

<https://doi.org/10.35339/msz.2019.82.01.03>

УДК 616.36-003.826-06:616.34-008.87

Н.І. Черелюк, О.Г. Курінна

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

КИШКОВА МІКРОБІОТА ТА НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ: НОВІ АСПЕКТИ ТА НЕВИРІШЕНІ ПИТАННЯ

Подано огляд літератури щодо актуальних питань вивчення кишкової мікробіоти за неалкогольної жирової хвороби печінки. Розглянуто нові аспекти даної проблеми та означено невіршені питання. Установлено, що незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених визначенню механізмів розвитку жирової дистрофії печінки та її прогресуванню, остаточної патогенетичні ланки неалкогольної жирової хвороби печінки залишаються невизначеними та на додаток до відомої теорії «множинних ударів» порушення мікробного складу вмісту кишечника також розглядають як механізм, що призводить до розвитку даної патології. Результати досліджень свідчать про наявність потенційного зв'язку між бактеріальним складом кишкового вмісту та формуванням окремих форм неалкогольної жирової хвороби печінки через вплив на метаболізм нутрієнтів, метаболічних показників, імунологічних та інших механізмів.

Ключові слова: *неалкогольна жирова хвороба печінки, кишкова мікробіота, механізми розвитку.*

Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є складним метаболічним захворюванням, для якого притаманна глибинна взаємодія між генетичними чинниками й факторами зовнішнього середовища [1]. Формування НАЖХП характеризується надлишковим накопиченням жиру в печінці більш ніж 5 %, за даними гістологічного дослідження або візуалізуючих методів дослідження, та має тенденцію до прогресування від доброякісного стеатозу до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), фіброзу, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [2, 3]. Останніми роками НАЖХП зайняла провідну позицію серед найбільш поширених захворювань печінки, яка в загальній популяції діагностується від 10 до 40 %, а серед хворих із супутнім ожирінням досягає 80 % [4, 5].

Значущість НАЖХП зумовлена важливими соціальними й економічними наслідками даної нозології [6]. У США НАЖХП спостерігається у більш ніж 64 млн людей із щорічними прямими медичними витратами близько 103 млрд доларів (1613 доларів США на пацієнта). У країнах Європи (Німеччина, Франція, Італія та Велика Британія) налічується до 52 млн осіб із НАЖХП, на медичне обслуговування яких щорічно виділяється приблизно 35 млрд євро (від 354 до 1163 євро на пацієнта) [6]. Найвищий рівень фінансування охорони здоров'я спостерігається в групі пацієнтів у віці 45–65 років, що суттєво збільшується при додаванні витрат на соціальні потреби [6].

Крім того, за результатами великого шведського ретроспективного дослідження, у якому брали участь пацієнти з гістологічно

© Н.І. Черелюк, О.Г. Курінна, 2019

підтвердженою НАЖХП, отримано уявлення про довгостроковий прогноз і наслідки даного захворювання з періодом спостереження до 40 років [7]. Було продемонстровано, що пацієнти з НАЖХП мали підвищений ризик захворюваності і смертності внаслідок патології печінки (у 12 % пацієнтів спостерігався розвиток компенсованого або декомпенсованого цирозу печінки, печінкової недостатності та ГЦК) [7].

За даними статистичних досліджень, НАЖХП є одним з етіологічних чинників ГЦК, яка займає шосте місце серед онкологічних захворювань у світі. Фактором розвитку ГЦК є цироз печінки, однак останні дані свідчать про те, що ГЦК може розвиватись і на тлі НАЖХП, не асоційованої з цирозом, і тісно пов'язана з наявністю метаболічного синдрому [8]. Гепатоцелюлярна карцинома, асоційована з НАЖХП / НАСГ, має особливості перебігу: її частіш за все діагностують у осіб похилого віку та на пізніх стадіях захворювання печінки; її перебіг менш агресивний, ніж перебіг ГЦК, яка спостерігається на тлі ураження вірусами гепатитів, що згодом призводить до частих помилок на етапі скринінгу та при ранній діагностиці [9]. Ураховуючи постійне зростання показників поширеності ожиріння, цукрового діабету 2-го типу та метаболічного синдрому по всьому світі, включно зі США та Європою, на думку експертів НАЖХП / НАСГ займе лідируюче місце серед причин ГЦК. Сьогодні НАЖХП / НАСГ є другим за частотою показанням до трансплантації печінки в США, кількість пацієнтів із НАЖХП / НАСГ, які знаходяться в списку очікування трансплантації, із 2004 по 2013 рік збільшилась на 170 %. Таким чином, у найближчому майбутньому захворювання печінки на термінальній стадії, зумовлені НАЖХП / НАСГ, стануть найбільш поширеними причинами для проведення трансплантації [10]. І, що найважливіше, у зв'язку зі зростанням захворюваності на ожиріння, метаболічний синдром та НАЖХП слід очікувати велику кількість хворих на жирову дистрофію печінки серед донорів і меншу доступність високоякісних органів, потенційно придатних для трансплантації печінки. Отже, НАЖХП впливає як на загальну захворюваність і смертність, так і на захворюваність, зумовлену окремими факторами: серцево-судинною патологією й цук-

ровим діабетом 2-го типу, захворюваннями печінки, зокрема на їхніх термінальних стадіях. Даний факт підвищує потребу в трансплантації, при цьому знижуючи можливості отримання здорового матеріалу [9].

Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених визначенню механізмів розвитку жирової дистрофії печінки та її прогресуванню, остаточні патогенетичні ланки НАЖХП залишаються невизначеними та на додаток до відомої теорії «множинних ударів» порушення мікробного вмісту кишечника також розглядають як механізм, що спричинює розвиток НАЖХП [11, 12]. Таким чином, формування НАЖХП відбувається внаслідок складної взаємодії між чинниками генетичної схильності, факторами навколишнього середовища, резистентністю до інсуліну та змінами в кишковій мікробіоті [13]. Взаємодія цих факторів призводить до порушень метаболізму ліпідів і надлишкового накопичення ліпідів у гепатоцитах – розвитку жирової дистрофії печінки. Крім того, кишечна мікробіота бере участь у регулюванні балансу між про- або протизапальними сигналами, тим самим модулюючи процеси запалення, які можуть призвести до прогресування жирової дистрофії печінки й розвитку НАСГ.

Таким чином, залишається нагальна потреба в повному глибинному й комплексному розумінні патогенетичних механізмів розвитку та прогресуванні НАЖХП, зокрема ролі кишкової мікробіоти в їхній реалізації, що може сприяти вдосконаленню діагностичних методів, стратифікації пацієнтів та ідентифікації нових терапевтичних цілей.

Як відомо, мікроорганізми, що колонізують кишечник, беруть активну участь у перетравлюванні їжі і сприяють абсорбції поживних речовин до кровообігу [14], взаємодії з імунною системою слизової оболонки, розпізнаванню антигенів, рекрутингу, проліферації та функціонуванню клітин-ефекторів і можуть впливати на організм господаря навіть на віддалених ділянках за допомогою модуляції мігруючих імунних клітин і через метаболіти, що надходять із кишечника до системної циркуляції, де вони можуть впливати на інші тканини. Бактеріальні компоненти й метаболіти, які перетинають епітеліальний бар'єр, потрапляють до кровообігу і можуть мати системний біоактивний ефект.

Даний факт було продемонстровано на прикладі метаболізму L-карнітину, що міститься в червоному м'ясі, кишковими мікроорганізмами й печінкою до триметиламін-N-оксиду (ТМАО), який зі свого боку спричинює розвиток атеросклерозу. Як продемонстрували результати дослідження R.A. Koeth, склад кишкової мікробіоти вегетаріанців і веганців зумовлює більш низький синтез ТМАО, ніж такий всеїдних осіб, раціон яких містив відповідну кількість L-карнітину [15]. Таким чином, як і у випадку з ТМАО, особливості кількісного та якісного складу кишкової мікробіоти можуть зумовлювати зміни реалізації сигнальних шляхів організму господаря за допомогою мікробних метаболітів через зміни концентрації та складу бактеріальних молекул, що ідентифікують рецептори розпізнавання, зміни в чисельності та складі пула антигенів, доступного для функціонування імунної системи, а також через зміни концентрації і складу бактеріальних метаболітів, що системно надходять до організму господаря [16, 17].

Найбільш виражений ефект даних молекул, які надходять до кровообігу та зокрема в порталний кровотік, реалізується в печінці, оскільки він є першим органом метаболізму даних речовин.

Визначенню ролі кишкової мікробіоти в розвитку і прогресуванні НАЖХП присвячено багато досліджень і навіть експериментальні моделі. Зокрема, трансплантація фекального вмісту від мишей, у яких експериментально було сформовано гіперглікемію натще та гіперінсулінемію, здоровим тваринам призвела до розвитку в мишей-реципієнтів НАЖХП [11]. За використання профайлінгу 16S рДНК фекалій мишей з експериментально індукованою НАЖХП у порівнянні з контролем виявлено переважання бактерій *Lachnospiraceae bacterium 609* та *Barnesiella intestini hominis*, тоді як кількість *Bacteroides vulgatus* була зниженою [11]. Також у кореляційному аналізі асоційованих із НАЖХП параметрів, зокрема гістологічних ознак, із кількісним складом кишкової мікробіоти встановлено зв'язок між *Lactobacillus gasseri* та *Lactobacillus taiwanensis* із площею ліпідних крапель у печінці [11].

У людей про зв'язок між формуванням НАЖХП та порушенням складу кишкової мікробіоти свідчить збільшення поширеності

синдрому надмірного бактеріального росту в пацієнтів із НАЖХП [18]. Крім того, було висловлено припущення, що зміни мікробного складу кишкового вмісту у хворих на НАЖХП можуть бути асоційованими з різними стадіями захворювання. Насправді, склад кишкової мікробіоти в пацієнтів із НАСГ відрізняється від такого у хворих на доброякісний стеатоз або з розвитком ГЦК: у хворих на НАСГ зменшується кількість *Bacteroidetes* [19]. Ці дані суперечать результатам більш пізнього дослідження, у якому продемонстровано, що в пацієнтів із НАЖХП та нормальною масою зменшувалось співвідношення *Firmicutes* / *Bacteroidetes* при порівнянні з таким у здорових добровольців, хоча це може бути пояснено впливом індексу маси тіла. Більш того, результати цього дослідження показали, що в пацієнтів із НАЖХП підвищується поширеність грамнегативних бактерій і зменшується бактеріальне різноманіття на рівні філотипів [20].

Крім того, у ряді досліджень продемонстровано зв'язок розвитку НАЖХП із підвищенням кількості таких видів, як *Proteobacteria*, *Enterobacteria*, *Escherichia* [21] та *Bacteroides* [22], при формуванні НАСГ. При дослідженні кишкової мікробіоти дітей із НАЖХП встановлено більшу кількість *Gamma*proteobacteria та *Prevotella*, ніж у дітей, які страждають на ожиріння, але не мають ознак НАЖХП [23]. Також при прогресуванні НАЖХП спостерігалось збільшення кількості *Proteobacteria* на тлі зниження *Firmicutes*. Даний факт свідчить про те, що стан кишкової мікробіоти не може бути стабільним під час прогресування захворювання [24].

У недавніх проведених дослідженнях виявлено високу поширеність НАЖХП в осіб, інфікованих *H. pylori*, що свідчить про потенційний взаємозв'язок між наявністю цієї бактерії та розвитком жирової дистрофії печінки [25].

Водночас останніми роками було отримано дані щодо наявності специфічних бактерій із потенційною здатністю попереджати розвиток ожиріння та НАЖХП. Однією з них є грамнегативна бактерія, здатна до деструкції муцину, *Akkermansia muciniphila*. У експериментальних моделях на мишах і в дослідженнях у людей з надлишковою масою та цукровим діабетом 2-го типу вміст *Akkermansia muciniphila* позитивно корелював із більш

сприятливими метаболічними показниками [26, 27].

Цікаві результати отримано в дослідженні, у якому хворим на НАЖХП призначали харчування зі зниженим вмістом холіну протягом 6 тижнів. Подібна дієта привела до змін кишкової мікробіоти, які характеризувались позитивною кореляцією вмісту жиру в печінці з кількістю *Gammaproteobacteria* та негативною – із *Erysipelotrichia* [28]. Сприятлива динаміка перебігу НАЖХП і НАСГ, що спостерігається під час лікування неабсорбованими антибіотиками, також може підтримувати теорію щодо потенційної ролі кишкової мікробіоти в патогенезі даних захворювань. Короткочасне лікування неабсорбованим антибіотиком рифаксиміном хворих на НАЖХП і НАСГ було асоційоване з поліпшенням функції печінки [29]. Відповідно, тривале лікування хворих на цироз печінки антибіотиками протягом 6 місяців приводило до зменшення синдрому надмірного бактеріального росту в тонкому кишечнику та корелювало з поліпшенням функціонального стану печінки [30].

Узагальнюючи дані факти, ми можемо стверджувати, що існує потенційний зв'язок між бактеріальним складом кишкового вмісту та окремими таксонами НАЖХП: неалкогольним стеатозом або НАСГ. Однак ці дослідження обмежені відсутністю відтворюваності

між когортами, наявністю механістичного пояснення розвитку порушень мікробного складу вмісту кишечника та його впливу на розвиток і прогресування НАЖХП. До того ж у більшості досліджень аналіз мікробіоти проводиться в фекаліях хворих, бактеріальний склад яких відрізняється від такого в більш проксимальних ділянках кишечника [31].

Ба більше, складності дослідження ролі кишкової мікробіоти в формуванні і прогресуванні НАЖХП зумовлені тим, що в більшості випадків спостерігається коморбідний перебіг НАЖХП, ожиріння та інших захворювань, що потребує прояснення в дослідженнях із більш детальним дизайном. При цьому у хворих на НАЖХП часто мають місце невідповідні харчові звички та інші особливості образу життя, зокрема підвищений рівень стресу та зниження фізичної активності, що ускладнює розмежування впливу дієти й супутніх метаболічних змін на перебіг захворювання печінки від наслідків, зумовлених зміненою кишковою мікробіотою.

У зв'язку з цим залишається гостра потреба у проведенні подальших досліджень, спрямованих на прояснення ролі кишкової мікробіоти в розвитку НАЖХП та розкриття конкретних механізмів, через які кишкова мікробіота може реалізовувати вплив на організм людини.

References

1. He X., Ji G., Jia W., Li H. (2016). Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease: insights on mechanism and application of metabolomics. *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 17, pp. 300, DOI 10.3390/ijms17030300.
2. EASL-EASD-EASO (2016). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.*, vol. 64 (6), pp. 1388–1402, DOI 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
3. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, vol. 64 (1), pp. 73–84, DOI 10.1002/hep.28431.
4. Schwenger K.J.P., Fischer S.E., Jackson T.D., Okrainec A., Allard J.P. (2018). Non-alcoholic fatty liver disease in morbidly obese individuals undergoing bariatric surgery: prevalence and effect of the pre-bariatric very low calorie diet. *Obes. Surg.*, vol. 28 (4), pp. 1109–1116, DOI 10.1007/s11695-017-2980-3.
5. Milic S., Lulic D., Stimac D. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J. Gastroenterol.*, vol. 20, pp. 9330–9337, DOI 10.3748/wjg.v20.i28.9330.
6. Younossi Z.M., Blissett D., Blissett R., Henry L., Stepanova M., Younossi Y. et al. (2016). The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*, vol. 64 (5), pp. 1577–1586, DOI 10.1002/hep.28785.
7. Hagstrom H., Nasr P., Ekstedt M., Hammar U., Stal P., Hultcrantz R., Kechagias S. (2017). Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J. Hepatol.*, vol. 67 (6), pp. 1265–1273, DOI 10.1016/j.jhep.2017.07.027.

8. Oliveira C.P., Stefano J.T., Carrilho F.J. (2017). Clinical patterns of hepatocellular carcinoma (HCC) in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a multicenter prospective study. *Hepatobiliary Surg. and Nutr.*, vol. 6, pp. 350–352, DOI 10.21037/hbsn.2017.06.06.
9. Mikolasevic I., Filipic-Kanizaj T., Mijic M., Jakopcic I., Milic S., Hrstic I. et al. (2018). Nonalcoholic fatty liver disease and liver transplantation – Where do we stand? *World J. Gastroenterol.*, vol. 24, pp. 1491–1506, DOI 10.3748/wjg.v24.i14.1491.
10. Wong R.J., Aguilar M., Cheung R., Perumpail R.B., Harrison S.A., Younossi Z.M., Ahmed A. (2015). Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*, vol. 148 (3), pp. 547–555, DOI 10.1053/j.gastro.2014.11.039.
11. Le Roy T., Llopis M., Lepage P., Bruneau A., Rabot S., Bevilacqua C. et al. (2013). Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut*, vol. 62, pp. 1787–1794, DOI 10.1136/gutjnl-2012-303816.
12. Diehl A.M., Day C. (2017). Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *N. Engl. J. Med.*, vol. 377, pp. 2063–2072, DOI 10.1056/NEJMra1503519.
13. Arab J.P., Karpen S.J., Dawson P.A., Arrese M., Trauner M. (2017). Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: molecular insights and therapeutic perspectives. *Hepatology*, vol. 65, pp. 350–362, DOI 10.1002/hep.28709.
14. Ridaura V.K., Faith J.J., Rey F.E., Cheng J., Duncan A.E., Kau A.L. et al. (2013). Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*, vol. 341 (6150), pp. 1241214, DOI 10.1126/science.1241214.
15. Koeth R.A., Wang Z., Levison B.S., Buffa J.A., Org E., Sheehy B.T. et al. (2013). Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat. Med.*, vol. 19, pp. 576–585, DOI 10.1038/nm.3145.
16. Levy M., Kolodziejczyk A.A., Thaïss C.A., Elinav E. (2017). Dysbiosis and the immune system. *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 17, pp. 219–232, DOI 10.1038/nri.2017.7.
17. Sharon G., Garg N., Debelius J., Knight R., Dorrestein P.C., Mazmanian S.K. (2014). Specialized metabolites from the microbiome in health and disease. *Cell. Metab.*, vol. 20, pp. 719–730, DOI 10.1016/j.cmet.2014.10.016.
18. Miele L., Marrone G., Lauritano C., Cefalo C., Gasbarrini A., Day C., Grieco A. (2013). Gut-liver axis and microbiota in NAFLD: insight pathophysiology for novel therapeutic target. *Curr. Pharm. Des.*, vol. 19 (29), pp. 5314–5324.
19. Mouzaki M., Comelli E.M., Arendt B.M., Bonengel J., Fung S.K., Fischer S.E. et al. (2013). Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, vol. 58, pp. 120–127, DOI 10.1002/hep.26319.
20. Wang B., Jiang X., Cao M., Ge J., Bao Q., Tang L. et al. (2016). Altered fecal microbiota correlates with liver biochemistry in nonobese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci. Rep.*, vol. 6, pp. 32002, DOI 10.1038/srep32002.
21. Zhu L., Liu W., Alkhoury R., Baker R.D., Gill S.R. (2013). Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology*, vol. 57, pp. 601–609, DOI 10.1002/hep.26093.
22. Boursier J., Mueller O., Barret M., Machado M., Fizanne L., Araujo-Perez F. et al. (2016). The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*, vol. 63 (3), pp. 764–775, DOI 10.1002/hep.28356.
23. Michail S., Lin M., Frey M.R., Fanter R., Paliy O., Hilbush B., Reo N.V. (2015). Altered gut microbial energy and metabolism in children with non-alcoholic fatty liver disease. *FEMS Microbiol. Ecol.*, vol. 91 (2), pp. 1–9, DOI 10.1093/femsec/fiu002.
24. Loomba R., Seguritan V., Li W., Long T., Klitgord N., Bhatt A. et al. (2017). Gut microbiome-based metagenomic signature for non-invasive detection of advanced fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Metab.*, vol. 25 (5), pp. 1054–1062, e1055, DOI 10.1016/j.cmet.2017.04.001.

25. Tang D.M., Kumar S. (2017). The association between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr. Gastroenterol. Rep.*, vol. 19 (2), pp. 5, DOI 10.1007/s11894-017-0545-1.
26. Dao M.C., Everard A., Aron-Wisnewsky J., Sokolovska N., Prifti E., Verger E.O. et al. (2016). *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*, vol. 65, pp. 426–436, DOI 10.1136/gutjnl-2014-308778.
27. Plovier H., Everard A., Druart C., Depommier C., Van Hul M., Geurts L. et al. (2017). A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat. Med.*, vol. 23, pp. 107–113, DOI 10.1038/nm.4236.
28. Spencer M.D., Hamp T.J., Reid R.W., Fischer L.M., Zeisel S.H., Fodor A.A. (2011). Association between composition of the human gastrointestinal microbiome and development of fatty liver with choline deficiency. *Gastroenterology*, vol. 140 (3), pp. 976–986, DOI 10.1053/j.gastro.2010.11.049.
29. Gangarapu V., Ince A.T., Baysal B., Kayar Y., Kilic U., Gok O. et al. (2015). Efficacy of rifaximin on circulating endotoxins and cytokines in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 27, pp. 840–845, DOI 10.1097/meg.0000000000000348.
30. Madrid A.M., Hurtado C., Venegas M., Cumsille F., Defilippi C. (2001). Long-term treatment with cisapride and antibiotics in liver cirrhosis: effect on small intestinal motility, bacterial overgrowth, and liver function. *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 96 (4), pp. 1251–1255, DOI 10.1111/j.1572-0241.2001.03636.x.
31. Zmora N., Zilberman-Schapira G., Suez J., Mor U., Dori-Bachash M., Bashardes S. et al. (2018). Personalized gut mucosal colonization resistance to empiric probiotics is associated with unique host and microbiome features. *Cell*, vol. 174 (6), pp. 1388–1405, e1321, DOI 10.1016/j.cell.2018.08.041.

Н.И. Черелюк, Е.Г. Куринная

**КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ:
НОВЫЕ АСПЕКТЫ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ**

Представлен обзор литературы, касающейся актуальных вопросов кишечной микробиоты при неалкогольной жировой болезни печени. Рассмотрены новые аспекты данной проблемы и обозначены нерешенные вопросы. Установлено, что несмотря на большое количество исследований, посвященных определению механизмов развития жировой дистрофии печени и ее прогрессированию, окончательные патогенетические звенья неалкогольной жировой болезни печени остаются неопределенными и в дополнение к известной теории «множественных ударов» нарушения микробного состава содержимого кишечника также рассматривают в качестве механизма, который приводит к развитию данной патологии. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о наличии потенциальной связи между бактериальным составом кишечного содержимого и формированием отдельных форм неалкогольной жировой болезни печени через влияние на метаболизм нутриентов, метаболические показатели, иммунологические и другие механизмы.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, кишечная микробиота, механизмы развития.

N.I. Chereliuk, O.G. Kurinna

**GUT MICROBIOTA AND NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE:
NEW ASPECTS AND UNRESOLVED ISSUES**

A review of the literature on topical issues of intestinal microbiota for non-alcoholic fatty liver disease has been conducted. New aspects of this problem are considered and unresolved issues are identified. It was determined, that despite the large number of studies devoted to clarifying the mechanisms of fatty liver development and progression, the precise pathogenetic links of nonalcoholic fatty liver disease are still uncertain, and in addition to the well-known theory of «multiple hits», disorders of gut microbial composition are also considered as a mechanism contributing development of this pathology. The results of number studies indicate the presence of a potential relation between the gut bacterial composition and the nonalcoholic fatty liver disease formation through the influence on the metabolism of nutrients, metabolic parameters, immunological and other mechanisms.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, gut microbiome, development mechanisms.

Надійшла 12.03.19

Відомості про авторів

Черелюк Наталія Ігорівна – молодший науковий співробітник відділу вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідності з неінфекційними захворюваннями ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків.

Адреса: 61039, м. Харків, пр. Л. Малої, 2а, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Тел.: +38(098)861-42-51.

E-mail: nat.chereliyk@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4227-6529>.

Курінна Олена Григорівна – науковий співробітник відділу вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідності з неінфекційними захворюваннями ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків.

Адреса: 61039, м. Харків, пр. Л. Малої, 2а, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Тел.: +38(057)373-90-73, +38(050)935-35-73.

E-mail: olena_kurinna@yahoo.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3684-9853>.