



Роль микробиоты и интестинального мукозального барьера в формировании и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени

Т.С. Кролевец*, М.А. Ливзан, С.И. Мозговой

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация

Цель обзора литературы: представить данные о роли микробиоты и интестинального мукозального барьера в формировании и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Основные положения. Значение микробиоты в формировании и прогрессировании НАЖБП определяется ее прямым влиянием на развитие факторов риска (ожирение, инсулинорезистентность, СД 2-го типа), нарушением проницаемости кишечного барьера и всасывания таких веществ, как жирные кислоты с короткой цепью, желчные кислоты, холин и эндогенный этанол. Ведущим фактором, определяющим прогноз пациентов и риск смерти при НАЖБП, в том числе ассоциированной с сердечно-сосудистыми осложнениями, признается фиброз печени. Изменения состава микробиоты продемонстрированы при различных степенях фиброза при НАЖБП.

Заключение. Результаты современных исследований позволяют говорить о формировании новой концепции патогенеза НАЖБП, которая побуждает к разработке новых терапевтических методов, как нутрицевтических, так и медикаментозных.

Ключевые слова: интестинальный мукозальный барьер, неалкогольная жировая болезнь печени, фиброз, микробиота

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Мозговой С.И. Роль микробиоты и интестинального мукозального барьера в формировании и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(5):42–48. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-5-42-48>

The Role of the Microbiome and Intestinal Mucosal Barrier in the Development and Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Tatyana S. Krolevets*, Maria A. Livzan, Sergei I. Mozgovoy

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

Aim. To review available data on the role of the microbiome and intestinal mucosal barrier in the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Key points. The role of the human microbiome in the development and progression of NAFLD is associated with its effects on the risk factors (obesity, insulin resistance, type 2 diabetes), permeability of the intestinal barrier and absorption of such substances as short-chain fatty acids, bile acids, choline and endogenous ethanol. Liver fibrosis constitutes the leading factor determining the prognosis of patients in NAFLD, including cases associated with cardiovascular complications. Changes in the microbiome composition were demonstrated for various degrees of fibrosis in NAFLD.

Conclusion. The results of modern studies confirm the formation of a new concept in the pathophysiology of NAFLD, which encourages the development of new therapeutic strategies.

Keywords: intestinal mucosal barrier, non-alcoholic fatty liver disease, fibrosis, microbiota

Conflict of interest: the authors declare no conflicts of interest.

For citation: Krolevets T.S., Livzan M.A., Mozgovoi S.I. The Role of the Microbiome and Intestinal Mucosal Barrier in the Development and Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(5):42–48. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-5-42-48>

Наши представления о микроорганизмах, населяющих организм человека, их взаимодействии друг с другом и различными внутренними средами и влиянии на различные физиологические процессы радикально изменились благодаря появлению новых методов изучения, в частности секвенирования 16S-субъединицы РНК бактерий. В 2001 году было введено понятие «микробиома» для обозначения коллективных геномов микробных популяций человека. Продемонстрировано, что микробиом человека составляют не только бактерии, но также археи и эукариоты, такие как простейшие, грибы и вирусы (вирома) [1]. Микробиота — это термин, характеризующий микробиоценоз отдельных органов и систем внутри экологической ниши в определенный период времени на определенной географической территории [2]. Накопленные знания о микробиоме позволяют говорить о влиянии вариативности микроорганизмов на состояние здоровья человека, а при их дисбалансе — на риск развития заболеваний.

Пищеварительный тракт содержит наибольшее количество бактерий, достигающее около 10^{12} бактерий на грамм в дистальной части толстой кишки. Кишечные бактерии насчитывают несколько сотен видов, доминирующими являются *Bacteroidetes* и *Firmicutes* [3–5]. Устойчивые сообщества с определенными преобладающими видами, формирующие экосистемы, известны как энтеротипы [6]. Микробное разнообразие в кишечнике человека зависит от возраста, способа родоразрешения, этнических особенностей, места проживания и связанного с этим типа питания и даже от частоты и регулярности физических нагрузок [7]. Микробиота кишечника рассматривается как сообщество симбионтов. Она участвует в различных процессах, включая поддержание колонизационной резистентности, регуляцию иммунного ответа, расщепление и усвоение питательных веществ, синтез витаминов и гормонов, и даже оказывает влияние на эмоциональное состояние человека, так как служит фундаментальным компонентом оси «кишка — головной мозг», под которой понимают суперструктуру, включающую желудочно-кишечный тракт, энтеральную нервную систему и головной мозг [8].

В последнее десятилетие появились новые данные об участии кишечной микробиоты в формировании и прогрессировании хронических неинфекционных заболеваний [9, 10], которые вносят существенный вклад в заболеваемость и смертность взрослого населения. Создание здоровьесберегающих технологий подразумевает изучение различных аспектов их формирования и прогрессирования. С этих позиций представляется актуальной оценка состояния микробиоты пищеварительного тракта при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), так как уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в группе пациентов с НАЖБП преобладает над уровнем смертности от заболеваний печени и составляет 36 % против 6,8 %. [11]. Ведущим

фактором, определяющим прогноз пациентов и риск смерти, в том числе ассоциированной с сердечно-сосудистыми осложнениями, при НАЖБП признается фиброз печени [10, 12].

Цель обзора литературы — представить данные о роли микробиоты и интестинального мукозального барьера в формировании и прогрессировании НАЖБП.

Основные механизмы воздействия микробиоты на формирование НАЖБП

Исследования на людях и на экспериментальных моделях показали увеличение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* при избыточном весе или ожирении и уменьшение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* при потере веса, хотя использование данного соотношения в качестве надежного маркера ожирения ставится под сомнение [10, 13]. Наряду с типами *Firmicutes*, *Bacteroidetes* активно идет исследование типа *Proteobacteria*: изменение соотношения семейств и видов типа *Proteobacteria* выявлены при ожирении, метаболическом синдроме, сердечно-сосудистых заболеваниях и НАЖБП [14].

Продемонстрировано, что количественные и качественные изменения в микробиоте кишечника влияют на синтетическую активность клеток, в частности синтез фактора жировой ткани, индуцированного голоданием (FIAF, или ангиопоэтин-подобного белка 4 (ANGPTL4)), который ингибирует липопротеинлипазу. Экспериментальные модели показали, что подавление экспрессии гена FIAF увеличивает липогенез [15]. Представители кишечной микробиоты могут ингибировать активность фермента аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы в мышцах и печени, что влечет за собой уменьшение окисления жирных кислот и увеличение жировых отложений [16, 17].

Микробиом кишечника играет роль в развитии инсулинорезистентности и, как следствие, нарушении углеводного обмена. Сообщалось о положительной корреляции соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* и концентрации глюкозы в плазме крови при сахарном диабете 2-го типа (СД 2-го типа) [18]. По сравнению с пациентами без инсулинорезистентности пациенты с СД 2-го типа характеризуется меньшим количеством бутират-продуцирующих микроорганизмов и увеличением доли различных оппортунистических патогенов [19].

В связи с тем что наиболее распространены микроорганизмами пищеварительного тракта человека являются грамотрицательные бактерии, выдвинуто предположение о патофизиологической взаимосвязи данных бактерий с СД 2-го типа путем освобождения липополисахаридов (ЛПС, LPS), способствующих субклиническому воспалению [20]. Так называемая метаболическая эндотоксемия впервые была описана у мышей и определяется как повышенный уровень ЛПС (LPS) в плазме крови, которые сначала связываются с рецептором

CD14, представленным на миелоидных клетках и действующим как корецептор, затем распознаются toll-подобными рецепторами 4 (TLR4), и в дальнейшем образовавшийся комплекс LPS/CD14/TLR4 входит в состав хиломикрон, что провоцирует воспалительные процессы и лежит в основе возникновения резистентности к инсулину [21]. Другой аспект реализации данных эффектов описан в виде повышения проницаемости кишечного эпителия за счет снижения экспрессии эпителиальных белков плотных контактов, что приводит к повышению абсорбции ЛПС [22].

Короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA-ацетат, пропионат и бутират), которые образуются путем ферментации сложных углеводов (например, олигосахаридов, крахмала, компонентов клеточной стенки растений), являются одними из важнейших метаболических продуктов микробиоты [23]. Абсорбируемые SCFA являются важными модуляторами здоровья кишечника и иммунной функции, ответственными за синтез кишечных гормонов и липогенез [24]. SCFA взаимодействуют с макроорганизмом благодаря различным механизмам, в том числе через рецепторы, сопряженные с G-белком (GPR41 и GPR43), которые выступают посредниками при взаимодействии микробиоты и макроорганизма с помощью энтероэндокринных гормонов. Пропионат, бутират и ацетат через GPR41 и GPR43 модулируют высвобождение пептида тирозин-тирозин (PYY) и глюкагоноподобного пептида 1 и 2 (ГПП-1 и -2), влияющих на чувство голода и насыщения и регулирующих липидный обмен, а также подавляющих выработку FIAF эпителиоцитами кишечника. Снижение FIAF, в свою очередь, уменьшает окисление жирных кислот в печени, а также увеличивает активность липопротеинлипазы и количество триглицеридов в жировой ткани [24].

Повышенный уровень триметиламин-N-оксида (ТМАО) в качестве проатерогенного фактора ассоциирован с риском сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них. ТМАО ускоряет процессы накопления липидов в макрофагах и пенистых клетках артерий и усиливает агрегацию тромбоцитов. ТМАО синтезируется в печени посредством окисления триметиламина (ТМА), в качестве субстрата служат фосфатидил-холин и L-карнитин. Указанные вещества преобразуются в ТМА под действием микробиоты кишечника, причем определенные бактерии считают ТМА-образующими [25]. В эксперименте продемонстрировано, что недостаточный уровень метильных групп в рационе приводит к гипометилированию холина и, как следствие, влиянию на жировой обмен печени и формирование стеатоза [26].

Микробиота кишечника тесно вовлечена в гомеостаз желчных кислот [27]. Участвуя в процессе полостного и пристеночного пищеварения, большая часть желчных кислот реабсорбируется в подвздошной кишке через апикальный натрийзависимый желчно-кислотный транспортер

(ASBT) и возвращается в печень. Наиболее важным рецептором желчных кислот для реализации процесса энтерогепатической циркуляции является фарнезоид-X-рецептор (FXR) [28]. Известно, что FXR участвует в гомеостазе глюкозы (например, снижении глюконеогенеза, регуляции экспрессии транспортера глюкозы 4, уменьшении кишечной экспрессии ГПП-1, повышении уровня печеночного синтеза гликогена) и липидном обмене (например, ингибировании печеночного липогенеза, увеличении окисления жирных кислот). Таким образом, регулируя экспрессию ASBT и FXR, кишечная микробиота влияет на углеводный и липидный обмен. Увеличение энтерогепатической циркуляции вторичных желчных кислот способствует развитию гепатоцеллюлярной карциномы, что продемонстрировано в эксперименте на мышах, страдающих ожирением [29]. Пациенты, страдающие НАСГ, имели высокий уровень вторичных желчных кислот в печеночной ткани по сравнению со здоровыми лицами и были отнесены к группе риска по развитию гепатоцеллюлярной карциномы [30], что подтвердило описанную выше гипотезу.

Очевидно, что реализация данных патогенетических механизмов невозможна без нарушения целостности интестинального мукозального барьера, неотъемлемой частью и центральным регулятором которого является кишечная микробиота [31, 32].

Интестинальный мукозальный кишечный барьер и его роль в формировании и прогрессировании НАЖБП

J.H. Cummings и соавт. в 2004 году резюмировали, что кишечный барьер представляет собой сложную структуру, которая отделяет внутреннюю среду организма человека от внутриспросветной среды. Барьер включает в себя клеточные и стромальные компоненты (например, эпителиальный слой, сосудистый эндотелий), а также слой слизи, который представлен гелем, состоящим из муцинов, треофойловых пептидов и поверхностно-активных липидов. Данный барьер J.H. Cummings назвал «физическим». Отдельно выделен химический барьер, состоящий из секрета желез пищеварительного тракта, противомикробных пептидов (например, альфа-дефензины, продуцируемые клетками Панета) и других клеточных продуктов (цитокины, медиаторы воспаления и др.). И наконец, кишечную микробиоту можно рассматривать как самостоятельный и неотъемлемый компонент мукозального барьера [33].

Слой эпителиальных клеток образует основной физический барьер между просветом кишечника и слизистой оболочкой. Парацеллюлярное пространство закрыто плотными контактами (tight junctions, TJ), которые регулируют поток ионов воды и малых молекул [34–36]. Под комплексом белков плотных контактов находятся белки, образующие адгезивные контакты (adherent junctions, AJ), которые, в свою очередь, играют важную роль

в межклеточном сигнальном взаимодействии и эпителиальной реституции, а также десмосомы, поддерживающие эпителиальную стабильность. Комплекс белков плотных контактов представлен внутримембранными белками, окклюдинами и различными представителями семьи клаудинов в зависимости от типа ткани и расположения по отношению к парацеллюлярному пространству. Окклюдин, клаудины и трицеллюлин связывают соседние клетки с активным цитоскелетом через цитоплазматические протеины, такие как зонулины. Белки апикальной части клеток ZO-1, ZO-2 и ZO-3 (от лат. *zonula occludens*) играют роль важных соединительных элементов к цитоскелету клетки. Если окклюдин и адгезивные белки играют регулируемую роль, то клаудины — трансмембранные белки, отвечают в основном за барьерную функцию кишечника и представляют собой семейство белков из 24 представителей. Состояние белков плотных контактов можно использовать как маркер потери целостности парацеллюлярного барьера. Изменение экспрессии белков — компонентов плотных контактов оказывает регуляторное действие на состояние кишечного барьера путем влияния на работу ГЛП-2, регулируя поступление глюкозы, работу киназы легких цепей миозина (MLCK), которая путем фосфорилирования миозина способна обеспечивать адекватную проницаемость кишечного барьера, работу нейротрансмиттеров и выработку цитокинов, отвечающих за локальный и системный воспалительный ответ [35, 36].

Состояние эпителиального барьера, оценка белков плотных контактов и их экспрессии активно изучают как важный патогенетический аспект при таких заболеваниях желудочно-кишечного тракта, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника, рак пищевода, желудка и колоректальный рак кишки [37]. Например, исследования у пациентов с болезнью Крона указывают на нарушение целостности плотных контактов в биоптатах сигмовидной кишки, сопровождающееся сниженной экспрессией клаудина-3, -5 и -8, а также окклюдина [38]. При язвенном колите наблюдали сниженную регуляцию клаудина-1, клаудина-4 и окклюдина, но с активацией клаудина-2. Эти изменения могут быть опосредованы воспалительными цитокинами, поскольку фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) и интерферон изменяют барьерную функцию через активацию MLCK, а TNF- α увеличивает экспрессию клаудина-2 [37].

Нарушение эпителиального барьера тесно связано не только с воспалением, но и с метаболическими нарушениями, ожирением. Эксперименты на мышах, находящихся на рационе с избытком жиров, демонстрируют изменение нормального соотношения белков клаудинов в кишечнике и их экспрессии, ассоциированное с изменением кишечной проницаемости. Доказана потенциальная связь определенных клаудинов, модулируемых

ожирением, с патологически значимыми сигнальными и метаболическими изменениями [39].

Слой пристеночной слизи крайне важен для нормального функционирования кишечного барьера. Слизь служит местом для связывания бактерий, их жизнедеятельности и размножения. Основным компонентом слизи являются муцины, которые выделяют бокаловидные клетки пищеварительного тракта. Неправильное строение муцинов и/или изменение толщины пристеночной слизи может стать причиной развития воспаления и нарушения функционирования кишечного барьера (включая мальабсорбцию). Муцин 2 является основным компонентом секретируемого в тонкой и толстой кишке муцина и участвует в защите макроорганизма и взаимодействии с микробиотой. На экспериментальных моделях мышей продемонстрировано, что чрезмерная выработка муцина 2 увеличивает стресс эндоплазматического ретикулума и апоптоз бокаловидных клеток, что ведет к дисфункции эпителиального барьера [40]. У мышей мутации, которые приводят к нарушению строения муцина 2, ассоциированы с повышением продукции интерлейкина-1-бета, TNF- α , интерферона-гамма в кишечнике и с развитием воспалительного заболевания, напоминающего язвенный колит [41]. Мыши с делецией гена MUC2 и дефицитом муцина 2 (следовательно, с уменьшением толщины слизи) в эксперименте оказались более подвержены стеатогепатиту, вызванному алкоголем [42].

Наличие функционального сходства между кишечным и гематоэнцефалическим барьером дало возможность I. Spadoni и соавт. предположить, что существует и кишечно-сосудистый барьер. Он состоит из кишечного эндотелия, который анатомически и функционально связан с окружающими его перicyтами и кишечными глиальными клетками, и эндотелиальной плазматической мембраны, обеспечивающей изоляцию от сосудистого русла и активную и пассивную диффузию веществ [43, 44]. В эксперименте было продемонстрировано, что при сохранении целостности сосудистого эндотелия возможна свободная диффузия только веществ малой молекулярной массы (декстран 4 кДа). Инфицирование *Salmonella typhimurium* разрушает кишечно-сосудистый барьер, что делает возможной транслокацию веществ большей массы (декстран 70 кДа) независимо от усиления кровотока в очаге воспаления. Более того, 70 кДа декстран был обнаружен только в печени, демонстрируя, что распространение происходит через порталное кровообращение. Продemonстрировано, что бактерии, способные преодолевать кишечный эпителиальный барьер, благодаря сосудистому барьеру не обнаруживаются в печени и селезенке [45]. Выдвинута гипотеза о том, что нарушение кишечно-сосудистого барьера может вести к повреждению печени, а дальнейшее его изучение важно для полного понимания регуляции оси «кишка — печень» [45].

Несмотря на большое число работ, посвященных роли микробиома в развитии метаболических

заболеваний, следует признать, что единая концептуальная модель роли интестинального мукозального барьера и кишечной микробиоты в развитии и прогрессировании НАЖБП находится в процессе разработки.

Доказательная база роли микробиоты и интестинального мукозального барьера в формировании и прогрессировании НАЖБП

Значение микробиоты в формировании и прогрессировании НАЖБП определяется ее прямым влиянием на развитие факторов риска (ожирение, инсулинорезистентность, СД 2-го типа) [10, 13, 18, 39, 46, 47], нарушением проницаемости кишечного барьера [39, 45, 48] и всасывания таких веществ, как жирные кислоты с короткой цепью, желчные кислоты, холин и эндогенный этанол [49, 50]. Полноценное функционирование индигенной микробиоты в норме через взаимодействие с toll-подобными рецепторами позволяет реализовать первую линию защиты и предотвратить всасывание кишечных антигенов [10]. Микробиота кишечника при неблагоприятных условиях оказывает влияние на состояние печени благодаря всасыванию ее метаболитов через портальный кровоток и поступление в системный.

Доказательства влияния состава микроорганизмов и состояния кишечного барьера на развитие и прогрессирование НАЖБП получены как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. На мышинной модели впервые было продемонстрировано, что пересадка микрофлоры от мышей с НАЖБП стерильным особям (без микрофлоры) повлекла развитие у последних НАЖБП [51].

При сравнении кишечных микробиомов 50 человек (здоровые, пациенты со стеатозом и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ)), пациенты с НАСГ имели более низкий уровень *Bacteroidetes* и высокий — *Clostridium* [52]. В другом исследовании, изучающем таксономический состав кишечной микробиоты с использованием секвенирования 16S-субъединицы РНК бактерий в кале от 57 пациентов с НАЖБП (диагноз подтвержден при биопсии печени) при НАСГ и степени фиброза $F \geq 2$, выявлено большее разнообразие *Bacteroidetes*, а *Prevotella* была представлена в меньшей степени.

Финансирование

Публикация подготовлена при поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ (НШ-2558.2020.7) (соглашение № 075-15-2020-036 от 17 марта 2020 года) «Разработка технологии здоровьесбережения коморбидного большого гастроэнтерологического профиля на основе контроля приверженности».

Литература / References

1. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M., Fraser-Liggett C.M., Knight R., Gordon J.I. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449:804–10. DOI: 10.1038/nature06244
2. Hooper L.V., Gordon J.I. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science*. 2001;292:1115–8. DOI: 10.1126/science.1058709
3. Bäckhed F., Ley R.E., Sonnenburg J.L., Peterson D.A., Gordon J.I. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005;307:1915–20. DOI: 10.1126/science.1104816
4. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N., Purdom E., Dethlefsen L., Sargent M., et al. Diversity of the human

При степени фиброза $F \geq 2$ также выявлено относительно преобладание *Ruminococcus*. Выявленность НАЖБП была ассоциирована с составом микробиома и изменением его метаболизма, преобладание *Bacteroides* характерно для стеатогепатита, а *Ruminococcus* — для выраженного фиброза [53].

Кишечный микробиом 86 пациентов с диагнозом НАЖБП и фиброзом различной стадии, подтвержденными при биопсии, изучен с помощью полногеномного секвенирования методом дробовика. При выраженном фиброзе преобладали *Proteobacteria*, а на уровне видов *E. coli* (1,0 %) и *Bacteroides vulgates* (2,2 %), в сравнении с пациентами со стадиями фиброза $F 0-1$ — с преобладанием 2,5 % *Eubacterium rectale* и 1,7 % *B. vulgates*. Предложен метод определения пациентов с выраженным фиброзом при НАЖБП по «метагеномной подписи» [54].

У мышей с дефектным геном, кодирующим соединительную молекулу адгезии А (JAM-A), и нарушением вследствие этого кишечной барьерной функции развивается более тяжелый стеатогепатит на фоне диеты с высоким содержанием насыщенных жиров, фруктозы и холестерина по сравнению с мышами контрольной группы, у которых выявлен умеренный стеатоз. У мышей с дефектным геном, кодирующим JAM-A, поражение печени сочеталось с выраженным воспалением в слизистой оболочке кишки, разрушением плотных контактов и повышенной проницаемостью для бактериальных токсинов, кроме того, у них обнаружены микроорганизмы, индуцирующие воспаление [55].

Заключение

Результаты современных исследований позволяют говорить о формировании новой концепции патогенеза НАЖБП, которая побуждает к разработке новых терапевтических методов, как нутрицевтических, так и медикаментозных. Есть все основания предполагать, что пробиотики и пребиотики могут оказывать благотворное воздействие при хронических нарушениях обмена веществ, в том числе и при НАЖБП.

Funding

The publication was prepared under the support of a grant from the President of the Russian Federation for the state support of leading scientific schools (НШ-2558.2020.7) (agreement No. 075-15-2020-036 of March 17, 2020) “Development of a health-preserving technology for a comorbid gastroenterological patient based on adherence control”.

- intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308:1635–8. DOI: 10.1126/science.1110591
5. *Ley R.E., Hamady M., Lozupone C., Turnbaugh P.J., Ramey R.R., Bircher J.S., et al.* Evolution of mammals and their gut microbes. *Science*. 2008;320:1647–51. DOI: 10.1126/science.1155725
 6. *Arumugam M., Raes J., Pelletier E., LePaslier D., Yamada T., Mende D.R., et al.* Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174–80. DOI: 10.1038/nature09944
 7. *Rinninella E., Raoul P., Cintoni M., Franceschi F., Miggiano G.A.D., Gasbarrini A., Mele M.C.* What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases Microorganisms. 2019;7(1):pii:E14. DOI: 10.3390/microorganisms7010014
 8. *Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В.* Психобиотические эффекты пробиотиков и пребиотиков. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2018;28(1):4–12. [*Ivashkin V.T., Ivashkin K.V.* Psychobiotic effects of probiotics and prebiotics. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2018;28(1):4–12 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-4-12
 9. *Ахмедов В.А., Гаус О.В.* Роль кишечной микробиоты в формировании неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):143–8. [*Akhmedov V.A., Gaus O.V.* Role of intestinal microbiota in the formation of non-alcoholic fatty liver disease. *Therapeutic archive*. 2019;91(2):143–8 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000051
 10. *Jayakumar S., Loomba R.* Review article: emerging role of the gut microbiome in the progression of nonalcoholic fatty liver disease and potential therapeutic implications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50:144–58. DOI: 10.1111/apt.15314
 11. *Ливзан М.А., Гаус О.В., Николаев Н.А., Кролевец Т.С.* НАЖБД: коморбидность и ассоциированные заболевания. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;170(10):57–65. [*Livzan M.A., Gaus O.V., Nikolaev N.A., Krolevetz T.S.* NAFLD: comorbidity and associated diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;1(10):57–65 (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65
 12. *Dulai P.S., Singh S., Patel J., Soni M., Prokop L.J., Younossi Z., et al.* Increased risk of mortality by fibrosis stage in non-alcoholic fatty liver disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Hepatology*. 2017;65(5):1557–65. DOI: 10.1002/hep.29085
 13. *Magne F., Gotteland M., Gauthier L., Zazueta A., Pessoa S., Navarrete P., Balamurugan R.* The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients? *Nutrients*. 2020;12(5):1474. DOI: 10.3390/nu12051474. PMID: 32438689. PMCID: PMC7285218
 14. *Rizzatti G., Lopetuso L.R., Gibiino G., Binda C., Gasbarrini A.* Proteobacteria: A common factor in human diseases. *Biomed Res Int*. 2017;ID9351507. DOI: 10.1155/2017/9351507
 15. *Bäckhed F., Ding H., Wang T., Hooper L.V., Koh G.Y., Nagy A., et al.* The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:15718–23. DOI: 10.1073/pnas.0407076101
 16. *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;104:979–84. DOI: 10.1073/pnas.0605374104
 17. *Khan M.J., Gerasimidis K., Edwards C.A., Shaikh M.G.* Role of gut microbiota in the aetiology of obesity: proposed mechanisms and review of the literature. *J Obes*. 2016;2016:7353642. DOI: 10.1155/2016/7353642
 18. *Larsen N., Vogensen F.K., van den Berg F.W., Nielsen D.S., Andreassen A.S., Pedersen B.K., et al.* Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One*. 2010;5:e9085. DOI: 10.1371/journal.pone.0009085
 19. *Qin J., Li Y., Cai Z., Li S., Zhu J., Zhang F., et al.* A metagenome wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490:55–60. DOI: 10.1038/nature11450
 20. *Lazar V., Ditu L.-M., Pircalabioru G.G., Picu A., Petcu L., Cucu N., Chifiriuc M.C.* Gut Microbiota, Host Organism, and Diet Trialogue in Diabetes and Obesity. *Front Nutr*. 2019;6:21. DOI: 10.3389/fnut.2019.00021
 21. *Caricilli A., Saad M.* The role of gut microbiota on insulin resistance. *Nutrients*. 2013;5(3):829–51. DOI: 10.3390/nu5030829
 22. *König J., Wells J., Cani P.D., García-Ródenas C.L., MacDonald T., Mercenier A., et al.* Human intestinal barrier function in health and disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7:e196. DOI: 10.1038/ctg.2016.54
 23. *Daïen C.I., Pinget G.V., Tan J.K., Macia L.* Detrimental impact of microbiota accessible carbohydrate-deprived diet on gut and immune homeostasis: an overview. *Front Immunol*. 2017;8:548. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00548
 24. *Тюренок И.Н., Куркин Д.В., Волотова Е.В., Бакулин Д.А.* Роль микрофлоры кишечника, состава пищи GPR41- и GPR43-рецепторов к короткоцепочечным жирным кислотам в энергетическом обмене позвоночных животных. *Успехи физиологических наук*. 2017;48(2):100–12. [*Tyurenkov I.N., Kurkin D.V., Volotova E.V., Bakulin D.A.* The Role of Intestinal Microflora, Food Composition, GPR41- and GPR43-Receptors for Short Chain Fatty Acids in Energy Metabolism of Vertebrates. *Advances in Physiological Sciences*. 2017;48(2):100–12 (In Russ.)].
 25. *Al-Obaide M.A.I., Singh R., Datta P., Rewers-Felkins K.A., Salguero M.V., Al-Obaide I., et al.* Gut microbiota-dependent trimethylamine-N-oxide and serum biomarkers in patients with T2DM and advanced CKD. *J Clin Med*. 2017;6(9):E86. DOI: 10.3390/jcm6090086
 26. *Craig S.A.* Betaine in human nutrition. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:539–49. DOI: 10.1093/ajcn/80.3.539
 27. *Евсютина Ю.В., Ивашкин В.Т.* Метаболизм желчных кислот, заболевания печени и микробиом. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2018;28(2):4–10. [*Yevsyutina Yu.V., Ivashkin V.T.* Metabolism of bile acids, liver diseases and microbiome. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2018;28(2):4–10 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-4-10
 28. *Arab J.P., Karpen S.J., Dawson P.A., Arrese M., Trauner M.* Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: molecular insights and therapeutic perspectives. *Hepatology*. 2017;65:350–62. DOI: 10.1002/hep.28709
 29. *Yoshimoto S., Loo T.M., Atarashi K., Kanda H., Sato S., Oyadomari S., et al.* Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature*. 2013;499:97–101. DOI: 10.1038/nature12347
 30. *Aranha M.M., Cortez-Pinto H., Costa A.* Bile acid levels are increased in the liver of patients with steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20:519–25. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282f4710a
 31. *Sonnenburg J.L., Bäckhed F.* Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016;535:56–64. DOI: 10.1038/nature18846
 32. *Bischoff S.C., Barbara G., Buurman W., Ockhuizen T., Schulzke J.-D., Serino M., et al.* Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterology* 2014;14:189. <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/14/189>
 33. *Cummings J.H., Antoine J.-M., Azpiroz F., Bourdet-Sicard R., Brandtzaeg P., Calder P., et al.* PASSCLAIM-gut health and immunity. *Eur J Nutr*. 2004;43:ii118–73. DOI: 10.1007/s00394-004-1205-4
 34. *Groschwitz K.R., Hogan S.P.* Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(1):3–20. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.05.038
 35. *Wada M., Tamura A., Takahashi N., Tsukita S.* Loss of claudins 2 and 15 from mice causes defects in paracellular Na⁺ flow and nutrient transport in gut and leads to death from malnutrition. *Gastroenterology*. 2013;144:369–80. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.035
 36. *Tsukita S., Furuse M., Itoh M.* Multifunctional strands in tight junctions. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001;2:285–93. DOI: 10.1038/35067088

37. Oshima T., Hiroto Miwa H. Gastro intestinal mucosal barrier function and diseases. *J Gastroenterol.* 2016;51(8):768–78. DOI: 10.1007/s00535-016-1207-z
38. Zeissig S., Bürgel N., Günzel D., Richter J., Mankertz J., Wahnschaffe U., et al. Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in inactive Crohn's disease. *Gut.* 2007;56(1):61–72. DOI: 10.1136/gut.2006.094375
39. Ahmad R., Rah B., Bastola D., Dhawan P., Singh A.B. Obesity-induces Organ and Tissue Specific Tight Junction Restructuring and Barrier Deregulation by Claudin Switching. *Sci Rep.* 2017;7(1):5125. DOI: 10.1038/s41598-017-04989-8
40. Tawiah A., Cornick S., Moreau F., Gorman H., Kumar M., Tiwari S., Chadee K. High MUC2 Mucin Expression and Misfolding Induce Cellular Stress, Reactive Oxygen Production, and Apoptosis in Goblet Cells. *Am J Pathol.* 2018;188:1354–73. DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.02.007
41. Heazlewood C.K., Cook M.C., Eri R., Price G.R., Tauro S.B., Taupin D., et al. Aberrant mucin assembly in mice causes endoplasmic reticulum stress and spontaneous inflammation resembling ulcerative colitis. *PLoS Med* 2008;5(3):e54. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050054
42. Hartmann P., Chen P., Wang H.J., Wang L., McCole D.F., Brandl K., et al. Deficiency of intestinal mucin-2 ameliorates experimental alcoholic liver disease in mice. *Hepatology.* 2013;58(1):108–19. DOI: 10.1002/hep.26321
43. Spadoni I., Fornasa G., Rescigno M. Organ-specific protection mediated by cooperation between vascular and epithelial barriers. *Nat Rev Immunol.* 2017;17:761–73. DOI: 10.1038/nri.2017.100
44. Spadoni I., Pietrelli A., Pesole G., Rescigno M. Gene expression profile of endothelial cells during perturbation of the gut vascular barrier. *Gut Microbes.* 2016;7:540–8. DOI: 10.1080/19490976.2016.1239681
45. Spadoni I., Zagato E., Bertocchi A., Paolinelli R., Hot E., Di Sabatino A., et al. A gut-vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria. *Science.* 2015;350(6262):830–4. DOI: 10.1126/science.aad0135
46. Stols-Gonçalves D., Tristão L.S., Henneman P., Nieuwedorp M. Epigenetic Markers and Microbiota/Metabolite-Induced Epigenetic Modifications in the Pathogenesis of Obesity, Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes, and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Diab Rep.* 2019;19(6):31. DOI: 10.1007/s11892-019-1151-4
47. Chu H., Williams B., Schnabl B. Gut microbiota, fatty liver disease, and hepatocellular carcinoma. *Liver Res.* 2018;2(1):43–51. DOI: 10.1016/j.livres.2017.11.005
48. Graziani C., Talocco C., De Sire R., Petito V., Lopetuso L.R., Gervasoni J., et al. Intestinal permeability in physiological and pathological conditions: major determinants and assessment modalities. *Eur Rev Med Pharmac Sci.* 2019;23(2):795–810. DOI: 10.26355/eur-rev_201901_16894
49. Zhou D., Fan J.G. Microbial metabolites in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2019;25(17):2019–28. DOI: 10.3748/wjg.v25.i17.2019
50. Aragonès G., González-García S., Aguilar C., Richart C., Auguet T. Gut Microbiota-Derived Mediators as Potential Markers in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Biomed Res Int.* 2019;2019:8507583. Published 2019 Jan 2. DOI: 10.1155/2019/8507583
51. Le Roy T., Llopis M., Lepage P., Bruneau A., Rabot S., Bevilacqua C., et al. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut.* 2013;62:1787–94. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303816
52. Mouzaki M., Comelli E.M., Arendt B.M. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2013;58:120–7.
53. 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):764–75. DOI: 10.1002/hep.28356
54. Loomba R., Seguritan V., Li W., Long T., Klitgord N., Bhatt A., et al. Gut microbiome based metagenomic signature for non-invasive detection of advanced fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Metab.* 2017;25(5):1054–62.e1e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.04.001
55. Rahman K., Desai C., Iyer S.S., Thorn N.E., Kumar P., Liu Y., et al. Loss of Junctional Adhesion Molecule A Promotes Severe Steatohepatitis in Mice on a Diet High in Saturated Fat, Fructose, and Cholesterol. *Gastroenterology.* 2016;151(4):733–746.e12. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.06.022

Сведения об авторах

Кролевцев Татьяна Сергеевна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: mts-8-90@mail.ru;
644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7452-7230>

Ливзан Мария Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии, профессиональных болезней, ректор ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: mlivzan@yandex.ru;
644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Мозговой Сергей Игоревич — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: simozgovoy@yandex.com;
644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7200-7082>

Information about the authors

Tatyana S. Krolevets* — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Departmental Head, Department of Therapy and Occupational (Professional) Diseases, Omsk State Medical University.
Contact information: mts-8-90@mail.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7452-7230>

Maria A. Livzan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Therapy and Occupational (Professional) Diseases, Omsk State Medical University.
Contact information: mlivzan@yandex.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Sergei I. Mozgovoi — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University.
Contact information: simozgovoy@yandex.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7200-7082>

Поступила: 31.03.2020 Поступила после доработки: 14.09.2020 Принята: 30.09.2020 Опубликовано: 30.10.2020
Submitted: 31.03.2020 Revision received: 14.09.2020 Accepted: 30.09.2020 Published: 30.10.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author