

# МЕТАБОЛІТИ КИШКОВОЇ МІКРОФЛОРИ ТА НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ (СУЧАСНІ ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ)

Литвиненко К.О

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Ключові слова:** мікрофлора, дисбіоз, неалкогольна жирова хвороба печінки, інсулінорезистентність, ендотоксемія.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – це клініко-патологічний синдромокомплекс, який включає стеатоз, стеатогепатит та фіброз, котрі можуть прогресувати до стеатогенного цирозу печінки та входять до рубрики “Жирова хвороба печінки”. Вперше визначення “неалкогольний стеатогепатит” (НАСГ) було введено Н. Ludwig et al. у 1980 році, котрий виділив два основних діагностичних критерії патології: ознаки жирової дистрофії з лобулярним гепатитом та відсутність зловживання алкоголем в анамнезі [1-3].

Розповсюдженість НАЖХП в загальній популяції коливається в межах 15-30%. Популяційні дослідження дозволяють зробити висновок, що НАЖХП є найбільш поширеним хронічним захворюванням печінки. Відомо що близько 80% криптогенних цирозів печінки є наслідком НАЖХП [4, 5].

В основі патогенезу ЦД типу 2 та НАЖХП лежить синдром інсулінорезистентності, завдяки чому сформувалася “гіпотеза двох ударів” (“two-hit hypothesis”). Внаслідок інсулінорезистентності відбувається “початковий удар” – фаза прогресуючого відкладення жиру в печінці з різних джерел жирової тканини, та “другий удар” – фаза, що характеризується інтенсивним оксидативним стресом. Відповідно до теорії оксидативного стресу, як найважливішого універсального патогенетичного механізму розвитку НАЖХП, розглядаються ефекти перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), які призводять до пошкодження мембран гепатоцитів та до формування гігантських мітохондрій і некрозу клітин. ПОЛ здатне активувати зірчасті клітини (клітини Іто), котрі є основними продуцентами колагену, а також викликати перехресне зв’язування цитокератинів з формуванням тілець Меллорі [6-8].

Суттєвими в підвищенні сприйнятливості до НАЖХП є генетичні фактори, про що свідчать сімейні випадки і міжетнічні варіації. Важлива роль в патогенезі НАЖХП надається генетичному поліморфізму генів, що беруть участь в регуляції метаболізму ліпідів і вуглеводів. Вважається, що поліморфізм генів, які кодуєть ендотоксинний рецептор CD14 і ангіотензиноген, підвищує ризик розвитку НАСГ і/або фіброзу [9, 10].

Стеатоз печінки корелюються з інсулінорезистентністю залежно від маси вісцеральної жирової тканини, одного з основних регуляторів печінкового стеатозу. Інсуліно-

резистентність призводить до надмірного поглинання гепатоцитами вільних жирних кислот і блокування бетта-окислення. Збільшується чутливість печінки до агресивних факторів “другого удару”, викликаного активними формами кисню і прозапальних цитокінів (фактор некроза пухлин (TNF-альфа), інтерлейкін-6 і-8 (IL-6, IL-8)) [11, 12].

Оксидативний стрес, викликаючи IP шляхом мембранотропної дії, призводить до компенсаторної гіперінсулінемії, що активує симпатичну нервову систему та посилює подальше надмірне утворення ПОЛ. Надмірна активація ліпідної тріади (ПОЛ, фосфоліпаз і жирних кислот) на фоні підвищення судинного тонуусу, зменшення притоку крові, веностазу обов’язково призводить до зниження резистентності слизової оболонки шлунково-кишкового тракту [13-15].

Мікробіоценоз кишківника є одним із центральних механізмів регуляції метаболічних процесів, відповідальних за ряд життєво-важливих функцій організму. Основним місцем перебування нормальної мікрофлори кишківника є товста кишка. Загальна біомаса мікробних клітин товстої кишки складає близько 1,5 кг, що відповідає  $10^{11-12}$  клітин/г вмісту кишківника і приблизно 1/3 сухої маси фекалій. Саме товста кишка в силу такої високої мікробної контамінації несе найбільше функціональне навантаження порівняно з іншими біотопами [16, 17].

Мікробіоценоз кишківника представлений порожнинною і пристінковою мікрофлорою, що має тісні структурно-функціональні зв’язки між собою та стінкою кишки. При цьому більш мінливою є порожнинна мікрофлора, так як її параметри залежать від поступаючих з їжею харчових волокон, що виступають в ролі поживного субстрату і матриці, на котрій фіксуються і утворюють колонії представники облигатної мікрофлори, передусім біфідо- і лактобактерії. Пристінкова мікрофлора формує мікроколонії на слизовій оболонці кишки, тісно взаємодіючи з її епітелієм [18, 19].

Мікроколонії бактерій, клітини слизової оболонки і строми слизової оболонки кишечника (фібробласти, лейкоцити, лімфоцити, нейроендокринні клітини, клітини мікроциркуляторного русла та ін.) утворюють мікробно-тканинний комплекс, в межах якого здійснюється саморегуляція організму з мікрофлорою шляхом обміну

харчовими і регуляторними молекулами. Окрім цього взаєморегуляція реалізується через білки, ліпіди, вуглеводи, ферменти, низькомолекулярні метаболіти, гормоноподібні речовини та ін. [20].

Нормальна мікрофлора приймає участь в метаболізмі білків, жирів і вуглеводів, всієї клітковини, у водно-сольовому обміні, забезпечує обмін холестерину і білірубину, синтезує вітаміни, гормони та інші біологічно-активні з'єднання, стимулює імунну систему, синтез імуноглобулінів і продукцію цитокінів, приймає участь в протипухлинному захисті, детоксикації екзогенних та ендогенних субстратів і метаболітів та в печінково-кишківничій циркуляції жовчних кислот, стероїдів [21, 22].

Нормальна мікрофлора забезпечує не тільки колонізаційну резистентність слизової оболонки кишечника по відношенню до патогенної флори, але й функціональну активність клітин ретикуло-ендотеліальної системи і мононуклеарних фагоцитів, активацію макрофагів, стимуляцію синтезу секреторних антитіл і ендогенного інтерферону [23].

Мікрофлора кишечника та печінка є основними системами, у взаємодії яких здійснюються процеси детоксикації організму. Порушення взаємодії цих систем ініціює функціональні та структурні зміни в них. Сучасні наукові дані свідчать про наявність причинно-наслідкових паралелей між порушенням мікробіоценозу кишечника, дисбалансом імунної системи та НАЖХП. Однією з можливих причин, що сприяють розвитку НАЖХП, є ендотоксемія, що пов'язана з дисбіозом кишечника [24, 25].

При порушенні мікробіоценозу кишечника можливі розлади травлення і всмоктування, бактеріємія, що обумовлено пошкодженням епітелію ендотоксинами. Близько 90% всіх ендотоксинів вивільняється факультативно-анаеробними грамнегативними бактеріями, і по суті є компонентом їх клітинної стінки, а саме ліпополісахаридом (ЛПС). Вважається, що розвиток ендотоксемії у хворих НАЖХП, з одного боку, характеризується гіперпродукцією таких про-запальних цитокінів як фактор некрозу пухлин (TNF-альфа), інтерлейкін-6 і-8 (IL-6, IL-8), а з іншого – підвищеною експресією рецепторів до прозапальних цитокінів [26].

Зниження детоксикаційної функції мікрофлори при дисбіозі збільшує навантаження на ферментативні системи печінки та може сприяти виникненню в ній метаболічних і структурних змін. Збільшення вмісту потенційно патогенних бактерій призводить до підвищеного утворення ендотоксинів, які, проникаючи через слизову оболонку кишечника в місцеву систему кровообігу, а потім через ворітну вену в печінку, викликають пошкодження гепатоцитів або потенціюють несприятливу дію інших токсичних речовин. Конкретними пошкоджуючими механізмами в цьому випадку є продукція про-запальних цитокінів, зниження клітинних мембран, порушення іонного транспорту, фрагментація нуклеїнових кислот, утворення продуктів вільнорадикального окислення, індукція апоптозу [26, 27].

Гастроінтестинальна слизова оболонка є унікальним утворенням з точки зору антигенного регулювання. Мукозна поверхня безперервно експозиційноється до безчисленної кількості антигенних, мітогенних, мутагенних і ток-

сичних стимулів, що робить шлунково-кишковий тракт найбільш чутливим до запальної відповіді. Слизова кишечника постійно знаходиться на стадії “фізіологічного запалення”, яке проявляється міжепітеліальними та субепітеліальними скупченнями лейкоцитів [28].

У відповідь на інфікування патогенами, ентероцити продукують цілий ряд біоактивних цитокінів і медіаторів, запускаючи вроджену місцеву імунну відповідь з диференційованою і регульованою експресією хемокинів, що призводить до інфільтрації слизової нейтрофілами, а в подальшому, клітинами набутого імунітету [28, 29].

При “патологічному запаленні” активовані імунні клітини, первинно представлені нейтрофілами, макрофагами та цитотоксичними Т-клітинами, грають роль агресорів, котрі атакують і знищують сусідні клітини або безпосередньо через фізичний контакт, або опосередковано, через вивільнення розчинних факторів, таких як реактивні кисневі та азотисті метаболіти, цитотоксичні білки, протеолітичні ферменти і/або цитокіни [29, 30].

Продукуючи цитокіни, ентероцити ауто/паракринно регулюють свою власну активність. У відповідь на стимуляцію ЛПС TNF-альфа, який секретується інтестинальним епітелієм, модулює оновлення епітелію і має різні біологічні ефекти в залежності від ступеня диференціювання клітин. TNF-альфа інгібує проліферацію і стимулює апоптоз і некроз в диференційованому епітелії, стимулюючи ріст незрілих клітин [30].

Присутність нормальної бактеріальної флори, яка не тільки пригнічує ріст багатьох патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів внаслідок мікробного антагонізму, але й сприяє встановленню і розвитку адекватної імунної відповіді, є надзвичайно важливим фактором в підтриманні імунного гомеостазу слизових і всієї імунної системи в цілому [31].

З початку XX ст. відомо, що кишкова мікрофлора є учасником холестеринного обміну. З того часу накопичено багато доказів того, що резидентна і транзитрна мікрофлора хазяїна, синтезуючи, трансформуючи або руйнуючи екзо- і ендогенні стерини, активно приймає участь в стеринному метаболізмі. В 2001 г. Карнейро де Мур висунув теорію про порушення мікробного пейзажу в товстій кишці в якості одного з шляхів реалізації порушень ліпідного метаболізму. Зміни ліпідного складу крові завжди відмічаються на фоні глибоких мікроекологічних порушень в кишечнику, які проявляються у вигляді підвищеної кількості аеробів, гемолітичних кишкових паличок, стафілококів, грибів з одночасним зниженням в фекаліях числа лакто- і біфідобацил. Деякі штами кишкових стрептококів посилюють катаболізм холестерину в жовчні кислоти. Різні компоненти мікробної клітини (ендотоксин, мурамідипептиди, зимозан), гамма-інтерферон та інші речовини мікробного походження або ті, поява яких пов'язана з мікроорганізмами, здатні ініціювати підвищений синтез холестерину в різних клітинах макроорганізму, особливо в осіб, схильних до гіперхолестеринемії [31, 32].

В результаті гідролізу рослинних полісахаридів в кишечнику утворюються коротколанцюгові жирні кислоти, ацетат і пропіонат, які, всмоктавшись в кров і досягнувши

печінки, можуть впливати на синтез холестерину. Зокрема, встановлено, що ацетат стимулює його синтез, а пропіонат – гальмує. Трансформація холестерину в форми, які екскретуються, відбувається в присутності жовчних кислот, вихід яких значно зменшується при паренхіматозних захворюваннях печінки, таких як НАЖХП. Тому дуже важливим впливом мікрофлори на обмін ліпідів в макроорганізмі є здатність бактерій метаболізувати жовчні кислоти, зокрема холеву [32].

Кон'югована холева кислота, яка не всмокталася в дистальному відділі клубової кишки, підлягає декон'югації мікробною холегліцингідролазою і дегідроксилюванню за участі 7-альфа-дегідроксилази в товстій кишці. Утворена деоксихолева кислота зв'язується з харчовими волокнами і виводиться з організму. При підвищенні значень рН деоксихолева кислота іонізується і добре всмоктується в товстій кишці, а при зниженні – виводиться [31, 32].

Всмоктування деоксихолевої кислоти забезпечує не тільки поповнення пулу жовчних кислот в організмі, але і є важливим фактором, що стимулює синтез холестерину. Під дією різних причин підвищення значень рН в товстій кишці сприяє підвищенню активності ферментів, що приймають участь в синтезі деоксихолевої кислоти, підвищенню її розчинності і всмоктування і, як наслідок, підвищенню в крові рівня холестерину і тригліцеридів. Однією з причин підвищення рН може бути нестача пребіотичних компонентів в харчуванні, що порушує ріст нормальної мікрофлори, в тому числі біфідо- і лактобактерій [31-34].

Окрім того, дисбіотичні зрушення в кишківнику супроводжуються підвищеною декон'югацією жовчних кислот, утворенням їх токсичних солей та підвищенням реабсорбції до 100 %. У результаті синтез жовчних кислот зменшується, а метаболізм печінки переключається на синтез холестерину [32-34].

Отже, дисбіоз кишківника, зокрема саме ендотоксемія за його наявності, призводить до пригнічення функціонування ретикулоендотеліальної системи та антиоксидантного захисту організму, підвищення вмісту модифікованих форм ліпопротеїдів у крові. Створюється замкнене коло: порушення мікроекології кишківника, накопичення ендотоксинів – порушення ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот – порушення функції печінки – порушення обміну ліпідів – порушення структури печінки (жирова інфільтрація, фіброз) – прогресування порушення обміну ліпідів – підтримка порушеного дисбіозу кишківника [35, 36].

Таким чином, дані сучасної наукової літератури вказують на те, що роль нормальної мікрофлори кишківника визнається надзвичайно важливою в регуляції основних фізіологічних функцій і метаболічних реакцій організму. Однак, до теперішнього часу недостатньо вивченими є питання відносно ролі змін нормального мікробіоценозу кишківника в розвитку основних клінічних проявів НАЖХП, впливу останніх на стан мікрофлори ТА імунного статусу, а також динаміку і направленість вказаних змін на фоні лікування. Все вищевикладене свідчить про подальшу потребу проведення наукових досліджень.

Рецензент: д.мед.н., професор П.М. Боднар

## ЛІТЕРАТУРА

1. Day C.P. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): where are we now and where are we going? // *Gut* – 2002. – Vol.50. – pp. 585–588.
2. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М.: ООО Издательство “Медицинское информационное агентство”, 2012 – 704 с.
3. Adams L. A., Lymp J. F., St. Sauver J., Sanderson S. O. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol.129. – pp.113–121.
4. Ендокринологія: підручник (П.М. Боднар, Г.П. Михальчишин, Ю.І. Комісаренко та ін.); за ред. проф. П.М. Боднара. – Вид. 3. – Вінниця: Нова Книга, 2013. – 480 с.
5. Solga S. F., Diehl A. Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics // *J. Hepatol*. – 2003. – Vol.38. – pp.681-687.
6. Day C. P., James O. F. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? // *Gastroenterology*. – 1998. – Vol.114. – pp.842–845.
7. Боднар П.М., Михальчишин Г.П., Кобиляк Н.М. Неалкогольна жирова хвороба печінки у хворих на цукровий діабет типу 2: патогенез, діагностика та лікування // *Ендокринологія*. – 2012. – Том17. – №1. – с.94-101
8. Schymann J., Wolf D., Pahl A., Brune K. Importance of Kupffer cells for T-cell-dependent liver injury in mice // *Am. J. Pathol*. – 2000. – Vol.157. – pp.1671–1683.
9. Dongiovanni P., Anstee Q.M., Valenti L. Genetic predisposition in NAFLD and NASH: impact on severity of liver disease and response to treatment // *Curr. Pharm. Des.* – 2013. – Vol.19. – pp.5219–5238.
10. Crespo J., Cayn A., Fernández-Gil P., Hernández-Guerra M. Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients // *Hepatology*. – 2001. – Vol.34. – pp.1158–1163.
11. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011 – 704 с.
12. Dong Z., Wei H., Sun R., Tian Z. The roles of innate immune cells in liver injury and regeneration // *Cell. Mol. Immunol*. – 2007. – Vol.4. – pp.241–252
13. Diehl A.M. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis IV. Nonalcoholic fatty liver disease abnormalities in macrophage function and cytokines // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol*. – 2002. – Vol.282. – pp.105–115.
14. Rivera C.A., Adegboyega P., van Rooijen N., Tagalicud A. Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis // *J. Hepatol*. – 2007. – Vol.47. – pp.571–579.
15. Videla L.A., Rodrigo R., Araya J., Ponichik J. Insulin resistance and oxidative stress interdependency in non-alcoholic fatty liver disease // *Trends Mol. Med*. – 2006. – Vol.12. – pp.555–558.
16. Guarner F., Malagelada J.R. Gut flora in health and disease // *Lancet*. – 2003 – Vol.361. – pp.512–519.
17. Барановський А.Ю., Кондрашина Е.А. Дисбактеріоз і дисбіоз кишечника. – Санкт-Петербург: Питер. – 2000. – С.17

18. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактеріоз кишечника як клініко-лабораторний синдром: сучасний стан проблеми. – М.: Видавнича група “ТЕОТАР–Медіа”. – 2007. – С.83–85
19. Umu O.C., Oostindjer M., Pope P.B., Svihus B. Potential applications of gut microbiota to control human physiology // *Antonie Van Leeuwenhoek*. – 2013. – Vol.104(5). – pp.609–618.
20. Ширококов В.П., Янковський Д.С., Димент Г.С. Мікробна екологія людини з кольоровим атласом. Видання друге. – К.: ТОВ “Червона Рута – Турс”, 2011 – 312 с.
21. Tlaskalovb-Hogenovb H., Stepbnkovb R., Hudcovic T., Tuckovb L. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases // *Immunol. Lett.* – 2004. – Vol.93(2-3). – pp.97–108.
22. Vajro P., Mandato C., Licenziati M.R., Franzese A. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in pediatric obesity-related liver disease // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2011. – Vol.52. – pp.740-743.
23. Su G.L. Lipopolysaccharides in liver injury: molecular mechanisms of Kupffer cell activation // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2002. – Vol. 283 – pp.256–265.
24. Pessayre D. Role of mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 22. – pp.20–27.
25. Tiniakos D.G., Vos M.B., Brunt E.M. Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis // *Annu. Rev. Pathol.* – 2010. – Vol. 5. – pp.145–171.
26. Miele L., Valenza V., La Torre G., Montalto M. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 49. – pp.1877-1887.
27. Ley R.E, Turnbaugh P.J, Klein S., et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity // *Nature*. – 2006. – Vol. 44. – pp.1022–1023.
28. Li Z., Yang S., Lin H., et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 373. – pp.43–50.
29. Su G.L. Lipopolysaccharides in liver injury: molecular mechanisms of Kupffer cell activation // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2002. – Vol.283. – pp.256–265.
30. Cani P.D., Bibiloni R., Knauf C., et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice // *Diabetes*. – 2008. – Vol. 57 – pp.1471–1481.
31. Caricilli A.M., Saad M.J. The role of gut microbiota on insulin resistance // *Nutrients*. – 2013. – Vol.5(3) – pp.8298–8251
32. Gijs den Besten, Karen van Eunen, Albert K. Groen The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism // *J. Lipid Res.* – 2013. – Vol.54(9). – pp. 2325–2340.
33. Floch M.H. Bile salts, intestinal microflora and enterohepatic circulation // *Dig. Liver Dis.* – 2002. – Vol.34 – pp. 213–220.
34. Evans J.M., Morris L.S., Marchesi J.R. The gut microbiome: the role of a virtual organ in the endocrinology of the host // *J. Endocrinol.* – 2013. – Vol.218(3). – pp.173–175.
35. Боднар П.М., Динник О.Б., Михальчишин Г.П. та інші. Оцінка еластографічної хвилі зсуву в діагностиці експериментальної неалкогольної жирової хвороби печінки // *Журнал НАМН України*. – 2011. – т.17. – №4. – с.422–430.
36. Paik Y.H., Schwabe R.F., Bataller R., et al. Toll-like receptor 4 mediates inflammatory signaling by bacterial lipopolysaccharide in human hepatic stellate cells // *Hepatology*. – 2003. – Vol.37. – pp.1043–1055.

## МЕТАБОЛИТЫ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ (СОВРЕМЕННЫЕ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)

Литвиненко Е. А

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

**Резюме:** в статье представлены современные научные данные касательно патогенетического значения метаболитов кишечной микрофлоры в регуляции основных физиологических функций и метаболических реакций организма. Одной из причин, способствующих развитию неалкогольной жировой болезни печени, является эндотоксемия, связанная с дисбиозом кишечника.

**Ключевые слова:** микрофлора, дисбиоз, неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, эндотоксемия.

## METABOLITES OF INTESTINAL MICROFLORA AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (MODERN ETIOPATHOGENIC ASPECTS)

K.O. Lytvynenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Summary:** the article presents modern scientific data on pathogenetic values of metabolites of the intestinal microflora in the regulation of the basic physiological functions and metabolic reactions. One of the reasons that contribute to the development of nonalcoholic fatty liver disease is endotoxemia associated with intestinal dysbiosis.

**Key words:** microflora, dysbiosis, non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, endotoxemia.