



УДК 612.3

DOI 10.24144/1998-6475.2022.55.6-14

КИШКОВИЙ МІКРОБІОМ І НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ: ШЛЯХИ ВЗАЄМОДІЇ

Горленко О. М., Пушкарєнко О. А., Калій В. В., Гойдаш Т. М.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра дитячих хвороб з курсом дитячих інфекцій, м. Ужгород

Резюме. Вступ. Беззаперечним досягненням у галузі вивчення поведінки мікробіоти кишечника є встановлення факту, що деякі захворювання, які вважались неінфекційними, також можуть передаватися через мікроорганізми. Це послужило підставою для того, щоб його (мікробіом кишечника) назвати «забутим органом», що може служити додатковою (і, так би мовити, відсутньою) ланкою для більш об'єктивної і кращої діагностики та лікування багатьох захворювань, які не вважались інфекційними.

Мета дослідження. Проаналізувати стан кишкової мікробіоти у поєднанні із неалкогольною жировою хворобою печінки у дітей на основі зібраних і опрацьованих літературних даних вітчизняних і закордонних авторів.

Матеріали та методи. Огляд сучасних літературних джерел за останні 5-10 років шляхом системного і порівняльного аналізу наукової літератури, використовуючи новітні дані наукових баз – Web of Science, Scopus, Google Scholar, і PubMed тощо.

Результати досліджень. Виявлено, що мікробіом кишечника допомагає перетравлювати поживні речовини, підтримує метаболічні функції, стимулює імунну систему і захищає господаря від різних патогенів. Дистальний відділ кишечника можна назвати своєрідним «анаеробним біореактором» з високою метаболічною активністю – його можна порівняти з такою в печінці. Тому мікробіом вважається справжнім органом: він отримує, зберігає і перерозподіляє енергію, сприяє перебігу фізіологічно важливих хімічних процесів і перетворень, здатний самостійно підтримувати свій склад і кількість, а також відновлюватися шляхом саморозмноження. Крім того, мікробіом кишечника людини відіграє значну роль не лише інфекційних захворювань, а й запальних і незапальних захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ), зокрема, це стосується важкої патології - неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Сьогодні чималу увагу варто приділити даній хворобі у дитячому віці і порівняти особливості та причини виникнення цього недугу різних вікових категорій.

Висновки. У даній статті автори представляють новітню інформацію щодо виникнення, патогенезу та ролі мікробіому кишечника в розвитку НАЖХП в дитячому віці, оскільки сучасна медицина має недостатньо інформації щодо особливостей НАЖХП у дітей.

Ключові слова: жирова неалкогольна хвороба печінки, мікробіом, діти, кишечник, інфекційні захворювання, запалення, патогенез.

Intestinal microbiome and non-alcoholic fatty liver disease in children: ways of interaction

Horlenko O.M., Pushkarenko O.A., Kaliy V.V., Hoydash T.M.

Abstract. Introduction. A definite advancement in the study of gut microbiota behavior is the establishment of the fact that some diseases considered non-infectious can be transmitted through microorganisms. This served as the basis for calling it (the intestinal microbiome) a “forgotten organ”, which can serve as an additional (and, so to speak, absent) link for a more objective and better diagnosis and treatment of many diseases that were not previously considered infectious.

Goal. To analyze the state of intestinal microbiota in combination with non-alcoholic fatty liver disease in children on the basis of collected and processed literature data of domestic and foreign authors.

Methods. Review of modern literature sources for the last 5-10 years by systematic and comparative analysis of scientific literature, using the latest data from scientific databases - Web of Science, Scopus, Google Scholar, and PubMed, etc.

Results. The gut microbiome aids in the digestion of nutrients, supports metabolic functions, stimulates the immune system, and protects the host from various pathogens. The distal intestine can be called a kind of “anaerobic bioreactor” with high metabolic activity - it can be compared to such a liver. That is why the microbiome is considered a real organ: it receives, stores and redistributes energy, promotes the course of physiologically important chemical processes and transformations, is able to independently maintain its composition and number, and also to recover through self-replication. At the same time, the human intestinal microbiome plays

a significant role not only in infectious diseases, but also in inflammatory and non-inflammatory diseases of the gastrointestinal tract (GIT), in particular, this applies to severe pathology - non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Today, considerable attention should be paid to this disease in childhood and to compare the features and causes of this disease in different age categories.

Conclusions. In this article, the authors willingly present the latest information on the origin, pathogenesis and role of the intestinal microbiome in the development of NAFLD in childhood, since modern medicine suffers from a lack of information, the characteristics of NAFLD in children.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, microbiome, children, intestines, infectious diseases, inflammation, pathogenesis.

Вступ

Останніми роками все частіше увага науковців загострюється на проблематиці захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Особливо це стосується такого захворювання, як неалкогольна жирова хвороба печінки в дитячому віці. З давніх пір, дана патологія глибоко вивчалась вітчизняними та закордонними науковцями, і в результаті цього ми маємо низку сучасної літератури про перебіг захворювання в дорослому віці, на противагу – в дитячому віці, існують лише мізерні повідомлення [1–3].

Мета дослідження

Проаналізувати стан кишкової мікробіоти у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки у дітей на основі зібраних і опрацьованих літературних даних вітчизняних і закордонних авторів.

Матеріали та методи

У ході написання наукової статті, автори використали низку сучасних літературних джерел за останні 5–10 років. Вдало використані методи системного і порівняльного аналізу наукової літератури, метод систематизації представленої інформації. Використовувались новітні дані наукових баз – Web of Science, Scopus, Google Scholar, і PubMed тощо.

Результати досліджень

Неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) вже довгий проміжок часу вважають хронічним дифузним захворюванням печінки, що включає простий стеатоз і неалкогольний стеатогепатит з можливістю прогресування до цирозу або навіть гепатоцелюлярної карциноми. Ряд науковців вказують на проблему мультиетіологічності даного захворювання, однак НАЖХП асоціюється переважно з інсулінорезистентністю і метаболічним синдромом (МС), що дало підставу розглядати НАЖХП як печінкову маніфестацію останнього [4–7].

За даними Степанова Ю.М. та співавторів, механізм розвитку й прогресування НАЖХП

є надзвичайно складним і багатофакторним процесом. У даний час існують дві провідні концепції, що пояснюють патогенез НАЖХП, – теорія двох ударів і теорія багатьох паралельних ударів.

Встановлення діагнозу НАЖХП є можливим лише за відсутності ознак іншої етіології ураження печінки, насамперед вірусного, аутоімунного чи медикаментозно зумовленого гепатиту [8–11].

Відповідно до думки Бабака О.Я., мікробіом – це сукупність бактерій, вірусів, грибів та археобактерій не лише всередині людини, а й на поверхні її шкіри.

У виконанні мікробіомом захисної функції основна роль належить синергічній діяльності популяцій фізіологічної мікрофлори та імунної системи, регульованої симбіотичними мікроорганізмами. Підтримка імунного гомеостазу слизової оболонки – це неймовірно велике коло завдань, яке виконується спільними зусиллями макроорганізму та його мікробних симбіонтів, дозволяє ефективно і вчасно розпізнавати присутність навіть невеликої кількості клітин-патогенів серед величезного розмаїття нешкідливих мікробів [12–15]. Але звичайно це виконується при дотриманні всіх фізіологічних умов співжиття макро- і мікроорганізму. Якщо ж такої рівноваги не прослідковується, то як наслідок, виникають різноманітні патологічні стани організму.

Донедавна безліч науковців вважали, що розвиток плода відбувається у стерильних умовах, а перший контакт організму людини з мікробами відбувається саме після пологів. Проте, нині з'являється все більше доказів в літературі і клінічно підтверджених, що людський плід розвивається в середовищі, яке не є повністю позбавлене мікроорганізмів [16–17]. Останнім часом з'явилися повідомлення про наявність бактерій у навколоматковому просторі та припущення, що вони можуть впливати на мікробіоту новонародженого. Гіпотеза інтранатальних впливів на формування мікробіоценозу до цього часу



значно піддається критиці, оскільки немає достовірних даних щодо стабільної наявності бактерій в амніотичній рідині, особливо у жінок із фізіологічним перебігом вагітності [18-19]. Відсутні докази того, що мікроорганізми, знайдені в меконії, потрапили в нього до народження, і, тим більше, викликає сумніви, що мікрофлора, яка теоретично надійшла до організму дитини гематогенним шляхом або з навколоматкового простору, здатна колонізувати кишечник дитини та впливати на формування його мікробіоценозу.

Насправді, кишковий мікробіом сприяє перетравленню поживних речовин, підтримує метаболічні функції, стимулює імунну систему, захищає організм господаря від різноманітних патогенів [20-21]. Дистальний відділ кишечника можна назвати своєрідним «анаеробним біореактором» з високою метаболічною активністю – її можна порівняти з такою печінки. Саме тому мікробіом заслужено вважають реальним органом: він отримує, зберігає та перерозподіляє енергію, сприяє перебігу фізіологічно важливих хімічних процесів і перетворень, здатний самостійно підтримувати свій склад і чисельність, а також відновлюватися завдяки само-реплікації.

Заселення кишечника бактеріями, що відбувається в ранньому неонатальному періоді, не є хаотичним, імовірно, цей процес підкоряється певним закономірностям та приводить до поступового зростання кількості та різноманітності представників кишкової мікрофлори. Проведені ще у другій половині минулого сторіччя культуральні дослідження привели до формування класичної концепції колонізації кишечника новонародженого, згідно з якою першими високу щільність заселення демонструють факультативні анаероби [23-26].

Мартинів В.О. вважає, що печінка знаходиться у тісному анатомічному й функціональному зв'язку з кишечником та слугує першою лінією захисту від різноманітних метаболітів, токсинів, а також антигенів, що походять із нього. Тому кишкова мікробіота не може не впливати на розвиток патологічних станів печінки та, як наслідок, спричинювати ускладнення різного характеру. Через це дослідження взаємозв'язку між кількісним і якісним складом мікробіому кишечника та розвитком захворювань печінки є актуальним і потребує всебічного вивчення. На нашу

думку, незайвим буде згадати, що наприкінці своїх досліджень, Мартинів В.О. дійшов блискучого висновку про роль кишкового мікробіому в розвитку захворювань печінки у дітей, особливо це стосується НАЖХП. Виявлена у цьому дослідженні тенденція до підвищення кількісних і якісних показників вмісту представників умовно-патогенної мікробіоти на фоні зниження титрів симбіотичних мікроорганізмів підтверджує вищезгаданий факт [27].

На додачу до всього вищесказаного, кишкова мікробіота виробляє ряд потенційно гепатотоксичних сполук, таких як етанол, феноли, аміак, які надходять до печінки кровообігом. Ці сполуки активують клітини Купфера та стимулюють вироблення оксиду азоту та цитокінів [28].

У 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. Печінка і кишковий тракт взаємодіють між собою за допомогою патогенетичних ланок через жовчні шляхи, ворітну печінкову 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 печінковою веною і таким чином, впливають на процеси в печінці.

У свою чергу, Коваль Т.В. аналізує, що разом зі зменшенням рівня холіна, накопичення рівня жиру у печінці залежало від рівня *Erysipelotrichia* і *Gammaproteobacteria* в кишечнику. Так, згідно з цими даними, більш високий рівень *Erysipelotrichia* спостерігався у пацієнтів з більш високим рівнем розвитку НАЖХП, а високий рівень *Gammaproteobacteria* – навпаки, був виявлений у пацієнтів з низьким рівнем розвитку даної патології. Були проведені порівняння двох груп – з надмірною вагою та худорлявих пацієнтів. Опираючись на літературні дані наших сучасників, цікаво простежити, що навіть різні форми неалкогольного жирового гепатозу супроводжуються різними співвідношення-



ми балансу кишкової мікробіоти. У пацієнтів, які страждають легкою та середньої важкості формами НАЖХП спостерігалось більш високий рівень Firmicutes в порівнянні з пацієнтами з важким фіброзом. У той час, говорячи про Proteobacteria навпаки – більш високий рівень виявлений у пацієнтів, що мали важкі форми фіброзу. В свою чергу Eubacterium спостерігалась в більш високій кількості в пацієнтів з легкими формами фіброзу [29].

Наразі найбільш узгоджені дані щодо змін мікробіому кишечника при НАСГ отримані в дослідженнях за участю пацієнтів з ожирінням, або які страждають на від надмірної маси тіла. Зниження кількості представників типу Firmicutes при ожирінні та НАСГ переважно пояснюється зменшенням числа бактерій з родин Lachnospiraceae та Ruminococcaceae з найбільшим скороченням родів Blautia і Faecalibacterium. Порівняно зі здоровими особами в дітей з ожирінням та НАСГ відзначається прогресивне збільшення кількості протеобактерій, в основному, за рахунок зростання числа представників роду Enterobacteriaceae (особливо ешеріхій), кількість котрих прогресивно збільшувалася від ожиріння до НАСГ. Збільшення кількості Bacteroides і Ruminococcus було незалежним предиктором НАСГ та тяжчого фіброзу печінки [30].

Також серед пацієнтів із захворюваннями печінки різної статі виявлено відмінності у частоті відхилень кількісних показників співвідношення різних представників умовно-патогенної мікробіоти кишечника. У пацієнтів з НАЖХП та НАСГ частота відхилень показників умовно-патогенної мікробіоти серед дівчаток і хлопчиків має близькі значення. Проте при НАЖХП в дівчаток частіше спостерігається підвищення титрів Candida spp. та Staphylococcus spp., а в хлопчиків – гемолітичних E. coli, тоді як при НАСГ в дівчаток частіше спостерігається підвищення титрів Candida spp., гемолітичних E. coli та Klebsiella spp.

Степанов стверджує, що кісткова система дітей з НАЖХП характеризується низькою мінеральною щільністю кісткової тканини, зменшенням маси скелетних м'язів, більш вираженим у хворих із НАСГ, значною частотою виявлення психоемоційних розладів, порушенням соціальної адаптації, що призводить до погіршення якості життя хворих. Синдром надмірного бактеріального росту в тонкому кишечнику значно частіше був виявле-

ний у дітей із простим стеатозом та НАСГ, ніж у дітей без стеатозу.

Коваль Т.В. вказує, що були і інші підтвердження залежності дисбалансу кишкової мікробіоти та розвитком НАЖХП [31-32]. Дослідження з включенням інших представників кишкової мікробіоти, таких як Allisonella та Parabacteroides, а також Anaerosporeobacter та Faecalibacterium показали, що перші більш часто зустрічалися в пацієнтів з супутнім діагнозом НАЖХП, ніж інші. Згідно з літературними даними, також спостерігався більш низький рівень Bacteroidetes в пацієнтів з неалкогольним гепатозом ніж в пацієнтів без фіброзу. Причому, за цими даними виражених відмінних значень в складі кишкової мікробіоти в пацієнтів з легкою формою фіброзу та здоровими пацієнтами виявлено не було.

Вищенаведений виклад інформації вказує, на те, що кишковий мікробіом, дійсно вартий уваги сучасних науковців й лікарів, оскільки однозначно прослідковується тісний зв'язок мікроорганізмів із патогенезом захворювання печінки. Дана проблема надзвичайно актуальна і важлива в період сьогодення, оскільки вся доступна література висвітлює лише поодинокі згадки й припущення ролі мікробіому, яку важко довести клінічно чи експериментально; і звісно, є небагато інформації, яка достовірно може підтвердити про даний факт. Саме тому, розглянута тема вважається досить полемічною та тією, яка потребує подальших досліджень та вивчення.

Висновки

Склад мікробіому є унікальний для кожної людини, проте зміни в його складі відбуваються навіть протягом життя і здатні впливати на імунні, метаболічні та фенотипові процеси господаря. Розуміння виключної ролі стану кишкової мікрофлори в патогенезі НАЖХП пояснює значне зростання зацікавленості щодо можливості застосування препаратів, які впливають на склад кишкового мікробіому.

Отже, кишковій мікробіоті надають значну, а подекуди і визначну роль, як одному з важливих факторів, які впливають на формування стану здоров'я людини, первинну профілактику захворювань, починаючи з перинатального періоду.



ЛІТЕРАТУРА

1. Ливзан М.А., Кроловец Т.С., Мозговой С.И. и др. Особенности нарушения кишечной микробиоты в развитии метаболических нарушений при неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив*. 2021; 2:222-7. Доступно: https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/64775/ru_RU DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200614
2. Fialho A., Fialho A., Kochhar G., Schenone A.L., Thota P., McCullough A.J. et al. Association Between Small Intestinal Bacterial Overgrowth by Glucose Breath Test and Coronary Artery Disease. *Dig Dis Sci*. 2018; 63(2):412-21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29110161/> DOI: 10.1007/s10620017-4828-z.
3. Rinninella E., Raoul P., Cintonim M., Francoschi F., Miggiano G.A.D., Gasbarrini A. et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019; 7(1):14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30634578/>. DOI: 10.3390/microorganisms7010014
4. Johnston D.G., Corr S.C. Toll-Like Receptor Signalling and the Control of Intestinal Barrier Function. *Methods Mol Biol*. 2016; 1390:287-300. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26803636/>. DOI: 10.1007/978-1-4939-3335-8_18
5. Ahmad R., Rah B., Bastola D., Dhawan P., Singh A.B. Obesity-induces Organ and Tissue Specific Tight Junction Restructuring and Barrier Deregulation by Claudin Switching. *Sci Rep*. 2017; 7(1):5125. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28698546/>. DOI: 10.1038/s41598-01704989-8
6. Jayakumar S., Loomba R. Review article: emerging role of the gut microbiome in the progression of nonalcoholic fatty liver disease and potential therapeutic implications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019; 50:144-58. Available from: <https://www.wjnet.com/19485182/CitedArticlesInF6?id=10.1371%2Fjournal.pone.0151829>. Doi: 10.1111/apt.15314
7. Duseja A., Acharya S.K., Mehta M., Chhabra S., Rana S., Das A. et al. High potency multistrain probiotic improves liver histology in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a randomised, double-blind, proof of concept study. *BMJ Open Gastro*. 2019; 6:000315. Available from: https://www.researchgate.net/publication/335035885_High_potency_multistrain_probiotic_improves_liver_histology_in_non-alcoholic_fatty_liver_disease_NAFLD_a_randomised_double-blind_proof_of_concept_study. DOI:10.1136/bmjgast-2019-000315
8. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины. Москва: Прима Принт, 2020. 68 с.
9. Маев И.В., Юренев Г.Л., Миронова Е.М., Юреньева-Торжевская Т.В. Фенотип ожирения и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в контексте коморбидности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Терапевтический архив*. 2019; 91(2):126-33. Доступно: https://www.researchgate.net/publication/332117993_Phenotype_of_obesity_and_gastroesophageal_reflux_disease_in_the_context_of_comorbidity_in_patients_with_cardiovascular_diseases. DOI:10.26442/00403660.2019.02.000099
10. Ливзан М.А., Гаус О.В., Николаев Н.А., Кролевец Т.С. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019; 170(10):57-65. Доступно: <https://www.nogr.org/jour/article/view/1176/1148>. DOI: 10.31146/16828658-ecg-170-10-57-65
11. Cibor D., Domagala-Rodacka R., Rodacki T. et al. Endothelial dysfunction in inflammatory bowel diseases: Pathogenesis, assessment and implications. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(3):1067-77. Available from: https://www.researchgate.net/publication/290649161_Endothelial_dysfunction_in_inflammatory_bowel_diseases_Pathogenesis_assessment_and_implications. Doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1067
12. Иванова А.О., Яловенко О.І., Дуган О.М. Мікробіом кишечника людини: науково-практичні засади та досягнення. *Theory and practice science: key aspects*. 2021; 84:231-260. Доступно: <https://ojs.ukrlogos.in.ua/index.php/interconf/article/download/15819/14233> DOI 10.51582/interconf.7-8.11.2021.024
13. Finlay B.B. Are noncommunicable diseases communicable? *Science*. 2020; 80:250-1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31949069/> DOI: 10.1126/science.aaz3834
14. Gilbert J.A., Blaser M.J., Caporaso J.G. et al. Current understanding of the human microbiome. *Nature medicine*. 2018; 24(4):392-400. Available from: <https://ojs.ukrlogos.in.ua/index.php/interconf/article/view/15819>. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.08.002
15. Dekaboruah E., Suryavanshi M., Chettri D. et al. Human microbiome: an academic update on human body site specific surveillance and its possible role. *Arch Microbiol*. 2020; 202:2147-2167.

- Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2021.715852/full> <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.715852>
16. Rinninella E., Raoul P., Cintoni M., Francoschi F., Miggiano G.A.D., Gasbarrini A. et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*. 2019; 7:10-14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30634578/> DOI:10.3390/microorganisms7010014
 17. Manzoor S.S., Doedens A., Burns M.B. The promise and challenge of cancer microbiome research. *Genome Biol.* 2020; 21:131. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2607/9/10/2003/pdf>. DOI.org/10.3390/microorganisms9102003
 18. Jones V.G., Mills M., Suarez D, et al. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. *Hosp Pediatr.* 2020; 10(6):537-540. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7247462/>. Doi: 10.1016/j.phrs.2020.104951
 19. Xiao F., Tang M., Zheng X. et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020; 158:1831-33. Available from: <https://www.cebim.net/study/covid-19-evidence-for-gastrointestinal-infection-by-sars-cov-2-2/> DOI:10.1177/1535370220942126 Gou W., Fu Y., Yue L. et al. Gut microbiota may underlie the predisposition of healthy individuals to COVID-19. *Distribution of preliminary medical research*. 2021; 12(1):3022-20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7845625/> DOI:10.1128/mBio.03022-20
 20. Мартинов В.О., Гаврилюк В.Г., Скляр Т.В., Соколова І.Є. Порівняльний аналіз складу мікробіому кишечника пацієнтів із захворюваннями печінки різної етіології. *Scientific Journal «Science Rise: Biological Science»*. 2020; 2(23):15-22. Available from: <https://jmbs.com.ua/pdf/5/3/jmbs0-2020-5-3.pdf> DOI: 10.15587/2519-8025.2020.192721
 21. Діденко В.І., Татарчук О.М., Зигало Е.В., Коненко І. С. та ін. Взаємний вплив стану клітинної ланки імунітету, цитокінової регуляції та порушень кишкової мікробіоти на процеси фіброзування при хронічних дифузних захворюваннях печінки. *Гастроентерологія. Патологія печінки і жовчовивідної системи*. 2021; 55(1):26-31. Доступно: <http://nauka.meduniv.lviv.ua/wp-content/uploads/2020/03/disertatsiya-gavrilyuk-o.m.pdf> DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.1.2021.229433>
 22. Parkash O., Saeed S. Molecular basis for pathogenesis of steatohepatitis: contemporary understanding and new insights. *Valenzuela Baez, editor. Non-alcoholic fatty liver disease: molecular bases, prevention and treatment*. London, UK: Intech Open; 2018; p. 54. Available from: <https://www.intechopen.com/books/non-alcoholic-fatty-liver-disease-molecular-bases-prevention-and-treatment/molecular-basis-for-pathogenesis-of-steatohepatitis-contemporary-understanding-and-new-insights> DOI:10.5772/intechopen.71405.
 23. Sanyal A.J. Past, present and future perspectives in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019; 16(6):377-386. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31024089/> DOI:10.1038/s41575-019-0144-8
 24. Kornienko E.A. Intestinal microbiota as a key factor in the formation of immunity and tolerance. Probiotics capabilities. *Meditinskiy sovet*. 2020; 10:92-100. Available from: https://www.researchgate.net/publication/343332161_Intestinal_microbiota_as_a_key_factor_in_the_formation_of_immunity_and_tolerance_Probiotics_capabilities. DOI:10.21518/2079701x-2020-10-92-100.
 25. Stepanov Ju.M., Didenko V.I., Konenko I.S. et al., inventors. Method for diagnosing liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Patent UA № 140554.-2020.
 26. Бондаренко О.О., Сорочка М.І. Метаболічний тандем: неалкогольна жирова хвороба печінки та стеатоз підшлункової залози; терапевтична значущість пробіотиків (клінічний випадок). *Вісник клубу панкреатологів*. 2020; (70-75). Доступно: <https://biaktina.ua/wp-content/uploads/stati-pdf/oferera-06-ua.pdf>. DOI: 10.33149/vkp.2020.03.09
 27. Aron-Wisnewsky J., Vigliotti C., Witjes J. et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 17(5):279-297. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/24/5721/pdf>. DOI.org/10.3389/fmicb.2021.728823
 28. Campo L., Eiseler S., Apfel T., Pyrsoopoulos N. Fatty liver disease and gut microbiota: a comprehensive update. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2019; 7(1):56-60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30944821/>. DOI: 10.14218/JCTH.2018.00008.
 29. Jasirwan C.O., Lesmana C.R., Hasan I. et al. The role of gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease: pathways of mechanisms. *Bioscience of Microbiota, Food and Health*. 2019; 38(3):81-88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31384519/>. DOI: 10.12938/bmfh.18-032.



30. Linares D.M., Ross P., Stanton C. Beneficial microbes: the pharmacy in the gut. *Bioengineered*. 2016; 7:11-20. Available from: https://www.researchgate.net/publication/307897258_Gut_microbiome_surgical_complications_and_probiotics/http://dx.doi.org/10.20524/aog.2016.0086
32. Liu Q., Liu S., Chen L. et al. Role and effective therapeutic target of gut microbiota in NAFLD/NASH. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019; 18(3): 1935-1944. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/4/1616/pdf> DOI: 10.20517/2394-5079.2019.014

REFERENCES

1. Livzan MA, Kroloyevets TS, Mozgovoy SI, et al. Osobennosti narusheniya kishechnoy mikrobioty v razvitiy metabolicheskikh narusheniy pri nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni [Features of intestinal microbiota disorders in the development of metabolic disorders in non-alcoholic fatty liver disease]. *Terapevticheskiy arkhiv – Therapeutic archive*. 2021; 2:222-7 [in Russian].
2. Fialho A, Fialho A, Kochhar G, Schenone AL, Thota P, McCullough AJ, et al. Association Between Small Intestinal Bacterial Overgrowth by Glucose Breath Test and Coronary Artery Disease. *Dig Dis Sci*. 2018; 63(2):412-21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29110161/> DOI:10.1007/s10620017-4828-z.
3. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019; 7(1):14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30634578/>. DOI: 10.3390/microorganisms7010014
4. Johnston DG, Corr SC. Toll-Like Receptor Signalling and the Control of Intestinal Barrier Function. *Methods Mol Biol*. 2016; 1390:287-300. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26803636/>. DOI: 10.1007/978-1-4939-3335-8_18
5. Ahmad R, Rah B, Bastola D, Dhawan P, Singh AB. Obesity-induces Organ and Tissue Specific Tight Junction Restructuring and Barrier Deregulation by Claudin Switching. *Sci Rep*. 2017; 7(1):5125. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28698546/>. DOI: 10.1038/s41598-01704989-8
6. Jayakumar S, Loomba R. Review article: emerging role of the gut microbiome in the progression of nonalcoholic fatty liver disease and potential therapeutic implications. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2019; 50:144-58. Available from: <https://www.wjnet.com/19485182/CitedArticlesInF6?id=10.1371%2Fjournal.pone.0151829>. Doi: 10.1111/apt.15314
7. Duseja A, Acharya SK, Mehta M, Chhabra S, Rana S, Das A, et al. High potency multistrain probiotic improves liver histology in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a randomised, double-blind, proof of concept study. *BMJ Open Gastro*. 2019; 6:000315. Available from: https://www.researchgate.net/publication/335035885_High_potency_multistrain_probiotic_improves_liver_histology_in_non-alcoholic_fatty_liver_disease_NAFLD_a_randomised_double-blind_proof_of_concept_study. DOI:10.1136/bmjgast-2019-000315
8. Maev IV, Andreev DN, Kucheryavij YuA, Dycheva DT, Kuznetsova EY. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni s pozicij sovremennoj mediciny [Non-alcoholic fatty liver disease in terms of modern medicine]. Moskva: Pryma Prynt; 2020. 68 p. [in Russian].
9. Maev IV, Yurenev GL, Mironova EM, Yureneva-Thorzhevskaya TV. Fenotipozhireniyaigastroezofageal'noj refluksnoj bolezni v kontekste komorbidnosti u bol'nyh s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami [The phenotype of obesity and gastroesophageal reflux disease in the context of comorbidity in patients with cardiovascular diseases]. *Terapevticheskij arhiv – Therapeutic archive*. 2019; 91(2):126-33 [in Russian]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/332117993_Phenotype_of_obesity_and_gastroesophageal_reflux_disease_in_the_context_of_comorbidity_in_patients_with_cardiovascular_diseases. DOI:10.26442/00403660.2019.02.000099
10. Livzan MA, Gaus OV, Nikolaev NA, Krolevec, T.S. NAZHBP: komorbidnost' i associirovannye zabolevaniya [NAFLD: comorbidity and associated diseases]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya – Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019; 170(10):57-65 [in Russian]. Available from: <https://www.nogr.org/jour/article/view/1176/1148> DOI: 10.31146/16828658-ecg-170-10-57-65
11. Cibor D, Domagala-Rodacka R, Rodacki T, et al. Endothelial dysfunction in inflammatory bowel diseases: Pathogenesis, assessment and implications. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(3):1067-77 [in English]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/290649161_Endothelial_dysfunction_in_inflammatory_bowel_diseases_Pathogenesis_assessment_and_implications Doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1067



12. Ivanova AO, Yalovenko OI, Duhan OM. Mikrobiom kyshechnyka liudyny: naukovo-praktychni zasady ta dosiahnennia [Human intestinal microbiome: scientific and practical principles and achievements]. Theory and practice science: key aspects. 2021; 84:231-260 [in Ukrainian]. Available from: <https://ojs.ukrlogos.in.ua/index.php/interconf/article/download/15819/14233> DOI 10.51582/interconf.7-8.11.2021.024
13. Finlay BB. Are noncommunicable diseases communicable? Science. 2020; 80:250-1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31949069/> DOI: 10.1126/science.aaz3834
14. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso, JG at all. Current understanding of the human microbiome. Nature medicine. 2018; 24(4):392-400 [in English]. Available from: <https://ojs.ukrlogos.in.ua/index.php/interconf/article/view/15819> DOI: 10.1016/j.immuni.2019.08.002
15. Dekaboruah E, Suryavanshi M, Chettri D, at al. Human microbiome: an academic update on human body site specific surveillance and its possible role? Arch Microbiol. 2020; 202:2147–2167 [in English]. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2021.715852/full> <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.715852>
16. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Francoschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. Microorganisms. 2019; 7:10-14 [in English]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30634578/> DOI:10.3390/microorganisms7010014
17. Manzoor SS, Doedens A., Burns MB. The promise and challenge of cancer microbiome research. Genome Biol. 2020; 21:131 [in English]. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2607/9/10/2003/pdf> DOI.org/10.3390/microorganisms9102003
18. Jones VG, Mills M, Suarez D, at al. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. Hosp Pediatr. 2020; 10(6):537-540. [in English]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7247462/>. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104951
19. Xiao F, Tang M, Zheng X, at al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. Gastroenterology. 2020; 158:1831-1833 [in English]. Available from: <https://www.cebim.net/study/covid-19-evidence-for-gastrointestinal-infection-by-sars-cov-2-2/> DOI:10.1177/1535370220942126
20. Gou W, Fu Y, Yue L, at al. Gut microbiota may underlie the predisposition of healthy individuals to COVID-19. Distribution of preliminary medical research. 2021; 12(1):3022-20 [in English]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7845625/> DOI:10.1128/mBio.03022-20
21. Martynov VO, Havryliuk VH, Skliar TV, Sokolova IYe. Porivnialnyi analiz skladu mikrobiomu kyshechnyka patsientiv iz zakhvoriuvanniamy pechinky riznoi etiologii [Comparative analysis of the intestinal microbiome composition of patients with liver diseases of various etiologies]. Scientific Journal «Science Rise: Biological Science». 2020;2(23):15-22 [in Ukrainian]. Available from: <https://jmbs.com.ua/pdf/5/3/jmbs0-2020-5-3.pdf> DOI: 10.15587/2519-8025.2020.192721
22. Didenko VI, Tatarchuk OM, Zyhala EV, Konenko IS, et al. Vzaiemnyi vplyv stanu klitynnoi lanky imunitetu, tsytokinovoi rehuliacii ta porushen kyshkovoi mikrobioty na protsesy fibrozuvannia pry khronichnykh dyfuznykh zakhvoriuvanniakh pechinky [Mutual influence of cellular immunity, cytokine regulation and intestinal microbiota disorders on fibrosis processes in chronic diffuse liver diseases]. Gastroenterologiya. Patologiya pechinky i zhovchovyvidnoi systemy – Gastroenterology. Pathology of the liver and biliary system. 2021; 55(1):26-31 [in Ukrainian]. Available from: <http://nauka.meduniv.lviv.ua/wp-content/uploads/2020/03/disertatsiya-gavrilyuk-o.m.pdf> DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.1.2021.229433>
23. Parkash O, Saeed S. Molecular basis for pathogenesis of steatohepatitis: contemporary understanding and new insights. In: Valenzuela Baez, editor. Non-alcoholic fatty liver disease: molecular bases, prevention and treatment. Intech Open; 2018; p. 54 [in English]. Available from: <https://www.intechopen.com/books/non-alcoholic-fatty-liver-disease-molecular-bases-prevention-and-treatment/molecular-basis-for-pathogenesis-of-steatohepatitis-contemporary-understanding-and-new-insights> DOI:10.5772/intechopen.71405.
24. Sanyal AJ. Past, present and future perspectives in nonalcoholic fatty liver disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019; 16(6):377-386. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31024089/> DOI:10.1038/s41575-019-0144-8
25. Kornienko EA. Mikrobiota kyshechnyka kak klyuchevoj faktor formirovaniya immuniteta i tolerantnosti. Vozmozhnosti probiotikov [Intestinal microbiota as a key factor in the formation of immunity and tolerance. Probiotics capabilities]. Medicinskij sovet – Medical advice. 2020; 10:92-100 [in Russian]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/343332161_Intestinal_



- microbiota_as_a_key_factor_in_the_formation_of_immunity_and_tolerance_Probiotics_capabilities. DOI:10.21518/2079701x-2020-10-92-100.
26. Stepanov JuM, Didenko VI, Konenko IS, et al., inventors. Method for diagnosing liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. 2020; Patent UA № 140554 [in Ukrainian].
 27. Bondarenko OO, Sorochka MI. Metabolichnyi tandem: nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky ta steatoz pidshlunkovoi zalozy; terapevtychna znachushchist probiotykyv (klinichniy vypadok) [Metabolic tandem: non-alcoholic fatty liver disease and pancreatic steatosis; therapeutic significance of probiotics (clinical case)]. Visnyk klubu pankreatolohiv – Bulletin of the Pancreatology Club. 2020; (70-75) [in Ukrainian]. Available from: <https://biaktina.ua/wp-content/uploads/stat-pdf/ofera-06-ua.pdf>. DOI: 10.33149/vkp.2020.03.09
 28. Aron-Wisnewsky J, Vigliotti C, Witjes J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2020; 17(5):279-297 [in English]. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/24/5721/pdf>. DOI.org/10.3389/fmicb.2021.728823
 29. Campo L, Eiseler S, Apfel T, Pyrsopoulos N. Fatty liver disease and gut microbiota: a comprehensive update. Journal of Clinical and Translational Hepatology. 2019; 7(1):56-60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30944821/> DOI: 10.14218/JCTH.2018.00008
 30. Jasirwan CO, Lesmana CR, Hasan I, et al. The role of gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease: pathways of mechanisms. Bioscience of Microbiota, Food and Health. 2019; 38(3):81-88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31384519/>. DOI: 10.12938/bmfh.18-032.
 31. Linares DM, Ross P, Stanton C. Beneficial microbes: the pharmacy in the gut. Bioengineered. 2016; 7:11-20. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/307897258_Gut_microbiome_surgical_complications_and_probiotics/](https://www.researchgate.net/publication/307897258_Gut_microbiome_surgical_complications_and_probiotics) <http://dx.doi.org/10.20524/aog.2016.0086>
 32. Liu Q, Liu S, Chen L. Role and effective therapeutic target of gut microbiota in NAFLD/NASH. Experimental and Therapeutic Medicine. 2019; 18(3):1935-1944. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/4/1616/pdf> DOI: 10.20517/2394-5079.2019.014

Отримано 21.02.2022 р.