

РОЛЬ ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА В РАЗВИТИИ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

С учетом многочисленных метаболических функций микрофлоры нарушение ее колонизационной резистентности рассматривается как пусковой фактор развития ряда различных заболеваний. Так, исследования, проведенные в последние годы, демонстрируют значимую связь дисбиотических нарушений кишечной микрофлоры с патогенезом НАЖБП, возникающей вследствие повреждения митохондрий. Доказано, что дисфункция митохондрий играет значительную роль в развитии ПОЛ, которое приводит не только к повреждению мембран, некрозу и апоптозу гепатоцитов, но и к прогрессированию стеатоза. Клинические признаки острых и хронических заболеваний печени свидетельствуют о том, что, независимо от их этиологии, в клинических проявлениях на первый план выходят явления, характерные для митохондриальной дисфункции. Представленные в статье данные демонстрируют значимость дисбиотических изменений в развитии митохондриальной дисфункции, формировании стеатоза при неалкогольной жировой болезни печени с последующей трансформацией его в стеатогепатит и прогрессированием до фиброза и цирроза.

Ключевые слова: дисбиоз, митохондриальная дисфункция, печень, НАЖБП, стеатоз.

P.V. SELIVERSTOV, PhD in medicine, S.I. SITKIN, PhD in medicine, V.G. RADCHENKO, MD, Prof.

Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

THE ROLE OF INTESTINAL DISBIOSIS IN THE DEVELOPMENT OF MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION AND NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Taking into account the numerous metabolic functions of microflora, violation of its colonization resistance is considered as a trigger factor in the development of a number of different diseases. Thus, studies conducted in recent years demonstrate a significant relationship of dysbiotic intestinal microflora disorders with the pathogenesis of NAFLD, caused by damage to the mitochondria. It is proved that mitochondrial dysfunction plays a significant role not only in the development of SEX, which leads to membrane damage, necrosis and apoptosis of hepatocytes, but also to the progression of steatosis. Clinical signs of acute and chronic liver disease suggests that, regardless of their etiology, clinical manifestations, come to the fore phenomena are typical for mitochondrial dysfunction. The data presented in the article demonstrate the importance of dysbiotic changes in the development of mitochondrial dysfunction, the formation of steatosis in non-alcoholic fatty liver disease, with its subsequent transformation into steatohepatitis and progression to fibrosis and cirrhosis.

Keywords: dysbiosis, mitochondrial dysfunction, liver, NAFLD, steatosis.

В настоящее время нет сомнений в том, что микробиота желудочно-кишечного тракта является неотъемлемой функциональной и структурной составляющей организма и рассматривается как филогенетически сложившаяся система «множества микробиоценозов, с определенным видовым составом, занимающих тот или иной биотип человека» [2, 3, 35–37].

Известно, что в ее составе присутствуют представители 17 семейств, 45 родов и свыше 1 500 видов микроорганизмов. Количество бактерий в 1 г содержимого толстой кишки составляет более 10^{12} КОЕ, при этом общее количество микробных тел достигает 10^{14} – 10^{15} . Важно, что анаэробных микроорганизмов в сотни раз больше, чем аэробных. В толстой кишке постоянно обнаруживаются клостридии, лактобациллы, энтеробактерии, энтерококки и анаэробы: бифидобактерии, бактероиды, пептострептококки, вейлонеллы и пр. [3, 4, 6, 11, 13, 14, 35, 37].

Длительное время считалось, что заселяющие поверхность слизистой оболочки бактерии формируют биопленку, которая примыкает непосредственно к апикальной части эпителия [39]. Однако в последнее время доказано, что консорциумы микроорганизмов образуют колонии на

апикальной поверхности эпителия [21]. Эти микроорганизмы составляют так называемую нормальную, или резидентную (аутохтонную), микрофлору конкретного биотопа, в отличие от микроорганизмов, которые находятся в просвете кишки, трахеи и пр. Нормальная микрофлора погружена в слизистую, или энтеральную, среду организма. В ее состав входит муцин, продукты жизнедеятельности микроорганизмов – метаболиты, низкомолекулярные фрагменты пищи, гуморальные и клеточные компоненты иммунной системы. Это особая среда в иерархии внутренних сред организма обладает свойствами, промежуточными между свойствами внешней и внутренней сред [20, 40]. На долю облигатной микрофлоры приходится более 90% всех доступных для культивирования в клинической практике бактерий. Именно эту часть микробного спектра кишечника относят к постоянной симбионтной микрофлоре. Взаимодействие биоценоза и макроорганизма осуществляется на нескольких уровнях: уровень сахаролитических анаэробов и колоноцитов, уровень взаимодействия факультативных и сахаролитических анаэробов с сосудистым и нервным аппаратом толстой кишки. Суть этих взаимовлияний состоит в

равновесном обмене пищевыми субстратами и низкомолекулярными метаболитами, которые осуществляют влияние на организм человека через модуляцию физиологических реакций [5, 33].

С учетом многочисленных метаболических функций микрофлоры нарушение колонизационной резистентности можно считать одним из наиболее вероятных пусковых факторов развития различных заболеваний. При возникновении патологического процесса в любом органе достаточно сложно выделить нарушение колонизационной резистентности кишечной микрофлоры в самостоятельное патогенетическое звено, поскольку различные метаболические нарушения, происходящие в организме, объединяются в единый дисметаболический процесс [7, 10, 34, 38, 39].

Некоторые авторы предлагают рассматривать кратковременные изменения соотношения нормальной кишечной микрофлоры как проходящие дисбактериальные реакции, а стойкие – как дисбактериоз. В иностранной литературе подобные факты описывают как нарушения эндозкологии человека с изменениями микробиоценоза слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с проявлениями клинических симптомов.

Согласно ОСТ 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» рассматривается как клиничко-лабораторный синдром, возникающий при ряде заболеваний и клинических ситуаций, и характеризуется изменением качественного и (или) количественного состава нормальных микроорганизмов, их избыточным или недостаточным ростом, переходом различных видов в несвойственное им состояние, вызывающим метаболические, иммунологические нарушения и различные клинические проявления [19].

Известно, что кишечный дисбиоз проявляется микробиологическими изменениями соотношений между аэробной и анаэробной микробиотой, а также снижением содержания бифидобактерий, лактобацилл и бактероидов, увеличением численности условно-патогенных бактерий, количества *E. coli* с измененными биологическими свойствами (со сниженной ферментативной активностью, лактозонегативных, неподвижных, безиндолных и др.), появлением отсутствующих в норме гемолизирующих форм *E. coli* и стафилококков, распространением микрофлоры за границы зоны их обитания [3].

Помимо микробиологических изменений, при НАЖБП развивается так называемый метаболический дисбиоз кишечника, в основе которого лежат изменения метаболических путей микробиоты кишечника под влиянием различных факторов, приводящих к качественным и количественным изменениям метаболома микробиома и нарушению интеграции микробного метаболизма с метаболизмом человека [9, 17, 32, 41].

Нарушения микробного метаболизма представляют отдельный интерес, поскольку могут приводить к значимым изменениям концентраций как провоспалительных, так и противовоспалительных метаболитов в тканях и жидкостях организма-хозяина, в том числе метаболитов, не свойственных эндогенному метаболизму. На сегодняшний день идентифицировано около 200 метаболитов

микробного происхождения, которые могут быть связаны с патогенезом или сапогенезом целого ряда заболеваний человека и выступать в роли потенциальных биомаркеров [9, 17, 32, 44, 48, 57].

Комплексный анализ метаболитов в биологических образцах (изучение метаболома) является основной задачей метаболомики, являющейся, по образному выражению американского ученого Гэри Патти, «апогеем омик-технологий» [54]. При этом метаболомика обеспечивает инструмент для оценки биохимической активности путем непосредственного мониторинга субстратов и продуктов, трансформированных в процессе клеточного или бактериального метаболизма. Если функция генов и белков подвержена эпигенетической регуляции и посттрансляционным изменениям, то метаболиты являются прямыми сигналами биохимической активности, которые гораздо легче сопоставить с фенотипом заболевания. В этом контексте метаболомика является мощным подходом, который может быть использован для целей клинической диагностики и прогнозирования (в связи с возможностью выявления клинически значимых биомаркеров), идентификации терапевтических мишеней, а также для решения фундаментальных задач, связанных с изучением этиологии и патогенеза заболеваний человека [9, 17, 32, 54].

Среди наиболее значимых причин, способствующих развитию нарушения микробиоценоза, выделяют [16, 25, 31]:

- ятрогенные воздействия (антибактериальная терапия, гормонотерапия, применение цитостатиков, лучевая терапия, оперативные вмешательства);
- особенности питания (дефицит пищевых волокон; потребление пищи, содержащей антибактериальные компоненты, консерванты, красители и другие ксенобиотики; несбалансированное по составу нутриентов и минорных компонентов питание; нерегулярное питание; резкая смена рациона и режима питания);
- анатомио-физиологические особенности кишки (строение кишечника, его нервно-мышечного аппарата, наличие дивертикулов, спаек);
- стрессы различного генеза;
- острые инфекционные заболевания ЖКТ;
- снижение иммунного статуса различного генеза;
- ксенобиотики различного происхождения;
- нарушение биоритмов, дальние поездки;
- функциональные нарушения моторики кишечника;
- хронические заболевания внутренних органов.

Так, у пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) нарушения состава кишечной микрофлоры выявляются практически в 100% случаев, причем тяжесть клинических проявлений заболевания нередко напрямую связывают с выраженностью изменений микробиологии кишечника [8, 11, 26–28, 31]. Микробиота в составе биопленки первой вступает в контакт со всеми субстанциями, поступающими в организм, трансформируя химические вещества в нетоксические конечные продукты либо в промежуточные соединения, легко разрушаемые в печени и удаляемые из организма. Нарушение взаимодействия печени и кишечника приводит к взаимным

функциональным и структурным изменениям в них самих и в организме в целом [27, 28], благодаря чему гепатоэнтеральную регуляцию различных органических и неорганических соединений можно причислить к кардинальным гомеостатическим механизмам. Сниженная детоксикационная функция микрофлоры при дисбиозе кишечника увеличивает нагрузку на ферментативные системы печени, что способствует возникновению в ней метаболических и структурных изменений [15, 20, 24]. Обсемененность кишечника условно-патогенной и патогенной микрофлорой при ХЗП ускоряет нарушение пристеночного пищеварения, тормозит синтез витаминов группы В, нарушает гепатоэнтеральную циркуляцию с образованием токсичных веществ, повышает проницаемость эпителия стенок кишечника для бактерий, токсических продуктов, микро- и макромолекул. Таким образом, возникает порочный круг, который поддерживает взаимоотноагощающее поражение кишечника и печени [23–26, 31].

Исследования, проведенные в последние годы, демонстрируют значимую связь дисбиотических нарушений микробиоты кишечника с патогенезом хронических заболеваний печени, и в первую очередь с НАЖБП (Quigley E.M. et al., 2013). После того как была установлена значимая роль микробиоты в патогенезе ожирения, изучение изменения состава и функциональной активности микробиоты кишечника стало неизбежным у больных НАЖБП [18, 29]. Так, в экспериментальном исследовании *in vivo* была показана тесная связь между микробиотой кишечника и метаболическими процессами, происходящими в печени, которые затрагивали процессы гликогеногенеза еще до начала синтеза триглицеридов. Также кишечная микрофлора модифицировала экспрессию *Cyp8b1* в печени с последующим изменением метаболизма желчных кислот (ЖК), являющихся важными регуляторами абсорбции липидов. Исследователи показали значимую связь между микробиотой кишечника, а именно представителями семейства *Coriobacteriaceae*, и уровнем метаболизма липидов в печени (Claus S.P. et al., 2011). В то же время нарушение процессов синтеза и экскреции компонентов желчи на фоне НАЖБП способствует изменению качественного и количественного состава кишечной микрофлоры. Сегодня доказано, что микробиота может модулировать метаболизм ЖК и их синтез *de novo* в печени через механизм обратной связи. В свою очередь, микробиота, модулируя ЖК, являющиеся мощными сигнальными молекулами, может влиять на чувствительность к инсулину и процессы метаболизма жиров в печени, которые играют значимую роль в патогенезе НАЖБП (Quigley E.M., Monsour H.P., 2015) [24].

Также дисбиоз кишечника, наряду с другими патогенетическими факторами, способствует повышению проницаемости кишечной стенки и развитию метаболической эндотоксемии с последующим формированием стеатоза, стеатогепатита и фиброза печени на фоне активации TLR-4 и повышения продукции ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов и хемокинов (Miele L. et al., 2013; de Faria Ghetti F. et al., 2017).

Попав в печень, эндотоксины сначала вызывают митохондриальную дисфункцию, поскольку митохондрии явля-

ются наиболее лабильными внутриклеточными структурами и первыми подвергаются изменениям, а затем повреждение гепатоцитов. Так как каждый гепатоцит в своем составе содержит 800 митохондрий, которые занимают около 18% печеночной клетки, то митохондриальная функция является одним из главных аспектов регуляции жира в печени. С одной стороны, подобный процесс реализуется за счет повышения проницаемости внутренней мембраны митохондрий для ионов кальция и нарушения синтеза аполипептидов классов А и С, являющихся транспортной формой триглицеридов в процессе образования ЛПОНП, что способствует формированию стеатоза печени [30, 51, 61]. С другой стороны, дефицит холина, важного компонента клеточных и митохондриальных мембран, также способствует развитию митохондриальной дисфункции и развитию стеатоза. Так, в исследованиях Romano K.A. было показано, что дефицит холина может быть вызван не только его недостатком в пище, но и высоким уровнем бактерий, утилизирующих холин. Холин-утилизирующие бактерии по большей части представлены семейством *Enterobacteriaceae*, и в особенности родом *Escherichia*. Они конкурируют за него с хозяином, значительно влияя на уровень метаболитов доноров метильной группы в плазме крови и печени (Romano K.A. et al., 2017). Вместе с тем кишечные бактерии вырабатывают ферменты, способные катализировать превращение холина в токсичные метиламины. Метаболизм этих аминов в печени и их превращение в триметиламин-N-оксид приводит к развитию воспалительного процесса в печени (Wang Z. et al., 2011). В свою очередь, в исследованиях Spencer M.D. были показаны различия в уровнях классов *Gammaproteobacteria* и *Erysipelotrichia* фекальной микрофлоры человека, которые напрямую связаны с жировой дистрофией печени вследствие дефицита холина (Spencer M.D. et al., 2011).

В последние годы все больше появляется данных о том, что повреждение и дисфункция митохондрий играют значительную роль не только в развитии ПОЛ, которое приводит к повреждению мембран, некрозу и апоптозу гепатоцитов, но и в развитии и прогрессировании стеатоза. Так, при ИР, ожирении и сахарном диабете 2-го типа наблюдается уменьшение потребления кислорода тканями, синтеза АТФ, концентрации митохондриальной ДНК – транскрибирующего фактора, концентрации дыхательных протеинов и, следовательно, создаются условия развития неалкогольного стеатоза. У пациентов с НАЖБП в эксперименте на животных установлено снижение экспрессии митохондриальной ДНК – кодированных пептидов и активности комплексов дыхательной цепи I, III, IV и V [30, 45, 59–61].

В митохондриях гепатоцитов происходят основные биохимические процессы: цикл Кребса (цикл трикарбоновых кислот), окисление ЖК, карнитиновый цикл, транспорт электронов в дыхательной цепи и окислительное фосфорилирование, имеющие отношение к энергообмену. ЖК, поступая в гепатоциты, запускают процесс их активации путем образования ацетил-КоА. Активированные ЖК попадают в митохондриальный матрикс в виде ацилкарнитина, который является трансмембранным

переносчиком. Деградация ЖК также происходит в матриксе митохондрий гепатоцитов путем реакций окислительного цикла, при которых последовательно отщепляются С2-звенья в виде ацетил-КоА (активированной уксусной кислоты). Последовательное отщепление ацетильных групп начинается с карбоксильного конца активированной ЖК в положении между атомами С2 (α-атомом) и С3 (β-атомом), поэтому цикл реакций деградации называется β-окислением ЖК [24, 47, 49]. Отметим, что среди причин развития неалкогольного стеатоза выделяют дефицит ферментов пероксисомального β-окисления жирных кислот (ЖК) и, как следствие, накопление дикарбоновых кислот. Их недостаток приводит к гиперактивации генов, регулирующих экспрессию рецепторов PPAR-γ, МДА и гидроксиналенала [23, 30].

На сегодняшний день установлена прямая и опосредованная токсичность ЖК, что способствует ингибированию K⁺/Na⁺-АТФазы, угнетению гликолиза, разобщению окислительного фосфорилирования, активизации пути утилизации избытка ЖК путем вовлечения в процесс рецепторов PPAR-α. Таким образом, механизмами, способствующими накоплению жира в гепатоцитах, являются: увеличение поступления ЖК в печень, снижение скорости β-окисления ЖК и повышение их синтеза в митохондриях печени, а также снижение синтеза или секреции ЛПОНП [58].

Также недостаточность мультифункциональных ферментов, вовлеченных в митохондриальное β-окисление ЖК, может приводить к развитию жировой болезни печени. Разорванные средние и длинные цепи генов ацетил-КоА-дегидрогеназы, дефекты в β-окислении ЖК могут стать одной из причин развития микро- и макроvesикулярного стеатоза печени [50].

Известно, что катализатором β-окисления длинноцепочечных ЖК является митохондриальный трехфункциональный протеин (МТФ) – гетеротрехмерный протеин, состоящий из четырех α-субъединиц и четырех β-субъединиц [46].

Первичная или вторичная митохондриальная дисфункция является важным механизмом развития микроvesикулярного стеатоза, при которых нарушения митохондриального β-окисления незетерифицированных ЖК приводят к аккумуляции их в печени и этерификации в триглицериды, накапливающиеся в гепатоцитах в виде вкраплений [42].

Важная роль в патогенезе стеатоза, а также в развитии и/или прогрессировании стеатогепатита принадлежит ФНО-α, высокий уровень которого определяется у этой группы пациентов. Основным источником ФНО-α служат гепатоциты и клетки Купфера. ФНО-α индуцирует набухание митохондрий со снижением плотности их матрикса и потерей перегородок. Важно отметить, что повышенное содержание ФНО-α в сыворотке крови в спонтанной и индуцированной продукциях также отмечается на фоне дисбиоза кишечника, причем уровень ФНО-α напрямую связан со степенью выраженности дисбиотических нарушений. Проведение анти-ФНО-α-лечения способствует восстановлению активности комплексов I, II, III, V, активности β-окисления ЖК и архитектоники печени [30, 31, 43, 51, 61].

Клинические признаки острых и хронических заболеваний печени свидетельствуют о том, что, независимо от их этиологии, в клинических проявлениях на первый план выходят явления, характерные для митохондриальной дисфункции, такие как повышенная усталость, астенический синдром, нарушения сна, психозомоциональная лабильность, мышечная слабость, непереносимость физических нагрузок, склонность к тахикардии и пр. [1, 12, 30].

Так как выраженность патологического процесса в печени связана с эффективностью аэробного окисления в печеночных клетках, то коррекция митохондриальной дисфункции является важной задачей. Коррекция митохондриальных нарушений при НАЖБП обычно проводится по нескольким направлениям:

- повышение эффективности энергетического обмена в тканях (тиамин, рибофлавин, никотинамид, L-карнитин, коэнзим Q10, витамин С, цитохром С и др.);
- предупреждение повреждения митохондриальных мембран свободными радикалами с помощью антиоксидантов (витамин Е, α-липоевая кислота) и мембранопротекторов;
- коррекция инсулинорезистентности (метформин, росиглитазон, пиоглитазон и пр.);
- коррекция гиперлипидемии (ингибиторы ГМК-КОА-редуктазы: статины, производные фиброевой кислоты (фибраты), никотиновая кислота, секвестранты желчных кислот и пр.);
- лечение окислительного стресса (витамин Е, урсодезоксихолевая кислота, эссенциальные фосфолипиды, силимарин, метадоксин);
- нормализация функции и структуры печени – гепатопротекторы;
- восстановление нарушений микробиоценоза кишечника (антибиотики, с последующим назначением про-, пре-, сим-, син- и метабиотиков) [1, 30, 31].

В последнее время среди средств, влияющих на микробиоценоз кишечника, появилась новая группа препаратов – метабиотики [56]. Метабиотики – это биологически активные экзометаболиты пробиотических (симбиотических) микроорганизмов, оказывающие положительное влияние на хозяина и/или его микробиоту и способные оптимизировать физиологические функции организма, его регуляторные, метаболические и поведенческие реакции. Одним из представителей этой группы является препарат Актофлор-С, метабиотик нового поколения, разработанный ведущими российскими учеными. В его состав входят 12 активных соединений – аминокислот и органических кислот (аналогов метаболитов пробиотических штаммов), подобранных таким образом и в такой концентрации, что компоненты значимо усиливают (потенцируют) действие друг друга. В результате синергического действия метаболитов повышается активность и стимулируется рост собственной микрофлоры, а также подавляется рост патогенных микроорганизмов и патобионтов. Метабиотики продемонстрировали потенциальную эффективность в экспериментальных и клинических исследованиях. Так, например, Актофлор-С оказывает положительное действие не только на микробиоту, но и на

организм человека, стимулируя регенерацию кишечного эпителия и работу иммунной системы [53]. Принимая во внимание вероятную патогенетическую роль микробных эндотоксинов (ЛПС) и бактериального этанола при НАЖБП, клинически перспективными представляются возможности метабиотиков по снижению негативных эффектов этанола, восстановлению нарушенной функции белков плотных контактов, улучшению кишечного барьера, уменьшению алкоголь-индуцированного повреждения печени и потенциальному антиканцерогенному действию (профилактика гепатоцеллюлярной карциномы) [55].

Таким образом, исследования, проведенные в последние годы, дают возможность понять сущность происходящих изменений в печени при неалкогольном стеатозе, демонстрируют возможные механизмы его развития и прогрессирования. Среди ряда механизмов развития стеатоза основная роль принадлежит нарушению функции микробиоты [29, 46, 52]. Так, НАЖБП-ассоциированный дисбиоз толстой кишки у взрослых пациентов характеризуется увеличением численности эндотоксин- и этанол-продуцирующих грамотрицательных бактерий, прежде всего семейства *Enterobacteriaceae* и рода *Escherichia* (филум *Proteobacteria*), а также рода *Bacteroides* (филум *Bacteroidetes*). Дисбиоз усугубляет нарушения барьерной функции кишечника, способствуя еще большему повышению проницаемости кишечного барьера и транслокации бактерий и эндотоксинов грамотрицательных микроорганизмов с последующей активацией TLR-4, продукцией провоспалительных молекул и цитокинов и развитием воспаления низкой степени активности в печеночной ткани (Тетерина Л.А. и соавт., 2012; Селиверстов П.В. и соавт., 2016; de Faria Ghetti F. et al., 2017). Указанные дисбиотические изменения способствуют развитию митохондриальной дисфункции, формированию стеатоза при НАЖБП с последующей трансформацией его в стеатогепатит и прогрессированием заболевания до стадий фиброза и цирроза [32].



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Радченко В.Г. и соавт. Алгоритм лечения неалкогольной жировой болезни печени и роль митохондриальной дисфункции в ее развитии. *Фарматека*, 2017, 6: 14-21. / Radchenko VG. et al. The treatment algorithm for non-alcoholic fatty liver disease and the role of mitochondrial dysfunction in the development of NAFLD. *Pharmatek*, 2017, 6: 14-21.
2. Бондаренко В.М. Роль условно-патогенных бактерий при хронических воспалительных процессах различной локализации. Тверь: Триада, 2011. 88 с. / Bondarenko VM. The role of opportunistic pathogenic bacteria in chronic inflammatory processes of various localizations. Tver: Triada, 2011. 88 p.
3. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 304 с. / Bondarenko VM, Matsulevich TV. Intestine dysbacteriosis as a clinical and laboratory syndrome: status update on the problem: a guide for practitioners. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. 304 p.
4. Бондаренко В.М. Дисбактериоз. М.: Медицина, 1994, с. 334. / Bondarenko VM. Dysbacteriosis. M.: Meditsina, 1994, p. 334.
5. Воробьев А.А., Лыкова Е.А. Бактерии нормальной микрофлоры: биологические свойства и защитные функции. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*, 1999, 6: 102-105. / Vorobiev AA, Lykova EA. Normal microflora bacteria: biological properties and protective

SOLOPHARM

АКТОФЛОР®-С

На страже здоровья кишечника!



Метабиотик нового поколения – комплекс бактериальных метаболитов с доказанным регуляторным действием



восстанавливает собственную микрофлору кишечника



устойчив к действию антибиотиков и ферментов



выпускается в удобной инновационной форме – юнидозы



не несет дополнительной микробной нагрузки

actoflor.ru

на правах рекламы

ООО «ГРОТЕКС», 195279, Россия, Санкт-Петербург, Индустриальный пр., д. 71, к. 2, лит. А.
Тел.: +7 (812) 385 47 87, Факс: +7 (812) 385 47 88
www.solopharm.com

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

- functions. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*, 1999, 6: 102-105.
6. Воробьев А.А., Несвижский Ю.В., Зуденков А.Е. и др. Сравнительное изучение пристеночной и просветной микрофлоры толстой кишки в эксперименте на мышах. *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.*, 2001, 1: 62-7. Vorobiev AA, Nesvizhsky YuV, Zudenkov AE, et al. A comparative study of parietal and luminal colon microflora in an experiment in mice. *Zhurn. Mikrobiol., Epidemiol. i Immunobiol.*, 2001, 1: 62-7.
 7. Габриелян Н.И., Горская Е.М., Снегова Н.Д. Функции микрофлоры желудочно-кишечного тракта и последствия ее нарушений после хирургических вмешательств. *Антибиотики и химиотерапия*, 2000, 9: 24-29. / Gabrielyan NI, Gorskaya EM, Snegova ND. Functions of the gastrointestinal tract microflora and the consequences of its disorders after surgical interventions. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2000, 9: 24-29.
 8. Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., Добрынин В.М. и др. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника в общетерапевтической практике. СПб., 2003, с. 36. / Grinevich VB, Uspensky YuP, Dobrynin VM, et al. Clinical aspects of diagnosis and treatment of intestinal dysbiosis in general therapeutic practice. SPb., 2003, p. 36.
 9. Ситкин С.И. и соавт. Дисбиоз кишечника при язвенном колите и целиакии и его терапевтическая коррекция с помощью масляной кислоты в комбинации с инулином. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2017, 142(6): 77-98. / Sitkin SI, et al. Dysbiosis in ulcerative colitis and celiac disease and its therapeutic correction by butyric acid plus inulin. *Eksp Klin Gastroenterol*, 2017,(6):77-98.
 10. Ерофеев Н.П., Селиверстов П.В., Радченко В.Г. Клиническая физиология толстой кишки. Механизмы действия короткоцепочечных жирных кислот в норме и при патологии. М.: ООО «4ТЕ АРТ», 2012. 56 с / Erofeev NP, Seliverstov PV, Radchenko VG. Clinical physiology of the colon. Mechanisms of action of short-chain fatty acids in normal and pathological conditions. М.: «4ТЕ АРТ» LLC, 2012. 56 p.
 11. Закиров И.Г. Дисбактериоз кишечника при хронических вирусных гепатитах. Казань, 2003. 86 с. / Zakirov IG. Intestinal dysbacteriosis in chronic viral hepatitis. Kazan, 2003. 86 p.
 12. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Рук-во для врачей. ИД «М-Вести», 2002. / Ivashkin VT. Liver and bile duct disorders. A guide for practitioners. M-Vesti Publishing House, 2002.
 13. Коршунов В.М. и др. Качественный состав нормальной микрофлоры кишечника у лиц различных возрастных групп. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*, 2001, 2: 57-62. / Korshunov VM, et al. The qualitative composition of normal intestinal microflora in subjects of various age groups. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*, 2001, 2: 57-62.
 14. Долгов В.В. и др. Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 928 с. / Dolgov VV. Clinical laboratory diagnostics. National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. 928 p.
 15. Корвякова Е.Р. Дисбиоз кишечника после бактериальных инфекций и способы его коррекции. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2000, с. 44. / Korvyakova ER. Intestinal disbiosis after bacterial infections and methods of its correction. Synopsis of thesis. MD. SPb., 2000, p. 44.
 16. Минущин О.Н., Ардатская М.Д. Дисбактериоз (дисбиоз) кишечника: современное представление, диагностика и лечебная коррекция. М., 2008. 50 с. / Minushkin ON, Ardatskaya M.D. Dysbacteriosis (dysbiosis) of the intestine: modern presentation, diagnosis and treatment correction. М., 2008. 50 p.
 17. Ситкин С.И. и соавт. Нарушения микробного и эндогенного метаболизма при язвенном колите и целиакии: метаболический подход к выявлению потенциальных биомаркеров хронического воспаления в кишечнике, связанного с дисбиозом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2017, 143(7): 4-50. / Sitkin SI, et al. Gut microbial and endogenous metabolism alterations in ulcerative colitis and celiac disease: A metabolomics approach to identify candidate biomarkers of chronic intestinal inflammation associated with dysbiosis. *Eksp Klin Gastroenterol*, 2017,(7):4-50.
 18. Лазебник Л.Б. и соавт. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2017, 2(138): 22-37. / Lazebnik LB, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: clinic, diagnostics, treatment (recommendations for therapists, 2nd edition). *Eksp Klin Gastroenterol*, 2017,(2):22-37.
 19. Отраслевой стандарт ОСТ 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника». Приказ Министерства здравоохранения РФ №231 от 09.06.2003. / Industry standard OST 91500.11.0004-2003 «Protocol of patients management. Dysbacteriosis of the intestine. « Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 231 of 09.06.2003.
 20. Петров Л.Н. Бактериальные пробиотики: биотехнология, клиника, алгоритм выбора. СПб.: ФГУП Гос. НИИ ОЧБ, 2008, с. 31. / Petrov LN. Bacterial probiotics: biotechnology, clinic, choice algorithm. SPb: Federal State Unitary Enterprise State Research Institute of Especially Pure Bioproducts. 2008, p. 31.
 21. Петухов В.А., Стернина Л.А., Травкин А.Е. Нарушения функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме Савельева: современный взгляд на проблему. *Consilium Medicum*, 2004, 6(6): 406-9. Petukhov VA, Sternina LA, Travkin AE. Liver dysfunction and dysbiosis in Saveliev lipid distress syndrome: a modern view of the problem. *Consilium Medicum*, 2004, 6 (6): 406-9.
 22. Радченко В.Г. и соавт. Пищевые волокна в клинической практике. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2010, 1: 20-27. / Radchenko VG, et al. Dietary fiber in clinical practice. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Hepatologii*, 2010, 1: 20-27.
 23. Чихачева Е.А. Повышение эффективности терапии больных с заболеваниями печени на фоне дисбиоза кишечника короткоцепочечными жирными кислотами. *Лечащий Врач*, 2013, 1: 1-6. Chikhacheva EA. Enhancement of therapy efficacy in patients with liver diseases against the background of intestinal dysbiosis associated with altered short-chain fatty acids. *Lechashchiy Vrach*, 2013, 1: 1-6.
 24. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н., Ситкин С.И. Заболевания печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2011. 526 с. Radchenko VG, Shabrov AV, Zinovieva EN, Sitkin SI. Liver and bile duct diseases: a guide for practitioners. SPb.: SpecLit, 2011. 526 p.
 25. Радченко В.Г., Сафроненкова И.Г., Селиверстов П.В. и др. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника у больных хроническими заболеваниями печени. СПб., 2009, 28 с. Radchenko VG, Safronenkova IG, Seliverstov PV. Clinical aspects of diagnosis and treatment of intestinal dysbiosis in patients with chronic liver diseases. St. Petersburg, 2009, 28 p.
 26. Радченко В.Г., Ситкин С.И., Селиверстов П.В. Принципы диагностики и лечения дисбиоза кишечника у больных хроническими заболеваниями печени. СПб., 2010, 36 с. / Radchenko VG, Sitkin SI, Seliverstov PV. Principles of diagnosis and treatment of intestinal dysbiosis in patients with chronic liver diseases. SPb., 2010, 36 p.
 27. Тетерина Л.А. и соавт. Роль микрофлоры толстой кишки в развитии латентной печеночной энцефалопатии. *Лечащий врач*, 2012, 9: 73-78. / Teterina LA, et al. The role of the colon microflora in the development of latent hepatic encephalopathy. *Lechashchiy Vrach*, 2012, 9: 73-78.
 28. Радченко В.Г., Суворов А.Н., Ситкин С.И., Селиверстов П.В., Тетерина Л.А. Возможности применения симбиотиков у пациентов с хроническими заболеваниями печени. СПб., 2010, 30 с. / Radchenko VG, Suvorov AN, Sitkin SI, Seliverstov PV, Teterina LA. Therapeutic potential of symbiotics in patients with chronic liver diseases. St. Petersburg, 2010, 30 p.
 29. Селиверстов П.В. и соавт. Роль нарушения микробиоценоза кишечника и экзометаболитов микробиоты в развитии неалкогольной жировой болезни печени. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*, 2016, 3-4: M21-M22. / Seliverstov PV, et al. The role of intestinal microbiocenosis and microbiota exometabolites disorders in the development of non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*, 2016, 3-4: M21-M22.
 30. Селиверстов П.В., Радченко В.Г. Роль митохондриальной цитопатии при стеатозе у больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Эффективная фармакотерапия*, 2017, 16: 16-24. / Seliverstov PV, Radchenko VG. The role of mitochondrial cytopathy in steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2017, 16: 16-24.
 31. Селиверстов П.В. Дисбиоз кишечника и пути коррекции у больных с хроническими заболеваниями печени. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2011. 23 с. / Seliverstov PV. Intestinal dysbiosis and its correction methods in patients with chronic liver diseases. Synopsis of thesis. PhD in medicine. St. Petersburg, 2011. 23 p.
 32. Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Радченко В.Г., Лазебник Л.Б., Авалуева Е.Б., Вахитов Т.Я., Демьянова Е.В., Скворцова Т.Э., Приходько Е.М., Суворова М.А. Saccharomyces boulardii модулируют состав микробиоты кишечника у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), препятствуя прогрессированию заболевания. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2018, 2(150). / Seliverstov PV, Sitkin SI, Radchenko VG, Lazebnik LB, Avalueva EB, Vakhitov TYa, Demyanova EV, Skvortsova TE, Prikhodko EM, Suvorova MA. Saccharomyces boulardii modulates the composition of the gut microbiota in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), thus preventing the progression of the disease. *Eksp Klin Gastroenterol*, 2018,(2).
 33. Ткаченко Е.И. Питание, эндоэкология человека, здоровье, болезни. Современный взгляд на проблему их взаимосвязей. *Терапевтический архив*, 2004, 2: 67-71. / Tkachenko EI. Nutrition, human endoecology, health, illness. A modern view of the problem of their interrelations. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2004, 2: 67-71.
 34. Ткаченко Е.И. Теория адекватного питания и трофология как методологическая основа лечения и профилактики заболеваний внутренних органов. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2001, 11(4): 15-22. / Tkachenko EI. Theory of adequate nutrition and trophology as a methodological basis for the treatment and prevention of internal organs diseases. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Kolonoproktologii*, 2001, 11 (4): 15-22.
 35. Ткаченко Е. И., Суворов А. Н. Дисбиоз кишечника: руководство по диагностике и лечению.

- СПб., 2009. 35 с. /Tkachenko EI, Suvorov AN. Intestinal dysbiosis: a guide on diagnosis and treatment. St. Petersburg, 2009. 35 p.
36. Фирсов Н.Н. Микробиология: словарь терминов. М.: Дрофа, 2006. 256 с. /Firsov NN. Microbiology: a glossary of terms. M.: Drofa, 2006. 256 p.
 37. Шендеров БА. Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома. М.: ДеЛи-принт, 2008. 319 с. /Shenderov BA. Functional nutrition and its role in the prevention of metabolic syndrome. Moscow: DeLi-print, 2008. 319 p.
 38. Bellantani S, Saccoccio G, Masutti F et al. Prevalence and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. *An. Intern. Med.*, 2000, 132: 112–7.
 39. Bosch J, Garcia-Pagan J. Complications of cirrhosis. Portal hypertension. *Hepatology*, 2000, 32: 141–56.
 40. Cebra J. Influences of microbiota on intestinal immune system development. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1999, 69: 1046–51.
 41. Duboc H et al. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. *Gut*, 2013 Apr, 62(4): 531–9. doi: 10.1136/gutjnl-2012–302578.
 42. Green DR, Kroemer G. The pathophysiology of mitochondrial cell death. *Sciences*, 2004, 305: 626–629.
 43. Farnaud S, Evans RW. Lactoferrin multifunctional protein with antimicrobial properties. *Mol. Immunol.*, 2003, 40(7): 395–405.
 44. Fukata M, Arditi M. The role of pattern recognition receptors in intestinal inflammation. *Mucosal Immunol*, 2013 May, 6(3): 451–63. doi: 10.1038/mi.2013.13.
 45. Lupetti A, Paulusma-Annema A, Welling MM, Dogterom-Ballerling H, Brouwer CP, Senesi S, Van Dissel JT, Nibbering PH. Synergistic activity of the N-terminal peptide of human lactoferrin and fluconazole against *Candida* species. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2003, 47(1): 262–267.
 46. Ibdah JA et al. Lack of mitochondrial trifunctional protein in mice causes neonatal hypoglycemia and sudden death. *J. Clin. Invest.*, 2001, 107: 1403–1409.
 47. Mark N, de Alwis W, Day CP. Current and future therapeutic strategies in NAFLD. *Curr. Pharm. Des.*, 2010, 16(17): 1958–1962.
 48. Matsuoka K, Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol*, 2015 Jan, 37(1): 47–55. doi: 10.1007/s00281-014-0454-4.
 49. Medina J, Moreno-Otero R. Pathophysiological basis for antioxidant therapy in chronic liver disease. *Drugs*, 2005, 65(17): 2445–2461.
 50. Morino K, Petersen KF, Shulman GI. Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction. *Diabetes*, 2006, 55(suppl. 2): S9–S15.
 51. Wei Y et al. Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction. *World J. Gastroenterol.*, 2008, 14: 193–199.
 52. Powel EE, Jonsson JR, Clouston AD. Steatosis: co-factor in other liver diseases. *Hepatology*, 2005, 42: 5–13.
 53. Vakhitov TY, Chalisova NI, Sitkin SI, Sall TS, Shalaeva ON, Demyanova EV, Morugina AS, Vinogradova AF, Petrov AV, Nozdachev AD. Low-molecular-weight components of the metabolome control the proliferative activity in cellular and bacterial cultures. *Dokl Biol Sci*, 2017 Jan, 472(1): 8–10. doi: 10.1134/S0012496617010069.
 54. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Herber A. Mucosal flora in Crohn's disease and ulcerative colitis – an overview. *J Physiol Pharmacol*, 2009 Dec, 60(Suppl 6): 61–71.
 55. Sharma M, Shukla G. Metabiotics: One Step ahead of Probiotics; an Insight into Mechanisms Involved in Anticancerous Effect in Colorectal Cancer. *Front Microbiol*, 2016 Dec 2, 7: 1940. doi: 10.3389/fmicb.2016.01940.
 56. Shenderov BA. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb Ecol Health Dis*, 2013 Apr 12, 24. doi: 10.3402/mehd.v24i0.20399.
 57. Quigley EM. Gut microbiome as a clinical tool in gastrointestinal disease management: are we there yet? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017 May, 14(5): 315–320. doi:10.1038/nrgastro.2017.29.
 58. Chang CY et al. Therapy of NAFLD: Antioxidants and Cytoprotective Agents. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2006, 40: S51–S60.
 59. Adams LA et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*, 2005, 129: 113–121.
 60. Valko M, Leibfriz D, Moncol J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 2007, 39(1): 44–84.
 61. Younossi ZM. Review article: current management of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2008, 28(1): 2–12.

УЧЕНЫЕ НАШЛИ СПОСОБ УМЕНЬШИТЬ РИСК ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Открытие ученых может привести к разработке новых методов терапии воспалительного повреждения кишечника после трансплантации. Пересадка костного мозга зачастую является единственным доступным методом, который может спасти жизнь пациентам с лейкемией, однако при этом риск осложнений достаточно высок. Несмотря на то что на поиск подходящего донора тратится значительное количество ресурсов, половина пациентов испытывает нежелательные реакции со стороны иммунной системы, при которых поражаются кожа и печень, а также практически в 50% случаев – кишечник. Ученым из Германии удалось найти причину этого, в некоторых случаях жизнеугрожающего, воспаления кишечника. Это, возможно, дает основу для разработки новых методов лечения. Выраженная иммунная реакция запускается особыми иммунными клетками донора. Данные Т-лимфоциты распознают клетки реципиента как чужеродные и атакуют их. Ученые смогли продемонстрировать, что в контроле данных Т-лимфоцитов играет роль белок BAF. Активность данного белка может привести к развитию высокоактивных иммунных клеток, которые усиливают выраженность воспалительного процесса, взаимодействуя с другими иммунными клетками, что вызывает выраженное поражение кишечника после трансплантации стволовых клеток. Группе ученых также удалось продемонстрировать другой механизм, который запускается при трансплантации. Т-лимфоциты донора, которые мигрируют в кишечник, выделяют цитокин (GM-CSF, гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор), который запускает воспалительную реакцию в кишечнике. С помощью препаратов, которые препятствуют развитию и функционированию данных Т-лимфоцитов, воспалительный процесс в кишечнике был прекращен. Ученые надеются, что открытие данного молекулярного механизма приведет к разработке новых методов лечения воспаления кишечника после трансплантации, повышая выживаемость после пересадки костного мозга.

ОБНАРУЖЕН НОВЫЙ СПОСОБ БОРЬБЫ С ВИРУСОМ ГЕПАТИТА В

Разработанный учеными препарат способен атаковать вирус гепатита В со всех сторон, одновременно предотвращая репликацию и уничтожая новые копии вируса. Американские ученые сделали важный шаг на пути к созданию препаратов, способных бороться с вирусом гепатита В, который может вызвать печеночную недостаточность и злокачественные новообразования печени. На данный момент новый класс противовирусных препаратов проходит клинические испытания. Авторы исследования объясняют, каким образом структура вируса гепатита В меняется при соединении с экспериментальным препаратом. Исследователи отмечают, что разработанный ими препарат способен атаковать вирус гепатита В со всех сторон, одновременно предотвращая репликацию и уничтожая новые копии вируса. Большинство вирусов защищают свой генетический материал, ДНК и РНК внутри белковой оболочки, которую называют капсидом. Исследования ученых помогли выявить класс молекул СrAMs (аллостерические модуляторы капсидных белков), которые разрушают объединение капсидных белков. Молекулы СrAM атакуют вирусы, разрушая их оболочку, даже если она уже полностью сформировалась. Для того чтобы совершить данное открытие, ученые связали молекулы СrAM с химическим веществом TAMRA с целью сделать их флуоресцентными и упростить их обнаружение во время экспериментов. Используя криоэлектронную микроскопию, исследователи выявили, что молекула СrAM способна гнуть и деформировать капсид вируса. Ученые полагают, что данный подход может быть также эффективен в борьбе с другими вирусами. Результаты исследования, в ходе которого были выявлены механизмы разрушения капсидов, могут привести к разработке усовершенствованных методов лечения любых вирусов.

