УДК: 616.34-018-043.96:616.36-003.826-07(045)

ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ОБНОВЛЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ КИШЕЧНИКА ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Козлова И.В.[1], Лаптева Е.А.[1, 3], Кветной И.М.[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (410012, г. Саратов, Россия)

[2] АНО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский Институт Биорегуляции и Геронтологии» (197110, Санкт-Петербург, Россия)

[3] ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» (440026, г. Пенза, Россия)

INDICATORS OF CELLULAR RENEWAL OF THE COLON MUCOSA IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Kozlova I.V.[1], Lapteva E.A.[1, 3], Kvetnoy I.M.[2]

[1] Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky (410012, Saratov, Russia)

[2] ANO SRC "St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology" (197110, Saint Petersburg, Russia)

[3] FGBOU VO "Penza State University" (440026, Penza, Russia)

Для цитирования: Козлова И. В., Лаптева Е.А., Кветной И.М. Показатели клеточного обновления слизистой оболочки кишечника при неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;157(9): 45–50. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-45-50.

For citation: Kozlova I.V.[1], Lapteva E.A.[1, 3], Kvetnoy I.M. Indicators of cellular renewal of the colon mucosa in non-alcoholic fatty liver disease. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;157(9): 45–50. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-45-50.

Козлова И.В. — заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, д.м.н., профессор

Лаптева Е. А. — аспирант кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии; ассистент кафедры Терапия

Кветной И.М. — заведующий отделом клеточной биологии и патологии, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор.

Kozlova I.V. — Head of the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, Professor, MD;

Lapteva E.A. — Head of the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, Post-graduate; Department of therapy, Assistant

Kvetnoy I.M. — Head of the Department of Cell Biology and Pathology, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Professor, MD

Лаптева Елена Алексеевна
Lapteva Elena A.
e.al.lapteva@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Изучить показатели клеточного обновления слизистой оболочки кишечника при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Материалы и методы. Обследованы 138 человек с НАЖБП и кишечной дисфункцией. Изучены показатели пролиферации (Ki-67) и апоптоза (Bcl-2) в сопоставлении с клинико-эндоскопическими особенностями толстой кишки и морфометрическими маркерами экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к лептину и фактору роста эндотелия сосудов.

Результаты. Установлено, что изменения слизистой оболочки кишечника и печени при НАЖБП ассоциированы с изменениями показателей клеточного обновления эпителиоцитов (маркера пролиферации колоноцитов Ki-67 и маркера апоптоза колоноцитов Bcl-2) при изменении продукции лептина и фактора роста эндотелия сосудов.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, колоноциты, морфометрия, лептин, фактор роста эндотелия сосудов, маркеры пролиферации Ki-67 и апоптоза Bcl-2

Summary

Objective: To study the indicators of cellular renewal of the colon mucosa in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Materials and methods: 138 people with NAFLD and intestinal pathology were examined. The indices of proliferation (Ki-67) and apoptosis (Bcl-2) in comparison with clinical, endoscopic features of the colon and morphometric features of colonocytes expression immunopositive to leptin and the factor of vascular endothelial growth were studied.

Results: It was found that changes in the intestinal mucosa and liver in NAFLD are associated with changes in the parameters of the cellular renewal of epithelial cells (the colon proliferation marker is Ki-67 and the marker of apoptosis colonocytes is Bcl-2) with changes in the production of leptin and the vascular endothelial growth factor.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, colonocytes, morphometry, leptin, vascular endothelial growth factor, Ki-67, Bcl-2

Процессы клеточного обновления играют важную роль в ремоделировании тканей, обеспечении гомеостаза, а также в развитии многих патологических процессов в органах пищеварения [1]. Изменениям клеточного обновления принадлежит значимая роль в инициации и поддержании патологии печени алкогольного [2], вирусного [3], аутоиммунного генеза [4,5]. Внимание исследователей привлекают изменения апоптоза при НАЖБП [6,7].

Процессы пролиферации и апоптоза находятся под контролем диффузной эндокринной системы (ДЭС). В качестве одного из механизмов развития и прогрессирования НАЖБП рассматривают изменения секреции адипоцитокинов, в частности лептина [8,9]. Содержание лептина в крови при НАЖБП было изучено в ряде исследований. Активация лептиновых рецепторов в звездчатых клетках печени приводит к усиленной выработке фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), являющегося маркером повреждения сосудов и мощным стимулятором ремоделирования сосудистой системы печени [10]. Неоваскуляризация печеночной ткани — один из механизмов профиброгенного действия лептина [11].

Процессы развития и хронизации воспалительных изменений, а также канцерогенез в кишечнике связаны с изменениями регенерации и незавершенным апоптозом [12]. Клиническое значение изучения показателей пролиферации и апоптоза особенно важно при прогнозе рисков трансформации воспалительных и диспластических изменений в опухоли. Описана патогенетическая связь НАЖБП и опухолей толстой кишки [13].

Однако клеточные механизмы развития и регуляции воспалительных и диспластических изменений кишечника при НАЖБП изучены недостаточно. В частности, у пациентов с разными вариантами НАЖБП не исследованы взаимосвязи эпителиоцитов кишки, иммунопозитивных к лептину и фактору роста эндотелия сосудов с маркерами пролиферации (Ki-67) и апоптоза (Bcl-2) эпителоцитов кишечника.

Цель исследования

Изучить показатели клеточного обновления слизистой оболочки кишечника при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Материалы и методы

На этапе скрининга в исследование были включены 200 пациентов с НАЖБП: 93 (46,5%) мужчин и 107 (53,5%) женщин. Средний возраст составил 58,9±8,5 года. Верификация НАЖБП проводилась в соответствии с рекомендациями EASL (2016) [14]. Для исключения поражения печени алкогольного генеза собирался алкогольный анамнез, который включал в себя опрос пациентов с выяснением суточной дозы алкоголя, типа предпочитаемых спиртных напитков. Также для определения алкогольного статуса пациента использовался тест CAGE [15].

Критерии включения: пациенты обоего пола с НАЖБП в возрасте 21-65 лет; Критерии исключения: пациенты с патологией печени вирусной, иммунной, алкогольной, наследственной природы, воспалительные заболевания кишечника (НЯК и БК), острые кишечные инфекции и инвазии, прием антибиотиков в течение 8 недель до включения в исследование, злокачественные опухоли любой локализации, заболевания эндокринной системы, кроме сахарного диабета 2-го типа, другие хронические соматические заболевания в фазе декомпенсации, беременность, грудное вскармливание, отказ пациента от обследования.

Группу контроля составили 35 практически здоровых лиц: 29 (83%) женщин, 6 (17%) мужчин; средний возраст лиц контрольной группы 48,6±8,9 года. Всем пациентам выполняли общеклинические исследования, определяли биохимические показатели крови, характеризующих функциональное состояние печени, исследовали липидный спектр крови, с учетом анализируемых параметров определяли индексы стеатоза и фиброза печени. Индекс стеатоза (ИС) вычисляли по формуле: ИС=8×АЛТ/АСТ+ИМТ [16]. Индекс фиброза (ИФ) определяли по формуле: ИФ=1.675×0.037 возраст (лет)×0.094 — ИМТ (кг/м^2)+1,13×гипергликемия натощак (или СД)+0.99×АСТ/АЛТ — 0.013×количество тромбоцитов (×109 /л) — 0.66 × альбумин (г/дл). В формуле при наличии одного из вариантов нарушения углеводного обмена индекс равен 1, при отсутствии — 0 [17]. Проводили УЗИ органов брюшной полости.

Для изучения частоты симптомов патологии кишечника при НАЖБП был проведен опрос пациентов с применением разработанного нами опросника.

При наличии симптомов кишечной патологии после получения информированного согласия проводилось обследование толстой кишки, включающее колоноскопию (сигмоскопию) (колоноскоп «Olympus-CF-40L», OLYMPUS Corp., Япония и набор инструментария к нему) с биопсией слизистой оболочки из ректосигмоидного соединения, общеморфологическим анализом колонобиоптатов. Для идентификации эпителиоцитов, иммунопозитивных к лептину и фактору роста эндотелия сосудов (VEGFC), были применены иммунногистохимическое и морфометрическое исследования. В качестве первичных антител использовали антитела к лептину «Anti-Leptin antibody» (Abcam 1:1000), антитела к фактору роста эндотелия сосудов Anti-VEGFC antibody (Abcam 1:50). Для выявления экспрессии Bcl-2 использовали наборы «Monoclonal Mouse Anti-Human Bcl-2 Oncoprotein» Clone 124, 1:50, (DAKO, Дания), для выявления экспрессии Ki-67 — наборы «Monoclonal Mouse Anti-Human Ki-67 Antigen» Clone MIB-1, 1:75 (DAKO, Дания). В качестве вторичных антител — антитела,

конъюгированные с пероксидазой универсальные наборы EnVision TM + System (DAKO, Дания). Визуализацию результатов проводили с применением комплекса DAB+ и субстратного буфера (DAKO, Дания). Для каждого маркера определяли оптическую плотность и площадь экспрессии соответствующих колоноцитов. Указанные параметры отражают интенсивность синтеза или накопления исследуемых молекул. Относительную площадь экспрессии рассчитывали как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения и выражали в процентах [18]. Оптическую плотность экспрессии (OptD) выявленных продуктов измеряли в условных единицах. Иммуногистохимические и морфометрические исследования проводились в АНО ВО НИЦ "Санкт-Петербургский Институт Биорегуляции и Геронтологии" при консультации заведующего отделом клеточной биологии и патологии заслуженного деятеля науки РФ, доктора мед. наук, профессора И. М. Кветного. Статистическая обработка проводилась с помощью статистического пакета IBM SPSS Statistics 20 (IBM Corp., США). Для оценки различий, между группами обследуемых применялся параметрический непарный t-критерий. В качестве критического порога значимости выбирался уровень 0,05. Для установления корреляционной связи вычислялся коэффициент парной корреляции Пирсона для номинальных переменных. Для описания данных использовали среднее значение (m) с указанием стандартного отклонения (sd). Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России.

Результаты

У 159 (79,5%) включенных в исследование пациентов с НАЖБП выявлен стеатоз печени, у 41(20,5%) пациентов — НАСГ. Индекс стеатоза в группе пациентов с НАЖБП: стеатозом печени составлял — 40,98±9,94, в группе с НАСГ-52,93±21,66, что было достоверно выше чем у пациентов в группе контроля — 31,84±3,299 (p<0,05). Индекс фиброза в группе пациентов с НАЖБП: стеатозом печени составлял — 1,23±1,04, в группе с НАСГ — 0.767±1.264, в группе контроля — 2,13±0,39 (p<0,05). У 6 (5%) пациентов с НАСГ показатель фиброза печени соответствовал стадии F_3.

Симптомы кишечной дисфункции были выявлены у 138 (69%) пациентов с НАЖБП. Кишечная дисфункция при НАЖБП проявлялась абдоминальным болевым синдромом. Боли приступообразного характера в околопупочной области беспокоили 34 (25%) пациентов, боли ноющего характера в мезогастральной области, правых и левых отделах живота выявлены у 94 (68%) пациентов, чувство распирания, дискомфорт в нижних отделах живота отмечали 5 (4%) пациентов, метеоризм — 111 (80%) пациентов, урчание в животе — 106 (77%) пациентов, чувство неполного опорожнения кишечника после акта дефекации — 31 (22%). Жалобы на запоры предъявляли 40 (29%) опрошенных, на диарею — 59 (43%), чередование запоров и диареи — 13 (9%), тенезмы — 6 (4%). Примесь слизи в кале была зафиксирована у 7 (5%), примесь алой крови в кале — у 5 (4%) пациентов.

По данным эндоскопического исследования, воспалительные изменения (отек, гиперемия) слизистой оболочки толстой кишки (СОТК) были выявлены у 73 (53%) пациентов с НАЖБП, неизмененная СОТК — у 65 (47%). Гиперемия СОТК чаще наблюдалась в группе пациентов с НАСГ (64%), чем в группе пациентов со стеатозом печени (49%). Очаги атрофии выявлялись чаще в группе с НАСГ (22%), чем в группе со стеатозом печени (11%). Дивертикулы с локализацией преимущественно в сигмовидной кишке наблюдались в группе пациентов со стеатозом печени (18%), чем в группе пациентов с НАСГ (6%). Полиповидные образования выявлялись чаще единичные, с преимущественной локализацией в сигмовидной кишке в группе пациентов с НАСГ (10%). С прогрессированием НАЖБП, преобладали

Таблица 1.
Морфологические особенности колонобиоптатов при НАЖБП

Морфологический признак	НАЖБП стеатоз печени (n=102)	НАЖБП: НАСГ (n=36)
Отек СОТК	54(54%)	36(100%)*
Фиброз СОТК	10(10%)	18(50%)*
Атрофия ворсин	5(5%)	16(44%)*
Эрозии	9(9%)	3(8%)
Дисплазия эпителиоцитов дисплазия 1-2-й степени дисплазия 3-й степени	 1(3%) 11(11%)	 3(8,33) 18 (50)*
Нейтрофильная инфильтрация	23(22,5%)	34(94%)*
Лимфоцитарная инфильтрация - умеренная - выраженная	 39(39%) 16(16%)	 21(58%) 14(39%)*
Средний диаметр капилляров, мкм, (M±m): в числителе —данные основной группы, в знаменателе –контрольной (здоровые лица)	97.963±2.12* 92.52±1.41	102.769±1.176*# 92.52±1.41
Нормальная структура СОТК	39(28%)	-

Примечание:
* показатели имеют достоверные различия (p<0,05) со значениями у пациентов с НАЖБП: стеатозом печени, *# — с группой здоровых

признаки воспаления и атрофии в кишечнике. Данные эндоскопии были уточнены при морфологическом исследовании колонобиоптатов (табл. 1)

По результатам морфологического исследования выявлено, что признаки воспаления, фиброза и атрофии СОТК были более выражены при НАСГ. Диспластические изменения СОТК 3-й степени и полиповидные образования, локализованные в основном в сигмовидной кишке, чаще наблюдались при стеатозе. Полиповидные образования были представлены аденоматозными полипами у 10 (7%) пациентов, ворсинчатыми полипами — у 2 (1%). Диаметр капилляров СОТК у пациентов с НАЖБП при НАСГ превышал соответствующие значения как в контрольной группе, так и в группе пациентов со стеатозом печени. При сопоставлении результатов эндоскопического и морфологического исследований очевидно, что при отсутствии видимых при эндоскопии изменений морфологические признаки воспаления и дисплазии в колонобиоптатах определяются при НАЖБП практически у всех пациентов, что определяет необходимость обязательной морфологической диагностики.

Результаты иммуногистохимического и морфометрического исследования маркеров пролиферации и апоптоза колоноцитов, иммунопозитивных к Ki-67 и Bcl-2, представлены в табл. 2.

Выявлены изменения показателей пролиферации и апоптоза у пациентов с НАЖБП: повышение оптической плотности и площади экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к Ki-67, и снижение соответствующих морфометрических показателей экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к Bcl-2.

Процессы клеточного обновления эпителиоцитов СОТК находятся под контролем ДЭС. Результаты морфометрического исследования колоноцитов, иммунопозитивых к лептину и фактору роста эндотелия сосудов, представлены в табл. 3. При морфометрическом исследования колонобиоптатов выявлено, что при НАЖБП, независимо от клинико-морфологического варианта заболевания, существенно увеличивались относительная площадь и оптическая плотность экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к лептину и VEGF. Количественные изменения указанных показателей при НАСГ существенно превосходили соответствующие значения у пациентов с НАЖБП, стеатозом печени, а также в группе контроля. Нами была выявлена корреляционная связь между количественными показателями экспрессии лептина в кишке и индексом стеатоза печени (r=0,279, при p<0,05), показателями экспрессии лептина в кишке и индексом фиброза печени при НАЖБП (r=0,208; p<0,05). Не менее значим лептин у этой категории пациентов в регуляции клеточного обновления СОТК, что подтверждает отрицательная корреляционная связь между относительной площадью экспрессии эпителиоцтов, иммунопозитивных к лептину, и относительной площадью экспрессии

Таблица 2.
Экспрессия маркеров апоптоза и пролиферации колоноцитов при НАЖБП

Примечание:
— показатели имеют достоверные различия (p<0,05) со значениями у пациентов с НАЖБП: стеатозом печени.
* — показатели имеют достоверные различия (p<0,05) со значениями с группой контроля.

Показатель	НАЖБП: стеатоз (n=35)	НАСГ (n=35)	Группа контроля (n=35)
Оптическая плотность колоноцитов, иммунопозитивных к Bcl-2, у.е.	0.04±0.015*	0.039±0.012*#	0.154±0.043
Относительная площадь экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к Bcl-2, %	5,038±0,945*	6,02±1.085*#	11,764±0,385
Оптическая плотность колоноцитов, иммунопозитивных к Ki-67, у.е.	0.082±0.017*	0.029±0.008*	0.457±0.069
Относительная площадь экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных Ki-67, %	13,203±1,633*	17,951±1,253*#	4,473±1,171

Таблица 3.
Экспрессия колоноцитов, иммунопозитивных к лептину, фактору роста эндотелия сосудов при НАЖБП

Примечание:
— показатели имеют достоверные различия (p<0,05) со значениями у пациентов с НАЖБП: стеатозом печени.
* — показатели имеют достоверные различия (p<0,05) со значениями с группой контроля

Показатель	НАЖБП: стеатоз (n=35)	НАСГ (n=35)	Группа контроля (n=35)
Оптическая плотность колоноцитов, иммунопозитивных к лептину, у.е.	0,219±0,059*	0,211±0,016#	0,206±0,004
Относительная площадь экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к лептину, %	21,666±2,824*	37,396±4,075*#	18,015±0,55
Оптическая плотность колоноцитов, иммунопозитивных к фактору роста эндотелия сосудов (VEGFC), у.е.	0,15±0,007*	0,209±0,012*#	0,196±0,003
Относительная площадь экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к фактору роста эндотелия сосудов(VEGFC), %	13,295±2,616*	29,222±3,616*#	7,854±0,688

колоноцитов, иммунопозитивных к Bcl-2 (r=-0,39; p<0,05). Выявлены также корреляционные связи между показателями относительной площади экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к лептину, и показателями относительной площади экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к VEGF (r=0,871; p<0,05); между диаметром капилляров в СОТК — и показателями относительной площади экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к лептину (r_1=0,421; p<0,05), VEGF (r_2=0,421; p<0,05), что свидетельствует о возможной роли лептина в индукции сосудистой трансформации при НАЖБП. В нашем исследовании была выявлена также корреляционная связь между показателем оптической плотности колоноцитов, иммунопозитивных к VEGF, и индексом фиброза печени (r=0,22; p<0,05), что свидетельствует о возможной роли VEGF как в ангиогенезе, так и в фиброгенезе. Анализируя связи структурных изменений в толстой кишке и показателей клеточной регуляции, мы выявили положительные связи между дисплазией эпителия СОТК 1-2-й степени (r_1=0,42; p<0,05), а также дисплазией 3-й степени в аденоматозных полипах толстой кишки (r_2=0,62; p<0,05) и оптической плотностью эпителиоцитов, иммунопозитивных к Ki-67, отрицательную связь между диаметром капилляров кишки и маркером апоптоза колоноцитов Bcl-2 (r_3=-0,47; p<0,05). Также выявлена отрицательная корреляционная связь между относительной площадью экспрессии эпителиоцтов, иммунопозитивных к лептину, и относительной площадью экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к Bcl-2 (r=-0,32; p<0,05). Очевидно, описанные выше связи могут отражать многообразные провоспалительные и профиброгенные эффекты лептина и VEGF при НАЖБП, а также их влияние на изменение процессов клеточного обновления колоноцитов, на ангиогенез как в печени, так и в кишке.

Обсуждение

Выявленные в нашем исследовании структурные изменения кишечника, изменения морфометрических показателей клеточного обновления СОТК, а также компонентов ДЭС, иммунопозитивных к лептину и фактору роста эндотелия сосудов, при НАЖБП стали основанием для определения клинического значения анализируемых параметров. Выявленные нами связи дисплазии кишечного эпителия в полипах с измененными процессами пролиферации подтверждают роль нарушений клеточного обновления слизистой оболочки кишки в развитии диспластических изменений. Полученные нами данные об изменениях клеточного обновления в кишечнике при НАЖБП носят приоритетный характер.

Очевидно, описанные в литературе изменения содержания лептина в крови при НАЖБП [8], а также выявленная в нашем исследовании повышенная функциональная активность эпителиоцитов кишечника, иммунопозитивых к лептину, носят системный характер. В этих условиях создаются предпосылки для лептинорезистентности, поддерживающей нарушения жирового обмена. Однако роль лептина при НАЖБП не исчерпывается только индукцией жировой дистрофии, воспалительных изменений, инициацией фиброза в печени. Не менее значим лептин пациентов в регуляции клеточного обновления СОТК при НАЖБП, поскольку может нарушать процессы клеточного обновления, что подтверждает установленная связь повышения экспрессии лептина и прогрессии опухолевого процесса в кишечнике при НАЖБП [12, 19]. Трудно сказать, что является пусковым фактором в развитии описанных нами изменений. Известна роль изменений кишечного биоценоза при НАЖБП [20]. Возможно, эти изменения становятся триггерами нарушений процессов клеточного обновления в слизистой оболочке толстой кишки с развитием в ней воспалительных и диспластических нарушений. Нарушения кишечной микробиоты могут инициировать и поддерживать дисфункцию компонентов ДЭС, продуцирующих лептин и фактор роста эндотелия сосудов. Очевидно, требуются дальнейшие исследования для оценки клинического и прогностического значения показателей клеточного обновления эпителиоцитов толстой кишки при НАЖБП.

Выводы

1. У пациентов с НАЖБП выявлены изменения показателей пролиферации и апоптоза эпителиоцитов толстой кишки: повышение оптической плотности и площади экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к маркеру пролиферации Ki-67, снижение оптической плотности и площади экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к маркеру апоптоза — Bcl-2. Выявлены корреляции между структурными изменениями слизистой оболочки кишечника (дисплазией, наличием полипов) и разнонаправленными изменениями маркеров клеточного обновления.
2. Структурные изменения слизистой оболочки толстой кишки при НАЖБП были ассоциированы не только с изменениями процессов клеточного обновления, но и с увеличением относительной плотности и повышением площади экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к лептину и фактору роста эндотелия сосудов, которые достигали максимальных значений при НАСГ.
3. Морфометрические показатели маркеров клеточного обновления колоноцитов и компонентов диффузной эндокринной системы в кишке при НАЖБП могут быть использованы для дополнительной диагностики изменений в печени и кишечнике.

Литература | Reference

1. *Ивашкин, В.Т.* Процессы пролиферации и апоптоза при патологии желудочно-кишечного тракта и печени.//Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол, колопроктол. — 2008.-№ 12(6).-С.38-43.
   Ivashkin, V.T. Processy proliferacii i apoptoza pri patologii zheludochno-kishechnogo trakta i pecheni. Russ. Journ. of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology.2008; 12(6):38-43. [In Russian].
2. *Goldin R.D., Hunt N.C., Clark J. et al.* Apoptotic bodies in a murine model of alcoholic liver disease: reversibilitity of ethanol-induced changes. J. Pathol. 1993; 171: 73-76.
3. *Searle J. Harmon B.V., Kerr J.F.R.* The significance of cell death by apoptosis in hepatobiliary disease. J. Gastroenterol. Hepatol. 1987;2: 77-96.
4. *Coga H., Sakisaka S., Ohiski M. et al.* Nuclear DNA fragmentation and expression of bcl-2 in primar biliare cirrhosis. Hepatol. 1997;25: 1077-1084.
5. *Ikeda K., Kinosshita H., Hirihashi K. et al.* The ultrastructure, kinetics and intralobular distribution of apoptotic hepatocytes after portal branch ligation with special reference to their relationship to necrotic hepatocytes. Arch. Histol. Cytol. 1995;58:171-184.
6. *Nan Y.et al.* Heme oxygenase-1 prevents non-alcoholic steatohepatitis through suppressing hepatocyte apoptosis in mice. Lipids health dis.2010; 9: 124.
7. *Syn W., Choi S., Diehl A.* Apoptosis and Cytokines in Nonalcoholic Steatohepatitis .Clin. liver dis. 2009;1(4): 565–580.
8. *Dai X., Wang B.* Role of Gut Barrier Function in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology Research and Practice. 2015;1-6.
9. *Лаптева Е.А., Козлова И.В.* Молекулярно-генетические предпосылки коморбидности жировой болезни печени и патологии толстой кишки //Саратовский научно-медицинский журнал. — 2017.-№ 13(1). — С. 29-34.
   Lapteva E.A., Kozlova I.V. Molecular and genetic predisposing factors of comorbidity of fatty liver disease and diseases of the colon (review). Saratov J Med Sci Res.2017;13 (1):29–34. [In Russian].
10. *Tsutsumi Y., Losordo D.W.* Double face of VEGF. Circulation. 2005; 112:1248-1250.
11. *Козлова И.В., Лаптева Е.А., Лекарева Л.И.* Неалкогольная жировая болезнь печени и кишечник: взаимосвязи и взаимовлияния. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2017. — № 138(2). —С.86-91.
    Lapteva EA, Kozlova IV. Non-alcoholic fatty liver disease and intestines: interrelations and interactions.// Eksp Klin Gastroenterol. 2017; 138(2):86-91. [In Russian].
12. *Shanmugathasan M., Jothy S.* Apoptosis, anoikis and their relevance to the pathobiology of colon cancer. Pathol. Int. 2000; (50)4: 273-282.
13. *Huang KW, Leu HB, Wang YJ, et al.* Patients with nonalcoholic fatty liver disease have higher risk of colorectal adenoma after negative baseline colonoscopy. Colorectal Dis. 2013; 15 (7):830–5.
14. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. Journal of Hepatology. 2016; 64:1388-1402.
15. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. J Hepatol 2012; 57:399-420.
16. *Lee JH.* Nonalcoholic fatty liver disease — index. EASL. 2009. Poster 59:25.
17. *Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J et al.* The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. Hepatology.2007; 45(4): 846-54.
18. *Костючек И.Н.* Методологические подходы к количественной иммуногистохимической оценке экспрессии маркеров апоптоза и пролиферации в молочной железе /И.Н. Костючек, И.Ю. Коган, И.М. Кветной Архив патологии. 2006;1:47-48.
    Kostyuchek I.N. Metodologicheskie podhody k kolichestvennoj immunogistohimicheskoj ocenke ehkspressii markerov apoptoza i proliferacii v molochnoj zheleze [Methodological approaches to quantitative immunohistochemical evaluation of the expression of markers of apoptosis and proliferation in the mammary gland] Arhiv patologii. 2006; 1:47-48. [In Russian].
19. *Janice E.* Drew. Symposium 3: Obesity-related cancers Molecular mechanisms linking adipokines to obesity-related colon cancer: focus on leptin .//Proceedings of the Nutrition Society. 2012; 71, 175–180.
20. *Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Радченко В.Г., Лазебник Л.Б. и др.* Saccharomyces boulardi модулируют состав микробиоты кишечника у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, препятствуя прогрессированию заболевания. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018; 150(2):4-18.
    Seliverstov P.V., Sitkin S.I., Radchenko V.G., Lazebnik L.B. et al. Saccharomyces boulardi modulates the composition of the gut microbiota in patients with non-alcoholic fatty liver disease, thus preventing the progression of the disease. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018; 150(2): 4-18.