

Микробиота и заболевания печени

Т. Е. Полунина

Кишечная микробиота (далее — микробиота) представляет собой множество различных видов микроорганизмов, населяющих кишечник человека. Количество видов бактерий колеблется от 2,5 до 10 тыс., а количество штаммов — до 70 тыс. Численность различных микроорганизмов постепенно увеличивается по ходу кишечника. Это может объясняться наличием в верхних отделах кишечника более агрессивной среды из-за поступающего кислого содержимого желудка, действия пищеварительных ферментов, быстрого продвижения химуса. Преобладающих в тонкой кишке аэробов по мере движения вниз по желудочно-кишечному тракту (ЖКТ) сменяют факультативные, а затем облигатные анаэробы [1]. Однако у каждого человека структура популяции микроорганизмов уникальна и различна. В табл. 1 представлен состав кишечной микробиоты в различных отделах ЖКТ [2].

Состав кишечной микробиоты в различных отделах ЖКТ	
Отдел ЖКТ	Микробиота
Пищевод	<i>Streptococcus</i> spp., <i>Prevotella</i> spp., <i>Veillonella</i> spp.
Желудок	<i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Helicobacter pylori</i>
12-перстная кишка	<i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Veillonella</i> spp., <i>Yeasts</i> spp.
Тонкая кишка	<i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Veillonella</i> spp., <i>Yeasts</i> spp.
Подвздошная кишка	<i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>Veillonella</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., семейство <i>Enterobacteriaceae</i>
Толстая кишка	<i>Bacteroides</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Ruminococcus</i> spp., <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Eubacterium</i> spp., <i>Faecalibacterium</i> spp.

Таблица 1

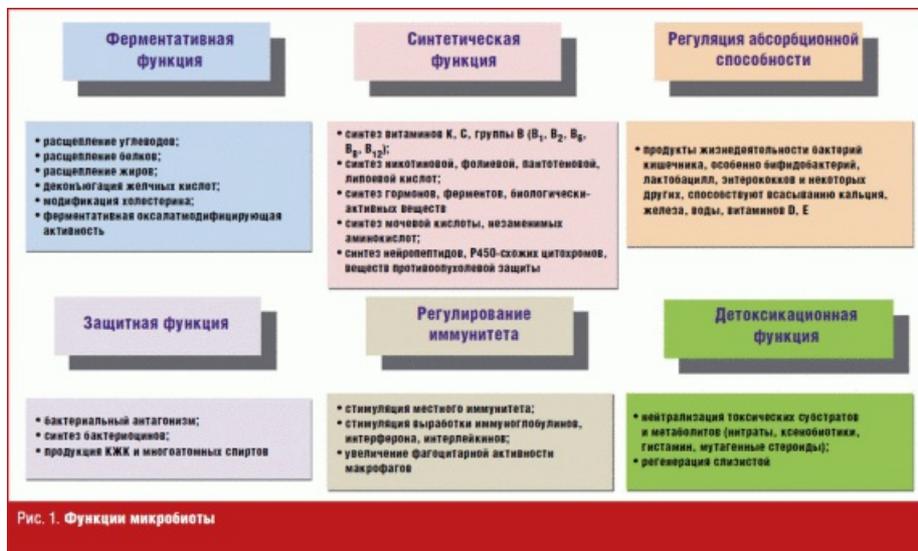
Микробиота включает облигатных представителей (постоянно присутствующих в организме хозяина) и транзиторных (поступающих из внешней среды и неспособных к длительному существованию в здоровом организме). Находятся микробы могут в просвете кишечника (полостная микрофлора) и в пристеночной слизи (пристеночная, мукозная микрофлора) [1]. Пристеночная микробиота взаимодействует со слизистой оболочкой ЖКТ, образуя микробно-тканевый комплекс — микроколонии бактерий и их метаболиты, эпителиальные клетки, муцин бокаловидных клеток, фибробласты, иммунные клетки пейеровых бляшек, фагоциты, лейкоциты, лимфоциты, нейроэндокринные клетки. Просветная микробиота находится в просвете ЖКТ, не взаимодействует со слизистой оболочкой. Субстратом для жизнедеятельности просветной микробиоты являются неперевариваемые пищевые волокна, на которых она и фиксируется.

По типу метаболизма различают протеолитические бактерии, осуществляющие гидролиз белков (кишечная палочка, бактероиды, протей, клостридии), и сахаролитические (бифидобактерии, лактобактерии, энтерококки), получающие энергию из углеводов [3].

Исследования последнего десятилетия показали, что микробиота участвует в основных биологических процессах человека, в том числе модулируя метаболический фенотип, регулируя эпителиальное развитие и влияя на врожденный иммунитет [4]. Влияние микробиоты человека на формирование и развитие различных заболеваний объясняется с помощью нескольких механизмов. Во-первых, микробиота имеет способность увеличивать извлеченную из пищи энергию, пополнять накопления питательных веществ и изменять аппетит. Микробиота содержит гораздо более универсальные метаболические гены, чем в геноме человека, и обеспечивает людей уникальными специфическими ферментами и биохимическими путями. Кроме того, значительная часть метаболических микробиотических процессов, которые являются полезными для человека, участвует либо в приобретении питательных веществ, либо при обработке ксенобиотиков, включая метаболизм непереваренных углеводов и биосинтез витаминов. Во-вторых, кишечная микробиота также обеспечивает физический барьер, защищающий его хозяина от чужеродных патогенных микроорганизмов путем конкурентного исключения и производства противомикробных веществ. Наконец, микробиота необходима для развития слизистой оболочки кишечника и иммунной системы хозяина.

Функции микробиоты

Функции микробиоты осуществляются путем внутриклеточных (фагоцитоз, эндоцитоз и др.), дистанционных («сигнальные молекулы») и контактных взаимодействий. На рис. 1 представлены основные функции микробиоты [5].



Множества симбиотических микроорганизмов развиваются в организме человека и играют важную роль в этиологии многих заболеваний. Хронические заболевания, такие как ожирение, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), сахарный диабет, метаболический синдром, атеросклероз, алкогольная болезнь печени (АБП), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома, связаны с микробиотой человека (рис. 2) [6, 7].



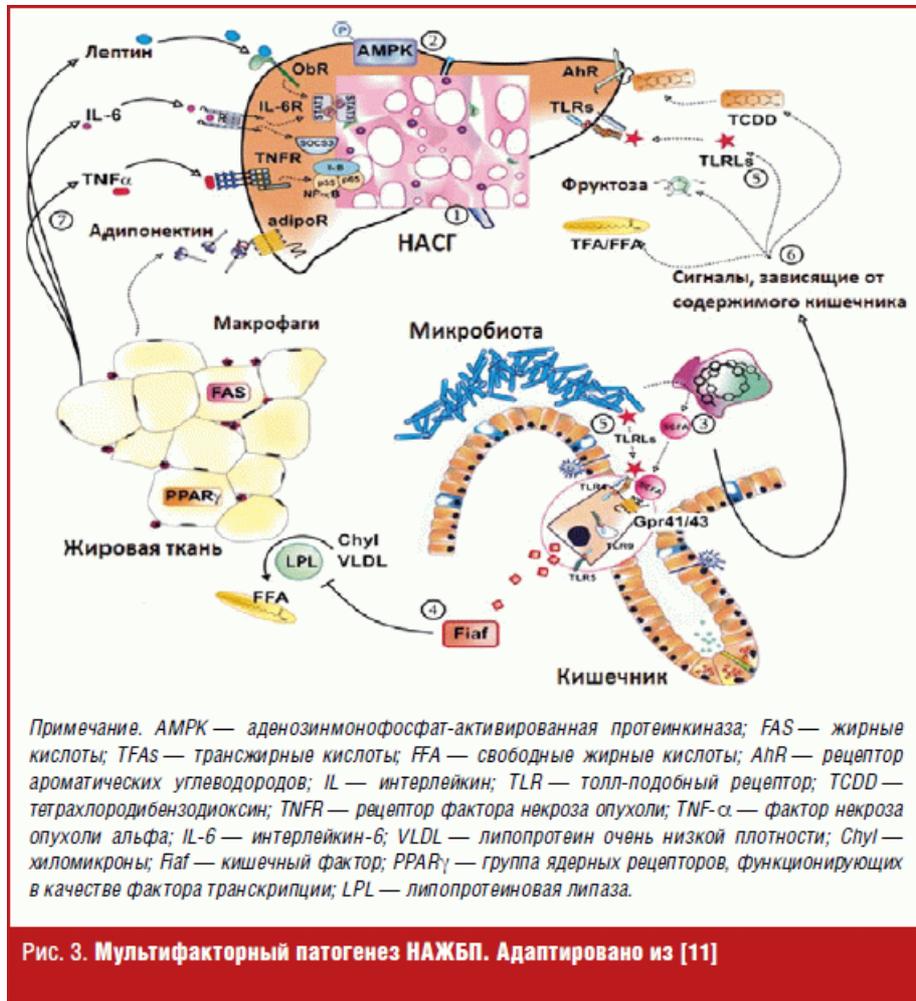
Заболевания печени и микробиота

Печень получает 70% своего кровоснабжения из кишечника через портальную вену, поэтому она постоянно подвергается воздействию факторов, вызванных метаболическими процессами в кишечнике, которые зависят от бактериальных компонентов, эндотоксинов (липополисахарид, флагеллин и липотейхоевая кислота) и пептидогликанов. Печеночные клетки, включая клетки Купфера, синусоидальные клетки, желчные эпителиальные клетки и гепатоциты, экспрессируют врожденные иммунные рецепторы, известные как рецепторы распознавания патогенов, которые реагируют на постоянный поток продуктов жизнедеятельности микроорганизмов из кишечника [8]. В настоящее время признано, что существует тесное взаимодействие между кишечником и печенью, именуемое «осью кишечник–печень». При нарушении кишечного барьера печень подвергается воздействию токсических факторов, поступающих из кишечника. В свою очередь изменение физиологических процессов в печени может стать толчком для развития дисфункции кишечника [9]. Оценивая природу дисбактериоза кишечника, целостность кишечного барьера и механизмы печеночной иммунной реакции, можно прийти к выводу, что особенности микробиоты следует учитывать при лечении хронических заболеваний печени [10].

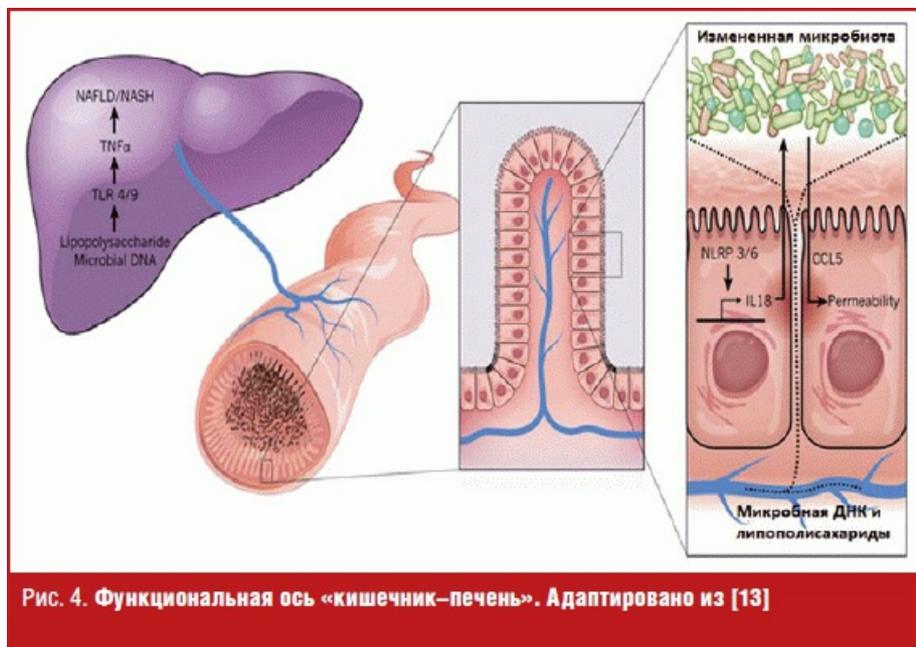
Неалкогольная жировая болезнь печени

В настоящее время патогенез НАЖБП представляется моделью, обобщающей взаимодействие таких сложных

факторов, как инсулинорезистентность (ИР), образование свободных жирных кислот (СЖК), действие адипоцитокинов и микробиоты кишечника, которая участвует в регуляции метаболизма, системного воспаления и ИР. При этом на первый план выдвигается роль иммунной системы в формировании воспалительных процессов при НАЖБП [11, 12]. На рис. 3 представлена модель патогенеза НАЖБП. Первоначально в условиях ИР происходит накопление СЖК в гепатоцитах, которое приводит к стеатозу печени. На фоне стеатоза и образования активных форм кислорода (ROS) за счет сложных взаимодействий между гепатоцитами, цитокинами, эндотоксинами, макрофагами и микробиотой увеличивается липолиз в жировой ткани. В итоге количество СЖК в цитоплазме гепатоцитов возрастает, формируется жировая дистрофия гепатоцитов, развивается окислительный стресс с формированием воспалительной реакции.



Изменение состава микробиоты стимулирует секрецию хемокина CCL5, что может привести к повышенной проницаемости энтероцитов, и приток микробиологических компонентов. Микробная ДНК и липополисахариды активируют в печени толл-рецепторы TLR4 и 9, что приводит к росту фактора некроза опухоли α (ФНО-α) и трансформации стеатоза в стеатогепатит и далее в неалкогольный цирроз печени (рис. 4).



Ниже приведем известные метаболические механизмы, которые ассоциируют микробиоту с ожирением и стеатозом печени [14]:

1. Бактериальная ферментация полисахаридов, которые не перевариваются в кишечнике, приводит к получению моносахаридов и короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). Это субстраты колоноцитов и предшественников холестерина и жирных кислот, которые также участвуют в печеночном глюконеогенезе.
2. КЦЖК связываются со специфическими рецепторами в кишечных эндокринных клетках, увеличивая уровень YY-пептида, который способен снижать аппетит, замедляя транзит пищи в кишечнике и увеличивая при этом поглощение питательных веществ и уровень лептина.
3. Микробная регуляция некоторых генов хозяина, которые способствуют осаждению липидов в адипоцитах.
4. Снижение кишечной экспрессии жирового фактора, вызванного голоданием, что способствует накоплению жирных кислот и увеличению жировой ткани.
5. Увеличение захвата моносахаридов в печени из портальной циркуляции крови с активацией веществ, участвующих в регуляции липогенеза.
6. Васкуляризация, вызванная воспалением и кровотоком слизистой оболочки (стимулируется кишечной микробиотой). При этом увеличивается поглощение питательных веществ.
7. Стимуляция провоспалительного состояния, а также повышенная резистентность к инсулину и сердечно-сосудистый риск, обусловленный механизмами воздействия бактериальных продуктов, особенно липополисахаридов, продуцируемых грамотрицательными бактериями. Этот процесс называется «метаболическая эндотоксемия» [15].

Таким образом, НАЖБП — это многофакторное расстройство, включающее группу заболеваний. Генетические, эпигенетические и экологические факторы взаимодействуют друг с другом во время развития этого заболевания. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) является печеночным проявлением метаболического синдрома. Ожирение и резистентность к инсулину часто являются факторами, способствующими развитию НАСГ. Накопление триглицеридов в гепатоцитах является наиболее часто встречающимся фенотипом в НАЖБП [16]. Изменения в микробиоте кишечника считаются ключевым фактором, способствующим НАЖБП, а наличие метаболического синдрома, диабета и заболевания печени у пациентов с НАЖБП оказывает дополнительное влияние на микробиоту [17]. Поскольку индекс массы тела (ИМТ) может быть основным фактором, определяющим композиционные изменения в микробных сообществах [7, 18], непосредственно оценивали фекальную микробную композицию и ее корреляцию с биохимическими показателями печени у взрослых пациентов с ожирением с НАЖБП. Было обнаружено, что при изучении дисбактериоза кишечника по спектру поражений НАЖБП, включающему 57 пациентов с подтвержденной биопсией НАЖБП, значительный фиброз ассоциируется с большими количествами *Bacteroides* spp. и *Ruminococcus* spp. и пониженным уровнем *Prevotella* spp. Наряду с особенностями метаболизма, анализ микробиоты полезен для прогнозирования развития НАЖБП и степени ее тяжести. Например, увеличение *Bacteroides* spp. коррелировано с развитием НАСГ, а обилие *Ruminococcus* spp. связано с фиброзом > F2 [19].

Алкогольная болезнь печени

Поскольку не у всех пациентов, страдающих от приема алкоголя, развивается повреждение печени, то хроническое злоупотребление алкоголем необходимое, но недостаточное условие для формирования дисфункции печени. Результаты исследований показывают, что бактериальные продукты кишечника, такие как эндотоксины, могут опосредованно вызывать воспаление и быть кофакторами для развития поражения печени, связанной с

алкоголем [6]. Эндотоксины стимулируют купферовские клетки, вырабатывающие цитокины и свободные радикалы [20]. Вследствие этого усиливается лейкоцитарная инфильтрация и активизируется процесс воспаления печени с возможным формированием гепатита (рис. 5).

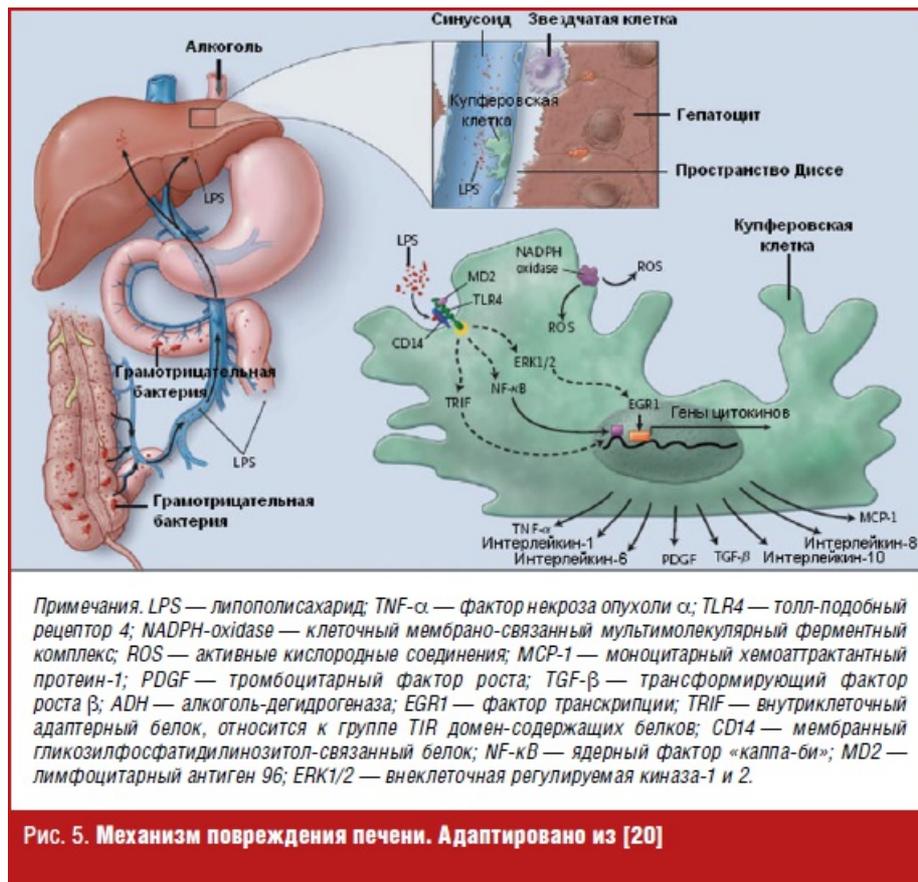


Рис. 5. Механизм повреждения печени. Адаптировано из [20]

Аспекты патофизиологии алкогольного поражения печени

Этанол способствует транслокации липополисахарида (LPS) из просветов тонкой и толстой кишки в портальную вену, откуда он поступает в печень. В здоровой печени находятся кровеносные сосуды (синусоиды), стенки которых содержат эндотелиальные клетки. Клетки Купфера расположены в синусоидах, а клетки Ито (звездчатые клетки) расположены между эндотелиальными клетками и гепатоцитами. В купферовских клетках липополисахарид (LPS) связывается с CD14, который сочетает в себе толл-подобные рецепторы 4 (TLR4) и, в конечном счете, активирует несколько генов цитокинов. NADPH оксидаза выпускает реактивные формы кислорода (ROS), активирующие гены цитокинов в купферовских клетках, которые могут воздействовать на гепатоциты и звездчатые клетки в печени. Цитокины, такие как ФНО-α, обладают паракринным воздействием на гепатоциты и имеют системные эффекты, такие как лихорадка, анорексия и потеря веса. Интерлейкин-8 и моноциты зоинофильных белков 1 (MCP-1) привлекают нейтрофилы и макрофаги.

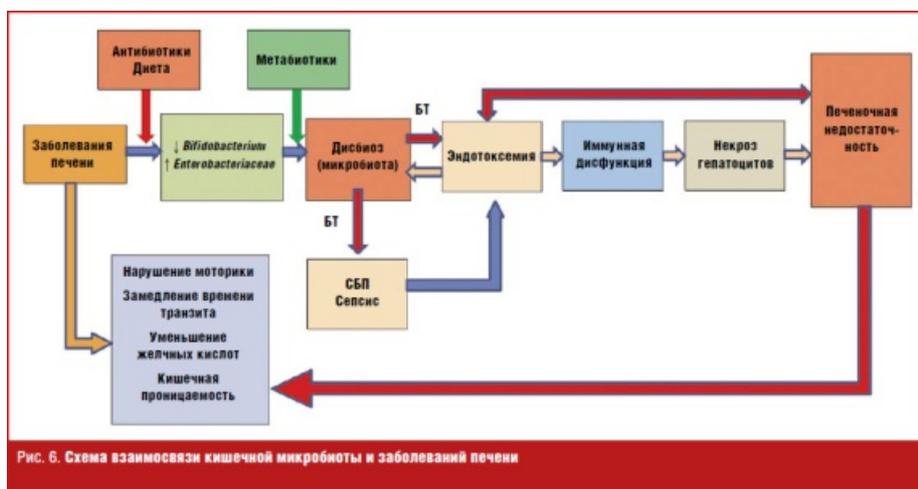
Аутоиммунные заболевания печени

К аутоиммунным заболеваниям печени относятся первичный склерозирующий холангит (ПСХ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ) и аутоиммунный гепатит. Их доля составляет по меньшей мере 5% от всех хронических заболеваний печени. Предполагается, что микробиота кишечника имеет отношение к патогенезу, особенно потому, что ПСХ ассоциируется с ВЗК и aberrантным отслеживанием лимфоцитов и значительная часть оси «кишка–печень» проходит через сигнальную систему желчных кислот. У пациентов с ПСХ наблюдается отчетливая форма ВЗК, поэтому понимание взаимосвязи между ПСХ и ВЗК имеет важное значение для выявления патогенеза ПСХ, который до настоящего времени остается в значительной степени неопределенным. Однако вполне вероятно, что у генетически восприимчивых людей кишечные бактерии могут вызвать аномальный или неадекватный иммунный ответ, что в конечном итоге приводит к повреждению печени и фиброзу. В недавнем исследовании было показано, что у пациентов с ПБЦ есть изменения в микробиоте кишечника. Анализ биоптата микробиоты толстой кишки показал, что у пациентов с ПСХ–ВЗК и ВЗК наблюдалось снижение численности *Prevotella* spp. и *Roseburia* spp. (производителя бутиратов) по сравнению с контрольной группой пациентов [21, 22]. У пациентов с ПСХ–ВЗК наблюдалось отсутствие бактериоидов и значительное увеличение количества *Escherichia* spp., *Lachnospiraceae* и *Megasphaera* spp. по сравнению с пациентами, страдающими ВЗК, и пациентами из контрольной группы. Рандомизированные контролируемые исследования по антибактериальной терапии ПСХ показали, что антибактериальная терапия улучшает биохимические маркеры и гистологические показатели активности заболевания по сравнению с монотерапией урсодезоксихолевой кислотой [23]. В серии предполагаемых

педиатрических случаев показано, что прием ванкомицина перорально нормализует или значительно улучшает функциональные пробы печени [24]. Имеются данные о том, что целостность слизистой оболочки нарушается у пациентов с ПСХ. Это поддерживает традиционную гипотезу о том, что бактериальные компоненты кишечной микробиоты, проникающие в печень и желчную систему, вызывают воспалительную реакцию и повреждение печени [25].

ПБЦ — хроническая холестатическая болезнь печени с неопределенной этиологией. В целом считается, что это аутоиммунное заболевание, вызванное факторами окружающей среды у людей с генетической восприимчивостью. ПБЦ характеризуется активацией иммунных клеток и направленным повреждением холангиоцитов, что приводит к холестазу, который в конечном итоге приводит к фиброгенезу печени и печеночной недостаточности у 26% пациентов в течение 10 лет после постановки диагноза [26]. Отличительной чертой пациентов с ПБЦ является наличие антимитохондриальных антител (АМА) в сыворотке крови. Эти антитела обнаруживаются примерно в 95% образцов крови пациентов с ПБЦ. Взаимодействие АМА с бактериальными компонентами, включая белки *E. coli*, рассматривается как критическое событие в патогенезе ПБЦ [27].

Таким образом, дисбиоз кишечника может приводить к эндотоксемии у пациентов через бактериальную транслокацию (БТ). Эндотоксемия может вызывать иммунную дисфункцию, что приводит к дальнейшему некрозу клеток печени и печеночной недостаточности. На рис. 6 представлена схема взаимосвязи кишечной микробиоты и заболеваний печени. Результаты исследований показывают, что хронические заболевания печени обычно сопровождаются кишечным дисбиозом, который характеризуется увеличением *Enterobacteriaceae* и уменьшением *Bifidobacterium*. Это может привести к бактериальной транслокации, затем к эндотоксемии и даже спонтанному бактериальному перитониту и, наконец, к прогрессированию заболевания печени. Важно отметить, что поддержание нормального микробного сообщества с помощью метабитиков может значительно улучшить профилактический и лечебный эффект заболевания печени [6, 7].



Коррекция микробиоты при заболеваниях печени

Исходя из возможных нарушений состава микробиоты при функциональных нарушениях ЖКТ, существуют подходы к лечению, направленные на коррекцию дисбиоза либо путем проведения антибактериальной терапии, либо путем назначения пробиотиков, пребиотиков или метабитиков.

Классификации продуктов, применяемых для восстановления нормальной микрофлоры кишечника

Их можно подразделить на три основные группы: пробиотики, пребиотики (синбиотики) и метабитики (рис. 7) [28]. К пробиотикам относят средства, содержащие либо монокультуру микроорганизмов, либо их комбинацию (симбиотики). Пробиотики — это живые микроорганизмы, оказывающие при естественном способе введения благоприятное действие на физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции организма через оптимизацию его микрoэкологического статуса. В лечебных препаратах — пробиотиках и пищевых (пробиотических) продуктах, как правило, используются бифидобактерии, лактобациллы, лактококки, кишечная палочка, энтерококки, стрептококки, пропионибактерии, грибы-сахаромицеты. Но на сегодняшний день концепция применения пробиотиков как факторов длительной колонизации находит все меньше сторонников.



Пробиотики продемонстрировали свою эффективность в улучшении повреждения печени путем снижения бактериальной транслокации и воспаления печени [29]. Результаты метаанализа показывают, что пробиотики могут уменьшать уровень активности аминотрансфераз печени, общий холестерин, ФНО- α и улучшать инсулинорезистентность у пациентов с НАЖБП [30]. Прием пробиотиков может привести к снижению портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени и асцитом [31].

К пребиотикам следует отнести препараты или биологические активные добавки немикробного происхождения, которые не перевариваются в кишечнике, но способны оказывать позитивное действие на организм через стимуляцию роста и/или метаболической активности нормальной микробиоты кишечника. Основными представителями этой группы препаратов являются: олиго- и полисахариды натурального происхождения (например, пищевые волокна злаковых, овощей, фруктов (в частности, инулин), трав (псиллиум); дисахариды искусственного происхождения (лактозула), парааминобензойная кислота, лизоцим, кальция пантотенат.

Прежде чем говорить о метабиотиках, стоит отметить, что применение пробиотиков на протяжении более чем 50 лет показало: они являются безопасными и полезными, однако до сих пор не определено оптимальное количество бактерий, необходимое для получения пробиотического эффекта; не существует единого для всех пробиотиков механизма действия. Кроме того, положительный эффект от применения пробиотиков может быть кратковременным, отсутствовать или быть недостаточно определенным. Эти и другие аспекты данной проблемы заставляют исследователей посмотреть на нее под другим углом, а именно прийти к решению вопроса, используя новый класс продуктов — метабиотики [28].

Более точное определение этой группы было сформулировано Б. А. Шендеровым [32]: «Метабиотики являются структурными компонентами пробиотических микроорганизмов и/или их метаболитов, и/или сигнальных молекул с определенной (известной) химической структурой, которые способны оптимизировать специфичные для организма-хозяина физиологические функции, регуляторные, метаболические и/или поведенческие реакции, связанные с деятельностью индигенной микробиоты организма-хозяина». Применение метабиотиков позволяет создать управляемый микробиоценоз кишечника, поскольку метаболические, сигнальные, транспортные и другие функции представителей индигенной микробиоты имеют большее значение, чем количественное содержание в биотопе микроорганизмов тех или иных видов [33].

Метабиотики имеют известную химическую структуру, четкие мишени приложения, их лучше дозировать, их безопасность лучше контролировать. Метабиотики лучше абсорбируются, метаболизируются, распределяются по организму, тканям и органам, а также быстрее и в большей степени элиминируются из организма. Как класс метабиотики выделены в практических рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации (World Gastroenterology Organisation, WGO), в определениях экспертного комитета ФАО и ВОЗ в 2008 г. [33].

В табл. 2 представлены основные свойства метабиотиков и их преимущества [33, 34].

Таблица 2

Основные свойства метабитиков и их преимущества

Свойство метабитика	Преимущество метабитика
Содержит продукты жизнедеятельности бактерии — метаболиты, а не саму живую бактерию	Может применяться с первого дня приема антибиотиков, так как не содержит живых бактерий
	Отсутствует риск передачи антибиотикорезистентности
	Сочетается с любыми продуктами (молочными, горячим питьем)
	Не подвержен воздействию агрессивной среды ЖКТ
	Не вступает в антагонистические взаимоотношения с собственной микробиотой человека
	Начинает действовать сразу, так как содержит уже готовые метаболиты
Не требует специальных условий хранения	Метаболиты обладают большим разнообразием терапевтических эффектов: <ul style="list-style-type: none"> • ферментной активностью, способствуя полноценному пищеварению; • антибиотикоподобным действием, угнетая патогенные и условно-патогенные микроорганизмы; • иммуномодулирующим действием, повышая иммунозащитные функции организма человека
	Точная химическая структура, хорошая дозированность, высокая безопасность
Не требует специальных условий хранения	Не нужен специальный режим хранения (холодильник и температура 2–8 градусов либо не выше 15 градусов)

Одним из представителей класса метабитиков является Бактистатин [33, 35, 36]. В его состав входят активные метаболиты *Bacillus subtilis* (пробиотическая составляющая), цеолит (энтеросорбент), гидролизат соевой муки (пребиотическая составляющая). В состав Бактистатина входят не сами бактерии *Bacillus subtilis*, а содержатся только продукты их жизнедеятельности — активные метаболиты, действующие сразу при попадании в кишечник. Комплексный состав Бактистатина позволяет работать сразу в нескольких направлениях:

- Метаболиты с антибактериальной активностью воздействуют на патогенную и условно-патогенную флору и способствуют укреплению иммунитета.
- Метаболиты с ферментной активностью (гидролитические энзимы) способствуют полноценному пищеварению.
- Сорбент цеолит селективно поглощает вредные вещества с низкой молекулярной массой (сероводород, аммиак и т. д.), уменьшая интоксикацию.
- Пребиотический компонент, гидролизат соевой муки, является естественным источником аминокислот и олигосахаров, обеспечивает благоприятные условия для роста и восстановления нормальной микрофлоры кишечника.

Бактистатин — комплекс трех дополняющих друг друга природных компонентов, его действие направлено на восстановление собственной нормальной микрофлоры, которая уникальна у каждого человека.

Показаниями для применения Бактистатина являются: нарушения микробиоценоза различного происхождения: вследствие хронических заболеваний органов ЖКТ (синдром раздраженного кишечника, язвенная болезнь, гастриты, хронический панкреатит, гепатиты и др.); после перенесенных острых кишечных инфекций; после и во время (с первого дня!) приема антибиотиков; интоксикации различного генеза (лучевая и химиотерапия при онкологических заболеваниях, соли тяжелых металлов, абстинентный синдром и др.); кожные и аллергические заболевания; иммунодефицитные состояния; гиперхолестеринемия; профилактика осложнений после оперативных вмешательств в абдоминальной хирургии, травматологии, гинекологии; пищевые отравления, острые кишечные инфекции, «диарея путешественников» [37].

Кишечная микробиота играет важную роль в благополучии человеческого организма и активно участвует в развитии широкого спектра заболеваний. Благодаря новым методам исследования функций микробиоты, новым моделям взаимодействия организма человека с микробиотой и новым аналитическим и симуляционным подходам будущие достижения помогут прояснить потенциальную роль микробиоты в механизмах развития различных заболеваний. Критические роли микробиоты человека следует исследовать на гораздо более глубоком уровне, а стратегии диагностики и лечения на основе микробиома будут использоваться для будущей персонализированной медицины. Путем лучшего понимания механизмов и вклада микробиоты в болезни печени удастся разработать новые терапевтические средства и методы коррекции микробиоты для лечения или профилактики заболеваний. Кроме того, в некоторых случаях будет возможно использование микробиома для обнаружения заболеваний ЖКТ до проведения традиционной диагностики. Множество доказательств указывает на то, что микробиота кишечника является природным фактором в метаболизме лекарств. Если мы хотим реализовать видение персонализированной революции в области здравоохранения, мы должны изучать, какую роль играет микробиота в патогенезе различных заболеваний.

Литература

1. *Кожевников А. А.* и др. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования // *PMЖ.* 2017, 17, с. 1244–1247.
2. *Malaguarnera G., Giordano M., Nunnari G., Bertino G., Malaguarnera M.* Gut microbiota in alcoholic liver disease: Pathogenetic role and therapeutic perspectives // *World J Gastroenterol.* 2014; Nov 28, 20 (44): 16639–16648.
3. *Полуэктова Е. А.* и др. Современные методы изучения микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014. Т. 24. № 2. С. 85–91.
4. *Baohong Wang, Mingfei Yao, Longxian Lv, Zongxin Ling, Lanjuan Li.* The Human Microbiota in Health and Disease // *Engineering.* 2017, 3: 71–82.
5. *Ардатская М. Д.* Пробиотики, пребиотики и метабиотики в коррекции микробиологических нарушений кишечника // *Медицинский Совет.* 2015, № 13. С. 94–99.
6. *Marchesi J. R.* et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier // *Gut.* 2016; 65: 330–339.
7. *Ley R. E., Turnbaugh P. J., Klein S., Gordon J. I.* Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity // *Nature.* 2006; 444 (7122): 1022–1023.
8. *Adams D. H., Eksteen B., Curbishley S. M.* Immunology of the gut and liver: a love/hate relationship // *Gut.* 2008; 57: 838–848.
9. *De Aguiar Vallim T. Q., Tarling E. J., Edwards P. A.* Pleiotropic roles of bile acids in metabolism // *Cell Metab.* 2013; 17: 657–669.
10. *Son G., Kremer M., Hines I. N.* Contribution of gut bacteria to liver pathobiology // *Gastroenterol Res Pract.* 2010; 2010: 1–13.
11. *Tilg H., Moschen A. R.* Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: The multiple parallel hits hypothesis // *Hepatology.* 2010. Vol. 52. P. 1836–1846.
12. *Moschen A. R., Kaser S., Tilg H.* Non-alcoholic steatohepatitis: a microbiota-driven disease // *Trends in Endocrinology & Metabolism.* 2013, Nov. Vol. 24, Is. 11, p. 537–545.
13. *Tremaroli V., Backhed F.* Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism // *Nature.* 2012, 489: 242–249.
14. *Maria do Carmo, Friche Passos1, Joaquim Prado.* MORAES-FILHO2 Intestinal microbiota in digestive diseases // *Arq Gastroenterol.* 2017. V. 54, 3.
15. *Ford A. C., Quigley E. M., Lacy B. E., Lembo A. J., Saito Y. A., Schiller L. R.* et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis // *Am J Gastroenterol.* 2014; 109: 1547–1561.
16. *Tilg H., Moschen A. R., Roden M.* NAFLD and diabetes mellitus // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 14 (1): 32–42.
17. *Wesolowski S. R., Kasmi K. C., Jonscher K. R., Friedman J. E.* Developmental origins of NAFLD: a womb with a clue // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* Epub 2016, Oct 26.
18. *Wang B., Jiang X., Cao M., Ge J., Bao Q., Tang L.* et al. Altered fecal microbiota correlates with liver biochemistry in nonobese patients with non-alcoholic fatty liver disease // *Sci Rep.* 2016; 6: 32002.
19. *Boursier J., Mueller O., Barret M., Machado M., Fizanne L., Araujo-Perez F.* et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota // *Hepatology.* 2016; 63 (3): 764–767.
20. *Lucey M. R., Mathurin P., Morgan T. R.* Alcoholic Hepatitis // *N Engl J Med.* 2009; 360: 2758–2769.
21. *Quraishi S. M., Adams D., Pallen M.* et al. Probing the microbiota in PSC: the gut adherent microbiota of PSC-IBD is distinct to that of IBD and controls // *Hepatology.* 2014; 60: 267 A.
22. *Rossen N. G., Fuentes S., Boonstra K.* et al. The mucosa-associated microbiota of PSC patients is characterized by low diversity and low abundance of uncultured Clostridiales II // *J Crohn's Colitis.* 2015; 9: 342–348.
23. *Tabibian J. H., Talwalkar J. A., Lindor K. D.* Role of the microbiota and antibiotics in primary sclerosing cholangitis // *BioMed Res Int.* 2013; 2013: 389537.
24. *Davies Y. K., Cox K. M., Abdullah B. A.* et al. Long-term treatment of primary sclerosing cholangitis in children with oral vancomycin: an immunomodulating antibiotic // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 47: 61–67.
25. *Bjornsson E., Cederborg A., Akvist A.* et al. Intestinal permeability and bacterial growth of the small bowel in patients with primary sclerosing cholangitis // *Scand J Gastroenterol.* 2005; 40: 1090–1094.
26. *Washington M. K.* Autoimmune liver disease: overlap and outliers // *Mod Pathol.* 2007; 20 (Suppl. 1): S15 e30.
27. *Bogdanos D. P., Baum H., Grasso A., Okamoto M., Butler P., Ma Y.* et al. Microbial mimics are major targets of crossreactivity with human pyruvate dehydrogenase in primary biliary cirrhosis // *J Hepatol.* 2004; 40: 31 e9.
28. *Лазебник Л. Б., Шендеров Б. А., Ардатская М. Д.* Круглый стол «Метабиотики: новая идея или естественное развитие пробиотической концепции» // *PMЖ. Медицинское обозрение.* 2017, № 2, с. 106–110.
29. *Lata J., Jurankova J., Koracova M.* et al. Probiotics in hepatology // *World J Gastroenterol.* 2011; 17: 2890–2896.
30. *Ma Y. Y., Li L., Yu C. H.* et al. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis // *World J Gastroenterol.* 2013; 19: 6911–6918.
31. *Rincon D., Vaquero J., Hernando A.* et al. Oral probiotic VSL#3 attenuates the circulatory disturbances of patients with cirrhosis and ascites // *Liver Int.* 2014; 34: 1504–1512.
32. *Шендеров Б. А.* Микробная экология человека и ее роль в поддержании здоровья // *Метаморфозы.* 2014; 5: 72–80.
33. *Ардатская М. Д., Столярова Л. Г., Архипова Е. В., Филимонова О. Ю.* Метабиотики как естественное развитие пробиотической концепции // *Трудный пациент.* 2017, № 6–7, т. 15, с. 35–39.

34. *Shenderov B. A.* Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception // *Microbial Ecology in Health & Disease*. 2013.
 35. *Aijaz M. Shaikh, Sreeja V.* Metabiotics and their Health Benefits // *Intl. J. Food. Ferment*. 2017, June. 6 (1): 11–23.
 36. *Singh A., Vishwakarma V., Singhal B.* Metabiotics: The Functional Metabolic Signatures of Probiotics: Current State-of-Art and Future Research Priorities // *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 2018, 9, 147–189.
 37. *Ардатская М. Д., Логинов В. А., Минушкин О. Н.* Новые возможности диагностики и коррекции микрорэкологических нарушений кишечника // *Consilium medicum. Гастроэнтерология*. 2013, 2: 51–58.
-

Т. Е. Полунина, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

Контактная информация: poluntan@mail.ru

Микробиота и заболевания печени/ Т. Е. Полунина

Для цитирования: *Лечащий врач* № 8/2018; Номера страниц в выпуске: 7-14

Теги: желудочно-кишечный тракт, пробиотики, пребиотики, metabiotics

© «Открытые системы», 1992-2018. Все права защищены.