — Vol. 121. — P. 800–810.
29. Poeta M., Pierri L., Vajro P. Gut-liver axis derangement in non-alcoholic fatty liver disease // *Children (Basel).* — 2017. — N 4. doi: 10.3390/children4080066.
30. Raman M., Ahmed I., Gillevet P.M. et al. Fecal microbiome and volatile organic compound metabolome in obese humans with nonalcoholic fatty liver disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — N 11. — P. 868–875.
31. Russell W.R., Hoyles L., Flint H.J. et al. Colonic bacterial metabolites and human health // *Curr. Opin. Microbiol.* — 2013. — Vol. 16. — P. 246–254. doi: 10.1016/j.mib.2013.07.002.
32. Sabate J.M., Jouet 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. — P. 371–377.
33. Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C. et al. Gut microbiota in health and disease // *Physiol. Rev.* — 2010. — Vol. 90. — P. 859–904.
34. 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. — P. 1524–1534.
35. Shin N.R., Whon T.W., Bae J.W. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota // *Trends Biotechnol.* — 2015. — Vol. 33. — P. 496–503.
36. Sobhonslidsuk A., Chanprasertyothin S., Pongrujijorn T. et al. The association of gut microbiota with nonalcoholic steatohepatitis in thais // *Biomed. Res. Int.* — 2018. — P. 9340316.
37. Sohail M.U., Althani A., Anwar H. et al. Role of the Gastrointestinal Tract Microbiome in the Pathophysiology of Diabetes Mellitus // *J. Diabetes Res.* — 2017. — P. 9631435.
38. Sze M.A., Schloss P.D. Looking for a signal in the noise: revisiting obesity and the microbiome // *MBio.* — 2016. — N 7.
39. Tanaka H., Fukahori S., Baba S. et al. Branched-chain amino acid-rich supplements containing microelements have anti-oxidant effects on nonalcoholic steatohepatitis in mice // *J. Parenter Enteral Nutr.* — 2016. — Vol. 40. — P. 519–528. doi: 10.1177/0148607114555160.
40. Ursell L.K., Clemente J.C., Rideout J.R. et al. The interpersonal and intrapersonal diversity of human-associated microbiota in key body sites // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2012. — Vol. 129. — P. 1204–1208. doi: 10.1016/j.jaci.2012.03.010.
41. Volynets V., Kuper M.A., Strahl S. et al. Nutrition, intestinal permeability, and blood ethanol levels are altered in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) // *Dig. Dis. Sci.* — 2012. — Vol. 57. — P. 1932–1941.
42. Wang B., Jiang X., Cao M. et al. Altered fecal microbiota correlates with liver biochemistry in nonobese patients with non-alcoholic fatty liver disease // *Sci. Rep.* — 2016. — N 6. — P. 32002. doi: 10.1038/srep32002.
43. Wong V.W., Tse C.H., Lam T.T. et al. Molecular characterization of the fecal microbiota in patients with nonalcoholic steatohepatitis — a longitudinal study // *PLoS One.* — 2013. — N 8. — e62885. doi: 10.1371/journal.pone.0062885.
44. Woodhouse C.A., Patel V.C., Singanayagam A. et al. Review article: the gut microbiome as a therapeutic target in the pathogenesis and treatment of chronic liver disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2018. — Vol. 47. — P. 192–202.
45. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M. et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2018. — Vol. 15. — P. 11–20. doi: 10.1038/nrgastro.2017.109.
46. Zhang F., Zhao S., Yan W. et al. Branched chain amino acids cause liver injury in obese/diabetic mice by promoting adipocyte lipolysis and inhibiting hepatic autophagy // *EBioMedicine.* — 2016. — Vol. 13. — P. 157–167.
47. Zhang X., Chen Y., Zhu J. et al. Metagenomics analysis of gut microbiota in a high fat diet-induced obesity mouse model fed with (-)-Epigallocatechin 3-O-(3-O-Methyl) Gallate (EGCG³Me) // *Mol. Nutr. Food Res.* — 2018. — Vol. 62. — e1800274. doi: 10.1002/mnfr.201800274.
48. Zhu J., Wan X., Wang Y. et al. Serum fetuin B level increased in subjects of nonalcoholic fatty liver disease: a case-control study // *Endocrine.* — 2017. — Vol. 56. — P. 208–211.
49. Zhu L., Baker S.S., Gill C. et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH // *Hepatol.ogy.* — 2013. — Vol. 57. — P. 601–609.

Г. Д. Фадеєнко, О. Є. Гріднев, Н. І. Черелюк, О. Г. Курінна

Н ц і о н л ь н и й і н с т и т у т т е р п і і і м е н і Л. Т. М л о ї Н А М Н У к р ї н и, Х р к ї в

Роль кишкової мікробіоти в розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки

Не лкогольну жирову хворобу печінки розглядють як в живу т економічно зн чуцу проблему громадського здоров'я, оскільки вона може призвести до цирозу і гептоцелюлярної карциноми. З останніх 20 років не лкогольн жиров хвороб печінки стала найпоширенішою хворобою печінки в світі. Вона урже є 25% дорослого населення планети: 13,5% — в Африці, 30,4% — у Південній Америці та 31,8% — в Близькому Сході. Не лкогольн жиров хвороб печінки — багаторічне захворювання, яке виникло в результаті комплексної взаємодії спадкової схильності, метаболічних, зпільних та екологічних чинників. Серед цих чинників особливе місце посідає порушення регуляції кишкової мікробіоти, безпосередньо пов'язане з розвитком не лкогольної жирової хвороби печінки. Наякісний і кількісний склад кишк-

вої мікробіоти може вплив ти х рчув ння, яке призводить до дисбіозу, — р цюю, зб г чений н сиченими жир ми, продукт ми тв ринного походження і фруктозою. Видове різном ніття б ктерій кишкового вмісту вплив є н з своення як м кронутрієнтів, т к і мікронутрієнтів, ініціюючи велику кількість шляхів, які спричиняють н копичення жиру в печінці т з пуск ють з п льні к ск ди, котрі провокують пошкодження печінки. Мех нізми розвитку не лкогельної жирової хвороби печінки, пов'яз ні з дисбіозом кишечник , вклуч ють в себе синдром н длишкового б ктері льного росту, синтез ендogenous ет нолу і розвиток ендотоксинемії. Крім того, до них н леж ть порушення регуляції короткол нцюгових жирних кислот і міноокислот з розг луженими бічними л нцюг ми. Н длишок бо нест ч н дходження нутрієнтів з їжею, зокрем фруктози і холіну, відповідно, т кож з допомогою кишкової мікробіоти соційов - ні з розвитком не лкогельної жирової хвороби печінки. Спінрим є пит ння щодо впливу дисбіозу кишечник н прогресування не лкогельної жирової хвороби печінки. В огляді обговорюються вз еможв'язки між кишковою мікробіотою т іншими чинник ми ризику прогресування не лкогельної жирової хвороби печінки і н лізується роль дисбіозу кишечник в її п тогенезі.

Ключові слов : не лкогельн жиров хвороб печінки, кишков мікробіот , дисбіоз.

G. D. Fadiienko, O. Y. Gridnyev, N. I. Chereliuk, O. G. Kurinna

SI «L.T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

The role of intestinal microbiome in the progression of non-alcoholic fatty liver disease

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is considered an important and economically significant public health problem, its progression can result in development of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Over the past two decades, NAFLD became the most widespread liver disease worldwide, affecting 25 % of the adult population globally with a range of 13.5 % in Africa, 30.4 % in South America and 31.8 % in the Middle East. NAFLD is a multifactorial disease, its onset results from the interaction of genetic predisposition and metabolic, inflammatory and environmental factors. The intestinal microbiome dysregulation, directly associated with the NAFLD development, plays the main role. The quantitative and qualitative microbiome composition may be affected by nutrition that results in dysbiosis, a diet rich in saturated fats, animal products and fructose. The species diversity of intestinal bacteria affects the absorption of both macro- and micronutrients, initiating many pathways that contribute to the accumulation of fat in the liver and trigger inflammatory cascades that provoke liver damage. The mechanisms of NAFLD development, associated with intestinal dysbiosis, include bacterial overgrowth syndrome, synthesis of endogenous ethanol and the development of endotoxemia. In addition, they include dysregulation of short-chain fatty acids and branched-chain amino acids. Excess or lack of nutrients from food, in particular, of fructose and choline, also associated with the development of non-alcoholic fatty liver disease through gut microbiota. Debatable is a question about effects of intestinal dysbiosis on the progression of non-alcoholic fatty liver disease. The review presents discussion of the relationship between gut microbiota and other risk factors for the NAFLD progression, as well as the analysis of the role of intestinal dysbiosis in its pathogenesis.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, gut microbiota, dysbiosis.

Контактна інформація

Черелюк Н т лія Ігорівн , мол. н ук. співр. відділу вивчення орг нів тр влення т їх коморбідності
61039, м. Х рків, просп. Любові М лої, 2
E-mail: nat.chereliuk@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 9 вересня 2019 р.