

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-220-12-130-139>

Роль повышенной проницаемости кишечника в развитии и прогрессировании заболеваний печени

Мехтиев С. Н.^{1,2}, Мехтиева О. А.^{1,2}, Берко О. М.³, Колодкин А. М.⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Льва Толстого, д. 6–8, г. Санкт-Петербург, 197022, Россия)

² Гастроэнтерологический центр «Эксперт» (ул. Пионерская, д. 16, г. Санкт-Петербург, 197110, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства России» (пр. Культуры, д. 4, г. Санкт-Петербург, 194291, Россия)

⁴ Научное общество «Микробиота» (п. Лоза, д. 9Д, Сергиево-Посадский район, Московская обл., 141323, Россия)

Для цитирования: Мехтиев С. Н.^{1, 2}, Мехтиева О. А.^{1, 2}, Берко О. М.³, Колодкин А. М. Роль повышенной проницаемости кишечника в развитии и прогрессировании заболеваний печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;220(12): 130–139. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-130-139

✉ Для переписки:

Мехтиев

Сабир

Насрединович

sabirm@mail.ru

Мехтиев Сабир Насрединович, д.м.н., профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М. В. Черноруцкого с клиникой; председатель гепатосекции Санкт-Петербургского общества терапевтов имени С. П. Боткина; главный врач, Гастроэнтерологический центра

Мехтиева Ольга Александровна, к.м.н., доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика Черноруцкого с клиникой; кардиолог, гастроэнтеролог, врач-терапевт

Берко Олеся Михайловна, врач-гастроэнтеролог

Колодкин Алексей Михайлович, исследователь, Научное общество «Микробиота»

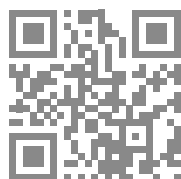
Резюме

Феномен «дырявого кишечника» или повышенной проницаемости кишечника (ППК) активно изучается на протяжении последних двух десятилетий. Доказана его роль в развитии синдрома раздраженной кишки и ряда других патологий кишечника. В то же время накапливается все больше сведений о влиянии ППК на возникновение и прогрессирование заболеваний печени. В данной статье представлен литературный обзор последних материалов о взаимосвязи кишечника и печени через феномен ППК и новые потенциальные точки для терапевтического воздействия.

Ключевые слова: кишечный барьер, повышенная проницаемость кишечника, микробиота, хронические заболевания печени, пребиотики, метаболиты

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: IVQDAU





Role of increased intestinal permeability in the development and progression of liver diseases

S. N. Mekhtiyev^{1,2}, O. A. Mekhtiyeva^{1,2}, O. M. Berko³, A. M. Kolodkin⁴

¹Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University (6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia)

²Gastroenterological Center "Expert" (16, Pionerskaya str., Saint Petersburg, 197110, Russia)

³North-Western Regional Scientific and Clinical Center named after L. G. Sokolov of the Federal Medical Biological Agency (4, Kultury ave., Saint Petersburg, 194291, Russia)

⁴Scientific Society "Microbiota" (9D, Loza village, Sergiev Posad district, Moscow region, 141323, Russia)

For citation: Mekhtiyev S. N., Mekhtiyeva O. A., Berko O. M., Kolodkin A. M. Role of increased intestinal permeability in the development and progression of liver diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;220(12): 130–139. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-130-139

✉ **Corresponding author:**

Sabir N. Mekhtiev
sabirm@mail.ru

Sabir N. Mekhtiev, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology named after Academician M. V. Chernorutsky with the clinic; Chairman of the Hepatosection of the St. Petersburg Society of Therapists named after S. P. Botkin; chief physician of gastroenterological center; ORCID: 0000-0001-7367-9219

Olga A. Mekhtieva, Candidate of Sciences, Associate Professor, Chernorutsky Department of Hospital Therapy with Allergology and Immunology Modul and Clinic; Cardiologist, Gastroenterologist, General Practitioner; ORCID: 0000-0002-0842-855X

Olesya M. Berko, gastroenterologist; ORCID: 0000-0001-7379-6896

Alexey M. Kolodkin, researcher, Scientific Society "Microbiota"; ORCID: 0000-0002-3898-2017

Summary

The phenomenon of "leaky gut" or increased intestinal permeability has been actively studied over the past two decades. Its role has been proven in the development of irritable bowel syndrome and a number of other intestinal pathologies. At the same time, more and more information is accumulating on the effect of "leaky gut" on the occurrence and progression of liver diseases. This article presents a literature review of recent materials on the relationship between the intestine and the liver through the phenomenon of "leaky gut" and new potential points for therapeutic intervention.

Keywords: intestinal barrier, leaky gut, microbiota, chronic liver diseases, prebiotics, metabiotics

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

Нормальная структура кишечного барьера

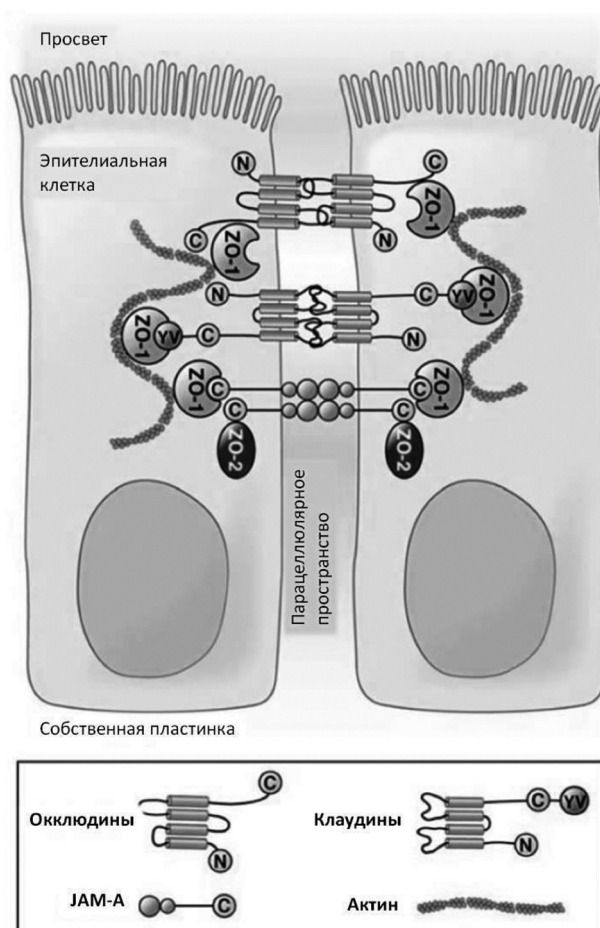
Кишечный барьер в физиологических условиях включает в себя несколько основных компонентов: (1) микробиоту (т.е. микробный барьер); (2) кишечную слизь, скапливающуюся на границе между просветом кишечника и щеточной каймой энтероцитов; (3) функциональный барьер, представляющий собой взаимодействие моторики и секреции желудочно-кишечного тракта; (4) эпителиальный барьер и его плотные контакты; (5) иммунологический барьер, реализуемый иммунокомпетентными клетками и их продуктами; (6) сосудистый барьер и (7) печеночный фильтр (т.е. печеночный барьер) [1].

(1) Микробиота кишечника укрепляет кишечный барьер с помощью прямых и косвенных механизмов [2]. Так, комменсальная микробиота микрофлора создает прямую преграду для колонизации патогенными микроорганизмами посредством конкуренции за пространство и питательные вещества, что носит название колонизационной резистентности [3]. Комменсальные бактерии

метаболизируют пищевые волокна и резистентный крахмал до короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), таких как бутират, ацетат и пропионат, которые служат основным источником энергии для энтероцитов хозяина. Бутират микробного происхождения увеличивает митохондриально-зависимое потребление кислорода энтероцитами, стабилизирует индуцируемый гипоксией фактор (ИГФ), участвующий в барьерной защите, и индуцирует экспрессию генов-мишеней ИГФ, которые усиливают барьерную функцию [2]. Также нормальная микробиота обеспечивает постоянную стимуляцию рецепторов распознавания патогенов, таких как толл-подобные рецепторы (Toll-like receptor, TLR) на энтероцитах и клетках Панета, чтобы увеличить выработку муцина и антимикробных пептидов [4]. Кроме того, комменсальные микроорганизмы способствуют адаптивному иммунитету, индуцируют выработку иммуноглобулина А и модулируют базовую экспрессию противовоспалительных цитокинов, которые

Рисунок 1. Строение плотных контактов энтероцитов эпителиального барьера
JAM – соединительные молекулы адгезии, ZO – белки окклюдующей зоны

Figure 1. Structure of tight junctions of enterocytes in the epithelial barrier
JAM – junctional adhesion protein molecule,
ZO – zonula occludens



способствуют поддержанию эпителиального барьера и плотных контактов (ПК) [2, 5].

(2) Слизь в толстой кишке образует два слоя: более рыхлый внешний слой, в котором находится большая часть комменсальной микрофлоры, и плотный внутренний слой, не содержащий бактерий. Продукцию слизи обеспечивают бокаловидные клетки, разбросанные по монослою эпителия кишечника [6].

(3) Функциональный барьер, представленный пропульсивной перистальтикой кишечника, приводит к удалению остатков детрита, такого как мертвые клетки и остатки пищи, и предотвращает избыточную пролиферацию микробиоты [1].

(4) Однослойный эпителий кишечника обеспечивает защиту как физический барьер и путем реализации врожденного иммунитета. Эпителиальная выстилка непроницаема для большинства растворенных веществ, для транскалеточной транспортировки которых требуется наличие определенных белков-переносчиков. Отрицательный заряд микроворсинок щеточной каймы энтероцитов противодействует отрицательному заряду бактериальной клеточной стенки и ингибирует бактериальную транслокацию [7]. Энтероциты эпителиального барьера плотно сшиты между собой посредством трех основных видов межклеточных соединений: плотных контактов (ПК, они же tight junctions – TJ), поясков сцепления и десмосом [1]. ПК эпителия кишечника состоят из трех классов трансмембранных белков, которые

связаны с каркасными белками, ассоциированными с актиновым цитоскелетом. Трансмембранные белки включают окклюдин, клаудины и соединительные молекулы адгезии (junctional adhesion protein molecule, JAM) [6]. Клаудины вносят основную вклад в структуру и морфологию ПК. Эти поры, селективные по заряду, регулируют движение ионов и небольших растворенных веществ через эпителиальный барьер. Существует более 27 членов семейства клаудинов, каждый из которых обладает своей собственной селективностью заряда и возможностями транспортировки молекул. JAM могут играть вспомогательную роль в функции ПК, однако они связаны с сигнальными путями, которые регулируют полярность клеток и поддержание барьерной функции, контролируя проницаемость неселективными путями. Окклюдины, клаудины и JAM связываются с актиновым цитоскелетом клетки посредством белков окклюдующей зоны (zonula occludens) ZO-1, ZO-2 и ZO-3 (рис. 1) [8, 9].

ПК играют ведущую роль в «герметизации» зазоров между эпителиальными клетками, тем самым препятствуют проникновению микроорганизмов, токсинов и других веществ, регулируют движение воды и электролитов. Синтез этих белков могут нарушать многие факторы: вирусная и бактериальная инфекция, гипоксия, оксидативный стресс, ионизирующее излучение. Кроме этого, на выработку TJ-белков и работу окклюдующей зоны оказывает влияние белок зонулин, синтезируемый

в гепатоцитах и эпителиоцитах. Зонулин способен значительно повышать кишечную проницаемость. Его синтез генетически детерминирован у лиц с носительством гена гаптоглобина-2 (зонулин идентичен пре-гаптоглобину-2 по строению).

(5) Иммунный барьер состоит из иммунокомпетентных клеток и пептидов с противомикробным действием. Иммунокомпетентные клетки представлены клетками Панета, дендритными клетками, фагоцитами, В- и Т-лимфоцитами. Среди противомикробных пептидов можно выделить дефензины, кателицидины, резистиноподобные молекулы, белки, индуцирующие бактерицидную проницаемость, лектины и иммуноглобулины класса А. Противомикробные молекулы вместе с микроб-ассоциированными (МAMP) и патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (ПАМП) накапливаются в просвете кишечника во внутреннем слое муцина хозяина [10, 11, 12].

(6) Основной задачей сосудистого (эндотелиального) барьера является предотвращение транслокации бактерий и/или микробных продуктов в зону между эпителиальным барьером и внеклеточным

пространством, что делает его схожим с гематоэнцефалическим барьером [13].

(7) Печень представляет последний барьер на пути микроорганизмов, сумевших проникнуть в кровоток из-за повреждения слизистой оболочки кишечника и нарушения надзорной активности со стороны мезентериальных лимфатических узлов [14, 15]. У здоровых людей транслокация небольшого количества бактерий и бактериальных продуктов из кишечника в лимфатические узлы способствует стимуляции иммунной системы и развитию иммунной толерантности [16]. Как следствие, микробы погибают без значительной системной воспалительной реакции [17]. Небольшие количества бактериальных РНК и липополисахаридов (ЛПС) могут достигать печени и подвергаться детоксикации [14, 15, 18]. Основная функция поддержания печеночного барьера зависит от макрофагов печени (клеток Купфера). Эти клетки печеночных синусоидов составляют примерно 80% всех тканевых макрофагов и необходимы для фагоцитирования и уничтожения бактерий из кровотока, для очистки МAMP и ПАМП, а также для переработки эндотоксинов бактерий [1, 14, 19, 20].

Причины развития синдрома «дырявого кишечника»

В основе синдром ППК лежат нарушения работы TJ-белков и микрофлоры. Хорошо изучены и описаны механизмы повышения проницаемости эпителия и эндотелия при воспалении, что подробно отражено в соответствующем мультидисциплинарном национальном консенсусе [21]. Существует теория, согласно которой рост распространенности хронических воспалительных заболеваний (ХВЗ), в том числе аутоиммунных, опосредован ППК и вызван увеличением санитарно-гигиенического уровня в развитых странах. Так, улучшение гигиены ведет к снижению воздействия микроорганизмов внешней среды на человеческий макроорганизм. Это способствует формированию «сверхвоинственной» иммунной системы у человека и изменению состава его собственной микрофлоры, отвечающей за регуляцию кишечной проницаемости. В результате потери барьерной функции слизистой оболочки кишечника изменяется транспорт антигенов, что в конечном итоге влияет на тесное двунаправленное взаимодействие между микробиомом кишечника и иммунной системой хозяина. Эти перекрестные взаимодействия оказывают большое влияние на формирование функции иммунной системы кишечника человека и, в конечном итоге, на изменение его генетической

предрасположенности к различным патологиям. В результате исследований была предположена ключевая патогенетическая роль кишечной проницаемости в развитии различных ХВЗ, включая аутоиммунные, инфекционные, метаболические и опухолевые [22].

Действительно, публикации последнего десятилетия показывают сродство и возможную причинно-следственную связь микробиоты кишечника с возникновением или обострением аутоиммунных заболеваний, а микробный дисбактериоз и синдром ППК являются частыми явлениями как при аутоиммунных заболеваниях человека, так и на моделях аутоиммунитета у мышей. Такая связь отмечается для системной красной волчанки, сахарного диабета 1 типа, рассеянного склероза, ревматоидного артрита, целиакии и других [23, 24]. Описана связь ППК и неврологических заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, психиатрические расстройства, а также эозинофильного эзофагита, пищевых аллергий и синдрома раздраженного кишечника [21, 25]. Высокие физические нагрузки, прием нестероидных противовоспалительных препаратов и беременность также могут быть ассоциированы с ППК [25].

Диагностика синдрома «дырявого кишечника»

Оценка проницаемости кишечника может проводиться с помощью различных методик. У людей чаще всего ее измеряют косвенно – путем фракционного выделения с мочой перорально принимаемых молекул-зондов (например, рамнозы, маннитола, лактулозы, целлобиозы и др.), которые пересекают кишечный эпителий, попадают в кровоток, фильтруются клубочками и выводятся

с мочой без активной реабсорбции в почках [21, 26]. Например, существует проба лактулоза/маннитол, в которой выпитый пациентом маннитол перемещается через эпителиальный барьер трансцеллюлярно, а лактулоза – парацеллюлярно. Из суточной мочи на анализ забираются 2 мл, в которых методом хроматографии определяется содержание данных сахаров. Если соотношение

лактоза/маннитол $\geq 0,07$, это служит маркером нарушенной межэпителиальной проницаемости [21]. В экспериментах помимо сахаров в качестве зондов применяются радиоизотопы (флуоресцеин-изотиоцианат-конъюгированный (FITC) декстран, $^{51}/^{51}\text{Cr}$ -этилендиаминтетрауксусная кислота) и полиэтиленгликоль [21]. В рамках оценки кишечной проницаемости *in vitro* возможно измерение переноса молекул-зондов через биоптаты слизистой оболочки кишечника человека в камерах Уссинга (измеряют трансэпителиальное электрическое сопротивление). Помимо этого *in vitro* производится количественная оценка белков ПК в биоптатах слизистой оболочки посредством иммуногистохимического исследования (снижение экспрессии TJ-белков при ППК), а также визуальная оценка расстояния между эпителиоцитами и ширины межклеточных пространств с помощью электронной

микроскопии (расширение межклеточных контактов при ППК) [21, 25]. Также доступны два эндоскопических метода измерения кишечной проницаемости. Первый – конфокальная эндомикроскопия, которая показывает утечку в просвет кишечника флуоресцеина, введенного внутривенно во время гастроскопии [27]. Второй метод – эндоскопическая импедансометрия слизистой оболочки, проводимая с помощью катетера диаметром 2 мм, который заводят через эндоскоп во время исследования для непосредственного контакта со слизистой двенадцатиперстной кишки [28]. Кроме того, существуют маркеры нарушения проницаемости кишечного барьера, определяемых в анализах крови (зонулин, белки, связывающие жирные кислоты – FABP, диаминооксидаза, цитруллин, липокалин 2, ЛПС грамотрицательных бактерий, D-лактат) и кала (зонулин, альфа1-антитрипсин) [21].

Взаимосвязь кишечной проницаемости и патологии печени

Нарушение кишечного барьера на любом из 7 уровней может привести к транслокации микроорганизмов и их компонентов в сосудистое русло. В случае возникновения устойчивой воспалительной реакции в ответ на попадание микроорганизмов в кровотоки возможно развитие повреждения печени с последующим его прогрессированием в фиброз, цирроз печени и онкогенной трансформации [6].

Например, исследования продемонстрировали связь между кишечным микробиомом и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Примерно у 10–20% пациентов с НАЖБП развивается неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). В качестве одного из факторов патогенеза данной трансформации рассматриваются эндотоксины грамотрицательных бактерий. Гиперэндотоксинемия при НАСГ может быть связана с нарушением барьерной функции кишечника (синдромом ППК) и/или дисбактериозом за счет увеличения численности этанол-продуцирующих бактерий [29].

Miele L. и соавторы обследовали 35 пациентов с НАЖБП и обнаружили ППК и синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в группе НАЖБП (60% в сравнении с 20,8% в контрольной группе) [30]. Имеются данные, что кишечная проницаемость и СИБР коррелируют с тяжестью стеатоза печени, при этом СИБР вызывает воспаление печени посредством эндотоксинемии [31, 32].

Lichtman S.N. с коллегами сообщили, что антибиотик уменьшает повреждение печени у крыс с хирургически вызванным избыточным бактериальным ростом в кишечнике [33]. Bergheim I. и соавторы также выявили уменьшение стеатоза печени и эндотоксинемии на фоне приема антибиотиков у грызунов с НАЖБП, вызванной фруктозой [34]. Эти данные свидетельствуют о важной роли микробиоты тонкого кишечника при НАЖБП и позволяют предположить, что лечение СИБР может улучшить эндотоксинемия и НАЖБП [35].

У пациентов с НАСГ также зарегистрированы более высокие уровни эндотоксина в крови [36]. В исследовании, когда добровольцев кормили западной

диетой с высоким содержанием жиров, уровни эндотоксина в сыворотке повышались, что назвали «метаболической эндотоксинемией» [37]. Роль бактериального эндотоксина, преимущественно ЛПС грамотрицательных палочек, остается спорной ввиду наличия развитой иммунной системы и функционального кишечного барьера. В случае же синдрома ППК часть бактериальных ЛПС в виде ПАМП достигают печени и служат стабильным источником эндотоксинов. Это говорит о том, что эндотоксины, полученные из *Enterobacteriaceae*, играют важную роль в воспалительной реакции, которая приводит к развитию НАСГ [29]. В другом исследовании Boursier J. с коллегами установили ассоциацию *Bacteroides* с развитием НАСГ, а *Ruminococcus* – со значительным фиброзом [38].

Помимо ПАМП, кишечные микроорганизмы могут вызывать повреждение печени посредством продуктов их метаболизма, таких как этанол, избыточного количества КЦЖК и триметиламин [39]. Протеобактерии, особенно *Enterobacteriaceae*, могут ферментировать углеводы в этанол. Были продемонстрированы значительные корреляции между наличием бактерий, продуцирующих этанол, уровнями этанола в крови и воспалением печени, а также была обнаружена положительная корреляция между повышенным содержанием протеобактерий/энтеробактерий/эшерихий и уровнями алкоголя в сыворотке [40]. При благоприятных для бактерий условиях количество производимого этанола может быть значительным [41]. Помимо оказания прямого токсического воздействия на печень, такое перепроизводство активирует метаболические пути этанола в печени и увеличивает окислительный стресс [42]. В одной из работ исследовали состав кишечной микробиоты и уровни этанола в крови пациентов с НАСГ, ожирением и здоровых детей [43]. Состав кишечного микробиома при НАСГ показал небольшие различия в линии, семействе и родах *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae* и *Escherichia coli* по сравнению с микробиомом пациентов с ожирением, но без заболеваний печени. Среди этих различий было

увеличение количества бактерий, продуцирующих спирт, которое сопровождалось более высокими уровнями этанола у пациентов с НАЖБП. У пациентов с ожирением и здоровой печени, а также у абсолютно здоровых детей эти показатели были значимо ниже. Кроме того, увеличение концентрации этанола также коррелировало с НАСГ. Эти результаты подтверждают, что продукция этанола микрофлорой приводит к гепатотоксичности, которая способствует возникновению НАЖБП и прогрессированию в НАСГ [43]. В другом исследовании повышенная проницаемость кишечника также была фактором риска развития стеатоза. Было продемонстрировано, что значение соотношения лактулоза/маннитол сопоставимо со степенью поражения печени и значимо коррелирует с концентрацией этанола и эндотоксинов в крови. Повышенная проницаемость, эндогенный этанол и системные уровни эндотоксинов отражают дисфункцию оси кишечник-печень, связанную с ожирением и его печеночными осложнениями [44].

Известно, что одним из факторов, способствующих развитию НАЖБП (а также ожирения, инсулинорезистентности и метаболического синдрома), является избыточное потребление фруктозы [45, 46]. В своем исследовании Cho Y. E. и соавторы объяснили роль фруктозы в развитии и прогрессировании НАЖБП через ППК и эндотоксинемию. Согласно полученным в ходе работы результатам, употребление фруктозы вызывало изменение микробиома кишечника, синдром ППК и воспаление/фиброз печени с повышением уровней белков-маркеров нитрооксидативного стресса цитохрома P450-2E1 (CYP2E1), индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и нитрованных белков в тонкой кишке и печени грызунов. Употребление фруктозы значительно повышало уровень бактериального эндотоксина в плазме, что, вероятно, являлось результатом снижения уровней белков ПК кишечника (ZO-1, окклюдин, клаудин-1 и клаудин-4), белков адгезивного соединения (β -катенина и E-кадгерин) и десмосомного плакоглобина вместе с α -тубулином у грызунов дикого типа, но не у мышей с нулевым CYP2E1, подвергшихся воздействию фруктозы. Соответственно, у людей с ожирением наблюдалось снижение количества белков ПК и поясных десмосом в аутоптатах кишечника и усиление воспаления печени с фиброзом по сравнению с худыми людьми. Кроме того, гистологический и биохимический анализ выявил заметно повышенный уровень белков-маркеров фиброза печени у крыс, подвергшихся воздействию фруктозы, по сравнению с контрольной группой. Иммунопреципитация с последующим иммуноблот-анализом показала, что кишечные белки ПК нитруются и подвергаются убиквитинированию, что приводит к снижению их уровней у крыс, подвергшихся воздействию фруктозы. В результате был сделан вывод, что потребление фруктозы вызывает нитрование кишечных белков ПК и поясных десмосом, что приводит к ППК, эндотоксинемию и НАСГ с фиброзом печени, по крайней мере частично, CYP2E1-зависимым образом [47].

В описательном пилотном исследовании биопсия кишечника у пациентов с циррозом

печени показала снижение числа белков ПК, таких как окклюдин и клаудин-1. Гистологически также были подтверждены потеря микроворсинок и уменьшение соотношения ворсинок и крипт [48, 49].

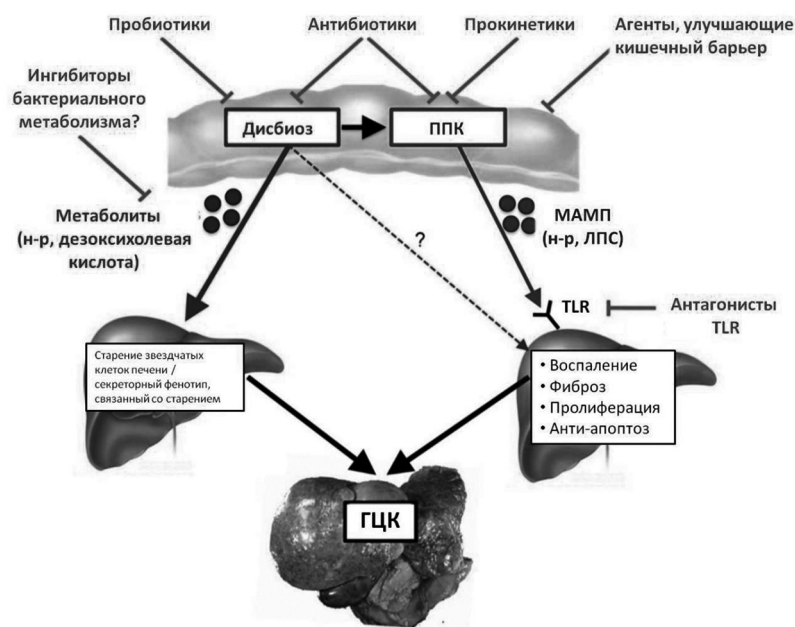
У пациентов с циррозом печени также наблюдается дисбактериоз кишечника, характеризующийся чрезмерным ростом условно-патогенных бактерий и уменьшением количества аутохтонных непатогенных бактерий. ППК у больных с циррозом печени приводит к патологической бактериальной транслокации (БТ), что может стать важным патогенетическим фактором серьезных осложнений цирроза. Воспаление, вызванное БТ, предотвращает синтез желчных кислот (ЖК) в печени за счет ингибирования синтезирующего их фермента CYP7A1. Более низкое содержание 7 α -дегидроксилирующих кишечных бактерий приводит к снижению конверсии первичных ЖК во вторичные в кишечнике. Снижение содержания общих и вторичных ЖК может играть важную роль в дисбиозе кишечника, характеризующемся провоспалительным и токсическим микробиомом, индуцирующим БТ и эндотоксемию. Данные знания являются основой современных подходов к лечению печеночной энцефалопатии, которые включают использование невсасывающихся антибиотиков и дисахаридов [50].

По мнению Fukui H., «дырявый кишечник» может быть основой проникновения токсинов, антигенов или бактерий в организм и может играть ведущую роль в развитии осложнений при запущенном циррозе печени. Сообщалось о тесной связи эндотоксинемию с гипердинамическим кровообращением, портальной гипертензией, нарушениями почек, сердца, легких и коагуляции. При этом СИБР, ППК, неспособность инактивировать эндотоксин, активация врожденного иммунитета, вероятно, играют важную роль в патологической БТ. Fukui H. считает, что адекватное управление работой оси кишечник-печень с помощью антибиотиков, пробиотиков, синбиотиков, пребиотиков и их комбинаций может быть эффективным как для профилактики самого цирроза печени путем замедления прогрессирования фиброза, а так и для улучшения клинической картины у пациентов с уже сформировавшимся циррозом [51].

В своей работе Yu L. X. и Schwabe R. F. описали, каким образом микробиота кишечника влияет на гепатоканцерогенез. Дисбактериоз и ППК способствуют прогрессированию заболевания печени и развитию гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) посредством множества механизмов, включая высвобождение метаболитов, способствующих раку и старению, таких как дезоксихоловая кислота, из дисбиотической микробиоты, а также повышенное воздействие на печень МАМП, таких как ЛПС, которые, в свою очередь, способствуют воспалению печени, фиброзу, пролиферации и активации антиапоптотических сигналов. Эти сигнальные пути, способствующие раку, можно прервать на нескольких уровнях: использование пробиотиков для восстановления эубиоза; использование антибиотиков для уничтожения бактерий, способствующих заболеванию, и уменьшения

Рисунок 2. Влияние микробиоты кишечника на гепатоканцерогенез. ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома, МАМП – микроб-ассоциированный молекулярный паттерн, ППК – повышенная проницаемость кишечника, TLR – Toll-like receptor.

Figure 2. Influence of gut microbiota on hepatocarcinogenesis. ГЦК – hepatocellular carcinoma, МАМП – microbe-associated molecular pattern, ППК – increased intestinal permeability, TLR – Toll-like receptor.



высвобождения МАМП и метаболитов из «дырявого кишечника»; использование агентов для улучшения кишечного барьера; и потенциальное использование ингибиторов бактериального метаболизма для уменьшения выработки метаболитов, способствующих раку, кишечной микробиотой (рис. 2) [52].

Предполагается роль ППК в развитии саркопении у пациентов с циррозом: нарушение ПК кишечника вызывает приток ЛПС в печень. ЛПС стимулируют клетки Купфера и звездчатые клетки печени, что высвобождает фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), который, в свою очередь, вызывает саркопению [53].

Лечение «дырявого кишечника» у пациентов с патологией печени

Исходя из вышеприведенных данных, мы видим, что из всех уровней кишечного барьера в патогенезе заболеваний печени наиболее значимым компонентом является микробиота.

Безусловно, особенно ярко роль микрофлоры кишечника демонстрируется при применении курсов рифаксимины у пациентов с циррозом печени. Однако постоянный прием антибактериального препарата невозможен, что требует подбора более безопасной терапии для поддержания «здорового» баланса кишечной микрофлоры у пациентов с печеночной патологией. Для этой цели рассматриваются пробиотики, пребиотики и метабиотики.

Большой систематический обзор 2022 года показал, что вмешательства в микробиоту кишечника посредством пробиотиков, пребиотиков и симбиотиков у пациентов с НАЖБП и НАСГ могут улучшить широкий спектр маркеров воспаления, гликемии, резистентности к инсулину, дислипидемии, ожирения и повреждения печени (отмечалось снижение уровня печеночных ферментов, а также выраженности стеатоза и фиброза). Тем не менее, авторы рекомендуют рассматривать их применение не как основное средство лечения, а лишь как дополнение к терапии [54].

По данным Симаненкова В. И., для коррекции синдрома ППК могут применяться пробиотики (штаммы *Escherichia coli* Nissle 1917, *Bifidobacterium infantis* Y1, *Bifidobacterium longum* 35624, *Lactobacillus plantarum* MB452, *Saccharomyces*

bouardii CNCM I-74), а также ребамипид, который способен восстанавливать синтез TJ-белков [21].

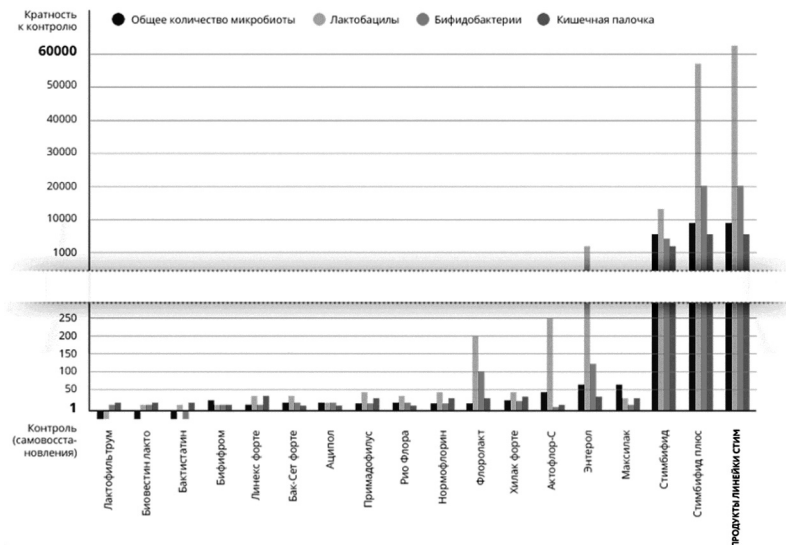
В то же время в экспериментальных работах было доказано, что пробиотические микроорганизмы имеют низкую выживаемость *in vitro* в модельных средах и в желудочном содержимом, а также продемонстрировано отсутствие их приживаемости в желудочно-кишечном тракте экспериментальных животных и человека [55, 56, 57]. В связи с этим в настоящее время более перспективным кажется применение пребиотических и метабиотических препаратов.

Так, по результатам изучения эффективности 18 современных препаратов для коррекции микробиоценоза кишечника (Аципол, Актофлор-С, Бак-Сет Форте, Бактистатин, Бифиформ, Биовестин лакто, Лактофилтум, Линекс Форте, Максилак, Нормофлорин-Л, Примадофилус, Рио Флора, Стимбифид, Стимбифид плюс, Стимекс (экспериментальная серия), Флоролакт, Хилак Форте, Энтерол) достоверно более высокая скорость восстановления кишечной микробиоты в опытах на животных с экспериментальным дисбиозом была выявлена только у 3 препаратов (Стимбифид, Стимбифид плюс и Стимекс) (рис. 3) [58].

В настоящее время на основе экспериментального препарата Стимекс были созданы три основных метапребиотических препарата: Стом, Стим Лакс и Стим Кидс. Основными их компонентами в разных пропорциях являются лактат кальция,

Рисунок 3. Скорость восстановления кишечной микробиоты под влиянием различных препаратов.

Figure 3. Rate of restoration of intestinal microbiota under the influence of various drugs.



олигофруктоза и инулин (в Стим Кидс также присутствует мальтодекстрин). Образующаяся при приеме лактата кальция молочная кислота является метаболитом, необходимым для собственных бифидо- и лактобактерий кишки. Инулин и его производное олигофруктоза зарекомендовали себя веществами, обладающими пребиотическими свойствами и стимулирующими рост собственной

микробиоты кишечника. Данные компоненты, согласно данным Чичерина И. Ю. и соавторов, оказывают максимальный эффект на пролиферацию лактобацилл и других представителей автохтонной микробиоты [58]. Применение данных препаратов у детей и взрослых продемонстрировало нормализацию уровня КЦЖК, в частности бутирата, вырабатываемых кишечной микробиотой [55, 56].

Заключение

Нарушение целостности кишечного барьера является важным звеном в патогенезе хронических заболеваний печени. Наибольшая роль в данных процессах отводится изменениям кишечной микрофлоры и бактериальной транслокации. Постоянный прием антибактериальных препаратов для контроля СИБР и толстокишечного дисбиоза не представляется возможным, что требует поиска новых терапевтических средств, воздействующих на микробиом. В настоящее время эффективность пребиотических препаратов все

чаще ставится под сомнение. Прием пребиотиков и метаболитов кажется более перспективным выбором для коррекции дисбиотических явлений. Препараты линейки Стим продемонстрировали более высокую скорость восстановления нормальной кишечной микробиоты, в сравнении с многими зарегистрированными про- и пребиотическими средствами, показали увеличение выработки КЦЖК, что делает их препаратом выбора для пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Литература | References

- Portincasa P, Bonfrate L, Khalil M, Angelis M, Calabrese FM, D'Amato M, Wang DQ, Di Ciaula A. Intestinal Barrier and Permeability in Health, Obesity and NAFLD. *Biomedicine*. 2021 Dec 31;10(1):83. doi: 10.3390/biomedicine10010083.
- Hiippala K, Jouhten H, Ronkainen A, Hartikainen A, Kainulainen V, Jalanka J, Satokari R. The Potential of Gut Commensals in Reinforcing Intestinal Barrier Function and Alleviating Inflammation. *Nutrients*. 2018 Jul 29;10(8):988. doi: 10.3390/nu10080988.
- Bauer M.A., Kainz K., Carmona-Gutierrez D., Madeo F. Microbial wars: Competition in ecological niches and within the microbiome. *Microb Cell*. 2018 May 7;5(5):215–219. doi: 10.15698/mic2018.05.628.
- Cornick S, Tawiah A, Chadee K. Roles and regulation of the mucus barrier in the gut. *Tissue Barriers*. 2015 Apr 3;3(1–2):e982426. doi: 10.4161/21688370.2014.982426.
- Macpherson A.J., Geuking M.B., McCoy K.D. Homeland security: IgA immunity at the frontiers of the body. *Trends Immunol*. 2012 Apr;33(4):160–7. doi: 10.1016/j.it.2012.02.002.
- Chopyk D.M., Grakoui A. Contribution of the Intestinal Microbiome and Gut Barrier to Hepatic Disorders. *Gastroenterology*. 2020 Sep;159(3):849–863. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.077.
- Bennett K.M., Walker S.L., Lo D.D. Epithelial microvilli establish an electrostatic barrier to microbial adhesion. *Infect Immun*. 2014 Jul;82(7):2860–71. doi: 10.1128/IAI.01681–14.
- Van Itallie C.M., Anderson J.M. Architecture of tight junctions and principles of molecular composition. *Semin Cell Dev Biol*. 2014 Dec;36:157–65. doi: 10.1016/j.semcdb.2014.08.011.

9. Luissint A.C., Parkos C.A., Nusrat A. Inflammation and the Intestinal Barrier: Leukocyte-Epithelial Cell Interactions, Cell Junction Remodeling, and Mucosal Repair. *Gastroenterology*. 2016 Oct;151(4):616–32. doi: 10.1053/j.gastro.2016.07.008.
10. Dommett R., Zilbauer M., George J.T., Bajaj-Elliott M. Innate immune defence in the human gastrointestinal tract. *Mol. Immunol.* 2005;42:903–912. doi: 10.1016/j.molimm.2004.12.004.
11. Meyer-Hoffert U., Hornef M.W., Henriques-Normark B., Axelsson L.G., Midtvedt T., Putsep K., Andersson M. Secreted enteric antimicrobial activity localises to the mucus surface layer. *Gut*. 2008;57:764–771. doi: 10.1136/gut.2007.141481.
12. Wiest R., Lawson M., Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J. Hepatol.* 2014;60:197–209. doi: 10.1016/j.jhep.2013.07.044.
13. Spadoni I., Zagato E., Bertocchi A., Paolinelli R., Hot E., Di Sabatino A., Caprioli F., Bottiglieri L., Oldani A., Viale G., et al. A gut-vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria. *Science*. 2015;350:830–834. doi: 10.1126/science.aad0135.
14. Balmer M.L., Slack E., de Gottardi A., Lawson M.A., Hapfelmeier S., Miele L., Grieco A., Van Vlierberghe H., Fahrner R., Patuto N., et al. The liver may act as a firewall mediating mutualism between the host and its gut commensal microbiota. *Sci. Transl. Med.* 2014;6:237ra266. doi: 10.1126/scitranslmed.3008618.
15. Wood N.J. Liver: The liver as a firewall – clearance of commensal bacteria that have escaped from the gut. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014;11:391. doi: 10.1038/nrgastro.2014.90.
16. Maynard C.L., Elson C.O., Hatton R.D., Weaver C.T. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature*. 2012;489:231–241. doi: 10.1038/nature11551.
17. Macpherson A.J., Uhr T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science*. 2004;303:1662–1665. doi: 10.1126/science.1091334.
18. Etienne-Mesmin L., Vijay-Kumar M., Gewirtz A.T., Chassaing B. Hepatocyte Toll-Like Receptor 5 Promotes Bacterial Clearance and Protects Mice Against High-Fat Diet-Induced Liver Disease. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2016;2:584–604. doi: 10.1016/j.jcmgh.2016.04.007.
19. Lee W.Y., Moriarty T.J., Wong C.H., Zhou H., Strieter R.M., van Rooijen N., Chaconas G., Kubes P. An intravascular immune response to *Borrelia burgdorferi* involves Kupffer cells and iNKT cells. *Nat. Immunol.* 2010;11:295–302. doi: 10.1038/ni.1855.
20. Schwabe R.F., Seki E., Brenner D.A. Toll-like receptor signaling in the liver. *Gastroenterology*. 2006;130:1886–1900. doi: 10.1053/j.gastro.2006.01.038.
21. Simanenko V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. 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. и соавт. 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.
22. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Res*. 2020 Jan 31;9: F1000 Faculty Rev-69. doi: 10.12688/f1000research.20510.1.
23. Kinashi Y., Hase K. Partners in Leaky Gut Syndrome: Intestinal Dysbiosis and Autoimmunity. *Front Immunol.* 2021 Apr 22;12:673708. doi: 10.3389/fimmu.2021.673708.
24. Christovich A., Luo X.M. Gut Microbiota, Leaky Gut, and Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2022 Jun 27;13:946248. doi: 10.3389/fimmu.2022.946248.
25. Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut*. 2019 Aug;68(8):1516–1526. doi: 10.1136/gutjnl-2019–318427.
26. Odenwald M.A., Turner J.R. Intestinal permeability defects: is it time to treat? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Sep;11(9):1075–83. doi: 10.1016/j.cgh.2013.07.001.
27. Fritscher-Ravens A., Schuppan D., Ellrichmann M. et al. Confocal endomicroscopy shows food-associated changes in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014 Nov;147(5):1012–20.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2014.07.046.
28. Peters S.A., Edogawa S., Sundt W.J. et al. Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome Females Have Normal Colonic Barrier and Secretory Function. *Am J Gastroenterol.* 2017 Jun;112(6):913–923. doi: 10.1038/ajg.2017.48.
29. Kessoku T., Kobayashi T., Tanaka K. et al. The Role of Leaky Gut in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Novel Therapeutic Target. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 29;22(15):8161. doi: 10.3390/ijms22158161.
30. Miele L., Valenza V., La Torre G. et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009;49:1877–1887. doi: 10.1002/hep.22848.
31. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56:1761–1772. doi: 10.2337/db06–1491.
32. Grover M., Kanazawa M., Palsson O.S., Chitkara D.K., Gangarosa L.M., Drossman D.A., Whitehead W.E. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: Association with colon motility, bowel symptoms, and psychological distress. *Neurogastroenterol. Motil.* 2008;20:998–1008. doi: 10.1111/j.1365–2982.2008.01142.x.
33. Lichtman S.N., Keku J., Schwab J.H., Sartor R.B. Hepatic injury associated with small bowel bacterial overgrowth in rats is prevented by metronidazole and tetracycline. *Gastroenterology*. 1991;100:513–519. doi: 10.1016/0016–5085(91)90224–9.
34. Bergheim I., Weber S., Vos M., Krämer S., Volynets V., Kaserouni S., McClain C.J., Bischoff S.C. Antibiotics protect against fructose-induced hepatic lipid accumulation in mice: Role of endotoxin. *J. Hepatol.* 2008;48:983–992. doi: 10.1016/j.jhep.2008.01.035.
35. 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.
36. Harte A.L., da Silva N.F., Creely S.J. et al. Elevated endotoxin levels in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Inflamm.* 2010;7:15. doi: 10.1186/1476–9255–7–15.
37. Pendyala S., Walker J.M., Holt P.R. A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. *Gastroenterology*. 2012;142:1100–1101.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2012.01.034.
38. Boursier J., Mueller O., Barret M. et al. The severity of non-alcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*. 2016;63:764–775. doi: 10.1002/hep.28356.

39. Leung C., Rivera L., Furness J.B., Angus P.W. The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016;13:412–425. doi: 10.1038/nrgastro.2016.85.
40. Zhu L., Baker S.S., Gill C., Liu W., Alkhoury R., Baker R.D., Gill S.R. Characterization of gut microbiomes in non-alcoholic steatohepatitis (NASH) patients: A connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology.* 2013;57:601–609. doi: 10.1002/hep.26093.
41. Dawes E.A., Foster S.M. The formation of ethanol in *Escherichia coli*. *Biochim. Biophys. Acta.* 1956;22:253–265. doi: 10.1016/0006-3002(56)90148-2.
42. Baker S.S., Baker R.D., Liu W., Nowak N.J., Zhu L. Role of alcohol metabolism in non-alcoholic steatohepatitis. *PLoS ONE.* 2010;5: e9570. doi: 10.1371/journal.pone.0009570.
43. Zhu L., Baker R.D., Zhu R., Baker S.S. Gut microbiota produce alcohol and contribute to NAFLD. *Gut.* 2016;65:1232. doi: 10.1136/gutjnl-2016-311571.
44. Guercio Nuzio S., Di Stasi M., Pierri L., Troisi J. et al. Multiple gut-liver axis abnormalities in children with obesity with and without hepatic involvement. *Pediatr. Obes.* 2017;12:446–452. doi: 10.1111/ijpo.12164.
45. Lim J.S., Mietus-Snyder M., Valente A., Schwarz J.M., Lustig R.H. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010 May;7(5):251–64. doi: 10.1038/nrgastro.2010.41.
46. Softic S., Gupta M.K., Wang G.X. et al. Divergent effects of glucose and fructose on hepatic lipogenesis and insulin signaling. *J Clin Invest.* 2017 Nov 1;127(11):4059–4074. doi: 10.1172/JCI94585.
47. Cho Y.E., Kim D.K., Seo W., Gao B., Yoo S.H., Song B.J. Fructose Promotes Leaky Gut, Endotoxemia, and Liver Fibrosis Through Ethanol-Inducible Cytochrome P450-2E1-Mediated Oxidative and Nitritative Stress. *Hepatology.* 2021 Jun;73(6):2180–2195. doi: 10.1002/hep.30652.
48. Nicoletti A., Ponziani F.R., Biolo M., Valenza V., Marrone G., Sganga G., Gasbarrini A., Miele L., Grieco A. Intestinal permeability in the pathogenesis of liver damage: From non-alcoholic fatty liver disease to liver transplantation. *World J. Gastroenterol.* 2019;25:4814–4834. doi: 10.3748/wjg.v25.i33.4814.
49. 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;22:2506. doi: 10.3390/ijms22052506.
50. Fukui H. Leaky Gut and Gut-Liver Axis in Liver Cirrhosis: Clinical Studies Update. *Gut Liver.* 2021 Sep 15;15(5):666–676. doi: 10.5009/gnl20032.
51. Fukui H. Gut-liver axis in liver cirrhosis: How to manage leaky gut and endotoxemia. *World J Hepatol.* 2015 Mar 27;7(3):425–42. doi: 10.4254/wjh.v7.i3.425.
52. Yu L.X., Schwabe R.F. The gut microbiome and liver cancer: mechanisms and clinical translation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 Sep;14(9):527–539. doi: 10.1038/nrgastro.2017.72.
53. Kawaguchi T., Torimura T. Leaky gut-derived tumor necrosis factor- α causes sarcopenia in patients with liver cirrhosis. *Clin Mol Hepatol.* 2022 Apr;28(2):177–180. doi: 10.3350/cmh.2021.0246.
54. Carpi R.Z., Barbalho S.M., Sloan K.P. et al. The Effects of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics in Non-Alcoholic Fat Liver Disease (NAFLD) and Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH): A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2022 Aug 8;23(15):8805. doi: 10.3390/ijms23158805.
55. Darmov I.V., Chicherin I. Yu. Pogorelsky I.P., Lundovskikh I.A., Durnev E.A. Survival of probiotic microorganisms in the gastrointestinal tract of experimental animals. *Journal infectology.* 2012;1(4):68–74. (in Russ.)
- Дармов И.В., Чичерин И.Ю. Погорельский И.П., Лундовских И.А., Дурнев Е.А. Выживаемость микроорганизмов пробиотиков в желудочно-кишечном тракте экспериментальных животных. *Журн. инфектологии.* 2012;1(4):68–74.
56. Darmov IV, Chicherin IYu, Pogorelskii IP, Lundovskikh IA. [Survival of probiotic microorganisms in the conditions in vitro imitating the process of human digestion]. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2011;(3):6–11. Russian. PMID: 21695946.
- Дармов И.В., Чичерин И.Ю., Погорельский И.П., Лундовских И.А. Выживаемость микроорганизмов пробиотиков в условиях in vitro, имитирующих процесс пищеварения у человека. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2011;3: 6–11.
57. Chicherin I. Yu., Darmov I.V., Pogorelsky I.P., Lundovskikh I.A., Gavrilov K.E. Survival of bifidobacteria and lactobacilli in vitro in gastric juice and duodenal contents of people. *Medical almanac.* 2012;1: 57–59. (in Russ.)
- Чичерин И.Ю., Дармов И.В., Погорельский И.П., Лундовских И.А., Гаврилов К.Е. Выживаемость бифидобактерий и лактобактерий в условиях in vitro в желудочном соке и дуоденальном содержимом людей. *Медицинский альманах.* 2012;1: 57–59.
58. Chicherin I. Yu., Pogorelsky I. P., Lundovskikh I.A., Darmov I.V., Shabalina M.R., Podvolotsky A.N. Comparative experimental evaluation of the effectiveness of modern probiotics, prebiotics, synbiotics and metabiotics for correction of intestinal microbiocenosis in animals with antibiotic-associated dysbiosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2016;(7):106–120. (In Russ.)
- Чичерин И.Ю., Погорельский И.П., Лундовских И.А., Дармов И.В., Шабалина М.Р., Подволоцкий А.С. Сравнительная экспериментальная оценка эффективности современных пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и метабиотиков при коррекции нарушений микробиоценоза кишечника у животных с антибиотико-ассоциированным дисбиозом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2016;7(131):106–120.
59. Minushkin O.N., Maslovsky L.V., Ardatskaya M.D., Bulanova M.I., Beilina N.I., Kolodkin A.M., Zverkov I.V., Gordienko E.S. Clinical and metabolic effects of meta-prebiotic therapy for some functional bowel diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;(10):100–108. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-100-108.
- Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Ардатская М.Д., Буланова М.И., Бейлина Н.И., Колодкин А.М., Зверков И.В., Гордиенко Е.С. Клинико-метаболические эффекты терапии метапребиотиками некоторых функциональных заболеваний кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;194(10): 100–108. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-100-108.
60. Safronova A.I., Pyrieva E.A., Timoshina M.I., Toboleva M.A., Kolodkin A.M. Experience of using meta-prebiotic products in the nutrition of children with constipation. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition).* 2023; 21(4): 33–40. (In Russ.) doi: 10.20953/1727-5784-2023-4-33-40.
- Сафронова А.И., Пырьева Е.А., Тимошина М.И., Тоболева М.А., Колодкин А.М. Опыт использования метапребиотических продуктов в питании детей с запорами. *Вопросы детской диетологии.* 2023;21(4):33–40. doi: 10.20953/1727-5784-2023-4-33-40.