

# ВЛИЯНИЕ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОМА НА ПРОГРЕССИЮ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Н.Н. Полищук, А.М. Камышный

Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

**Резюме.** В свете современных представлений, микробиом кишечника оказывает существенное влияние на функционирование организма в целом, в том числе иммунной системы, желудочно-кишечного тракта и печени. В данном обзоре отображены современные представления о влиянии кишечного микробиома на прогрессирование хронических вирусных гепатитов, обусловленных HCV- и HBV-инфекцией, а также особенности изменений микробиоценоза кишечника в зависимости от длительности хронического процесса в печени. Обозначено, что прогрессирование хронического гепатита до стадии цирроза печени сопровождается снижением количества *Bifidobacterium* и штаммов, продуцирующих молочную кислоту: *Lactobacillus*, *Pediococcus*, *Leuconostoc*, *Weissella* и избыточным ростом условно-патогенных видов *Enterococcaceae*, *Veillonellaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Candida* spp., *Clostridia* spp. Последние обуславливают поступление в кровотоки микробных патоген-ассоциированных молекулярных паттернов, в том числе различного рода токсинов, которые играют роль в прогрессировании иммуновоспалительных процессов в печени. При этом у пациентов с HBV и HCV-инфекцией в крови и печени значительно повышается количество CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, FOXP3<sup>+</sup> Treg клеток, оказывающих иммуносупрессивный эффект, а функция специфических CD8 лимфоцитов значительно снижена и недостаточна для нивелирования вируса. Микробный дисбаланс оказывает негативное действие на биосинтез желчных кислот и функционирование стеролибиома нашего организма вследствие изменения равновесия между *Bacteroides/Firmicutes*, разрастания патогенных и условно патогенных *Enterobacteriaceae*, *Veillonellaceae*, *Alcaligenaceae* и *Porphyromonadaceae*, *Clostridium* кластера XIVa, а также *Helicobacter* spp. и *Clostridium difficile*. Образование этими штаммами токсинов и различного рода канцерогенных метаболитов приводит к развитию воспалительных процессов в кишечнике, и, как следствие, к прогрессированию воспалительного процесса в печени. В свою очередь, снижение количества бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты способствует колонизации кишечника патогенными представителями *Gracilicutes* (*Salmonella*, *Shigella*, энтерогеморрагические *E. coli*) и *Firmicutes* (*Clostridia*), токсины которых оказывают прямое токсическое действие на печень. Рассматривается малоизученный вопрос возможного кофакторного влияния кишечных вирусов (ротавирусов, аденовирусов, полиовируса 1 типа, вирусов Коксаки, ECHO) и бактерий (*Shigella*, *Salmonella*, диареогенные *E. coli*, *C. jejuni*) на прогрессирование хронических гепатитов. В связи с вышеизложенным, необходимо проведение дальнейшего детального изучения влияния микробиома кишечника на прогрессию хронических гепатитов HBV/HCV этиологии с целью разработки комплексного подхода к терапии и снижению рисков развития неблагоприятных исходов у больных.

**Ключевые слова:** хронический гепатит, цирроз печени, иммунитет, микробиом кишечника, короткоцепочечные жирные кислоты, желчные кислоты, метаболизм.

---

**Адрес для переписки:**

Полищук Наталья Николаевна  
169035, Украина, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26,  
Запорожский государственный медицинский университет.  
Тел.: +380 994 63-60-78.  
E-mail: natalya-polishchuck@ya.ru

**Contacts:**

Nataliia N. Polishchuk  
69035, Ukraine, Zaporozhye, Mayakovsky pr., 26,  
Zaporozhye State Medical University.  
Phone: +380 994 63-60-78.  
E-mail: natalya-polishchuck@ya.ru

**Библиографическое описание:**

Полищук Н.Н., Камышный А.М. Влияние кишечного микробиома на прогрессию вирусных гепатитов // Инфекция и иммунитет. 2016. Т. 6, № 4. С. 325–334. doi: 10.15789/2220-7619-2016-4-325-334

**Citation:**

Polishchuk N.N., Kamyshny A.M. Effect by intestinal microbiom on the progression of viral hepatitis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2016, vol. 6, no. 4, pp. 325–334. doi: 10.15789/2220-7619-2016-4-325-334

**EFFECT BY INTESTINAL MICROBIOM ON THE PROGRESSION OF VIRAL HEPATITIS**

Polishchuk N.N., Kamyshny A.M.

Zaporozhye State Medical University, Zaporozhye, Ukraine

**Abstract.** According to the modern concepts an intestinal microbiome has a significant effect on the functioning of the whole body including the immune system, digestive tract and liver in particular. This review displays current understanding of the intestinal microbiome impacting on the progression of chronic viral hepatitis caused by HCV- and HBV-infection, as well as changes in bowel microbiocenosis features depending on the duration of chronic process in the liver. It is indicated that chronic hepatitis to cirrhosis progression is accompanied by Bifidobacterium and strains of lactic acid (*Lactobacillus*, *Pediococcus*, *Leuconostoc*, *Weissella*) number decreasing and overgrowth of opportunistic species such as *Enterococcaceae*, *Veillonellaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Candida* spp., *Clostridia* spp. This phenomena caused by PAMPs entry into the bloodstream including various types of toxins playing a role in liver immune inflammation processes progression. Thus patients with HBV and HCV infection are increased the number of CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> in the blood and liver significantly, FOXP3<sup>+</sup> Treg cell providing an immunosuppressive effect, and the function of specific CD8 lymphocytes is reduced and insufficient leveling virus significantly. Microbial imbalance has a negative effect on the biosynthesis of bile acids and sterolbiom functioning of our body as a result of changes in the balance between Bacteroides/Firmicutes, overgrowth of pathogenic and opportunistic *Enterobacteriaceae*, *Veillonellaceae*, *Alcaligenaceae* and *Porphyromonadaceae*, *Clostridium* cluster XIVa, *Helicobacter* spp. and *Clostridium difficile*. These toxins formation and various carcinogenic metabolites from these strains leads to the inflammation development in the intestines and as a consequence to the progression of the inflammatory process in the liver. In turn, the reduction in the bacteria number producing short-chain fatty acid contributes to intestinal colonization by pathogenic representatives *Gracilicutes* (*Salmonella*, *Shigella*, enterohaemorrhagic *E. coli*) and *Firmicutes* (*Clostridia*), the toxins having a direct toxic effect on the liver. It is examined a little-studied question about a possible cofactor effect of enteric viruses (rotavirus, adenovirus, poliovirus type 1, Coxsackie virus, ECHO) and bacteria (*Shigella*, *Salmonella*, diarrheagenic *E. coli*, *C. jejuni*) on the progression of chronic hepatitis. In view of the above, it is necessary to study in further detailed the influence of the intestinal microbiome on the progression of chronic hepatitis HBV/HCV etiology in order to develop a comprehensive approach to treatment and reduce the risk of adverse outcomes in patients.

**Key words:** chronic hepatitis, liver cirrhosis, immune system, intestinal microbiome, short chain fatty acids, bile acids, metabolism.

Хронические вирусные гепатиты (ХВГ) являются одной из важнейших медико-социальных и экономических проблем здравоохранения во всем мире. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и результатов статистических исследований, серологические маркеры имеющейся или перенесенной HBV-инфекции определяются примерно у 1/3 всего населения планеты, при этом 350–400 млн человек являются хроническими носителями поверхностного HBsAg. В мире инфицировано HCV порядка 150 млн человек, из которых 85% — хронические носители вируса гепатита С. Ежегодно от терминальных поражений печени или гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), обусловленных HBV, погибает 1 млн человек и более 350 тыс. человек умирают от осложнений, обусловленных HCV [26, 29]. В Украине заболеваемость вирусными гепатитами ежегодно неуклонно растет. По данным ВОЗ и Центра мониторинга и контроля за заболеваемостью МОЗ Украины, более 3% людей в Украине инфицированы гепатитом С и порядка 7% являются хроническими носителями вируса гепатита В [2, 3].

В свете современных представлений, микробиом кишечника оказывает существенное влияние на функционирование организма в целом,

пищеварительной системы и печени, в частности (табл.). Кроме участия в процессах метаболизма, микробиота имеет решающее значение в формировании иммунной системы и играет ключевую роль в развитии адаптивного иммунного ответа в слизистой оболочке кишечника [14]. Так, представители *Firmicutes* — лактобактерии и бифидобактерии — влияют на индукцию IgA, дифференцировку разных типов иммунных клеток (Th1, Th17, Foxp3<sup>+</sup> регуляторные Т клетки и др.), а также участвуют в реализации защиты организма от гепатотропных вирусов [19, 36, 37, 48, 62]. В частности, штаммы *Lactobacillus casei* Shirota обладают свойством смещать баланс (Th) от Th2 в сторону Th1, играющих роль в реакциях клеточного иммунитета и обеспечивающих противовирусный иммунитет. В свою очередь, *Lactobacillus rhamnosus* индуцируют субпопуляцию Th3, синтезирующих противовоспалительный IL-10, переключающий дифференцировку клеток с Th2 на Th1 [18, 47]. *Bifidobacterium adolescentis* с помощью интерферон-индуцируемых противовирусных эффекторов, способен ингибировать HBV путем угнетения экспрессии ДНК, HBsAg HBV, тем самым снижая уровень внеклеточного HBsAg и оказывая противовирусный эффект [40]. Колонизация кишечника грамотрицатель-

ными *Bacteroides fragilis* увеличивает количество Т-супрессоров и индуцирует продукцию противовоспалительных цитокинов Foxp3<sup>+</sup> Т-клетками в кишечнике [37, 44]. В свою очередь, печень, обладая уникальной анатомической архитектоникой, синтезирует огромное разнообразие белковых молекул (белки острой фазы — APPs), обладающих бактерицидными свойствами и принимающих участие в реакциях врожденного иммунитета. Так, продуцируемые печенью компоненты комплемента участвуют в активации системы комплемента как по классическому пути (C1R/c, C2, C4, C4bp), так и по альтернативному (C3, фактор В) и лектиновому пути (манноза-связывающий лектин — MBL, маннан-связывающие лектин-ассоциированные сериновые протеазы — MASP1-3, MAp19). С-реактивный белок (CRP), являясь сильным опсоном для многих бактерий, грибов и паразитов запускает классический путь комплемента, а также увеличивает экспрессию провоспалительных (IL-1, IL-6, IL-18, TNF $\alpha$ ) и противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-1R). Сывороточный амилоидный протеин (SAA), обладая свойствами опсоина для грамотрицательных бактерий, облегчает фагоцитоз таких микроорганизмов, как например *E. coli* и *P. aeruginosa*. Кроме того, гепатоциты

играют важную роль в метаболизме некоторых железосвязывающих белков (трансферрина, липокалина-2, гемопексина, гепсидина), оказывая, таким образом, ключевое бактерицидное влияние.

По данным литературы, практически у всех пациентов с хроническими вирусными гепатитами при обследовании обнаруживаются дисбиотические изменения в кишечнике [10, 24]. Нарушения микробного равновесия взаимосвязаны со степенью активности воспаления, морфологическими изменениями в печени, а также коррелируют с характером течения и стадией заболевания [4, 5, 44, 45, 55, 56]. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой и толстой кишке диагностируется у 94,6% больных хроническим гепатитом С (ХГС) и у 87,5% пациентов с хроническим гепатитом В (ХГВ) [9]. При этом, по данным Закирова (2002 г.), дисбиоз кишечника при ХГС в отличие от ХГВ характеризуется высокой частотой дефицита лактозопозитивных эшерихий (53,5 против 38%), бифидобактерий (36 против 23,8%) и молочнокислых стрептококков (21,6 против 11%), а также частой ассоциацией с дрожжеподобными грибами (33,5 против 14%). При ХГВ наиболее часто выявляются ассоциации с протеом (38 против 9%), клостридиями (33 против 12%) и другими

**ТАБЛИЦА. ИЗМЕНЕНИЕ СОСТАВА И ПРЕДПОЛАГАЕМАЯ РОЛЬ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОМА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ В И С**

Виды бактерий, количество которых снижается	Основные функции, выполняемые в кишечнике	Виды бактерий, количество которых увеличивается	Основные функции, выполняемые в кишечнике
<i>Bifidobacterium</i>	Участие в реакциях гуморального и клеточного иммунитета [38], защита от гепатотропных вирусов [59], противовоспалительный эффект [37], биосинтез желчных кислот [33, 34], антихолестеринемический эффект [7], продукция КЦЖК [1, 15, 41]	<i>Enterobacteriaceae</i> , в т.ч. <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , EHEC, ETEC	Образование патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (бактериальные токсины, компоненты клеточной стенки, ДНК), оказывающих повреждающее действие на гепатоциты и вызывающих развитие каскада воспалительных иммунопатологических, в т.ч. аутоиммунных, процессов в печени [11, 30, 38, 47]. Образование канцерогенных метаболитов, запускающих каскад фибро- и онкогенеза [39]. Продукция метаболитов, оказывающих токсическое влияние на нервную систему и организм в целом [49]
<i>Lactobacillus</i>	Участие в реакциях гуморального и клеточного иммунитета [38], защита от гепатотропных вирусов [59], дегидроксилирование желчных кислот [33]	<i>Veillonellaceae</i>	
<i>Bacteroides</i>	Дегидроксилирование желчных кислот [33, 56], продукция КЦЖК (бутирата), противовоспалительный эффект [45, 49]	<i>Porphyromonadaceae</i>	
<i>Clostridium cluster XIVa</i>	Дегидроксилирование желчных кислот [33], продукция КЦЖК [45]	<i>Alcaligenaceae</i>	
<i>Lachnospiraceae</i> ( <i>Coprococcus</i> , <i>Pseudobutyrvibrio</i> , <i>Roseburia</i> )	Продукция бутирата, противовоспалительный эффект [37, 45]	<i>Enterococcaceae</i>	
<i>Ruminococcaceae</i> ( <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> )		<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Candida</i> spp., <i>Helicobacter</i> spp., <i>Fusobacteria</i>	

условно патогенными бактериями (38% против 22%) [6]. Установлено, что прогрессирование хронического гепатита В до стадии цирроза печени (ЦП) сопровождается снижением количества *Bifidobacterium* (*Bifidobacterium catenulatum*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, *Bifidobacterium longum*) и штаммов, продуцирующих молочную кислоту: *Lactobacillus* (*Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus fermentus*), *Pediococcus*, *Leuconostoc*, *Weissella* [43, 59, 61, 63].

Несмотря на то, что печень не находится в непосредственном контакте с живыми микроорганизмами, населяющими желудочно-кишечный тракт, безоговорочным является тот факт, что любые нарушения микробиоценоза кишечника оказывают неизбежно отрицательное влияние на патофизиологическое и морфофункциональное состояние печени вследствие воздействия микробных патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (РАМРs) — эндотоксинов (липополисахаридов), бактериальных метаболитов, а также бактериальной ДНК и компонентов клеточной стенки [48]. Постоянное поступление РАМРs в кровоток вследствие избыточного роста условно-патогенных видов *Enterococcaceae*, *Veillonellaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Candida* spp., *Clostridia* spp. приводит к выделению провоспалительных цитокинов TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 клетками Купфера и повышенному образованию секреторных иммуноглобулинов [11, 12, 25, 38]. Связываясь с Toll-подобными-4 рецепторами на поверхности Купферовских и звездчатых клеток, РАМРs влияют на иммунные процессы в печени и играют важную роль в развитии воспаления и фиброза печени при хроническом ее поражении [32, 44, 64]. К сожалению, существующие у пациентов с вирусными гепатитами дисбиотические изменения и, связанные с ними, иммунные нарушения значительно усугубляют течение иммунных процессов в печени, способствуя хронизации как HCV-, так и HBV-инфекции. При этом, у пациентов с HBV-инфекцией, в крови и печени значительно повышается количество Th17, вырабатывающих IL-17 и IL-22 и, таким образом, обладающих потенциалом усугублять поражение печени. Прогрессирование инфекционного процесса сопровождается увеличением в периферической крови и печени HBV-специфических CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, Foxp3<sup>+</sup> Treg клеток, оказывающих иммуносупрессивный эффект и подавляющих продукцию HBV-опосредованного интерферона  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), а также пролиферацию аутологичных мононуклеарных клеток периферической крови. Необходимо отметить, что фундаментальную роль в элиминации вируса, а следовательно и в прогнозе HBV-инфекции играют HBV-специфические CD8 T-клетки. Их активация, а также активация

HBV-неспецифических врожденных иммунных клеток (макрофагов), приводит к увеличению продукции IFN $\gamma$  и фактора некроза опухоли (TNF $\alpha$ ), который, в свою очередь, нецитотоксически ингибирует репликацию HBV в инфицированных гепатоцитах и приводит к элиминации вируса. Возможно, механизм данного ингибирования связан с подавлением сборки прегеномных РНК-содержащих капсидов или ускорением их деградации, приводящей к предотвращению репликации HBV и протеасомозависимой деградации вируса. После завершения острой фазы HBV-инфекции, некоторые из HBV-специфических CD8 T-клеток дифференцируются в T-клетки памяти с увеличением экспрессии CD127, предотвращающих HBV-реинфекцию [20]. Но при хронической инфекции HBV-специфические CD8 T-лимфоциты функционально крайне истощены [22]. Кроме того, дисфункции T-лимфоцитов способствуют супрессорные клетки миелоидного происхождения CD11b<sup>+</sup> Gr-1<sup>+</sup> (MDSCs), присутствующие в печени у пациентов с хроническим гепатитом. Известно, что клетки Gr-1<sup>dim</sup> экспрессируют маркер миелоидных клеток CD11b и, как правило, представляют собой незрелые клетки (предшественники гранулоцитов, моноцитов, дендритных клеток), которые, образуясь в больших количествах под воздействием воспалительных факторов, подавляют T-клеточный ответ и за счет этого вносят вклад в патогенез основного заболевания [31].

При острой HCV-инфекции в крови определяется большое количество HCV-специфических CD4 T-клеток, обладающих более высокой иммунной активностью и синтезирующих IL-2, который имеет жизненно важное значение для CD4 и активации T-клеток CD8. Утрата способности лимфоцитами CD4 секретировать IL-2 в связи с прогрессированием СНС приводит к нарушению пролиферации и продукции IFN $\gamma$  клетками CD8. И хотя HCV-специфические CD8 лимфоциты продолжают обладать способностью размножаться, проявляют цитотоксичность и секретируют IFN $\gamma$ , их функциональная активность становится значительно сниженной и недостаточной для того, чтобы нивелировать вирус [57]. Изучая иммунные процессы в печени, Kared et al. в своих исследованиях показали, что у пациентов с острой HCV-инфекцией в крови содержится более высокое количество T-клеток, секретирующих IL-21, по сравнению с пациентами с хронической формой гепатита С. Такая повышенная продукция IL-21 способствует возрастанию количества HCV-специфических CD8 T-клеток и предотвращает их гал-9-индуцированный апоптоз *in vitro*. Кроме того, при острой форме гепатита HCV-специфические CD4 T-лимфоциты

способствуют созреванию CD8 Т-клеток памяти, предотвращающих повторное инфицирование HCV. В противоположность этому, при хронической форме гепатита С и развивающейся гепатокарциноме снижается количество CD4 лимфоцитов, секретирующих IL-21 и увеличивается количество CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, Foxp3<sup>+</sup> Treg клеток, которые в опытах *in vitro* могут непосредственно подавлять HCV-специфические CD8 Т-клетки [21, 33]. Таким образом, изменения количественного и качественного состава микробиома кишечника при HCV- и HBV-инфекциях являются одним из звеньев сложного патологического процесса, взаимосвязанного не только с изменениями иммунитета печени, но и нарушениями функционирования иммунной системы всего организма.

Известно, что ферменты, вырабатываемые облигатной микрофлорой принимают участие в биосинтезе желчных кислот, оказывая антихолестеринемический эффект. Под воздействием бифидобактерий и лактобацилл образуются вторичные желчные кислоты (дезоксихолевая и литохолевая), а также происходит трансформация холестерина в копростанол, который не подвергается абсорбции в кишечнике и выводится из организма с фекалиями [7, 41, 45, 53]. Желчные кислоты, функциональная активность которых реализуется через ядерные рецепторы (nuclear-farnesoid-X receptor, FXR), G-белок рецепторов плазматической мембраны макрофагов (GPCR, TGR5), являются гормоноподобными регуляторами собственного синтеза, энергетического баланса, транспорта, углеводного и липидного обмена. Таким образом, применяемый в настоящее время термин «стеролбиом» наиболее точно характеризует всю совокупность кишечной микробиоты, представляющей из себя мощный эндокринный орган, который способен продуцировать различные классы ферментов (гидроксистероиддегидрогеназы — HSDH и др.), участвующих в синтезе и метаболизме желчных кислот [41, 52, 53].

Известно, что образующаяся в ходе метаболизма дезоксихолевая кислота является самым мощным антибактериальным агентом, участвующим в регуляции состава кишечной микрофлоры. Следовательно, количественный состав пула желчных кислот — основной регулятор структуры микробиома, который является важным регулятором размера пула желчных кислот. Снижение пула желчных кислот приводит к увеличению количества микроорганизмов, обладающих провоспалительными эффектами и продуцирующими токсические метаболиты, которые, в свою очередь, способствуют уменьшению синтеза желчных кислот в результате воспаления [52, 60]. В результате постоянного воспаления и прогрессирования

цирроза печени подавляется синтез желчных кислот в печени, что формирует механизм обратной положительной связи.

Уменьшение количества поступающих в кишечник желчных кислот способствует изменению равновесия между *Bacteroides* и *Firmicutes*, разрастанию патогенных и условнопатогенных микроорганизмов, включая *Enterobacteriaceae*, *Veillonellaceae*, *Alcaligenaceae* и *Porphyromonadaceae*, а также снижению количества в толстой кишке представителей рода *Clostridium* кластера XIVa [34, 35, 52]. Последние включают в себя дегидроксилирующие микроорганизмы, например, *Clostridium sciendens*, участвующие в образовании вторичных желчных кислот — дезоксихолевой и литохолевой, и использующие желчные кислоты в качестве акцепторов электронов для увеличения синтеза АТФ и роста. Нарушение образования вторичных желчных кислот вследствие микробного дисбаланса приводит к стимуляции первичными желчными кислотами роста *Clostridium difficile* [53]. В свою очередь, воспаление в тонкой кишке, обусловленное *Clostridium difficile* приводит к микробной транслокации, одним из механизмов которой является ослабление антимикробной защиты клетками Панета в криптах тонкой кишки, и прогрессированию воспалительного заболевания печени вследствие массивного поступления PAMPs [52, 56].

Ферментация углеводов микроорганизмами (*Lactobacillales*, *Bifidobacteriales*, *Actinomycetales* и др.), населяющими толстую кишку, приводит к образованию короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), регулирующих клеточную пролиферацию и дифференцировку, липидный и углеводный обмен, оказывающих противомикробное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие [15, 42, 45]. Так, например, основными продуцентами бутирата, способствующего уменьшению концентрации провоспалительных цитокинов (IL-8, TNF $\alpha$ ), являются анаэробные бактерии видов *Eubacterium rectale*, *Eubacterium ramulus*, *Eubacterium hallii*, *Roseburia cecicola*, *Roseburia faecis*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Coprococcus*, а также фузобактерии и непатогенные виды клостридий кластера XIVa [15, 38, 46, 60]. При этом 45% бутиратпродуцирующих штаммов являются некультивируемыми. Бактерии видов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* являются основными продуцентами ацетата, *Veillonella*, *Propionibacterium*, *Arachnia*, *Anaerovibrio* (polar flagella) — пропионата [1, 16]. Обладая антимикробной активностью, КЦЖК служат важным фактором в поддержании баланса микробной экосистемы, препятствуя колонизации кишечника патогенными представителями *Gracilicutes* (*Salmonella*, *Shigella*, энтерогеморагические *E. coli*) и *Firmicutes* (*Clostridia*) [49].

Нарушение баланса КЦЖК вследствие избыточного бактериального роста при хронических гепатитах приводит к повышенному образованию кишечной микрофлорой таких канцерогенных метаболитов, как ацетальдегид (продуцируется *Bacteroides vulgatus*, *Eubacterium* spp., *Ruminococcus* spp., *Streptococcus hansenii*, *Bifidobacterium* spp., *Faecalibacterium prausnitzii*), сероводород и супероксидные радикалы (продуцируются *Enterococcus faecalis*, *Fusobacterium*, *Deltaproteobacteria*), аммиак. Последний производится уреазы-продуцирующими штаммами (*Helicobacter*, *Klebsiella*, *Proteus* и др.), обильно разрастающимися при повышении рН среды в кишечнике, и является прямым продуктом цикла метаболизма мочевины. Вследствие длительного воспалительного процесса в печени и нарушения барьерной функции печени, аммиак, поступая в кровь, оказывает токсическое влияние на нервную систему, а также усугубляет воспалительный процесс в печени [51].

Согласно последним данным, немаловажную роль в повышении риска злокачественной трансформации хронических вирусных гепатитов в ЦП и ГЦК играют представители рода *Helicobacter*, в частности *H. pylori* и внежелудочные — *H. hepaticus*, *H. billis*, *H. canis*, *H. cinaedi*, *H. rappini*, *H. pullorum* [8, 13, 27, 50].

Негативное влияние этих микроорганизмов подтверждается обнаружением их ДНК в биоптатах печени. Кофакторное взаимодействие как между представителями *Helicobacter*, так и между ними и представителями других родов микробиома кишечника, обуславливает прогрессирование хронических гепатитов [28, 30, 39]. Для *H. pylori* хронический воспалительный процесс в печени, по всей видимости, является предрасполагающим фактором для инфицирования слизистой желудка. При этом частота выявления этого микроорганизма в желудочном содержимом повышается с увеличением продолжительности течения ХВГ. Так, у больных с продолжительностью заболевания до 3 лет *H. pylori* обнаруживается в 68% случаев, а при продолжительности хронического процесса более 5 лет — в 92% [5, 6]. *H. pylori*, являясь мощным индуктором воспалительного процесса, усиливает каскад воспалительных реакций происходящих при вирусных гепатитах, приводя к более интенсивному поражению клеток печени [8, 39, 54]. Штаммы *H. pylori*, обладающие иммунодоминантным белком Саg А, кодируемым геном Саg А островка патогенности, способны активировать каскад реакций с участием митогенактивированного протеина (МАП-киназы). Таким образом, активация онкогенов при ХВГ может представлять собой решающий шаг в неоплазии, индуцированной *H. pylori* [8].

Внежелудочные виды *Helicobacter* также могут играть роль в трансформации ХГС в ЦП и ГЦК, участвуя в запуске аутоиммунных реакций и вырабатывая токсины, способные вызывать гепатоцеллюлярное повреждение. Антитела, образующиеся на поверхностные антигены *H. hepaticus* могут реагировать на собственные гепатоциты и клетки эпителия желчных канальцев. Выработка гранулирующего токсина *H. hepaticus* приводит к появлению цитоплазматических гранул в пораженных гепатоцитах. В свою очередь, синтез компонента cdtV — цитолетального расширяющего токсина — штаммами *H. hepaticus*, а также *H. billis*, *H. canis*, *H. cinaedi*, *H. pullorum*, и обладающего ДНКазной активностью, запускает каскад фибро- и онкогенеза, вследствие остановки клеточного цикла, аномального накопления актина в цитоскелете, прогрессирующего расширения клеток и их гибели [17, 39].

Следует упомянуть, что помимо бактерий в желудке и кишечнике обнаруживается около 200 различных видов РНК- и ДНК-содержащих вирусов, принадлежащих к 12 семействам. Большая часть из них не вызывает клинической симптоматики, однако значение их в норме и роль в патологических процессах, происходящих во всем организме, к кишечнику, и в печени, окончательно не выяснены. К сожалению, данных о влиянии смешанных вирусно-бактериальных инфекций на течение хронических гепатитов и их роль в развитии гепатоцеллюлярной карциномы и цирроза печени отсутствуют. Согласно результатам исследований Victorian Infectious Diseases Reference Laboratory (Австралия), присутствие у пациентов в кишечном содержимом возбудителей бактериальных кишечных инфекций сопровождается высокой частотой обнаружения аденовирусов и ротавирусов. Так, аденовирусы выявляются в 0,2% случаев в ассоциациях с энтеропатогенными эшерихиями (ЕРЕС), в 3,2% — с энтеротоксигенными эшерихиями (ЕТЕС), в 0,03% — с *Shigella*, в 0,26% — с *Salmonella*, в 0,5% — с *C. jejuni*; частота ассоциаций увеличивается при хронических вирусных гепатитах и гепатоцеллюлярной карциноме. Ротавирусы обнаруживаются в 3% случаев в ассоциациях с ЕРЕС и в 7,1% — с ЕТЕС. В опытах *in vitro* показано, что в присутствии некоторых энтеровирусов (полиовируса 1 типа, вируса Коксаки В3, вируса ЕСНО 6) может усиливаться инвазивность таких патогенных микроорганизмов, как шигеллы, ЕТЕС, ЕИЕС (энтероинвазивные эшерихии). Инвазивность *C. jejuni* значительно увеличивается в клетках Нер-2 в присутствии вирусов ЕСНО 7, Коксаки В3. Вероятно, вирусная репликация способствует появлению на клеточной мембране энтероцитов рецепторов, облегчающих адгезию

и инвазию бактерий [23]. Такие вирусно-бактериальные ассоциации при дисбиозах у больных с хроническими гепатитами могут иметь гораздо более серьезное влияние на течение заболевания и его клинический исход, чем монобактериальные инфекции.

Необходимо заметить, что обсуждаемые в литературе результаты исследований касаются только тех микроорганизмов, культивирование которых не вызывает затруднений в обычной лабораторной практике. Большинство данных получены либо с использованием водородных тестов, либо с помощью рутинных бактериологических методов исследований. Диапазон выделяемых при бактериологических исследованиях микроорганизмов достаточно узок и не может дать реального представления об участии всех представителей кишечного микробиома в прогрессировании хронических гепатитов и развитии ГЦК и ЦП.

Таким образом, качественный и количественный состав микрофлоры кишечника мо-

жет оказывать существенное влияние на течение хронических вирусных гепатитов, обусловленных HВV и HСV. Микробный дисбаланс, приводящий к интенсивному поступлению патоген-ассоциированных паттернов и микробных канцерогенов, оказывает отрицательное влияние на патофизиологические и иммунные процессы в печени. Нарушение образования желчных кислот и продукции короткоцепочечных жирных кислот усугубляет течение процесса и является одним из важных факторов, обуславливающих переход хронического гепатита в ЦП или ГЦК.

Полученные нами в ходе изучения литературы данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего и более детального изучения кофакторного влияния микробиома кишечника и HВV/HСV вирусов на гепатоциты с целью разработки комплексного подхода к терапии и снижению рисков развития неблагоприятных исходов у больных, страдающих хроническими формами гепатитов В и С.

## Список литературы/References

1. Ардатская М.Д. Масляная кислота и инулин в клинической практике. Теоретические аспекты и возможности применения. М.: Форте принт, 2014. 64 с. [Ardatskaya M.D. Maslyanaya kislota i inulin v klinicheskoi praktike. Teoreticheskie aspekty i vozmozhnosti primeneniya [Butyric acid and inulin in clinical practice. Theoretical aspects and applications]. *Moscow: Forte print, 2014. 64 p.*]
2. Гураль А.Л., Мариевский В.Ф., Сергеева Т.А., Шагинян В.Р. Современное состояние проблемы эпидемиологии гепатита С в Украине // Мир вирусных гепатитов. 2009. № 2. С. 27–28. [Gural A.L., Marievsky D.F., Sergeeva T.A., Shaginyan V.R. The present condition of problem of the epidemiology of hepatitis C in Ukraine. *Mir virusnykh gepatitov = World of Viral Hepatitis, 2009, no. 2, pp. 27–28. (In Russ.)*]
3. Домашенко О.М., Біломеря Т.А., Дараган Г.М., Філіппова Т.І., Ткаченко І.М. Про захворюваність на парентеральні гепатити в Донецькій області в 2014 році // Актуальна нефрологія. 2014. № 3 (4). С. 31–34. [Domashenko O.M., Bilomerya T.A., Daragan H.M., Filippova T.I., Tkachenko I.M. About parenteral hepatitis incidence in the Donetsk region in 2014. *Aktual'na nefrologiya = Actual Nephrology, 2014, vol. 3, no. 4, pp. 31–34.*]
4. Ершова И.Б. Особенности кишечного микробиоценоза при вирусных гепатитах и возможности его коррекции. Актуальная инфектология. 2014. № 2 (3). С. 7–11. [Yershova I.B. Features of intestinal microbiocenosis in viral hepatitis and possible correction. *Aktual'naya infektologiya = Actual Infectology, 2014, no. 2 (3), pp. 7–11. (In Russ.)*]
5. Закиров И.Г. Дисбактериоз кишечника при хронических вирусных гепатитах. Казань: ЗАО «Новое знание», 2002. 102 с. [Zakirov I.G. Disbakterioz kishhechnika pri khronicheskikh virusnykh gepatitakh [Intestinal dysbiosis in chronic viral hepatitis]. *Kazan: JSC "New knowledge", 2002. 102 p. (In Russ.)*]
6. Закиров И.Г. Микрoэкология толстого кишечника больных хроническим вирусным гепатитом // Казанский медицинский журнал. 2002. № 1. С. 38–40. [Zakirov I.G. Microecology colon of patients with chronic viral hepatitis. *Kazanskii meditsinskii zhurnal = Kazan Medical Journal, 2002, no. 1, pp. 38–40. (In Russ.)*]
7. Ильченко А.А. Желчные кислоты в норме и при патологии // Здоров'я України. 2011. № 9. С. 22–24. [Ilchenko A.A. Bile acids in health and disease. *Zdorov'ya Ukraini = Health Protection of Ukraine, 2011, no. 9, pp. 22–24. (In Russ.)*]
8. Кляритская И.Л., Кривой В.В., Матрау С. Значение бактерий рода *Helicobacter pylori* у пациентов с хронической вирусной патологией печени // Крымский терапевтический журнал. 2014. № 1. С. 162–171. [Klyaritskaya I.L., Krivy V.V., Matrau S. The role of *Helicobacter pylori* in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis associate with HCV. *Krims'kii terapevtichnii zhurnal = Crimean Therapeutic Journal, 2014, no. 1, pp. 162–171. (In Russ.)*]
9. Князькина О.В. Микрофлора кишечника у больных вирусными гепатитами // Информационный архив. 2010. Т. 4, № 2. С. 130–131. [Knyazkina O.V. Intestinal microflora in patients with viral hepatitis. *Informatsionnyi arkhiv = Information Archive, 2010, vol. 4, no. 2, pp. 130–131. (In Russ.)*]
10. Порохницький В.Г., Топольницький В.С. Вірусні гепатити. Київ: Книга плюс, 2010. 425 р. [Porohnitsky V.G., Topolnitsky V.S. Virusni gepatiti [Viral hepatitis]. *Kiev: Book Plus, 2010. 425 p.*]
11. Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Тетерина Л.А. Дисбиоз кишечника и хронические заболевания печени // Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2010. № 2. С. 61–65. [Radchenko V.G., Seliverstov P.V., Teterina L.A. Intestinal dysbiosis and chronic liver disease. *Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti = St. Petersburg Medical Statements, 2010, no. 2, pp. 61–65. (In Russ.)*]

12. Соловьева Н.В. Механизмы нарушений функций печени и микробиоценоза толстой кишки при хронических вирусных гепатитах В и С и их пробиотическая коррекция // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. 2014. Т. 1, № 8. С. 52–58. [Solovieva N.V. Mechanisms of violations of liver functions and colon microbiocenosis in chronic viral hepatitis B and C and their probiotic correction. *Uchenye zapiski Petrozavodskogo gosudarstvennogo universiteta = Scientific Notes of Petrozavodsk State University*, 2014, vol. 1, no. 8, pp. 52–58. (In Russ.)]
13. Ткач С.М., Левченко А.Р., Онищук Л.О. Инфекция *Helicobacter pylori* і позашлункові захворювання. Сучасна гастроентерологія. 2015. № 6 (86). С. 89–95. [Weaver S., Levchenko A.R., Onischuk L.A. *Helicobacter pylori* infection and out gastric disease. *Suchasna gastroenterologiya = Current Gastroenterology*, 2015, no. 6 (86), pp. 89–95.]
14. Шейбак В.М. Микробиом кишечника человека и его влияние на метаболизм // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015. № 2. С. 37–43. [Sheibak V.M. Human intestinal microbiom and its effect on the metabolism. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Grodno State Medical University*, 2015, no. 2, pp. 37–43. (In Russ.)]
15. Abbeele P., Belzer C., Goossens M., Kleerebezem M., Vos W., Thas O., Weirtd R., Kerckhof F., Wiele T. Butyrate-producing *Clostridium* cluster XIVa species specifically colonize mucins in an in vitro gut model. *ISME J.*, 2013, vol. 7, no. 5, pp. 949–961. doi: 10.1038/ismej.2012.158
16. Andoh A., Bamba T., Sasaki M. Physiological and anti-inflammatory roles of dietary fiber and butyrate in intestinal functions. *J. Parent. Enteral. Nutr.*, 1999, vol. 23, pp. 70–73.
17. Avenaud P., Castoviejo M., Claret S., Mégraud F., Ménard A. Expression and activity of the cytolethal distending toxin of *Helicobacter hepaticus*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004, vol. 318, no. 3, pp. 739–745.
18. Belkaid Y., Hand T. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*, 2014, vol. 157, no. 1, pp. 121–141. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.011
19. Belkaid Y., Naik S. Compartmentalized and systemic control of tissue immunity by commensals. *Nat. Immunol.*, 2013, vol. 14, no. 7, pp. 646–653. doi:10.1038/ni.2604
20. Boettler T., Panther E., Bengsch B., Nazarova N., Spangenberg H.C., Blum H.E., Thimme R. Expression of the interleukin-7 receptor alpha chain (CD127) on virus-specific CD8<sup>+</sup> T cells identifies functionally and phenotypically defined memory T cells during acute resolving hepatitis B virus infection. *J. Virol.*, 2006, vol. 80, no. 7, pp. 3532–3540. doi: 10.1128/JVI.80.7.3532-3540.2006
21. Boettler T., Spangenberg H.C., Neumann-Haefelin C., Panther E., Urbani S., Ferrari C., Blum H.E., Weizsacker F., Timme R. T cells with a CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory phenotype suppress in vitro proliferation of virus-specific CD8<sup>+</sup> T cells during chronic hepatitis C virus infection. *J. Virol.*, 2005, vol. 79, no. 12, pp. 7860–7867. doi: 10.1128/JVI.79.12.7860-7867.2005
22. Boni C., Fisticaro P., Valdatta C., Amadei B., Di Vincenzo P., Giuberti T., Laccabue D., Zerbin A., Cavalli A., Missale G., Bertoletti A., Ferrari C. Characterization of hepatitis B virus (HBV)-specific T-cell dysfunction in chronic HBV infection. *J. Virol.*, 2007, vol. 81, no. 8, pp. 4215–4225. doi: 10.1128/JVI.02844-06
23. Brogden K.A., Guthmiller J.M. Polymicrobial diseases. mixed infections of intestinal viruses and bacteria in humans. Ed. J.A. Marshall. *Washington (DC): ASM Press; 2002. 427 p.*
24. Chen Y., Yang F., Lu H., Wang B., Chen Y., Lei D., Wang Y., Zhu B., Li L. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology*, 2011, vol. 54, no. 2, pp. 562–572. doi: 10.1002/hep.24423
25. Chou H.H., Chien W.H., Wu L.L., Cheng C.H., Chung C.H., Horng J.H., Ni Y.H., Tseng H.T., Wu D., Lu X.I., Wang H.Y., Chen P.J., Chen D.S. Age-related immune clearance of hepatitis B virus infection requires the establishment of gut microbiota. *PNAS*, 2015, vol. 112, no. 7, pp. 2175–2180. doi: 10.1073/pnas.1424775112
26. Cowie B.C., Carville K.S., MacLachlan J.H. Mortality due to viral hepatitis in the Global Burden of Disease Study 2010: new evidence of an urgent global public health priority demanding action. *Antivir. Ther.*, 2013, vol. 18, no. 8, pp. 953–954. doi: 10.3851/IMP2654
27. El-Masry S., El-Shahat M., Badra G., Aboel-Nour M., Lotfy M. *Helicobacter pylori* and hepatitis C virus coinfection in egyptian patients. *J. Glob. Infect. Dis.*, 2010, vol. 2, no. 1, pp. 4–9. doi: 10.4103/0974-777X.59244
28. Esmat G., El-Bendary M., Zakarya S., Ela M., Zalata K. Role of *Helicobacter pylori* in patients with HCV-related chronic hepatitis and cirrhosis with or without hepatocellular carcinoma: possible association with disease progression. *J. Viral Hepat.*, 2012, vol. 19, no. 7, pp. 473–479. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01567.x
29. European Association for the Study of the Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J. Hepatol.*, 2012, vol. 57, no. 1, pp. 167–185. doi: 10.1016/j.hep.2012.02.010
30. Fagoonee S., Pellicano R., Rizzetto M., Ponzetto A. The journey from hepatitis to hepatocellular carcinoma. Bridging role of *Helicobacter* species. *Panminerva Med.*, 2001, vol. 43, no. 4, pp. 279–282.
31. Fisticaro P., Valdatta C., Massari M., Loggi E., Ravanetti L., Urbani S., Giuberti T., Cavalli A., Vandelli C., Andreone P., Missale G., Ferrari C. Combined blockade of programmed death-1 and activation of CD137 increase responses of human liver T cells against HBV, but not HCV. *Gastroenterology*, 2012, vol. 143, no. 6, pp. 1576–1585. doi: 10.1053/j.gastro.2012.08.041
32. Haque T.R., Barritt IV A.S. Intestinal microbiota in liver disease. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2016, vol. 30, no. 1, pp. 133–142. doi: 10.1016/j.bpg.2016.02.004
33. Hu C.E., Gan J., Zhang R.D., Cheng Y.R., Huang G.J. Up-regulated myeloid-derived suppressor cell contributes to hepatocellular carcinoma development by impairing dendritic cell function. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2011, vol. 46, no. 2, pp. 156–164. doi: 10.3109/00365521.2010.516450
34. Kakiyama G., Hylemon P.B., Zhou H., Pandak W.M., Heuman D.M., Kang D.J., Takei H., Nittono H., Ridlon J.M., Fuchs M., Gurley E.C., Wang Y., Liu R., Sanyal A.J., Gillevet P.M., Bajaj J.S. Colonic inflammation and secondary bile acids in alcoholic cirrhosis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2014, vol. 306, no. 11, pp. 929–937. doi: 10.1152/ajpgi.00315.2013



35. Kakiyama G., Pandak W.M., Gillevet P.M., Hylemon P.B., Heuman D.M., Daita K., Takei H., Muto A., Nittono H., Ridlon J.M., White M.B., Noble N.A., Monteith P., Fuchs M., Thacker L.R., Sikaroodi M., Bajaj J.S. Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis. *J. Hepatol.*, 2013, vol. 58, no. 5, pp. 949–955. doi: 10.1016/j.jhep.2013.01.003
36. Kamada N., Seo S.U., Chen G.Y., Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2013, vol. 13, no. 5, pp. 321–335. doi: 10.1038/nri3430
37. Kosiewicz M.M., Zirnheld A.L., Alard P. Gut microbiota, immunity, and disease: a complex relationship. *Front. Microbiol.*, 2011, vol. 2, article 180, pp. 1–11. doi: 10.3389/fmicb.2011.00180
38. Kostic A.D., Xavier R.J., Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology*, 2014, vol. 146, no. 6, pp. 1489–1499. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.009
39. Krüttgen A., Horz H.P., Weber-Heynemann J., Vucur M., Trautwein C., Haase G., Luedde T., Roderburg C. Study on the association of helicobacter species with viral hepatitis-induced hepatocellular carcinoma. *Gut Microbes.*, 2012, vol. 3, no. 3, pp. 228–233. doi: 10.4161/gmic.19922
40. Lee K., Kang J.Y., Shin H.S., Park I.H., Ha N.J. Antiviral activity of Bifidobacterium adolescentis SPM0212 against Hepatitis B virus. *Arch. Pharm. Res.*, 2013, vol. 36, no. 12, pp. 1525–1532. doi: 10.1007/s12272-013-0141-3
41. Li G., Guo G.L. Farnesoid X receptor, the bile acid sensing nuclear receptor, in liver regeneration. *Acta Pharm. Sin. B*, 2015, vol. 5, no. 2, pp. 93–98. doi: 10.1016/j.apsb.2015.01.005
42. Livesey G., Elia M. Short-chain fatty acids as an energy source in the colon: metabolism and clinical implications. Physiological and clinical aspects of short-chain fatty acids. Ed. Cummings J.Y., Rombeau J.L., Sakata T. *Cambridge University Press*, 2004, pp. 427–482.
43. Lu H., Wu Z., Xu W., Yang J., Chen Y., Li L. Intestinal microbiota was assessed in cirrhotic patients with hepatitis b virus infection: intestinal microbiota of HBV cirrhotic patients. *Microb. Ecol.*, vol. 61, no. 3, pp. 693–703. doi: 10.1007/s00248-010-9801-8
44. Mazmanian S.K., Round J.L., Kasper D.L. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature*, 2008, no. 453, pp. 620–625. doi: 10.1038/nature07008
45. Minemura M., Shimizu Y. Gut microbiota and liver diseases. *World J. Gastroenterol.*, 2015, vol. 21, no. 6, pp. 1691–1702. doi: 10.3748/wjg.v21.i6.1691
46. Miquel S., Martín R., Rossi O., Bermúdez-Humarán L.G., Chatel J.M., Sokol H., Thomas M., Wells J.M., Langella P. Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health. *Curr. Opin. Microbiol.*, vol. 16, no. 3, pp. 255–261. doi: 10.1016/j.mib.2013.06.003
47. Mirpuri J., Sotnikov I., Myers L., Denning T.L., Yarovinsky F., Parkos C.A., Denning P.W., Louis N.A. Lactobacillus rhamnosus (LGG) regulates IL-10 signaling in the developing murine colon through upregulation of the IL-10R2 receptor subunit. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 12, e. 51955. doi: 10.1371/journal.pone.0051955
48. Molloy M.J., Bouladoux N., Belkaid Y. Intestinal microbiota: shaping local and systemic immune responses. *Semin. Immunol.*, 2012, vol. 24, no. 1, pp. 58–66. doi: 10.1016/j.smim.2011.11.008
49. Neish A.S. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*, 2009, vol. 136, no. 1, pp. 65–80. doi: 10.1053/j.gastro.2008.10.080
50. Pellicano R., Ménard A., Rizzetto M., Mégraud F. Helicobacter species and liver diseases: association or causation? *Lancet Infect. Dis.*, 2008, vol. 8, no. 4, pp. 254–260. doi: 10.1016/S1473-3099(08)70066-5
51. Rai R., Saraswat V.A., Dhiman R.D. Gut microbiota: its role in hepatic encephalopathy. *J. Clin. Exp. Hepatol.*, 2015, vol. 5, no. 1, pp. 29–36. doi: 10.1016/j.jceh.2014.12.003
52. Ridlon J.M., Alves J.M., Hylemon P.B., Bajaj J.S. Cirrhosis, bile acids and gut microbiota. Unraveling a complex relationship. *Gut Microbes*, 2013, vol. 4, no. 5, pp. 382–387. doi: 10.4161/gmic.25723
53. Ridlon J.M., Bajaj J.S. The human gut sterolbiome: bile acid-microbiome endocrine aspects and therapeutics. *Acta Pharm. Sin. B*, 2015, vol. 5, no. 2, pp. 99–105. doi: 10.1016/j.apsb.2015.01.006
54. Rocha M., Avenaud P., Ménard A., Le Bail B., Balabaud C., Bioulac-Sage P., De Magalhães Queiroz D.M., Mégraud F. Association of Helicobacter species with hepatitis C cirrhosis with or without hepatocellular carcinoma. *Gut*, 2005, vol. 54, no. 3, pp. 396–401.
55. Roderburg C., Luedde T. The role of the gut microbiome in the development and progression of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gut Microbes*, 2014, vol. 5, no. 4, pp. 441–445. doi: 10.4161/gmic.29599
56. Schnabl B. Linking intestinal homeostasis and liver disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2013, vol. 29, no. 3, pp. 264–270. doi: 10.1097/MOG.0b013e32835ff948
57. Semmo N., Day C.L., Ward S.M., Lucas M., Harcourt G., Loughry A., Klenerman P. Preferential loss of IL-2-secreting CD4<sup>+</sup> T helper cells in chronic HCV infection. *Hepatology*, 2005, vol. 41, no. 5, pp. 1019–1028. doi: 10.1002/hep.20669
58. Shuai Z., Leung M., He X., Zhang W., Yang G., Leung P., Gershwin M. Adaptive immunity in the liver. *Cell. Mol. Immunol.*, 2016, vol. 13, no. 3, pp. 354–368. doi: 10.1038/cmi.2016.4
59. Wei X., Yan X., Zou D., Yang Z., Wang X., Liu W., Wang S., Li X., Han J., Huang L., Yuan J. Abnormal fecal microbiota community and functions in patients with hepatitis B liver cirrhosis as revealed by a metagenomic approach. *BMC Gastroenterol.*, 2013, vol. 175, no. 13, pp. 175–185. doi: 10.1186/1471-230X-13-175
60. Wells J.E., Hylemon P.B. Identification and characterization of a bile acid 7 $\alpha$ -dehydroxylation operon in Clostridium sp. strain TO-931, a highly active 7 $\alpha$ -dehydroxylating strain isolated from human feces. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2000, vol. 66, no. 3, pp. 1107–1113.
61. Wu Z.W., Lu H.F., Wu J., Zuo J., Chen P., Sheng J.F., Zheng S.S., Li L.J. Assessment of the fecal lactobacilli population in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis and hepatitis B cirrhosis treated with liver transplant. *Microb. Ecol.* 2012, vol. 63, no. 4, pp. 929–937. doi: 10.1007/s00248-011-9945-1

62. Xu D., Huang Y., Wang J. Gut microbiota modulate the immune effect against hepatitis B virus infection. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2015, vol. 34, no. 11, pp. 2139–2147. doi: 10.1007/s10096-015-2464-0
63. Xu M., Wang B, Fu Y., Chen Y., Yang F., Lu H., Chen Y., Xu J., Li L. Changes of fecal Bifidobacterium species in adult patients with hepatitis B virus-induced chronic liver disease. *Microb. Ecol.*, 2012, vol. 63, no. 2, pp. 304–313. doi: 10.1007/s00248-011-9925-5
64. Zhou Z., Xu M.J., Gao B. Hepatocytes: a key cell type for innate immunity. *Cell. Mol. Immunol.*, 2016, vol. 13, no. 3, pp. 301–315. doi: 10.1038/cmi.2015.97

---

**Авторы:**

**Полищук Н.Н.**, к.м.н., старший преподаватель кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Запорожского государственного медицинского университета, г. Запорожье, Украина;

**Камышный А.М.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии Запорожского государственного медицинского университета, г. Запорожье, Украина.

**Authors:**

**Polishchuk N.N.**, PhD (Medicine), Senior Lecturer, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Head of Bacteriological Research Laboratory, Zaporozhye State Medical University, Zaporozhye, Ukraine;

**Kamyshny A.M.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of Department of Microbiology, Virology and Immunology, Head of Molecular Genetics Laboratory, Zaporozhye State Medical University, Zaporozhye, Ukraine.

---

Поступила в редакцию 08.07.2016  
Отправлена на доработку 05.10.2016  
Принята к печати 13.10.2016

---

Received 08.07.2016  
Revision received 05.10.2016  
Accepted 13.10.2016