6. *Государственный* доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году», Москва, 2013 г.

Gosudarstvennyj doklad «O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2012 godu», Moskva, 2013 g.

Васильев Петр Васильевич (контактное лицо) – к.м.н., доцент кафедры гигиены и экологии ГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России. 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. (4822) 32-04-04; e-mail: hygiene-tgma@yandex.ru.

УДК 616.33/.34-008.87-02:616.36-003.826

Г.С. Джулай, С.В. Щелоченков

МИКРОБИОТА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В РАЗВИТИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кафедра факультетской терапии ГБОУ ВПО «Тверской ГМУ» Минздрава России

В обзоре литературы рассмотрена и систематизирована патогенетическая роль микробиоты желудочно-кишечного тракта в формировании неалкогольной жировой болезни печени с учетом участия кишечной микрофлоры в процессах эндотоксинообразования и липидного метаболизма.

Ключевые слова: *неалкогольная жировая болезнь печени, микробиота желудочно-кишечного тракта, эндотоксинообразование, метаболизм липидов.*

GASTROINTESTINAL MICROBIOTA IN DEVELOPMENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (LITERATURE REVIEW)

G.S. Dzhulay, S.V. Schelochenkov

Tver State Medical University

In literature review authors consider and systematize pathogenic role of gastrointestinal microbiota in the development of non-alcoholic fatty liver disease with the involvement of the intestinal microflora in the processes of endotoxin formation and lipid metabolism.

Key words: *non-alcoholic fatty liver disease, gastrointestinal microbiota, endotoxin formation, lipid metabolism.*

Проблема неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в настоящее время стоит очень остро в связи с ее медицинскими и социальными аспектами и, в первую очередь, с повсеместно широкой распространенностью: 20–30% жителей Европы имеют НАЖБП. Показатель ее распространенности колеблется от 16,5% среди лиц с нормальной массой тела до 75% среди лиц с ожирением [1]. По данным эпидемиологического исследования «Дионис», гистологически подтвержденный стеатоз печени установлен у 46% пациентов с ожирением, не злоупотребляющих алкоголем. НАЖБП выявляется у 60% больных сахарным диабетом 2-го типа [2]. В целом частота случаев НАЖБП с возрастом увеличивается с пиком распространенности в 40–49 лет [1], хотя проблема актуальна и для педиатрии, поскольку НАЖБП выявляется и среди детей с ожирением [3]. Не менее актуально изучение НАЖБП в связи с наличием доказанных прямых и обратных связей с сердечно-сосудистыми заболеваниями [4].

НАЖБП представляет собой патогенетически связанную совокупность поражений печени. Она включает следующие морфологические типы: стеатоз с доминированием жировой дистрофии гепатоцитов над всеми другими морфологическими изменениями; стеатогепатит с выраженными воспалительными инфильтратами в строме и паренхиме органа и наличием очаговых некрозов; стеатофиброз с преобладанием фиброза портальной стромы, но без нарушения дольковой структуры печени; стеатоцирроз, характеризующийся нарушением дольковой структуры печени.

В настоящее время наибольшее внимание клиницистов привлечено к неалкогольному стеатогепатиту (НАСГ) как наиболее агрессивно протекающему типу НАЖБП. Первичный вариант течения НАСГ принято рассматривать в аспекте метаболического синдрома, в основе которого лежит инсулинорезистентность. Вторичный НАСГ связан с действием целого ряда экзогенных и эндогенных факторов (некоторые лекарственные препараты, нутритивный дисбаланс, хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте, генетически детерминированные нарушения обмена веществ и др.), каждый из

которых в отдельности редко приводит к стеатогепатиту, но может выступать в качестве отягощающего фактора ожирения [5].

Патогенез НАСГ до конца не изучен. Существующие модели его патогенеза – «теория двух толчков» и «теория множественных параллельных толчков» – объединяют известные факторы риска стеатогепатита. Наиболее изучено развитие стеатоза печени: при нарастании ожирения увеличивается поступление свободных жирных кислот (СЖК) на фоне снижения скорости β-окисления, активизируется синтез СЖК «*de novo*» в гепатоцитах, а также происходит снижение синтеза и/или секреции липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), что приводит к накоплению нейтрального жира в цитоплазме гепатоцитов с формированием жировой инфильтрации печени («первый толчок»). Механизм развития воспаления на фоне имеющегося стеатоза во многом остается неясным. Установлено, что ведущее значение имеет перекисное окисление СЖК с формированием оксидативного стресса («второй толчок»). Непосредственными факторами, запускающими воспаление, считаются нарушенные функции внутриклеточных структур, а именно, митохондрий. Факторами, вызывающими гибель гепатоцитов и развитие фиброза, выступает процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) и секреция цитокинов [2, 6]. В качестве одной из возможных причин оксидативного стресса и трансформации стеатогепатоза в стеатогепатит обсуждается качественное и количественное нарушение состава микрофлоры ЖКТ, в свою очередь, формирующее эндотоксемию и атерогенную дислипидемию [7–8].

Взаимосвязь НАСГ и дисбиоза кишечника была установлена при хирургическом лечении морбидного ожирения еще в 1980 г. Тяжелое поражение печени, в ряде случаев даже требовавшее трансплантации органа, часто осложняло операции наложения подвздошно-кишечного анастомоза. При этом практически полное восстановление структуры и функций печени наблюдалось при назначении в послеоперационном периоде антибактериального препарата метронидазола с широким спектром антимикробной активности [9].

Позднее в экспериментальном исследовании на мышах было показано, что у животных с избыточным бактериальным ростом в тонком кишечнике структурные изменения в печени были аналогичны НАСГ, а их формирование эффективно предотвращалось применением антибиотиков [10].

В клинических исследованиях показано, что НАСГ часто ассоциируется с дисбиотическими изменениями в тонком кишечнике в форме синдрома избыточного бактериального роста, что, тем не менее, не исключает связи дисбиоза с сахарным диабетом и нарушением толерантности к глюкозе, часто выявляемым у пациентов с НАСГ. В этой связи в комплекс гиполипидемической терапии больным НАЖБП рекомендуется включение препаратов, нормализующих состав кишечной микрофлоры, в том числе кишечных антисептиков, пре- и пробиотиков [11]. В то же время получены эпидемиологические доказательства существующей ассоциации НАЖБП с ожирением и синдромом хронического запора [8].

V.W. Wong и соавт. [12] в рандомизированном клиническом исследовании пациентов с гистологическим подтвержденной НАЖБП методом протонной магнитно-резонансной спектрометрии изучали внутрипеченочное содержание триглицеридов на фоне полугодового приема мульштаммового комплекса пробиотиков, содержащего лактобациллы и бифидобактерии. У лиц, получавших пробиотический комплекс, авторами было установлено уменьшение содержания триглицеридов в печени на 30% ($P = 0,034$) сравнительно с пациентами, не получавшими пробиотики ($P = 0,55$). Одновременно в исследовательской группе было зарегистрировано и более существенное снижение активности аспартатаминотрансферазы.

Влияние нарушения микробиоты ЖКТ на морфофункциональное состояние печени многообразно. Одним из механизмов такого воздействия является *эндотоксинообразование*. Предполагается, что с увеличением доли потенциально патогенных бактерий дисбаланс микрофлоры пищеварительного тракта приводит к увеличению эндотоксинообразования. Эндотоксины, проникая через слизистую оболочку кишечника, попадают с портальным кровотоком в печень, воздействуя на клетки Купфера, pit-клетки, клетки Ито, а также непосредственно на гепатоциты, приводя к дезорганизации их работы и потенцируя негативное действие других токсикантов [13–14].

Другой механизм развития НАЖБП ассоциирован с *нарушением холестеринового обмена* [7]. Микробиота кишечника играет исключительно важную роль в холестериновом обмене, участвуя в процессах поступления экзогенного холестерина и влияя на биотрансформацию производных холестерола, а также на энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот. При этом структурная основа холестерина – кольца циклопентанпергидрофенантрена – не может быть расщеплена до конечных продуктов – CO_2 и H_2O, соответственно, основное количество холестерола элиминируется из организма в виде желчных кислот. За сутки в печени синтезируется около 200–600 мг «первичных желчных кислот» – холевой и хенодезоксихолевой. При этом первая стадия их биосинтеза – образование 7-α-гидроксихолестерола является регуляторной, она происходит с участием катализирующего эту реакцию фермента 7-α-гидроксилазы и ингибируется конечным продуктом, то есть желчными кислотами. Холевая и хенодезоксихолевая кислоты далее подвергаются конъюгированию – присоединению ионизированных молекул глицина или таурина, что усиливает их детергентные свойства за счет роста амфифильности молекул. Образуются таурохолевая или таурохенодезоксихолевая, гликохолевая или гликохенодезоксихолевая кислоты.

Холестерин, желчные кислоты, фосфолипиды по желчным протокам попадают в двенадцатиперстную кишку, где происходит эмульгирование поступающих с пищей жиров. Продукты гидролиза липидов всасываются преимущественно в верхних отделах тонкого кишечника, а желчные кислоты – в подвздошной кишке. В естественных условиях действует процесс энтерогепатической циркуляции желчных кислот: около 90–95% желчных кислот возвращается в печень через воротную вену, а затем вновь секретируется в желчь и повторно используется для эмульгирования жиров, при этом каждая молекула желчных кислот проходит этот круг 6–8 раз в сутки.

Часть желчных кислот подвергается действию ферментов кишечной микрофлоры с отщеплением от их молекулы глицина и таурина, а также гидроксильной группы, при этом образуются «вторичные желчные кислоты»: из холевой – дезоксихолевая, из дезоксихолевой – литохолевая. В кишечнике человека выделено как минимум 8 штаммов бактерий, осуществляющих 7-α-дегидроксилирование первичных желчных кислот. В их числе облигатно анаэробные грамположительные палочки, относящиеся к типу *Lactobacilleae*, при этом аэробные бактерии этим свойством не обладают [15]. «Вторичные желчные кислоты» медленнее всасываются в кишечнике, поэтому большее их количество выделяется с фекалиями. В печени реабсорбированные дезоксихолевая и литохолевая кислоты вновь превращаются в холевую и дезоксихолевую и используются повторно в процессе пищеварения. Благодаря механизму энтерогепатической циркуляции суммарный пул желчных кислот остается постоянным, составляя 2–4 г.

При дисбиозе тонкого кишечника происходит усиленная деконъюгация связанных желчных кислот, образуются их токсичные соли. Они, в свою очередь, нарушают микроциркуляцию в стенке кишки, способствуя увеличению всасывания и поступления в печень желчных кислот (до 100%). Ингибирование фермента 7-α-гидроксилаза, необходимого для синтеза желчных кислот из холестерина, происходит по принципу обратной связи [16]. Таким образом, выключается естественный механизм фекальной экскреции желчных кислот, соответственно холестерин остается в плазме крови и/или в гепатоцитах, усугубляя дислипидемию, атеросклероз и/или стеатоз печени.

В то же время нарушенная энтерогепатическая циркуляция желчных кислот приводит к их дефициту в кишечнике: в тонком кишечнике нарушается процесс всасывания поступающих с пищей веществ из-за снижения активности внутрипросветных и пристеночных ферментов, то есть развивается синдром мальабсорбции. Он способствует дальнейшему нарушению состава кишечной микрофлоры с избыточным образованием органических кислот, этанола, повышением осмолярности и снижением pH кишечного химуса, обеспечивая избыточную деконъюгацию желчных кислот. В итоге, явления избыточного бактериального роста в тонком кишечнике прогрессируют, соответственно активизируются процессы брожения, гниения, замедляется моторика кишечника и билиарной системы, развивается дисфункция баугиниевой заслонки, образуется повышенное количество микробных эндотоксинов, которые по портальной системе попадают в печень, вызывая ее повреждение и запуская реакции системного воспаления [17–18]. Кроме того, в печень попадают гидрофобные желчные кислоты, являющиеся коканцерогенами, что активирует процессы апоптоза и некроза гепатоцитов. В толстой кишке на фоне дисбиоза (в том числе связанного с уменьшением поступления желчных кислот, обладающих бактерицидными свойствами) снижается синтез летучих жирных кислот, необходимых для водно-электролитного, кислотно-щелочного и энергетического баланса. Замыкается «порочный круг»: дисбиоз → дезорганизация энтерогепатической циркуляции желчных кислот → снижение синтеза желчных кислот → дисбиоз [19].

Кроме влияния на энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот, нарушенная кишечная микрофлора воздействует и на производные холестерола. В толстой кишке под действием микроорганизмов холестерин метаболизируется в копростанол, далее – в копростанон. В результате микробного брожения копростанона образуются ацетат и пропионат, которые достигают печени по портальной системе, оказывая влияние на синтез холестерина, при этом ацетат выступает в качестве стимулятора синтеза, а пропионат – ингибитора. Соответственно на фоне дисбиоза кишечника развивается нарушение соотношения ацетат/пируват, что может являться дополнительным фактором развития атерогенной дислипидемии [20–21].

Схематически это может быть представлено следующим образом (рис. 1).

Большое значение в поддержании нормального липидного обмена имеют *короткоцепочечные жирные кислоты,* являющиеся продуктами микробной ферментации углеводов, жиров и белков в кишечнике [21–22]. Короткоцепочечные жирные кислоты – монокарбоновые кислоты с длиной цепи до 8 атомов углерода. К ним относятся уксусная, пропионовая, изомасляная, масляная, изовалериановая, валериановая, изокапроновая и капроновая кислоты. Неразветвленные летучие жирные кислоты (ЛЖК) – уксусная, пропионовая и масляная – образуются при анаэробном брожении углеводов. В их присутствии тормозится развитие условно-патогенных штаммов, обладающих протеолитическим типом метаболизма, а следовательно, угнетаются гнилостные процессы со снижением образование аммиака, ароматических аминов, сульфидов, эндогенных канцерогенов [23], которые помимо местного воздействия на стенку кишечника оказывают и системные эффекты. Они касаются и печени, выступающей главным барьером между токсинами пищеварительного тракта и системным кровотоком.

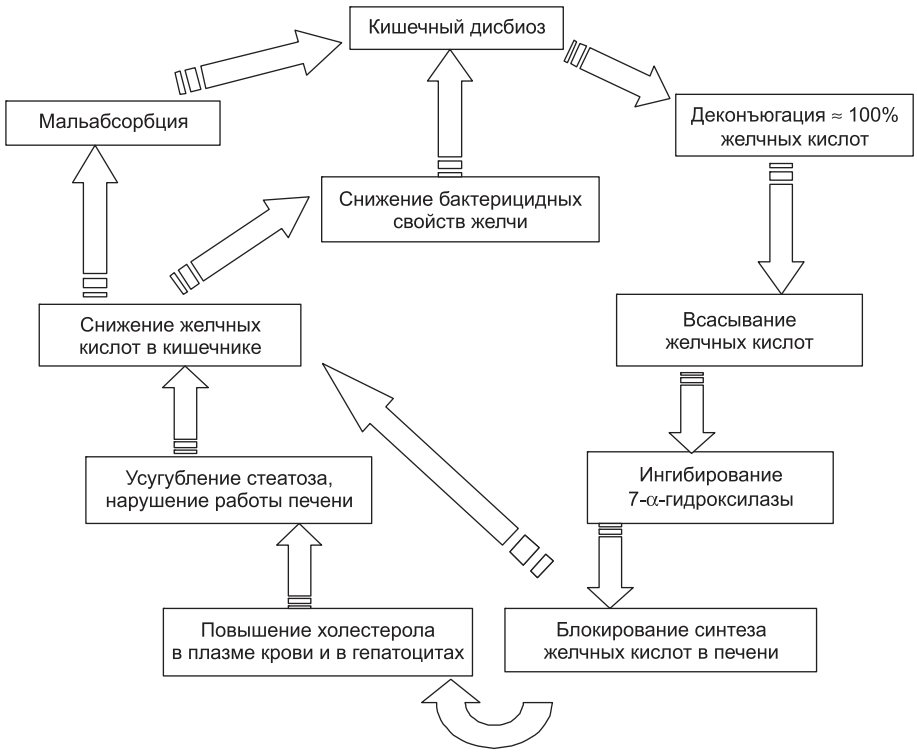

Рис. 1. Роль нарушения энтерогепатической циркуляции желчных кислот в холестериновом обмене

Механизм действия короткоцепочечных жирных кислот связан со снижением pH в просвете кишечника, при этом создаются неблагоприятные условия для патогенных микроорганизмов, таким образам обеспечивается колонизационная резистентность нормальной микрофлоры пищеварительного тракта [24].

В условиях, когда многочисленные механизмы, поддерживающие индигенную микрофлору кишечника, оказываются несостоятельными, создаются условия для *транслокации кишечных бактерий*. Микроорганизмы могут попадать в лимфатические узлы брыжейки, вызывая мезаденит, лимфаденит брюшной полости; при поступлении в кровь они могут приводить к циркуляции и накоплению токсинов, что, в свою очередь, способствует активации гуморальных иммунных реакций, а также перекрестной иммунологической реактивности. Указанный механизм, вероятно, лежит в основе артритов, миалгии, аллергических дерматозов и пищевой псевдоаллергии, сопровождающих дисбиотические явления [13–14].

Таким образом, механизмы влияния дисбиоза слизистых оболочек ЖКТ на печень можно представить следующим образом: эндотоксины микроорганизмов повреждают мембраны клеток, нарушают процессы ионного транспорта, индуцируют образование свободных радикалов. Последние играют ключевую роль в формировании стеатогепатита. В ответ на действие эндотоксинов вырабатываются провоспалительные цитокины и другие медиаторы воспаления, в том числе и оксид азота – главный патогенетический фактор эндотелиальной дисфункции. В результате высокой концентрации эндотоксинов бактерий и цитокинов, синтезированных клетками ретикулоэндотелиальной системы печени, происходят морфофункциональные изменения в органе. В частности, в гепатоцитах активируется синтез протеаз различной специфичности, при этом снижается объем желчи и количества продуцируемых и циркулирующих желчных кислот в кишечнике. Это, в свою очередь, создает благоприятные условия для размножения грамотрицательных микроорганизмов, усугубляет эндотоксемию, способствующую угнетению клеток ретикулоэндотелиальной системы и антиоксидантной защиты. Таким образом, формируется «порочный круг», схематично представленный на рис. 2.

Проблема взаимосвязи микробиоты ЖКТ и механизмов развития НАЖБП, вероятно, должна быть оценена и с точки зрения патомикробиоценозов, сопровождающих течение воспалительных и эрозивно-язвенных поражений эзофагогастродуоденальной зоны, в том числе и с наличием *H. pylori*-ассоциированных состояний [25–27].

При эндоскопической оценке верхних отделов пищеварительного тракта у пациентов со стеатозом и стеатогепатитом, верифицированных данными ультрасонографического исследования и функциональной активности печени, в 46,4–51,9% случаев обнаружены явления дистального эзофагита; в 10,1–23,5% – язвенной болезни двенадцатиперстной кишки; в 67,1–81,2% – дуоденита. При этом обращает на себя внимания высокая встречаемость *H. pylori* (63,5%) у больных с коморбидным течением НАЖБП и воспалительных заболеваний эзофагогастродуоденальной зоны [26–28]. В то же время при проведении бактериологического исследования кала

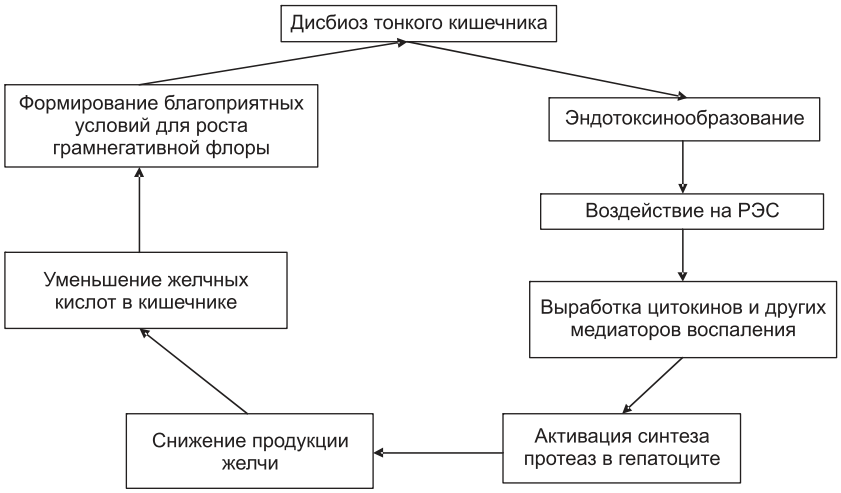

Рис. 2. Эндотоксинообусловленное влияние дисбиоза тонкого кишечника на морфофункциональное состояние печени

ни в одном случае качественные и количественные показатели кишечной микрофлоры не соответствовали параметрам нормальной микробиоты. У 42,9% больных со стеатогепатозом и у 50% больных НАСГ выявленные отклонения характеризовались снижением содержания кишечной палочки, лактобацилл и бифидобактерий без явлений избыточного бактериального роста патогенной и условно-патогенной флоры, тогда как одновременное снижение индигенной и повышение условно-патогенной флоры отмечено у 57,1% больных с НАСГ и у 33,3% с стеатогепатозом [26].

Заключение

Представленные материалы со всей очевидностью свидетельствуют, что микробиота ЖКТ играет исключительно важную роль в поддержании гомеостаза организма, в том числе обеспечивая оптимальный метаболизм липидов на уровне их всасывания и выведения через кишечную стенку и процессы эндотоксинообразования. Нарушения качественного и количественного состава микрофлоры пищеварительного тракта вызывают дестабилизацию обменных процессов, включая нарушение морфофункционального состояния печени.

Полученные данные заставляют переоценить роль изменения качественных и количественных характеристик кишечной микрофлоры в развитии НАЖБП и подтверждают мнение V.W. Wong и соавт. [12] о необходимости крупномасштабных исследований терапевтического потенциала пробиотиков для рациональной коррекции дисбиотических явлений в ЖКТ, в том числе, как предполагают Л.Б. Лазебник и Ю.В. Конев [29], их назначение должно осуществляться после персонифицированной диагностики микробиоты конкретного человека.

Литература/References

1. *Paschos P., Paletas K.* Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome // Hippokratia. – 2009. – V. 13 (1). – P. 9–19.

2. *Буеверов А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В.* Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность // Терапевт. архив. – 2007. – Т. 79, № 8. – С. 88–92.

Bueverov A.O., Bogomolov P.O., Maevskaja M.V. Patogeneticheskoe lechenie nealkogol'nogo steatogepatita: obosnovanie, jeffektivnost', bezopasnost' // Terapevt. arhiv. – 2007. – T. 79, № 8. – S. 88–92.

3. *Schwimmer J.B., Pardee P.E., Lavine J.E. et al.* Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease // Circulation. – 2008. – V. 118. – P. 277–283.

4. *Lewis J.R., Mohanty S.R.* Non-alcoholic Fatty Liver Disease: a review and update // Dig. Dis. Sci. – 2010. – V. 55. – P. 560–578.

5. *Буторова Л.И.* Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиология, патогенез, особенности клинических проявлений, принципы диагностики, современные возможности лечения: Пособие для врачей. – М.: Форте принт, 2012. – 52 с.

Butorova L.I. Nealkogol'naja zhirovaja bolezn' pecheni kak projavlenie metabolicheskogo sindroma: jepidemiologija, patogenez, osobennosti klinicheskih projavlenij, principy diagnostiki, sovremennye vozmozhnosti lechenija: Posobie dlja vrachej. – M.: Forte print, 2012. – 52 s.

6. *Подымова С.Д.* Эволюция представлений о неалкогольной жировой болезни печени // Эксперимент. и клинич. гастроэнтерол. – 2009. – № 4. – С. 4–12.

Podymova S.D. Jevoljucija predstavlenij o nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni // Jeksperiment. i klinich. gastrojenterol. – 2009. – № 4. – S. 4–12.

7. *Карнейро де Мура М.* Неалкогольный стеатогепатит // Клинич. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2001. – № 3. – С. 12–15.

Karnejro de Mura M. Nealkogol'nyj steatogepatit // Klinich. perspektivy gastrojenterol., gepatol. – 2001. – № 3. – S. 12–15.

8. *Маевская Е.А., Кучерявый Ю.А., Маев И.В.* Неалкогольная жировая болезнь печени и хронический запор: случайность или очевидная ассоциация в практике терапевта // Клинич. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2015. – № 1. – С. 27–36.

Maevskaja E.A., Kucherjavyj Ju.A., Maev I.V. Nealkogol'naja zhirovaja bolezn' pecheni i hronicheskij zapor: sluchajnost' ili ochevidnaja associacija v praktike terapevta // Klinich. perspektivy gastrojenterol., gepatol. – 2015. – № 1. – S. 27–36.

9. *Wigg A.J., Roberts-Thomson I.C., Dymock R.B.* The role small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor-alfa in a pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis // Gut. – 2001. – V. 48. – P. 206–211.

10. *Lichtman S.N., Keku J., Schwab J.H. et al.* Hepatic injury associated with small bowel bacterial overgrowth in rats is prevented by metronidazole and tetracycline // Gastroenterology. – 1991. – № 100. – P. 513–519.

11. *Звенигородская Л.А., Черкашова У.Ф., Нилова Т.В.* Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – № 24. – С. 22–31.

Zvenigorodskaja L.A., Cherkashova U.F., Nilova T.V. Gipolipidemicheskaja terapija u bol'nyh s nealkogol'noj zhirovoj bolezn'ju pecheni // Jeffektivnaja farmakoterapija. – 2012. – № 24. – S. 22–31.

12. *Wong V.W., Won G.L., Chim A.M. et al.* Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study // Ann. Hepatol. – 2013. – V. 12 (20). – P. 256–262.

13. *Schnabl B.* Linking intestinal homeostasis and liver disease // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2013 May. – V. 29 (3). – P. 264–270. Review.

14. *Fouts D.E., Torralba M., Nelson K.E. et al.* Bacterial translocation and changes in the intestinal microbiome in mouse models of liver disease // J. Hepatol. – 2012. – V. 56. – P. 1283–1292.

15. *Луценко М.Т.* Гепатоэнтеральная рециркуляция холестерина // Сибирский научный медицинский журнал. – 2006. – Т. 26, № 2. – С. 23–28.

Lucenko M.T. Gepatojenteral'naja recirkuljacija holesterina // Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal. – 2006. – T. 26, № 2. – S. 23–28.

16. *Петухов В.А., Магомедов М.С.* Липидный дистресс-синдром Савельева: 20 лет спустя // Поликлиника. – 2007. – № 2. – С. 90–94.

Petuhov V.A., Magomedov M.S. Lipidnyj distress-sindrom Savel'eva: 20 let spustja // Poliklinika. – 2007. – № 2. – S. 90–94.

17. *Егорова Е.Н., Калинкин М.Н., Мазур Е.С.* Системное воспаление в патогенезе хронической сердечной недостаточности // Верхневолжский мед. журн. – 2012. – Т. 10, № 1. – С. 16–19.

Egorova E.N., Kalinkin M.N., Mazur E.S. Sistemnoe vospalenie v patogeneze hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti // Verhnevolzhskij med. zhurn. – 2012. – T. 10, № 1. – S. 16–19.

18. *Conraads V.M., Jorens P.J., De Clerck L.S. et al.* Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure: a pilot trial // Europ. J. Heart. Fail. – 2004. – V. 6, № 4. – P. 483–491.

19. *Лазебник Л.Б., Ли И.А., Дроздов В.Н. и др.* Метаболизм липидов, микробиоценоз кишечника и эндотоксинемия у пожилых больных после гемиколэктомии // Клинич. геронтология. – 2011. – Том 17, № 1–2. – С. 8–13.

Lazebnik L.B., Li I.A., Drozdov V.N. i dr. Metabolizm lipidov, mikrobiocenoz kishechnika i jendotoksinemija u pozhilyh bol'nyh posle gemikoljektomii // Klinich. gerontologija. – 2011. – Tom 17, № 1–2. – S. 8–13.

20. *Звенигородская Л.А.* Органы пищеварения и атеросклероз. – М.: Медпрактика-М, 2011. – 312 с.

Zvenigorodskaja L.A. Organy pishhevarenija i ateroskleroz. – M.: Medpraktika-M, 2011. – 312 s.

21. *Ардатская М.Д.* Диагностическое значение содержания короткоцепочечных жирных кислот при синдроме раздраженного кишечника // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000. – Т. 10, № 3. – С. 36–41.

Ardatskaja M.D. Diagnosticheskoe znachenie soderzhanija korotkocepochechnyh zhirnyh kislot pri sindrome razdrazhennogo kishechnika // Ros. zhurn. gastrojenterol., gepatol., koloproktol. – 2000. – T. 10, № 3. – S. 36–41.

22. *Cherbut C., Aube A.C., Blottiere H.M. et al.* Effects of short-chain fatty acids on gastrointestinal motility // Scand. J. Gastroenterol. – 1997. – V. 32, Supp. 222. – P. 58–61.

23. *Rolfe R.D.* Interactions among microorganisms of the indigenous intestinal flora and their influence on the host // Rev. Infect. Dis. – 1984. – V. 6, Suppl. 1. – P. 73–79.

24. *Самсонова Н.Г., Звенигородская Л.А., Черкашова Е.А., Лазебник Л.Б.* Дисбиоз кишечника и атерогенная дислипидемия // Эксперимент. и клинич. гастроэнтерол. – 2010. – № 3. – С. 88–94.

Samsonova N.G., Zvenigorodskaja L.A., Cherkashova E.A., Lazebnik L.B. Disbioz kishechnika i aterogennaja dislipidemija // Jeksperiment. i klinich. gastrojenterol. – 2010. – № 3. – S. 88–94.

25. *Чернин В.В., Бондаренко В.М., Червинец В.М., Базлов С.Н.* Дисбактериоз мукозной микрофлоры эзофагогастродуоденальной зоны. – М.: МИА, 2011. – 144 с.

Chernin V.V., Bondarenko V.M., Chervinec V.M., Bazlov S.N. Disbakterioz mukoznoj mikroflory jezofagogastroduodenal'noj zony. – M.: MIA, 2011. – 144 s.

26. *Щелоченков С.В.* Коморбидная патология органов пищеварения и неалкогольная жировая болезнь печени // Эксперимент. и клинич. гастроэнтерол. Тезисы 14-го Съезда Научного общества гастроэнтерологов России. – 2014. – № 102 (2). – С. 82.

Shhelochenkov S.V. Komorbidnaja patologija organov pishhevarenija i nealkogol'naja zhirovaja bolezn' pecheni // Jeksperiment. i klinich. gastrojenterol. Tezisy 14-go Sezda Nauchnogo obshhestva gastrojenterologov Rossii. – 2014. – № 102 (2). – S. 82.

27. *Щелоченков С.В.* Неалкогольная жировая болезнь печени и патология органов пищеварения у женщин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Материалы III Международного форума кардиологов и терапевтов. – 2014. – № 13. – С. 135.

Shhelochenkov S.V. Nealkogol'naja zhirovaja bolezn' pecheni i patologija organov pishhevarenija u zhenshhin // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. Materialy III Mezhdunarodnogo foruma kardiologov i terapevtov. – 2014. – № 13. – S. 135.

28. *Щелоченков С.В.* Параметры липидного и углеводного метаболизма и функциональное состояние печени больных с разными формами неалкогольной жировой болезни печени // Молодежь и медицинская наука. Материалы II межвузовской научно-практической конференции молодых ученых. – Тверь, 2014. – С. 250.

Shhelochenkov S.V. Parametry lipidnogo i uglevodnogo metabolizma i funkcional'noe sostojanie pecheni bol'nyh s raznymi formami nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni // Molodezh' i medicinskaja nauka. Materialy II mezhvuzovskoj nauchno-prakticheskoj konferencii molodyh uchenyh. – Tver', 2014. – S. 250.

29. *Лазебник Л.Б., Конев Ю.В.* Новое понимание роли микробиоты в патогенезе метаболического синдрома // Consilium Medicum [Гастроэнтерология]. – 2014. – Т. 16, № 8. – С. 77–82.

Lazebnik L.B., Konev Ju.V. Novoe ponimanie roli mikrobioty v patogeneze metabolicheskogo sindroma // Consilium Medicum [Gastrojenterologija]. – 2014. – T. 16, № 8. – S. 77–82.

Джулай Галина Семеновна (контактное лицо) – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России. 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. 8-903-630-98-08; e-mail: djoulai@mail.ru.