

## Роль кишечной микробиоты в формировании неалкогольной жировой болезни печени

В.А. Ахмедов, О.В. Гаус

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

### Аннотация

В статье приводится обзор современных взглядов на роль кишечной микробиоты в формировании неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Рассматриваются общие вопросы патогенеза синдрома избыточного бактериального роста в кишечнике, участия условно-патогенной микрофлоры, дефицита представителей нормальной микрофлоры, изменения состава желчных кислот в патогенезе НАЖБП.

*Ключевые слова:* ожирение, метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени, синдром избыточного бактериального роста в кишечнике.

*Для цитирования:* Ахмедов В.А., Гаус О.В. Роль кишечной микробиоты в формировании неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (2): 143–148. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000051

## Role of intestinal microbiota in the formation of non-alcoholic fatty liver disease

V.A. Akhmedov, O.V. Gaus

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, Russia

The article provides an overview of modern views on the role of intestinal microbiota in the formation of non-alcoholic fatty liver disease. The general questions of the pathogenesis of the syndrome of excessive bacterial growth in the intestine, the participation of opportunistic microflora, the deficit of representatives of normal microflora, changes in the species composition of bile acids in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease are considered.

*Keywords:* obesity, metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, syndrome of excessive bacterial growth in the intestine.

*For citation:* Akhmedov V.A., Gaus O.V. Role of intestinal microbiota in the formation of non-alcoholic fatty liver disease. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (2): 143–148. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000051

АФК – активные формы кислорода

ЖК – желчные кислоты

ИЛ – интерлейкин

КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПС – липополисахарид

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ – неалкогольный стеатогепатит

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$

Сур7а1 – 7- $\alpha$ -гидроксилаза холестерина

FGF15 – фактор роста фибробластов 15

FXR – ядерные фарнезидные рецепторы

LPS-белок – липополисахарид-связывающий белок

NF- $\kappa$ B – ядерный фактор транскрипции каппа В

PPAR $\alpha$  – рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами  $\alpha$

SIRT1 $\alpha$  – сиртулин 1 $\alpha$

TLR – Toll-like рецепторы

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой довольно серьезную проблему современной системы здравоохранения. Распространенность НАЖБП в популяции продолжает неуклонно расти, и это вызывает особую тревогу у представителей медицинского сообщества. По оценкам экспертов, НАЖБП встречается у 80–90% людей с ожирением и гиперлипидемией, у 30–50% больных сахарным диабетом 2-го типа [1].

Признаки НАЖБП очень часто обнаруживаются во время проведения диагностических ультразвуковых исследований. Хотя возможные этиологические факторы заболевания довольно подробно описаны, конкретная и ведущая причина заболевания остается неопределенной.

На протяжении многих лет для описания НАЖБП использовались различные термины, такие как «псевдоалкогольный гепатит», «подобный алкогольному гепатит», «стеатонекроз» и «диабетический гепатит», а совсем недавно появились новые аббревиатуры – BASH (как алкогольное, так и безалкогольное заболевание печени), DASH (стеатогепатит, связанный с приемом лекарственных препаратов), CASH (стеатогепатит после химиотерапии) и PASH (стеатогепатит, ассоциированный с мутацией гена

*PNPLA3*) – для разграничения различных этиологических факторов поражения печени [2].

В представленном обзоре литературы очерчены современные взгляды на участие кишечной микробиоты в механизмах формирования НАЖБП.

В настоящее время доказано, что нормальная микробиота кишечника способствует уменьшению экспрессии индуцированного голодом жирового фактора (Fiaf), который является супрессором липопротеиновой липазы – ключевого регулятора высвобождения жирных кислот из богатых триглицеридами липопротеинов жировой ткани, скелетной и сократительной мускулатуры [3]. А ведь увеличение клеточного поглощения жирных кислот и накопление триглицеридов в гепатоцитах индуцируются именно увеличением активности липопротеиновой липазы адипоцитов [4].

В проведенных исследованиях показано, что у пациентов с НАЖБП выявляются более высокие титры антител (IgG) к целому ряду кишечных бактерий, в частности, *Escherichia coli* HA116, *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium thermophilum* и *Klebsiella oxytoca* [5].

У больных НАЖБП чаще, чем у здоровых лиц, встречается повышенная проницаемость кишечной стенки, при

этом риск ее формирования увеличивается в 30 раз и более на стадии неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) [6, 7]. Проницаемость кишечного эпителиального барьера тесно связана с уровнем липополисахарид-связывающего белка (LPS-белка), гиперпродукция которого характерна для пациентов с НАЖБП [7]. Кроме того, при развитии НАСГ отмечается увеличение количества грамотрицательных бактерий рода *Bacteroidetes*, являющихся возможными источниками эндотоксина, также регулирующего проницаемость эпителиального барьера кишечника [8].

Экспериментально установлено, что бактерии кишечника участвуют в регуляции обмена веществ, поступающих в организм хозяина в процессе питания [9]. Так, у мышей со стерильным кишечником несмотря на назначение высококалорийной диеты не развивалось ожирение и отсутствовали признаки стеатоза печени [9, 10]. Данный факт объясняется несколькими причинами. Во-первых, хорошо известна способность микробиоты расщеплять полисахариды пищи, следовательно, в условиях отсутствия бактерий последние не перевариваются и не усваиваются организмом хозяина [10]. Во-вторых, под действием бактерий кишечника осуществляется процесс деконъюгации желчных кислот (ЖК), а именно – деконъюгированные ЖК посредством стимуляции ядерных фанерозидных рецепторов X (FXR) запускают процесс отложения триглицеридов в печени [11]. У мышей со стерильным кишечником отмечается избыточное накопление конъюгированной тауро-β-мурихоловой кислоты в просвете кишечника [12]. В-третьих, снижение массы тела у мышей без кишечной микробиоты также может быть ассоциировано с повышенной экспрессией фагоцитарного жирового фактора, который посредством ингибирования липопротеиновой липазы препятствует депонированию жира в адипоцитах, мышцах и кардиомиоцитах [13].

И наконец, у экспериментальных особей со стерильным желудочно-кишечным трактом выявлено высокое содержание холина в сыворотке крови, в то время как доказано, что в организме человека представители *Firmicutes* и *Proteobacteria* (в частности, *Anaerococcus hydalis*, *Clostridium asparagiforme*, *Clostridium hathewayi*, *Clostridium sporogenes*, *Escherichia fergusonii*, *Proteus penneri*, *Providencia rettgeri* и *Edwardsiella tarda*) могут метаболизировать холин до триметиламина [14]. Высокая метаболическая активность данных бактерий может приводить к дефициту холина и, как следствие, фосфатидилхолина в организме хозяина, что, в свою очередь, повышает риск развития стеатоза печени [15]. Триметиламин метаболизируется в печени под действием флавин-монооксигеназы-3 до триметиламин-N-оксида (ТМАО) [16, 17]. Известно, что уровень ТМАО в плазме крови связан с тяжестью НАЖБП [18], а также с повышенным риском формирования сердечно-сосудистых заболеваний [19].

Установлено, что микробиота кишечника высвобождает молекулярно-ассоциированные компоненты, которые по своей биологической сути являются лигандами Toll-like рецепторов (TLR) [20]. В настоящее время доказано, что в патогенезе НАСГ у человека задействованы TLR 2, 4, 9-го типов [21].

Микробиота кишечника и выделяемые ею эндотоксины участвуют в механизме развития инсулинорезистентности посредством передачи TLR-сигналов, в частности, через

взаимодействие между липополисахаридом (ЛПС) и его лигандом TLR4 на поверхности моноцитов, тучных клеток, В-клеток, эпителия кишечника с системой CD14 [22].

ЛПС, которые продуцируются грамотрицательными бактериями кишечника, представляют собой комплекс полисахаридов и липидов и являются активным компонентом эндотоксина. Связываясь с LPS-белком, CD14 и TLR4, ЛПС мигрируют в сосуды кишечника [23]. Прием продуктов с высоким содержанием жиров стимулирует выработку микробиотой ЛПС, которые далее транспортируются хиломикронами [24]. Транслокации ЛПС во внеклеточные ткани способствует уменьшение количества белков жесткой связи (ZO-1 и окклюдина), что приводит к повышению кишечной проницаемости [25].

В процессе связывания ЛПС с комплексом LPS-белок-TLR4 на клетках Купфера запускается внутриклеточный воспалительный каскад, активирующий ядерный фактор транскрипции каппа В (NF-κB) и связанную с ним продукцию провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкина-1 (ИЛ-1) и ИЛ-6 [26]. Данный путь наиболее ярко реализуется у больных НАЖБП на стадии НАСГ, у которых диагностируются самые высокие уровни ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6 и ЛПС в сыворотке крови [27].

TLR4 также экспрессируются на поверхности звездчатых клеток, под воздействием ЛПС последние могут активироваться и продуцировать компоненты внеклеточного матрикса (коллаген, фибрин), реализующие становление фибротического процесса в печени, который прогрессирует на фоне имеющейся эндотоксемии [28, 29].

Однако негативное влияние ЛПС не ограничивается только пределами желудочно-кишечного тракта. «Метаболическая эндотоксемия», вызванная воздействием ЛПС, сопровождается формированием системного воспаления и повышает сердечно-сосудистый риск у пациентов с НАЖБП [30]. Связывание ЛПС с TLR4 вызывает высвобождение провоспалительных молекул, которые индуцируют эндотелиальную дисфункцию, окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), тромбогенез, образование и разрыв атеросклеротической бляшки [31].

Дополнительным фактором влияния кишечной микробиоты кишечника на развитие НАЖБП является синтез бактериями кишечника эндогенного этанола, который способствует морфологическому и функциональному изменению в клетках, составляющих кишечный барьер, что благоприятствует транзиту эндотоксинов в сосуды кишечника [32]. Этанол и продукты его метаболизма (ацетальдегид и ацетат) [33] индуцируют образование звездчатыми клетками и купферовскими клетками активных форм кислорода (АФК) [34], под действием которых увеличивается экспрессия гена *TLR4* [35]. Кроме того, ацетат является субстратом для синтеза жирных кислот, а повышенный уровень свободных жирных кислот и продукция активных форм кислорода, вызванная митохондриальной дисфункцией, приводят к увеличению количества провоспалительных цитокинов и, в конечном итоге, к повреждению печеночной ткани [36].

Дополнительным фактором риска прогрессирования НАЖБП является гиперинсулинемия, приводящая к блокированию митохондриального окисления жирных кислот,

#### Сведения об авторах:

Гаус Ольга Владимировна – к.м.н, ассистент каф. факультетской терапии, профессиональных болезней

#### Контактная информация:

Ахмедов Вадим Адильевич – д.м.н., проф., зав. каф. медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования; тел.: +7(913)662-41-61; e-mail: v\_akhmedov@mail.ru

которые начинают активно накапливаться и затем частично метаболизируются путем перекисидации с последующим синтезом АФК, запускающих перекисное окисление липидов [37]. В результате данного процесса образуется малоновый диальдегид, имеющий более длительный период полураспада, чем АФК, что служит ключевым фактором развития системного окислительного стресса и НАСГ [38].

Недавно проведенные исследования показали, что кишечная микробиота способствует регуляции метаболизма основного внутриклеточного антиоксиданта глутатиона в организме хозяина [39]. Низкие уровни глутатиона могут способствовать формированию окислительного стресса [40]. Существует гипотеза, что глицин, необходимый для синтеза глутатиона, активно потребляется микробиотой в тонкой кишке, в результате чего может создаваться дефицит глутатиона [41]. Данный факт открывает перспективы производства принципиально новых пробиотиков, содержащих глицин и/или увеличивающих его синтез в кишечнике.

В настоящее время пристальное внимание уделяется видовому составу кишечной микробиоты и его влиянию на формирование НАЖБП. Показано, что даже применение обычных пробиотиков (к примеру, бифидобактерий) приводит к значительному уменьшению активности НАЖБП за счет сокращения воздействия на гепатоциты токсичных метаболитов – продуктов жизнедеятельности протеолитических бактерий кишечника, которые индуцируют выработку провоспалительных цитокинов и развитие окислительного стресса в ткани печени [42, 43]. Назначение *Bifidobacterium longum* сопровождается снижением уровня эндотоксина, ограничением зоны гепатоцеллюлярного повреждения и паренхиматозного воспаления при НАСГ [43].

Имеется следующее объяснение способности бифидобактерий улучшать течение НАЖБП, полученное на основе экспериментальных исследований. На фоне приема бифидобактерий происходит увеличение синтеза в ткани печени сиртрулина 1 $\alpha$  (SIRT1 $\alpha$ ), который регулирует экспрессию рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ), и снижает уровень связывания регулятора фактора транскрипции SREBP1c, тем самым предотвращая прогрессирование НАЖБП [44].

Данные, касающиеся применения лактобактерий в терапии НАЖБП, несколько противоречивы. В недавно проведенном исследовании под руководством V. Nobili отмечено увеличение представительства *Lactobacillus* spp. у пациентов с НАЖБП [45]. Это не согласуется с результатами, полученными в эксперименте. В частности, добавление в рацион пробиотика на основе *Lactobacillus johnsonii* мышам, которых кормили продуктами с высоким содержанием жиров, позволяло предотвратить формирование НАЖБП [44]. У экспериментальных животных указанная пробиотическая добавка способствовала снижению уровня ЛПС в сыворотке крови и сокращению количества бактерий семейства *Enterobacteriaceae* в кишечнике. В эксперименте также показано, что введение *Lactobacillus paracasei* при НАСГ может уменьшать проницаемость эпителиального кишечного барьера путем ингибирования провоспалительной реакции купферовских клеток M1 и активации противовоспалительного ответа купферовских клеток M2 [46]. Однако представленные выше результаты сложно сопоставлять с результатами клинических исследований, учитывая специфическую активность лактобактерий у экспериментальных особей, которая не в полной мере соответствует физиологии человека [45].

В опубликованном в 2016 г. проспективном исследовании методом поперечного среза отмечено, что для пациентов

с НАЖБП характерно 20% увеличение представителей *Bacteroidetes* ( $p=0,005$ ) и 24% снижение *Firmicutes* ( $p=0,002$ ), по сравнению со здоровыми лицами из группы контроля [47].

Противоречивые результаты получены относительно представителей, относящихся к *Ruminococcus* и *Roseburia*. В одних исследованиях сообщается о незначительном уменьшении численности *Ruminococcus* у пациентов с НАЖБП [48], в других – увеличение [49].

Детальное изучение роли кишечной микробиоты в развитии НАЖБП расширяет терапевтические возможности у данной когорты пациентов. Весьма перспективным и рациональным является использование пробиотиков, содержащих *Parabacteroides*, *Prevotella* и *Oscillibacter* [50]. Известно, что эти микробные представители продуцируют противовоспалительные метаболиты, такие как короткоцепочечные жирные кислоты [51], служащие важными источниками питания для энтеро- и колоноцитов [52]. Более того, *Oscillibacter* и *Parabacteroides* способствуют дифференцировке Т-лимфоцитов, продуцирующих противовоспалительный цитокин – ИЛ-10 [53]. Применение комплексного пробиотического препарата у мышей с гепатоцеллюлярной карциномой сопровождалось снижением уровня провоспалительных цитокинов и замедлением прогрессирования патологического процесса в печени [54].

В последние годы появились сведения о том, что назначение некоторых пероральных сахароснижающих препаратов может приводить к изменению качественного и количественного состава кишечной микробиоты. Так, у пациентов, получающих метформин, выявлено увеличение численности *Akkermansia muciniphila*, при этом у данной когорты больных отмечалось улучшение толерантности к глюкозе и снижение системного воспаления [55]. Кроме того, назначение пребиотика олигофруктозы также приводило к улучшению метаболических показателей за счет расширения представительства *Akkermansia muciniphila* [56]. Таким образом, *Akkermansia muciniphila* является многообещающим «инструментом», который можно будет использовать в лечении пациентов с нарушениями обмена веществ.

Все большее значение в механизмах формирования и прогрессирования НАЖБП отводится короткоцепочечным жирным кислотам (КЦЖК). Известно, что диета в странах Запада, как правило, содержит большое количество углеводов. По оценкам исследователей, ежедневно толстой кишки среднестатистического представителя западной цивилизации достигают от 20 до 60 г углеводов, где они подвергаются ферментации сахаролитическими популяциями микроорганизмов, в результате чего последние начинают продуцироваться КЦЖК – ацетат, пропионат и бутират [57]. КЦЖК играют важную роль в поддержании массы тела и кишечного гомеостаза [58].

Первое предположение о связи НАЖБП и КЦЖК сделано в 2006 г., после проведения экспериментального исследования, которое показало, что в слепой кишке мышей с повышенной массой тела содержится большое количество КЦЖК [59]. Аналогичные результаты получены и на популяции людей с ожирением, при этом концентрация пропионата находилась в прямой корреляционной связи высокой силы с показателем ИМТ [51].

При попытке объяснения патогенетической связи НАЖБП и КЦЖК установлено, что последние связывают рецепторы, напрямую связанные с G-белком, – GPR41 (FFAR3), GPR43 (FFAR2) и GPR109A, которые расположены на поверхности эпителиальных клеток кишечника, адипоцитов, гепатоцитов и бета-клеток поджелудочной железы. У экспериментальных мышей, не имеющих рецепторов GPR43 и получающих высококалорийное питание,

отмечаются интенсивный набор веса, признаки НАЖБП и формирование инсулинорезистентности, в то время как избыточная экспрессия GPR43 жировой ткани, напротив, препятствует приросту массы тела и развитию стеатоза печени в ответ на высококалорийное питание [60]. Микробиота кишечника – необходимый для нормального функционирования рецепторов GPR43 компонент, скорее всего, из-за синтеза бактериями КЦЖК, которые являются агонистами GPR43 [60]. Взаимодействие рецепторов GPR43 и КЦЖК играет центральную роль в подавлении воспалительных реакций в экспериментальных моделях колита, артрита и бронхиальной астмы [61].

Кроме того, посредством взаимодействия рецепторов GPR43 и КЦЖК в кишечнике осуществляется регуляция уровня проницаемости кишечного эпителиального барьера для продуктов микробного метаболизма и, следовательно, данная связь потенциально может препятствовать повреждению печени [61]. Вместе с тем на сегодняшний день роль GPR43 как ингибитора воспалительных реакций при НАЖБП в клинических исследованиях пока не доказана.

Определенное значение в механизмах формирования НАЖБП отводится и ЖК. Как известно, под действием ферментов кишечных бактерий первичные ЖК превращаются в конъюгированные, которые необходимы для поглощения пищевых жиров через образование мицелл и облегчения процесса пищеварения. В экспериментальном исследовании у мышей без кишечной микробиоты отмечались более низкие концентрации конъюгированных ЖК, что подтвердило центральную роль бактерий кишечника в регуляции состава ЖК, их конъюгации и энтерогепатической циркуляции [62].

ЖК связываются с FXR, также известным как NR1H4, который является транскрипционным фактором, контролирующим эндогенный синтез и высвобождение ЖК, а также другие метаболические функции посредством направленного изменения экспрессии транскрипционного гена [63]. В кишечнике FXR связывает ЖК, приводя к активации таргетного гена – фактора роста фибробластов 15 (FGF15). В свою очередь, FGF15 препятствует экспрессии 7- $\alpha$ -гидроксилазы холестерина в печени (Cyp7a1), поддерживая ферментное соотношение в биосинтезе ЖК [12]. Экспериментально показано, что ожирение и инсулинорезистентность у мышей сопровождаются снижением видового разнообразия микробиоты кишечника, увеличением экспрессии FXR и FGF15 в подвздошной кишке, а также уменьшением Cyp7a1 в печени [64].

В печени ЖК непосредственно связываются с FXR. Связанная с FXR ЖК оказывает благоприятное воздействие на ткань печени [65], улучшая метаболизм глюкозы и холестерина в ней, уменьшая накопление жира в гепатоцитах [66]. В исследовании FLINT назначение обетихоловой кислоты – агониста FXR сопровождалось снижением активности НАЖБП на всех стадиях заболевания, включая

фиброз [67]. Таким образом, активация печеночного FXR представляет собой перспективное терапевтическое направление в лечении пациентов с НАЖБП [68].

Активация FXR оказывает благоприятное влияние на поддержание липидного гомеостаза, что подтверждено в экспериментальном исследовании, в ходе которого у мышей с избыточной массой тела и НАЖБП, получающих лечение агонистами FXR, отмечалось значительное снижение выраженности стеатоза печени, а также нормализация уровней триглицеридов и холестерина в плазме крови [69]. Данный положительный эффект на показатели липидного профиля может быть частично объяснен индукцией FXR печеночных генов, участвующих в синтезе липопротеинов, – *HDL Scrab1*, *VLDL*, *ApoCII* и ко-фактора липопротеиновой липазы. FXR также способствует уменьшению экспрессии печеночного SREBP-1c – фактора транскрипции, необходимого для синтеза жирных кислот и триглицеридов [66]. Основным местом активации FXR считается подвздошная кишка, хотя высказываются предположения о локализации FXR и в других тканях, в частности, печени, почках, жировой ткани [70].

В еще двух недавно проведенных исследованиях на мышах, получавших высококалорийное питание, оценивалась эффективность перорального синтетического агониста FXR, который плохо всасывается в системный кровоток и приводит к ограниченной кишечной активации FXR [71, 72]. В ходе этих исследований показано, что у экспериментальных мышей на фоне данной терапии отмечались снижение экспрессии генов, участвующих в печеночном липогенезе, и низкие уровни показателей церамидов, а также отсутствовали признаки стеатоза печени [71, 72]. Указанные результаты позволяют предположить, что подавление активации FXR в кишечнике может быть использовано в качестве патогенетической терапии НАЖБП с целью уменьшения выраженности стеатоза печени и подавления печеночного липогенеза.

На сегодняшний день накоплено огромное количество работ, подтверждающих участие кишечной микробиоты в метаболизме ЖК, которые играют важную роль в развитии ожирения и НАЖБП. В недавно опубликованном исследовании, проведенном в Японии, установлено, что сокращение пула вторичных ЖК у пациентов с НАСГ ассоциируется со снижением количества *Bacteroidetes* и *Clostridium leptum* в кале [73].

Таким образом, изменения качественного и количественного состава бактерий кишечника имеют важное значение в развитии метаболических нарушений. Накопленные к настоящему моменту данные расширяют наше понимание о роли кишечной микробиоты в патогенезе НАЖБП и открывают перспективы для использования новых пробиотиков, пероральных синтетических агонистов FXR с целью профилактики и лечения НАЖБП.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2017;37(Suppl. 1):81-4. doi: 10.1111/liv.13299
2. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis.* 2010;28(1):155-61. doi: 10.1159/000282080
3. Zak-Golab A, Olszanecka-Glinianowicz M, Kocelak P, Chudek J. The role of gut microbiota in the pathogenesis of obesity. *Post Hig Med Dosw Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2014;68:84-90. doi: 10.5604/17322693.1086419
4. Balmer ML, Slack E, de Gottardi A, Lawson MA, Hapfelmeier S, Miele L, Grieco A, van Vlierberghe H, Fahrner R, Patuto N, Bernsmeier C, Ronchi F, Wyss M, Stroka D, Dickgreber N, Heim MH, McCoy KD, Macpherson AJ. The liver may act as a firewall mediating mutualism between the host and its gut commensal microbiota. *Sci Transl Med.* 2014;6(237):237-66. doi: 10.1126/scitranslmed.3008618
5. Luther J, Garber JJ, Khalili H, Dave M, Bale SS, Jindal R, Motola DL, Luther S, Bohr S, Jeoung SW, Deshpande V, Singh G, Turner JR, Yarmush ML, Chung RT, Patel S. Hepatic Injury in Nonalcoholic Steato-

- hepatitis Contributes to Altered Intestinal Permeability. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2015;1(2):222-32. doi: 10.1016/j.jcmgh.2015.01.001
6. Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, Mascianà R, Forgione A, Gabrieli ML, Perotti G, Vecchio FM, Rapaccini G, Gasbarrini G, Day CP, Grieco A. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009;49(6):1877-87. doi: 10.1002/hep.22848
  7. Wong VW, Wong GL, Chan HY, Yeung DK, Chan RS, Chim AM, Chan CK, Tse YK, Woo J, Chu WC, Chan HL. Bacterial endotoxin and non-alcoholic fatty liver disease in the general population: a prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(6):731-40. doi: 10.1111/apt.13327
  8. Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F, Guy CD, Seed PC, Rawls JF, David LA, Hunault G, Oberti F, Calès P, Diehl AM. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*. 2016;63(3):764-75. doi: 10.1002/hep.28356
  9. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(44):15718-23. doi: 10.1073/pnas.0407076101
  10. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Jan 16;104(3):979-84. doi: 10.1073/pnas.0605374104
  11. Jiang C, Xie C, Li F, Zhang L, Nichols RG, Krausz KW, Cai J, Qi Y, Fang ZZ, Takahashi S, Tanaka N, Desai D, Amin SG, Albert I, Patterson AD, Gonzalez FJ. Intestinal farnesoid X receptor signaling promotes nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2015;125(1):386-402. doi: 10.1172/JCI76738
  12. Sayin SI, Wahlström A, Felin J, Jäntti S, Marschall HU, Bamberg K, Angelin B, Hyötyläinen T, Orešič M, Bäckhed F. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. *Cell Metab*. 2013;17(2):225-35. doi: 10.1016/j.cmet.2013.01.003
  13. Kersten S, Mandart S, Tan NS, Escher P, Metzger D, Chambon P, Gonzalez FJ, Desvergne B, Wahli W. Characterization of the fasting-induced adipose factor FIAF, a novel peroxisome proliferator-activated receptor target gene. *J Biol Chem*. 2000;275(37):28488-93. doi: 10.1074/jbc.M004029200
  14. Romano KA, Vivas EI, Amador-Noguez D, Rey FE. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide. *MBio*. 2015;6(2):e02481. doi: 10.1128/mBio.02481-14
  15. Dumas ME, Barton RH, Toye A, Cloarec O, Blancher C, Rothwell A, Fearnside J, Tatoud R, Blanc V, Lindon JC, Mitchell SC, Holmes E, McCarthy MI, Scott J, Gauguier D, Nicholson JK. Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(33):12511-6. doi: 10.1073/pnas.0601056103
  16. Bennett BJ, de Aguiar Vallim TQ, Wang Z, Shih DM, Meng Y, Gregory J, Allayee H, Lee R, Graham M, Crooke R, Edwards PA, Hazen SL, Lusis AJ. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. *Cell Metab*. 2013 Jan 8;17(1):49-60. doi: 10.1016/j.cmet.2012.12.011
  17. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, Britt EB, Fu X, Wu Y, Li L, Smith JD, DiDonato JA, Chen J, Li H, Wu GD, Lewis JD, Warrier M, Brown JM, Krauss RM, Tang WH, Bushman FD, Lusis AJ, Hazen SL. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013;19(5):576-85. doi: 10.1038/nm.3145
  18. Chen YM, Liu Y, Zhou RF, Chen XL, Wang C, Tan XY, Wang LJ, Zheng RD, Zhang HW, Ling WH, Zhu HL. Associations of gut-flora-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide, betaine and choline with non-alcoholic fatty liver disease in adults. *Sci Rep*. 2016;6:19076. doi: 10.1038/srep19076
  19. Tang WH, Hazen SL. Microbiome, trimethylamine N-oxide, and cardiometabolic disease. *Transl Res*. 2017;179:108-15. doi: 10.1016/j.trsl.2016.07.007
  20. Takaki A, Kawai D, Yamamoto K. Multiple hits, including oxidative stress, as pathogenesis and treatment target in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Int J Mol Sci*. 2013;14(10):20704-28. doi: 10.3390/ijms141020704
  21. Valentini M, Piermattei A, Di Sante G, Migliara G, Delogo G, Ria F. Immunomodulation by gut microbiota: role of Toll-like receptor expressed by T cells. *J Immunol Res*. 2014;2014:586939. doi: 10.1155/2014/586939
  22. Kim JJ, Sears DD. TLR4 and Insulin Resistance. *Gastroenterol Res Pract*. 2010;2010:212563. doi: 10.1155/2010/212563
  23. Neal MD, Leaphart C, Levy R, Prince J, Billiar TR, Watkins S, Li J, Cetin S, Ford H, Schreiber A, Hackam DJ. Enterocyte TLR4 mediates phagocytosis and translocation of bacteria across the intestinal barrier. *J Immunol*. 2006;176(5):3070-9.
  24. Wang Y, Ghoshal S, Ward M, de Villiers W, Woodward J, Eckhardt E. Chylomicrons promote intestinal absorption and systemic dissemination of dietary antigen (ovalbumin) in mice. *PLoS One*. 2009;4(12):e8442. doi: 10.1371/journal.pone.0008442
  25. Brun P, Castagliuolo I, Di Leo V, Buda A, Pinzani M, Palù G, Martines D. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007;292(2):G518-525.
  26. Beutler B, Hoebe K, Du X, Ulevitch RJ. How we detect microbes and respond to them: the Toll-like receptors and their transducers. *J Leukoc Biol*. 2003;74(4):479-85. doi: 10.1189/jlb.0203082
  27. Ruiz AG, Casafont F, Crespo J, Cayón A, Mayorga M, Estebanez A, Fernandez-Escalante JC, Pons-Romero F. Lipopolysaccharide-binding protein plasma levels and liver TNF-alpha gene expression in obese patients: evidence for the potential role of endotoxin in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Obes Surg*. 2007;17(10):1374-80. doi: 10.1007/s11695-007-9243-7
  28. Brun P, Castagliuolo I, Pinzani M, Palù G, Martines D. Exposure to bacterial cell wall products triggers an inflammatory phenotype in hepatic stellate cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005;289(3):G571-8. doi: 10.1152/ajpgi.00537.2004
  29. Paik YH, Schwabe RF, Bataller R, Russo MP, Jobin C, Brenner DA. Toll-like receptor mediates inflammatory signaling by bacterial lipopolysaccharide in human hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2003;37(5):1043-55. doi: 10.1053/jhep.2003.50182
  30. Arroyo-Espiguero R, Avanzas P, Jeffery S, Kaski JC. CD14 and toll-like receptor 4: a link between infection and acute coronary events? *Heart*. 2004;90(9):983-8. doi: 10.1136/hrt.2002.001297
  31. Curtiss LK, Tobias PS. Emerging role of Toll-like receptors in atherosclerosis. *J Lipid Res*. 2009;50 Suppl:340-5. doi: 10.1194/jlr.R800056-JLR200
  32. Purohit V, Bode JC, Bode C, Brenner DA, Choudhry MA, Hamilton JF, Kang YJ, Keshavarzian A, Rao R, Sartor RB, Swanson C, Turner JR. Alcohol, intestinal bacterial growth, intestinal permeability to endotoxin, and medical consequences: summary of a symposium. *Alcohol*. 2008;42(5):349-61. doi: 10.1016/j.alcohol.2008.03.131
  33. Setshedi M, Wands JR, Monte SM. Acetaldehyde adducts in alcoholic liver disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2010;3(3):178-85. doi: 10.4161/oxim.3.3.12288
  34. Su GL. Lipopolysaccharides in liver injury: molecular mechanisms of Kupffer cell activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002;283(2):G256-265. doi: 10.1152/ajpgi.00550.2001
  35. Gustot T, Lemmers A, Moreno C, Nagy N, Quertinmont E, Nicaise C, Franchimont D, Louis H, Devière J, Le Moine O. Differential liver sensitization to Toll-like receptor pathways in mice with alcoholic fatty liver. *Hepatology*. 2006;43(5):989-1000. doi: 10.1002/hep.21138
  36. Nassir F, Ibdah JA. Role of mitochondria in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2014;15(5):8713-42. doi: 10.3390/ijms15058713
  37. Fritz R, Bol J, Hebling U, Angermüller S, Völkl A, Fahimi HD, Mueller S. Compartment-dependent management of H(2)O(2) by peroxisomes. *Free Radic Biol Med*. 2007;42(7):1119-29. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.01.014
  38. Rolo AP, Teodoro JS, Palmeira CM. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Free Radic Biol Med*. 2012;52(1):59-69. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.003
  39. Mardinoglu A, Shoaie S, Bergental M, Ghaffari P, Zhang C, Larsson E, Bäckhed F, Nielsen J. The gut microbiota modulates host amino acid and glutathione metabolism in mice. *Mol Syst Biol*. 2015;11(10):834. doi: 10.15252/msb.20156487
  40. Morgan B, Ezeriza D, Amoako TN, Riemer J, Seedorf M, Dick TP. Multiple glutathione removal pathways mediate cytosolic redox homeostasis. *Nat Chem Biol*. 2013;9(2):119-25. doi: 10.1038/nchembio.1142

41. Davila AM, Blachier F, Gotteland M, Andriamihaja M, Benetti PH, Sanz Y, Tomé D. Intestinal luminal nitrogen metabolism: role of the gut microbiota and consequences for the host. *Pharmacol Res*. 2013;68(1):95-107. doi: 10.1016/j.phrs.2012.11.005
42. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA; NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology*. 2011;53(3):810-20. doi: 10.1002/hep.24127
43. Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, Giordano M, Chisari G, Acquaviva R, Mastrojeni S, Malaguarnera G, Mistretta A, Li Volti G, Galvano F. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci*. 2012;57(2):545-53. doi: 10.1007/s10620-011-1887-4
44. Ren T, Huang C, Cheng M. Dietary blueberry and bifidobacteria attenuate nonalcoholic fatty liver disease in rats by affecting SIRT1-mediated signaling pathway. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:469059. doi: 10.1155/2014/469059
45. Nobili V, Putignani L, Mosca A, Chierico FD, Vernocchi P, Alisi A, Stronati L, Cucchiara S, Toscano M, Drago L. Bifidobacteria and lactobacilli in the gut microbiome of children with non-alcoholic fatty liverdisease: which strains act as health players? *Arch Med Sci*. 2018;14(1):81-7. doi: 10.5114/aoms.2016.62150
46. Sohn W, Jun DW, Lee KN, Lee HL, Lee OY, Choi HS, Yoon BC. Lactobacillus paracasei Induces M2-Dominant Kupffer Cell Polarization in a Mouse Model of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Dig Dis Sci*. 2015;60(11):3340-50. doi: 10.1007/s10620-015-3770-1
47. Wang B, Jiang X, Cao M, Ge J, Bao Q, Tang L, Chen Y, Li L. Altered Fecal Microbiota Correlates with Liver Biochemistry in Nonobese Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Sci Rep*. 2016;6:32002. doi: 10.1038/srep32002
48. Raman M, Ahmed I, Gillevet PM, Probert CS, Ratcliffe NM, Smith S, Greenwood R, Sikaroodi M, Lam V, Crotty P, Bailey J, Myers RP, Rioux KP. Fecal microbiome and volatile organic compound metabolome in obese humans with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(7):868-75. doi: 10.1016/j.cgh.2013.02.015
49. Del Chierico F, Nobili V, Vernocchi P, Russo A, Stefanis C, Gnani D, Furlanello C, Zandonà A, Paci P, Capuani G, Dallapiccola B, Miccheli A, Alisi A, Putignani L. Gut microbiota profiling of pediatric nonalcoholic fatty liver disease and obese patients unveiled by an integrated meta-omics-based approach. *Hepatology*. 2017;65(2):451-64. doi: 10.1002/hep.28572
50. Ohland CL, Macnaughton WK. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;298(6):807-19. doi: 10.1152/ajpgi.00243.2009
51. Schwartz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, Hardt PD. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(1):190-5. doi: 10.1038/oby.2009.167
52. Elshaghabee FM, Bockelmann W, Meske D, de Vrese M, Walte HG, Schrezenmeir J, Heller KJ. Ethanol Production by Selected Intestinal Microorganisms and Lactic Acid Bacteria Growing under Different Nutritional Conditions. *Front Microbiol*. 2016;7:47. doi: 10.3389/fmicb.2016.00047
53. Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikly S, van der Veecken J, de Roos P, Liu H, Cross JR, Pfeffer K, Coffey PJ, Rudensky AY. Microbiota-derived metabolites promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*. 2013;504(7480):451-5. doi: 10.1038/nature12726
54. Li J, Sung CY, Lee N, Ni Y, Pihlajamäki J, Panagiotou G, El-Nezami H. Probiotics modulated gut microbiota suppresses hepatocellular carcinoma growth in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(9):1306-15. doi: 10.1073/pnas.1518189113
55. Shin NR, Lee JC, Lee HY, Kim MS, Whon TW, Lee MS, Bae JW. An increase in the Akkermansia spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut*. 2014;63(5):727-35. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303839
56. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, Giot Y, Derrien M, Muccioli GG, Delzenne NM, de Vos WM, Cani PD. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(22):9066-71. doi: 10.1073/pnas.1219451110
57. Bach Knudsen KE. Microbial degradation of whole-grain complex carbohydrates and impact on short-chain fatty acids and health. *Adv Nutr*. 2015;6(2):206-13. doi: 10.3945/an.114.007450
58. Den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res*. 2013;54(9):2325-40. doi: 10.1194/jlr.R036012
59. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-31. doi: 10.1038/nature05414
60. Kimura I, Ozawa K, Inoue D, Imamura T, Kimura K, Maeda T, Terasawa K, Kashiwara D, Hirano K, Tani T, Takahashi T, Miyauchi S, Shioi G, Inoue H, Tsujimoto G. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun*. 2013;4:1829. doi: 10.1038/ncomms2852
61. Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, Kranich J, Sierro F, Yu D, Schilter HC, Rolph MS, Mackay F, Artis D, Xavier RJ, Teixeira MM, Mackay CR. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature*. 2009;461(7268):1282-6. doi: 10.1038/nature08530
62. Claus SP, Tsang TM, Wang Y, Cloarec O, Skordi E, Martin FP, Rezzi S, Ross A, Kochhar S, Holmes E, Nicholson JK. Systemic multi-compartmental effects of the gut microbiome on mouse metabolic phenotypes. *Mol Syst Biol*. 2008;4:219. doi: 10.1038/msb.2008.56
63. Yuan L, Bambha K. Bile acid receptors and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2015;7(28):2811-8. doi: 10.4254/wjh.v7.i28.2811
64. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, Griffin NW, Lombard V, Henrissat B, Bain JR, Muehlbauer MJ, Ilkayeva O, Semenkovich CF, Funai K, Hayashi DK, Lyle BJ, Martini MC, Ursell LB, Clemente JC, van Treuren W, Walters WA, Knight R, Newgard CB, Heath AC, Gordon JI. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*. 2013;341(6150):1241214. doi: 10.1126/science.1241214
65. Huang W, Ma K, Zhang J, Qatanani M, Cuvillier J, Liu J, Dong B, Huang X, Moore DD. Nuclear receptor-dependent bile acid signaling is required for normal liver regeneration. *Science*. 2006;312(5771):233-6. doi: 10.1126/science.1121435
66. De Aguiar Vallim TQ, Tarling EJ, Edwards PA. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism. *Cell Metab*. 2013;17(5):657-69. doi: 10.1016/j.cmet.2013.03.013
67. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, van Natta ML, Abdelmalek MF, Chalasani N, Dasarthy S, Diehl AM, Hameed B, Kowdley KV, McCullough A, Terrault N, Clark JM, Tonascia J, Brunt EM, Kleiner DE, Doo E; NASH Clinical Research Network. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9972):956-65. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4
68. Cariou B. The farnesoid X receptor (FXR) as a new target in non-alcoholic steatohepatitis. *Diabetes Metab*. 2008;34(6 Pt 2):685-91. doi: 10.1016/S1262-3636(08)74605-6
69. Watanabe M, Horai Y, Houten SM, Morimoto K, Sugizaki T, Arita E, Matakai C, Sato H, Tanigawara Y, Schoonjans K, Itoh H, Auwerx J. Lowering bile acid pool size with a synthetic farnesoid X receptor (FXR) agonist induces obesity and diabetes through reduced energy expenditure. *J Biol Chem*. 2011;286(30):26913-20. doi: 10.1074/jbc.M111.248203
70. Houten SM, Volle DH, Cummins CL, Mangelsdorf DJ, Auwerx J. In vivo imaging of farnesoid X receptor activity reveals the ileum as the primary bile acid signaling tissue. *Mol Endocrinol*. 2007;21(6):1312-23. doi: 10.1210/me.2007-0113
71. Jiang C, Xie C, Lv Y, Li J, Krausz KW, Shi J, Brocker CN, Desai D, Amin SG, Bisson WH, Liu Y, Gavrilova O, Patterson AD, Gonzalez FJ. Intestine-selective farnesoid X receptor inhibition improves obesity-related metabolic dysfunction. *Nat Commun*. 2015 Dec 15;6:10166. doi: 10.1038/ncomms10166
72. Fang S, Suh JM, Reilly SM, Yu E, Osborn O, Lackey D, Yoshihara E, Perino A, Jacinto S, Lukasheva Y, Atkins AR, Khvat A, Schnabl B, Yu RT, Brenner DA, Coulter S, Liddle C, Schoonjans K, Olefsky JM, Saltiel AR, Downes M, Evans RM. Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance. *Nat Med*. 2015;21(2):159-65. doi: 10.1038/nm.3760
73. Mouzaki M, Wang AY, Bandsma R, Comelli EM, Arendt BM, Zhang L, Fung S, Fischer SE, McGilvray IG, Allard JP. Bile Acids and Dysbiosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS One*. 2016;11(5):e0151829. doi: 10.1371/journal.pone.0151829

Поступила 26.03.2018