

**МІКРОБІОТА КИШЕЧНИКА В ПАТОЛОГІЇ ТА ПРОФІЛАКТИЦІ  
ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ**<sup>1</sup>Дніпровський державний медичний університет (м. Дніпро, Україна)<sup>2</sup>Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини (м. Дніпро, Україна)

vincarose@gmail.com

Зростаючий науковий інтерес до кишкового мікробіому (КМ) співпав із глобальним зростанням поширеності інфекційних та неінфекційних хвороб печінки. Останні роки вісь кишечник-печінка привертає все більшу увагу. Дисбактеріоз кишечника може бути пов'язаний з патогенезом численних хронічних захворювань печінки, таких як алкогольна хвороба печінки (АХП), неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), розвиток цирозу печінки. Зростаюча кількість доказів продемонструвала, що кишкові мікроорганізми відіграють важливу роль у гепатопротекції. Крім того, використання пробіотиків запобігає транслокації шкідливих бактерій та продуктів їх життєдіяльності (наприклад, бактеріоцинів, ендотоксинів, сірководню) через стінки кишечника до кровообігу, що призводить до активації сигнальних шляхів, які можуть бути причетні до захворювань печінки. Печінка отримує постійний потік шкідливих речовин, які сприяють запаленню та окислювальному стресу. Застосування пробіотиків з клінічними доказами при захворюваннях печінки є новою терапевтичною альтернативою, що викликає позитивні зміни в балансі мікрофлори кишечника, що призводить до поліпшення функціональних проб печінки (AST та ALT), зменшенню фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) та холестерину в крові серед інших факторів ризику. Механізми, що лежать в основі їх корисного впливу, також включають зменшення окисного стресу, пригнічення запалення, послаблення фіброзу та зменшення апоптозу. У цій роботі ми обговорюємо поточні докази, що підтверджують роль КМ у лікуванні різних хронічних захворювань печінки та потенційні нові терапевтичні цілі КМ, такі як пробіотики, пребіотики та симбіотики. Ми робимо висновок, що зміна популяційного рівня КМ може відігравати регуляторну роль на вісь кишечник-печінка, а отже, і на етіопатогенез хронічних захворювань печінки. Це може мати позитивний вплив на майбутні терапевтичні стратегії.

**Ключові слова:** мікробіота, вісь кишечник-печінка, дисбіоз, пробіотики.

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Дана робота є фрагментом планової наукової роботи Дніпровського державного медичного університету «Фармакологічний аналіз органно- та ендотеліопротекції за умов експериментальних патологічних станів». Державний реєстраційний номер 0118U006631.

**Вступ.** Захворювання печінки є серйозною глобальною проблемою охорони здоров'я з високим рівнем захворюваності та смертності. Алкоголь, лікарські препарати та інші гепатотоксичні ксенобіо-

тики, віруси та ожиріння можуть спонукати до розвитку розладів печінки, таких як жирова дистрофія, гепатит, фіброз, цироз та рак печінки [1-3]. Печінка тісно пов'язана з кишечником, як анатомічно, так і функціонально, через портальну венозну систему. За оцінками дослідників близько 10–100 трлн мікроорганізмів з 300–500 різних видів, населяють кишечник дорослої людини [4, 5]. Нещодавно було встановлено, що мікробіота кишечника залучена в патогенез захворювань печінки [6-10]. Її склад та метаболіти можуть відігравати ключову роль у перекресних взаємодіях осі кишечник – печінка, таких як, пригнічення окисного стресу, запалення та печінкового відкладення ліпідів [11-14]. Виходячи з цього можна передбачити, що вплив на мікробіоту кишечника може бути перспективним важелем у профілактиці та контролі захворювань печінки [15-17]. Відомо, що пробіотики та пребіотики здатні певним чином запобігати розвитку захворювань печінки [18-20]. Експериментально та клінічно ці засоби виявили високий потенціал у покращенні цілісності слизової оболонки кишечника, модулюванні складу мікробіоти, зменшенні токсичних метаболітів та транслокації бактерій у печінку [21-23].

**Мета дослідження.** Аналіз та систематизація даних наукової літератури щодо фундаментальної ролі мікробіоти кишечника у механізмах, що залучені у патогенез розладів печінки.

**Об'єкт і методи дослідження.** У процесі дослідження нами використовувалися методи системного та порівняльного аналізу, аналізу наукової літератури і метод систематизації отриманої інформації. Було опрацьовано відомості наукової літератури наступних баз даних – Web of Science, Scopus, PubMed, Google Scholar, використовуючи пошукові терміни: «мікробіом», «мікробіота», «печінка», «цироз», «гепатит», а також «неалкогольна жирова хвороба печінки», «стеатогепатит», «пробіотики» та «пребіотики».

**Результати дослідження та їх обговорення.** Травна система людини населена великою групою з 2000 різних видів бактерій, архей, грибів, мікробних еукаріотів та вірусів, які існують у симбіотичних стосунках між собою та їх господарем. Ця строката колекція мікробів називається мікробіотою, тоді як їх генетичний матеріал відомий як мікробіом [24].

Бактерії існують на усій поверхні людського тіла, яка зазнає впливу зовнішнього середовища. Найбільш колонізованим органом є шлунково-кишковий тракт: лише в товстій кишці міститься 70% мікробіоти [25]. Донедавна помилковою була думка, що співвідношення клітин всієї мікробіоти людини до клітин в людському організмі становило 10:1. Це поняття базувалося на доволі неточній оцінці сорокарічної

давнини. Проте більш новітні дослідження доводять, що це співвідношення набагато ближче до 1:1 [26]. Причому, мікробіом є набагато складнішим та різноманітнішим, ніж наша власна генетична інформація. Насправді кишечник колонізований 100 трильйонами бактерій, які сукупно мають геном, який у 150 разів більший, ніж геном їхнього господаря (3 000 000 проти ~ 23 000 генів) [27, 28].

Кишковий мікробіом (КМ) по суті складається з п'яти філ – *Firmicutes* (79,4%) (*Ruminococcaceae*, *Clostridiaceae* та *Eubacteriaceae*), *Bacteroidetes* (16,9%) (*Porphyromonadaceae*, *Rtevotellaceae*, *Actinobacteria* (2,5%) (*Bifidobacteriaceae*), *Proteobacteria* (1%), та *Verrumicrobia* (0,1%) [29]. *Lactobacilli*, *Streptococci* та *Escherichia coli* у великій кількості зустрічаються в кишечнику. На склад КМ впливають різні генетичні та екологічні фактори. Наприклад, діти, народжені природними пологома, успадковують близько 40% кишкової флори матері, тоді як склад КМ після кесаревого розтину сильно відрізняється. Протягом перших двох років життя, дієта є найістотнішим чинником, що визначає КМ. У подальшому склад КМ більшою мірою залежить від віку, дієти, ліків та впливу навколишнього середовища. Дослідження, опубліковані в останнє десятиліття, підтвердили, що КМ бере участь у патогенезі різних захворювань, таких як рак та аутизм, депресія, інфекція *Clostridium difficile*, синдром подразненого кишечника, колоректальна карцинома, інфекційні та неінфекційні хронічні захворювання печінки, ожиріння, цукровий діабет 2 типу, атеросклероз та хронічні захворювання нирок [30-33].

Кишкова мікробіота як «віртуальний метаболічний орган» утворює вісі з рядом позакишкових органів, таких як нирки, мозок, серцево-судинна система та кісткова система, однак вісь кишечник-печінка останнім часом привертає найбільшу увагу. Вісь кишечник-печінка є наслідком тісної анатомічної та функціональної двонаправленої взаємодії шлунково-кишкового тракту та печінки, насамперед через портальну циркуляцію. Симбіотичний зв'язок між КМ та печінкою регулюється та стабілізується складною мережею взаємодій, що охоплює метаболічні, імунні та нейроендокринні перехресні взаємодії між ними [29]. Щільні з'єднання (tight junction – TJ) поміж епітеліальними клітинами кишечника є природним бар'єром для бактерій та продуктів їх обміну [34]. Антигени (Ag) різного походження, що здатні долати ці з'єднання, розпізнаються дендритними клітинами або активують адаптивну імунну систему, модулюючи відповідь Т-клітин. Мінімальні концентрації патогенних молекулярних структур (ПАМС), таких як ліпополісахариди (ЛПС), пептидоглікани та флагелін, активують ядерний фактор каппа В (ЯФК) за допомо-

гою таксоподібних рецепторів (ТР) та вузлоподібних рецепторів (ВР), що призводить до продукції запальних цитокінів та хемокинів, які надходять у портальну систему, котрі чинять гепатотоксичну дію. На додаток до пошкодження гепатоцитів, ПАМС можуть активувати зірчасті клітини, які беруть участь у промощі та прогресуванні фіброзу, тоді як клітини Купфера є навіть більш чутливими до ЛПС, ніж гепатоцити [35]. Оскільки вісь кишечник-печінка приймає участь у функціонуванні печінки та впливає на патогенез її захворювань, вона є важливою ланкою для сучасних досліджень.

В даний час одним з етіологічних факторів захворювань печінки вважаються прозапальні зміни в організмі людини. Дисбактеріоз кишечника та його підвищена проникність впливають на розвиток захворювань печінки, підтримуючи існування осі кишечник – печінка [36]. Печінка і кишковий тракт взаємодіють між собою за допомогою ланок через жовчні шляхи, ворітну вену та системний кровообіг. Ця взаємодія забезпечується продукцією жовчних кислот та різних біоактивних медіаторів як у жовчовивідній системі, так і в головному кровообігу. У кишечнику мікроорганізми перетравлюють кислоти (наприклад, жовч та амінокислоти) та інші речовини з продуктів харчування та зовнішнього середовища. Після цього вони транспортуються в печінку ворітною веною і таким чином впливають на процеси в печінці [37].

Жовчні кислоти та кишкові мікроорганізми взаємодіють дуже тісно і безперервно модулюють один одного. Стверджується, що жовчні кислоти мають прямий контроль над мікрофлорою кишечника [38]. Наприклад, дисбактеріоз кишечника зміщує рівновагу між первинною та вторинною жовчними кислотами та їх ентерогепатичними циркуляціями. З іншого боку, жовчні кислоти беруть участь у гальмуванні процесів розростання кишкових бактерій [39-40].

#### Дисбіоз та захворювання печінки.

Останніми роками інтенсивно досліджується зв'язок поміж мікрофлорою кишечника та захворюваннями печінки, які обумовлюють характерні зміни в кишковій флорі. Визначено, що дисбактеріоз кишечника призводить до погіршення цілісності кишкового бар'єру та збільшує транслокацію бактерій та токсичних метаболітів, які можуть потрапити до печінки через систему ворітних вен. Подальше порушення метаболізму жовчних кислот та накопичення ліпідів у печінці разом з окиснювальним стресом та посиленням запалення прискорює прогресування захворювань печінки через сигнальні шляхи LPS/TLRs/NF-κB. Таким чином, зміни мікрофлори кишечника та метаболітів впливають на патогенез захворювань печінки і навпаки [37].

Патогенез чисельних хронічних захворювань печінки, таких як неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) і неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), алкогольна хвороба печінки (АХП), цироз печінки, гепатоцелюлярна карцинома (табл. 1) знаходиться в межах впливу вісі кишечник-печінка [41].

Таблиця 1 – Зміни мікробіоти кишечника за умов патології печінки

Патологія	Характеристика мікробіоти
Гепатоцелюлярна карцинома	↓ <i>Lactobacillus spp.</i> , <i>Bifidobacterium spp.</i> and <i>Enterococcus spp.</i> ↑ <i>Escherichia coli</i>
Печінкова енцефалопатія	Продукція аміаку та ендотоксинів бактеріями, що виробляють уреазу, такими як <i>Klebsiella</i> та <i>Proteus</i>
Алкогольна хвороба печінки	↓ рівнів бутират-продукуючої <i>Clostridiales species</i> ↑ рівнів про-запальних <i>Enterobacteriaceae</i>
НАЖХП/НАСГ	↑ <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> співвідношення
Цироз	↓ <i>Bacteroidetes</i> та <i>Firmicutes</i> ↑ <i>Streptococcus spp.</i> та <i>Veillonella spp.</i>

## ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

**Таблиця 2 – Вплив пробіотиків на розвиток захворювань печінки та механізми модуляції мікробіоти кишечника [45].**

Патологія	Пробіотики	Дослідження	Ефекти та механізми
АХП	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	In vivo (у мишей); in vitro (макрофаги, отримані з моноцитів периферичної крові людини)	Пригнічення продукції фактора некрозу пухлин (TNF $\alpha$ ) та запалення, протидія збільшенню експресії мРНК TLR та CYP2E1 та фосфорилювання р38 MAP -кінази; дозозалежне зниження TNF $\alpha$ , зниження печінкових жирних кислот, посилення синтезу довголанцюгових жирних кислот (ДЛЖК), зміцнення кишкового бар'єру та зменшення ендотоксикозу
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	In vivo (у мишей)	Посилення синтезу ДЛЖК, зміцнення бар'єрної функції кишечника та зменшення ендотоксикозу
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> R0011 та <i>acidophilus</i> R0052	In vivo (у мишей)	Зменшення рівнів медіаторів запалення та зниження експресії TLR4
	<i>Akkermansia muciniphila</i>	In vivo (у мишей); in vitro (фекалії хворих на АХП)	Підвищення цілісності кишкового бар'єру, товщини слизу та щільних з'єднань
НАЖХП	<i>Lactobacillus johnsonii</i> BS15 (2*10 <sup>7</sup> КУО/0.2 мл або 2*10 <sup>8</sup> КУО/0.2 мл)	In vivo (у мишей)	Посилення антиоксидантної системи захисту, пригнічення інсулінорезистентності, відновлення мітохондріальних функцій, поліпшення проникності кишечника та модуляція кишкової флори
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (5*10 <sup>7</sup> КУО/г маси тіла)	In vivo (у мишей)	Відновлення корисних бактерій у дистальному відділі тонкої кишки, поліпшення кишкового бар'єру, зниження рівня ЛПС у портальній венозній крові, зменшення запалення та пригнічення накопичення жирних кислот у печінці
CCI <sub>4</sub> -індукований фіброз печінки	Комбінація живої <i>Bifidobacterium infantis</i> та <i>Lactobacillus acidophilus</i> (0.5*10 <sup>6</sup> КУО) та живих <i>Bacillus cereus</i> (0.5*10 <sup>5</sup> КУО)	In vivo (у щурів)	Зменшення дисбактеріозу кишкової мікробіоти, відновлення цілісності кишкового бар'єру, зменшення сироваткових запальних цитокінів, поліпшення патології печінки, зниження рівня підвищених ферментів печінки в сироватці крові та глікометаболічних біомаркерів, можливо через сигнальний шлях LPS/Toll-like receptor 4 (TLR4)
	Синбіотик: <i>Lactobacillus fermentum</i> CECT5716 та фрукто-олігосахариди	In vivo (у щурів)	Запобігання стеатозу печінки та зменшення інсулінорезистентності за рахунок модуляції мікрофлори кишечника, що супроводжує помітне поліпшення бар'єрної функції кишечника та зменшення дисбактеріозу.
	<i>Saccharomyces boulardii</i>	In vivo (у щурів)	Поліпшення проникності кишечника, нормалізація підвищеного рівня ендотоксину в сироватці крові та прозапальних цитокінів, а також модуляція складу мікробів у кишечнику
Цироз печінки з ПЕ	<i>Lactobacillus salivarius</i> LI01 або <i>Pediococcus pentosaceus</i> LI05	In vivo (у щурів)	Поліпшення порушеного кишкового бар'єру, пригнічення запалення
	Пробіотик VSL#3	In vivo (у людей)	Зниження тяжкості цирозу печінки та госпіталізацій

НАЖХП є однією з найважливіших причин захворювання печінки у всьому світі, загальна поширеність якої становить 25%. Приблизно у 20% пацієнтів з НАЖХП розвивається НАСГ – хронічне запалення печінки, яке може прогресувати до цирозу. Патологія НАСГ досі повністю не вивчена. Його часто описують як феномен «двох ударів», що характеризується первинним накопиченням ліпідів та зміненим метаболічним гомеостазом з подальшим вторинним окиснювальним стресом та клітинним запаленням. Серед чисельних факторів, які можуть призвести до НАЖХП/НАСГ, зміни кількісного та якісного складу КМ вважаються одними з найважливіших, що призводять до втрати рівноваги між компонентами вісі кишечник-печінка [42]. Відомо, що в людей з НАЖХП спостерігається менша експресія основного білка щільного з'єднання – *zonula occludens 1*, що може призводити до збільшення трансепітеліальної проникності у кишечнику та наступної бактеріальної транслокації [43]. Крім того, КМ може змінювати постачання та витрату клітинної енергії за допомогою:

1) бактеріальних метаболітів, отриманих із фенілоцтової кислоти, що сприяють стеатозу печінки та накопиченню тригліцеридів, 2) коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК), які знижують рівні печінкового холестерину та синтез жирних кислот (ЖК), а також інтенсифікують окиснення ліпідів, і 3) змін сигнальних шляхів, пов'язаних з ЖК і опосередкованих пригніченням активності фарнезоїд X рецептора (FXR), який є ключовим регулятором ліпогенезу, окиснення жирних кислот, глюконеогенезу та гомеостазу тригліцеридів, а також регулює експресію транспортера глюкози 4 та глюкагоноподібного пептиду 1, які також приймають участь у чутливості до інсуліну. Також, бактеріальні мікроорганізми можуть регулювати апетит опосередковуючи свої ефекти метаболітами, що утворюються при переварюванні їжі (наприклад, аміномасляну кислоту та серотонін), шляхом взаємодії з ентероендокринними L-клітинами або з рецепторними системами ендоканабіноїдів. Повідомлялося про більш високу концентрацію етанолу в крові осіб з НАЖХП, навіть при утриманні

від алкоголю. Це може бути пов'язано з виявленими штамми алкоголь продукуючих бактерій при дисбактеріозі за умов НАЖБП [44]. Проте спостереження показали наявність захисних ефектів пробіотиків при НАЖБП (табл. 2) [45].

Надмірне вживання алкоголю також є однією з провідних причин хронічних захворювань печінки у всьому світі. Алкогольна хвороба печінки (АХП) проявляється від стеатозу печінки до стеатогепатиту, фіброзу і, зрештою, цирозу. Вперше роль КМ у розвитку захворювань печінки спричинених алкоголем, була припущена у 1995 р., коли *Adachi* та

співавт. повідомив, що антибіотики запобігають розвитку у щурів алкоголь-індукованого ураження печінки. Було виявлено, що вживання алкоголю спричинює надмірне розмноження бактерій у тонкому та товстому кишечнику. Однак ці зміни є непостійними і можуть регресувати при утриманні від алкоголю. Дослідження, проведені як на мишах, так і на людях, виявили, що надмірне вживання алкоголю може викликати зміни у складі КМ. Зокрема, дисбактеріоз кишечника при АХП характеризується великою кількістю бактерій, що продукують ендотоксини (*Enterobacteriaceae* та *Streptococcus*) та зменшенням чисельності захисних штамів, таких як *Bacteroidetes* та *Lactobacillus*. Також було виявлено, що чисельність штамів, які продукують КЛЖК, таких як *Lachnospiraceae* та *Ruminococcaceae*, різко скорочувалася. Крім того, було виявлено, що числові показники *Akkermansia muciniphila* зменшуються пропорційно тяжкості та прогресуванню АХП [46]. Причому різні пробіотики продемонстрували сприятливий вплив на АХП шляхом змін у кишковій мікрофлорі (табл. 2).

Цироз печінки є наслідком тривалих хронічних захворювань печінки. Пацієнти з цирозом схильні до більш високого ризику дисбактеріозу через безліч патологічних взаємодій між печінкою та кишечником, а саме: зміну перистальтики кишечника, зміни рН і зниження рівнів ЖК у товстій кишці, що поступово призводить до втрати контролю росту бактерій. Найважливішим процесом, що відбувається під час прогресування цирозу, є посилення запалення, яке може бути пов'язане з більшою часткою *Enterobacteriaceae* (які продукують потужний ендотоксин) та зменшенням кількості *Bacteroidetes* з їх імуніногібуючою дією на TLR4 печінки. Крім того, менша кількість  $7\alpha$ -дегідроксилуючих бактерій, таких як *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* та *Blautia*, ще більше виснажує ЖК, що посилює дисбактеріоз кишечника. Після розвитку портальної гіпертензії, системне запалення, окиснювальний стрес та венозний застій ще більше пошкоджують кишковий бар'єр, який стає все більш проникним. Зниження транзиторної функції кишечника стимулює підвищення кількості бактерій тонкої кишки, які мають найбільший потенціал функціонувати як джерело бактеріальної транслокації. Наприклад, розвиток ВІЛ пов'язаний з різкою зміною складу КМ: аналіз калу в поєднанні з магнітно – резонансною томографією (МРТ) довів, що певні сімейства бактерій були пов'язані з порушенням когнітивних функцій через астроцитарні та нейронні зміни [47]; зокрема, пацієнти з печінковою енцефалопатією (ПЕ) та вищими концентраціями *Veillonellaceae* мали погані пізна-

вальні здібності, ендотоксикоз, вищі рівні аміаку та прояви більш виразного запалення, порівняно з пацієнтами з цирозом але без ПЕ [48]. Пряме відображення цих висновків можна знайти в концепції «вісь кишечник-мозок». При ПЕ і запальні сигнали, і нейроактивна мікробна активність можуть досягати мозку і викликати запалення та зміни в передачі по нейронах (наприклад, вплив *Lactobacillus rhamnosus* на експресію рецептора ГАМК), що може пояснити зміни у поведінці та моделях сну [49]. Було продемонстровано, що пробіотики сприяють відновленню кишкової флори та приносять користь пацієнтам із цирозом (табл. 2).

Як свідчать результати досліджень останніх років, застосування деяких лікарських препаратів також нерідко відіграє роль у розвитку захворювань печінки і призводить до гепатотоксичності або медикаментозно-індукованого ураження печінки (МІУП). МІУП спостерігаються у 10-20 із 100 000 пацієнтів, які приймають лікарські засоби [50]. В 2-5% випадків вони спричиняють жовтяницю у госпіталізованих пацієнтів, у 10% є причиною всіх випадків гострого гепатиту [51], а також причиною 11% випадків гострої печінкової недостатності [52]. Крім того, повідомляється, що медикаментозно-індуковані ураження печінки можуть бути причиною формування вираженого фіброзу або ж цирозу та обумовлюють до 40 000 смертей на рік [53]. За даними реєстру Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) [54] та інших численних публікацій, найчастіше медикаментозно-індуковані ураження печінки викликають такі групи препаратів: гормональні контрацептиви, анаболічні стероїди [55], нестероїдні протизапальні засоби [56], антибіотики [57], статини [58], протитуберкульозні [59], протипухлинні [60].

**Поняття про пробіотики та пребіотики та механізми їх дії.** Термін «пробіотики» визначається як продукти, що містять життєздатні живі мікроорганізми, які при введенні в адекватних кількостях чинять сприятливий вплив на господаря, змінюючи мікробіоту кишечника [61].

Пробіотики можуть включати один або декілька типів живих організмів, які потенційно можуть відновити нестачу пробіотичних видів у мікробіоті – господаря [62]. Найчастіше використовуваними пробіотиками є види *Bifidobacterium* та *Lactobacillus*, але деякі *Bacillus*, *Pediococcus*, *Lactococcus* and *Streptococcus* та *E. coli* також використовуються разом із дріжджами *Saccharomyces boulardii* [63]. Існує декілька переваг для здоров'я при застосуванні пробіотиків при захворюваннях: 1) зменшення популяції патогенних бактерій шляхом індукції антимікробних пептидів, які зменшують запалення та активують імунну систему господаря; 2) відновлення рівноваги мікробіоти кишечника між комменсальними та патогенними бактеріями шляхом конкурентного антагонізму; 3) пригнічення бактеріальної транслокації шляхом підтримки цілісності кишкового бар'єру (відновлюють щільні з'єднання епітелію кишечника); 4) зменшення організмів рівнів токсичних продуктів, що надходять з їжею або самою мікробіотою (ЛПС, сірководень, тощо); 5) поліпшення стану гіпердинамічного кровообігу та функції печінки (рис.).

Проте необхідні для корекції кишкової мікробіоти дози пробіотиків є варіабельними залежно від

штаму, проте більшість із них знаходиться в діапазоні 1–10 млрд КУО/дозу. Тим не менш, важко встановити точну дозу пробіотиків, орієнтованих на користь для здоров'я. Найбільш популярними і широко використовуваними є *Bifidobacterium* і *Lactobacillus*. Дані представники кишкової мікробіоти є добре вивченими як на тваринах, так і на людях і часто рекомендовані в якості пробіотиків при лікуванні різних порушень печінки. За результатами спостережень відмічалось поліпшення функціональних тестів печінки, таких як зниження аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), гаммаглутамілтрансферази (ГГТ), крім того, спостерігалось зниження рівнів ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), зменшення ендотоксикозу, обумовленого транслокацією кишкових ліпополісахаридів, та модуляцією запальної секреції цитокінів шляхом посилення IL-10 та зменшення прозапальних цитокінів, таких як TNF- $\alpha$  [65].

Деякі пробіотики, що містять *Lactobacillus rhamnosus GG* та *Akkermansia muciniphila* також продемонстрували гепатопротекторні ефекти. Було показано, що пребіотики полегшують перебіг захворювань печінки шляхом модуляції кишкової флори та покращенню проникності кишечника. Отже, певною мірою було пригнічено патогенне прогресування захворювань печінки, шляхом: зменшення накопичення ліпідів у печінці, ендотоксикозу, гальмування окисного стресу, інгібування запалення, послаблення фіброзу та зменшення апоптозу та некрозу [66].

В експериментальних дослідженнях на моделі МІУП встановлено гепатопротекторну дію пре/пробіотикотерапії, а також відновлення мікробіоти кишечника. Наряду з цим визначено, що поєднане використання про/пребіотиків з гепатопротектором адеметіоніном показало кращі результати у відновленні як мікробіоти кишечника, так і рівноваги маркерів гепатотоксичності [67].

Слід зазначити, що сьогодні не існує єдиної концепції механізмів позитивного впливу мікроорганізмів на функціонування органів і систем. Проте деякі механізми дії пробіотиків все таки були вивчені для пояснення їхньої ефективності при патології печінки. Зокрема, вони можуть включати: 1) конкуренцію за поживні речовини з патогенними бактеріями та продукцію антимікробних речовин; 2) підтримку гомеостазу епітеліального бар'єру, шляхом вивільнення гранул поліфосфату, які активують MAPK шлях інтегрину  $\beta 1$ -p38; 3) секрецію бактеріоцину; 4) підкислення просвіту кишечника; 5) стимуляцію імунної відповіді господаря; 6) послаблення запального каскаду TLR4 та інгібування проліферації шкідливих бактерій; 7) виступати джерелом продукції ліпотейхоевої кислоти (LTA); 8) модулювання продукції фактора росту фібробластів 19 (FGF-19) та поглинання рослинних стеринів у кишечнику; 9) підвищення рівнів циркулюючих жовчних кислот в результаті посилення декон'югації в кишечнику, що зменшує всмоктування холестерину та збільшенню ваги; 10) індукований голодом адипоцитарний фактор (fasting-induced adi-

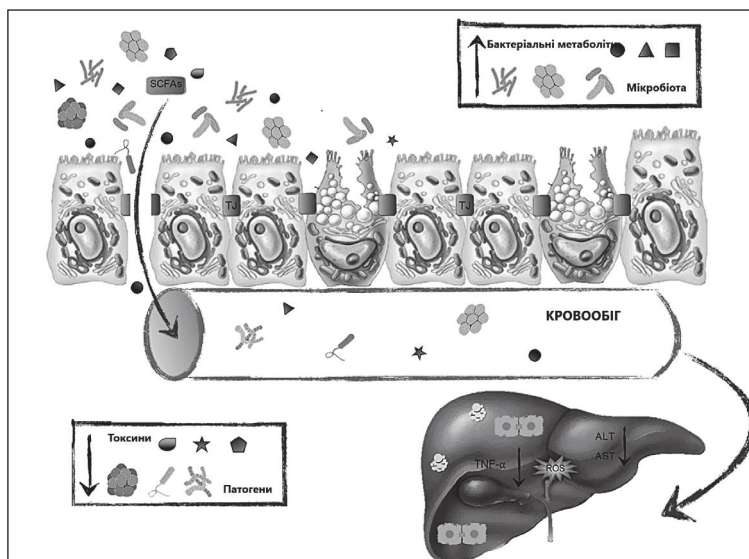


Рисунок – Молекулярні та фізіологічні процеси в проникності кишечника при застосуванні пребіотиків та пробіотиків [64].

pose factor – FIAF), який діє як посередник мікробної регуляції накопичення енергії.

Припускається, що ці переваги мають залежність від конкретних штамів бактерій, які ідентифікуються за родом, видом, підвидом (якщо є) та буквено – цифровим позначенням; надзвичайно важливо правильно ідентифікувати штами за допомогою нових молекулярних технологій, що включають: визначення присутності позахромосомних генетичних елементів, ферментацію цукрів та виявлення продуктів, отриманих у результаті ферментації [68].

Іншою групою препаратів, що здатні впливати на функціонування мікробіоти кишечника є пребіотики. Це група неперетравлюваних олігосахаридів, що містять від 3 до 10 залишків моносахаридів ковалентно приєднаних за допомогою глікозидних зв'язків. Природньо вони знаходяться у великій кількості в молоці, овочах, крупах, коренях та фруктах, слугуючи запасними вуглеводами. Пребіотики діють як джерело їжі для мікроорганізмів – господаря і вибірково стимулюють активність або розмноження корисних видів бактерій, таких як *Bifidobacterium* [61]. Збільшення чисельності цих бактерій може призвести до поліпшення активності детоксикаційних ферментів, продукції бактеріоцину та декон'югації жовчі, зменшенні рівню аміаку в крові. *Bifidobacterium* виробляють вітаміни та травні ферменти, а також знижують рН кишечника, тим самим покращуючи стійкість до колонізації потенційного патогена. Отже вони чинять позитивний вплив на кишковий гомеостаз та поліпшення здоров'я. Ці олігосахариди стійкі до перетравлення, оскільки кишечник людини не виробляє ферментів, здатних їх гідролізувати. Однак кілька видів кишкових бактерій експресують ферменти, такі як глікозидази, які здатні метаболізувати ці неперетравлені сполуки [62].

Як і пробіотики, пребіотики також вибірково модулюють і стимулюють різноманітність мікробіоти, покращують цілісність кишкового бар'єру та знижують рівні ферментів печінки, що викликають пошкодження тканин; проте існують й інші механізми, які чинять терапевтичну дію, при вживанні пребіотиків пробіотиків. Наприклад, вони регулюють імунну від-

повідь, стимулюючи синтез та вивільнення місцевих запальних цитокінів або модифікуючи експресію генів, пов'язану з імунною відповіддю. Пребіотики також мають здатність активувати шлях комплементу через контакт макрофагів та надмірну продукцію компоненту комплексу 3, а також індукувати клітинну антигенпрезентаційну здатність [69-70]. Також, вони регулюють всмоктування та синтез вітамінів групи В. Крім цього, пребіотики індукують продукцію антитіл, які збільшують взаємодію з рецепторами вуглеводів в епітеліальних та імунних клітинах кишечника, покращують реакцію на інсулін у смугастій м'язовій та печінковій тканині, а також регулюють обмін глюкози та ліпідів. Також ці вуглеводи, що не піддаються травленню можуть підкислювати кал, змінюючи бактеріальний склад, що сприяє екскреції амонію, що обумовлює «очищаючий» ефект. Зокрема, миші, які отримували пребіотики, демонстрували поліпшення цілісності щільних з'єднань, проникності кишечника, зниження цитокінів у плазмі крові та рівнів ЛПС; також знижувалися експресія окисного стресу печінки та маркери запалення [71].

На сьогодні найбільш використовуваними пребіотиками є інулін, лактулоза, олігофруктоза, галактоолігосахариди, олігосахариди грудного молока. Інсулін-це лінійний фруктан з глікозидним бета- (2-1)-фруктозил-фруктозним зв'язком, що робить його неперетравлюваним. Інсулін все частіше використовується в харчових продуктах для людини і впливає на мікробний склад шлунково-кишкового тракту господаря. Основним ефектом інсуліну є стимуляція росту *Bifidobacteria*, хоча ці мікроорганізми можуть ферментувати його у товстій кишці і продукувати газу (діоксид вуглецю та водень), а також лактат та SCFA. Є дані, що добавка інсуліну може впливати на ферментативну активність детоксикації печінки, а також може одночасно стимулювати декілька субпопуляцій Т-лімфоцитів, дендритні клітини та макрофаги, індукувати фагоцитоз та сприяти усуненню патогенів [72].

Інші синтетичні представники пребіотиків, такі як лактулоза, залишаються неперетравленими, допоки не досягнуть товстої кишки, де метаболізуються

бактеріями. Результатами метаболізму є продукція оцтової та молочної кислот, що призводить до зниження рН і як наслідок, пригнічення росту кишкових бактерій, які продукують уреазу та зростання розмноження *Lactobacilli*. Лактит – цукровий спирт, який виробляється шляхом каталітичної гідрогенізації лактози, також збільшує кількість корисних бактерій, таких як *Bifidobacteria* та *Lactobacilli*, зі значним зниженням рівня ендотоксинів у плазмі крові у пацієнтів з хронічним вірусним захворюванням печінки [73-74]. Деякі продукти, такі як цибуля, мед, пшениця, цибуля-порей, часник та банани містять олігофруктозу. Також її можна виділити з кореня цикорію або синтезувати ферментативно з сахарози. Ферментація олігофруктози в товстій кишці має значний фізіологічний ефект, який включає збільшення абсорбції кальцію, зростання чисельності *Bifidobacteria* у товстій кишці та зростання маси калу. Також можливим є зниження рівнів ліпідів у крові та скорочення часу транзиту хімусу в шлунково-кишковому тракті [75].

Узагальнюючи вищезазначене можна передбачити факт того, що про/пребіотики сприяють модуляції мікробіоти кишечника та можуть бути економічно ефективними, безпечними та дієвими терапевтичними засобами для профілактики та лікування захворювань печінки різної етіології.

**Висновки.** Мікрофлора і зниження бар'єрної функції кишечника з транслокацією кишкової флори у кровообіг, глибоко залучені до розвитку захворювань печінки і не тільки, що потребує нових заходів, які будуть здатні відновити проникність кишечника. Мікробіота кишечника є важливим модифікатором захворювань печінки; проте розуміння її участі у цих процесах є обмеженим, як і залишаються незрозумілими конкретні механізми її впливу.

**Перспективи подальших досліджень.** Даний напрямок є перспективним і обґрунтованим з різних причин. Проте для його широкого запровадження необхідні додаткові дослідження *in vitro* на тваринах та людях, що спроможні пояснити взаємозв'язок між захворюваннями печінки та мікрофлорою кишечника.

### Література

1. WHO. Hepatitis – WHO Calls for Better Monitoring of Viral Hepatitis and Liver Cancer. Available from: <http://www.who.int/hepatitis/news-events/hepatitis-surveillance-protocol-story/en/>.
2. WHO. Cancer. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>.
3. WHO. Alcohol. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs349/en/>.
4. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet*. 2003;361:512-519.
5. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. (2007). The human microbiome project. *Nature*. 2007;449(7164):804-810.
6. Le Bot N. Obesity-associated gut microbiota induce liver cancer. *Nature cell biology*. 2013;15(8):894.
7. Qin N, Yang F, Li A, Prifti E, Chen Y, Shao L, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature*. 2014;513(7516):59-64.
8. Raman M, Ahmed I, Gillevet PM, Probert CS, Ratcliffe NM, Smith S, et al.. Fecal microbiome and volatile organic compound metabolome in obese humans with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2013;11(7):868-75.
9. Adolph TE, Grandner C, Moschen AR, Tilg H. Liver-Microbiome Axis in Health and Disease. *Trends in immunology*. 2018;39(9):712-723.
10. Stanislowski MA, Lozupone CA, Wagner BD, Eggesbø M, Sontag MK, Nusbacher NM, et al. Gut microbiota in adolescents and the association with fatty liver: the EPOCH study. *Pediatric research*. 2018;84(2):219-227.
11. Szabo G. Gut-liver axis in alcoholic liver disease. *Gastroenterology*. 2015;148(1):30-36.
12. Yip LY, Aw CC, Lee SH, Hong YS, Ku HC, Xu WH, et al. The liver-gut microbiota axis modulates hepatotoxicity of tacrine in the rat. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2018;67(1):282-295.
13. Zhang YJ, Li S, Gan RY, Zhou T, Xu DP, Li HB. Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *International journal of molecular sciences*. 2015;16(4):7493-7519.
14. Krishnan S, Ding Y, Saedi N, Choi M, Sridharan GV, Sherr DH, et al.. Gut Microbiota-Derived Tryptophan Metabolites Modulate Inflammatory Response in Hepatocytes and Macrophages. *Cell reports*. 2018;23(4):1099-1111.
15. Massey VL, Stocke KS, Schmidt RH, Tan M, Ajami N, Neal RE, et al. Oligofructose protects against arsenic-induced liver injury in a model of environment/obesity interaction. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2015;284:304-314.

16. Porras D, Nistal E, Martinez-Florez S, Pisonero-Vaquero S, Olcoz JL, Jover R, et al. Protective effect of quercetin on high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice is mediated by modulating intestinal microbiota imbalance and related gut-liver axis activation. *Free Radic. Biol. Med.* 2017;102:188-202.
17. Gan RY, Li HB, Sui ZQ, Corke H. Absorption, metabolism, anti-cancer effect and molecular targets of epigallocatechin gallate (EGCG): An updated review. *Critical reviews in food science and nutrition.* 2018;58(6):924-941.
18. Meng X, Li Y, Li S, Gan RY, Li HB. Natural Products for Prevention and Treatment of Chemical-Induced Liver Injuries. *Comprehensive reviews in food science and food safety.* 2018;17(2):472-495.
19. Zhang JJ, Meng X, Li Y, Zhou Y, Xu DP, Li S, et al. Effects of Melatonin on Liver Injuries and Diseases. *International journal of molecular sciences.* 2017;18(4):673.
20. Zhou T, Zhang YJ, Xu DP, Wang F, Zhou Y, Zheng J, et al. Protective Effects of Lemon Juice on Alcohol-Induced Liver Injury in Mice. *BioMed research international.* 2017;2017:7463571.
21. Sekita A, Okazaki Y, Katayama T. Dietary phytic acid prevents fatty liver by reducing expression of hepatic lipogenic enzymes and modulates gut microflora in rats fed a high-sucrose diet. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.).* 2016;32(6):720-722.
22. Song H, Chu Q, Yan F, Yang Y, Han W, Zheng X. Red pitaya betacyanins protects from diet-induced obesity, liver steatosis and insulin resistance in association with modulation of gut microbiota in mice. *Journal of gastroenterology and hepatology.* 2016;31(8):1462-1469.
23. Feng Q, Liu W, Baker SS, Li H, Chen C, Liu Q, et al. Multi-targeting therapeutic mechanisms of the Chinese herbal medicine QHD in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Oncotarget.* 2017;8(17):27820-27838.
24. Ley RE, Peterson DA, Gordon JL. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell.* 2006;124(4):837-848.
25. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS biology.* 2016;14(8):e1002533.
26. Chassaing B, Etienne-Mesmin L, Gewirtz AT. Microbiota-liver axis in hepatic disease. *Hepatology (Baltimore, Md.).* 2014;59(1):328-339.
27. Tap J, Mondot S, Levenez F. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environmental Microbiology.* 2009 Oct;11(10):2574-2584.
28. Kho ZY, Lal SK. The Human Gut Microbiome – A Potential Controller of Wellness and Disease. *Frontiers in microbiology.* 2018;9:1835.
29. Zuo T, Ng SC. The Gut Microbiota in the Pathogenesis and Therapeutics of Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in microbiology.* 2018;9:2247.
30. Russo E, Amedei A. *Frontiers in Anti-Infective Drug Discovery. Volume 7. Emirate of Sharjah, UAE: Bentham Science Publishers; 2018. Chapter 1, The Role of the Microbiota in the Genesis of Gastrointestinal Cancers; p. 1-44.*
31. Al Khodor S, Shatat IF. Gut microbiome and kidney disease: a bidirectional relationship. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany).* 2017;32(6):921-931.
32. Baothman OA, Zamzami MA, Taher I, Abubaker J, Abu-Farha M. The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes. *Lipids in health and disease.* 2016;15:108.
33. Russo E, Bacci G, Chiellini C, Fagorzi C, Niccolai E, Taddei A, et al. Preliminary Comparison of Oral and Intestinal Human Microbiota in Patients with Colorectal Cancer: A Pilot Study. *Front. Microbiol.* 2018;8:2699.
34. Yiu JH, Dorweiler B, Woo CW. Interaction between gut microbiota and toll-like receptor: from immunity to metabolism. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany).* 2017;95(1):13-20.
35. Wang J, Wang Y, Zhang X, Liu J, Zhang Q, Zhao Y, et al. Gut Microbial Dysbiosis Is Associated with Altered Hepatic Functions and Serum Metabolites in Chronic Hepatitis B Patients. *Frontiers in microbiology.* 2017;8:2222.
36. Tripathi A, Debelius J, Brenner DA, Karin M, Lombari R, Schnabl B, et al. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018;15:397-411.
37. Stärkel P, Schnabl B. Bidirectional Communication between Liver and Gut during Alcoholic Liver Disease. *Semin. Liver Dis.* 2016;36:331-339.
38. Arab JP, Karpen SJ, Dawson PA, Arrese M, Trauner M. Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: Molecular insights and therapeutic perspectives. *Hepatology.* 2017;65:350-362.
39. Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB, Bajaj JS. Bile acids and the gut microbiome. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2014;30:332-338.
40. Mouzaki M, Wang AY, Bandsma R, Comelli EM, Arendt BM, Zhang L, et al. Bile Acids and Dysbiosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS ONE.* 2016;11:e0151829.
41. Wei X, Yan X, Zou, D. Abnormal fecal microbiota community and functions in patients with hepatitis B liver cirrhosis as revealed by a metagenomic approach. *BMC Gastroenterol* 2013;13:175.
42. Gentric G, Maillet V, Paradis V, Couton D, L'Hermitte A, Panasyuk G, et al. Oxidative stress promotes pathologic polyploidization in nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of clinical investigation.* 2015;125(3):981-992.
43. Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.).* 2009;49(6):1877-1887.
44. Zhang HL, Yu LX, Yang W, Tang L, Lin Y, Wu H, et al. Profound impact of gut homeostasis on chemically-induced pro-tumorigenic inflammation and hepatocarcinogenesis in rats. *Journal of hepatology.* 2012;57(4):803-812.
45. Graj M, Wronka KM, Krasnodębski M, Masior Ł, Lewandowski Z, Kosińska I, et al. Profile of Gut Microbiota Associated With the Presence of Hepatocellular Cancer in Patients With Liver Cirrhosis. *Transplantation proceedings.* 2016;48(5):1687-1691.
46. Aly AM, Adel A, El-Gendy AO, Essam TM, Aziz RK. Gut microbiome alterations in patients with stage 4 hepatitis C. *Gut pathogens.* 2016;8(1):42.
47. Ahluwalia V, Betrapally NS, Hylemon PB, White MB, Gillevet PM, Unser AB, et al. Impaired Gut-Liver-Brain Axis in Patients with Cirrhosis. *Scientific reports.* 2016;6:26800.
48. Bajaj JS, Ridlon JM, Hylemon PB, Thacker LR, Heuman DM, Smith S, et al. Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology.* 2012;302(1):168-175.
49. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *The Journal of clinical investigation.* 2015;125(3):926-938.
50. García-Cortés M, Ortega-Alonso A, Lucena MI, Andrade RJ, Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease (Grupo de Estudio para las Hepatopatías Asociadas a Medicamentos GEHAM). Drug-induced liver injury: a safety review. *Expert opinion on drug safety.* 2018;17(8):795-804.
51. Ahn BM. Acute toxic hepatitis: RUCAM application to drug-induced liver injury and its limitations. *Korean J Hepatol.* 2006;12(1):1-4.
52. Stravitz RT, Lee WM. Acute liver failure. *Lancet.* 2019;394(10201):869-881.
53. Andrade RJ, Chalasani N, Björnsson ES, Suzuki A, Kullak-Ublick GA, Watkins PB, et al. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):58.
54. Drug-Induced Liver Injury Network. Available from: <http://www.dilin.org>
55. Real M, Barnhill MS, Higley C, Rosenberg J, Lewis JH. Drug-Induced Liver Injury: Highlights of the Recent Literature. *Drug Saf.* 2019;42(3):365-87.
56. El-Hadary AE, Ramadan MF. Antioxidant traits and protective impact of Moringa oleifera leaf extract against diclofenac sodium-induced liver toxicity in rats. *J Food Biochem.* 2019;43(2):e12704.
57. De Lemos AS, Ghabril M, Rockey DC, Gu J, Barnhart HX, Fontana RJ, et al. Amoxicillin-Clavulanate-Induced Liver Injury. *Dig Dis Sci.* 2016;61(8):2406-16.
58. Licata A, Giammanco A, Minissale MG, Pagano S, Petta S, Averna M. Liver and Statins: A Critical Appraisal of the Evidence. *Curr Med Chem.* 2018;25(42):5835-46.
59. Ci R, Zhang K, Zhu A, Zang W. Dendrobine attenuates isoniazid- and rifampicin-induced liver injury by inhibiting miR-295-5p. *Hum Exp Toxicol.* 2020;39(12):1671-80.

60. De Martin E, Michot JM, Papouin B, Champiat S, Mateus C, Lambotte O, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol*. 2018;68(6):1181-90.
61. Cui Y, Wang Q, Chang R, Zhou X, Xu C. Intestinal Barrier Function-Non-alcoholic Fatty Liver Disease Interactions and Possible Role of Gut Microbiota. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2019;67(10):2754-2762.
62. Giuffrè M, Campigotto M, Campisciano G, Comar M, Crocè LS. A story of liver and gut microbes: how does the intestinal flora affect liver disease? A review of the literature. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*. 2020;318(5): 889-906.
63. Chou HH, Chien WH, Wu LL, Cheng CH, Chung CH, Horng JH. Age-related immune clearance of hepatitis B virus infection requires the establishment of gut microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112:2175-2180.
64. Giuffrè M, Fouraki S, Comar M, Masutti F, Crocè LS. The importance of transaminases flare in liver elastography: characterization of the probability of liver fibrosis overestimation by hepatitis C virus induced cytolysis. *Microorganisms*. 2020;8:E348.
65. Meng X, Li S, Li Y, Gan RY, Li HB. Gut Microbiota's Relationship with Liver Disease and Role in Hepatoprotection by Dietary Natural Products and Probiotics. *Nutrients*. 2018;10(10):1457.
66. Abdou RM, Zhu L, Baker RD, Baker SS. Gut Microbiota of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Digestive diseases and sciences*. 2016;61(5):1268-1281.
67. Kharchenko Yu, Koshova I, Ishchenko O, Dronov S, Mamchur V, Stepanykiy D, et al. Zminy mikrobioty kyshechnyky shchuriv za umov izoniazyn-ryfampitsyn-indukovanoi enteralnoi dysfunktsii ta vvedennia preparativ riznykh farmakolohichnykh hrup. *Pharmacology and Drug Toxicology*. 2020;14(5):352-360. [in Ukrainian].
68. Giuffrè M, Patti R, Pascut D, Sukowati C, Masutti F, Abazia C. MicroRNAs as regulators of neo-angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *Ann Gastroenterol Dig Dis*. 2018;1:9-16.
69. Altamirano-Barrera A, Uribe M, Chávez-Tapia NC, Nuño-Lámbarrri N. The role of the gut microbiota in the pathology and prevention of liver disease. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2018;60:1-8.
70. Plaza-Díaz J, Solís-Urra P, Rodríguez-Rodríguez F, Olivares-Arancibia J, Navarro-Oliveros M, Abadía-Molina F, et al. The Gut Barrier, Intestinal Microbiota, and Liver Disease: Molecular Mechanisms and Strategies to Manage. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(21):8351.
71. Patel RM, Denning PW. Therapeutic use of prebiotics, probiotics, and postbiotics to prevent necrotizing enterocolitis: what is the current evidence? *Clinics in perinatology*. 2013;40(1):11-25.
72. Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G, Hyland NP. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2015;9:392.
73. Sanders ME, Merenstein DJ, Ouwehand AC, Reid G, Salminen S, Cabana MD, et al. Probiotic use in at-risk populations. *Journal of the American Pharmacists Association: JAPhA*. 2016;56(6):680-686.
74. Miller LE, Tennilä J, Ouwehand AC. Efficacy and tolerance of lactitol supplementation for adult constipation: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and experimental gastroenterology*. 2014;7:241-248.
75. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangi A, Thomson A, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *Journal of clinical gastroenterology*. 2012;46(6):468-481.

### МІКРОБІОТА КИШЕЧНИКА В ПАТОЛОГІЇ ТА ПРОФІЛАКТИЦІ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ

Харченко Ю. В., Дичко Є. Н., Топка Е. Г., Коссе В. А., Люлько І. В., Алексеєнко З. К., Філіппов Ю. О.

**Резюме.** Мікробіота кишечника утворює складну мікробну спільноту, яка має значний вплив на здоров'я людини. Склад мікробіоти змінюється від людини до людини, і він змінюється протягом життя. Відомо, що мікробіом може бути змінений внаслідок дієти, різних процесів, наприклад, таких як запалення. Як і всі інші галузі медицини, у галузі мікробіології відбувається безперервне зростання. Різноманітні мікроорганізми перебувають на всіх ділянках людського тіла, навіть у місцях, які раніше вважалися стерильними: наприклад, у печінці, підшлунковій залозі, мозку та жировій тканині. В даний час одним з етіологічних факторів захворювання печінки вважаються прозапальні зміни в організмі людини. Існує багато підтверджуючих даних про дисбіоз кишечника, підвищення його проникності та його вплив на розвиток захворювань печінки, що вказують на вісь кишечник – печінка. Вісь кишка-печінка впливає на патогенез багатьох захворювань печінки, таких як алкогольна хвороба печінки, неалкогольна хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, цироз печінки та гепатоцелюлярна карцинома. Мікробіота кишечника бере участь у регуляції здоров'я мозку, тим самим підтверджуючи наявність вісі кишечник – мозок. Також експерименти з мишами показали, що мікроорганізми мають значний вплив на цілісність гематоенцефалічного бар'єру. Мікробіота може модулювати різноманітні механізми через вісь кишечник - печінка та вісь кишечник - мозок. Звичайна кишкова флора впливає на здоров'я людини у багатьох позитивних аспектах, але зараз є вагомі докази того, що мікробіота кишечника, особливо змінена, здатна впливати на патології багатьох захворювань за допомогою різних механізмів запалення. Важливу роль мікробіоти кишечника при розладах печінки також підтверджують накопичені докази того, що ускладнення важких захворювань печінки, таке як печінкова енцефалопатія, ефективно лікується різними пребіотиками, пробіотиками та антибіотиками. На даний момент багато патофізіологічних реакцій у разі мікробного дисбіозу досі незрозумілі. Краще розуміння мікробіоти кишечника та його компонентів при захворюваннях печінки може надати більш повну картину цих складних розладів, а також стати основою для нових методів лікування.

**Ключові слова:** мікробіота, вісь кишечник-печінка, дисбіоз, пробіотики.

### GUT MICROBIOTA IN THE PATHOLOGY AND PREVENTION OF LIVER DISEASE

Kharchenko Y. V., Dychko Y. N., Topka E. G., Kosse V. A., Lyulko I. V., Alekseenko Z. K., Filippov Y. O.

**Abstract.** The gut microbiota forms a complex microbial community that has a significant impact on human health. The composition of the microbiota varies from person to person, and it changes throughout life. It is known that the microbiome can be altered due to diet, various processes, such as inflammation. Like all other fields of medicine, the field of microbiology is constantly growing. Various microorganisms are found in all parts of the human body, even in places previously considered sterile: for example, in the liver, pancreas, brain and adipose tissue. Currently, one of the etiological factors of liver disease are pro-inflammatory changes in the human body. There is much evidence of intestinal dysbiosis, increased permeability and its effect on the development of liver disease, indicating the axis of the gut – liver. The gut – liver axis affects the pathogenesis of many liver diseases, such as alcoholic liver disease, nonalcoholic liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. The

intestinal microbiota is involved in the regulation of brain health, thereby confirming the presence of the gut-brain axis. Experiments with mice have also shown that microorganisms have a significant effect on the integrity of the blood-brain barrier. The microbiota can modulate various mechanisms through the gut-liver axis and the gut-brain axis. The normal intestinal flora affects human health in many positive ways, but there is now strong evidence that the intestinal microbiota, especially altered ones, can influence the pathology of many diseases through various inflammatory mechanisms. The important role of intestinal microbiota in liver disorders is also confirmed by the accumulated evidence that complications of severe liver disease, such as hepatic encephalopathy, are effectively treated with various prebiotics, probiotics and antibiotics. At present, many pathophysiological reactions in the case of microbial dysbiosis are still unclear. A better understanding of the intestinal microbiota and its components in liver disease can provide a more complete picture of these complex disorders, as well as become the basis for new treatments.

**Keywords:** microbiome, gut-liver axis, dysbiosis, probiotics.

**ORCID кожного автора та їх внесок до статті:**

Kharchenko Y. V.: 0000-0002-4136-3495 <sup>ABD</sup>

Dychko Y. N.: 0000-0001-6633-4028 <sup>D</sup>

Topka E. G.: 0000-0003-1177-3597 <sup>B</sup>

Kosse V. A.: 0000-0002-4620-7563 <sup>B</sup>

Lyulko I. V.: 0000-0001-6719-5779 <sup>B</sup>

Alekseenko Z. K.: 0000-0001-5601-8232 <sup>E</sup>

Filippov Y. O.: 0000-0003-4689-0179 <sup>F</sup>

**Конфлікт інтересів:**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Адреса для кореспонденції**

Харченко Юлія Валеріївна

Дніпровський державний медичний університет

Адреса: Україна, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9

Тел.: +380675684194

E-mail: vincarose@gmail.com

**A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

**Рецензент – проф. Скрипник І. М.**

Стаття надійшла 24.01.2021 року

Стаття прийнята до друку 27.07.2021 року

DOI 10.29254/2077-4214-2021-3-161-89-95

УДК 616.314-089.843-06-07

**Чумак Ю. В., Лобань Г. А., Ананьєва М. М., Фаустова М. О., Гаврильєв В. М.**

### **ЕТІОЛОГІЧНІ ЧИННИКИ ТА МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ ЕКСТРАКЦІЇ ЗУБА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

**Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)**

**67parallel@ukr.net**

Операція видалення зуба або екстракція зуба за даними літератури може супроводжуватися цілим рядом ускладнень, але найпоширенішим є альвеоліт, на долю якого припадає 1-35% від всіх ускладнень амбулаторного прийому. Кроуфорд Лонг – американський лікар і фармацевт, вперше дав визначення такому постекстракційному ускладненню, як альвеоліт і назвав його синонімом – альвеолярний остеоїт. Окрім таких визначень цього патологічного процесу в літературі можливо знайти і інші: «суха лунка», «післяекстракційний альвеолоневрит», «луночковий післяопераційний біль», «остеоієліт лунки».

За даними літературних джерел інфекційно-запальний процес лунки зуба під час простих, типових екстракцій зубів складає 2-28%. Визначаючи відсотки патологічного процесу в лунці зуба під час атипичного видалення з приводу ретенції третіх молярів нижньої

щелепи цей показник становив 33%. Розвиток альвеоліту на верхній щелепі складає 24,2%, а на нижній понад 75%, як відомо саме верхня щелепа має густу сітку кровоносних судин. Аналіз літератури вказує на велику кількість етіологічних факторів, які можуть по одинці, чи у комплексі спровокувати появу, або ж підсилити дію запального процесу такого постекстракційного ускладнення, як альвеоліт.

Мікробний склад одонтогенного запалення найчастіше визначається мікробіотою патологічного процесу, також можливе потрапляння мікроорганізмів у лунку видаленого зуба, тих які можуть знаходитися в складі мікробіоти порожнини рота, при недотриманні гігієни ротової порожнини і несанованої порожнини рота пацієнта. Запальна реакція в періапикальних тканинах викликається мікробною флорою кореневих каналів, особливо при не якісному ендодонтич-