

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-2-8-22

«МИКРОБИОМ» ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

У.Р. Салимов¹, И.О. Стома², А.Е. Щерба¹, А.М. Федорук¹, А.А. Ковалев², О.О. Руммо¹

¹ Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Республика Беларусь

² Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь

В данной статье приводится обзор современной литературы и краткий анализ собственных данных по одному из наиболее актуальных вопросов современной трансплантологии, и в частности трансплантационной гепатологии, – роли и месте печеночно-интестинальной оси в раннем посттрансплантационном периоде. **Цель:** сравнение корреляционной взаимосвязи микробиомной палитры кишечника с частотой развития тех или иных осложнений раннего послеоперационного периода у пациентов, перенесших трансплантацию печени. **Материалы и методы.** Дизайн исследования представлен в виде пилотного, проспективного, обсервационного, двойного слепого исследования, основанного на изучении состава микробиома толстого кишечника у пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени. Первичную когорту больных составили 12 пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени от посмертного донора. Для оценки микробиомной палитры кишечника у всех пациентов в до- и посттрансплантационном периоде проводился забор биоматериала с последующим секвенированием нового поколения. Исследование проводилось в качестве первичных результатов исследования, зарегистрированных за номером NCT04281797. **Результаты.** В предоперационном периоде у пациентов, включенных в лист ожидания трансплантации печени по поводу цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, на фоне цирроза печени были определены различия, приближенные к статистически достоверным в отношении *Actinobacteria*, однако данная когорта в силу пилотного характера исследования была ограничена крайне малой выборкой. В свою очередь, в посттрансплантационном периоде между пациентами указанных групп была отмечена статистически достоверная разница в таксонометрическом ряде *Actinobacteria* ($p < 0,05$), что указывает на возможное влияние трансплантации печени на микробиом кишечника. Кроме того, в раннем посттрансплантационном периоде было отмечено выраженное различие микробиомной палитры между пациентами с развившимся острым клеточным отторжением трансплантата и без него. **Заключение.** Печеночно-интестинальная ось и кишечный микробиом играют критически важную роль в течении и прогрессировании многих заболеваний печени, а также могут оказывать существенное влияние на течение посттрансплантационного периода. В этой связи дальнейшие исследования в этом направлении позволят не только охарактеризовать предикторы и факторы риска развития бактериальной инфекции и эпизодов отторжения, но и сформировать совершенно новый подход к лечебной тактике тех или иных осложнений, в том числе за счет формирования микробиота-ориентированной фармакотерапии.

Ключевые слова: трансплантация печени, бактериальные осложнения, печеночно-интестинальная ось, гепатоцеллюлярная карцинома, острое клеточное отторжение, секвенирование, кишечная микробиота.

Для корреспонденции: Салимов Умид Равшанович. Адрес: Республика Беларусь, 220045, Минск, ул. Семашко, 8. Тел. +375 (33) 6828430. E-mail: ussalimov@gmail.com

Corresponding author: Umid Salimov. Address: 8, Semashko str., Minsk, 220045, Republic of Belarus. Phone: +375 (33) 6828430. E-mail: ussalimov@gmail.com

THE «MICROBIOME» OF POST-LIVER TRANSPLANT COMPLICATIONS

U.R. Salimov¹, I.O. Stoma², A.E. Scherba¹, A.M. Fedoruk¹, A.A. Kovalev², O.O. Rummo¹

¹ Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus

² Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

This paper reviews modern literature and presents a brief analysis of our own data on one of the most pressing issues in modern transplantology and, in particular, transplant hepatology – the role and place of gut-liver axis (GLA) in the early post-transplant period. **Objective:** to compare the correlation between gut microbiome palette and incidence of certain early postoperative complications in liver transplantation. **Materials and methods.** The study design is presented as a pilot, prospective, observational, double-blind study based on investigation of the composition of the microbiome residing in the large intestine in patients that underwent orthotopic liver transplantation (OLTx). The primary cohort of patients consisted of 12 patients who underwent OLTx from a postmortem donor. To assess the gut microbiome palette, biomaterial was collected from all patients in the pre- and post-transplant period followed by next-generation sequencing. The study was conducted as primary study results registered under number NCT04281797. **Results.** In the preoperative period, differences close to statistically reliable in relation to *Actinobacteria* were observed in patients included in the liver transplant waiting list for cirrhosis (LC) and hepatocellular carcinoma (HCC) in cirrhosis. However, due to the pilot nature of the study, this study cohort was limited to an extremely small sample. In turn, in the post-transplant period, there was a statistically significant difference in the taxonomic range of *Actinobacteria* ($p < 0.05$) between the above groups, indicating a possible effect of liver transplantation on the gut microbiome. In addition, in the early post-transplant period, there was a marked difference in the microbiome palette between patients with and without acute cellular rejection. **Conclusion.** GLA and the gut microbiome play a critical role in many liver diseases, and may also have a significant impact on the post-transplant period. In this regard, further research in this direction will not only characterize the predictors and risk factors of bacterial infection and rejection episodes, but will also allow us to form a completely new approach to the treatment tactics for certain complications, including through formation of a microbiota-oriented pharmacotherapy.

Keywords: liver transplantation, bacterial complications, gut-liver axis, hepatocellular carcinoma, acute cellular rejection, sequencing, gut microbiota.

ВВЕДЕНИЕ

Впервые термин Gut-Liver Axis, или «печечно-интестинальная ось» [ПИО], был применен в привычном нам понимании в 1978 году У. Вольта из Болонского университета Италии [1] для обозначения специальной взаимосвязи печени и кишечника посредством выработки антигенов для кишечных микроорганизмов у пациентов, страдающих циррозом печени [1]. В последующем ПИО стала именоваться самостоятельным «виртуальным органом человека» [2]. В 2010–20-х годах на многочисленных сессиях EASL, AASLD, APASL и др. была четко определена ключевая роль ПИО в развитии и прогрессировании NAFLD, позже данная концепция была применена и к недавно сформированному и во многом не изученному ACLF-синдрому, а также вариативности его течения в зависимости от тех или иных факторов, связанных с ПИО [3–6]. Со временем традиционная концепция понимания физиологических принципов функционирования ПИО под воздействием новых открытий стала претерпевать

существенные изменения. Так, в спектре понятий регулирования иммунобиологического взаимодействия ПИО сегодня рассматривается скорее с позиции симбиотического двувекторного дуализма, нежели ранее привычной теории монизма, при которой оба органа работают независимо друг от друга.

В свою очередь, существование ПИО невозможно без микробиомной палитры кишечника. Указанный факт был наглядно продемонстрирован в опубликованной в 2010 году в журнале Nature работе под названием «Наш другой геном» (Our «other» genome). Именно тогда в контексте международных исследований начался активный пересмотр этиологических звеньев и патогенетических механизмов ряда инфекционных и неинфекционных заболеваний с учетом новых данных о микробиоме человека [7]. В то же время роль ПИО нередко была переоценена при том или ином патологическом процессе. Так, время от времени данная концепция стимулировала чрезвычайно большое количество ожидаемых, а также неожиданных научных заключений и выводов. Со временем все большее значение в функ-

Таблица

Основные характеристики исследованных пациентов**Main patient characteristics**

Критерии	Количество	Среднее значение	Интервал
Возраст		52,3	29–64
Пол:			
женский	3		
мужской	9		
Этиология:			
HCV	2		
HBV			
HCV + HBV	1		
Криптогенный	2		
АИГ	1		
ПБЦ	1		
Вильсона–Коновалова	1		
Токсический	1		
ГЦК + ЦП	2		
АДПП	1		
Класс Чайлда–Туркотта–Пью:			
А	4	6	(5–7)
В	5	8	(7–9)
С	3	10	(9–11)
MELD		15	(6–30)
Асцит:			
отсутствовал	2		
минимальный	8		
средний	1		
выраженный	1		
TIPS в предтрансплантационный период	2		
Иммуносупрессивный режим:			
TACROLIMUS + MMF + GKS	11		
TACROLIMUS + MMF + GKS + Азатиоприн	1		
Адваграф + MMF + GKS + Сертикан	1		

ционировании ПИО стало придаваться кишечной микробиоте, функционированию кишечного барьера, врожденному иммунному ответу слизистых оболочек кишечника, переносу антигенов из печени в кишечник, поражению самой печени инфекционными паттернами и в конечном итоге метаболическим повреждениям [1, 8].

Цель: сравнение корреляционной взаимосвязи микробиомной палитры кишечника с частотой развития тех или иных осложнений раннего послеоперационного периода у пациентов, перенесших трансплантацию печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн нашего исследования был представлен в виде пилотного, проспективного, обсервационного, двойного слепого исследования, основанного на изучении состава микробиома толстого кишечника у пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени.

Исследование проводилось в качестве первичных результатов исследования NCT04281797.

Выборку составили 12 пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени по поводу цирроза печени различной этиологии. Все пациенты были госпитализированы с диагнозом «цирроз печени» и «цирроз печени с гепатоцеллюлярным раком». Один пациент был госпитализирован с аутосомно-доминантным поликистозом печени и почек, приведшим к печеночной недостаточности.

В то же время 2 пациента были исключены из анализа по причине сопутствующего энтероколита. В анализ не включали пациентов с ранее перенесенными оперативными вмешательствами на органах желудочно-кишечного тракта и воспалительными заболеваниями кишечника ввиду доказанного изменения микробиомного состава кишечника у данной категории пациентов. Основные характеристики пациентов представлены в таблице.

На наш взгляд, результаты исследования показали несколько интересных результатов. В частности, по соотношению микробиома между пациентами с циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) на фоне цирроза печени. Следует отметить, что по типологической принадлежности таксономической картины статистически достоверного различия между пациентами собственных групп в до- и послеоперационном периоде определено не было. Однако интересной представляется разница в отношении микробиомной палитры среди пациентов с циррозом печени и пациентов с ГЦК на фоне цирроза печени. И хотя достоверных различий по микробиомному составу в до- и послеоперационном периоде в каждой из этих когорт выявлено не было, что, на наш взгляд, напрямую сопряжено с небольшой выборкой пациентов, по ряду показателей были достигнуты значения, приближенные к достоверным (рис. 1).

К тому же на значимость различий в микробиомном составе кишечника у пациентов с ГЦК указывают и ряд исследований последних лет. Так, по мнению P. Wang, «без сомнения, микробиом играет критическую роль в патогенезе ГЦК, данный факт может быть использован не только в качестве ранней диагностики ГЦК, но и как инструмент совершенствования» [9].

Кроме того, фундаментальное исследование Ren et al. также указывает на взаимосвязь ГЦК и кишечной микробиоты. В частности, авторы определили

различия между пациентами с циррозом печени и ГЦК по таксону *Actinobacteria* [10]. Данный факт был

подтвержден нашим исследованием, показавшим статистически достоверное различие в данном типе

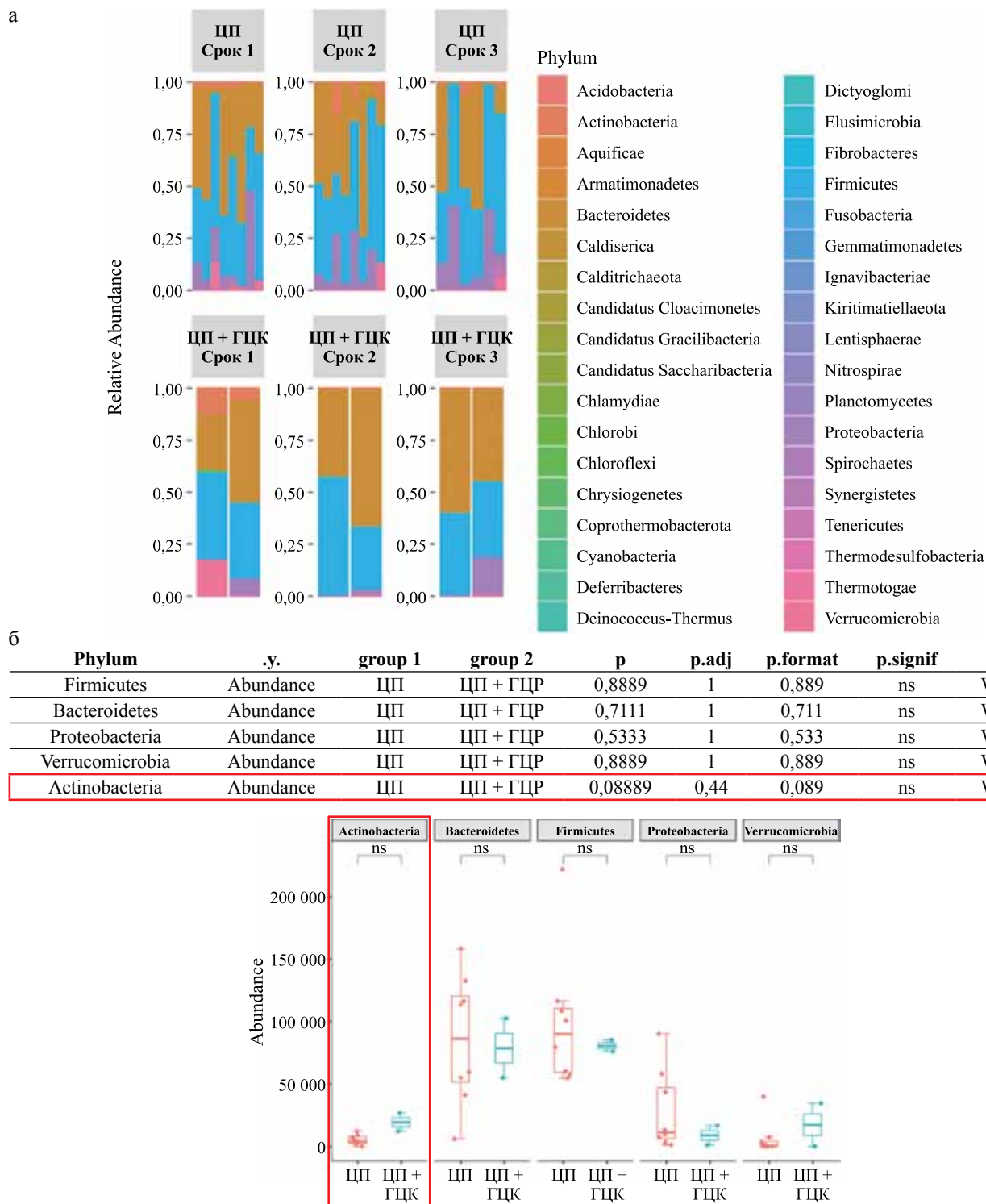


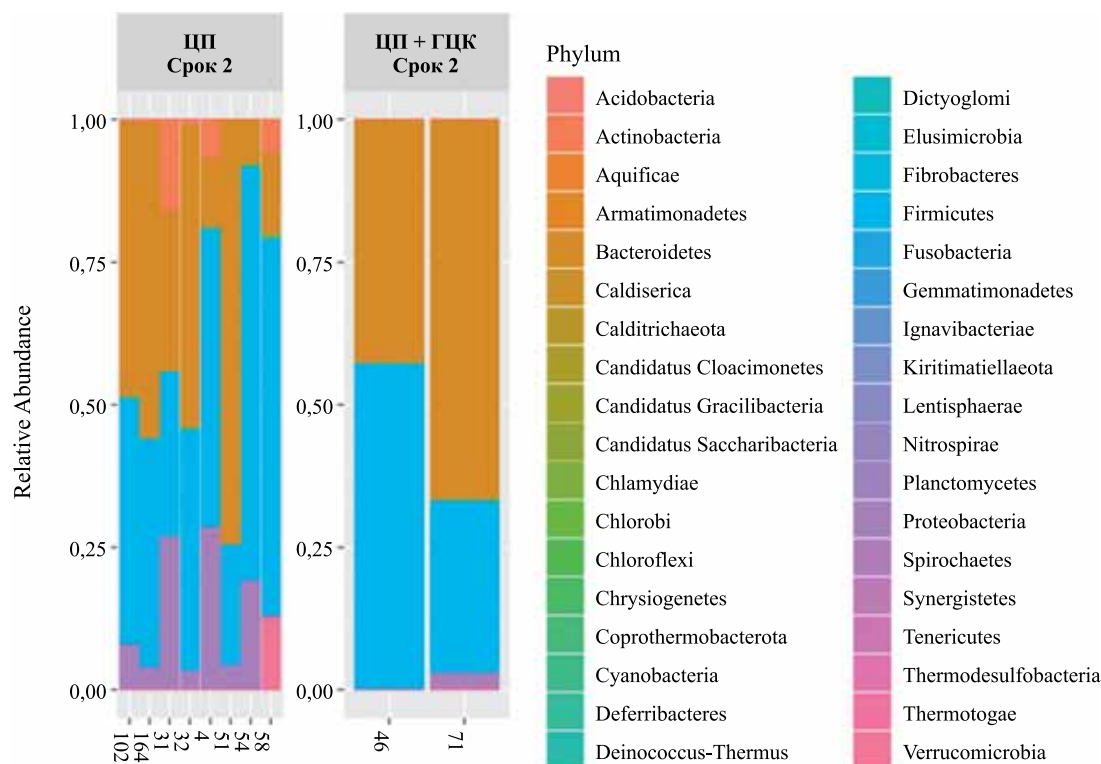
Рис. 1. Состав микробиома различных групп пациентов: а – график общего распределения на уровне таксономических типов у пациентов с циррозом печени и пациентов с циррозом печени и ГЦК; б – график общего распределения на уровне таксономических типов у пациентов с циррозом печени и пациентов с циррозом печени и ГЦК в предоперационном периоде. «Срок 1» – забор материала до ТП; «Срок 2» – забор материала на 3-и сутки после ТП; «Срок 3» – забор материала на 10-е сутки после ТП)

Fig. 1. Microbiome composition of different patient groups: а – total distribution of taxonomic types in patients with liver cirrhosis and with cirrhosis and HCC; б – total distribution of taxonomic types in patients with liver cirrhosis and with cirrhosis and HCC in pretransplant period. «Срок 1» – material collection before liver transplantation; «Срок 2» – material collection on the 3rd day after liver transplantation; «Срок 3» – material collection on the 10th day after liver transplantation)

между пациентами с циррозом печени и пациентами с ГЦК на фоне цирроза печени (рис. 2).

К тому же наше пилотное исследование определило значимые различия в показателях микробиоты кишечника у пациентов с развившимся острым

клеточным отторжением трансплантата. Так, нами наблюдалось выраженное изменение микробиомной картины кишечника в послеоперационном периоде в сравнении с образцами, полученными перед трансплантацией. Следует отметить, что указанной таксо-



Phylum	.y.	group 1	group 2	p	p.adj	p.format	p.signif	method
Firmicutes	Abundance	ЦП	ЦП + ГЦК	0,4	1	0,400	ns	Wilcoxon
Bacteroidetes	Abundance	ЦП	ЦП + ГЦК	0,5333	1	0,533	ns	Wilcoxon
Proteobacteria	Abundance	ЦП	ЦП + ГЦК	0,08889	0,36	0,089	ns	Wilcoxon
Verrucomicrobia	Abundance	ЦП	ЦП + ГЦК	0,3578	1	0,358	ns	Wilcoxon
Actinobacteria	Abundance	ЦП	ЦП + ГЦК	0,04444	0,22	0,044	*	Wilcoxon

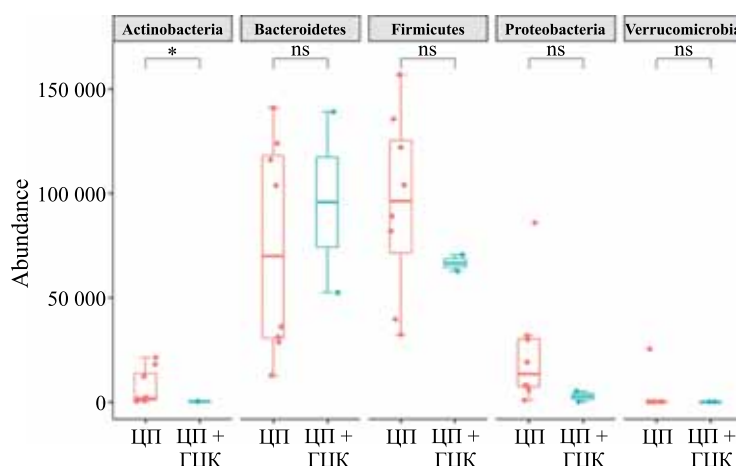


Рис. 2. График сравнения микробиомного состава кишечника у пациентов с ЦП и ЦП + ГЦК. У пациентов, перенесших ТП по поводу цирроза печени и цирроза печени + ГЦК, отмечается статистически достоверная разница по *Actinobacteria*. * – статистически достоверное отличие. Срок 2 – забор материала после трансплантации печени

Fig. 2. Comparison of microbiota composition in patients with liver cirrhosis and liver cirrhosis. Statistically significant difference in actinobacteria is observed in patients who underwent liver transplantation due to liver cirrhosis a and liver cirrhosis + HCC. * – a statistically significant difference. «Срок 2» – material collection after liver transplantation

нометрической разницы не наблюдалось у пациентов без острого клеточного отторжения (рис. 3).

Однако учитывая факт пилотного характера нашего исследования, основанного на предварительно небольшой когорте больных, можно предположить, что при исследовании крупной когорты пациентов результаты позволят ответить на многие вопросы, связанные с этиологией и патогенезом развития острого клеточного отторжения трансплантатов органов, определив тем самым «точки приложения усилий» на пути коррекции этого тяжелого осложнения.

В то же время мы не можем считать наши данные достаточно сопоставимыми с перечисленными выше исследованиями в силу слишком малой выборки, отсутствия в когорте пациентов с циррозом печени, вызванным NAFLD и/или осложненными развитием ACLF-синдрома, при которых влияние микробиома и печеночно-интестинальной оси изучено и доказано. Однако полученные нами результаты могут считаться многообещающими и указывают на чрезвычайно большую значимость дальнейших исследований в этой области как в академическом, так и в практическом отношении.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вклад gut liver axis в развитие инфекционных осложнений

Доказано, что инфекционные осложнения являются лидирующей причиной смертности после трансплантации печени (ТП). При этом наиболее часто встречающимися осложнениями являются внутрибрюшная инфекция, первичная бактериемия и посттрансплантационная пневмония, а наиболее часто выявляемыми микроорганизмами – стафилококки, энтерококки и кишечная палочка. В свою очередь, высокий MELD, билиодигестивный анастомоз, наличие инфекций перед трансплантацией также являются известными прогностическими факторами риска развития данного вида осложнений после ТП [11–15]. К тому же колонизация бактериями с множественной лекарственной устойчивостью и выраженность иммуносупрессивной терапии после ТП существенно отягощают прогноз общей выживаемости и выживаемости трансплантата [13, 16–20]. Учитывая тот факт, что печень постоянно подвергается воздействию бактериальных продуктов микроби-

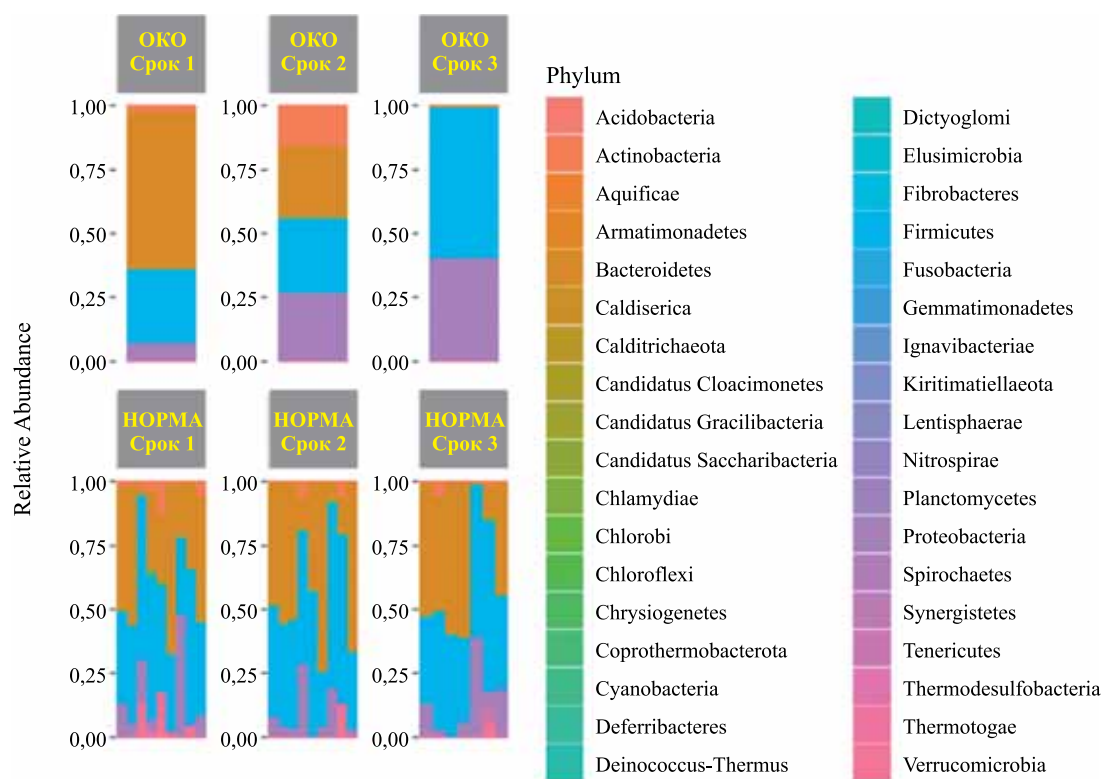


Рис. 3. Микробиомный состав кишечника у пациентов с развившимся ОКО и благополучным посттрансплантационным периодом. «ОКО» – острое клеточное отторжение; «Срок 1» – забор материала до ОТП; «Срок 2» – забор материала на 3-и сутки после ОТП; «Срок 3» – забор материала на 10-й день после ОТП. Отмечается выраженное отличие микробиомной палитры у пациента до трансплантации печени и после

Fig. 3. Microbiota composition in patients with acute cellular rejection episode and a successful posttransplant period. «ОКО» – acute cellular rejection; «Срок 1» – material collection before liver transplantation; «Срок 2» – material collection on the 3rd day after liver transplantation; «Срок 3» – material collection on the 10th day after liver transplantation. There is a marked difference in the microbiome palette in patients before and after liver transplantation

омного происхождения кишечника, которое реализуется за счет анатомической и физиологической связи кишечника и печени, осуществляемой посредством портальной венозной системы и желчевыводящих путей, составляющих в своей совокупности ПИО. Становится ясно, что ПИО вносит весомый вклад в развитие перечисленных осложнений и факторов риска [11, 12, 21]. Все большее подтверждение тому можно найти в исследованиях последних лет, указывающих на бактериальные комменсалы и продукты бактериального комменсализма, такие как РAMPs, которые могут свободно перемещаться из просвета кишечника в печень на фоне компрометированного патологическим процессом организма, запуская тем самым каскад иммунных и провоспалительных реакций [22, 23]. Изменение баланса регуляции иммунного ответа, известное как синдром иммунной дисфункции, ассоциированной с циррозом печени, хорошо изучено сегодня у пациентов, страдающих хроническими диффузными заболеваниями печени. Указанная альтерация адаптивных иммунных процессов приводит к снижению способности организма выводить цитокины, бактерии и липополисахариды из общего кровотока, негативно сказываясь на репаративных характеристиках организма [12, 22, 24–26]. В то же время миграция моноцитов, хемотаксис и бактериальный фагоцитоз у пациентов с циррозом печени значительно снижены по сравнению со здоровой популяцией, а у пациентов с ACLF-синдромом отмечается снижение экспрессии антигенпрезентирующих молекул HLA-DR на моноцитах, что может приводить к снижению активации моноцитов и секреции цитокинов. В экспериментальных моделях у мышей микробная транслокация индуцировала продукцию интерферона I типа, что приводило к выработке миелоидными клетками интерлейкина-10, последующей потере контроля над инфекционным агентом и более высокой смертностью экспериментальных животных [27–29]. В то же время количество работ, посвященных проблеме изменения иммунного ответа в контексте ПИО, у пациентов, перенесших трансплантацию печени, очень невелико, однако результаты данных исследований позволяют существенно увеличить представление о вкладе кишечного микробиома в развитие посттрансплантационных осложнений. Так, Wu et al. наблюдали высокие уровни экспрессии эндотоксина и IL-6 в плазме крови среди пациентов с циррозом печени, при этом результаты исследования по многим параметрам коррелировали со специфическими фенотипами кишечной микробиоты. В данном исследовании ТП позволила восстановить кишечный микробиом, а также снизить уровни эндотоксина и IL-6 в плазме крови, которые были напрямую связаны с частотой развития инфекционных осложнений после ТП [30]. Кроме того, в одном из наиболее значимых недавних исследований, про-

веденном в Университетской клинике Киото [31], авторы, по результатам проспективного исследования, установили статистически значимую разницу микробиомной карты у пациентов с развившейся бактериальной инфекцией после перенесенной ТП в сравнении с группой контроля. Так, у пациентов с развившейся бактериемией индекс Шеннона был значительно ниже на момент развития контаминации кровотока по сравнению с претрансплантационным периодом ($p = 0,026$). К тому же в посттрансплантационном периоде индекс Шеннона был также ниже у пациентов с бактериемией по сравнению с пациентами без нее ($p = 0,040$).

В том же исследовании авторы определили статистически достоверное различие в отношении индекса Шеннона у пациентов с развившимся острым клеточным отторжением печеночного трансплантата.

Таким образом, можно предположить, что восстановление микробиома в посттрансплантационном периоде может существенно снизить риски развития инфекций за счет уменьшения транслокации микробов и последующего воспаления. Кроме того, учитывая работы, посвященные иммунному ответу и иммунной регуляции процессов, происходящих в рамках ПИО, не исключено что более глубокое понимание функционирования «виртуального органа» позволит пролить свет и на многие нерешенные вопросы, сопряженные как с частотой инфекционных осложнений, так и с частотой отторжения трансплантата печени.

В целом, несмотря на то что это многообещающая область, в настоящее время доступно лишь несколько источников, касающихся модуляции иммунного ответа микробиомом, а стратификация триггерных механизмов и систематизация факторов риска являются актуальной задачей, стоящей перед современной трансплантологией [30, 32].

Бактериальные патоген-ассоциированные паттерны и иммунный ответ

Важным свидетельством тесной взаимосвязи иммунного ответа и транслокации кишечного микробиома в рамках ПИО служит активация TLR-рецепторов, которые являются аналогами рецепторов распознавания различных антигенных паттернов у млекопитающих [12, 30, 33–39]. К тому же, по мнению Albilos et al., изменения функциональных возможностей микробиома кишечника, по всей видимости, имеют более актуальное значение в плане активации иммунного ответа, нежели изменение его состава [12]. В свою очередь, в качестве инфекционных паттернов кишечного микробиома выступают так называемые РAMPs, являющиеся продуктами микробного метаболизма, специфически продуцируемые только патогенами, в данном случае бактериями и вирусами, при этом под данным термином подразумевается большое

количество молекул, таких как липополисахариды, липиды и нуклеиновые кислоты [34, 37, 38]. На сегодняшний день известно 13 типов толл-подобных рецепторов млекопитающих. У человека существует 10 толл-подобных рецепторов – от TLR1 до TLR10. При этом наибольшее значение в аспекте ПИО и микробиомного влияния на ткань печени играют TLR2, 4, 5, 9 [40]. TLR экспрессируются в клетках иммунной системы, а также в эпителиальных клетках и фибробластах, однако в отношении распознавания толл-подобными рецепторами патоген-ассоциированных паттернов или «TLR – PAMP» распознавания не все TLR-рецепторы играют одинаковую роль. К примеру, у пациентов, страдающих хроническими прогрессирующими заболеваниями печени, было обнаружено существенно меньшее количество TLR2 по сравнению со здоровой группой, в то же время у пациентов, страдающих хроническими вирусными гепатитами и NASH, количество экспрессированных TLR2 было существенно выше [41]. В отношении TLR3 многие авторы указывают на их защитную и противовоспалительную роль [40].

TLR4 избирательно распознают LPS, белки теплового шока, фибронектин или специфические белки оболочки вируса [42, 43]. Эта группа рецепторов является наиболее изученной в аспекте ПИО. Было отмечено существенное их повышение у тех пациентов с хроническими болезнями печени, в портальной крови которых было отмечено высокое содержание циркулирующих LPS [40, 44–46]. Кроме того, на множестве экспериментальных моделей была доказана взаимосвязь TLR4-рецепторов и фиброза печени. Так, у экспериментальных мышей MyD88-NF- κ B опосредованная активация TLR4 усиливает продукцию провоспалительных цитокинов, экспрессию α -SMA, TIMP1 и TGF- β , а также сопряжена с нарушениями архитектуры экстрацеллюлярного матрикса [40, 47].

В свою очередь, TLR5 являются менее изученными, однако известна их проактивная роль в патогенезе NASH, в то же время инфильтрация брюшины флагелином, являющимся лигандным для TLR5, стимулирует массивную экспрессию интерлейкинов, нейтрофильную и макрофагальную инфильтрацию печени [48]. Большое количество экспериментальных исследований посвящено TLR7, полностью спектр их функций по-прежнему является предметом дискуссий и обсуждений, однако известна их роль в развитии как NASH, так и других хронических прогрессирующих заболеваний печени. Наличие указанных заболеваний всегда сопряжено с большим количеством экспрессированных TLR7, а также большим количеством продуцирования SMA и коллагена 1-го типа [49].

TLR9, по всей видимости, имеют большую значимость у пациентов, страдающих хроническим

повреждением печени, вызванным алкогольным злоупотреблением, что было доказано множеством экспериментальных моделей. Также была доказана их роль в развитии и прогрессировании NASH [40].

Распознавание TLR-рецепторами PAMPs обычно приводит к активации сигнального каскада провоспалительного пути, который инициирует активацию генов, кодирующих высвобождение воспалительных цитокинов и белков острой фазы воспаления [23, 34, 50–53]. Данный механизм ответа является физиологическим и необходим для защиты от патогенов, однако чрезмерная или продолжительная его активация может вызывать функциональные и морфологические изменения, приводя к компенсаторному снижению активности иммунной системы при хронической патогенной стимуляции. Таким образом, формируется хроническая восприимчивость к некоторым инфекционным агентам [34]. К примеру, продолжительное воздействие грамотрицательной флоры, представленной LPS, может индуцировать толерантность к данному эндотоксину, что в последующем характеризуется ослабленной презентацией антигена, снижением экспрессии провоспалительных медиаторов и сверхэкспрессией противовоспалительных сигнальных молекул [51, 53].

Помимо PAMP TLR обладают способностью распознавания так называемых паттернов молекул, связанных с опасностью или Danger Associated Molecular Patterns – DAMP, которые происходят из клеток апоптотического разрушения, также играющих важную роль в иммунновоспалительном ответе [43].

Таким образом, транслокация PAMPs, в том числе в виде LPS и литехоевой кислоты в качестве стенок бактериальных клеток и DAMPs в виде фрагментов погибших бактерий, приводят к инициации взаимодействия различных клеток иммунной системы и выработке воспалительных цитокинов с последующими смежными реакциями на их высвобождение в системный кровоток [12, 33, 34, 37, 54, 55].

К тому же равновесие провоспалительных и противовоспалительных цитокинов может сдвигать течение основного заболевания в сторону прогрессирования или регенерации у пациентов с хроническими прогрессирующими заболеваниями печени [12, 33, 34, 55, 56–59].

Считается, что системное воспаление у пациентов с хроническими заболеваниями печени по сравнению со здоровыми людьми вызвано транслокацией PAMP и DAMP в портальную и системную циркуляцию через нарушенный кишечный барьер [12, 23, 30, 34]. При этом физиологически медленный кровоток в синусоидах печени обеспечивает тесное и полное взаимодействие молекул кишечного происхождения с непаренхимными и паренхиматозными клетками печени и, что важно, с иммунными клетками [60]. Таким образом, индукция медиаторов воспалительного

ответа, формирующаяся за счет активной экспрессии цитокинов, играет важную роль в активации каскада профибротических и провоспалительных сигналов, способствующих дальнейшему ухудшению течения хронических заболеваний печени [12, 17, 26, 33, 34, 54]. В ответ на запущенный иммунный каскад в печень рекрутируются Т-клетки и дополнительные макрофаги, происходящие из моноцитов. Далее посредством TLR4, представленных на поверхности макрофагов, происходит распознавание бактериальных LPS, приводящее к активации синтеза фактора некроза опухолей α (TNF- α) [43, 51, 55]. В конечном итоге PAMP и/или DAMP создают провоспалительную среду, приводящую к повреждению гепатоцитов, активации клеток Ито и фиброзу печени. Именно этому пути сегодня придается большое значение в формировании осложнений после ТП, в частности, таких как инфекционные осложнения, острое и хроническое отторжение трансплантата, посттрансплантационный фиброз печени [11, 19, 23, 54]. Кроме того, значимость ПИО и кишечного микробиома в аспекте иммунного ответа дополнительно подчеркивается исследованиями, демонстрирующими связь между развитием ГЦК и хроническим воспалением печени, вызванным транслокацией микробиома, в частности развитию карциномы печени на фоне NASH [23, 61].

Печеночная регуляция микробиоты кишечника

Микробиоты кишечника и их продукты оказывают влияние на функционирование печени посредством воздействия на иммунные реакции, происходящие в ней. Концепция ПИО подразумевает и обратный путь – путь воздействия на микробиом, колонизирующий кишечник. Данная регуляция в полной мере отражает двунаправленность концепции ПИО [12, 55, 57, 62]. Таким образом, печень «очерчивает» микробиоту кишечника посредством высвобождения IgA и желчи.

Как известно, в составе последней содержатся желчные кислоты, синтезируемые в печени из холестерина. Данные кислоты оказывают прямое воздействие на кишечную флору, вызывая повреждение мембран и нарушая функции белков и ДНК, бактерий. В свою очередь, желчные кислоты метаболизируются в кишечнике микробиотой, с образованием вторичных желчных кислот, активирующих специфические рецепторы, в частности ядерный рецептор фарнезоида X (FXR) и рецептор желчных кислот, связанных с G-белком – Gpr119 (также называемых TGR5). Эти рецепторы регулируют многочисленные иммунологические и метаболические пути в организме хозяина, которые могут также косвенно влиять на кишечную микробиоту [8, 11, 12, 57].

В свою очередь, состав желчных кислот может косвенно регулироваться микробиотой посредством

сигнального пути Myd88, изменяющих профиль желчных кислот [40, 63]. В результате прямого или косвенного механизмов влияния на состав желчных кислот может меняться и состав микробиоты кишечника. Так, к примеру, может уменьшаться количество бактероидов и увеличиваться количество фирмикутов [7, 64]. В качестве другого примера можно привести подавление роста *Clostridium difficile* за счет изменения регуляции выработки вторичных желчных кислот. Печень является важным источником продукции IgA, который транспортируется в кишечник посредством желчных путей. В свою очередь, IgA важен для контроля микробиоты кишечника в количественном отношении, а также защиты слизистого слоя кишечника [65, 66]. Доказано, что нарушение продукции IgA приводит к значительному увеличению биомассы анаэробных микробов в тонком кишечнике. Кроме того, интересным представляется факт того, что переход к взрослой микробиоте также контролируется IgA, что было доказано соответствующими исследованиями [64, 67]. В частности, мыши, лишенные IgA, демонстрируют стойкую колонизацию γ -протеобактериями, которые обычно присутствуют у новорожденных, но теряются у взрослых [67]. Продолжительное присутствие этих бактерий может индуцировать провоспалительные цитокины в толстой кишке и усиливать воспаление кишечника [68].

Поскольку желчные кислоты и микробиом взаимно влияют друг на друга, очевидно, что снижение секреции желчных кислот в кишечник, наблюдаемое, например, при циррозе печени, способствует тяжелому дисбактериозу с формированием множества патобионтов [12, 65]. По мере прогрессирования цирроза печени изменения микробиоты вызывают развитие воспалительных явлений кишечника, повреждение кишечного барьера, и как следствие, инициацию воспалительных явлений печени, что, в свою очередь, еще больше подавляет секрецию желчных кислот. Кроме того, снижение кишечником передачи сигналов посредством FXR нарушает функцию кишечного барьера за счет уменьшения толщины слизистой оболочки и синтеза антибактериального белка, что приводит к повреждениям кишечного барьера [8, 12].

Микробиом и отторжение трансплантата

На сегодняшний день известно, что иммунная система является своеобразным «мостом» для поддержания симбиотических отношений между микробиомом и хозяином. Как описывалось выше, микробиота кишечника до некоторой степени модулирует иммунную систему хозяина, а иммунная система оказывает обратное влияние на состав микробиоты кишечника [63, 69]. В свою очередь, лимфоидная

ткань кишечника, представленная Т- и В-лимфоцитами, антигенпредставляющими клетками и многими другими, играет важную роль в системных и местных иммунных ответах [23, 41, 57]. Известно также, что микробиота активно формирует системный иммунный ответ хозяина [2, 57, 70, 71]. Дендритные клетки мигрируют в мезентериальные лимфатические узлы, где они представляют антигены, чтобы стимулировать производство эффекторных Т-лимфоцитов [23, 63]. Указанные механизмы играют немаловажную роль после ТП, особенно на фоне ишемически реперфузионного повреждения печени (ИРП) [23, 69]. В то же время следует учитывать тот факт, что ИРП печени в той или иной степени всегда присутствует после перенесенной ТП [73, 74].

Так, ИРП приводит к паренхиматозным метаболическим нарушениям и гибели гепатоцитов, высвобождая DAMPs, которые, сигнализируя через TLR, активируют врожденные иммунные клетки (в том числе клетки Купфера). Последующая реперфузия усиливает этот провоспалительный врожденный иммунный ответ, который при дальнейшем сохранении может оказывать косвенное влияние на адаптивный иммунный ответ [74].

Известно, что тяжесть ИРП после ТП прогнозирует раннюю дисфункцию аллотрансплантата, вероятность развития осложнений, а также долгосрочную выживаемость трансплантата [75–80]. В то же время тяжесть ИРП, по мнению ряда ученых, имеет особое значение для изучения воздействия микробиома кишечника на врожденный иммунитет в раннем посттрансплантационном периоде [78, 81, 82]. Так, в одном исследовании было показано, что введение пробиотиков, в частности *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, улучшает тяжесть течения ИРП за счет снижения уровней эндотоксинов в плазме и восстановления функции кишечного барьера [82]. Кроме того, в экспериментах на крысах предварительное ишемическое прекондиционирование печени (короткие периоды ишемии-реперфузии для кондиционирования ткани для более продолжительного IRI) восстанавливает микробный состав кишечника и уменьшает ИРП, в частности увеличивая количество *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Clostridiales*, с уменьшением протеобактерий [82]. Кроме того, SCFA являются мощными иммуномодуляторами и могут ингибировать активацию макрофагов, являющихся критически значимыми медиаторами ИРП, при этом внутривенное введение бутирата уменьшает тяжесть ИРП [73].

Также было показано, что FXR-опосредованная передача сигналов желчных кислот влияет на тяжесть ИРП посредством восстановления бактериального состава, принимающего участие в синтезе вторичных желчных кислот. Данный факт может рассматриваться как потенциальная идея влияния

на тяжесть ИРП посредством обетихолиевой и литохолиевой кислот [83]. Однако на сегодняшний день мы не нашли опубликованных доказательств этому или больших исследований, посвященных данному вопросу.

Также было доказано, что микробиом может влиять на адаптивный иммунитет, а изменение микробиоты кишечника связано с риском развития острого клеточного отторжения (ОКО) [10, 84]. Интересно, что ранние научные работы, посвященные этому вопросу, не подтвердили связи микробиоты с частотой ОКО. На наш взгляд, это связано с ограниченностью данных исследований применением лекарственных препаратов, влияющих непосредственно на характеристики микробиома. В частности, эти исследования были посвящены связи деконтаминации кишечника, применения пре- и пробиотиков и их связь с развитием ОКО [81]. При этом не рассматривалась взаимосвязь микробиома и ОКО с позиции ПИО.

В свою очередь, множество современных экспериментальных исследований смогли установить достоверную взаимосвязь между микробиомным составом кишечника и частотой развития ОКО [85–87]. Так, Ren et al. продемонстрировали резкое изменение состава микробиома кишечника у крыс, у которых развилось ОКО печени в сравнении с группой без ОКО. При этом оценка проводилась на 3-й и 7-й день после трансплантации (дни наиболее критичные для ОКО) [10]. В других оригинальных исследованиях была доказана взаимосвязь дисбиоза с риском развития ОКО у пациентов, перенесших ТП. Так, у пациентов с развившимся ОКО наблюдали изменения в следующих бактериальных семействах: *Bacteroides*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcaceae* и *Bifidobacteriaceae*, с уменьшением энтерококковых, лактобацилловых, клостридиевых, руминококковых и пептострептококковых.

В свою очередь, в нашем собственном наблюдении у двух пациентов в ближайшем послеоперационном периоде развилось острое отторжение трансплантата. Конечно, небольшое количество наблюдений делает невозможным проведение качественного сопоставительного статистического анализа. В то же время сегодня все больше теоретических и экспериментальных исследований указывают на потенциальную значимость микробиомного состава кишечника в патогенезе развития острого клеточного отторжения трансплантата печени [10, 83, 84]. В этой связи многообещающими представляются нам полученные результаты картирования микробиомной палитры у пациентов с развившимся острым клеточным отторжением трансплантата.

Так, перечисленные исследования, в том числе наши собственные наблюдения, указывают на возможность изменения лечебных подходов в тактике ведения пациентов после ТП. Перспективными счи-

таются варианты лечения ОКО с применением пребиотиков, влияние которых на ОКО было оценено в метаанализе 3 рандомизированных контролируемых исследований. Все указанные тактики включали в себя исследование применения лактобацилл в виде пробиотиков у пациентов после ТП [88–90]. И хотя была отмечена некоторая разница в частоте развития ОКО, статистической значимости авторами отмечено не было. В то же время известно, что в настоящий период множество работ уже зарегистрировано в этом направлении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая все вышеизложенное, становится очевидно, что ПИО играет критически важную роль в течении и прогрессировании многих заболеваний печени, а в ряде случаев, возможно, выступает в роли инициального механизма этиологической детерминированности тех или иных заболеваний. В свою очередь, также известно, что кишечный микробиом является ключевым звеном функционирования этого «виртуального органа». Так, была доказана роль ПИО в развитии NAFLD и NASH, не вызывает сомнения вклад указанной оси в ухудшении состояния пациентов с ACLF, многочисленные работы указывают на подтвержденную роль оси в развитии инфекционных осложнений у пациентов, перенесших ТП [91–96]. Кроме того, доказано влияние ПИО на некоторые иммунно-воспалительные процессы. В то же время и влияние самой печени на формирование «архитектуры кишечного микробиома» не вызывает сегодня никаких сомнений [97, 98]. В этой связи многочисленные научные работы последних лет посвящены именно изучению влияния ПИО и кишечной микробиоты на течение тех или иных процессов в организме, в том числе и осложнений, связанных с иммунным ответом и бактериальной инфекцией после ТП. Данные исследования стали возможны благодаря применению 16S rRNA профилированию микробиома посредством секвенирования нового поколения (next generation sequencing, или NGS) и представляют собой группу методов определения нуклеотидной последовательности ДНК и РНК для получения формального описания ее первичной структуры [95, 96, 99, 100]. Технология методов секвенирования нового поколения позволяет «прочитать» одновременно сразу несколько участков генома, в данном случае микробиома кишечника [101–105]. Полученная нуклеотидная картина позволяет определить взаимосвязь той или иной структуры микробиома с частотой тех или иных осложнений, возникших в послеоперационном периоде, а также углубит наше понимание патофизиологии этих осложнений. В свою очередь, полученные результаты помогут не только охарактеризовать предикторы и факторы риска развития бактериальной инфекции и эпизодов отторжения, но

и сформировать совершенно новый подход к лечебной тактике тех или иных осложнений, в том числе за счет формирования микробиота-ориентированной фармакотерапии.

Авторы заявляют об отсутствии

конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Volta U, Bonazzi C, Bianchi FB, Baldoni AM, Zoli M, Pisi E. IgA antibodies to dietary antigens in liver cirrhosis. *Ric Clin Lab*. 1987 Jul-Sep; 17 (3): 235–242. doi: 10.1007/BF02912537. PMID: 3671996.
2. Milosevic I, Vujovic A, Barac A, Djelic M, Korac M, Radovanovic Spurnic A et al. Gut-Liver Axis, Gut Microbiota, and Its Modulation in the Management of Liver Diseases: A Review of the Literature. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan 17; 20 (2): 395. doi: 10.3390/ijms20020395. PMID: 30658519; PMCID: PMC6358912.
3. Tilg H, Burcelin R, Tremaroli V. Liver tissue microbiome in NAFLD: next step in understanding the gut-liver axis? *Gut*. 2020 Aug; 69 (8): 1373–1374. doi: 10.1136/gutjnl-2019-320490. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32060128.
4. Miele L, Marrone G, Lauritano C, Cefalo C, Gasbarrini A, Day C et al. Gut-liver axis and microbiota in NAFLD: insight pathophysiology for novel therapeutic target. *Curr Pharm Des*. 2013; 19 (29): 5314–5324. PMID: 23432669.
5. Solé C, Guilly S, Da Silva K, Llopis M, Le-Chatelier E, Huelin P et al. Alterations in Gut Microbiome in Cirrhosis as Assessed by Quantitative Metagenomics: Relationship with Acute-on-Chronic Liver Failure and Prognosis. *Gastroenterology*. 2021 Jan; 160 (1): 206–218. e13. doi: 10.1053/j.gastro.2020.08.054. Epub 2020 Sep 14. PMID: 32941879.
6. Lee GH. Hepatic encephalopathy in acute-on-chronic liver failure. *Hepatol Int*. 2015 Oct; 9 (4): 520–526. doi: 10.1007/s12072-015-9626-0. Epub 2015 May 28. PMID: 26016460.
7. Стома ИО. Микробиом человека; Белорус. гос. мед. ун-т, Мин. науч.-практ. центр хирургии, трансплантологии и гематологии. Минск: Доктор Дизайн, 2018; 122. Stoma IO. Mikrobiom cheloveka; Belorus. gos. med. un-t, Min. nauch.-prakt. centr hirurgii, transplantologii i gematologii. Minsk: Doktor Dizajn, 2018; 122.
8. Blesl A, Stadlbauer V. The Gut-Liver Axis in Cholestatic Liver Diseases. *Nutrients*. 2021 Mar 21; 13 (3): 1018. doi: 10.3390/nu13031018. PMID: 33801133; PMCID: PMC8004151.
9. Wang P, Chen K. Gut microbiota and hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2020 Jun; 9 (3): 345–347. doi: 10.21037/hbsn.2019.10.34. PMID: 32509825; PMCID: PMC7262609.
10. Xie Y, Luo Z, Li Z, Deng M, Liu H, Zhu B et al. Structural shifts of fecal microbial communities in rats with acute rejection after liver transplantation. *Microb Ecol*.

- 2012 Aug; 64 (2): 546–554. doi: 10.1007/s00248-012-0030-1. Epub 2012 Mar 21. PMID: 22430504.
11. Ancona G, Alagna L, Lombardi A, Palomba E, Castelli V, Renisi G et al. The Interplay between Gut Microbiota and the Immune System in Liver Transplant Recipients and Its Role in Infections. *Infect Immun*. 2021 Oct 15; 89 (11): e0037621. doi: 10.1128/IAI.00376-21.
 12. Albillos A, Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: pathophysiological basis for therapy. *J Hepatol*. 2020 Mar; 72 (3): 558–577. doi: 10.1016/j.jhep.2019.10.003.
 13. Kim S-I. Bacterial infection after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2014 May 28; 20 (20): 6211–6220. doi: 10.3748/wjg.v20.i20.6211. PMID: 24876741; PMCID: PMC4033458.
 14. Singh N, Paterson DL, Chang FY, Gayowski T, Squier C, Wagener MM et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the other emerging resistant gram-positive coccus among liver transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2000; 30: 322–327.
 15. Lin M, Mah A, Wright A. Infectious complications of liver transplantation. *AME Medical Journal*. 2018; 3 (1). Retrieved from <https://amj.amegroups.com/article/view/4228>.
 16. Хлебникова ЕП, Чжао АВ. Инфекционные осложнения у пациентов, подвергшихся пересадке печени. *Трансплантология*. 2011; (2–3): 57–62. Hlebnikova EP, Chzhao AV. Infekcionnye oslozhneniya u pacientov, podvergshisja peresadke pecheni. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2011; (2–3): 57–62. (In Russ.).
 17. Camus C. Complications infectieuses chez le transplanté hépatique. *Réanimation*. 2014; 23: 317–326. doi: 10.1007/s13546-014-0888-7.
 18. Pedersen MR, Choi M, Brink JA, Seetharam AB. Pre-transplant factors and & associations with postoperative respiratory failure, ICU length of stay, and short-term survival after liver transplantation in a high MELD population. *J Transplant*. 2016; 2016: 6787854.
 19. Petrowsky H, Rana A, Kaldas FM, Sharma A, Hong JC, Agopian VG et al. Liver transplantation in highest acuity recipients: identifying factors to avoid futility. *Ann Surg*. 2014; 259: 1186–1194.
 20. Chen C, Yang D, Gao S, Zhang Y, Chen L, Wang B et al. Development and performance assessment of novel machine learning models to predict pneumonia after liver transplantation. *Respir Res*. 2021 Mar 31; 22 (1): 94. doi: 10.1186/s12931-021-01690-3. PMID: 33789673; PMCID: PMC8011203.
 21. Savier E, Lim C, Rayar M, Orlando F, Boudjema K, Mohkam K et al. Favorable Outcomes of Liver Transplantation from Controlled Circulatory Death Donors Using Normothermic Regional Perfusion Compared to Brain Death Donors. *Transplantation*. 2020 Sep; 104 (9): 1943–1951. doi: 10.1097/TP.0000000000003372.
 22. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res*. 2020 Jun; 30 (6): 492–506. doi: 10.1038/s41422-020-0332-7. Epub 2020 May 20. PMID: 32433595; PMCID: PMC7264227.
 23. Yang X, Lu D, Zhuo J, Lin Z, Yang M, Xu X. The Gut-liver Axis in Immune Remodeling: New insight into Liver Diseases. *Int J Biol Sci*. 2020; 16 (13): 2357–2366. Published 2020 Jun 23. doi: 10.7150/ijbs.46405.
 24. Ait Faqih S, Guebre-Egziabher F. Microbiote en transplantation d'organe solide. *Le Courrier de la Transplantation*. 2016 avril-mai-juin; XVI (2): 66–69.
 25. Acharya C, Sahingur SE. Microbiota, cirrhosis, and the emerging oral-gut-liver axis. *JCI Insight*. 2017 Oct 5; 2 (19): e94416. doi: 10.1172/jci.insight.94416. PMID: 28978799; PMCID: PMC5841881.
 26. Arab JP, Martin-Mateos RM, Shah VH. Gut-liver axis, cirrhosis, and portal hypertension: the chicken and the egg. *Hepatol Int*. 2018 Feb; 12 (Suppl 1): 24–33. doi: 10.1007/s12072-017-9798-x. Epub 2017 May 26. PMID: 28550391; PMCID: PMC6876989.
 27. Hackstein CP, Assmus LM, Welz M, Klein S, Schwandt T, Schultze J et al. Gut microbial translocation corrupts myeloid cell function to control bacterial infection during liver cirrhosis. *Gut*. 2017; 66: 507–518. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-311224>.
 28. Zigmond E, Bernshtein B, Friedlander G, Walker CR, Yona S, Kim KW et al. Macrophage-restricted interleukin-10 receptor deficiency, but not IL-10 deficiency, causes severe spontaneous colitis. *Immunity*. 2014 May 15; 40 (5): 720–733. doi: 10.1016/j.immuni.2014.03.012. Epub 2014 May 1. PMID: 24792913.
 29. Zhang Y, Xie B, Chen X, Zhang J, Yuan S. A key role of gut microbiota-vagus nerve/spleen axis in sleep deprivation-mediated aggravation of systemic inflammation after LPS administration. *Life Sci*. 2021 Jan 15; 265: 118736. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118736. Epub 2020 Nov 8. PMID: 33176177.
 30. Wu Y, Wang M, Zhu Y, Lin S. Serum interleukin-6 in the diagnosis of bacterial infection in cirrhotic patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Oct; 95 (41): e5127. doi: 10.1097/MD.0000000000005127. PMID: 27741137; PMCID: PMC5072964.
 31. Kato K, Nagao M, Miyamoto K, Oka K, Takahashi M, Yamamoto M. Longitudinal Analysis of the Intestinal Microbiota in Liver Transplantation. *Transplant Direct*. 2017 Mar 10; 3 (4): e144. doi: 10.1097/TXD.0000000000000661. PMID: 28405600; PMCID: PMC5381737.
 32. Schwenger KJ, Clermont-Dejean N, Allard JP. The role of the gut microbiome in chronic liver disease: the clinical evidence revised. *JHEP Rep*. 2019 Jul 31; 1 (3): 214–226. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.04.004. PMID: 32039372; PMCID: PMC7001555.
 33. Brandl K, Kumar V, Eckmann L. Gut-liver axis at the frontier of host-microbial interactions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017 May 1; 312 (5): G413–G419. doi: 10.1152/ajpgi.00361.2016. Epub 2017 Feb 23. PMID: 28232456; PMCID: PMC5451561.
 34. Bawa M, Saraswat VA. Gut-liver axis: role of inflammasomes. *J Clin Exp Hepatol*. 2013 Jun; 3 (2): 141–149. doi: 10.1016/j.jceh.2013.03.225. Epub 2013 Apr 15. PMID: 25755488; PMCID: PMC4216435.
 35. Hakansson A, Molin G. Gut microbiota and inflammation. *Nutrients*. 2011; 3: 637–682.

36. *Palmlblad J.* The role of granulocytes in inflammation. *Scand J Rheumatol.* 1984; 13: 163–172.
37. *Fujiwara N, Kobayashi K.* Macrophages in inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2005; 4: 281–286.
38. *Anderson CF, Mosser DM.* A novel phenotype for an activated macrophage: the type 2 activated macrophage. *J Leukoc Biol.* 2002; 72: 101–106.
39. *Gordon S.* Alternative activation of macrophages. *Nat Rev.* 2003; 3: 23–35.
40. *Chen D, Le TH, Shahidipour H, Read SA, Ahlenstiel G.* The Role of Gut-Derived Microbial Antigens on Liver Fibrosis Initiation and Progression. *Cells.* 2019; 8 (11): 1324. Published 2019 Oct 27. doi: 10.3390/cells8111324.
41. *Stärkel P, De Saeger C, Strain AJ, Leclercq I, Horsmans Y.* NFκB, cytokines, TLR3 and 7 expressions in human end-stage HCV and alcoholic liver disease. *Eur J Clin Investig.* 2010; 40: 575–584. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02295.x.
42. *Miao EA, Mao DP, Yudkowsky N.* Innate immune detection of the type III secretion apparatus through the NLRC4 inflammasome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107: 3076–3080.
43. *Kubicek-Sutherland JZ, Vu DM, Noormohamed A, Mendez HM, Stromberg LR, Pedersen CA et al.* Direct detection of bacteremia by exploiting host-pathogen interactions of lipoteichoic acid and lipopolysaccharide. *Sci Rep.* 2019 Apr 17; 9 (1): 6203. doi: 10.1038/s41598-019-42502-5. PMID: 30996333; PMCID: PMC6470174.
44. *Byun JS, Suh YG, Yi HS, Lee YS, Jeong WI.* Activation of toll-like receptor 3 attenuates alcoholic liver injury by stimulating Kupffer cells and stellate cells to produce interleukin-10 in mice. *J Hepatol.* 2013 Feb; 58 (2): 342–349. doi: 10.1016/j.jhep.2012.09.016.
45. *Aragonès G, Colom-Pellicer M, Aguilar C, Guiu-Jurado E, Martínez S, Sabench F et al.* Circulating microbiota-derived metabolites: A «liquid biopsy»? *Int J Obes.* 2020 Apr; 44 (4): 875–885. doi: 10.1038/s41366-019-0430-0.
46. *Queck A, Carnevale R, Uschner FE, Schierwagen R, Klein S, Jansen C et al.* Role of portal venous platelet activation in patients with decompensated cirrhosis and TIPS. *Gut.* 2020 Aug; 69 (8): 1535–1536.
47. *Dattaroy D, Seth RK, Sarkar S, Kimono D, Albadrani M, Chandrashekar V et al.* Sparstolonin B (SSnB) attenuates liver fibrosis via a parallel conjugate pathway involving P53-P21 axis, TGF-beta signaling and focal adhesion that is TLR4 dependent. *Eur J Pharmacol.* 2018 Dec 15; 841: 33–48. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.08.040.
48. *Xiao Y, Liu F, Yang J, Zhong M, Zhang E, Li Y et al.* Over-activation of TLR5 signaling by high-dose flagellin induces liver injury in mice. *Cell Mol Immunol.* 2015; 12: 729–742. doi: 10.1038/cmi.2014.110.
49. *Massey VL, Qin L, Cabezas J, Caballeria J, Sancho-Bru P, Bataller R et al.* TLR7-let-7 Signaling Contributes to Ethanol-Induced Hepatic Inflammatory Response in Mice and in Alcoholic Hepatitis. *Alcohol Clin Exp Res.* 2018 Nov; 42 (11): 2107–2122. doi: 10.1111/acer.13871.
50. *Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I et al.* Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020 Mar-Apr; 34 (2): 327–331. doi: 10.23812/CONTI-E. PMID: 32171193.
51. *Yahfoufi N, Alsadi N, Jambi M, Matar C.* The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols. *Nutrients.* 2018 Nov 2; 10 (11): 1618. doi: 10.3390/nu10111618. PMID: 30400131; PMCID: PMC6266803.
52. *Juhas U, Ryba-Stanislawowska M, Szargiej P, Myśliwska J.* Different pathways of macrophage activation and polarization. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2015 Apr 22; 69: 496–502. doi: 10.5604/17322693.1150133. PMID: 25983288.
53. *Scheenstra MR, van Harten RM, Veldhuizen EJA, Haagsman HP, Coorens M.* Cathelicidins Modulate TLR-Activation and Inflammation. *Front Immunol.* 2020 Jun 9; 11: 1137. doi: 10.3389/fimmu.2020.01137. PMID: 32582207; PMCID: PMC7296178.
54. *Møller DL, Sørensen SS, Wareham NE, Rezahosseini O, Knudsen AD, Knudsen JD et al.* Bacterial and fungal bloodstream infections in pediatric liver and kidney transplant recipients. *BMC Infectious Diseases.* 2021; 21: 541. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06224-2>.
55. *Ohtani N, Kawada N.* Role of the Gut-Liver Axis in Liver Inflammation, Fibrosis, and Cancer: A Special Focus on the Gut Microbiota Relationship. *Hepatol Commun.* 2019; 3 (4): 456–470. Published 2019 Mar 1. doi: 10.1002/hep4.1331.
56. *Lee EY, Lee MW, Wong GCL.* Modulation of toll-like receptor signaling by antimicrobial peptides. *Semin Cell Dev Biol.* 2019 Apr; 88: 173–184. doi: 10.1016/j.semcdb.2018.02.002. Epub 2018 Feb 12. PMID: 29432957; PMCID: PMC6087683.
57. *De Muynck K, Vanderborght B, Van Vlierberghe H, Devisscher L.* The Gut-Liver Axis in Chronic Liver Disease: A Macrophage Perspective. *Cells.* 2021 Oct 30; 10 (11): 2959. doi: 10.3390/cells10112959. PMID: 34831182; PMCID: PMC8616442.
58. *Kronsten VT, Tranah TH, Pariente C, Shawcross DL.* Gut-derived systemic inflammation as a driver of depression in chronic liver disease. *J Hepatol.* 2021 Nov 17: S0168-8278(21)02180-2. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.008. Epub ahead of print. PMID: 34800610.
59. *Marra F, Svegliati-Baroni G.* Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol.* 2018 Feb; 68 (2): 280–295. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.014. Epub 2017 Nov 14. PMID: 29154964.
60. *Robinson MW, Harmon C, O'Farrelly.* Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cell Mol Immunol.* 2016 May; 13 (3): 267–276.
61. *Yu LX, Schwabe RF.* The gut microbiome and liver cancer: mechanisms and clinical translation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 14: 527–539.

62. Liu D, Cao S, Zhou Y, Xiong Y. J Recent advances in endotoxin tolerance. *Cell Biochem*. 2019 Jan; 120 (1): 56–70.
63. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turroni F, Mahony J et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017 Nov 8; 81 (4): e00036-17. doi: 10.1128/MMBR.00036-17. PMID: 29118049; PMCID: PMC5706746.
64. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M et al. Human Gut Microbiome Viewed Across Age and Geography. *Nature*. 2012; 486: 222–227. doi: 10.1038/nature11053.
65. Tripathi A, Debelius J, Brenner DA, Karin M, Lombar R, Schnabl B et al. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jul; 15 (7): 397–411. doi: 10.1038/s41575-018-0011-z. Erratum in: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 May 21; PMID: 29748586; PMCID: PMC6319369.
66. Inamine T, Schnabl B. Immunoglobulin A and liver diseases. *J Gastroenterol*. 2018; 53 (6): 691–700. doi: 10.1007/s00535-017-1400-8.
67. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, Schiller RA, Langrehr JM, Jonas S et al. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation – a randomized, double-blind trial. *Am J Transplant*. 2005 Jan; 5 (1): 125–130. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00649.x. PMID: 15636620.
68. Mirpuri J, Raetz M, Sturge CR, Wilhelm CL, Benson A, Savani RC et al. Proteobacteria-specific IgA regulates maturation of the intestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2014; 5: 28–39. doi: 10.4161/gmic.26489.
69. Kabat AM, Srinivasan N, Maloy KJ. Modulation of immune development and function by intestinal microbiota. *Trends in immunology*. 2014; 35: 507–517.
70. Spencer SP, Fragiadakis GK, Sonnenburg JL. Pursuing Human-Relevant Gut Microbiota-Immune Interactions. *Immunity*. 2019; 51 (2): 225–239. doi: 10.1016/j.immuni.2019.08.002.
71. Chen WLK, Edington C, Suter E, Yu J, Velazquez JJ, Velazquez JG et al. Integrated gut/liver microphysiological systems elucidates inflammatory inter-tissue crosstalk. *Biotechnol Bioeng*. 2017 Nov; 114 (11): 2648–2659. doi: 10.1002/bit.26370. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28667746; PMCID: PMC5614865.
72. Bozward AG, Ronca V, Osei-Bordom D, Oo YH. Gut-Liver Immune Traffic: Deciphering Immune-Pathogenesis to Underpin Translational Therapy. *Front Immunol*. 2021; 12: 711217. Published 2021 Aug 25. doi: 10.3389/fimmu.2021.711217.
73. Kriss M, Verna EC, Rosen HR, Lozupone CA. Functional Microbiomics in Liver Transplantation: Identifying Novel Targets for Improving Allograft Outcomes. *Transplantation*. 2019; 103 (4): 668–678. doi: 10.1097/TP.0000000000002568.
74. Щерба АЕ, Коротков СВ, Минов АФ, Слободин ЮВ, Савчук ММ., Дзядзько АМ и др. Влияние севофлюрана и ацетилцистеина на ишемически-реперфузионное повреждение печени донора со смертью мозга. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2013; 15 (1): 39–44. Shcherba AE, Korotkov SV, Minov AF, Slobodin YV, Savchuk MM, Dzyadzhko AM et al. Impact of sevoflurane and acetylcysteine on ischemia-reperfusion injury of the liver from brain-dead donor. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2013; 15 (1): 39–44. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2013-1-39-44>.
75. Rao J, Cheng F, Zhou H, Yang W, Qiu J, Yang C et al. Nogo-B is a key mediator of hepatic ischemia and reperfusion injury. *Redox Biol*. 2020 Oct; 37: 101745. doi: 10.1016/j.redox.2020.101745. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33099216; PMCID: PMC7582106.
76. Romanque UP, Uribe MM, Videla LA. Mecanismos moleculares en el daño por isquemia-reperfusión hepática y en el preacondicionamiento isquémico [Molecular mechanisms in liver ischemic-reperfusion injury and ischemic preconditioning]. *Rev Med Chil*. 2005 Apr; 133 (4): 469–476. Spanish. doi: 10.4067/s0034-98872005000400012. Epub 2005 Jun 8. PMID: 15953956.
77. Nastos C, Kalimeris K, Papoutsidakis N, Tasoulis MK, Lykoudis PM, Theodoraki K et al. Global consequences of liver ischemia/reperfusion injury. *Oxid Med Cell Longev*. 2014; 2014: 906965. doi: 10.1155/2014/906965. Epub 2014 Apr 1. PMID: 24799983; PMCID: PMC3995148.
78. Zhou J, Chen J, Wei Q, Saeb-Parsy K, Xu X. The Role of Ischemia/Reperfusion Injury in Early Hepatic Allograft Dysfunction. *Liver Transpl*. 2020 Aug; 26 (8): 1034–1048. doi: 10.1002/lt.25779. PMID: 32294292.
79. Xia VW, Worapot A, Huang S, Dhillon A, Gudzenko V, Backon A et al. Postoperative atrial fibrillation in liver transplantation. *Am J Transplant*. 2015; 15: 687–694.
80. Pareja E, Cortes M, Hervás D, Mir J, Valdivieso A, Castell JV et al. A score model for the continuous grading of early allograft dysfunction severity. *Liver Transpl*. 2015; 21: 38–46.
81. Ali JM, Davies SE, Brais RJ, Randle LV, Klinck JR, Allison ME et al. Analysis of ischemia/reperfusion injury in time-zero biopsies predicts liver allograft outcomes. *Liver Transpl*. 2015 Apr; 21 (4): 487–499. doi: 10.1002/lt.24072. PMID: 25545865.
82. Lu L, Zhou H, Ni M, Wang X, Busuttil R, Kupiec-Weglinski J et al. Innate Immune Regulations and Liver Ischemia-Reperfusion Injury. *Transplantation*. 2016 Dec; 100 (12): 2601–2610. doi: 10.1097/TP.0000000000001411. PMID: 27861288; PMCID: PMC5141614.
83. Bajaj JS, Kakiyama G, Cox JJ, Nittono H, Takei H, White M et al. Alterations in gut microbial function following liver transplant. *Liver Transpl*. 2018 Jun; 24 (6): 752–761.
84. Xing HC, Li LJ, Xu KJ, Shen T, Chen YB, Sheng JF et al. Protective role of supplement with foreign Bifidobacterium and Lactobacillus in experimental hepatic ischemia-reperfusion injury. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Apr; 21 (4): 647–656. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04306.x. PMID: 16677148.

85. Xie Y, Chen H, Zhu B, Qin N, Chen Y, Li Z et al. Effect of intestinal microbiota alteration on hepatic damage in rats with acute rejection after liver transplantation. *Microb Ecol*. 2014 Nov; 68 (4): 871–880. doi: 10.1007/s00248-014-0452-z. Epub 2014 Jul 9. PMID: 25004996.
86. Xie Y, Luo Z, Li Z, Deng M, Liu H, Zhu B et al. Structural shifts of fecal microbial communities in rats with acute rejection after liver transplantation. *Microb Ecol*. 2012 Aug; 64 (2): 546–554. doi: 10.1007/s00248-012-0030-1. Epub 2012 Mar 21. PMID: 22430504.
87. Salminen S, Benno Y, de Vos W. Intestinal colonisation, microbiota and future probiotics? *Asia Pac J Clin Nutr*. 2006; 15 (4): 558–562. PMID: 17077076.
88. Ren Z, Jiang J, Lu H, Chen X, He Y, Zhang H et al. Intestinal microbial variation may predict early acute rejection after liver transplantation in rats. *Transplantation*. 2014 Oct 27; 98 (8): 844–852. doi: 10.1097/TP.0000000000000334. PMID: 25321166; PMCID: PMC4206351.
89. Sawas T, Al Halabi S, Hernaez R, Carey WD, Cho WK. Patients Receiving Prebiotics and Probiotics Before Liver Transplantation Develop Fewer Infections Than Controls: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Sep; 13 (9): 1567–74. e3; quiz e143–4. doi: 10.1016/j.cgh.2015.05.027. Epub 2015 Jun 2. PMID: 26044318.
90. Rayes N, Seehofer D, Hansen S, Boucsein K, Müller AR, Serke S et al. Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation*. 2002 Jul 15; 74 (1): 123–127. doi: 10.1097/00007890-200207150-00021. PMID: 12134110.
91. Okubo H, Kushiyaama A, Nakatsu Y, Yamamotoya T, Matsunaga Y, Fujishiro M et al. Roles of Gut-Derived Secretory Factors in the Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Their Possible Clinical Applications. *Int J Mol Sci*. 2018 Oct 8; 19 (10): 3064. doi: 10.3390/ijms19103064. PMID: 30297626; PMCID: PMC6213237.
92. Aragonès G, González-García S, Aguilar C, Richart C, Auguet T. Gut Microbiota-Derived Mediators as Potential Markers in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Biomed Res Int*. 2019 Jan 2; 2019: 8507583. doi: 10.1155/2019/8507583. PMID: 30719448; PMCID: PMC6334327.
93. Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*. 2016 Mar; 63 (3): 764–775. doi: 10.1002/hep.28356. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26600078; PMCID: PMC4975935.
94. Kalhan SC, Guo L, Edmison J, Dasarathy S, McCullough AJ, Hanson RW et al. Plasma metabolomic profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2011 Mar; 60 (3): 404–413. doi: 10.1016/j.metabol.2010.03.006. Epub 2010 Apr 27. PMID: 20423748; PMCID: PMC2950914.
95. Allen K, Jaeschke H, Copple BL. Bile acids induce inflammatory genes in hepatocytes: a novel mechanism of inflammation during obstructive cholestasis. *The American Journal of Pathology*. 2011; 178 (1): 175–186. doi: 10.1016/j.ajpath.2010.11.026.
96. Svegliati-Baroni G, Ridolfi F, Hannivoort R, Saccomanno S, Homan M, De Minicis S et al. Bile acids induce hepatic stellate cell proliferation via activation of the epidermal growth factor receptor. *Gastroenterology*. 2005 Apr; 128 (4): 1042–1055. doi: 10.1053/j.gastro.2005.01.007. PMID: 15825085.
97. Greenhalgh K, Meyer KM, Aagaard KM, Wilmes P. The human gut microbiome in health: establishment and resilience of microbiota over a lifetime. *Environ Microbiol*. 2016; 18: 2103–2116. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13318>.
98. Porras D, Nistal E, Martínez-Flórez S, Pisonero-Vaquero S, Olcoz JL, Jover R et al. Protective effect of quercetin on high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice is mediated by modulating intestinal microbiota imbalance and related gut-liver axis activation. *Free Radic Biol Med*. 2017 Jan; 102: 188–202. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.037. Epub 2016 Nov 25. PMID: 27890642.
99. Giorgio V, Miele L, Principessa L, Ferretti F, Villa MP, Negro V et al. Intestinal permeability is increased in children with non-alcoholic fatty liver disease, and correlates with liver disease severity. *Dig Liver Dis*. 2014 Jun; 46 (6): 556–560. doi: 10.1016/j.dld.2014.02.010. Epub 2014 Mar 12. PMID: 24631029.
100. Langille MG, Zaneveld J, Caporaso JG, McDonald D, Knights D, Reyes JA et al. Predictive functional profiling of microbial communities using 16S rRNA marker gene sequences. *Nat Biotechnol*. 2013 Sep; 31 (9): 814–821. doi: 10.1038/nbt.2676. Epub 2013 Aug 25. PMID: 23975157; PMCID: PMC3819121.
101. Børsting C, Morling N. Next generation sequencing and its applications in forensic genetics. *Forensic Sci Int Genet*. 2015 Sep; 18: 78–89. doi: 10.1016/j.fsi-gen.2015.02.002. Epub 2015 Feb 14. PMID: 25704953.
102. McGinn S, Gut IG. DNA sequencing – spanning the generations. *N Biotechnol*. 2013 May 25; 30 (4): 366–372. doi: 10.1016/j.nbt.2012.11.012. Epub 2012 Nov 16. PMID: 23165096.
103. Cullum R, Alder O, Hoodless PA. The next generation: using new sequencing technologies to analyse gene regulation. *Respirology*. 2011 Feb; 16 (2): 210–222. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01899.x. PMID: 21077988.
104. Ruggles KV, Fenyö D. Next Generation Sequencing Data and Proteogenomics. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 926: 11–19. doi: 10.1007/978-3-319-42316-6_2. PMID: 27686803.
105. Halperin RF, Hegde A, Lang JD, Raupach EA. Improved methods for RNAseq-based alternative splicing analysis. *Sci Rep*. 2021 May 24; 11 (1): 10740. doi: 10.1038/s41598-021-89938-2. PMID: 34031440; PMCID: PMC8144374.

Статья поступила в редакцию 3.03.2022 г.
The article was submitted to the journal on 3.03.2022