

# Комплексная терапия при атерогенной дислипидемии и неалкогольной жировой болезни печени

**Е.А.Черкашова, Л.А.Звенигородская, Н.Г.Самсонова, Т.В.Нилова, С.Ю.Сильвестрова, С.Г.Хомерики**  
**Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва**

**Резюме.** Одним из основных компонентов метаболического синдрома является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). В настоящее время НАЖБП признана одним из основных факторов сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку синтез холестерина (ХС) осуществляется главным образом в печени. В связи с этим подбор гиполипидемической терапии, обладающей известным гепатотоксическим действием, является сложной задачей. В патогенезе НАЖБП немаловажную роль играет нарушение микрофлоры толстой кишки и как следствие – повышение содержания продуктов жизнедеятельности микроорганизмов (короткоцепочечные жирные кислоты, эндотоксин, оксид азота), что необходимо также учитывать в лечении атерогенной дислипидемии. У больных с НАЖБП и атерогенной дислипидемией назначение комбинированной терапии статином и пробиотиком является более эффективным в снижении уровня ХС и продуктов метаболизма кишечной микрофлоры по сравнению с монотерапией.

**Ключевые слова:** атерогенная дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени, гиполипидемическая терапия, дисбиоз, пробиотики.

## Expediency of using probiotics in the treatment of atherogenic dyslipidemia

**E.A.Cherkashova, L.A.Zvenigorodskaya, N.G.Samsonova, T.V.Nilova, S.Yu.Silvestrova, S.G.Khomeriki**  
**Central Research Institute of Gerontology, Moscow**

**Summary.** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the major components of the metabolic syndrome. NAFLD is now recognized as one of the major cardiovascular risk factors since cholesterol synthesis takes place in the liver. In this connection, to choose hypolipidemic therapy that has well-known hepatotoxic effects is an intricate problem. Of great importance in the pathogenesis of NAFLD is the impaired colonic microflora and hence elevated levels of microbial waste products (short-chain fatty acids, endotoxin, nitric oxide), which should be also kept in mind when treating atherogenic dyslipidemia. Statin + probiotic combination therapy used in patients with NAFLD and atherogenic dyslipidemia is more effective than monotherapy in reducing the levels of cholesterol and intestinal microflora metabolism products.

**Key words:** atherogenic dyslipidemia, non-alcoholic fatty liver disease, hypolipidemic therapy, dysbiosis, probiotics.

### Сведения об авторах

**Черкашова Елизавета Андреевна** – мл. науч. сотр. отд. по изучению метаболического синдрома. E-mail: cherry-liza@mail.ru, gastroenter@rambler.ru

**Звенигородская Лариса Арсентьевна** – д-р мед. наук, проф., зав. отд. по изучению метаболического синдрома

**Самсонова Наталья Геннадьевна** – ст. науч. сотр. отд. по изучению метаболического синдрома

**Нилова Тамара Васильевна** – канд. мед. наук, сотр. лаб. ЦНИИГ

**Сильвестрова Светлана Юрьевна** – канд. мед. наук, сотр. лаб. ЦНИИГ

**Хомерики Сергей Германович** – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием патоморфологии

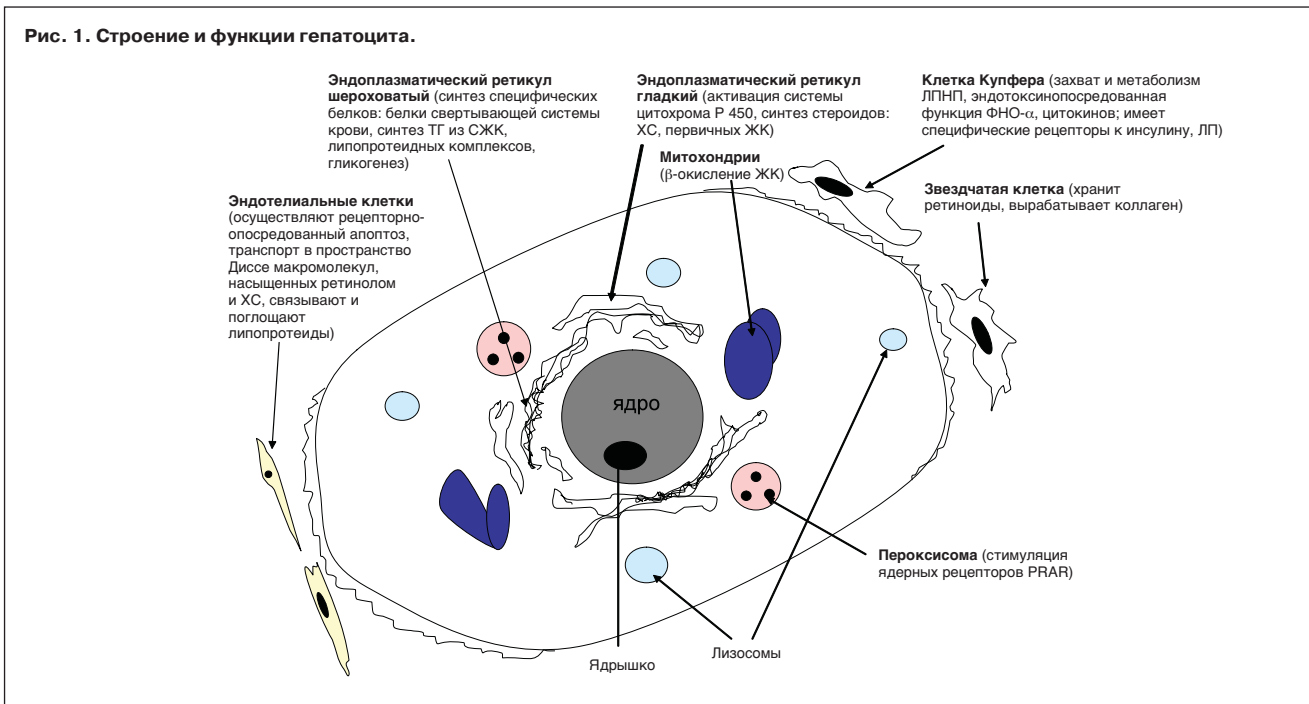
### Введение

Исследования последних лет, основанные на современных достижениях клинической медицины, доказали, что неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) играет важную роль в формировании факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Связано это с тем, что синтез холестерина (ХС) осуществляется главным образом в печени. С одной стороны, нарушение функционального состояния печени является одним из наиболее важных факторов развития дислипопротеинемии (ДЛП), так как изменения липидного метаболизма начинаются на уровне гепатоцита, с другой стороны – печень является органом-мишенью при атерогенной дислипидемии (рис. 1). Поэтому возникают сложности в

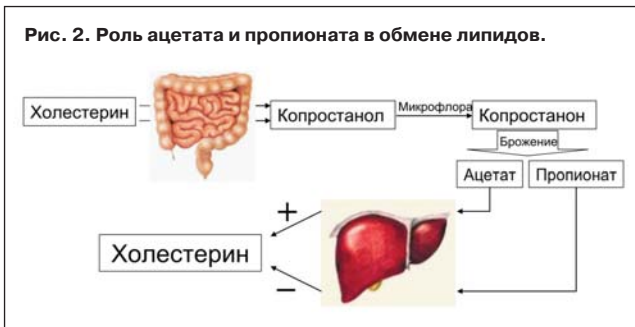
назначении гиполипидемических препаратов, в частности статинов, которые сами по себе обладают известным гепатотоксическим эффектом, и увеличение их дозы может привести к развитию лекарственного гепатита на фоне НАЖБП. В случаях нераспознанного стеатогепатита побочное действие лекарственных препаратов может быть связано с нарушением метаболизма препарата в печени.

В последнее время была доказана патогенетическая связь состояния кишечного биоценоза не только с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но и с такими заболеваниями, как атеросклероз и артериальная гипертензия, мочекаменная болезнь и пиелонефрит, желчнокаменная болезнь и гепатиты, бронхиальная астма и экзема [1–8]. Наибо-

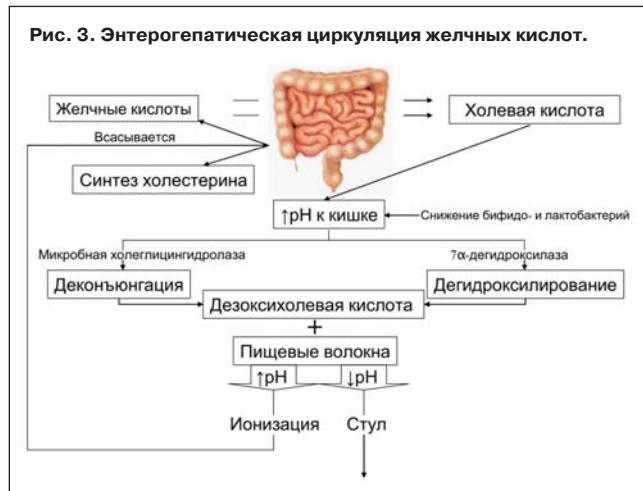
**Рис. 1. Строение и функции гепатоцита.**



**Рис. 2. Роль ацетата и пропионата в обмене липидов.**



**Рис. 3. Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот.**



лее важными и изученными функциями кишечной микрофлоры являются обеспечение антиинфекционной защиты, стимуляция иммунных функций макроорганизма, обеспечение всасывания минералов и воды, синтез витаминов группы В и К, регуляция липидного и азотистого обменов, регуляция кишечной моторики [9]. По своей роли в поддержании гомеостаза кишечная микрофлора не уступает любому другому жизненно важному органу. Все это позволяет выделить ее как самостоятельный орган. До настоящего времени уделяется необоснованно мало внимания значению микробной экологии пищеварительного тракта в реализации физиологических функций и патологических нарушений при дислипидемии. В этой связи формирование и прогрессирование дислипидемии необходимо рассматривать в тесной взаимосвязи с микробиотой пищеварительного тракта.

С 1935 г. существует гипотеза о том, что кишечная микрофлора участвует в холестериновом обмене. С тех пор накоплено много доказательств того, что резидентная и транзиторная микрофлора хозяина, синтезируя, трансформируя или разрушая экзогенные и эндогенные стерины, активно участвует в стеринном метаболизме. В 2001 г. Карнейро Де Мура предложил теорию о нарушении микробного сообщества в толстой кишке как одном из путей реализации нарушений липидного метаболизма [10].

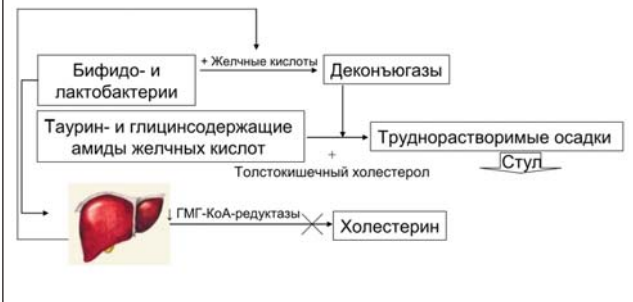
Микроорганизмы, обитающие в кишке, метаболизируют ХС, поступивший в толстую кишку, в копро-

станол и далее – в копростанон (рис. 2).

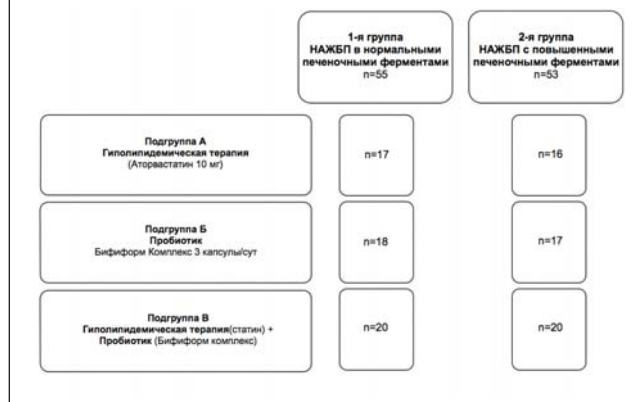
Образующиеся в результате брожения ацетат и пропионат, всосавшись в кровь и достигнув печени, могут влиять на синтез ХС. В частности, показано, что ацетат стимулирует его синтез, а пропионат – тормозит. Третий путь влияния микрофлоры на обмен липидов в макроорганизме связан со способностью бактерий метаболизировать желчные кислоты, в частности холевую кислоту (рис. 3).

Невсосавшаяся в дистальных отделах подвздошной кишки конъюгированная холевая кислота в толстой кишке подвергается деконъюгации микробной холестерингидролазой и дегидроксилированию при участии 7 $\alpha$ -дегидроксилазы. Этот процесс стимулируется при повышении значений рН в кишке. Образовавшаяся дезоксихолевая кислота связывается с пищевыми волокнами и выводится из организма. При повышении значений рН дезоксихолевая кислота ионизируется и хорошо всасывается в толстой кишке, а при снижении – выводится. Всасывание дезоксихолевой кислоты обеспечивает не только пополнение пула желчных кислот в организме, но также является важным фактором, стимулирующим синтез ХС. Повышение значений рН в толстой кишке, которое может

**Рис. 4. Роль кишечной микрофлоры в регуляции липидного обмена.**



**Рис. 5. Дизайн исследования.**



быть связано с различными причинами, приводит к повышению активности ферментов, приводящих к синтезу дезоксихолевой кислоты, к повышению ее растворимости и всасывания и как следствие – повышению в крови уровня желчных кислот, ХС и триглицеридов (ТГ). Одной из причин повышения рН может быть недостаток пребиотических компонентов в питании, нарушающих рост нормальной микрофлоры, в том числе бифидо- и лактобактерий [4, 11, 12].

Также установлено, что покоящиеся и растущие клетки бифидобактерий в присутствии солей желчных кислот секретируют деконъюгазы, которые превращают таурин- и глицинсодержащие амиды желчных кислот в труднорастворимые осадки, связывающие толстокишечный холестерин и обеспечивающие экскрецию его с каловыми массами, уменьшают выход ХС из печеночных клеток за счет ингибирования активности ГМГ-КоА-редуктазы, оказывают влияние на количество рецепторов для липопротеидов низкой плотности у форменных элементов крови (рис. 4).

Аналогичные свойства отмечаются у лактобацилл и некоторых других кишечных микроорганизмов [13–15]. Стоит еще раз подчеркнуть, что трансформация ХС в экскретируемые формы происходит в присутствии желчных кислот, выход которых имеет свойство уменьшаться при паренхиматозных заболеваниях печени.

Надо отметить, что в патогенезе атерогенной дислипидемии немаловажную роль играют продукты метаболизма кишечной микрофлоры, в частности короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), эндотоксин, оксид азота [16–19]. КЖК – основной продукт микробной ферментации углеводов, жиров и белков. КЖК – монокарбоновые кислоты с длиной цепи до 8 атомов углерода. К ним относятся уксусная, пропио-

Рис. 6. Жировая дистрофия гепатоцитов (x300).

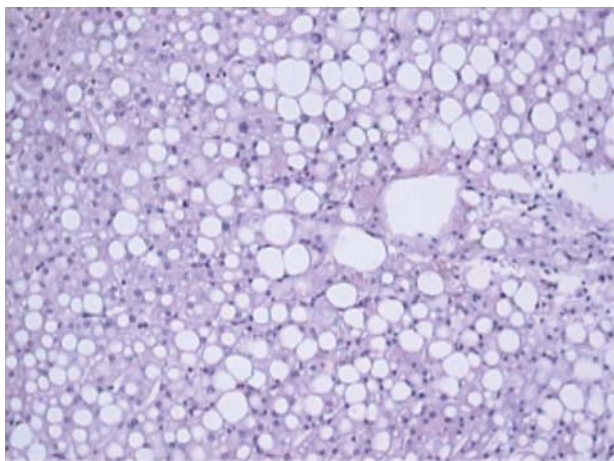
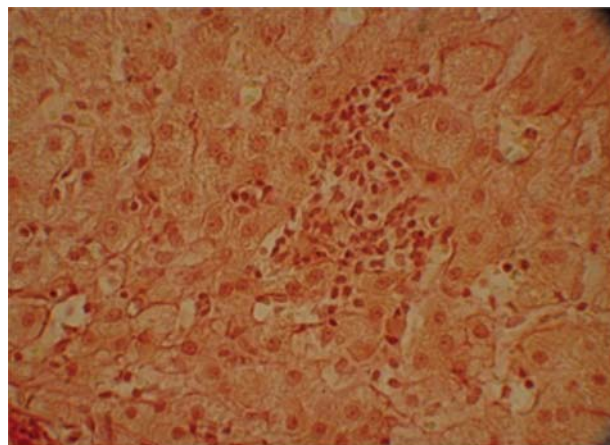


Рис. 7. Внутридольковая лимфоцитарная инфильтрация (x500).



новая, изомаляная, масляная, изовалериановая, валериановая, изокапроновая и капроновая кислоты. Неразветвленные летучие жирные кислоты – уксусная, пропионовая и масляная – образуются при анаэробном брожении углеводов. В присутствии этих кислот тормозится развитие условно-патогенных штаммов, которые в большинстве своем обладают протеолитическим типом метаболизма. Подавление протеолитических штаммов сопровождается угнетением гнилостных процессов и подавлением образования аммиака, ароматических аминов, сульфидов, эндогенных канцерогенов [9]. Образование разветвленных КЖК – изомаляной и изовалериановой – происходит при метаболизме белков из валина и лейцина соответственно.

Благодаря выработке жирных кислот происходит регуляция рН внутрикишечного содержимого. Локально КЖК определяют снижение рН и обеспечивают колонизационную резистентность, а также принимают участие в регуляции кишечной моторики, осуществляют дезинтоксикационную функцию за счет выведения продуктов метаболизма белков [20].

Также доказано их участие в энергообеспечении эпителиальных тканей, в процессах роста и дифференцировки колоноцитов, поставки субстратов глюконеогенеза, поддержании ионного и газового обмена, активации местного и системного иммунитета и многом другом [21].

Выполнение перечисленных и многих других метаболических функций возможно лишь в том случае, если нормальная микрофлора в полной мере обеспечена необходимыми для ее роста и развития нутриентами. Важнейшими энергетическими источниками для нее являются углеводы: ди-, олиго- и полисахариды, не расщепляющиеся в просвете тонкой кишки, которые получили название «пребиотики». Для нормальной жизни бактерий толстой кишки нужны также витамины, некоторые из которых они синтезируют сами.

В настоящее время наиболее распространенными препаратами в лечении дислипидемии являются статины. Традиционно статины считают безопасными препаратами, учитывая опыт применения у большого числа пациентов. Тем не менее одним из побочных действий этой группы препаратов является повышение уровня трансаминаз (гепатотоксический

эффект). В связи с этим статины противопоказаны при болезнях печени. Учитывая распространенность хронических заболеваний печени, можно предположить, что значительное число пациентов не смогут принимать статины даже при наличии показаний к их применению и явном профилактическом эффекте. Кроме того, наличие самой атерогенной дислипидемии также приводит к изменениям функционального состояния печени. Таким образом, терапия статинами должна применяться не только с учетом индивидуальной переносимости препаратов, но и с учетом стадии НАЖБП.

Для предотвращения проявления гепатотоксического эффекта статинов у больных с НАЖБП целесообразно проводить курсы гепатопротективной терапии эссенциальными фосфолипидами (эсливер, эслидин, фосфоглив, фосфосил) и препаратами урсодезоксихолевой кислоты (урсосан, урсофальк). Препаратом выбора среди гепатопротекторов группы эссенциальных фосфолипидов в настоящее время является Эслидин. Входящий в его состав метионин – незаменимая аминокислота, которая является источником подвижных метильных групп. Метионин необходим для синтеза холина. Увеличение содержания холина способствует увеличению синтеза эндогенных фосфолипидов и уменьшению отложения нейтрального жира в печени. При атеросклерозе метионин снижает концентрацию ХС и повышает концентрацию фосфолипидов в крови. Метионин и эссенциальные фосфолипиды усиливают действие друг друга. Метионин также участвует в обмене серосодержащих аминокислот, в синтезе эpineфрина, креатинина и других биологически активных соединений, преобразует действие гормонов, витаминов (В<sub>12</sub>, аскорбиновой, фолиевой кислот), ферментов, белков, участвует в реакциях переметилирования, дезаминирования, декарбоксилирования. Таким образом, Эслидин восстанавливает функцию печени, повышает ее дезинтоксикационную способность, а также нормализует жировой, углеводный и белковый обмены веществ в организме.

Однако, учитывая участие кишечной микрофлоры в патогенезе атерогенной дислипидемии, необходимо также корректировать дисбиоз. Препаратами выбора в настоящее время являются Бифи-

Рис. 8. Диффузный перигепатоцеллюлярный фиброз (x500).

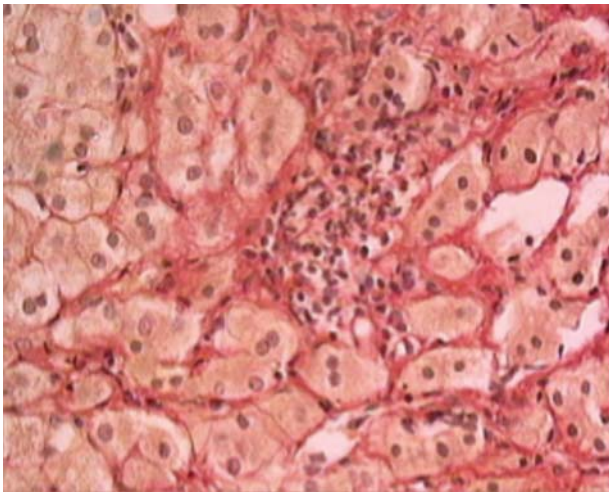


Рис. 9. Деструкция мелких желчных протоков и пролиферация клеток эпителия (x500).

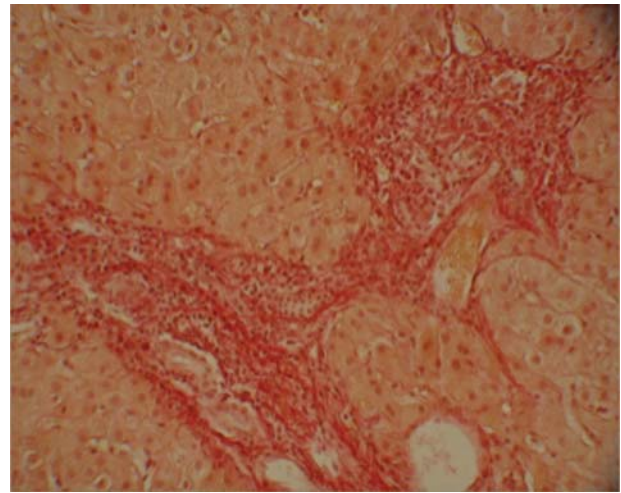
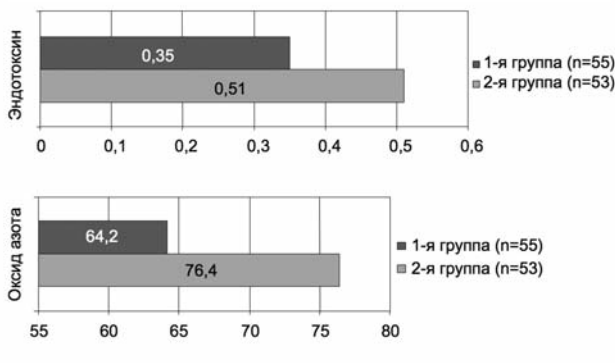


Рис. 10. Изменение эндотоксина и оксида азота в крови у больных с НАЖБП и атерогенной дислипидемией.



форм комплекс, бактистатин, линекс и другие пре- и пробиотики. Бифиформ комплекс содержит комбинацию условно-патогенных лакто- и бифидобактерий, а также инулина, способствующего ускорению, стабилизации и усилению пролиферации этих бактерий в ЖКТ. Повышение содержания этой флоры проявляет антагонистические свойства в отношении остальных условно-патогенных и патогенных бактерий, вирусов и грибов, уменьшая их рост, инвазию в эритроциты, прохождение через кишечную стенку путем создания в своем биотопе неблагоприятной для посторонней микрофлоры рН среды, выработки бактерицинов, а также лишения конкурирующих микроорганизмов мест адгезии. Благодаря своим пребиотическим свойствам инулин также способствует протеолизу эндотоксинов, аллергенов и антигенов. Бактистатин – комплексный препарат, сочетающий свойства энтеросорбента и пробиотика.

Итак, кишечная микрофлора выполняет многочисленные функции, жизненно необходимые для макроорганизма. Участие ее в метаболизме липидов позволило сформулировать цель исследования – оценить состояние кишечной микрофлоры, качественный и количественный состав продуктов, характеризующих метаболическую активность микроорганизмов, а также определить роль коррекции дисбиоза в лечении больных с атерогенной дислипидемией и НАЖБП.

## Материалы и методы

Проведены клинические наблюдения за 108 больными, из них 72 (66,7%) женщины и 36 (33,3%) мужчин в возрасте от 35 до 70 лет (средний возраст –  $53,0 \pm 9,32$  года) с различными типами дислипидемии (по Фредриксону, 1967 г). Больные находились на амбулаторном и стационарном обследовании и лечении в отделении сочетанных заболеваний органов пищеварения Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии.

В исследование включались больные с морбидным ожирением (объем талии/бедер более 0,9; индекс массы тела более  $30 \text{ кг/м}^2$ ), дислипидемией, отсутствием органического заболевания толстой кишки (исключались после проведения колоно- и/или ирригоскопии), а также до начала исследования всем больным исключался прием гиполлипидемических препаратов, кишечных антисептиков, пре- и пробиотиков в течение 3 мес. Критерии исключения больных: возраст старше 70 лет, органические заболевания толстого кишечника, вторичное ожирение (установленные генетические дефекты, церебральное ожирение), опухоли головного мозга, травма основания черепа и последствия хирургических операций, синдром пустого турецкого седла, травмы черепа, воспалительные заболевания (энцефалит и др.), эндокринное ожирение (гипофизарное, гипотиреоидное, надпочечниковое), ожирение на фоне психических заболеваний и/или приема нейролептиков, наличие гепатита другой этиологии (вирусной, алиментарной), отказ больного от исследования.

У всех обследуемых больных, кроме тщательного сбора анамнеза и клинического обследования, проводили оценку биохимических показателей крови: липидного спектра – общий ХС, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), ТГ; показателей функции печени – аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), g-глутамилтранспептидаза (ГГТП); исследование КЖК в кале методом газожидкостного хроматографического анализа, определение степени выраженности дисбиоза кишечника по классификации Р.В.Эпштейн-Литвак, Ф.Л.Вильшанской (1977 г.), а также проводилось определение уровня эндотоксина и ок-

Рис. 11. Динамика липидного спектра и печеночных ферментов на фоне терапии atorvastатином.

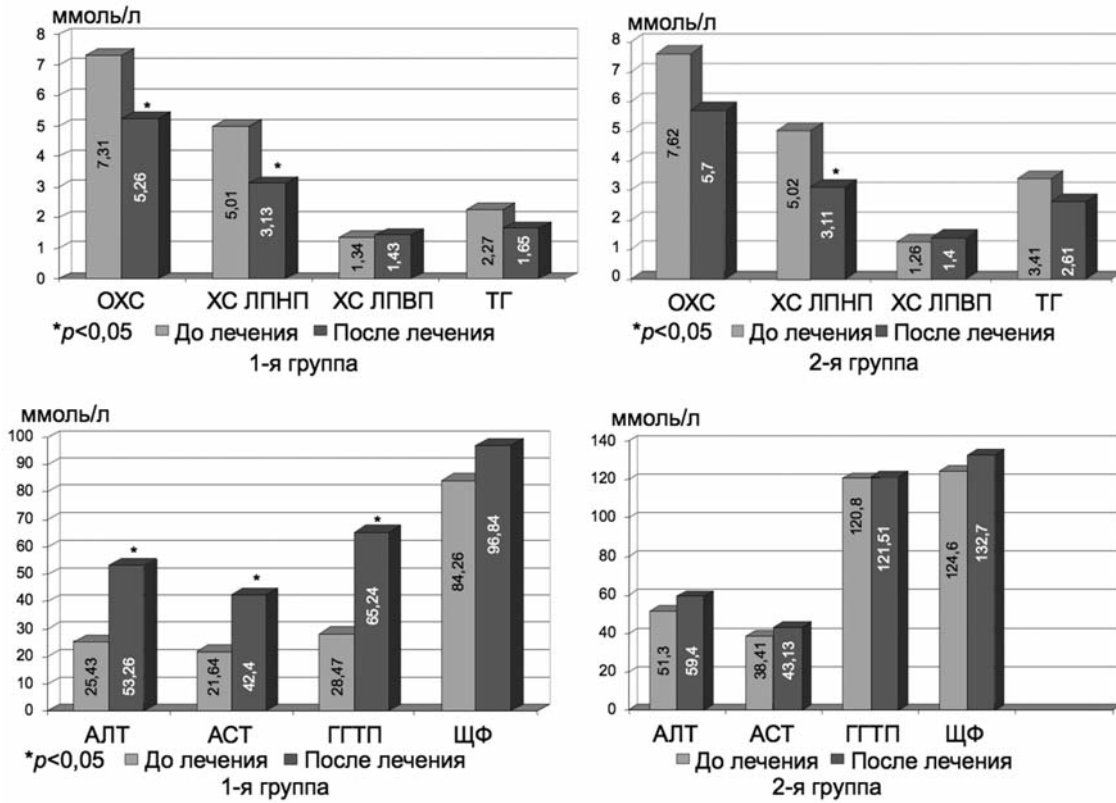
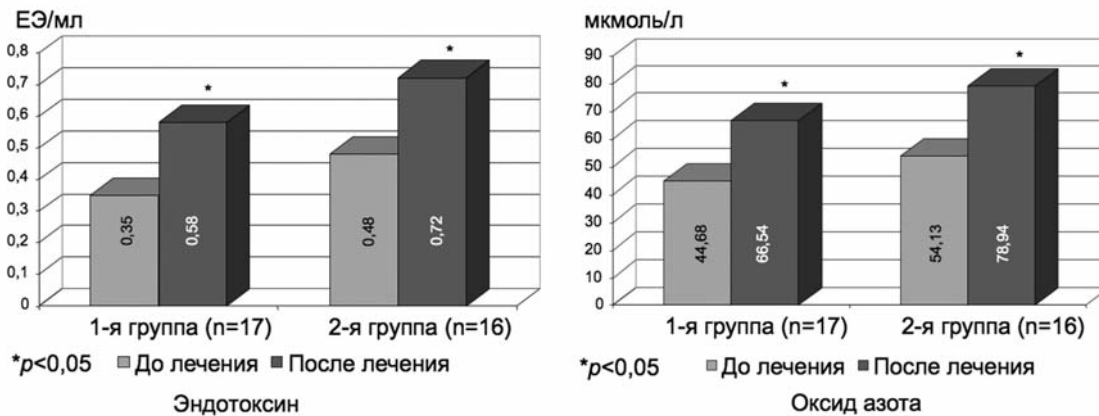


Рис. 12. Динамика эндотоксина и оксида азота у больных НАЖБП на фоне терапии atorvastатином.



сида азота в сыворотке крови (по методу В.А.Метельской, 2005 г.). Указанные исследования проводились до и после лечения. Кроме этого, проводилось серологическое исследование маркеров вирусных гепатитов (В, С) иммуноферментным методом, а также исследование крови на AMA-M2 и ANA. Также 34 больным провели пункционную биопсию печени с изучением гистологической картины.

Больные были разделены на 2 группы в зависимости от стадии НАЖБП (рис. 5):

- 1-я группа – НАЖБП в стадии стеатоза;
- 2-я группа – НАЖБП в стадии стеатогепатита.

По проводимой терапии больные были разделены на 3 подгруппы:

- а) больные, получавшие гиполипидемическую терапию (статины 10 мг);
- б) больные, получавшие пробиотики;

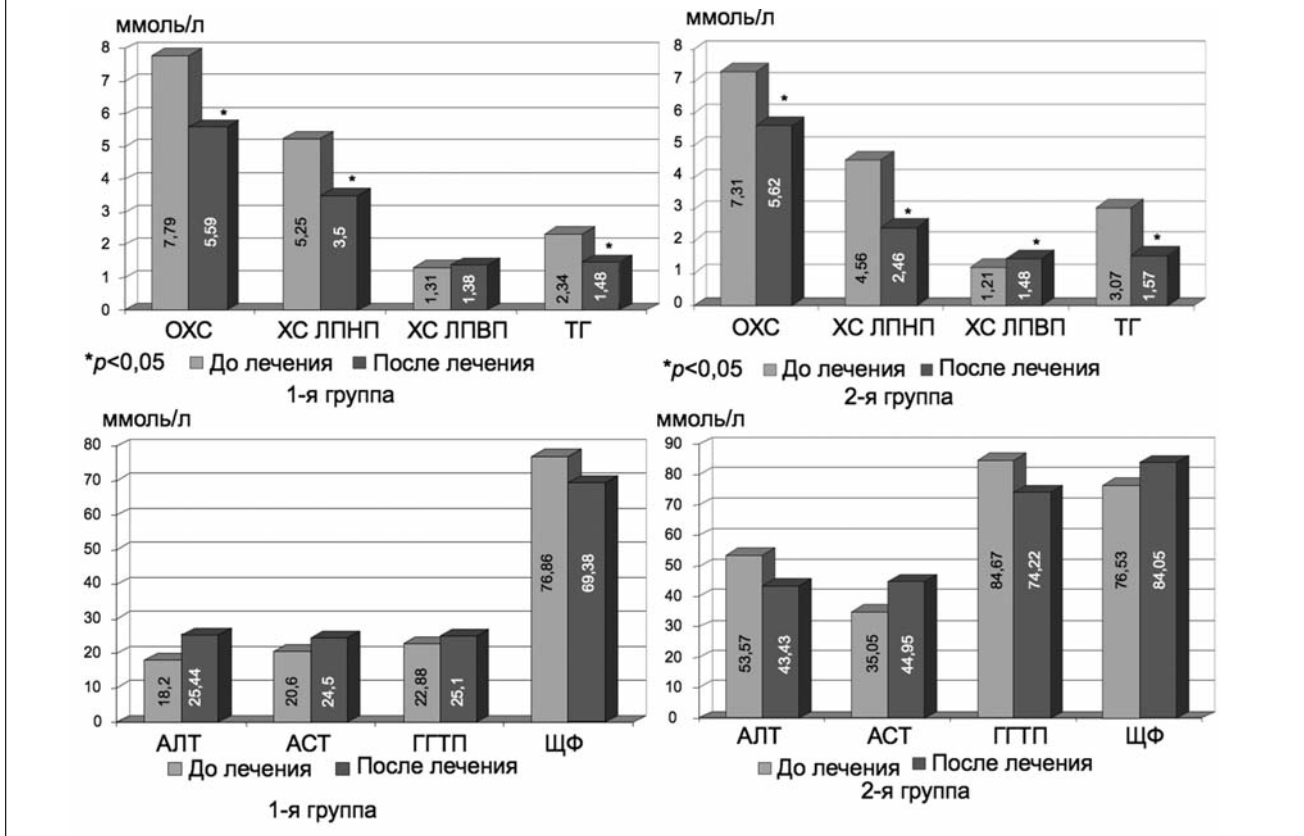
в) больные, получавшие пробиотик в комбинации с гиполипидемической терапией (статины 10 мг).

Для обработки данных был использован стандартный статистический пакет Statistica 6.0 с применением непараметрических методов оценки (критерий Уилкоксона–Уитни–Манна). Критический уровень значимости в исследовании принимался равным 0,05 и более.

### Результаты

В биохимическом анализе крови повышение уровня АЛТ отмечалось у 24% больных, АСТ – у 23%, ГГТП – у 48,6%, ЩФ – 6,6% больных. У этой же группы больных при проведении пункционной биопсии печени определялись признаки НАЖБП в стадии стеатогепатита: крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов (рис. 6), внутридольковые инфильтраты (рис. 7), реж

Рис. 13. Динамика липидного спектра и печеночных ферментов на фоне терапии статином и пробиотиком.



портальное воспаление, перигепатоцеллюлярный фиброз и перипортальный фиброз (рис. 8), а также изменения мелких желчных протоков (рис. 9) – перидуктулярная лимфоцитарная инфильтрация, перидуктулярный фиброз и пролиферация дуктулов.

Однако в ходе исследования не выявлено прямой корреляции между биохимическими показателями функции печени и тяжестью морфологических изменений в печени (появление морфологических признаков стеатогепатита предшествует развитию цитолитического и холестатического синдрома по данным лабораторного обследования).

В анализе кала на флору у части больных (68%) отмечалось снижение бифидобактерий ( $6,67 \times 10^7 \pm 0,48 \times 10^7$ ), а также в ряде случаев увеличение условно-патогенной и наличие патогенной микрофлоры. До лечения у всех больных диагностировано снижение суммарного количества КЖК в кале.

Исследование не показало достоверной связи дисбиоза толстой кишки и количества КЖК в крови с уровнем липидов в крови. Однако в 100% случаев определялось повышение эндотоксина ( $0,37 \pm 0,01$ ) и оксида азота ( $72,25 \pm 2,22$ ) в крови (нормальные значения: эндотоксин  $0,18 \pm 0,05$  ЕЭ/мл, оксид азота  $32,15 \pm 0,51$  мкмоль/л). Следует отметить, что данные показатели были достоверно выше в группе больных с печеночной гиперферментемией (рис. 10).

На фоне терапии статином отмечался выраженный гиполипидемический эффект (рис. 11), однако данная терапия была менее эффективна у больных со стеатогепатитом, а также вызывала повышение ферментов печени (см. рис. 11). Уровень КЖК существенно не менялся, однако эндотоксин и оксид азота в крови были достоверно выше в обеих группах больных после лечения (рис. 12).

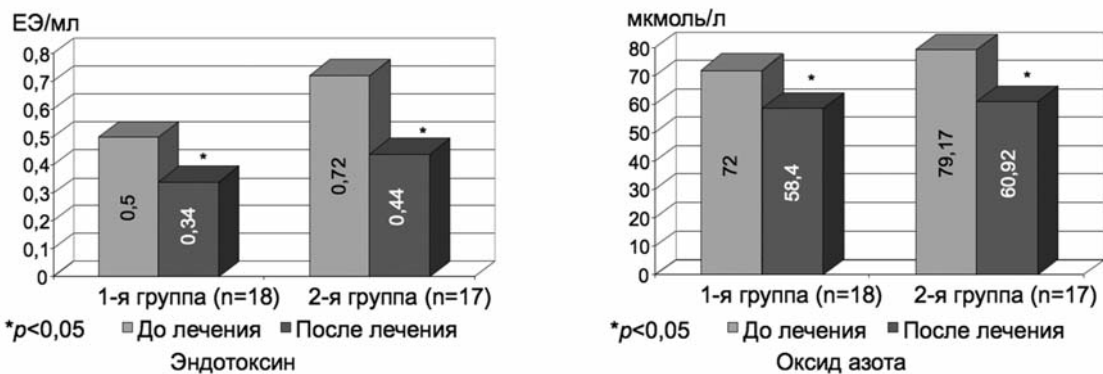
Лечение пробиотиком не оказывало гиполипидемического действия, улучшая показатели печеночного обмена и состава кишечной микрофлоры, о чем свидетельствует повышение суммарного количества КЖК в кале и крови и снижение эндотоксина и оксида азота в крови.

Комбинированная терапия пробиотиком и статином оказала более выраженный гиполипидемический эффект в отсутствие значительного повышения ферментов печени (рис. 13). Однако наблюдалось одновременное повышение КЖК и снижение эндотоксина и оксида азота в крови (рис. 14), что отражает их роль в патогенезе атерогенной дислипидемии.

## Выводы

1. У больных НАЖБП с повышенной активностью печеночных ферментов наблюдается увеличение эндотоксина в 1,5 раза и оксида азота в 1,2 раза по сравнению с группой больных с нормальным уровнем печеночных ферментов ( $p < 0,05$ ). Выявлена прямая корреляция содержания эндотоксина и оксида азота с уровнем АСТ ( $r$  эндотоксина = 0,34,  $r$  оксида азота = 0,34), ГГТП ( $r$  эндотоксина = 0,88,  $r$  оксида азота = 0,86) ( $p < 0,05$ ), что доказывает участие указанных метаболитов кишечной микрофлоры в патогенезе НАЖБП.
2. Показатели суммарного количества КЖК и анаэробного индекса в кале и крови малоинформативны в диагностике НАЖБП: коэффициент корреляции данных показателей с уровнем печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ) и липидным спектром менее 0,2 ( $r < 0,2$ ).
3. Эндотоксин и оксид азота могут быть использованы в качестве маркеров развития неалкогольного стеатогепатита как стадии НАЖБП. При повыше-

Рис. 14. Динамика эндотоксина и оксида азота у больных НАЖБП на фоне терапии статином и пробиотиком.



нии эндотоксина и оксида азота выявлено прогрессирующее воспалительное инфильтрация печени, о чем свидетельствует повышение индекса гистологической активности (г эндотоксина=0,84, г оксида азота = 0,69).

4. Применение пробиотиков у больных НАЖБП в стадии стеатогепатита способствует снижению активности печеночных ферментов (АЛТ на 38,5%; АСТ на 30%; ГГТП на 33,2%).
5. При назначении монотерапии пробиотиками у больных НАЖБП и атерогенной дислипидемией отмечена тенденция к снижению общего ХС у 12% больных, ХС ЛПНП – у 10%, ТГ – у 7% ( $p > 0,05$ ).
6. Комбинированная терапия статинами и пробиотиками оказывает достоверный гиполипидемический эффект в обеих группах (в 1-й группе общий ХС снижался на 28%, ХС ЛПНП – на 33%, ТГ – на 36%, во 2-й группе – на 23, 46 и 49% соответственно,  $p < 0,05$ ), сопровождается снижением эндотоксина (на 32% в 1-й группе, 38,9% во 2-й группе,  $p < 0,05$ ), оксида азота (на 18,9% в 1-й группе и 23,1% во 2-й группе,  $p < 0,05$ ). Отмечено уменьшение гепатотоксического эффекта статинов (в 1-й группе статистически значимого повышения печеночных ферментов не отмечено, во 2-й группе выявлена тенденция к снижению АЛТ на 19%, ГГТП – на 12%,  $p > 0,05$ ).

#### Литература

1. Карнаушкина МА. Бронхиальная проходимость у больных крапивницей и токсикодермией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997.
2. Коннов ПЕ. Состояние органов пищеварения и гуморальных факторов иммунитета при экзематозном процессе с сенсibilizацией к пылевывым аллергенам. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2003.
3. Kruger S, Kunz D, Graf J et al. Endotoxin sensitivity and immune competence in chronic heart failure. *Clin Chim Acta* 2004; 343 (1–2): 135–9.
4. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S et al. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. *Gastroenterology* 1990; 99 (3): 613–20.

5. Heaton KW. The role of the large intestine in cholesterol gallstone formation. *Bile acids in hepatobiliary diseases*. Eds: T Northfield, H Ahmed, R Jazrawi, P Zeutler-Munro. Dordrecht: Kluwer Publisher, 2000; p. 192–9.

6. Ардатская МД. Диагностическое значение содержания короткоцепочечных жирных кислот при синдроме раздраженного кишечника. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* 2000; 10 (3): 36–41.
7. Jenkins DJA, Kendall CWC, Vuksan V. Inulin, Oligofructose and Intestinal Function. *J Nutr* 1999; 129: 1431–3.
8. Джанашия П.Х., Назаренко В.А., Николенко С.А. Дислипидопротеидемии: клиника, диагностика, лечение. М.: ПГМУ, 2000.
9. Husebye E, Hellstrom R, Midtvedt T. The role of normal microbial flora in control of small intestine motility. *Microbiol Therapy* 1990; 20: 389–94.
10. Conraads VM, Jorens PG, De Clerck LS et al. Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure a pilot study. *Europ J Heart Fail* 2004; 6: 483–91.
11. Wigg AJ, Robert-Thompson JG, Dymock RB. The role small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor – alpha in a pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001; 48: 206–11.
12. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2006.
13. Rolfe RD. Interactions among microorganisms of the indigenous intestinal flora and their influence on the host. *Rev Infect Dis* 1984; 6 (Suppl. 1): S73–9.
14. Карнейро де Мур М. Неалкогольный стеатогепатит. *Клин. перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии.* 2001; 2: 12–5.
15. Cherbut C, Aube AC, Blottiere HM, Galmiche JP. Effects of short-chain fatty acids on gastrointestinal motility. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32 (Suppl. 222): 58–61.
16. Артюнов Г.А., Кафарская Л.И., Власенко В.К. и др. Биоценоз кишечника и сердечно-сосудистый континуум. *Сердечная недостаточность.* 2004; 5 (5): 224–9.
17. Конев Ю.В., Лазебник Л.Б., Яковлев М.Ю. и др. Атеросклероз и эндотоксин. *Клин. геронтология.* 2004; 7: 36–42.
18. Репин В.С., Сухих Г.Т. Медицинская клеточная биология. М., 1998.
19. Ткаченко Е.И., Суворова А.Н. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. СПб.: СпецЛит, 2007.
20. Midtvedt T, Lingaas E, Carlstedt-Duke B et al. Intestinal microbial conversion of cholesterol to coprostanol mark. Influence of antibiotics. *Acta Path Microbiol* 1990; 98: 967–81.
21. Клеменов А.В., Мартынов В.Л. Хроническая дуоденальная непроходимость и дисбактериоз кишечника как факторы патогенеза бронхиальной астмы у больных с несостоятельностью илеоцекального клапана. *Аллергология.* 2003; (1): 23–6.