



Энтерогепатоцентризм как основа психосоматической патологии человека*

Лазебник Л. Б.¹, Туркина С. В.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии и профилактической медицины, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней, 400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1, Россия

Для цитирования: Лазебник Л. Б., Туркина С. В. Энтерогепатоцентризм как основа психосоматической патологии человека. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;216(8): 9–23. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-9-23

✉ Для переписки:

Лазебник

Леонид Борисович

Leonid.borisl@

gmail.com

Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор кафедры терапии и профилактической медицины; президент Научного общества гастроэнтерологов России; вице-президент Российского научного медицинского общества терапевтов
Туркина Светлана Владимировна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов

Резюме

* Цветные иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал (стр. I–II).

Микробиота кишечника регулирует важнейшие процессы метаболизма и физиологии хозяина. Понимание формирования взаимосвязей между микробиомом кишечника, печенью и другими органами в физиологических условиях, а также при воздействии повреждающих микробиоту факторов, дает важные сведения о патофизиологии не только заболеваний печени, но и сложном уровне коммуникации и роли микробиома в осях кишечник-печень-мозг, кишечник-печень-почка, кишечник-печень-легкие и кишечник-печень-сердце.

Ключевые слова: микробиота кишечника, структура энтерогепатоцентризма, ось кишечник — печень, оси кишечник-печень-мозг, кишечник-печень-почка, кишечник-печень-легкие, кишечник-печень-сердце

EDN: JKRNNJ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-216-8-9-23>

Enterohepatocentrism as the basis of human psychosomatic pathology*

L. B. Lazebnik¹, S. V. Turkina²¹ A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, p. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia² Volgograd State Medical University, Department of Internal Medicine, 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia

For citation: Lazebnik L. B., Turkina S. V. Enterohepatocentrism as the basis of human psychosomatic pathology. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;216(8): 9–23. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-9-23

✉ *Corresponding author:*

Leonid B. Lazebnik
Leonid.borisl@gmail.com

Leonid B. Lazebnik, Vice President of the RSMST, President of the GSSR, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine and Preventive Medicine; *Scopus Author ID: 7005446863, ORCID: 0000-0001-8736-5851*
Svetlana V. Turkina, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Diseases of Pediatric and Dental Faculties; *Scopus SC 6505698721; ORCID: 0000-0002-8844-2465; Web of Science Researcher ID: GMX-2135-2022*

Summary

* Color illustrations to the article are on the colored inset of the Journal (p. I–II).

The gut microbiota regulates critical processes in host metabolism and physiology. Understanding the formation of relationships between the gut microbiome, liver, and other organs under physiological conditions, as well as under the influence of microbiota-damaging factors, provides important insights into the pathophysiology of not only liver diseases, but also the complex level of communication and the role of the microbiome in the gut-liver-brain, gut-liver-kidney, gut-liver-lung, and gut-liver-heart axes.

Keywords: gut microbiota, structure of enterohepatocentrism, gut-liver axis, gut-liver-brain axis, gut-liver-kidney axis, gut-liver-lung axis, gut-liver-heart axis

Conflict of interest. The Authors declare no conflict of interest

Взаимовлияние генетических факторов и изменяющихся условий внешней среды обуславливают характер внутриорганных взаимосвязей, а совместная слаженная функциональная деятельность всех органов и систем, поддерживающих гомеостаз организма, слаженность происходящих в нем процессов в целом определяет биологическую состоятельность человека – его здоровье. Нарушение работы хотя бы одного из звеньев (в частности, эпигенетические последствия) этой сложной взаимосвязи влечет за собой цепь неблагоприятных последствий, реализуясь в формирование заболеваний, как правило, патогенетически связанных между собой.

Более 2000 лет назад Гиппократ, отмечая связь между качеством и продолжительностью жизни человека и состоянием его кишечника, постулировал: «Все болезни начинаются в кишечнике» и «Мы представляем из себя то, что едим».

Определяющую роль в поддержании гомеостаза играют характер пищевого поведения, пищевые привычки и предпочтения [1, 2].

В 1907 году лауреат Нобелевской премии за 1908 г. Илья Ильич Мечников установил, что многочисленные ассоциации микробов, населяющие кишечник человека, определяют его психическое и физическое здоровье. Он также доказал, что кожа и слизистые человека покрыты биопленкой,

состоящей из тысяч видов микроорганизмов. Мечников на основе заключений болгарского врача поручика Стамена Григорова, наблюдавшего регионарную популяцию долгожителей, провел серию испытаний, показывающих, что употребление в пищу йогурта на основе *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, вырабатывающих молочную кислоту, улучшает течение таких заболеваний, как расстройства пищеварения и дыхательных путей [3].

Наше метаболическое и соматическое здоровье определяют две тесно связанные между собой переменные: кишечник и кишечная микробиота, а также печень, как орган, анатомически связанный с кишечником портальной веной, через которую большинство всасываемых питательных веществ, желудочно-кишечных гормонов и желудочно-кишечных метаболитов, в том числе и метаболиты кишечной микробиоты, напрямую доставляются в печень.

На основании понимания этой взаимосвязи, а также новых данных, свидетельствующих о вовлечении микробиоты в патогенетический каскадирования заболеваний, нами в 2022 году была предложена концепция энтерогаптоцентризма как основы формирования психосоматических заболеваний (рис. 1).

Структура биосоциального равновесия организма – зубиоз – определяется т.н. Quorum sensing

Рисунок 1.
Структура энтеро-
гепатоцентризма
(© Л. Б. Лазебник,
2022).



(QS)* («чувством кворума») – способностью микроорганизмов контролировать плотность своей популяции и соответствующим образом регулировать экспрессию генов. Речь идет о групповом, обнаруженном еще Луи Пастером на культуре дрожжей феномене биосоциального поведения многоклеточных структур (например, ростом и развитием биопленки), горизонтальным переносом генов и взаимодействием хозяин-микроорганизм (симбиоз и патогенез) и их взаимодействием. Передача сигналов QS сигналов и QS-ассоциированные ответы требует синтеза, обмена и восприятия сигнальных молекул, обозначаемых как аутоиндукторы или сигналы QS (например, N-ацилгомосериновыми лактонами) [4, 5].

Нарушение передачи сигналов QS, называемое Quorum quenching (QQ)** («гашением кворума»), включает в себя подавление механизмов QS, либо эволюционировавших в силу естественных причин, либо были будучи привнесены извне, что называется дисбиозом. На современном этапе наиболее изученными моделями QQ – ингибиторов QS – являются модели «микроорганизм-микроорганизм» или «хозяин-микроорганизм». Некоторые стратегии QQ, являющиеся природными или искусственными феноменами, широко используются в медицине (напр., антибиотики, антисептики и пр.) или в других областях – аквакультуре, растениеводстве и др., в то время как другие могут иметь последствиями крайне нежелательные последствия (напр., та же антибиотико-ассоциированная диарея) [6].

Микроорганизмы, используют QS для регуляции физиологической активности: симбиоза, вирулентности, конъюгации, продукции эндогенных антибиотиков, подвижности, спорообразования и образования биопленок.

Концептуальное выделение физиологически легко объясняемой оси «кишка-печень» позволяет понять многие моменты взаимодействия этих анатомически близких и физиологически взаимодействующих сложнейших систем, где кишечно-печеночная ось является одной из наиболее важных связей между кишечной микробиотой и другими органами.

Для понимания этой сложной взаимосвязи, а также цепи дальнейших органных нарушений следует кратко остановиться на компонентах и роли каждой из них в этой слаженной в физиологических условиях системы (рис. 2 на цветной вклейке).

Кишечный барьер представляет собой сложную систему, выполняющую две критически важные функции для выживания человека: во-первых, он обеспечивает поглощение питательных веществ, а во-вторых, защищает организм от проникновения опасных макромолекул. Он состоит из нескольких слоев, представляющих собой микробно-тканевую биоконструкцию, каждый из этих слоев играет определенную роль, поскольку целостность кишечного барьера необходима для нашего существования, здоровья и защиты (рис. 3) [7, 8, 9].

Кишечный барьер состоит из нескольких слоев, каждый из которых, играет свою уникальную роль в формировании энтерогапатической оси и определяет здоровье нашего организма.

Первым уровнем кишечного барьера является резидентная микробиота, состоящая из сотен триллионов микроорганизмов, с генами, более чем в 10 раз превышающими человеческий геном, и весом около 1–2 кг. Кишечник представляет собой особенно динамичную среду, в которой хозяин постоянно взаимодействует с триллионами симбиотических бактерий.

* Quorum sensing (QS) – «чувство кворума» – способность микроорганизмов (в основном, бактерий) к регуляции экспрессии генов в ответ на колебания плотности клеточной популяции. Чувство кворума основано на производстве и восприятии химических сигнальных молекул (аутоиндукторов) к изменению концентрации в зависимости от количества окружающих клеток.

** Quorum Quenching (QQ) – «гашение кворума» – нарушение передачи сигналов внутри QS, приводящее к расстройству функционирования биосистемы.

Проект «Микробиом человека», реализуемый в рамках идентификации и характеристики микроорганизмов, ассоциированных с человеком в его различных анатомических областях, позволил проложить путь для текущих и будущих исследований функциональных взаимодействий между микробиотой и хозяином, что имеет решающее значение для понимания роли микробиоты в гомеостазе человека и патогенезе заболеваний [10].

В микробиологической среде кишечника насчитывается 100 трлн микробов, в том числе бактерии, грибы, вирусы, простейшие. Девяносто девять процентов из них – бактерии. Стабильная и разнообразная экосистема кишечной микробиоты имеет сложные пищеварительные и метаболические функции [11, 12, 13].

В здоровых условиях микробиота кишечника демонстрирует стабильность, устойчивость и симбиотическое взаимодействие с хозяином. Геномы кишечной микробиоты кодируют функции и метаболические пути, которые участвуют в различных биологических процессах хозяина, таких как метаболизм, питание и иммунитет [12]. Она может генерировать биоактивные метаболиты из эндогенных (желчные кислоты) и экзогенных (диета и окружающая среда) субстратов, метаболиты могут транспортироваться в печень через венозные ветви воротной вены, реализуя регулирующий потенциал кишечной микробиоты в почках, мозге, сердечно-сосудистой системе и печени [13]. Что касается иммунной системы, микробиота человека не только защищает хозяина от внешних патогенов, производя противомикробные вещества, но также служит важным компонентом в развитии слизистой оболочки кишечника и иммунной системы кишечника [14]. Кишечный гомеостаз зависит от сотрудничества иммунных клеток, находящихся на эпителии кишечника, и кишечной микробиоты [15].

Одной из основных функций микробиоты кишечника является переработка поступивших извне внутрь пищеварительного тракта пищевых веществ, обеспечение этими питательными веществ клеток кишечника и метаболизм непереваренных продуктов питания, таких как белок и пищевые волокна [16]. В частности, посредством анаэробной ферментации непереваренных сложных углеводов микробиота кишечника может генерировать короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), масляную, пропионовую и уксусную, которые являются не только энергетическим субстратом для эпителиальных клеток кишечника, но и участвуют в регуляторных функциях. В качестве сигнальных молекул они оказывают различные эффекты, такие как регуляция метаболизма хозяина, поддержание гомеостаза кишечника и укрепление иммунной системы [17]. Здоровая кишечная микробиота вырабатывает адекватные и сбалансированные КЦЖК, что является важным способом предотвращения патогенной инфекции [18].

Экосистема микробиоты находится в процессе межклеточной коммуникации (QS), которая позволяет бактериям чувствовать окружающую их среду и регулировать свою плотность и поведение, они используют свое сообщество для управления самоконкуренцией, а также для коллективного

взаимодействия со своим хозяином. QS в ходе бактериальной межклеточной коммуникации контролирует биOLUMиНесценцию, компетентность, выработку антибиотиков, спорообразование, образование биопленки и секрецию факторов вирулентности у бактерий. QS может способствовать пространственному распределению кишечных бактерий в физиологических условиях для обеспечения метаболических, иммунологических задач, осуществляя связь между кишечными бактериями и клетками-хозяевами [19]. Сигнальные молекулы QS, полученные из бактерий, влияют на клетки-хозяина, индуцируя апоптоз клеток-хозяев и могут независимым образом регулировать секрецию иммунных медиаторов [19].

Биопленки, представляющие собой многоклеточные агрегаты на живых или неживых субстратах, являются способом размножения многих микробов. Стоит отметить, что QS играет решающую роль в формировании биопленок. Появление пробиотических биопленок в здоровом кишечнике может увеличить время пребывания бактерий и способствовать обмену питательными веществами между хозяином и микробиотой. Пробиотические микроорганизмы могут постоянно колонизировать слизистую оболочку хозяина за счет образования биопленок, которые впоследствии предотвращают колонизацию патогенов [20, 21].

Изменения микробиоты кишечника, известные как дисбиоз, могут нарушать эти важные функции, способствующие укреплению здоровья. Все чаще формулируются гипотезы о вовлеченности кишечной микробиоты в патогенез желудочно-кишечных, сердечно-сосудистых, аутоиммунных, метаболических заболеваний. Таким образом, кишечный микробиом представляет собой микробную экосистему, которая действует во многом подобно органу, функционирующему для укрепления здоровья и предотвращения болезней [14, 22].

Вторым уровнем кишечного барьера является внеклеточный слой, который включает слизистый слой, гликозилированные белки, секретируемые бокаловидными клетками кишечника, антимикробные белки и секреторный иммуноглобулин А. Роль слизистого слоя заключается в защите клеток кишечника от внешних агентов и облегчении всасывания питательных веществ. Слизь покрывает всю поверхность кишечника и состоит из муцинов бокаловидных клеток (MUC). Тонкая кишка покрыта одним слоем слизи, тогда как толстая кишка содержит два основных слоя слизи, при этом внутренний плотный слой слизи работает в основном как защитный экран для кишечника благодаря его непроницаемости для просветных бактерий.

Важной функцией слизи является предотвращение прямого контакта вредных/токсичных веществ/микробиома с энтероцитом. Микробиота в здоровом состоянии физически отделена от кишечного эпителия слизью, состоящей в основном из различных муцинов, различающихся по своему составу в зависимости от отдела пищеварительного канала. Микробиота колонизирует внешний слой слизи, а микроорганизмы используют питательные вещества из самой слизи. Слизь поставляет углеводы комменсальным бактериям, ингибирует

эпителиальный апоптоз и увеличивает высвобождение компонентов иммунных клеток, действуя как вязкая ловушка для антимикробных пептидов и иммуноглобулинов [23].

Эпителиальные клетки кишечника составляют средний слой, а внутреннюю часть – иммунные клетки врожденного и адаптивного иммунитета [24]. Эпителий кишечника представлен пятью типами различных клеток (энтероциты, бокаловидные клетки, энтероэндокринные клетки, клетки Панета и микроскладчатые клетки). Эпителий кишечника непроницаем для гидрофильных растворов, поэтому молекулы и питательные вещества могут проходить через него только через специфические переносчики. Существует два основных пути: трансцеллюлярный путь, включающий водные поры, абсорбцию питательных веществ, опосредованную активным переносчиком, и эндоцитоз; и парацеллюлярный путь для ионов и гидрофильных молекул. Парацеллюлярный путь регулируется соединительными комплексами, группой белков, состоящей из плотных соединений (Т), слипчивых соединений, десмосом и щелевых соединений.

Плотные соединения играют ключевую роль в целостности кишечного барьера [8], представляют собой «механическое разделение» между люминальным пространством и другими компонентами кишечного барьера [25].

Целостность кишечного эпителия является основным требованием гомеостатического баланса между кишечником и печенью, которые анатомически связаны между собой сосудистыми и билиарными структурами, реализующими так называемую ось кишечник-печень [26, 27]. При отсутствии повреждения эпителия плотные контакты являются лимитирующей детерминантой пассивного парацеллюлярного транспорта. В плотных соединениях межклеточные пространства между соседними клетками элиминированы, и наружные листки липидного двойного слоя плазматической мембраны соседних эпителиальных клеток близко прилегают друг к другу и, по-видимому, сливаются [28].

Микрофлора кишечника обеспечивает нормальное функционирование кишечного эпителиального барьера, причем целевое использование пробиотиков предотвращает развитие «синдрома повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП)» [29]. Предотвращение системных инфекций, вызванных кишечными микроорганизмами, является еще одной ключевой функцией слизистой оболочки кишечника.

Пятый уровень кишечного барьера представляет собой иммунологический барьер, внутренняя часть его, которую составляют иммунные клетки врожденного и адаптивного иммунитета [24], начиная с секреторной способности клеток Панета, которые секретируют несколько противомикробных пептидов (например, дефенсины, кателицидины, резистин-подобные молекулы, индуцирующие бактерицидную проницаемость белки и лектины, а также иммуноглобулины IgA) в просвет кишечника на внутренней поверхности хозяина муцинового слоя [7].

Еще одним барьером является популяция внутриэпителиальных клеток (обычных и нетрадици-

онных $\alpha\beta$ и $\delta\chi$ T-клеток и мононуклеарных фагоцитов [30]) и клеток собственной пластинки. Важным компонентом функционирования являются так называемые рецепторы распознавания образов, которые обнаруживают присутствие потенциально вредных бактерий в просвете кишечника. Кишечная микробиота и ее фрагменты (ассоциированные с микроорганизмами молекулярные паттерны (MAMP) и патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP), физиологически транслоцируются через кишечный барьер и распознаются специфическими рецепторами (toll-подобные рецепторы, TLR) в собственной пластинке кишечника, обогащенной иммунными клетками, а в печени на уровне звездчатых клеток, поддерживая иммунный гомеостаз и самопереносимость. Они побуждают ассоциированную с кишечником лимфоидную ткань (GALT) (т.е. пейеровы бляшки, лимфоциты собственной пластинки, интраэпителиальные лимфоциты и мезентериальные лимфатические узлы) формировать защитный иммунный ответ.

Еще одним из механизмов влияния микробиоты на иммунную систему является опосредование миграции нейтрофилов, что впоследствии влияет на дифференцировку T-клеток в различные типы, такие как T-хелперы (Th1, Th2 и Th17) и регуляторные T-клетки [31]. Иммунная система слизистых оболочек действует как биологический барьер, предотвращая проникновение патогенных микроорганизмов и других иммуногенных компонентов через слизистую оболочку в хозяина.

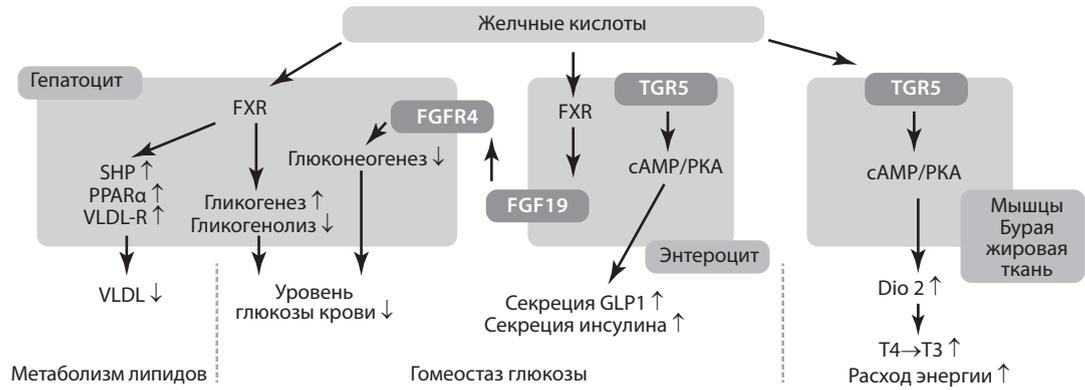
Наряду с кишечным эпителиальным барьером этот биологический барьер, образованный кишечными иммунными клетками и их секрецией, обеспечивает защиту от инфекционных угроз. В то же время иммунная система слизистой оболочки поддерживает экосистему с множеством метаболических и иммунных функций, которые имеют решающее значение для выживания хозяина [11]. Таким образом, функции трех компонентов – пробиотических бактерий, биопленок и иммунитета слизистых оболочек, могут работать в тандеме для поддержания иммунного гомеостаза кишечника.

Кишечно-сосудистый барьер (рис. 3), шестой уровень кишечного барьера, должен предотвращать транслокацию бактерий и/или микробных компонентов через внеклеточный и кишечный эпителиальный барьер. Так называемая кишечно-сосудистая единица, включающая кишечный эндотелий, связанный с перицитами и кишечными глиальными клетками, TJ и слипчивыми соединениями, проницаемыми для большинства малых питательных веществ, в итоге блокирует дальнейшее распространение бактерий в печень и селезенку [32].

Желудочно-кишечная перистальтика, секреция соляной кислоты и желчи, энтерогапатическая циркуляция желчных кислот (ЖК) составляют так называемый *функциональный барьер* (рис. 3), обеспечивают очищение просвета кишечника, предотвращают размножение микроорганизмов [7].

Следует отметить особую роль желчных кислот (ЖК), секретируемые печенью, которые не только играют важную роль в эмульгировании жиров

Рисунок 4.
Роль желчных кислот в метаболической регуляции [41].



Примечание.

Dio 2 – йодтиронин дейодиназа типа 2, T4 – тироксин, T3 – трийодтиронин, FGFR4 – рецептор 4 фактора роста фибробластов, PPARα – рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором, SHP – малый гетеродимерный партнер, VLDL – холестерин ЛПНП, VLDL-R – рецепторы к холестерину ЛПНП, TGR5 – мембранный рецептор желчных кислот, cAMP/PKA – цАМФ/протеинкиназа A – зависимый путь, GLP1 – глюкагоноподобный пептид 1.

и абсорбции жирорастворимых витаминов, но и поддерживают барьерную функцию кишечника и гомеостаз, ингибируя синдром избыточного бактериального роста (СИБР) [33], а физиологический обмен желчных кислот является неотъемлемым компонентом регуляции функционирования оси кишечник – печень. Важно, что кишечная микробиота находится в тесном двунаправленном контакте с ЖК [34].

ЖК также играют критическую роль в оси кишечник-печень реакции воспаления [35] и формировании иммунного ответа [36], участвуя в пролиферации эпителиальных клеток [37], взаимодействуя с кишечной микробиотой [38], экспрессии генов посредством эпигенетических механизмов [39].

ЖК являются сигнальными молекулами с метаболическими эффектами за счет взаимодействия с ядерными рецепторами: фарнезоидным X-рецептором (FXR), прегнановым X-рецептором (PXR) и рецептором витамина D (VDR); рецепторами, связанными с G-белком и другими, посредством которых они помогают регулировать метаболизм энергии, глюкозы, липидов и липопротеинов. Была выведена новая роль ЖК в регуляции транскишечной экскреции холестерина и обратного транспорта холестерина [40].

Роль ЖК в метаболической регуляции представлена на рис. 4.

Поскольку печень является органом синтеза и метаболизма желчных кислот, а выделение желчных кислот с желчью является лимитирующим этапом энтерогепатической циркуляции, нарушение функции печени в результате различных заболеваний печени приводит к нарушению регуляции желчных кислот [42], являющихся, как известно как метаболическими, так и сигнальными молекулами [43, 44].

Наконец, одним из составляющих функционирующей системы, является *печеночный барьер*. Печень – самый большой внутренний орган человека – является одним из жизненно важных органов, выполняющих множество функций в организме человека. «Вместилище души», «мать сердца»,

«источник жизненного начала» – как только не называли печень в древности. Недаром термин “Liver” «печень» семантически связан с глаголом “To live” – жить и существительным “The life” – жизнь, а «Печень» – «печь, испекать, обеспечивать, печься о...». Сегодня мы понимаем, что печень выполняет большое количество функций, обеспечивающих гомеостаз организма в целом, что определяется особой структурной организацией ее.

Строение печени уникально, она состоит из различных типов клеток, которые взаимодействуют друг с другом для выполнения определенных функций, занимая центральное место в реакциях промежуточного метаболизма. *Печень является важным метаболическим органом*, и ее метаболическая активность жестко контролируется инсулином и другими гормонами, нервной системой.

Она действует как узел для метаболического соединения с различными тканями, включая скелетные мышцы и жировую ткань.

Печень секретирует первичные желчные кислоты и антимикробные молекулы (иммуноглобулин А и ангиогенин) в желчные пути, способствуя поддержанию кишечного эубиоза. Являясь основным компонентом энтерогепатической циркуляции желчи, ЖК действуют как сигнальные молекулы, способствующие модуляции синтеза желчных кислот в печени, метаболизма глюкозы, метаболизма липидов и использования пищевой энергии.

Важнейшая роль печени в осуществлении контроля воспалительных изменений на системном уровне. В состоянии здоровья транслокация небольшого количества микроорганизмов и бактериальных продуктов через портальную и лимфатическую системы представляет собой непрерывный процесс. В мезентериальных лимфатических узлах иммунная система постоянно стимулируется, модулируется для достижения иммунной толерантности, что позволяет контролировать процесс без значительных воспалительных модификаций на системном уровне [7].

Одновременно печень действует как второй брандмауэр для микроорганизмов, проникших

после повреждения слизистой оболочки и «ускользнувших от наблюдения мезентериальных лимфатических узлов».

На уровне синусоидов печени клетки Купфера, которые составляют более 80% всех тканевых макрофагов, происходит фагоцитирование и уничтожению микроорганизмов, поступающих с кровотоком [7].

Так, клетки Купфера способны перерабатывать эндотоксин *E. Coli*. При нарушениях плотных контактов и повышении кишечной проницаемости компонент наружной мембраны грамотрицательных бактерий липополисахарид (ЛПС), через портовую систему попадает в печень, где проявляет множественные биологические эффекты: индуцирует рекрутирование и активацию воспалительных клеток и продукцию провоспалительных цитокинов, модулирует функции гепатоцитов, способствует развитию холестаза [45]. Кроме того, ЛПС и провоспалительные цитокины индуцируют выработку гепатоцитами реагентов острой фазы воспаления, включающих сывороточный амилоид А, ЛПС-связывающий белок, фиброген, С-реактивный белок, ИЛ-6 и церулоплазмин [45].

Однако, чтобы оптимизировать баланс между толерантностью (активное подавление воспалительных реакций) и иммунным ответом на чужеродные антигены, включая пищевые аллергены, интенсивность переноса антигенов через портовую систему строго контролируется компонентами кишечного и печеночного барьеров [46].

Тесно взаимодействуя с клетками Купфера, малодифференцированные гемопоэтические клетки – перисинусоидальные липоциты (*fat-storing cells*), они же звездчатые клетки Ито, сокращенно ЗКИ), локализующиеся в пространствах Диссе.

В неповрежденной печени клетки Ито находятся в спокойном состоянии, составляя 5–8% численности всех клеток печени [47]. Несмотря на свою немногочисленность, в неповрежденной печени они выполняют многие важные функции, основная из которых, хранение ретиноидов или метаболитов, содержащих витамин А. Около 80% витамина А, находящегося в организме, накапливается в печени, и до 80% всех ретиноидов печени депонировано в жировых каплях ЗКИ.

Однако при повреждении печени, в том числе и молекулами аммиака-аммония, в избытке синтезируемого кишечной микробиотой, клетки Ито переходят в активированное состояние, участвуя в формировании фиброзного процесса в печени, являясь источником активированных фибробластов [48]. Активированные клетки Ито не только синтезируют новые гены, но и «выбрасывают» избыточные количества хемокинов и цитокинов, запуская тем самым механизмы фиброгенеза [47].

Помимо этой двойной клеточной защиты в составе печеночной дольки имеются еще и так называемые Pit-клетки («пестрые»), стимулирующие иммунный ответ проявлением высокой цитотоксичности, особенно к опухолевым и вирусным инвазиям, и тем самым запускающие фагоцитарную активность клеток Купфера.

Pit-клетки представляют собой один из типов печеночных синусоидальных клеток, определяемых

морфологически как большие гранулярные лимфоциты, а функционально, как ассоциированные с печенью естественные клетки-киллеры (NK-клетки).

NK-клетки, компонент врожденной иммунной системы, на основании наличия отличительных цитоплазматических гранул в 1975 году были впервые функционально идентифицированы как уникальная группа лимфоцитов. Они располагаются внутри просвета синусоидов, прикрепляясь к эндотелиальной выстилке, через которую они могут проникать маленькими микроворсинками, «пожимая руки» микроворсинкам паренхиматозных клеток, как бы закрепляя свое положение. Являясь «соседями» клеток Купфера, они могут вступать в контакт с ними, что предполагает некоторый тип физических отношений [49, 50].

NK-клетки печени человека представляют собой фенотипически и функционально гетерогенную популяцию, включающую резидентные NK-клетки печени ($CCR5^+ CXC^{Rt} CD69^+$), NK-клетки, подобные памяти ($CXCR6^+ CD94/NKG2C^+$), и транзиторные обычные NK-клетки, в основном представленные рециркулирующими NK-клетками (преимущественно $CD56^{dim} CD16^+$ NK-клетки) в системе крови печени.

В то время как рециркулирующие NK-клетки играют важную роль в отторжении хозяином опухолевых и вирус-инфицированных клеток, резидентные NK-клетки обладают повышенной киллерской активностью, экспрессируют более высокие уровни цитотоксических медиаторов (например, $IFN\gamma$ и TNF) и $CD69$ – маркер острой активации, периодически экспрессируемый ими из недавно активированных лимфоцитов.

NK-клетки, подобные памяти, демонстрируют уникальные адаптивные черты и специфичность к гаптенам, указывающую на то, что они могут опосредовать долгоживущие, антиген-специфические адаптивные реакции [51].

Отмечено, что NK-клетки играют важную роль при таких процессах как фиброзирование, так и регенерации печени, будучи регуляторами прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени/неалкогольного стеатогепатита (НАЖБП/НАСГ).

На ранних стадиях НАЖБП, NK-клетки способствуют TRAIL-опосредованной гибели звездчатых клеток печени, а потеря NK-клетками цитотоксической и антионкогенной активности может способствовать прогрессированию гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Субпопуляция NK-клеток могут приспосабливаться к изменениям метаболических потребностей, модулируя экспрессию рецепторов питательных веществ после стимуляции цитокинами [52]. Более того, $CD56^{dim}$ (цитотоксические) менее метаболически активны, чем $CD56^{Bright}$ (продуцирующие цитокин $IFN\gamma$) NK-клетки [53].

Таким образом, функционирование оси кишечник-микробиота-печень играет фундаментальную роль в здоровье человека, а повреждающие факторы внешней среды нарушают эту «строительную» систему функционирования.

Первый этап формирующихся изменений связан с действием повреждающих факторов внешней среды.

Западный тип питания, злоупотребление алкоголем, стресс, прием некоторых лекарственных препаратов, хроническое воспаление любого генеза (бактериальное, вирусное, химическое (в т.ч. и лекарственное), нейрогенное, электрическое, аутоиммунное и т.д., кишечный дисбиоз вызывает однотипные подчас повреждения эпителия, дисфункцию плотных контактов, и, как следствие, нарушения функционирования кишечного барьера [28]. Указанное заключение получило в специальной литературе наименование «феномена Анны Карениной» [54].

Повреждающий фактор может либо прямо повреждать эпителиальные клетки, нарушая тем самым внутриклеточные сигнальные реакции, либо воздействовать косвенно, когда кишечная микробиота выступает в качестве ключевых партнеров взаимодействия [24].

Данный феномен получил наименование «дырявой кишки» – “leaky gut”. В частности, этанол и его основной метаболит ацетальдегид, снижают барьерную функцию тонкого и толстого кишечника за счет прямого повреждения эпителиальных клеток, разрушают плотные контакты, цитоскелет и нарушают активацию реакций окислительного стресса, играя немаловажную роль в генезе НАЖБП [55].

Микробиота также является центральным медиатором эффектов алкоголя, так как она принимает участие в производстве ацетальдегида путем бактериального метаболизма. Поэтому, хронический прием алкоголя сопровождается увеличением количества грамотрицательных бактерий, что может еще больше ухудшить барьерную функцию, способствуя ускоренному развитию эндотоксемии [56].

Каскад формирования дисбиотических изменений, нарушений Quorum sensing, нарушения структуры биопленки, повышенной эпителиальной проницаемости, локального воспаления.

Выше обсуждалась роль кишечного иммунного барьера, связанного с QS микробиоты и биопленкой. В состоянии гомеостаза слизь, антимикробные пептиды и кишечный секреторный иммуноглобулин А В-клеток (sIgA) изолируют кишечные бактерии от просвета кишечника. Противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10) защищают эпителий слизистой оболочки кишечника и фиксируют симбиотическую флору на защитной слизи. Дендритные клетки (ДК) способны вызывать толерантный ответ путем подавления сигнального каскада ядерного фактора каппа-В (NF-κB), когда активация ДК индуцируется симбиотическими бактериями. Это устанавливает симбиотические отношения между тканями непосредственно организма и эндогенной микрофлорой.

Здоровое экологическое состояние микробиоты, то есть комменсальное сосуществование в микроколониях с хозяином, также может быть нарушено факторами окружающей среды и патогенами, что сопровождается ростом и трансформацией здоровых микробных консорциумов в патогенные зрелые биопленки – трансформации комменсалов в сапрофитов или паразитов – феноменом QQ.

Разрастание толстых полимикробных патогенных биопленок слизистой оболочки знаменует

собой переход между «здоровой» микробиоты в «большую», частичной или полной потерей функций защиты кишечным барьером [57].

При воспалении потеря функции кишечного барьера вызывает транслокацию бактерий через эпителиальные клетки кишечника. Патогены активируют толл-подобные рецепторы и впоследствии индуцируют высвобождение воспалительных цитокинов IL-6, IL-8, IL-21 и IL-22, которые будут дополнительно активировать систему NF-κB и стимулировать дифференцировку CD4 в воспалительные Th1, Th17 и CD8-цитотоксические субпопуляции [58].

Таким образом, диета с высоким содержанием жиров, генетическая предрасположенность, лекарственные препараты и внешние токсины, изменения, изменения в составе кишечной микробиоты, функционирования QS и биопленок – феномен QQ, могут приводить к посттранскрипционным изменениям T] и благоприятствует транслокации патогенов и токсинов в портальную систему, мезентериальные лимфатические узлы и системное кровообращения, запуская хроническую системную воспалительную реакцию и последующую эндотоксемию [59, 60, 61].

Реализация патогенетически неблагоприятных событий оси кишечник-печень, прежде всего, оказывает влияние на патогенез многочисленных хронических заболеваний печени, таких как хронический гепатит В и С, алкогольная и неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный и алкогольный стеатогепатит, развитие цирроза печени и ГЦК [62], холестатических заболеваний печени [63], что связано с поступлением в печень через портальный и лимфатический пути избыточного количества патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMPs), вызывающих провоспалительный каскад [27], при этом печень выступает как повреждаемый орган-мишень (рис. 5).

Гипотеза «множественных ударов» считает ключевыми патогенетическими факторами НАЖБП следующие моменты [61, 64, 65, 66, 67]:

- развитие «дырявой кишки» – (“leaky gut”), т.е. повышение ее проницаемости; – транслокацию бактерий и эндотоксинов –липополисахаридов через поврежденный интестинальный барьер с активацией TLR-4, повышенной секрецией провоспалительных молекул и цитокинов (TNF α, IL-1β, IL-6, и т.п.) с развитием низкоинтенсивного хронического воспаления;
- дисбиотическое повышение количеств эндогенного этанола, которое может быть ассоциировано с инсулинобусловленными расстройствами продукции печеночной дегидрогеназы;
- нарушение метаболизма холина;
- нарушение внепеченочного метаболизма вследствие измененного сигнала, поступающего на фарнезиоидный X рецептор;
- нарушение продукции компонент микробиоты короткоцепочных жирных кислот и их кишечного всасывания;
- обусловленный дисбиозом аминокислотный гомеостаз.

Развитие системного воспаления, генетический и эпигенетический фенотип макроорганизма и хроническое психосоматическое коморбидное состояние.

В то же время показано, что наличие НАЖБП также тесно коррелирует с «внепеченочной» патологией – сердечно-сосудистыми заболеваниями, хронической болезнью почек, некоторыми внепеченочными онкологическими (колоректальный рак), ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и т.д. [68]. Становится ясным, что происходящие в печеночной ткани метаболические нарушения являются патогенетической первопричиной развития этих заболеваний, характеризующихся как эпидемия [69].

Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что такие коморбидные состояния при НАЖБП как сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания имеют общие патогенетические особенности, опосредованные хроническим системным воспалением, возникающим в печени и других органах и вызывающим изменения иммунно-гуморального статуса.

Многие медиаторы иммунного воспаления одновременно являются основными регуляторами обменных процессов, они связывают повреждение органов непосредственно с метаболическими изменениями, что позволяет пользоваться термином «иммунно-метаболического или метаболического воспаления» (рис. 6) [70].

Выдвигаемые концептуальные положения о печени, как главном органе, в значительной мере определяющим метаболическую устойчивость гомеостаза, позволили нам сформулировать понятие «энтерогепатоцентризма» (терм. наш).

Хроническое психосоматическое коморбидное состояние, нозологические формы заболеваний.

Спектр наших представлений постоянно расширяется, сегодня становится ясно, что в патогенезе огромного количества соматических и психоматических заболеваний, определяющих их появление и развитие, напр., рассеянный склероз, аутизм, ожирение, болезнь Паркинсона, депрессия, бронхиальная астма и т.п., лежат нарушения в оси «кишечник-микробиота-печень» также во многом [8, 61, 71, 72, 73, 74].

Так, формирование нарушений в оси «кишечник-печень-мозг» связано с рядом заболеваний, таких как печеночная энцефалопатия и болезнь Альцгеймера.

Механизмы, лежащие в основе этих заболеваний, неясны, однако отмечено наличие у пациентов с болезнью Альцгеймера очень специфического паттерна микробиоты, который значительно отличается от контрольной группы, коррелирующий с уровнями биомаркеров в спинномозговой жидкости.

Обсуждается проблема нарушений функционирования микробиоты кишечника, дисфункция метаболизма и системное воспаление и, как следствие, нейровоспаления, накопления амилоида во внеклеточных отложениях в головном мозге.

Микробиом кишечника влияет на целостность гематоэнцефалического барьера и нейроиммунный ответ, в том числе через бактериальные метаболиты, особенно КЦЖК. Бактериальные амилоиды (наиболее изучены фимбрии *curli*, продуцируемые *Escherichia coli* как компонент их биопленки,

обнаруживающие биохимическое сходство с Аβ) проникающие через гематоэнцефалический барьер могут совместно с β-амилоидом (Аβ), продуцируемым хозяином, создавать сенильные бляшки [75].

Желчные кислоты рассматриваются как ключевые модуляторы оси «мозг-кишечник-микробиота» при болезни Альцгеймера. Вторичные ЖК как нейрорактивные молекулы микробного происхождения могут влиять на каждый из трех основных путей, по которым происходят взаимодействия внутри этой оси, включая нервные, иммунные и нейроэндокринные пути. Наличие ЖК и их рецепторов в головном мозге предполагает прямое влияние ЖК на регуляцию неврологических функций. Учитывая недавние данные о нейропротекторном и противовоспалительном действии ЖК, были изучены новые терапевтические цели, включая модуляцию микробиоты кишечника с помощью пробиотиков и диетических вмешательств, добавки урсодезоксихолевой кислоты и использование агонистов рецепторов ЖК [76].

Ось «кишечник-печень-легкие» в контексте модуляции врожденного иммунного ответа рассматривается в качестве ее возможной роли при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [77].

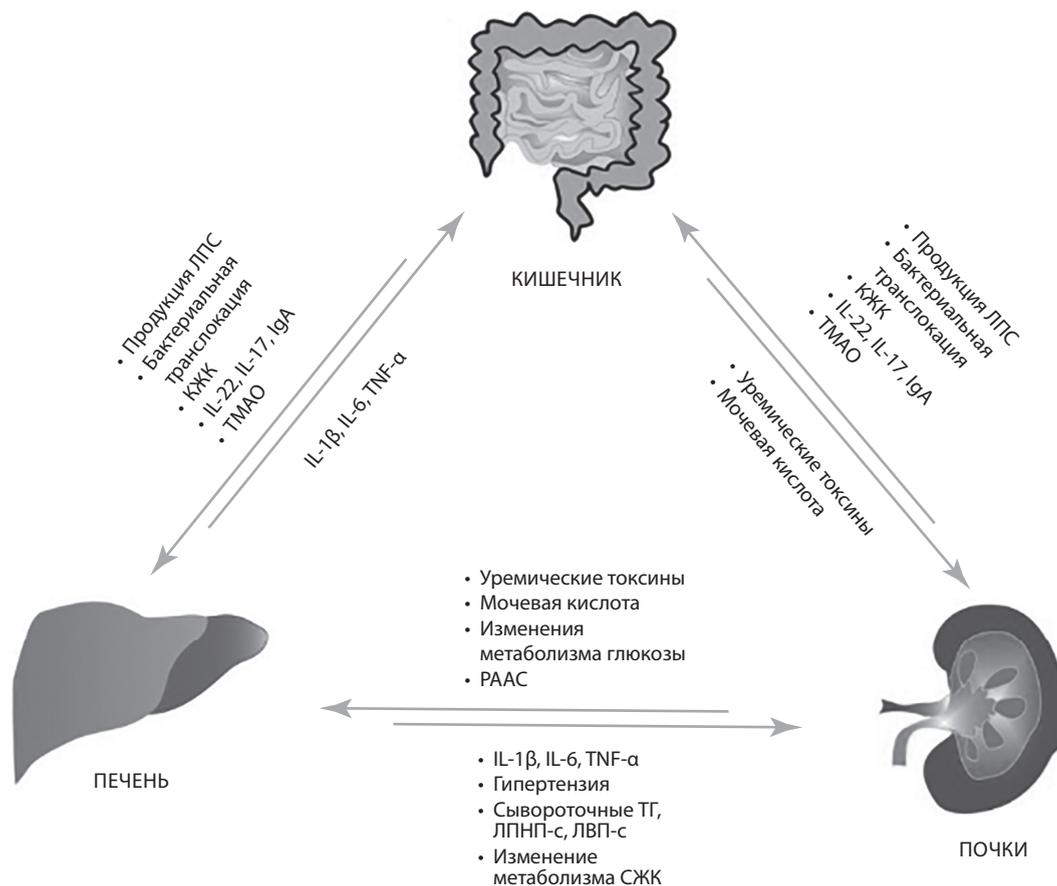
Аберрантная активность врожденной иммунной системы, характеризующаяся повышенной активацией нейтрофилов и макрофагов, может способствовать развитию или прогрессированию ХОБЛ через ось «печень-легкие».

Врожденный иммунитет модулируется в значительной степени печенью, где печеночные клетки выполняют функцию иммунного надзора за порталной циркуляцией, а также обеспечивают богатый источник системных воспалительных цитокинов и иммунных медиаторов (в частности, ИЛ-6 и С-реактивный белок) [77].

Результаты эпидемиологических исследований показывают, что диета с высоким содержанием клетчатки связана с улучшением функции легких и снижением риска хронической обструктивной болезни легких. Механизм этого преимущества остается неизвестным, но, поскольку клетчатка не всасывается в кишечнике, это открытие позволяет предположить, что кишечник может играть активную роль в патогенных путях, лежащих в основе ХОБЛ. Благоприятное влияние пищевых волокон на функцию легких заключается в модуляции врожденного иммунитета и последующем ослаблении легочной реакции на воспалительные стимулы, что наиболее заметно у нынешних или бывших курильщиков [77].

В настоящее время патофизиология хронической болезни почек (ХБП) модулируется взаимодействием почек с несколькими органами и системами, в частности, посредством двунаправленной межорганной связи с желудочно-кишечным трактом [78]. При симбиозе кишечная абсорбция обеспечивает поглощение полезных микробных метаболитов, тогда как почки поддерживают гомеостаз, выделяя потенциально токсичные конечные продукты метаболизма. И наоборот, снижение функциональной способности почек приводит к накоплению метаболитов кишечной микробиоты (уремических токсинов), что приводит к развитию уремического

Рисунок 7.
Взаимодействие
оси «кишечник-
печень-почки
в патофизиологии
ХБП, связанной
с НАЖБП [79].



Примечание:

КЖК – короткоцепочечные жирные кислоты; ЛПС-липолисахарид; ЛПНП-с- холестерин липопротеинов низкой плотности; ЛВП-с – холестерин липопротеинов высокой плотности РААС-ренин-ангиотензин-альдостероновая система; СЖК – свободные жирные кислоты; ТГ-триглицериды.

синдрома. Формирование дисбиотических изменений на этом фоне неблагоприятно влияет на воспалительные, эндокринные и неврологические пути, участвующие в возникновении и прогрессировании ХБП [78].

Роль нарушений оси «кишечник-печень-почки», прежде всего, рассматривается в контексте формирования и быстрого прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с НАЖБП [79]. Предполагаемые механизмы, связывающие НАЖБП с ХБП, представлены на рис. 7 [79].

Уремические токсины проявляют свои нефротоксические эффекты, усиливая внутриклеточный окислительный стресс, способствуя фиброзированию интерстиция почечных канальцев [80, 81], стимулируют иммунную систему, что приводит к системному воспалению, которое еще больше повреждает почки и другие органы [82].

Дисбиотические нарушения, дефицит почечного клиренса приводит к накоплению в плазме продуктов метаболизма белка, аммиака, индола, п-крезола и т.д. [83].

В норме эти продукты всасываются слизистой оболочкой кишечника и доставляются в печень, где они далее модифицируются сульфотрансферазами или глюкуронотрансферазами хозяина с образованием индоксилсульфата, индоксилглюкуроната,

п-крезилсульфата и п-крезилглюкуроната и, попадая затем в системный кровоток, выводятся из системы через почечную фильтрацию. Конечные продукт катаболизма белка – аминокислоты и аммиак, превращаются в мочевины посредством метаболизма в печени и также высвобождается в кровоток.

Хорошо известно, что мочевина выводится преимущественно через почки и частично через толстую кишку, однако длительное пребывание мочевины в толстой кишке при функциональной неспособности ее выведения вызывает пролиферацию бактерий, продуцирующих уреазу, формированию дисбиоза кишечника с последующим увеличением выработки аммиака в кишечнике, повышением pH просвета кишки, воспалительным ее изменениям и повреждению эпителиального барьера толстой кишки. Показано, что эндотоксины, в том числе аммиак-аммоний, и бактериальные продукты транслоцируются в кровоток и вызывают как местное воспаление, вызванное активацией иммунных клеток (клеток Ито) и высвобождением провоспалительных цитокинов и хемокинов, так и хроническое системное воспаление, еще больше усугубляющее ухудшение функции почек [81]. В одном из своих выступлений мы назвали молекулу аммиака -аммония “Stars cells killer”, т.к.

К статье

Энтерогепатоцентризм как основа психосоматической патологии человека (стр. 9–23)

To article

Enterohepatocentrism as the basis of human psychosomatic pathology (p. 9–23)

Рисунок 2.

Схематическое представление оси кишечник-печень [7].

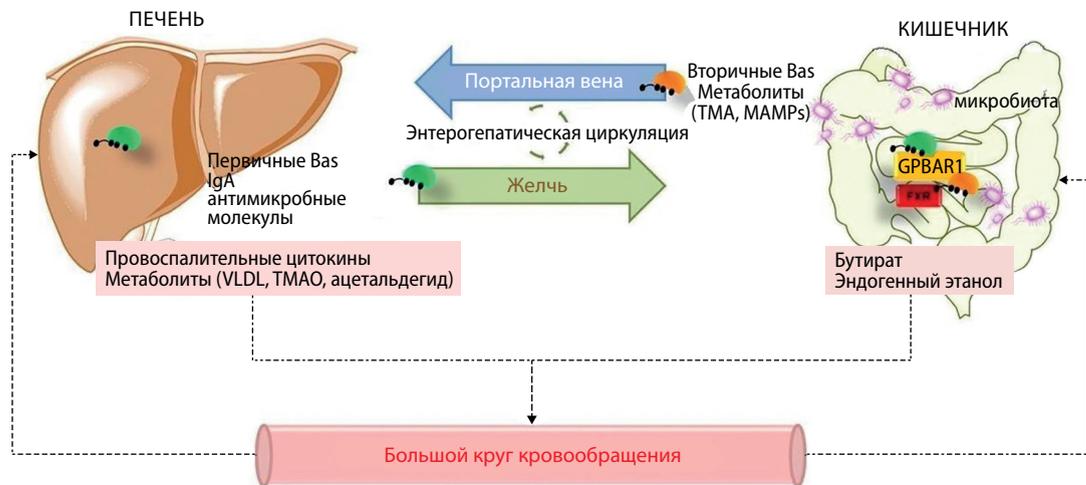


Рисунок 3.

Компоненты физиологического кишечного барьера [7].

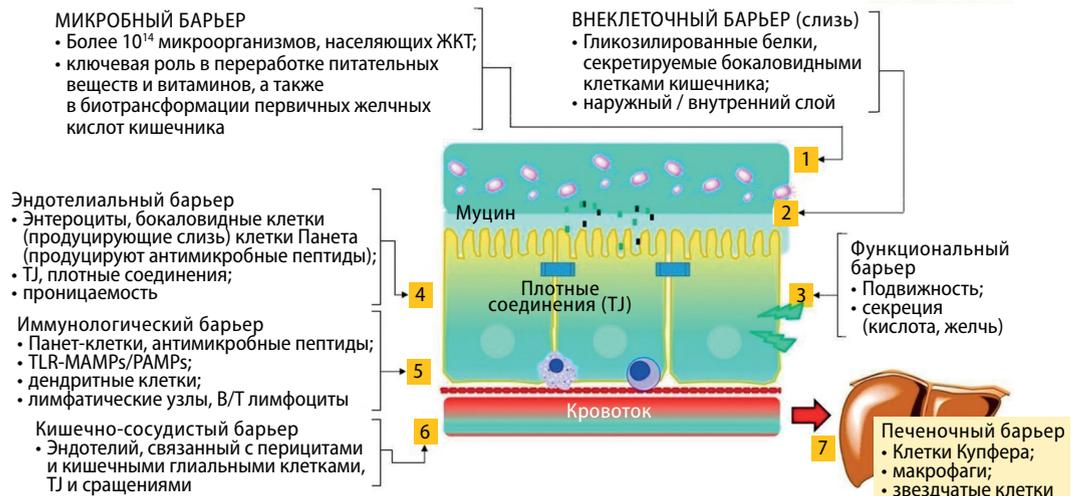
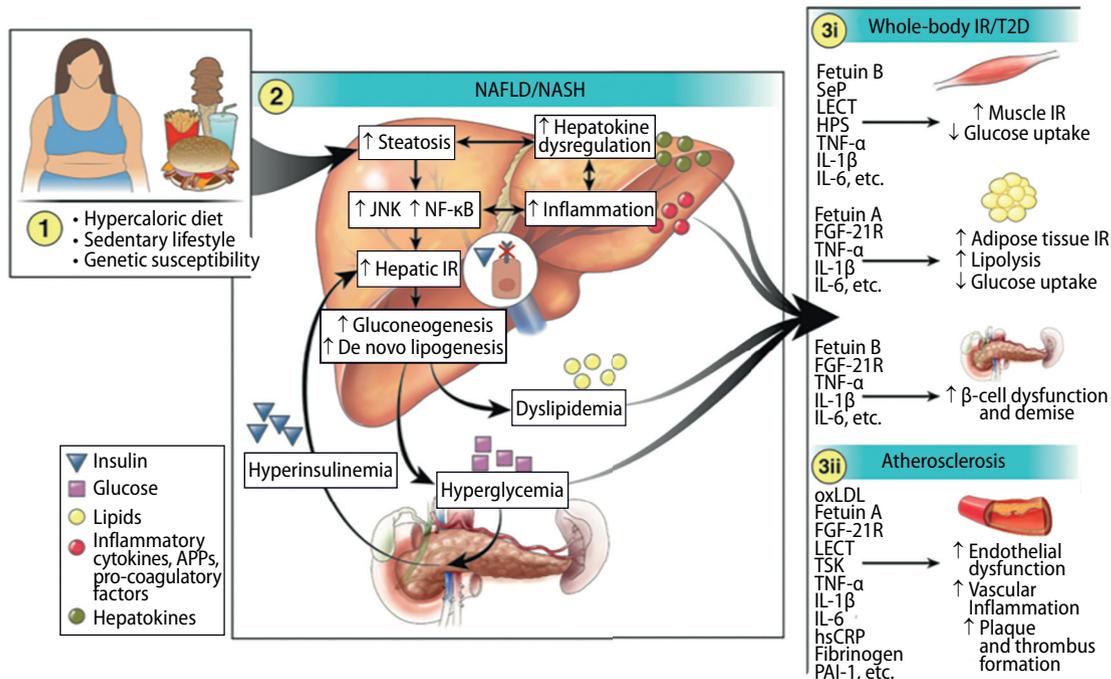


Рисунок 5.

Дисбиоз и нарушение кишечной проницаемости как причина НАЖБП.



Рисунок 6.
Предполагаемые биологические механизмы, связывающие НАЖБП с системной ИР, СД 2 типа и атеросклерозом [70] адаптировано.



Примечание:

FGF (фактор роста фибробластов), hsCRP – высокочувствительный С-реактивный белок, IKK (ингибитор киназы NF-κB), IKKβ – ингибитор NF-κB-киназной субъединицы β), IL- интерлейкин, JNK – c-Jun N-терминальная киназа, LECT – хемотаксин, полученный из лейкоцитарных клеток, NF-κB – ядерный фактор κB, oxLDL – окисленный липопротеин низкой плотности, PKC – протеинкиназа C, PPAR – рецептор, активируемый пролифератором пероксисом, TLR – толлрецептор, TNF – фактор некроза опухоли.

одновременно повреждает и астроциты головного мозга и звездчатые клетки печени (клетки Ито).

В заключение еще раз хотелось бы акцентироваться на оси «кишечник-печень-сердце».

Выше уже обсуждалась проблема высоко риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний при НАЖБП и обсуждалась проблема так называемого «метаболического воспаления», опосредованного развитием ИР, системного воспаления, прооксидантным статусом пациента с НАЖБП, важной ролью нарушений адипокинового статуса и выработки гепатокинов (ось печень-сердце). Не вызывает сомнений факт, что многие из перечисленных патогенетических связывают НАЖБП с повышенным сердечно-сосудистым риском, развитием субклинического атеросклеротического процесса, структурных и функциональных нарушений сердца и клапанного аппарата [84].

Новым игроком формируемого патологического процесса в настоящее время становится Toll-подобный рецептор 4, рецептор распознавания образов, который функционирует как липополисахаридный сенсор, активация которого приводит к продукции нескольких провоспалительных, противовирусных и антибактериальных цитокинов.

Активация этих рецепторов запускает внутриклеточный сигнальный каскад, опосредованный через миелоидный фактор дифференцировки 88 или адаптор-индуцирующий интерферон- β , содержащий домен рецептора толл/интерлейкин-1, что приводит к секреции про- и противовоспалительных цитокинов. Взаимодействие Toll-подобных рецепторов с их лигандами индуцирует рекрутирование лейкоцитов и усиливает экспрессию матриксных металлопротеиназ в атеросклеротических поражениях. Кроме того, этот процесс способствует окислению холестерина липопротеинов низкой плотности, образованию атеросклеротических бляшек и тромбообразованию [85].

Употребление пищи с повышенным содержанием холина, бетаина или карнитина (например, красное мясо) приводит к образованию кишечными бактериями триметиламина (ТМА), который в дальнейшем превращается в печени в триметиламиноксид (ТМАО), увеличение содержания которого рассматривают как маркер прогнозирования трехлетнего риска серьезных неблагоприятных

сердечно-сосудистых событий (МАСЕ = инфаркт миокарда, инсульт или смерть) [86, 87].

Существует связь между эндотелиальной дисфункцией и уровнями ТМАО [88], кроме того, ТМАО может изменять метаболизм холестерина и стерола [89], оказывая протромботические эффекты [90].

Процессы, лежащие в основе атерогенеза, свидетельствуют о значительной роли эндотоксина кишечной микрофлоры в развитии сосудистых поражений. Липополисахарид или эндотоксин может активировать все клетки, принимающие участие в формировании атеросклеротических бляшек, вызывать трансформацию макрофагов интимы артерий в пенные клетки, индуцировать повреждение эндотелия и гиперлипидемию [91, 92], причем холестерин в данной ситуации выступает в роли «штукатурки», заделывающей поврежденную поверхность сосудистой интимы [93, 94].

Следует констатировать, что ось «кишечник-печень» относится к двунаправленной связи между кишечником, его микробиомом и печенью. Метаболиты, продуцируемые микробиомом кишечника, связаны с печенью через системный кровоток, порталное кровообращение оказывают влияние не только на уровне кишечника, поддерживая иммунный статус, целостность кишечного эпителиального барьера и метаболические процессы, «здоровье» печени. Появление дисбиотических изменений, синдрома нарушенной проницаемости кишечника и печеночной дисфункции способствует формированию патогенетически связанных неблагоприятных для других органов таких осей – «Кишечник-Печень-Мозг», «Кишечник-Печень-Почка», «Кишечник-Печень-Сердце» и «Кишечник-Печень-Легкие» и появлению хронических психосоматических состояний.

Дальнейшее изучение особенностей функционирования оси «кишечник-печень» и ее взаимодействия с другими органами такими как мозг, почки, легкие и сердце будет способствовать определению стратегий профилактики и лечения возникающих нарушений.

Влияние стресса и желудочно-кишечных расстройств на прогрессирование гемодинамических нарушений у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями позволило в свое время А. А. Ильченко сформулировать положение: «Атеросклероз – это болезнь печени».

Литература | References

1. Ayyıldız F., Akbulut G., Karaçıl Ermumcu M. Ş., Acar Tek N. Emotional and intuitive eating: an emerging approach to eating behaviours related to obesity. *J Nutr Sci.* 2023 Feb 13;12: e19. doi: 10.1017/jns.2023.11.
2. Malyutina EA, Tokareva SV. [Effects of stress and gastrointestinal disorders on the progression of hemodynamic disorders in patients with cardiovascular diseases (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies.* e-edition. 2023;17(1):30–39. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/1-5.pdf>. doi: 10.24412/2075-4094-2023-1-1-5. EDN XBLWRI
3. Мечников И. И. Этюды о природе человека. М.5 Изд-во Академии Наук СССР, 1961, 289 с.
4. Shenderov B. A. Diet influence on the intestinal microbiota in patients with metabolic syndrome. *Bulletin of Rehabilitation Medicine.* 2016;1(71):21. (in Russ.)
5. Мечников И. И. Этюды о природе человека. М.5 Изд-во Академии Наук СССР, 1961, 289 с.

Малютина Е. А., Токарева С. В. Влияние стресса и желудочно-кишечных расстройств на прогресси-

- Шендеров Б. А. Микроэкологическая эпигенетика стресса, заболеваний, здо-ровья и долголетия. Вестник восстановительной медицины. – 2016. – Т. 1. – № . 71. – С. 21.
5. Oleskin A.V., Shenderov B. A. Probiotics, Psychobiotics, and Metabiotics: Problems and Prospects. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2020;2(3):233–243. doi: 10.36425/rehab25811.
Олескин А. В., Шендеров Б. А. Пробиотики, психобиотики и метаббиотики: проблемы и перспективы. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2020;2(3):233–243. doi: 10.36425/rehab25811.
 6. Grandclément C., Tannières M., Moréra S., Dessaux Y., Faure D. Quorum quenching: role in nature and applied developments. *FEMS Microbiol Rev*. 2016 Jan;40(1):86–116. doi: 10.1093/femsre/fuv038.
 7. Di Ciaula A., Baj J., Garruti G., Celano G. et al. Liver Steatosis, Gut-Liver Axis, Microbiome and Environmental Factors. A Never-Ending Bidirectional Cross-Talk. *J Clin Med*. 2020;9(8):2648. doi: 10.3390/jcm9082648.
 8. Di Tommaso N., Gasbarrini A., Ponziani F.R. Intestinal Barrier in Human Health and Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(23):12836. doi: 10.3390/ijerph182312836.
 9. Vlasov A.A., Salikova S. P., Golovkin N. V., Grinevich V.B. Intestinal Microbial-tissue Complex and Chronic Heart Failure (part 1): Pathogenesis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(3):462–469. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2021-06-12.
Власов А. А., Саликова С. П., Головкин Н. В., Гриневич В. Б. Микробно-тканевой комплекс кишечника и хроническая сердечная недостаточность (часть 1): патогенез. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(3):462–469. doi: 10.20996/1819-6446-2021-06-12.
 10. Ivashkin V.T., Ivashkin K. V. Human microbiome, applied to clinical practice. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol*. 2017; 27(6):4–13. (in Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-4-13.
Ивашкин В. Т., Ивашкин К. В. Микробиом человека в приложении к клинической практике. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(6):4–13. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-4-13.
 11. Yudina Yu.V., Korsunsky A. A., Aminova A. I., Abdullaeva G. D., Prodeus A. P. Gut microbiota as a separate body system. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2019;8(4):36–43. (In Russ.) doi: 10.17116/dokgastro2019804-05136.
Юдина Ю. В., Корсунский А. А., Аминова А. И., Абдуллаева Г. Д., Продеус А. П. Микробиота кишечника как отдельная система организма. Доказательная гастроэнтерология. 2019;8(4):36–43. doi: 10.17116/dokgastro2019804-05136.
 12. Fan Y., Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Jan;19(1):55–71. doi: 10.1038/s41579-020-0433-9.
 13. Konturek P.C., Harsch I. A., Konturek K., Schink M., et al. Gut (-) Liver Axis: How Do Gut Bacteria Influence the Liver? *Med. Sci*. 2018;6:79. doi: 10.3390/medsci6030079.
 14. Hou K., Wu Z. X., Chen X. Y. et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Apr 23;7(1):135. doi: 10.1038/s41392-022-00974-4.
 15. Burger E., Araujo A., López-Yglesias A., Rajala M. W., Geng L., Levine B., Hooper L. V., Burstein E., Yarovinsky F. Loss of Paneth Cell Autophagy Causes Acute Susceptibility to *Toxoplasma gondii*-Mediated Inflammation. *Cell Host Microbe*. 2018;23(2):177–190.e4. doi: 10.1016/j.chom.2018.01.
 16. Adak A., Khan M. R. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci*. 2019 Feb;76(3):473–493. doi: 10.1007/s00018-018-2943-4.
 17. Ashida H., Ogawa M., Kim M., Mimuro H, Sasakawa C. Bacteria and host interactions in the gut epithelial barrier. *Nat Chem Biol*. 2011;8(1):36–45. doi: 10.1038/nchembio.741.
 18. Round J.L., Mazmanian S.K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009 May;9(5):313–23. doi: 10.1038/nri2515.
 19. Wu L., Luo Y. Bacterial Quorum-Sensing Systems and Their Role in Intestinal Bacteria-Host Crosstalk. *Front Microbiol*. 2021; 12:611413. doi: 10.3389/fmicb.2021.611413.
 20. Hooper L.V., Gordon J.I. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science*. 2001;292(5519):1115–8. doi: 10.1126/science.1058709.
 21. Tkachenko E. I., Lazebnik L. B. Connective tissue and microbiota. The facets of interaction in norm and pathology. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;207(11):17–25. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-17-25.
Ткаченко Е. И., Лазебник Л. Б. Соединительная ткань и микробиота. Грани взаимодействия в норме и патологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;207(11): 17–25. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-17-25.
 22. Shreiner A.B., Kao J. Y., Young V.B. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015 Jan;31(1):69–75. doi: 10.1097/MOG.000000000000139.
 23. Sicard J.F., Le Bihan G., Voegelé P., Jacques M., Harel J. Interactions of Intestinal Bacteria with Components of the Intestinal Mucus. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017 Sep 5;7:387. doi: 10.3389/fcimb.2017.00387.
 24. Vancamelbeke M., Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(9):821–834. doi: 10.1080/17474124.2017.1343143.
 25. Paradis T., Bègue H., Basmaciyan L., Dalle F., Bon F. Tight Junctions as a Key for Pathogens Invasion in Intestinal Epithelial Cells. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2506. doi: 10.3390/ijms22052506.
 26. Ohtani N., Kawada N. Role of the Gut-Liver Axis in Liver Inflammation, Fibrosis, and Cancer: A Special Focus on the Gut Microbiota Relationship. *Hepatol Commun*. 2019 Mar 1;3(4):456–470. doi: 10.1002/hep4.1331.
 27. Albillos A., de Gottardi A., Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *J Hepatol*. 2020 Mar;72(3):558–577. doi: 10.1016/j.jhep.2019.10.003.
 28. Horowitz A., Chanez-Paredes S.D., Haest X., Turner J.R. Paracellular permeability and tight junction regulation in gut health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jul;20(7):417–432. doi: 10.1038/s41575-023-00766-3.
 29. Simanenkov V.I., Maev I. V., Tkacheva O. N., Alekseenko S. A., et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2758. (in Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2021-2758.
Симаненков В. И., Маев И. В., Ткачева О. Н., Алексеенко С. А., и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус.

- Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20 (1):2758. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2758.
30. McDonald B.D., Jabri B., Bendelac A. Diverse developmental pathways of intestinal intraepithelial lymphocytes. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(8):514–525. doi: 10.1038/s41577-018-0013-7.
 31. Owaga E., Hsieh R. H., Mugendi B., Masuku S., Shih C. K., Chang J. S. Th17 Cells as Potential Probiotic Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Diseases. *Int J Mol Sci.* 2015;16(9):20841–58. doi: 10.3390/ijms160920841.
 32. Spadoni I., Zagato E., Bertocchi A., Paolinelli R. et al. A gut-vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria. *Science.* 2015 Nov 13;350(6262):830–4. doi: 10.1126/science.aad0135.
 33. Bushyhead D., Quigley E. M. M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth-Pathophysiology and Its Implications for Definition and Management. *Gastroenterology.* 2022 Sep;163(3):593–607. doi: 10.1053/j.gastro.2022.04.002.
 34. Collins S.L., Stine J. G., Bisanz J. E., Okafor C. D., Patterson A. D. Bile acids and the gut microbiota: metabolic interactions and impacts on disease. *Nat Rev Microbiol.* 2023 Apr;21(4):236–247. doi: 10.1038/s41579-022-00805-x.
 35. Gong Z., Zhou J., Zhao S., Tian C., Wang P., Xu C., Chen Y., Cai W., Wu J. Chenodeoxycholic acid activates NLRP3 inflammasome and contributes to cholestatic liver fibrosis. *Oncotarget.* 2016;7(51):83951–83963. doi: 10.18632/oncotarget.13796.
 36. Zhu C., Fuchs C. D., Halilbasic E., Trauner M. Bile acids in regulation of inflammation and immunity: friend or foe? *Clin Exp Rheumatol.* 2016 Jul-Aug;34(4 Suppl 98):25–31. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27586800.
 37. Dossa A.Y., Escobar O., Golden J., Frey M. R., Ford H. R., Gayer C. P. Bile acids regulate intestinal cell proliferation by modulating EGFR and FXR signaling. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016 Jan 15;310(2): G81–92. doi: 10.1152/ajpgi.00065.2015.
 38. Yokota A., Fukiya S., Islam K. B., Ooka T., Ogura Y., Hayashi T., Hagio M., Ishizuka S. Is bile acid a determinant of the gut microbiota on a high-fat diet? *Gut Microbes.* 2012 Sep-Oct;3(5):455–9. doi: 10.4161/gmic.21216.
 39. De Fabiani E., Mitro N., Gilardi F., Galmozzi A., Caruso D., Crestani M. When food meets man: the contribution of epigenetics to health. *Nutrients.* 2010;2(5):551–71. doi: 10.3390/nu2050551.
 40. Wang D.Q., Portincasa P., Tso P. Transintestinal cholesterol excretion: A secondary, nonbiliary pathway contributing to reverse cholesterol transport. *Hepatology.* 2017 Oct;66(4):1337–1340. doi: 10.1002/hep.29341.
 41. Chen Y., Wu S., Tian Y. Cholecystectomy as a risk factor of metabolic syndrome: from epidemiologic clues to biochemical mechanisms. *Lab Invest.* 2018;98(1):7–14. doi: 10.1038/labinvest.2017.95.
 42. You S, Cui AM, Hashmi SF, Zhang X, et al.. Dysregulation of bile acids increases the risk for preterm birth in pregnant women. *Nat Commun.* 2020;11(1):2111. doi: 10.1038/s41467-020-15923-4.
 43. Cai J., Rimal B., Jiang C., Chiang J.Y.L., Patterson A. D. Bile acid metabolism and signaling, the microbiota, and metabolic disease. *Pharmacol Ther.* 2022 Sep;237:108238. doi: 10.1016/j.pharmthera.2022.108238.
 44. Perino A., Schoonjans K. Metabolic Messengers: bile acids. *Nat Metab.* 2022 Apr;4(4):416–423. doi: 10.1038/s42255-022-00559-z.
 45. Szabo G. Gut-liver axis in alcoholic liver disease. *Gastroenterology.* 2015 Jan;148(1):30–6. doi: 10.1053/j.gastro.2014.10.042.
 46. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev.* 2011 Jan;91(1):151–75. doi: 10.1152/physrev.00003.2008.
 47. Kamm D.R., McCommis K. S. Hepatic stellate cells in physiology and pathology. *J Physiol.* 2022 Apr;600(8): 1825–1837. doi: 10.1113/JP281061.
 48. Brenner D.A., Kisseleva T., Scholten D., Paik Y.H. et al. Origin of myofibroblasts in liver fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2012 Jun 6;5(Suppl 1): S17. doi: 10.1186/1755-1536-5-S1-S17.
 49. Nakatani K., Kaneda K., Seki S., Nakajima Y. Pit cells as liver-associated natural killer cells: morphology and function. *Med Electron Microsc.* 2004;37(1):29–36. doi: 10.1007/s00795-003-0229-9.
 50. Peng H., Wisse E., Tian Z. Liver natural killer cells: subsets and roles in liver immunity. *Cell Mol Immunol.* 2016 May;13(3):328–36. doi: 10.1038/cmi.2015.96.
 51. Martínez-Chantar M.L., Delgado T. C., Beraza N. Revisiting the Role of Natural Killer Cells in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Immunol.* 2021 Feb 18;12:640869. doi: 10.3389/fimmu.2021.640869.
 52. Salzberger W., Martrus G., Bachmann K. et al. Tissue-resident NK cells differ in their expression profile of the nutrient transporters Glut1, CD98 and CD71. *PLoS One.* 2018 Jul 20;13(7): e0201170. doi: 10.1371/journal.pone.0201170.
 53. Keating S.E., Zaiatz-Bittencourt V., Loftus R.M., Keane C., Brennan K., Finlay D. K., Gardiner C. M. Metabolic Reprogramming Supports IFN- γ Production by CD56bright NK Cells. *J Immunol.* 2016 Mar 15;196(6): 2552–60. doi: 10.4049/jimmunol.1501783.
 54. Zaneveld J.R., McMinds R., Vega Thurber R. Stress and stability: applying the Anna Karenina principle to animal microbiomes. *Nat Microbiol.* 2017 Aug 24;2:17121. doi: 10.1038/nmicrobiol.2017.121.
 55. Kobayashi T., Iwaki M., Nakajima A., Nogami A., Yoneda M. Current Research on the Pathogenesis of NAFLD/NASH and the Gut-Liver Axis: Gut Microbiota, Dysbiosis, and Leaky-Gut Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2022 Oct 2;23(19):11689. doi: 10.3390/ijms231911689.
 56. Malaguarnera G., Giordano M., Nunnari G., Bertino G., Malaguarnera M. Gut microbiota in alcoholic liver disease: pathogenetic role and therapeutic perspectives. *World J Gastroenterol.* 2014 Nov 28;20(44):16639–48. doi: 10.3748/wjg.v20.i44.16639.
 57. Tytgat H.L.P., Nobrega F.L., van der Oost J., de Vos W.M. Bowel Biofilms: Tipping Points between a Healthy and Compromised Gut? *Trends Microbiol.* 2019 Jan;27(1):17–25. doi: 10.1016/j.tim.2018.08.009.
 58. Deng Z., Luo X. M., Liu J., Wang H. Quorum Sensing, Biofilm, and Intestinal Mucosal Barrier: Involvement the Role of Probiotic. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Sep 25;10:538077. doi: 10.3389/fcimb.2020.538077.
 59. Chelakkot C., Ghim J., Ryu S.H. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. *Exp Mol Med.* 2018 Aug 16;50(8):1–9. doi: 10.1038/s12276-018-0126-x.
 60. Plaza-Díaz J., Solís-Urra P., Rodríguez-Rodríguez F., Olivares-Arancibia J., Navarro-Oliveros M., Abadía-Molina F., Álvarez-Mercado A. I. The Gut Barrier, Intestinal Microbiota, and Liver Disease: Molecular Mechanisms and Strategies to Manage. *Int J Mol Sci.* 2020 Nov 7;21(21):8351. doi: 10.3390/ijms21218351.

61. Kaibysheva V.O., Zharova M. E., Filimendikova K. Yu., Nikonov E. L. Diseases associated with impaired composition of the intestinal microbiota. *Doctor.Ru*. 2021; 20(4): 40–45. (in Russ.) doi: 10.31550/1727–2378–2021–20–4–40–45.
Кайбышева В.О., Жарова М.Е., Филимендикова К.Ю., Никонов Е.Л. Заболевания, ассоциированные с нарушением состава микробиоты кишечника. *Доктор.Ру*. 2021; 20(4): 40–45. doi: 10.31550/1727–2378–2021–20–4–40–45.
62. Milosevic I., Vujovic A., Barac A., Djelic M., Korac M., Radovanovic Spurnic A., Gmizic I., Stevanovic O., Djordjevic V., Lekic N., Russo E., Amedei A. Gut-Liver Axis, Gut Microbiota, and Its Modulation in the Management of Liver Diseases: A Review of the Literature. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan 17;20(2):395. doi: 10.3390/ijms20020395.
63. Yan S., Yin X. M. Gut microbiome in liver pathophysiology and cholestatic liver disease. *Liver Res*. 2021 Sep;5(3):151–163. doi: 10.1016/j.livres.2021.08.001.
64. Miele L., Marrone G., Lauritano C., Cefalo C., Gasbarini A., Day C., Grieco A. Gut-liver axis and microbiota in NAFLD: insight pathophysiology for novel therapeutic target. *Curr Pharm Des*. 2013;19(29):5314–24. PMID: 23432669.
65. Yu J., Marsh S., Hu J., Feng W., Wu C. The Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Interplay between Diet, Gut Microbiota, and Genetic Background. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:2862173. doi: 10.1155/2016/2862173.
66. Quigley E. M. Leaky gut – concept or clinical entity? *Curr Opin Gastroenterol*. 2016 Mar;32(2):74–9. doi: 10.1097/MOG.0000000000000243.
67. Wieland A., Frank D. N., Harnke B., Bambha K. Systematic review: microbial dysbiosis and nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Nov;42(9):1051–63. doi: 10.1111/apt.13376.
68. Adams L.A., Anstee Q. M., Tilg H., Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*. 2017 Jun;66(6):1138–1153. doi: 10.1136/gutjnl-2017–313884.
69. Li W., Liu J., Cai J., Zhang X. J., Zhang P., She Z. G., Chen S., Li H. NAFLD as a continuous driver in the whole spectrum of vascular disease. *J Mol Cell Cardiol*. 2022 Feb;163:118–132. doi: 10.1016/j.yjmcc.2021.10.007.
70. Gehrke N., Schattenberg Jörn M. Metabolic Inflammation – A Role for Hepatic Inflammatory Pathways as Drivers of Comorbidities in Nonalcoholic Fatty Liver Disease? *Gastroenterology*. 2020;158:1929–1947.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.020.
71. Shenderov B. A., Golubev V. L., Danilov A. B., Prishchepa A. V. Gut human microbiota and neurodegenerative diseases. *Poliklinika*. 2016;(1–1):7–13. (In Russ.) Шендеров Б. А., Голубев В. Л., Данилов А. Б., Прищепка А. В. Кишечная микробиота человека и нейродегенеративные заболевания. *Поликлиника* 2016; 1–1: 7–13.
72. Kozhevnikov A.A., Raskina K. V., Martynova E. Yu. et al. The involvement of gut microbiota in the processes of metabolism, aging and perspectives of using available data in real clinical practice. *RMJ. MEDICAL REVIEW*. 2017, No. 2, pp. 98–105. (in Russ.)
Кожевников А. А., Раскина К. В., Мартынова Е. Ю. и др. Участие кишечной микробиоты в процессах метаболизма, старения и перспективы применения имеющихся данных в реальной клинической практике. *РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ*. 2017. № 2. С. 98–105.
73. Kharitonova L. A., Grigoriev K. I., Borzakova S. N. Human microbiote: how a new scientific paradigm changes medical practice. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;161(1): 55–63. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-161–1–55–63.
Харитонов Л. А., Григорьев К. И., Борзакова С. Н. Микробиота человека: как новая научная парадигма меняет медицинскую практику. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;161(1): 55–63. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-161–1–55–63.
74. Ibragimova L.I., Kolpakova E. A., Dzagakhova A. V., Egshatyan L. V., Pokrovskaya E. V., Derevyanko O. S., Nikonova T. V. The role of the gut microbiota in the development of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2021;24(1):62–69. (In Russ.) doi: 10.14341/DM10326.
Ибрагимова Л. И., Колпакова Е. А., Дзагахова А. В., Егшатыан Л. В., Покровская Е. В., Деревянко О. С., Никонова Т. В. Роль микробиоты кишечника в развитии сахарного диабета 1 типа. *Сахарный диабет*. 2021;24(1):62–69. doi: 10.14341/DM10326.
75. Wiatrak B., Balon K., Jawieñ P., Bednarski D. et al. The Role of the Microbiota-Gut-Brain Axis in the Development of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):4862. doi: 10.3390/ijms23094862.
76. Mulak A. Bile Acids as Key Modulators of the Brain-Gut-Microbiota Axis in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2021;84(2):461–477. doi: 10.3233/JAD-210608.
77. Young R.P., Hopkins R. J., Marsland B. The Gut-Liver-Lung Axis. Modulation of the Innate Immune Response and Its Possible Role in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016;54(2):161–9. doi: 10.1165/rcmb.2015–0250PS.
78. Giordano L., Mihaila S. M., Eslami Amirabadi H., Masereeuw R. Microphysiological Systems to Recapitulate the Gut-Kidney Axis. *Trends Biotechnol*. 2021;39(8):811–823. doi: 10.1016/j.tibtech.2020.12.001.
79. Raj D., Tomar B., Lahiri A., Mulay S. R. The gut-liver-kidney axis: Novel regulator of fatty liver associated chronic kidney disease. *Pharmacol Res*. 2020; 152:104617. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104617.
80. Evenepoel P., Poesen R., Meijers B. The gut-kidney axis. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(11):2005–2014. doi: 10.1007/s00467–016–3527-x.
81. Rukavina Mikusic N. L., Kouyoumdzian N. M., Choi M. R. Gut microbiota and chronic kidney disease: evidences and mechanisms that mediate a new communication in the gastrointestinal-renal axis. *Pflugers Arch*. 2020 Mar;472(3):303–320. doi: 10.1007/s00424–020–02352-x.
82. Mahmoodpoor F., Rahbar Saadat Y., Barzegari A., Ardalan M., Zununi Vahed S. The impact of gut microbiota on kidney function and pathogenesis. *Biomed Pharmacother*. 2017; 93:412–419. doi: 10.1016/j.biopha.2017.06.066.
83. Roager H.M., Licht T.R. Microbial tryptophan catabolites in health and disease. *Nat Commun*. 2018 Aug 17;9(1):3294. doi: 10.1038/s41467–018–05470–4.
84. Ismaiel A., Dumitraşcu D. L. Cardiovascular Risk in Fatty Liver Disease: The Liver-Heart Axis-Literature Review. *Front Med (Lausanne)*. 2019 Sep 13;6:202. doi: 10.3389/fmed.2019.00202.
85. Lin J., Kakkar V., Lu X. Essential Roles of Toll-Like Receptors in Atherosclerosis. *Curr Med Chem*. 2016;23(5): 431–54. doi: 10.2174/0929867323666151207111408.
86. Tang W.H., Wang Z., Levison B. S., Koeth R. A. et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1575–84. doi: 10.1056/NEJMoa1109400.

87. Tang W.H., Wang Z., Kennedy D. J., Wu Y., Buffa J. A., Agatista-Boyle B., Li X.S., Levison B. S., Hazen S.L. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ Res.* 2015 Jan 30;116(3):448–55. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305360.
88. Ma G., Pan B., Chen Y., Guo C., Zhao M., Zheng L., Chen B. Trimethylamine N-oxide in atherogenesis: impairing endothelial self-repair capacity and enhancing monocyte adhesion. *Biosci Rep.* 2017 Mar 2;37(2):BSR20160244. doi: 10.1042/BSR20160244.
89. Yang S., Li X., Yang F., Zhao R., Pan X., Liang J., Tian L., Li X., Liu L., Xing Y., Wu M. Gut Microbiota-Dependent Marker TMAO in Promoting Cardiovascular Disease: Inflammation Mechanism, Clinical Prognostic, and Potential as a Therapeutic Target. *Front Pharmacol.* 2019 Nov 19;10:1360. doi: 10.3389/fphar.2019.01360.
90. Zhu W., Wang Z., Tang W. H.W., Hazen S. L. Gut Microbe-Generated Trimethylamine N-Oxide From Dietary Choline Is Prothrombotic in Subjects. *Circulation.* 2017 Apr 25;135(17):1671–1673. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025338.
91. Konev Y. V., Lazebnik L. B. Metabolism of endotoxin in the body and its role in the process of involution. *Clinical gerontology.* 2009;15(1):39–46. (in Russ.)
Конев Ю. В., Лазебник Л. Б. Метаболизм эндотоксина в организме и его роль в процессе инволюции. Клиническая геронтология. – 2009. – Т. 15. – № 1. – С. 39–46.
92. Konev Y. V., Lazebnik L. B. Role of endotoxin of intestinal microbiota in the pathogenesis of atherosclerosis. *Therapy.* 2015;(2):19–27. (in Russ.)
Конев Ю. В., Лазебник Л. Б. Роль эндотоксина кишечной микробиоты в патогенезе атеросклероза. Терапия. – 2015. – № 2. – С. 19–27.
93. Jia X., Qi Y., Zheng R. et al. Discordance of Apolipoprotein B, Non-HDL-Cholesterol, and LDL-Cholesterol Predicts Risk of Increased Arterial Stiffness and Elevated Carotid Intima-Media Thickness in Middle-Aged and Elderly Chinese Adults. *Front Cardiovasc Med.* 2022 May 18;9:906396. doi: 10.3389/fcvm.2022.906396.
94. Kjeldsen E.W., Thomassen J.Q., Frikke-Schmidt R. HDL cholesterol concentrations and risk of atherosclerotic cardiovascular disease – Insights from randomized clinical trials and human genetics. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2022 Jan;1867(1):159063. doi: 10.1016/j.bbalip.2021.159063.