



Неалкогольная жировая болезнь печени, желчные кислоты и кишечная микробиота

Р.В. Масленников¹, Ю.В. Евсютина²

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

Цель обзора: представить современные данные о связи неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) с нарушением метаболизма желчных кислот (ЖК) и изменением состава кишечной микробиоты.

Основные положения. НАЖБП сопровождается изменением состава кишечной микробиоты: увеличивается доля таксонов, деконъюгирующих ЖК, и снижается процент таксонов, превращающих первичные ЖК во вторичные. Также увеличивается количество бактерий, образующих липополисахарид (ЛПС), который, поступая с кровью воротной вены в печень, способствует развитию в ней воспаления и инсулинорезистентности. Нарушение метаболизма желчных кислот через влияние на рецепторы FXR и TGR5 также приводит к инсулинорезистентности и стеатозу печени. Пробиотики и агонисты FXR — перспективные препараты для лечения НАЖБП.

Заключение. При НАЖБП наблюдается изменение состава кишечной микробиоты, которое способствует развитию воспаления в печени и нарушает метаболизм желчных кислот, приводя к инсулинорезистентности.

Ключевые слова: кишечная микробиота, желчные кислоты, инсулинорезистентность, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Масленников Р.В., Евсютина Ю.В. Неалкогольная жировая болезнь печени, желчные кислоты и кишечная микробиота. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(4):84–90. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-84-90>

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Bile Acids and Intestinal Microbiota

Roman V. Maslennikov¹, Yulia V. Evsyutina²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

Aim. The aim of the review is to present current data on the relationship between non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with the metabolic disorders of bile acids (BA) and changes in the composition of the intestinal microbiota.

Background. NAFLD is accompanied by a change in the intestinal microbiotic composition: the proportion of taxa deconjugating BAs increases, while the proportion of taxa converting primary BAs to secondary ones decreases. The number of bacteria forming lipopolysaccharide (LPS) also increases. LPS, entering the liver with the portal vein blood, promotes the development of its inflammation and insulin resistance. The disturbance of bile acid metabolism through the effect on the FXR and TGR5 receptors also leads to insulin resistance and liver steatosis. FXR probiotics and agonists are promising drugs for the NAFLD treatment.

Conclusion. In the course of NAFLD, a change in the composition of the intestinal microbiota is observed, which contributes to the development of inflammation in the liver and disrupts the metabolism of bile acids, leading to insulin resistance.

Keywords: intestinal microbiota, bile acids, insulin resistance, non-alcoholic fatty liver disease, steatohepatitis

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Maslennikov R.V., Evsyutina Yu.V. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Bile Acids and Intestinal Microbiota. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(4):84–90. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-84-90>

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — заболевание, в основе которого лежит избыточное отложение липидов в гепатоцитах. Оно является самым распространенным заболеванием печени в мире [1]. У большинства больных НАЖБП клинически не проявляется, однако у части из них развивается неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), который может далее прогрессировать в цирроз печени [2]. Как правило, НАЖБП сочетается с гиперлипидемией, ожирением, инсулинорезистентностью, сахарным диабетом 2 типа.

Модели НАЖБП

Точная этиология и патогенез НАЖБП на настоящий момент не установлены. Было предложено несколько моделей на животных, в которых воспроизводится данное заболевание. Так, при потреблении грызунами большого количества жиров наблюдается отложение липидов в печени, развивается инсулинорезистентность, но не НАСГ.

Недостаточное потребление метионина и холина приводит к снижению количества липидов в крови, стеатозу печени, развитию стеатогепатита, но не к инсулинорезистентности [3–4]. Следует отметить, что гепатоциты выделяют липиды в кровь в составе липопротеинов очень низкой плотности, для образования которых необходим лецитин. В состав лецитина входит холин, который при его недостаточном поступлении с пищей может образовываться из серина при участии незаменимой аминокислоты метионина и фермента фосфатидилэтанолламин N-метилтрансферазы. Этот фермент кодируется геном PEMT (PhosphatidylEthanolamine N-MethylTransferase), мутации которого предрасполагают к развитию НАЖБП [5]. При дефиците холина и метионина снижается выведение липидов из гепатоцитов в кровь, что приводит к стеатозу печени. Поскольку основную роль в развитии инсулинорезистентности отводят свободным жирным кислотам, содержание которых в крови при такой диете меняется незначительно, то и инсулинорезистентность не развивается.

Также известно, что диета, богатая фруктозой, приводит к стеатозу печени без развития ожирения, инсулинорезистентности и гиперлипидемии [6].

Кишечная микробиота человека в норме

Совокупность бактерий, населяющих кишечник человека, составляет кишечную микробиоту. Наиболее современным и информативным методом оценки состава кишечной микробиоты является метагеномное исследование кала. Данный метод позволяет определить совокупный геном кишечной микробиоты — кишечный микробиом [7]. В норме в составе кишечного микробиома преобладают строгие анаэробы (класс *Clostridia* из типа *Firmicutes* и тип *Bacteroidetes*), в то время как факультативные анаэробы (класс *Bacilli* из типа *Firmicutes* и тип *Proteobacteria*) представлены в незначительном количестве [8–10].

Кишечная микробиота и НАЖБП

Для изучения влияния кишечной микробиоты на различные функции организма в норме и патологии используются животные-гнотобионты — выращенные и живущие в стерильных условиях. Так, было показано, что гнотобионты хуже набирают вес, чем обычные мыши, но после трансплантации кишечной микробиоты от обычных мышей разница в весе не отмечается [11, 12]. При трансплантации мышам-гнотобионтам кишечной микробиоты от мышей с избыточным весом увеличение их веса было более выраженным, чем у тех, кому пересадили микробиоту от мышей с нормальной массой тела [13]. После того как мышам, у которых в ответ на диету с высоким содержанием жира, не развивались метаболические нарушения и стеатоз печени, была пересажена кишечная микробиота от мышей, у которых в этом случае развилась НАЖБП, у них также развилась НАЖБП [14].

У человека связь между состоянием кишечной микробиоты и НАЖБП впервые была продемонстрирована в 1982 году, когда у лиц, у которых из пищеварения был исключен желудок, был выявлен стеатоз печени, регрессировавший после назначения метронидазола [15]. Это может быть объяснено тем, что поступающие из ротовой полости микроорганизмы в норме гибнут под влиянием соляной кислоты желудка, чего в данном случае не происходит, и в тонкой кишке развивается избыточный бактериальный рост (ИБР). Интересно отметить, что у больных НАСГ ИБР встречается чаще, чем в среднем в популяции [16].

Согласно результатам исследования S. Michail и соавт., у детей с НАЖБП в кишечном микробиоме повышается доля *Gammaproteobacteria* и *Prevotella*, в кале увеличивается концентрация этанола, в то время как концентрация ацетата, формиата и валериата снижается, а содержание бутирата и пропионата практически не изменяется. Помимо этого, у них наблюдается повышение окисления метана до углекислого газа, метаболизма галактозы и образования жирных кислот и менее активно — метаболизма аминокислот [17]. По данным другого исследования, у взрослых с ожирением и НАЖБП в кишечном микробиоме повышена доля *Pasteurellaceae*, *Lactobacillaceae*, *Veillonellaceae* и некоторых родов *Lachnospiraceae* (*Dorea*, *Robinsoniella* и *Roseburia*) и снижен процент *Ruminococcaceae* и *Porphyromonadaceae*, а в кале этих пациентов отмечено повышенное содержание органических летучих веществ, являющихся продуктами метаболизма кишечной микробиоты [18].

Интересно, что переход на диету с низким содержанием холина сопровождается развитием НАЖБП у лиц с низкой долей в кишечном микробиоме *Gammaproteobacteria* и высокой — *Erysipelotrichia* [19].

Больные НАСГ и лица с ожирением, но без НАСГ, по сравнению со здоровыми лицами имеют в кишечном микробиоме более высокое количество *Bacteroidetes*

(в частности, *Prevotellaceae*, но не *Bacteroidaceae*) и *Proteobacteria* (в частности, *Enterobacteriaceae*) и более низкое — *Firmicutes* (в частности, *Lachnospiraceae* с *Blautia*, *Ruminococcaceae* с *Faecalibacterium*) и *Actinobacteria* (в частности, *Bifidobacteriaceae*), причем *Proteobacteria* (в частности, *Enterobacteriaceae*) были единственным таксоном, доля которого значимо различалась между больными НАСГ и больными с ожирением, но без НАСГ [8]. При этом только у больных НАСГ концентрация этанола в крови была выше, чем у здоровых людей [8]. При развитии НАСГ доли типов *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Proteobacteria* значимо не изменяются, однако происходят изменения внутри типа *Bacteroidetes*: доля *Prevotellaceae* снижается, а доля *Bacteroidaceae* возрастает [20]. Аналогичные изменения происходят и при развитии фиброза печени у больных НАЖБП [20].

Механизмы влияния кишечной микробиоты на развитие НАЖБП

Количество одного из основных белков плотных контактов кишечного эпителия ZO-1 у больных НАЖБП снижено, что приводит к повышению его проницаемости [21]. При развитии у мышей экспериментального колита (путем введения в кишечник додецилсульфата натрия) увеличивается концентрация ЛПС (липополисахарид) в крови, причем у тех из них, кто получал богатую липидами диету, — в большей степени. У мышей, в пище которых было высокое содержание липидов, развивается стеатоз печени, у тех же из них, кому был смоделирован еще и экспериментальный колит, развивается НАСГ и фиброз печени [22].

Кишечная микробиота является источником эндогенного ЛПС, который, взаимодействуя с TLR4 (Toll-like receptor) клеток Купфера, приводит к развитию воспалительной реакции. Кормление мышей пищей с высоким содержанием липидов приводит к повышению уровня ЛПС в крови. При этом было показано, что пищевые липиды повышают всасывание не только эндогенного, но и экзогенного ЛПС, вероятно, влияя на проницаемость кишечного эпителия. Мыши, которые находятся на обычной диете, но получают ЛПС парентерально, характеризуются более высоким уровнем гликемии натощак и после нагрузки глюкозой, повышенной концентрацией инсулина натощак и после нагрузки глюкозой, чем мыши, находящиеся на той же диете, которым вместо ЛПС вводили физиологический раствор. Также первая группа животных больше прибавляет в весе (причем как за счет подкожной, так и висцеральной жировой ткани), их печень имеет большую массу и содержит больше триглицеридов. Однако у мышей с нефункционирующим CD14, который отвечает за распознавание ЛПС и воспалительный ответ на него, подобных изменений не наблюдается. Также у этих мышей не развиваются вызванные инфузией ЛПС нарушения обмена глюкозы, и на диете с высоким содержанием липидов они прибавляют

в весе меньше, чем обычные. Аналогичная ситуация наблюдается и в отношении массы печени и уровня триглицеридов в ней. Образование провоспалительных цитокинов (интерлейкин 1 и 6, фактор некроза опухолей альфа) в печени возрастает как у мышей, получавших диету с высоким содержанием липидов, так и у мышей, которым вводили ЛПС [23].

Концентрация ЛПС в крови выше у мышей, получавших недостаточное количество холина и метионина с пищей. Также у них выше концентрация в печени триглицеридов и TLR4, который вместе с CD14 необходим для распознавания ЛПС и развития иммунного ответа на него. При гистологическом анализе препарата печени у таких животных была выявлена картина стеатогепатита. Стеатоз и инфильтрация печени нейтрофилами и макрофагами были значительно менее выраженными у мышей с неработающим геном TLR4. Причем у этих мышей в печени была повышена экспрессия активатора катаболизма жирных кислот PPAR- α (peroxisome proliferator-activated receptor alpha), что может объяснить слабое развитие стеатоза печени [24].

Больные НАЖБП имеют повышенную концентрацию ЛПС в крови, причем тяжесть эндотоксемии коррелирует с тяжестью инсулинорезистентности. Разница в содержании ЛПС в крови у больных стеатозом печени, НАСГ и циррозом печени в исходе НАСГ была незначима. Уровень ЛПС в крови у лиц, получавших ингибитор липазы орлистат, был ниже, как и активность АЛТ в крови [25].

Обращает на себя внимание, что при ожирении концентрация карбоновых («жирных») кислот с короткой углеродной цепью в кале выше, чем у лиц с нормальной массой тела [26].

Желчные кислоты и НАЖБП

Первичные желчные кислоты (холевая и хенодезоксихолевая) образуются в печени из холестерина, причем основным ферментом, регулирующим этот процесс, является холестерин-7-альфа-гидроксилаза. Холевая кислота при этом образуется из хенодезоксихолевой в результате действия фермента стерол-12-альфа-гидроксилазы. Затем первичные желчные кислоты связываются (конъюгируются) с аминокислотами (глицин, таурин) и активно выделяются гепатоцитами в желчь. Попав в кишечник, желчные кислоты (ЖК) осуществляют свои пищеварительные функции и в терминальном отделе подвздошной кишки реабсорбируются при участии белка ASBT (Apical Sodium-dependent Bile acid coTransporter — апикальный котранспортер натрия и желчных кислот). Данный переносчик более сильно связывает конъюгированные ЖК и не взаимодействует с ЖК, не имеющими гидроксильную группу в положении 7 или 12 (например, с литохолевой кислотой).

Общее содержание ЖК в кале у лиц с НАСГ выше за счет первичных ЖК (преимущественно

неконъюгированных), в то время как концентрация вторичных ЖК практически не изменяется. Данные результаты могут свидетельствовать у пользу того, что у больных НАСГ в кишечной микрофлоре снижается активность бактерий, дегидроксилирующих ЖК (*Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* и другие), превращая их тем самым из первичных во вторичные, и увеличивается активность бактерий, деконъюгирующих их (*Lactobacillales* и другие). Концентрация неконъюгированных ЖК в кале коррелирует со степенью стеатоза, баллонной дистрофии и фиброза в печени, активностью АЛТ и АСТ и концентрацией триглицеридов в крови больных НАСГ. У больных НАСГ также отмечается повышение образования ЖК в печени [27].

В плазме крови больных НАСГ увеличена концентрация конъюгированных первичных и неконъюгированных вторичных ЖК, причем общее количество первичных ЖК также увеличивается, в то время как вторичных снижается. При этом среди первичных ЖК повышается концентрация преимущественно холевой кислоты. У больных с фиброзом печени в результате НАСГ в крови возрастает уровень конъюгированной холевой кислоты и снижается уровень вторичных ЖК [28].

Рецепторы желчных кислот, обмен углеводов и липидов

ЖК являются лигандами для FXR (Farnesoid X receptor — фарнезоидный рецептор X). Причем деконъюгированные ЖК являются более сильными агонистами, чем конъюгированные. Среди желчных кислот, доминирующих в тканях человека, самым сильным агонистом FXR является хенодезоксихолевая кислота, затем следуют дезоксихолевая, литохолевая и холевая кислоты. Активация этого рецептора приводит к снижению образования ЖК (особенно холевой) в печени и усиленному синтезу ферментов, конъюгирующих их, что увеличивает их выведение с желчью. Также уменьшается липо- и глюконеогенез [29] и усиливается гликогенез [30].

Важно отметить, что активность FXR при НАСГ снижена [28]. Мыши, у которых FXR не функционирует, показывают сниженный ответ на инсулин. При этом у мышей, которые генетически предрасположены к ожирению или развитию сахарного диабета, применение GW4064 (искусственного агониста FXR) увеличивает чувствительность тканей к инсулину [30].

Мыши с нефункционирующим FXR имеют повышенное содержание холестерина и триглицеридов в крови и печени [30]. Это легко объяснить, так как активация FXR ингибирует систему белка SREBP-1c (sterol regulatory element-binding protein-1c — регулируемый стеролами белок, связывающийся с ДНК) [31], стимулирующего синтез ЖК и холестерина, и активирует PPAR α (peroxisome proliferator-activated receptor α) [32–33], отвечающего за захват и катаболизм жирных кислот. Таким образом, активация FXR приводит к сниже-

нию образования и усилению катаболизма триглицеридов и свободных жирных кислот. Кроме того, активация FXR уменьшает образование белка — ингибитора липопротеинлипазы (апоСIII) и увеличивает образование белка — активатора липопротеинлипазы (апоСII), а также белков, ответственных за захват гепатоцитами ЛПОНП и их остаточных частиц из кровотока. Все это приводит к снижению концентрации триглицеридов в крови [32].

Активация FXR в энтероцитах приводит к выделению в портальный кровоток FGF19 (fibroblast growth factor 19 — фактор роста фибробластов 19), который, взаимодействуя с рецептором FGFR4 на поверхности гепатоцитов, уменьшает образование в печени первичных желчных кислот (через снижение экспрессии холестерин-7-альфа-гидроксилазы), особенно холевой кислоты (через снижение экспрессии стерол-12-альфа-гидроксилазы). Активация FXR в самих гепатоцитах приводит к такому же эффекту, помимо этого происходит усиление образования переносчиков, активно удаляющих ЖК из гепатоцитов в желчные каналы (BSEP — Bile salt export pump; экспортер солей желчных кислот). Кроме того, FGF19 в гепатоцитах уменьшает образование жирных кислот и усиливает их окисление [32, 34].

FXR оказывает также влияние и на обмен холестерина. Активация FXR сопровождается снижением использования холестерина для образования желчных кислот, что приводит к увеличению его концентрации в гепатоцитах, блокируя образование рецепторов к ЛПНП и увеличивая образование рецепторов к ЛПВП. Также происходит усиленное образование сквенджер-рецепторов и снижается образование апоAI — основного белка ЛПВП [32, 33, 35, 36].

Важно отметить, что ЖК также являются агонистами TGR5 (Transmembrane G protein-coupled receptor 5 — трансмембранный рецептор, ассоциированный с G-белком 5). При активации этого рецептора в тканях усиливается ответ на инсулин и повышается дейодирование тироксина, переводящее его в более активный трийодтиронин, что усиливает потребление энергии мышцами и бурой жировой тканью. TGR5 активирует в эпителии тонкой кишки L-клетки, образующие GLP-1 (Glucagon-like peptide-1 — глюкагоноподобный пептид 1), который стимулирует образование и секрецию инсулина бета-клетками островков Лангерганса, а также предотвращает апоптоз и усиливает их пролиферацию. Кроме того, GLP-1 подавляет чувство голода. Необходимо отметить, что активация TGR5 угнетает воспалительный ответ макрофагов на ЛПС и их миграцию в ткань печени. Сильнейшими агонистами данного рецептора являются вторичные ЖК (особенно литохолевая кислота), а самым слабым — холевая кислота [29]. В печени данный рецептор представлен на клетках Купфера, эндотелиоцитах синусоидов и эпителии желчных канальцев, но не на гепатоцитах.

Дисбиоз, нарушение обмена желчных кислот и НАЖБП

На основании имеющихся данных можно предположить следующую модель развития НАЖБП.

«Западная диета», которая характеризуется потреблением большого количества жиров и легко усвояемых углеводов, приводит к изменениям в составе кишечной микробиоты, а именно: увеличивается доля бактерий, деконоъюгирующих ЖК, и снижается доля бактерий, переводящих первичные ЖК во вторичные. Помимо этого, увеличивается доля бактерий, образующих ЛПС. Данные изменения в метаболизме ЖК приводят к тому, что нарушается их реабсорбция, так как белок — переносчик ЖК в эпителии кишечника более тропен к конъюгированным ЖК. Этому также способствует развитие ИБР — экспансии бактерий в проксимальные отделы тонкой кишки. Концентрация ЖК в просвете кишечника увеличивается, причем растет концентрация более токсичных неконъюгированных ЖК, что усиливает детергентное действие содержимого кишечника на его эпителий, повышая его проницаемость. Жирные кислоты, образующиеся после гидролиза пищевых жиров, также обладают детергентными свойствами и повышают проницаемость кишечного эпителия. Все это приводит к увеличению концентрации в крови воротной системы ЛПС, который, взаимодействуя с клетками Купфера, стимулирует последние к секреции ФНО-альфа и других провоспалительных цитокинов. ФНО-альфа, действуя на свой рецептор на поверхности гепатоцитов и других клеток, угнетает ответ на инсулин [37] и, возможно, подавляет активность FXR. Последнее по принципу отрицательной обратной связи активирует образование желчных кислот (ЖК), особенно холевой кислоты. Изменение состава желчных кислот в организме, а именно увеличение доли холевой кислоты — слабого агониста FXR и TGR5, приводит к еще большему снижению активности FXR и TGR5, что вызывает увеличение синтеза в печени жирных кислот и снижение их катаболизма. В итоге развивается стеатоз печени. Усиленное поступление в печень ЛПС из кишечника приводит к развитию в ней воспаления на фоне ее стеатоза — стеатогепатита.

Кишечная микробиота как мишень в лечении НАЖБП

Длительное применение невсасывающихся антибиотиков предотвращало развитие стеатоза печени у мышей, которые получали диету с избытком фруктозы [38].

В клинических исследованиях было показано положительное влияние на НАСГ пробиотиков на основе *Bifidobacteria* и *Lactobacilli*, которое выражалось в снижении активности АЛТ в крови [39–40].

Добавление комплексного пробиотика VSL#3 мышам, которые получали богатую жирами диету, снижало активность АЛТ в крови, выраженность стеатоза и воспалительной инфильтрации в печени, а также активность сигнальных путей ФНО-

альфа и NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) [41]. Эффективность данного пробиотика была показана при лечении детей с ожирением и НАСГ [42].

Результаты нескольких метаанализов свидетельствуют, что прием пробиотиков при НАЖБП приводит к снижению повышенной активности аминотрансфераз и концентрации ФНО-альфа в крови, увеличению чувствительности тканей к инсулину, снижению концентрации в крови общего холестерина и триглицеридов, повышению уровня холестерина ЛПВП, но не оказывает влияния на индекс массы тела [43–44].

FXR как терапевтическая мишень в лечении НАСГ

Обетихоловая кислота — недавно разработанный полусинтетический сильный агонист FXR [45]. В 2016 году были обнародованы результаты мультицентрового исследования данного препарата в терапии НАСГ у лиц без цирроза печени. 283 больных с гистологически подтвержденным НАСГ (NAS \geq 4) были рандомизированы в 2 группы. Больные из первой группы на протяжении 72 недель получали обетихоловую кислоту (25 мг/сут), из второй — плацебо. Гистологическое улучшение было зарегистрировано у 45 % пациентов первой группы и у 21 % — второй ($p < 0,001$). НАСГ был излечен у 22 % больных из первой группы и у 13 % — из второй ($p = 0,08$). Снижение выраженности фиброза отмечалось у 35 и 19 % больных соответственно ($p = 0,004$). Также в первой группе пациентов наблюдалось статистически значимое снижение активности аминотрансфераз в крови и индекса массы тела ($-0,7$ vs. $+0,1$ кг/м², $p = 0,010$). Однако у пациентов первой группы в начале терапии было зафиксировано обратимое невысокое, но все же значимое увеличение концентрации холестерина ЛПНП в крови и снижение — холестерина ЛПВП. Основным побочным эффектом терапии обетихоловой кислоты являлся зуд, который наблюдался у 23 % больных, и в нескольких случаях по этой причине пришлось прекратить прием препарата [46]. Безопасность и эффективность данного препарата при длительном приеме еще не установлена.

В настоящее время клинические исследования проходят не имеющий структурной гомологии с ЖК агонист FXR GS-9674 [47] и смешанный агонист FXR и TGR5 INT-767 [48].

Заключение

НАЖБП — широко распространенное заболевание, имеющее высокое социально-экономическое значение и далеко не всегда поддающееся терапии. Последние данные показывают, что в патогенезе НАЖБП большую роль играет кишечная микробиота и изменение метаболизма желчных кислот. Данные объекты становятся точками приложения для новых групп препаратов, что позволит улучшить ситуацию с лечением данного заболевания.

Литература / References

1. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84.
2. Rinella M.E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*. 2015;313(22):2263–73.
3. Smallwood T., Allayee H., Bennett B.J. Choline metabolites: gene by diet interactions. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27(1):33–9.
4. Al rajabi A., Castro G.S., Da silva R.P., et al. Choline supplementation protects against liver damage by normalizing cholesterol metabolism in Pemt/Ldlr knockout mice fed a high-fat diet. *J Nutr*. 2014;144(3):252–7.
5. Song J., Da costa K.A., Fischer L.M., et al. Polymorphism of the PEMT gene and susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *FASEB J*. 2005;19(10):1266–71.
6. Collison K.S., Saleh S.M., Bakheet R.H., et al. Diabetes of the liver: the link between nonalcoholic fatty liver disease and HFCS-55. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(11):2003–13.
7. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M., Fraser-liggett C.M., Knight R., Gordon J.I. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449(7164):804–10.
8. Zhu L., Baker S.S., Gill C., et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology*. 2013;57(2):601–9.
9. Bajaj J.S. et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol*. 2014;60:940–7.
10. Chen Y., Yang F., Lu H., et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology*. 2011;54(2):562–72.
11. Bäckhed F., Ding H., Wang T., et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(44):15718–23.
12. Bäckhed F., Manchester J.K., Semenkovich C.F., Gordon J.I. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(3):979–84.
13. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027–31.
14. Le Roy T., Llopis M., Lepage P., et al. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut*. 2013;62(12):1787–94.
15. Drenick E.J., Fislser J., Johnson D. Hepatic steatosis after intestinal bypass — prevention and reversal by metronidazole, irrespective of protein-calorie malnutrition. *Gastroenterology*. 1982;82(3):535–48.
16. Wigg A.J., Roberts-Thomson I.C., Dymock R.B., McCarthy P.J., Grose R.H., Cummins A.G. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2001;48(2):206–11.
17. Michail S., Lin M., Frey M.R., et al. Altered gut microbial energy and metabolism in children with non-alcoholic fatty liver disease. *FEMS Microbiol Ecol*. 2015;91(2):1–9.
18. Raman M., Ahmed I., Gillevet P.M., et al. Fecal microbiome and volatile organic compound metabolome in obese humans with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(7):868–75.e1–3.
19. Spencer M.D., Hamp T.J., Reid R.W., Fischer L.M., Zeisel S.H., Fodor A.A. Association between composition of the human gastrointestinal microbiome and development of fatty liver with choline deficiency. *Gastroenterology*. 2011;140(3):976–86.
20. Boursier J., Mueller O., Barret M., 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):764–75.
21. Miele L., Valenza V., La torre G., et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009;49(6):1877–87.
22. Gäbele E., Dostert K., Hofmann C., et al. DSS induced colitis increases portal LPS levels and enhances hepatic inflammation and fibrogenesis in experimental NASH. *J Hepatol*. 2011;55(6):1391–9.
23. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A., et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761–72.
24. Rivera C.A., Adegboyega P., Van Rooijen N., Tagalicud A., Allman M., Wallace M. Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2007;47(4):571–9.
25. Harte A.L., Da Silva N.F., Creely S.J., et al. Elevated endotoxin levels in non-alcoholic fatty liver disease. *J Inflamm (Lond)*. 2010;7:15.
26. Schwiertz A., Taras D., Schäfer K., et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(1):190–5.
27. Mouzaki M., Wang A.Y., Bandsma R., et al. Bile Acids and Dysbiosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS ONE*. 2016;11(5):e0151829.
28. Puri P., Daita K., Joyce A., et al. The presence and severity of nonalcoholic steatohepatitis is associated with specific changes in circulating bile acids. *Hepatology*. 2017.
29. Schaap F.G., Trauner M., Jansen P.L. Bile acid receptors as targets for drug development. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:55–67.
30. Zhang Y., Lee F.Y., Barrera G., Lee H., Vales C., Gonzalez F.J., Willson T.M., et al. Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:1006–11.
31. Watanabe M., Houten S.M., Wang L., Moschetta A., Mangelsdorf D.J., Heyman R.A., Moore D.D., et al. Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c. *J Clin Invest*. 2004;113:1408–18.
32. Fuchs C.D., Traussnigg S.A., Trauner M. Nuclear Receptor Modulation for the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis*. 2016;36:69–86.
33. Carr R.M., Reid A.E. FXR agonists as therapeutic agents for non-alcoholic fatty liver disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2015;17:500–16.
34. Jahn D., Rau M., Hermanns H.M., Geier A. Mechanisms of enterohepatic fibroblast growth factor 15/19 signaling in health and disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015;26:625–35.
35. Mazuy C., Helleboid A., Staels B., Lefebvre P. Nuclear bile acid signaling through the farnesoid X receptor. *Cell Mol Life Sci*. 2015;72:1631–50.
36. Chao F., Gong W., Zheng Y., Li Y., Huang G., Gao M., Li J., et al. Upregulation of scavenger receptor class B type I expression by activation of FXR in hepatocyte. *Atherosclerosis*. 2010;213:443–8.
37. Tilg H., Moschen A.R., Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(1):32–42.
38. Bergheim I., Weber S., Vos M., et al. Antibiotics protect against fructose-induced hepatic lipid accumulation in mice: role of endotoxin. *J Hepatol*. 2008;48(6):983–92.
39. Loguercio C., De Simone T., Federico A., et al. Gut-liver axis: a new point of attack to treat chronic liver damage?. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(8):2144–6.
40. Li Z., Yang S., Lin H., et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2003;37(2):343–50.
41. Kirpich I.A., Marsano L.S., McClain C.J. Gut-liver axis, nutrition, and non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Biochem*. 2015;48:923–30.
42. Alisi A., Bedogni G., Baviera G., Giorgio V., Porro E., Paris C., et al. Randomised clinical trial: The beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:1276–85.
43. Gao X., Zhu Y., Wen Y., Liu G., Wan C. Efficacy of probiotics in non-alcoholic fatty liver disease in adult and children: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatol Res*. 2016;46(12):1226–33.
44. Ma Y.Y., Li L., Yu C.H., Shen Z., Chen L.H., Li Y.M. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(40):6911–8.

45. Porez G., Prawitt J., Gross B., et al. Bile acid receptors as targets for the treatment of dyslipidemia and cardiovascular disease. *J Lipid Res.* 2012;53:1723–37.
46. Neuschwander-Tetri B.A., Loomba R., Sanyal A.J., et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;385:956–65.
47. Gege C., Kinzel O., Steeneck C., et al. Knocking on FXR's door: the «hammerhead»-structure series of FXR agonists-amphiphilic isoxazoles with potent in vitro and in vivo activities. *Curr Top Med Chem.* 2014;14:2143–58.
48. McMahon R.H., Wang X.X., Cheng L.L., et al. Bile acid receptor activation modulates hepatic monocyte activity and improves nonalcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem.* 2013;288:11761–70.

Сведения об авторах

Маслеников Роман Вячеславович* — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: mmmm00@yandex.ru;
1199991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Евсютина Юлия Викторовна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: uselina@mail.ru;
101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3.

Information about the authors

Roman V. Maslennikov* — Ph.D. researcher of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Faculty of Physiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: mmmm00@yandex.ru.

Yulia V. Evsyutina — Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, National Medical Research Centre of Preventive Medicine, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: uselina@mail.ru.

Поступила: 26.12.17

Received: 26.12.17

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author