

Особенности нарушения кишечной микробиоты в развитии метаболических нарушений при неалкогольной жировой болезни печени

М.А. Ливзан, Т.С. Кролевец, С.И. Мозговой, Н.А. Николаев, А.В. Нелидова

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

Аннотация

В обзоре рассмотрена кишечная проницаемость с позиций мукозального барьера – единой структурно-функциональной единицы, включающей пристеночный слой слизи, индигенную микробиоту и эпителий слизистой оболочки. Представлены данные о том, что нарушения микробиоты, состава кишечной слизи, эпителиоцитов и белков плотных контактов приводят к различным метаболическим сдвигам. Таким образом формируются сложные патогенетические взаимодействия между интестинальным мукозальным барьером, метаболическими нарушениями, такими как неалкогольная жировая болезнь печени, и сердечно-сосудистыми заболеваниями, комплексное изучение и модификация которых позволит проводить персонализированную терапию и профилактику данных заболеваний.

Ключевые слова: интестинальный мукозальный барьер, метаболический континуум, сердечно-сосудистые риски

Для цитирования: Ливзан М.А., Кролевец Т.С., Мозговой С.И. и др. Особенности нарушения кишечной микробиоты в развитии метаболических нарушений при неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (2): 222–227. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200614

Features of intestinal microbiota disorders in the development of metabolic disorders in non-alcoholic fatty liver disease

M.A. Livzan, T.S. Krolevets, S.I. Mozgovoy, N.A. Nikolaev, A.V. Nelidova

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

We discussed about the term “intestinal permeability” like as the mucosal barrier – a single structural and functional conception that includes the layer of mucus, the indigenous microbiota and the epithelium of the mucosa in this publication. Information was presented about the role of the microbiota, the composition of intestinal mucus, epithelial cells and proteins of tight junctions which lead to various metabolic diseases. The complex pathogenetic interactions are formed between the intestinal mucosal barrier, metabolic disorders such as non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases. The complex researches and modification of this interactions will allow to create personalized approaches and to prevent of these diseases.

Keywords: intestinal mucosal barrier, metabolic continuum, cardiovascular risks

For citation: Livzan M.A., Krolevets T.S., Mozgovoy S.I., et al. Features of intestinal microbiota disorders in the development of metabolic disorders in non-alcoholic fatty liver disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021; 93 (2): 222–227. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200614

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССС – сердечно-сосудистая система

ТМАО – триметиламин-N-оксид
ТJ – плотный контакт
TLRs – toll-подобные рецепторы

Болезни сердечно-сосудистой системы (ССС) сегодня занимают лидирующую позицию среди причин смертности взрослого населения России, снижая потенциал здоровья нации, а также приводят к прямым и косвенным финансовым потерям. Важнейшей задачей становятся персонализация факторов риска и их модификация для предотвращения формирования сердечно-сосудистых осложнений – переход от стандартизированной медицины к медицине превентивной, поиск новых мишеней для разработки эффективной профилактики и таргетной терапии. Рассмотрение традиционных факторов риска невозможно без учета процессов, влияющих на силу их воздействия в отношении патологии ССС. Последнее десятилетие внимание российских и зарубежных исследователей уделяется оценке состояния микробиоты пищеварительного тракта при ожи-

рении, сахарном диабете 2-го типа и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и артериальной гипертензии, т.е. при той патологии, которая ассоциирована с наиболее высоким риском не только заболеваемости, но и прежде всего смертности от крупных сердечно-сосудистых событий. В недавнем исследовании А. Fialho и соавт. продемонстрировано, что наличие избыточного бактериального роста в тонкой кишке может служить независимым фактором риска развития ишемической болезни сердца [1]. Вместе с тем изучение вклада микробиоты и нарушения кишечной проницаемости наиболее целесообразно оценивать во взаимосвязи с вовлечением гепатоцитов и висцеральной жировой ткани с изменением синтеза адипокинов. Современные возможности обработки и анализа данных позволяют количественно выразить влияние и взаимодействие не-

скольких факторов для создания наиболее эффективной, превентивной модели курации пациентов. Выяснение изменений кишечной микробиоты во взаимосвязи с состоянием эпителиоцитов слизистой оболочки кишечника, установление ассоциативных связей состояния интестинального мукозального барьера и синтеза адипокинов, наличия и формы НАЖБП, течения ишемической болезни сердца следует признать одними из наиболее перспективных направлений в оценке факторов риска крупных кардиоваскулярных событий.

Компоненты интестинального мукозального барьера и их участие в развитии НАЖБП и сердечно-сосудистых заболеваний

Фокус исследователей и клиницистов на функциональной состоятельности эпителия слизистой оболочки кишки обусловлен участием повышенной кишечной проницаемости в патогенезе заболеваний как пищеварительного тракта, так и внекишечных. По мере накопления данных становится очевидным, что рассмотрение лишь эпителиальной проницаемости в отрыве от состояния микробиоты ущербно. С нашей точки зрения, наиболее рационально рассмотрение кишечной проницаемости с позиций мукозального барьера – единой структурно-функциональной единицы, включающей пристеночный слой слизи, индигенную микробиоту и эпителий слизистой оболочки.

В отдельных научных исследованиях более подробно описаны составляющие кишечного барьера. Одни исследователи более подробно изучали слой эпителиальных клеток, который образует основной физический барьер между просветом кишечника и слизистой оболочкой. Парацеллюлярное пространство закрыто плотными соединениями (плотные контакты – tight junctions, TJ), которые регулируют поток ионов воды и малых молекул [2–4]. Под комплексом белков TJ находятся белки, образующие адгезивный комплекс (adherence junctions – AJ), которые, в свою очередь, играют важную роль в межклеточном сигнальном взаимодействии и эпителиальной реституции, а также десмосомы, поддерживающие эпителиальную стабильность. Комплекс белков TJ представлен внутримембранными белками, окклюдинами и различными представителями семьи клаудинов в зависимости от типа ткани и расположения по отношению к парацеллюлярному пространству. Окклюдин, клаудины и трицеллюлин связывают соседние клетки с активным цитоскелетом через цитоплазматические протеины, такие как зонулины (*Zonula occludens*). *Zonula* (ZO-1,

ZO-2 и ZO-3) играет роль внутриклеточных плотных соединений белков, окклюдин и адгезивные белки играют регулируемую роль, клаудины – трансмембранные белки, в основном отвечающие за барьерную функцию кишечника и представляющие собой семейство белков из 24 представителей. Таким образом, состояние белков TJ можно использовать как маркер потери целостности парацеллюлярного барьера. Кроме того, изменение экспрессии белковых компонентов TJ оказывает регуляторное воздействие на состояние кишечного барьера путем влияния на работу глюконоподобного пептида-2, регулируя поступление глюкозы, работу киназы миозина легких цепей (*myosin light chain kinase* – MLCK), которая путем фосфорилирования миозина способна обеспечивать адекватную проницаемость кишечного барьера, работу нейротрансмиттеров и выработку цитокинов, отвечающих за локальный и системный воспалительный ответ [5, 6].

Другие работы посвящены изучению слоя пристеночной слизи, которая является не менее важным компонентом для нормального функционирования кишечного барьера. Слизь может служить местом для связывания бактерий, их жизнедеятельности и размножения. Бокаловидные клетки выделяют муцин, который гликозилирован и полимеризуется в огромную сетчатую структуру. Муцин 2 является основным компонентом секретируемого муцина в толстой и тонкой кишке и играет ключевую роль в поддержании микробов на расстоянии от эпителиальной поверхности [7].

И, конечно, большое внимание отводится изучению микробиоты. Кишечный тракт содержит наибольшее бактериальное сообщество, достигающее плотности около 10^{12} бактерий на грамм в просвете дистальной части толстой кишки. У каждого человека содержится до нескольких сотен видов кишечных бактерий, большинство которых относится к одному из двух доминирующих типов – *Bacteroidetes* и *Firmicutes* [8–10]. Преобладающие виды в микробиоте со своим экологическим составом известны как энтеротипы [11]. Микробное разнообразие в кишечнике человека зависит от возраста, способа родоразрешения, этнических особенностей, проживания и типа питания и даже от частоты и регулярности физических нагрузок [12]. Микробиота кишечника считается симбионтом по своей природе. Она участвует в различных процессах, включая расщепление и усвоение питательных веществ, производство витаминов и гормонов. Микробиота кишечника оказывает влияние на физиологическое состояние печени путем всасывания ее метаболитов через порталный кровоток и поступление их в системный кровоток. Полноценное функционирование индигенной микробиоты через взаимодействие с сигнальными молекулами – toll-подобными рецепторами (TLRs) – позволяет реализовать первую линию защиты и предотвратить всасывание кишечных антигенов [13].

Сравнительно недавно появилось такое понятие, как «синдром повышенной проницаемости кишечника», и на сегодняшний день до конца не установлено понимание ведущих механизмов данного синдрома. Одни авторы в большей степени склонны делать акцент на белках TJ,

Сведения об авторах:

Ливзан Мария Анатольевна – д.м.н., проф., зав. каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор. ORCID: 0000-0002-6581-7017

Мозговой Сергей Игоревич – д.м.н., доц., проф. каф. патологической анатомии. ORCID: 0000-0001-7200-7082

Николаев Николай Анатольевич – д.м.н., доц. каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии. ORCID: 0000-0002-3758-4930

Нелидова Анастасия Владимировна – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней. ORCID: 0000-0003-0149-6119

Контактная информация:

Кролевец Татьяна Сергеевна – к.м.н., доц. каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии. Тел.: +7(913)156-04-14; e-mail: mts-8-90@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7452-7230

другие – на составе кишечной микробиоты и состоянии эпителиоцитов [14].

В научных работах, посвященных данной проблеме, изучается роль состояния кишечного барьера в развитии различных заболеваний – от функциональных расстройств до онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта. Несмотря на большое количество разрозненной информации по данной проблеме, нам не хватает фундаментального подхода к пониманию, что такое интестинальный мукозальный барьер в норме. Важно понять и договориться, что представляет из себя интестинальный мукозальный барьер. Поэтому необходимо систематизировать имеющиеся данные и описать интестинальный мукозальный барьер как структурно-функциональную единицу.

Нарушения микробиоты, состава кишечной слизи, эпителиоцитов и белков TJ приводят к различным метаболическим нарушениям, в результате которых развиваются ожирение, сахарный диабет 2-го типа, нарушения липидного обмена.

В экспериментальных исследованиях на мышах с ожирением, вызванным избыточным питанием, демонстрируют изменение нормального соотношения белков клаудинов в тонкой и толстой кишке и их экспрессии, ассоциированное с изменением кишечной проницаемости, а следом – и с изменением уровня ионов натрия, кальция в сыворотке крови, нарушением циркуляции желчных кислот, что может предполагать развитие сердечно-сосудистых заболеваний – ССЗ (артериальная гипертензия), желчнокаменной болезни у данных особей [15].

Интересными представляются доклинические и клинические исследования, которые подтверждают роль микрофлоры кишечника и состояния кишечного барьера в патогенезе НАЖБП и ее прогрессирования. Одно из крупнейших на сегодняшний момент исследований проведено R. Loomba и соавт., которые охарактеризовали кишечный микробиом 86 пациентов с подтвержденной биопсией НАЖБП и фиброзом различной стадии. Авторы сделали вывод о преобладании грамотрицательной микрофлоры по мере прогрессирования фиброза печени: F2–3 – *Escherichia coli* (1,0%) и *Bacteroides vulgatus* (2,2%), ранние стадии фиброза (F0–1) – 2,5% *Eubacterium rectale* и 1,7% *B. vulgatus* [16, 17]. При нарушении интестинального мукозального барьера происходит избыточное всасывание липополисахаридов в портальный кровоток, что ведет к дистрофии печени с последующим развитием фиброза [18].

В последнее десятилетие появились новые представления о системном влиянии микробиоты на организм человека, которое имеет значение в патофизиологии ожирения и заболеваний, рассматриваемых в рамках метаболического континуума, таких как ССЗ, НАЖБП, сахарный диабет 2-го типа, с позиции участия в их формировании целостности кишечного барьера и его проницаемости, а также кишечной микробиоты.

Известно исследование, в котором состав микробиоты изменялся в зависимости от характера питания хозяина. Микробиоту кишечника из человеческих фекалий пересаживали стерильным мышам, а потом одной группе давали пищу с высоким содержанием жиров и сахара («западная диета»), а другой группе – растительную диету с низким содержанием жиров. Группа, которая была на диете с высоким содержанием жиров, имела более низкое количество *Bacteroidetes* spp. и большее *Firmicutes* по сравнению с мышами, которых кормили растительной пищей [19]. Ис-

следования на людях и мышах показали повышение коэффициента *Firmicutes/Bacteroidetes* у лиц с избыточным весом или ожирением и уменьшение коэффициента при потере веса. В другом исследовании большее число *Ruminococcaceae* и *Rikenellaceae* отмечено у мышей с лептинорезистентностью (*leptin-promotingsatiety*) и у мышей с диабетом (db/db) по сравнению с их здоровыми сородичами [20]. Другие исследования подтвердили роль протеобактерий в ожирении [21]. Таким образом, огромное количество исследований демонстрирует патогенетическую роль микробиоты в формировании и прогрессировании метаболических заболеваний, однако разрозненность их результатов не позволяет сформировать единую концепцию и требует дальнейшего изучения и систематизации полученных данных.

Изменения кишечной микробиоты также способствуют развитию атеросклероза и ассоциированных с ним ССЗ. Особое внимание в настоящее время уделяется таким продуктам метаболизма кишечных бактерий, как триметиламин и триметиламин-N-оксид (ТМАО) [22–24]. В эксперименте показано, что ТМАО, попадая в системный кровоток, способствует развитию эндотелиальной дисфункции, воспалению, агрегации тромбоцитов, отложению липидов в сосудистой стенке, активации протеинкиназы C, повышению экспрессии молекул адгезии (VCAM-1), активации ядерного фактора kB, повышению уровня фактора некроза опухоли α и интерлейкина-6 [24], что является независимым фактором риска кардиоваскулярных событий (инфаркта миокарда, инсульта) [23].

Обращает на себя внимание отсутствие исследований на людях по изучению состояния эпителиального барьера при метаболических заболеваниях, в том числе доказывающих роль белков TJ в развитии ССЗ и прогнозировании кардиоваскулярных событий, что является новым направлением в исследовании роли интестинального мукозального барьера в развитии метаболических заболеваний.

При этом отмечается четкая взаимосвязь между НАЖБП и ССЗ. Прогрессирование фиброза печени при НАЖБП опасно не только формированием цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы как конечной ветви патогенетического развития заболевания, но более высокой распространенностью ССЗ. Уровень смертности от ССЗ в группе пациентов с НАЖБП преобладает над уровнем смертности от заболеваний печени и составляет 36% против 6,8% [25, 26]. Фиброз печени признается ведущим фактором, определяющим прогноз пациентов и риск смерти, в том числе ассоциированной с крупными кардиоваскулярными событиями [27].

Механизмы, лежащие в основе возможной независимой ассоциации между НАЖБП и нарушениями сердечно-метаболического обмена, еще не полностью выяснены. С одной стороны, висцеральная жировая ткань является самостоятельным источником провоспалительных цитокинов, что усиливает хроническое системное воспаление [28, 29]. С другой стороны, особенностью НАЖБП является атерогенная дислипидемия, которая представляет собой потенциальный фактор риска эндотелиальной дисфункции и реноваскулярных осложнений [30, 31]. НАЖБП, особенно на стадии клинико-биохимической активности (неалкогольный стеатогепатит), ассоциируется с повышенным выделением прокоагулянтных, прооксидантных и профиброгенных факторов. НАЖБП связана с увеличением компонентов ренин-ангиотензиновой системы, таких как

ангиотензин II, который может способствовать повреждению сосудов за счет увеличения окислительного стресса и последующего блокирования сигнальных путей инсулина и ускорения атеросклероза [32]. В дополнение нарушение передачи сигналов инсулина в эндотелии приводит к вазоконстрикции, способствуя тем самым артериальной гипертензии [33]. Ангиотензин II, в свою очередь, ускоряет прогрессирование НАЖБП в неалкогольный стеатогепатит, а затем фиброз путем стимуляции фибробластов и индукции высвобождения провоспалительных цитокинов.

Последние данные подтверждают роль гормонов жировой ткани (лептин, адипонектин, висфатин, резистин и др.) в ассоциации сердечно-метаболических осложнений у пациентов с НАЖБП, при том что адипонектин обладает противовоспалительным действием. У пациентов с НАЖБП обнаружено снижение концентрации циркулирующего адипонектина независимо от других метаболических факторов [34]. По некоторым данным, регуляция уровня адипонектина опосредуется фетуином-А – секретиремым печенью белком, который тесно связан с ожирением печени, нарушением толерантности к глюкозе и развитием резистентности к инсулину. Гиперлептинемия ассоциирована с высоким риском развития ССЗ [35] в результате как атерогенных эффектов данного гормона, так и его влияния на свертываемость крови, что вызывает гиперагрегацию тромбоцитов. У пациентов с НАЖБП обнаружен феномен гиперлептинемии и лептинорезистентности [36–39]. Лептин регулирует глюконеогенез в печени и чувствительность к инсулину. Соответственно, дефекты действия лептина, которые имеют место в состоянии лептинорезистентности, приводят к нарушению работы печени, а именно к гипергликемии, гиперинсулинемии и гиперлипидемии.

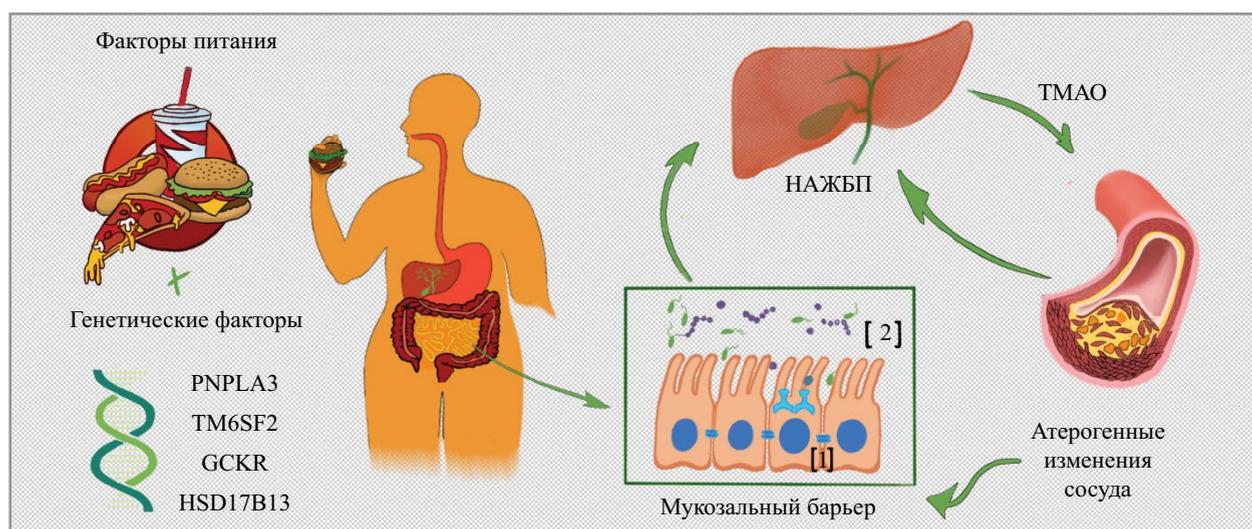
Таким образом, формируются сложные патогенетические взаимодействия между кишечным мукозальным барьером, метаболическими нарушениями, НАЖБП и ССЗ (см. рисунок), которые на сегодняшний день остаются до конца не ясными. Необходимы комплексное изучение и выявление ведущих патогенетических факторов, модифи-

кация которых позволит проводить персонализированную терапию и профилактику данных заболеваний.

С другой стороны, изменения ССС могут оказывать отрицательное действие на интестинальный мукозальный барьер. В регуляции желудочно-кишечного тракта принимает участие множество факторов, среди которых важную роль отводят эндотелиальным факторам. Эндотелий – это активная метаболическая система, которая реагирует на любой физический или химический стимул выделением веществ, которые поддерживают вазомоторный баланс и сосудисто-тканевой гомеостаз. Эндотелий – один из основных органов, который реализует многие звенья патогенеза различных заболеваний, в том числе при патологии органов пищеварения [40]. Он участвует практически во всех процессах: гомеостаз, гемостаз, воспаление.

Кишечный эндотелий также участвует во врожденном иммунитете путем экспрессии TLRs, которые увеличивают экспрессию провоспалительных генов и способствуют хемотаксису лейкоцитов, фагоцитозу и цитотоксичности, формируя вторую линию защиты против проникновения бактерий [41]. Экспрессия TLRs на сосудистых эндотелиальных клетках активируется сосудистым воспалением, а также липополисахаридами. Эндотелиальные клетки обнаруживают как внеклеточные, так и внутриклеточные микробные агенты с помощью системы TLRs и активируют домен олигомеризации нуклеотидов [42], что привлекает эндотелиальные молекулы адгезии лейкоцитов, увеличивающие миграцию лейкоцитов [43].

Мы можем предполагать, что имеются ассоциации наличия кардиоваскулярных заболеваний и повреждения интестинального мукозального барьера. В частности, оксид азота и эндотелин-1, продуцируемые эндотелием, имеют широкий спектр биологических эффектов, среди которых передача нервных импульсов, влияние на моторику желудочно-кишечного тракта, желудочную секрецию, регуляция микроциркуляции и цитопротекции, развитие опухолевых процессов и регуляция кровотока [44]. Эндотелиальная дисфункция является одним из этиологических факторов воспалительных заболеваний кишечника [45] и может спо-



Представление взаимодействий между интестинальным мукозальным барьером, метаболическими нарушениями и ССЗ. Примечание. 1 – белки TJ, 2 – микробиота; PNPLA3 – ген пататинАподобный фосфолипазный домен 3, TM6SF2 – трансмембранный 6 суперсемейства 2 человеческого ген, GSKR – ген, кодирующий белок, регулирующий глюкокиназу, HSD17B13 – ген, кодирующий энзим 17βАгидроксистероиддегидрогеназу типа 13.

способствовать развитию ряда заболеваний пищеварительной системы, включая портальную гипертензию, повреждение слизистой желудка, острое ишемическое повреждение кишечника. При эндотелиальной дисфункции нарушается экспрессия или транскрипция эндотелиальной NO-синтазы, что приводит к снижению синтеза NO и нарушению процессов вазодилатации, адгезии тучных клеток, ингибирования лейкоцитов и тромбоцитов, а также нарушению барьерной функции слизистой оболочки [44].

Заключение

Интестиальный мукозальный барьер обеспечивает одну из линий защиты от развития патологии ССС, что в дальнейшем позволяет рассматривать его в качестве таргетной мишени в разработке профилактических мер. Патология ССС, прежде всего эндотелиальная дисфункция, дополни-

тельно повышает проницаемость интестинального барьера, что, в свою очередь, создает предпосылки для прогрессирования заболеваний и повышения кардиоваскулярных рисков. Таким образом, для профилактики сердечно-сосудистых событий становится целесообразным рассмотрение интестиального мукозального барьера во функциональной взаимосвязи с сосудистыми факторами.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Грант Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ 2020 (ШН-2020) «Разработка технологии здоровьесбережения коморбидного больного гастроэнтерологического профиля на основе критериев приверженности» (прикладная) №ГР АААА-А20-120040790011-1 от 07.04.2020.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Fialho A, Fialho A, Kochhar G, et al. Association Between Small Intestinal Bacterial Overgrowth by Glucose Breath Test and Coronary Artery Disease. *Dig Dis Sci*. 2018;63(2):412–21. doi: 10.1007/s10620-017-4828-z.
- Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:3-20. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.038
- Wada M, Tamura A, Takahashi N, Tsukita S. Loss of claudins 2 and 15 from mice causes defects in paracellular Na⁺ flow and nutrient transport in gut and leads to death from malnutrition. *Gastroenterology*. 2013;144:369-80. doi: 10.1053/j.gastro.2012.10.035
- Tsukita S, Furuse M, Itoh M. Multifunctional strands in tight junctions. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001;2:285-93. doi: 10.1038/35067088
- Ulluwishewa D, Anderson RC, McNabb WC, et al. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J Nutr*. 2011;141:769-76. doi: 10.3945/jn.110.135657
- Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009;9:799-809. doi:10.1038/nri2653
- Johansson ME, Thomsson KA, Hansson GC. Proteomic analyses of the two mucus layers of the colon barrier reveal that their main component, the Muc2 mucin, is strongly bound to the Fcgbp protein. *J Proteome Res*. 2009;8:3549-57. doi: 10.1021/pr9002504
- Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005;307:1915-20. doi: 10.1126/science.1104816
- Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308:1635-8. doi: 10.1126/science.1110591
- Ley RE, Hamady M, Lozupone C, et al. Evolution of mammals and their gut microbes. *Science*. 2008;320:1647-51. doi: 10.1126/science.1155725
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473:174-80. doi: 10.1038/nature09944
- Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019;7(1):14. doi: 10.3390/microorganisms7010014
- Johnston DG, Corr SC. Toll-Like Receptor Signalling and the Control of Intestinal Barrier Function. *Methods Mol Biol*. 2016;1390:287-300. doi: 10.1007/978-1-4939-3335-8_18
- Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, et al. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterology*. 2014;14:189. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/14/189>
- Ahmad R, Rah B, Bastola D, et al. Obesity-induces Organ and Tissue Specific Tight Junction Restructuring and Barrier Dereglulation by Claudin Switching. *Sci Rep*. 2017;7(1):5125. doi: 10.1038/s41598-017-04989-8
- Loomba R, Seguritan V, Li W, et al. Gut microbiome-based metagenomic signature for non-invasive detection of advanced fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Metab*. 2017;25:1054-62. e1-e5. doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.001
- Jayakumar S, Loomba R. Review article: emerging role of the gut microbiome in the progression of nonalcoholic fatty liver disease and potential therapeutic implications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50:144-58. doi: 10.1111/apt.15314
- Duseja A, Acharya SK, Mehta M, et al. High potency multistrain probiotic improves liver histology in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a randomised, double-blind, proof of concept study. *BMJ Open Gastro*. 2019;6:e000315. doi: 10.1136/bmjgast-2019-000315
- Jayakumar S, Loomba R. Review article: emerging role of the gut microbiome in the progression of non alcoholic fatty liver disease and potential therapeutic implications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50:144-58. doi: 10.1111/apt.15314
- Geurts L, Lazarevic V, Derrien M, et al. Altered gut microbiota and endocannabinoid system tone in obese and diabetic leptin-resistant mice: Impact on apelin regulation in adipose tissue. *Front Microbiol*. 2011;2:149. doi: 10.3389/fmicb.2011.00149
- Rizzatti G, Lopetuso LR, Gibiino G, et al. Proteobacteria: A common factor in human diseases. *Biomed Res Int*. 2017;2017:9351507. doi: 10.1155/2017/9351507
- Brown JM, Hazen SL. Microbial modulation of cardiovascular disease. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16:171-81. doi: 10.1038/nrmicro.2017.149
- Yamashita T. Intestinal Immunity and Gut Microbiota in Atherogenesis. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24:110-9. doi: 10.5551/jat.38265
- Al-Obaide MAI, Singh R, Datta P, et al. Gut Microbiota-Dependent Trimethylamine-N-oxide and Serum Biomarkers in Patients with T2DM and Advanced CKD. *J Clin Med*. 2017;6(9):1-13. doi: 10.3390/jcm6090086
- Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. June 2012. Available at: <http://www.worldgastroenterology.org/NAFLD-NASH.html>
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины: учеб.

- пособие. М.: Прима Принт, 2020 [Maev IV, Andreev DN, Kucheriaviy IuA, et al. Non-alcoholic fatty liver disease from the standpoint of modern medicine: a tutorial. Moscow: Prima Print, 2020 (In Russ.)].
27. Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in non-alcoholic fatty liver disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Hepatology*. 2017;65(5):1557-65. doi: 10.1002/hep.29085
 28. Sharma M, Mitnala S, Vishnubhotla RK, et al. The Riddle of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Progression from Nonalcoholic Fatty Liver to Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Clin Exp Hepatol*. 2015;5:147-58. doi: 10.1016/j.jceh.2015.02.002
 29. Maev IV, Samsonov AA, Palgova LK, et al. Effectiveness of phosphatidylcholine in alleviating steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and cardiometabolic comorbidities (MANPOWER study). *BMJ Open Gastroenterol*. 2020;7(1):e000341. doi: 10.1136/bmjgast-2019-000341
 30. Katsiki N, Mikhailidis DP, Mantzoros CS. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update. *Metabolism*. 2016;65:1109-23. doi: 10.1016/j.metabol.2016.05.003
 31. Маев И.В., Юренев Г.Л., Миронова Е.М., Юренива-Тхоржевская Т.В. Фенотип ожирения и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в контексте коморбидности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):126-33 [Maev IV, Yurenev GL, Mironova EM, Yureneva-Thorzhevskaya TV. Phenotype of obesity and gastroesophageal reflux disease in the context of comorbidity in patients with cardiovascular diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(2):126-33 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000099
 32. Cabandugama PK, Gardner MJ, Sowers JR. The Renin Angiotensin Aldosterone System in Obesity and Hypertension: Roles in the Cardiorenal Metabolic Syndrome. *Med Clin North Am*. 2017;101:129-37. doi: 10.1016/j.mcna.2016.08.009
 33. Artunc F, Schleicher E, Weigert C, et al. The impact of insulin resistance on the kidney and vasculature. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12:721-37. doi: 10.1038/nrneph.2016.145
 34. Ix JH, Sharma K. Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: The roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:406-12. doi: 10.1681/ASN.2009080820
 35. Ливзан М.А., Колбина М.В., Матошина И.В. и др. Гормоны жировой ткани и неалкогольная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме. *Дневник казанской мед. школы*. 2014;1(4):44-8 [Livzan MA, Kolbina MV, Matoshina IV, et al. Hormones adipose tissue and non-alcoholic fatty liver disease at metabolic syndrome. *Diary of Kazan Medical School*. 2014;1(4):44-8 (In Russ.)]. Available at: <https://readera.ru/140125975>
 36. Stojavljević S, Gomerčić Palčić M, Virović Jukić L, et al. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(48):18070-91. doi: 10.3748/wjg.v20.i48.18070
 37. Saxena NK, Anania FA. Anania Adipocytokines and hepatic fibrosis. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(3):153-61. doi: 10.1016/j.tem.2015.01.002
 38. Pan H, Guo J, Su Z. Advances in understanding the interrelations between leptin resistance and obesity. *Physiol Behav*. 2014;130:157-69. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.04.003
 39. Ливзан М.А., Лаптева И.В., Миллер Т.С. Роль лептина и лептино-резистентности в формировании неалкогольной жировой болезни печени у лиц с ожирением и избыточной массой тела. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;108(8):27-33 [Livzan MA, Lapteva IV, Miller TS. Role leptin and leptinresistance to organization non-alcoholic fatty liver disease in persons with obesity and overweight. *Eksperimental'naia i klinicheskaia gastroenterologija*. 2014;108(8):27-33 (In Russ.)].
 40. Ливзан М.А., Гаус О.В., Николаев Н.А., Кролевец Т.С. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;170(10):57-65 [Livzan MA, Gaus OV, Nikolaev NA, Krolevetz TS. NAFLD: comorbidity and associated diseases. *Eksperimental'naia i klinicheskaia gastroenterologija*. 2019;170(10):57-65 (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65
 41. Iwasaki A, Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nat Immunol*. 2004;5:987-95. doi: 10.1038/ni1112
 42. Heidemann J, Domschke W, Kucharzik T, Maaser C. Intestinal microvascular endothelium and immunity in inflammatory bowel disease: a secondline of defense? *Infect Immun*. 2006;74:5425-32. doi: 10.1128/iai.00248-06
 43. Faure E, Thomas L, Xu H, et al. Bacterial lipopolysaccharide and IFN-gamma induce Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 expression in human endothelial cells: role of NF-kappa B activation. *J Immunol*. 2001;166:2018-24.
 44. Shah V, Lyford G, Gores G, Farrugia G. Nitric Oxide in Gastrointestinal health and disease. *J Gastroenterology*. 2004;126:903-13. doi: 10.1053/j.gastro.2003.11.046
 45. Cibor D, Domagala-Rodacka R, Rodacki T et al. Endothelial dysfunction in inflammatory bowel diseases: Pathogenesis, assessment and implications. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1067-77. doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1067

Поступила 22.06.2020



OMNIDOCTOR.RU