



Обзор

Роль бактериальных производных ароматических аминокислот в развитии неалкогольной жировой болезни печени

Щербакова Е.С.¹ • Салль Т.С.¹ • Ситкин С.И.^{1,2} • Вахитов Т.Я.¹ • Демьянова Е.В.¹

Щербакова Елена Сергеевна – мл. науч. сотр. лаборатории микробиологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4268-8881>

✉ 197110, г. Санкт-Петербург, ул. Пудожская, 7, Российская Федерация. Тел.: +7 (812) 235 12 25. E-mail: elenka.shcherbakova@ya.ru

Салль Татьяна Сергеевна – мл. науч. сотр. лаборатории микробиологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5890-5641>. E-mail: miss_taty@mail.ru

Ситкин Станислав Игоревич – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории микробиологии¹; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса²; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0331-0963>. E-mail: drsitkin@gmail.com

Вахитов Тимур Яшэрович – д-р биол. наук, гл. науч. сотр. лаборатории микробиологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8221-6910>. E-mail: tim-vakhitov@yandex.ru

Демьянова Елена Валерьевна – канд. фарм. наук, руководитель гранта; начальник лаборатории микробиологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1872-3464>. E-mail: lenna_22@mail.ru

Обзор посвящен роли ароматических аминокислот и их бактериальных производных в развитии и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Возникающие при НАЖБП патологические изменения в организме, а также нарушение состава и/или функциональной активности микробиоты кишечника приводят к нарушению метаболизма ароматических аминокислот. Обсуждается способность этих аминокислот и их бактериальных производных оказывать как отрицательное, так и положительное влияние на главные звенья патогенеза НАЖБП – липогенез и воспаление, а также на функцию печени через регулирование кишечного барьера и сигналов оси «микробиота – кишечник – печень». Подробно рассмотрены механизмы биологической активности триптофана и его производных (индол, триптамин, индолмолочная, индолпропионовая, индолуксусная кислоты, индол-3-альдегид) за счет активации арилуглеводородного рецептора AhR, что предотвращает развитие стеатоза печени. Бактериальные продукты метаболизма фенилаланина могут способствовать развитию стеатоза печени (фенилуксусная и фенилмолочная кислоты) либо, напротив, снижать воспаление в печени и повышать чувствительность к инсулину (фенилпропионовая кислота). Тирамин, *para*-кумарат, 4-гидроксифенилуксусная кислота – продукты бактериального катаболизма тирозина – могут предотвращать

развитие НАЖБП, тогда как *para*-крезол и фенол содействуют прогрессированию НАЖБП посредством нарушения барьерных свойств кишечного эпителия. Нарушение бактериального катаболизма тирозина, приводящее к его избытку, стимулирует синтез жирных кислот и способствует отложению липидов в печени.

Авторы подчеркивают тесное взаимодействие между бактериальным метаболизмом ароматических аминокислот, осуществляемым микробиотой кишечника, и функционированием организма человека. Высказывается предположение о том, что бактериальные производные ароматических аминокислот могут выступать в качестве не только терапевтических мишеней или неинвазивных биомаркеров, но и биоактивных агентов для терапии и профилактики НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, липогенез, воспаление, ароматические аминокислоты, микробиота кишечника, микробные метаболиты, кишечный барьер

Для цитирования: Щербакова ЕС, Салль ТС, Ситкин СИ, Вахитов ТЯ, Демьянова ЕВ. Роль бактериальных производных ароматических аминокислот в развитии неалкогольной жировой болезни печени. Альманах клинической медицины. 2020;48(6):375–86. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-066.

Поступила 11.12.2020; принята к публикации 16.12.2020; опубликована онлайн 23.12.2020

¹ ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России; 197110, г. Санкт-Петербург, ул. Пудожская, 7, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, 47, Российская Федерация



В настоящее время не вызывает сомнений важная роль кишечной микрофлоры в патогенезе различных заболеваний [1–3], в том числе такого распространенного хронического заболевания, как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [4–7]. Первая стадия НАЖБП – стеатоз печени – характеризуется избыточным накоплением липидов (свободных жирных кислот (СЖК), церамидов и холестерина) в виде везикулярных отложений в клетках печени. При последующем развитии воспаления и повреждения клеток возникает неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), который может прогрессировать до фиброза и цирроза печени [8].

В процессе развития НАЖБП наблюдается нарушение метаболизма аминокислот, в частности аргинина, метионина, аминокислот с разветвленной цепью и ароматических аминокислот, которое связано не только с патологическими изменениями в организме, но и с изменением количественного и видового состава кишечной микрофлоры либо ее функциональной активности. Существует достаточное количество исследований, демонстрирующих повышенные концентрации ароматических аминокислот в крови у пациентов с заболеваниями печени [9, 10]. В связи с тем что некоторые микробные производные ароматических аминокислот оказывают положительные эффекты в отношении НАЖБП, особенно актуальным представляется подробное рассмотрение механизмов их биологической активности. Данный обзор посвящен обсуждению влияния ароматических аминокислот и их бактериальных производных на патогенез НАЖБП.

Триптофан

Триптофан и фенилаланин, а также тирозин, синтезирующийся из фенилаланина, – незаменимые аминокислоты в организме человека, в основном поступающие с пищей. Другим источником этих аминокислот может быть шикиматный путь прокариот. В частности, триптофан продуцируется в основном *Escherichia coli* [11, 12].

Около 90% триптофана подвергается окислению в кинурениновом пути с образованием никотиновой кислоты через кинуренин (рис. 1). Серотониновый путь метаболизма триптофана протекает в слизистой оболочке кишечника и мозге, где в результате последовательных реакций (5-гидроксилирование и декарбоксилирование

триптофан-декарбоксилазой в присутствии ионов железа и кофактора птеридина) триптофан превращается в серотонин и 5-оксииндолуксусную кислоту, которая затем выводится с мочой и фекалиями. Микрофлора кишечника осуществляет третий, индолный путь метаболизма триптофана, приводящий к образованию индолных производных, которые затем конъюгируются и выводятся с мочой [13].

Bacteroides thetaiotaomicron, *Proteus vulgaris* и *Escherichia coli* превращают триптофан в индол с помощью триптофаназы [3]. *Clostridium sporogenes* метаболизирует триптофан в триптамин, индолмолочную (ИМК) и индолпропионовую (ИПК) кислоты. Микроорганизмы *Peptostreptococcus* spp. (*P. russellii*, *P. anaerobius*, *P. dentis*) с помощью фениллактатдегидратазы конвертируют триптофан в индолакриловую кислоту (ИАК) и ИПК. Некоторые представители *Bacteroides* spp. и *Clostridium* spp. продуцируют ИМК и индол-3-уксусную кислоту (ИУК), последняя декарбоксилируется с образованием 3-метилиндола (скатол). *Lactobacillus* spp. конвертируют триптофан до индол-3-альдегида и ИМК с помощью аминотрансферазы ароматических аминокислот. Кроме того, ИМК продуцируют *Bifidobacterium* spp. *Ruminococcus gnavus* под действием фермента триптофан-декарбоксилазы превращает триптофан в триптамин [12].

Наиболее распространенным из перечисленных микробных метаболитов является индол (в кишечнике он содержится в миллимолярных концентрациях, в то время как содержание остальных соединений значительно ниже – менее 10 мкМ) [14]. После абсорбции через эпителий кишечника индол попадает в печень, где происходит его гидроксилирование до 3-гидроксииндола и последующее сульфатирование сульфотрансферазой до индоксил сульфата. Индол благотворно влияет на эпителиальные клетки кишечника, в частности, повышает экспрессию генов, участвующих в барьерных функциях слизистой оболочки, а также снижает воспаление [15]. Помимо этого индол стимулирует секрецию глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) энтероэндокринными клетками, подавляя секрецию и перистальтику желудка, что способствует развитию чувства насыщения [16]. В исследовании М. Kalogirou и Е. Sinakos была показана ключевая роль GLP-1 в снижении выраженности стеатоза печени посредством воздействия на пути передачи сигнала инсулина. У пациентов со стеатозом и НАСГ было выявлено нарушение секреции GLP-1 [17]. Кроме того,

2,3,7,8-тетрахлородибензодиоксида, агониста рецептора AhR, нарушает метаболизм липидов и жирных кислот и индуцирует прогрессирование стеатоза в НАСГ и фиброз у мышей. Высокие концентрации ИУК также способствовали развитию стеатоза, но в присутствии СЖК и/или фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) ИУК снижала накопление СЖК в клетках, препятствуя развитию стеатоза [4, 19]. Одно из возможных объяснений этих различных результатов активации AhR – зависимость негативной регуляции липогенеза с помощью AhR от того, активирован ли этот рецептор в наивном состоянии или в состоянии повышенного воспаления, когда экспрессия AhR подавлена [4].

Таким образом, ИУК активирует AhR, что способствует ослаблению липогенеза, опосредованного воздействием цитокинов и СЖК *in vitro* [20]. Кроме того, ИУК дозозависимым образом уменьшает секрецию провоспалительных цитокинов (ФНО- α , интерлейкин (ИЛ)-1 β и моноцитарный хемоаттрактантный белок (MCP-1)), вызванную ЛПС, что приводит к снижению синтеза СЖК в клеточной линии макрофагов [20]. ИУК ослабляет воспалительную реакцию в ответ на СЖК в гепатоцитах и снижает экспрессию FAS и SREBP-1c через активацию AhR [4].

Лигандом AhR служит еще один метаболит триптофана – индол-3-альдегид, который синтезируется из триптофана аминотрансферазой. Посредством активации AhR он может препятствовать развитию стеатоза печени [15]. Кроме того, индол-3-альдегид стимулирует выработку ИЛ-22, что способствует защите слизистой оболочки кишечника от повреждений [1].

В исследовании D. Meng и соавт. было показано, что ИМК, продуцируемая *Bifidobacterium infantis*, при взаимодействии с AhR предотвращает транскрипцию провоспалительного цитокина ИЛ-8, тем самым уменьшая воспаление [21].

ИПК выполняет функцию лиганда ядерного прегнан X рецептора (PXR). Данный рецептор является членом семейства ядерных рецепторов – лигандзависимых факторов транскрипции – и ключевым регулятором генов, вовлеченных в метаболизм ксенобиотиков и эндобиотиков [22, 23]. Через активацию PXR и ингибирование транскрипционного фактора NF- κ B ИПК подавляет продукцию провоспалительных цитокинов в кишечнике, а также защищает печень от повреждений, вызванных окислительным стрессом [1]. Известно, что последний служит одним из «множественных

ударов» в патогенезе НАЖБП, приводящих к прогрессированию стеатоза до НАСГ. Кроме того, ИПК предотвращает развитие НАЖБП за счет снижения уровня глюкозы и инсулина [24]. Известно, что в процессе прогрессирования стеатоза до НАСГ наблюдается повышенное поступление СЖК в печень и увеличивается продукция глюкозы, что приводит к активации белка, связывающего регуляторные элементы углеводов (ChREBP) и регулирующего транскрипцию генов гликолиза и липогенеза *de novo* [25]. В кишечнике ИПК индуцирует экспрессию белков плотных контактов ZO-1 и окклюдина, поддерживая целостность кишечного эпителия, что приводит к снижению уровня ЛПС в крови. Эти данные свидетельствуют о защитной роли ИПК при НАЖБП, вследствие чего использование ИПК может представлять новую терапевтическую стратегию лечения этого заболевания [26].

Бактерии-комменсалы вида *Peptostreptococcus* продуцируют из триптофана ИАК. Этот метаболит улучшает барьерные функции кишечного эпителия и снижает воспалительные реакции иммунных клеток. M. Wlodarska и соавт. обнаружили, что при обработке мышинных ЛПС-стимулированных макрофагов костного мозга ИАК происходило значительное увеличение выработки противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Кроме того, ИАК снижала продукцию ИЛ-1 β и ИЛ-6, повышенные уровни которых в крови прямо пропорциональны степени развития НАЖБП, в мононуклеарных клетках периферической крови, выделенных у здоровых людей, в ответ на стимуляцию ЛПС [27, 28].

Биологическим эффектом в отношении НАЖБП обладают не только бактериальные производные триптофана, но и сам триптофан. Так, на экспериментальной модели НАЖБП у мышей он снижал развитие стеатоза. Основные механизмы этого воздействия не ясны, но, вероятно, они включают стабилизацию кишечного барьера в верхних отделах тонкой кишки за счет увеличения экспрессии окклюдина и улучшение нарушенной регуляции серотонинергической системы кишечника [29]. При этом ранее нами в опытах *in vitro* было показано, что триптофан подавлял клеточную пролиферацию клеток печени, почек, а также селезенки крыс линии Wistar и угнетал рост пробиотического штамма *Escherichia coli* M-17. В связи с тем что триптофан подавлял пролиферацию бактерий и клеток селезенки – органа



иммунной системы – мы предполагаем, что он может способствовать подавлению иммунитета на уровне организма хозяина и микробиоты [30].

Фенилаланин и тирозин

Большая часть фенилаланина, доступного кишечным бактериям в толстой кишке, образуется в результате протеолитического расщепления белков или синтезируется основной комменсальной кишечной бактерией, *Bacteroides thetaiotaomicron*, которая затем выделяет его в просвет кишечника [13]. Фенилаланин также способны продуцировать *Escherichia* spp., *Akkermansia muciniphila*, *Subdoligranulum variabile* и *Intestinibacter bartlettii* [31]. Фенилаланин ингибирует продукцию ФНО-α в кишечнике, оказывая антиоксидантное и противовоспалительное действие. Кроме того, он регулирует высвобождение кишечных гормонов и толерантность к глюкозе с помощью кальций-чувствительного рецептора (CaSR), снижая риск развития ожирения и диабета [32].

К продуктам метаболизма фенилаланина кишечной микробиоты относятся фенилуксусная (ФУК), фенилпропионовая (ФПК) и фенилмолочная (ФМК) кислоты (рис. 2). Как было установлено Н.В. Белобородовой, в крови здоровых людей постоянно присутствуют бензойная кислота (0,7 мкМ) > ФУК (0,4 мкМ) > ФМК (0,3 мкМ) > ФПК (0,2 мкМ) [33]. Отметим: повышенные концентрации фенольных метаболитов отражают тяжесть бактериального воспалительного процесса при гнойно-воспалительных заболеваниях [34]. Кроме того, было показано, что эти микробные метаболиты оказывают влияние на функции митохондрий. При нормальных физиологических условиях (и в отсутствие дополнительных воздействий) в концентрациях 0,02–0,1 мМ они ингибировали клеточное дыхание, снижали мембранный потенциал и активировали продукцию активных форм кислорода (АФК) в митохондриях печени крыс [35]. Известно, что гепатоциты богаты митохондриями, которые активно участвуют в окислении глюкозы и СЖК для получения энергии. Ингибирование митохондриального β-окисления СЖК приводит к внутриклеточному накоплению СЖК и повреждению клеточных структур, что вызывает развитие стеатоза печени [36]. В свою очередь, увеличение АФК приводит к окислительному повреждению митохондриальной ДНК, изменению структуры митохондрий и перекисному окислению липидов (ПОЛ).

АФК в митохондриях и ПОЛ запускают продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-1β, ФНО-α, которые являются критическими медиаторами воспаления при НАСГ [37].

Одним из продуктов бактериального метаболизма фенилаланина выступает ФУК. Эту кислоту продуцируют несколько видов *Bacteroides*, *Eubacterium hallii*, *Clostridium barlettii* [38]. Было установлено, что ФУК представляет собой ключевой метаболит, посредством которого микробиота кишечника может способствовать развитию стеатоза печени [14]. На первичной культуре гепатоцитов было показано, что ФУК (10 мМ) способствовала накоплению липидов и изменению экспрессии генов, участвующих в метаболизме глюкозы и липидов [39, 40]. В экспериментах *in vivo* мышам давали ФУК в течение двух недель, что привело к значительному увеличению накопления триглицеридов в печени [41]. Под действием ФУК значительно снижается фосфорилирование протеинкиназы, в результате чего повышается резистентность организма к инсулину. ФУК увеличивает утилизацию аминокислот с разветвленной цепью, что приводит к накоплению липидов в печени [42].

Другим бактериальным метаболитом фенилаланина является ФПК. В организме человека под действием β-окисляющего фермента ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот средней длины цепи (МСАД) она превращается в бензойную кислоту [43]. Известно, что количество бактериальной ФПК зависит от общего количества кишечных бактерий, имеющих гены восстановительного пути (*Clostridium sporogenes*, *Peptostreptococcus anaerobius*), и доступности субстрата фенилаланина. Кроме того, ФПК может образовываться в результате расщепления флавоноидов растительного происхождения кишечными бактериями, высвобождающими или метаболизирующими агликон [44]. Производные ФПК могут служить агонистами рецептора СЖК 4-го типа (FFA4) [45], который играет важную роль в снижении воспаления в печени, повышении чувствительности к инсулину и регулировании энергетического метаболизма. Было показано, что активация FFA4 жирными кислотами или синтетическими лигандами вызывает высвобождение инкретинов (гормонов желудочно-кишечного тракта, стимулирующих секрецию инсулина в ответ на прием пищи), модулирует противовоспалительные функции макрофагов, улучшает усвоение глюкозы печенью [46], что способствует снижению степени тяжести стеатоза. ФПК является

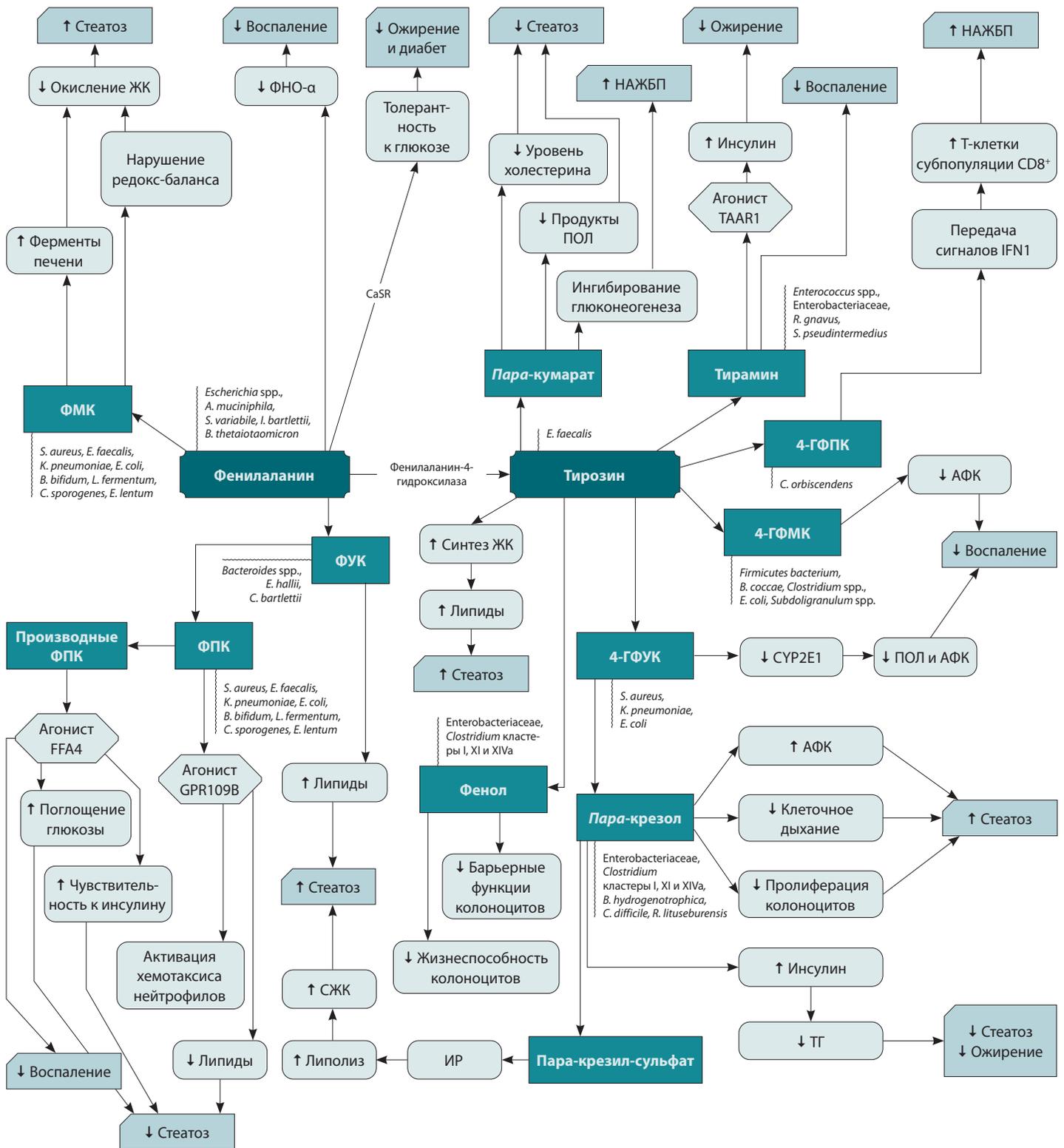


Рис. 2. Микробный и эндогенный метаболизм фенилаланина и тирозина; ↑ – увеличение, ↓ – уменьшение, CaSR – кальций-чувствительный рецептор, FFA4 – рецептор свободных жирных кислот 4-го типа, GPR109B – рецептор гидроксикарбоновых кислот, TAAR1 – рецептор следовых аминов, АФК – активные формы кислорода, 4-ГФМК – 4-гидроксифенилмолочная кислота, 4-ГФПК – 4-гидроксифенилпропионовая кислота, 4-ГФУК – 4-гидроксифенилуксусная кислота, ИР – инсулинорезистентность, НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, ПОЛ – перекисное окисление липидов, СЖК – свободные жирные кислоты, ТГ – триглицериды, ФМК – фенилмолочная кислота, ФНО-α – фактор некроза опухоли α, ФПК – фенилпропионовая кислота, ФУК – фенилуксусная кислота



агонистом рецептора гидроксикарбоновых кислот GPR109B, оказывающего гипополипидемический эффект у человека и вызывающего активацию хемотаксиса нейтрофилов в очаг воспаления [47, 48].

ФМК могут продуцировать как аэробы – *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, так и анаэробы – *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus fermentum*, *Clostridium sporogenes*, *Eubacterium lentum*. Влияние ФМК на развитие НАЖБП изучено мало. Экспериментально было установлено, что ФМК положительно ассоциирована с развитием НАЖБП [49].

Ранее в наших экспериментальных исследованиях было установлено, что фенилаланин и его бактериальные производные ФМК, ФУК, ФПК, а также тирозин снижали пролиферацию клеток печени крыс и угнетали рост пробиотического штамма *Escherichia coli* M-17 [30].

Фенилаланин гидроксيليруется в печени с помощью фенилаланин-4-гидроксилазы до тирозина, который далее метаболизируется двумя способами: трансаминированием и гидрокселированием. Тирозин продуцируют *Enterococcus faecalis* [50]. В результате бактериального катаболизма тирозина образуются тирамин, *para*-кумарат, *para*-крезол, фенол, 4-гидроксифенилуксусная (4-ГФУК), 4-гидроксифенилпропионовая (4-ГФПК) и 4-гидроксифенилмолочная (4-ГФМК) кислот [39].

Следует отметить, что у подростков с НАЖБП в наибольшей степени нарушается метаболизм именно тирозина. Метаболизм тирозина связан с риском развития гипергликемии, инсулинорезистентности, метаболического синдрома и диабета. Уровни тирозина в плазме крови положительно коррелируют с тяжестью стеатоза печени. Предполагается, что избыток тирозина при нарушении его микробного метаболизма разлагается до ацетил-КоА посредством кетогенеза, стимулируя синтез жирных кислот и способствуя отложению липидов в печени [51].

Тирамин – нейромедиатор, продуцируемый некоторыми кишечными бактериями (*Enterococcus* spp. и *Enterobacteriaceae*) в результате реакции декарбоксилирования тирозина с помощью ДОФА-декарбоксилазы. Кроме того, тирамин способен продуцировать такие бактерии, как *Ruminococcus gnavus* и *Staphylococcus pseudintermedius* [10]. Тирамин представляет собой эндогенный агонист с высоким сродством к рецепторам следовых аминов (TAAR1),

которые экспрессируются в мозге, желудке, нейроэндокринных клетках кишечника и β -клетках поджелудочной железы. Агонисты TAAR1 обладают инкретиноподобными эффектами, увеличивающими секрецию инсулина при повышенных, но не базальных уровнях глюкозы, снижают ожирение, связанное с диабетом, и склонность к переяданию [10]. В исследовании А. Patel и соавт. было обнаружено значительное снижение содержания тирамина в моче пациентов с метаболическим синдромом. Помимо этого, было выявлено, что содержание тирамина в моче и следовательно в крови отрицательно коррелировало с множественными биомаркерами воспаления и кардиометаболическими факторами риска (ретинолсвязывающий белок-4 (RBP4), повышенная экспрессия TLR-4 моноцитами, активность активированных митогеном протеинкиназы р38, индекс массы тела и артериальное давление) [52]. Предполагается, что тирамин обладает противовоспалительными свойствами, и его низкое содержание в крови пациентов с метаболическим синдромом отражает провоспалительный статус у таких пациентов.

Аналогично тирамину *para*-кумарат может оказывать положительное влияние на заболевания печени. В исследованиях *in vivo* было показано, что *para*-кумарат снижал уровни продуктов ПОЛ в печени крыс, которые были подвергнуты действию гепатотоксичного цисплатина [53]. Кроме того, он обладал антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, слабой противолейкемической активностью и был способен снижать уровень холестерина в крови. В то же время *para*-кумарат может способствовать развитию НАЖБП через процессы глюконеогенеза. Он ингибирует глюконеогенез вследствие снижения транспорта пирувата в митохондрии [54]. В свою очередь, усиление кишечного глюконеогенеза, как установили J. Vily-Petit и соавт., предотвращает развитие и прогрессирование НАЖБП. В их исследовании мышцы с генетической сверхэкспрессией глюкозо-6-фосфатазы, ключевого фермента глюконеогенеза, были «защищены» от развития стеатоза печени и его дальнейшего прогрессирования. У этих животных наблюдалось снижение липогенеза *de novo*, в то время как у мышей с генетическим подавлением глюконеогенеза повышалось накопление триглицеридов в печени [55].

Фенол и *para*-крезол продуцируются такими представителями кишечных бактерий, как



Enterobacteriaceae и *Clostridium* кластеры I, XI и XIVa [16]. После абсорбции кишечным эпителием *para*-крезол и фенол метаболизируются ферментами организма в *para*-крезил-сульфат и фенилсульфат соответственно [39].

Известно, что фенол нарушает барьерные функции колоноцитов *in vitro*, а также снижает жизнеспособность эпителиальных клеток толстой кишки человека [15].

Образование *para*-крезола (4-метилфенола) бактериями кишечной микробиоты происходит в два этапа. На первом этапе из тирозина с помощью аминотрансфераз образуется 4-гидроксифенилпировиноградная кислота, которая, в свою очередь, превращается в 4-гидроксифенилацетат (4-ГФУК) [56]. На втором этапе участвует *Clostridioides difficile*, которая с помощью фермента 4-гидроксифенилацетатдекарбоксилазы метаболизирует 4-ГФУК в *para*-крезол. Продукция *para*-крезола зависит от конкурентных условий роста *Clostridioides difficile* и стимулируется трехвалентным железом (Fe(III)) [15]. Возможно также образование *para*-крезола в результате декарбоксилирования 4-ГФПК такими бактериями, как *Blautia hydrogenotrophica*, *Clostridioides difficile* и *Romboutsia lituseburensis* [10]. *Para*-крезол абсорбируется из просвета кишечника колоноцитами и затем попадает в порталный кровоток, метаболизируется в печени и выводится почками. Известно, что более 90% фенольных соединений выделяются с мочой в виде *para*-крезола. Он подавляет пролиферацию колоноцитов человека, клеточное дыхание, увеличивает выработку АФК. В связи с этим можно предположить, что *para*-крезол способствует прогрессированию стеатоза до НАСГ, поскольку АФК оказывают токсическое воздействие на гепатоциты, вызывая их апоптоз и увеличивая секрецию провоспалительных цитокинов [15]. При этом введение мышам *para*-крезола в нетоксических концентрациях увеличивает секрецию инсулина *in vivo*, способствует снижению ожирения и гипергликемии, непереносимости глюкозы и содержания триглицеридов в печени мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров [57]. *Para*-крезол способен конъюгироваться в эпителии толстой кишки и печени, образуя *para*-глюкуронид и *para*-крезил-сульфат.

Para-крезил-сульфат способствует развитию инсулинорезистентности у пациентов с хронической почечной недостаточностью, вызывает повреждение в клетках почечных канальцев, индуцируя окислительный стресс

за счет активации НАДФН-оксидазы [15]. Инсулинорезистентность приводит к развитию стеатоза печени через повышенный липолиз в адипоцитах и таким образом содействует увеличению поступления СЖК в печень [8].

В пилотном исследовании С. Caussy и соавт. было показано, что содержание 4-ГФМК увеличивалось как при стеатозе, так и при фиброзе печени [49]. Известно, что 4-ГФМК обладает антиоксидантными свойствами, уменьшая продукцию АФК, образующихся при окислительном стрессе, например, при диабете или НАЖБП [58]. 4-ГФУК продуцируют такие микроорганизмы, как *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* [59]. 4-ГФМК метаболизируется тремя бактериальными ферментами (гидроксифенилпироватредуктаза, D-гидрогеназа и цинномоил-Коа:фениллактат КоА-трансфераза). Эти ферменты встречаются у 7 видов бактерий кишечной микробиоты, численность которых коррелирует с развитым фиброзом, включая *Bacteroides caccae*, *Clostridium* spp., *Escherichia coli*, *Firmicutes bacterium* CAG110, *Firmicutes bacterium* CAG129, *Firmicutes bacterium* CAG176, *Subdoligranulum* spp. [49].

Н. Zhao и соавт. установили, что 4-ГФУК *in vivo* подавляла уровни экспрессии цитохрома P450 2E1 (CYP2E1), повышала уровни антиоксидантных ферментов, уменьшала окислительный стресс печени и снижала гепатотоксичность ацетаминофена [60]. CYP2E1 метаболизирует полиненасыщенные жирные кислоты с образованием омега-гидроксилированных жирных кислот, которые превращаются в дикарбоновые жирные кислоты, цитотоксичные при их высоких концентрациях. Была обнаружена повышенная экспрессия и активность белка CYP2E1 в печени при ожирении, стеатозе и НАСГ как у людей, так и у грызунов, что приводило к ПОЛ и образованию АФК, которые служат ключевым фактором прогрессирования стеатоза печени до НАСГ [61]. Повышенные концентрации 4-ГФУК отмечались у пациентов не только с НАЖБП, но и с хронической почечной недостаточностью, язвенным колитом, а также у септических больных. В данном случае повышение содержания антиоксидантного метаболита 4-ГФМК может говорить о неких компенсаторных влияниях микробиоты, направленных на снижение воспаления в организме хозяина. В то же время добавление 4-ГФУК в культуру *Clostridioides difficile* приводило к активной продукции *para*-крезола, токсического фенольного соединения с выраженной бактериостатической



активностью в отношении нормофлоры, в результате декарбоксилирования 4-ГФУК ферментом *Clostridioides difficile* [62, 63].

ФМК и 4-ГФМК способны проявлять свое ингибирующее действие в отношении грибковых микроорганизмов, а ФУК и ФПК – подавлять рост *Escherichia coli*, при этом энтеропатогенный штамм более чувствителен к ним; кроме того, они способны подавлять рост *Staphylococcus aureus* сильнее, чем их гидроксильированные производные [30, 64]. В связи с этим можно предположить, что наличие фенильной группы способствует негативному действию на пролиферацию клеток как эукариот, так и прокариот.

Еще один бактериальный продукт разложения тирозина – 4-ГФПК, продуцируемая *Clostridium orbiscendens*. Этот метаболит известен тем, что он запускает передачу сигналов интерферона типа 1 (IFN1) [65]. М. Ghazarian и соавт. обнаружили накопление в печени мышей с ожирением Т-клеток субпопуляции CD8⁺ (цитотоксические Т-лимфоциты), которые контролируют чувствительность к инсулину и глюконеогенез. Кроме того, у больных с НАЖБП наблюдалось повышенное содержание цитотоксических Т-лимфоцитов в печени. Ожирение способствует запуску передачи сигналов IFN1 и увеличению количества

Т-клеток субпопуляции CD8⁺, что приводит к развитию НАЖБП [66].

Заключение

Ароматические аминокислоты и их бактериальные производные играют существенную роль в развитии и прогрессировании НАЖБП. Они оказывают не только отрицательное, но и положительное влияние как на липогенез, так и на воспалительные реакции, а также косвенно влияют на функцию печени, регулируя барьерную функцию кишечника и сигналы оси «кишечник – печень». Положительные эффекты, оказываемые бактериальными метаболитами, могут рассматриваться как адаптивные реакции микробиоты на патологические изменения в организме хозяина.

Ранее нами экспериментально было показано, что бактериальные метаболиты проявляют биологическую активность в отношении как представителей микробиоты кишечника, так и непосредственно организма хозяина. Полученные результаты служат дополнительным доказательством существования тесного взаимодействия между микробным метаболизмом и функционированием организма человека [30].

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации № МК-2429.2020.4.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

- Ji Y, Yin Y, Li Z, Zhang W. Gut Microbiota-Derived Components and Metabolites in the Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Nutrients*. 2019;11(8):1712. doi: 10.3390/nu11081712.
- Jiang X, Zheng J, Zhang S, Wang B, Wu C, Guo X. Advances in the Involvement of Gut Microbiota in Pathophysiology of NAFLD. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:361. doi: 10.3389/fmed.2020.00361.
- Philips CA, Augustine P, Yerol PK, Ramesh GN, Ahamed R, Rajesh S, George T, Kumbar S. Modulating the intestinal microbiota: Therapeutic opportunities in liver disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2020;8(1):87–99. doi: 10.14218/JCTH.2019.00035.
- Krishnan S, Ding Y, Saedi N, Choi M, Sridharan GV, Sherr DH, Yarmush ML, Alaniz RC, Jayaraman A, Lee K. Gut Microbiota-Derived Tryptophan Metabolites Modulate Inflammatory Response in Hepatocytes and Macrophages. *Cell Rep*. 2018;23(4):1099–1111. doi: 10.1016/j.celrep.2018.03.109.
- Aron-Wisnewsky J, Vigliotti C, Witjes J, Le P, Holleboom AG, Verheij J, Nieuwdorp M, Clément K. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(5):279–97. doi: 10.1038/s41575-020-0269-9.
- Canfora EE, Meex RCR, Venema K, Blaak EE. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):261–73. doi: 10.1038/s41574-019-0156-z.
- Lee G, You HJ, Bajaj JS, Joo SK, Yu J, Park S, Kang H, Park JH, Kim JH, Lee DH, Lee S, Kim W, Ko G. Distinct signatures of gut microbiome and metabolites associated with significant fibrosis in non-obese NAFLD. *Nat Commun*. 2020;11(1):4982. doi: 10.1038/s41467-020-18754-5.
- Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65(8):1038–48. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.012.
- Shao M, Ye Z, Qin Y, Wu T. Abnormal metabolic processes involved in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20(5):26. doi: 10.3892/etm.2020.9154.
- Liu Y, Hou Y, Wang G, Zheng X, Hao H. Gut microbial metabolites of aromatic amino acids as signals in host-microbe interplay. *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31(11):818–34. doi: 10.1016/j.tem.2020.02.012.
- Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Host Microbe*. 2018;23(6):716–24. doi: 10.1016/j.chom.2018.05.003.
- Roager HM, Licht TR. Microbial tryptophan catabolites in health and disease. *Nat Com-*



- mun. 2018;9(1):3294. doi: 10.1038/s41467-018-05470-4.
13. Шапошников АМ, Хальчицкий СЕ. Патохимия обмена фенилаланина, тирозина, триптофана и активность фенилаланин-гидроксилазы печени при вирусных гепатитах. Естественные и технические науки. 2007;(2):138–54. [Shaposhnikov AM, Khalchitskii SE. [Pathochemistry of phenylalanine, tyrosine and tryptophane metabolism and activity of liver phenylalanine hydroxylase in viral hepatitis]. *Natural and Technical Sciences Journal*. 2007;(2):138–54. Russian.]
14. Delzenne NM, Bindels LB. Microbiome metabolomics reveals new drivers of human liver steatosis. *Nat Med*. 2018;24(7):906–7. doi: 10.1038/s41591-018-0126-3.
15. Portune K, Beaumont M, Davila A, Tomé D, Blachier F, Sanz Y. Gut microbiota role in dietary protein metabolism and health-related outcomes: The two sides of the coin. *Trends Food Sci Technol*. 2016;57:213–32. doi: 10.1016/J.TIFS.2016.08.011.
16. Oliphant K, Allen-Vercoe E. Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: major fermentation by-products and their impact on host health. *Microbiome*. 2019;7(1):91. doi: 10.1186/s40168-019-0704-8.
17. Kalogirou M, Sinakos E. Treating nonalcoholic steatohepatitis with antidiabetic drugs: Will GLP-1 agonists end the struggle? *World J Hepatol*. 2018;10(11):790–4. doi: 10.4254/wjh.v10.i11.790.
18. Ma L, Li H, Hu J, Zheng J, Zhou J, Botchlett R, Matthews D, Zeng T, Chen L, Xiao X, Athrey G, Threadgill DW, Li Q, Glaser S, Francis H, Meng F, Li Q, Alpini G, Wu C. Indole Alleviates Diet-Induced Hepatic Steatosis and Inflammation in a Manner Involving Myeloid Cell 6-Phosphofructo-2-Kinase/Fructose-2,6-Bisphosphatase 3. *Hepatology*. 2020;72(4):1191–203. doi: 10.1002/hep.31115.
19. Fling RR, Doskey CM, Fader KA, Nault R, Zacharewski TR. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) dysregulates hepatic one carbon metabolism during the progression of steatosis to steatohepatitis with fibrosis in mice. *Sci Rep*. 2020;10(1):14831. doi: 10.1038/s41598-020-71795-0.
20. Pan X, Wen SW, Kaminga AC, Liu A. Gut metabolites and inflammation factors in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):8848. doi: 10.1038/s41598-020-65051-8.
21. Meng D, Sommella E, Salviati E, Campiglia P, Ganguli K, Djebali K, Zhu W, Walker WA. Indole-3-lactic acid, a metabolite of tryptophan, secreted by *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis* is anti-inflammatory in the immature intestine. *Pediatr Res*. 2020;88(2):209–17. doi: 10.1038/s41390-019-0740-x.
22. Kliewer SA, Goodwin B, Willson TM. The nuclear pregnane X receptor: a key regulator of xenobiotic metabolism. *Endocr Rev*. 2002;23(5):687–702. doi: 10.1210/er.2001-0038.
23. Ларина СН, Чебышев НВ, Ших ЕВ. Модулирование действия ядерных рецепторов и регуляция биотрансформации лекарств. Антибиотики и химиотерапия. 2009;54(5–6):69–75. [Larina SN, Chebyshev NV, Shikh EV. [Modulation of nuclear receptor action and regulation of medicines biotransformation]. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2009;54(5–6):69–75. Russian.]
24. Abildgaard A, Elfving B, Hokland M, Wegener G, Lund S. The microbial metabolite indole-3-propionic acid improves glucose metabolism in rats, but does not affect behaviour. *Arch Physiol Biochem*. 2018;124(4):306–12. doi: 10.1080/13813455.2017.1398262.
25. Vacca M, Allison M, Griffin JL, Vidal-Puig A. Fatty acid and glucose sensors in hepatic lipid metabolism: Implications in NAFLD. *Semin Liver Dis*. 2015;35(3):250–61. doi: 10.1055/s-0035-1562945.
26. Zhao ZH, Xin FZ, Xue Y, Hu Z, Han Y, Ma F, Zhou D, Liu XL, Cui A, Liu Z, Liu Y, Gao J, Pan Q, Li Y, Fan JG. Indole-3-propionic acid inhibits gut dysbiosis and endotoxin leakage to attenuate steatohepatitis in rats. *Exp Mol Med*. 2019;51(9):1–14. doi: 10.1038/s12276-019-0304-5.
27. Wlodarska M, Luo C, Kolde R, d'Hennezel E, Annand JW, Heim CE, Krastel P, Schmitt EK, Omar AS, Creasey EA, Garner AL, Mohammadi S, O'Connell DJ, Abubucker S, Arthur TD, Franzosa EA, Huttenhower C, Murphy LO, Haiser HJ, Vlamakis H, Porter JA, Xavier RJ. Indoleacrylic acid produced by commensal *peptostreptococcus* species suppresses inflammation. *Cell Host Microbe*. 2017;22(1):25–37.e6. doi: 10.1016/j.chom.2017.06.007.
28. Turner MD, Nedjai B, Hurst T, Pennington DJ. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1843(11):2563–82. doi: 10.1016/j.bbamcr.2014.05.014.
29. Ritze Y, Bárdos G, Hubert A, Böhle M, Bischoff SC. Effect of tryptophan supplementation on diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Br J Nutr*. 2014;112(1):1–7. doi: 10.1017/S0007114514000440.
30. Вахитов ТЯ, Чалисова НИ, Ситкин СИ, Салль ТС, Шалаева ОН, Демьянова ЕВ, Моругина АС, Виноградова АФ, Петров АВ, Ноздрачев АД. Низкомолекулярные компоненты метаболома крови регулируют пролиферативную активность в клеточных и бактериальных культурах. Доклады Академии наук. 2017;472(4):491–3. doi: 10.7868/S0869565217040284. [Vakhitov TY, Chalisova NI, Sitkin SI, Sall TS, Shalaeva ON, Demyanova EV, Morugina AS, Vinogradova AF, Petrov AV, Nozdrachev AD. Low-molecular-weight components of the metabolome control the proliferative activity in cellular and bacterial cultures. *Dokl Biol Sci*. 2017;472(1):8–10. doi: 10.1134/S0012496617010069.]
31. Rosario D, Benfeitas R, Bidkhorji G, Zhang C, Uhlen M, Shoaie S, Mardinoglu A. Understanding the representative gut microbiota dysbiosis in metformin-treated Type 2 diabetes patients using genome-scale metabolic modeling. *Front Physiol*. 2018;9:775. doi: 10.3389/fphys.2018.00775.
32. Liu G, Huang Y, Zhai L. Impact of nutritional and environmental factors on inflammation, oxidative stress, and the microbiome. *Biomed Res Int*. 2018;2018:5606845. doi: 10.1155/2018/5606845.
33. Белобородова НВ. Интеграция метаболизма человека и его микробиома при критических состояниях. Общая реаниматология. 2012;8(4):42. doi: 10.15360/1813-9779-2012-4-42. [Beloborodova NV. [Integration of metabolism in man and his microbiome in critical conditions]. *General Reanimatology*. 2012;8(4):42. Russian. doi: 10.15360/1813-9779-2012-4-42.]
34. Черневская ЕА, Белобородова НВ. Микробиота кишечника при критических состояниях (обзор). Общая реаниматология. 2018;14(5):96–119. doi: 10.15360/1813-9779-2018-5-96-119. [Chernevskaya EA, Beloborodova NV. [Gut microbiome in critical illness (review)]. *General Reanimatology*. 2018;14(5):96–119. Russian. doi: 10.15360/1813-9779-2018-5-96-119.]
35. Федотчева НИ, Теплова ВВ, Белобородова НВ. Влияние микробных метаболитов на функции митохондрий в условиях ацидоза и дефицита субстратов окисления. Биологические мембраны. 2019;36(1):44–52. doi: 10.1134/S0233475518060038. [Fedotcheva NI, Teplova VV, Beloborodova NV. The effect of microbial metabolites on the functions of mitochondria in acidosis and deficiency of the substrates of oxidation. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology*. 2019;13(2):130–7. doi: 10.1134/S199074781806003X.]
36. Оковитый СВ, Радько СВ. Митохондриальная дисфункция в патогенезе различных поражений печени. Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015;(12):30–3. [Okovityi SV, Padko SV. [Mitochondrial dysfunctions' role in pathogenesis of different liver disorders]. *Doctor.ru. Gastroenterology*. 2015;(12):30–3. Russian.]
37. Léveillé M, Estall JL. Mitochondrial dysfunction in the transition from NASH to HCC. *Metabolites*. 2019;9(10):233. doi: 10.3390/metabo9100233.
38. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, Tuohy K. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*. 2018;57(1):1–24. doi: 10.1007/s00394-017-1445-8.



39. Delzenne NM, Knudsen C, Beaumont M, Rodriguez J, Neyrinck AM, Bindels LB. Contribution of the gut microbiota to the regulation of host metabolism and energy balance: a focus on the gut-liver axis. *Proc Nutr Soc.* 2019;78(3): 319–28. doi: 10.1017/S0029665118002756.
40. Sharpton SR, Ajmera V, Loomba R. Emerging Role of the Gut Microbiome in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: From Composition to Function. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(2):296–306. doi: 10.1016/j.cgh.2018.08.065.
41. Xie C, Halegoua-DeMarzio D. Role of probiotics in non-alcoholic fatty liver disease: does gut microbiota matter? *Nutrients.* 2019;11(11):2837. doi: 10.3390/nu11112837.
42. Hoyles L, Fernández-Real JM, Federici M, Serino M, Abbott J, Charpentier J, Heymes C, Luque JL, Anthony E, Barton RH, Chilloux J, Myridakis A, Martinez-Gili L, Moreno-Navarrete JM, Benhamed F, Azalbert V, Blasco-Baque V, Puig J, Xifra G, Ricart W, Tomlinson C, Woodbridge M, Cardellini M, Davato F, Cardolini I, Porzio O, Gentileschi P, Lopez F, Fougelle F, Butcher SA, Holmes E, Nicholson JK, Postic C, Burcelin R, Dumas ME. Molecular phenomics and metagenomics of hepatic steatosis in non-diabetic obese women. *Nat Med.* 2018;24(7):1070–80. doi: 10.1038/s41591-018-0061-3.
43. Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC, Siuzdak G. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(10):3698–703. doi: 10.1073/pnas.0812874106.
44. Cho S, Yang X, Won K, Leone V, Hubert N, Chang E, Chung E, Park J, Guzman G, Lee H, Jeong H. Phenylpropionic acid produced by gut microbiota alleviates acetaminophen-induced hepatotoxicity. *bioRxiv.* 2020; 811984. doi: 10.1101/811984.
45. Sparks SM, Aquino C, Banker P, Collins JL, Cowan D, Diaz C, Dock ST, Hertzog DL, Liang X, Swiger ED, Yuen J, Chen G, Jayawickreme C, Moncol D, Nystrom C, Rash V, Rimele T, Roller S, Ross S. Exploration of phenylpropanoic acids as agonists of the free fatty acid receptor 4 (FFA4): Identification of an orally efficacious FFA4 agonist. *Bioorg Med Chem Lett.* 2017;27(5):1278–83. doi: 10.1016/j.bmcl.2017.01.034.
46. Moniri NH. Free-fatty acid receptor-4 (GPR120): Cellular and molecular function and its role in metabolic disorders. *Biochem Pharmacol.* 2016;110–1:1–15. doi: 10.1016/j.bcp.2016.01.021.
47. Melhem H, Kaya B, Ayata CK, Hruz P, Niess JH. Metabolite-Sensing G Protein-Coupled Receptors Connect the Diet-Microbiota-Metabolites Axis to Inflammatory Bowel Disease. *Cells.* 2019;8(5):450. doi: 10.3390/cells8050450.
48. Colosimo DA, Kohn JA, Luo PM, Piscotta FJ, Han SM, Pickard AJ, Rao A, Cross JR, Cohen LJ, Brady SF. Mapping Interactions of microbial metabolites with human G-protein-coupled receptors. *Cell Host Microbe.* 2019;26(2):273–82.e7. doi: 10.1016/j.chom.2019.07.002.
49. Caussy C, Hsu C, Lo MT, Liu A, Bettencourt R, Ajmera VH, Bassirian S, Hooker J, Sy E, Richards L, Schork N, Schnabl B, Brenner DA, Sirlin CB, Chen CH, Loomba R; Genetics of NAFLD in Twins Consortium. Link between gut-microbiome derived metabolite and shared gene-effects with hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD. *Hepatology.* 2018;68(3):918–32. doi: 10.1002/hep.29892.
50. Maini Rekdal V, Bess EN, Bisanz JE, Turnbaugh PJ, Balskus EP. Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism. *Science.* 2019;364(6445):eaau6323. doi: 10.1126/science.aau6323.
51. Jin R, Banton S, Tran VT, Konomi JV, Li S, Jones DP, Vos MB. Amino acid metabolism is altered in adolescents with nonalcoholic fatty liver disease – An untargeted, high resolution metabolomics study. *J Pediatr.* 2016;172:14–9.e5. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.01.026.
52. Patel A, Thompson A, Abdelmalek L, Adams-Huet B, Jialal I. The relationship between tyramine levels and inflammation in metabolic syndrome. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2019;40(1):j/hmbci.2019.40.issue-1/hmbci-2019-0047/hmbci-2019-0047.xml. doi: 10.1515/hmbci-2019-0047.
53. Ekinci Akdemir FN, Albayrak M, Çalik M, Bayir Y, Gülçin İ. The Protective Effects of p-coumaric acid on acute liver and kidney damages induced by cisplatin. *Biomedicines.* 2017;5(2): 18. doi: 10.3390/biomedicines5020018.
54. Lima LC, Buss GD, Ishii-Iwamoto EL, Salgueiro-Pagadigorria C, Comar JF, Bracht A, Constantin J. Metabolic effects of p-coumaric acid in the perfused rat liver. *J Biochem Mol Toxicol.* 2006;20(1):18–26. doi: 10.1002/jbt.20114.
55. Vily-Petit J, Soty-Roca M, Silva M, Raffin M, Gautier-Stein A, Rajas F, Mithieux G. Intestinal gluconeogenesis prevents obesity-linked liver steatosis and non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2020;69(12):2193–202. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319745.
56. Takahama U, Ansai T, Hirota S. Nitrogen oxides toxicology of the aerodigestive tract. In: *Advances in Molecular Toxicology.* Chapter IV. 2013;7:129–77.
57. Brial F, Alzaid F, Sonomura K, Kamatani Y, Meneayrol K, Le Lay A, Péan N, Hedjazi L, Sato TA, Venteclef N, Magnan C, Lathrop M, Dumas ME, Matsuda F, Zalloua P, Gauguier D. The natural metabolite 4-cresol improves glucose homeostasis and enhances β -cell function. *Cell Rep.* 2020;30(7):2306–20.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2020.01.066.
58. Rebholz CM, Yu B, Zheng Z, Chang P, Tin A, Köttgen A, Wagenknecht LE, Coresh J, Borerwinkle E, Selvin E. Serum metabolomic profile of incident diabetes. *Diabetologia.* 2018;61(5):1046–54. doi: 10.1007/s00125-018-4573-7.
59. Chervenskaya E, Beloborodova N, Klimenko N, Pautova A, Shilkin D, Gusarov V, Tyakht A. Serum and fecal profiles of aromatic microbial metabolites reflect gut microbiota disruption in critically ill patients: a prospective observational pilot study. *Crit Care.* 2020;24(1):312. doi: 10.1186/s13054-020-03031-0.
60. Zhao H, Jiang Z, Chang X, Xue H, Yahefu W, Zhang X. 4-Hydroxyphenylacetic Acid Prevents Acute APAP-Induced Liver Injury by Increasing Phase II and Antioxidant Enzymes in Mice. *Front Pharmacol.* 2018;9:653. doi: 10.3389/fphar.2018.00653.
61. Leung TM, Nieto N. CYP2E1 and oxidant stress in alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2013;58(2):395–8. doi: 10.1016/j.jhep.2012.08.018.
62. Ситкин СИ, Вахитов ТЯ, Ткаченко ЕИ, Лазебник ЛБ, Орешко ЛС, Жигалова ТН, Радченко ВГ, Авалуева ЕБ, Селиверстов ПВ, Утсаль ВА, Комличенко ЭВ. Нарушения микробного и эндогенного метаболизма при язвенном колите и целиакии: метаболомный подход к выявлению потенциальных биомаркеров хронического воспаления в кишечнике, связанного с дисбиозом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;(7):4–50. [Sitkin SI, Vakhitov TY, Tkachenko EI, Lazebnik LB, Oreshko LS, Zhigalova TN, Radchenko VG, Avalueva EB, Seliverstov PV, Utsal VA, Komlichenko EV. [Gut microbial and endogenous metabolism alterations in ulcerative colitis and celiac disease: a metabolomics approach to identify candidate biomarkers of chronic intestinal inflammation associated with dysbiosis]. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2017;(7):4–50. Russian.]
63. Selmer T, Andrei PI. p-Hydroxyphenylacetate decarboxylase from *Clostridium difficile*. A novel glycol radical enzyme catalysing the formation of p-cresol. *Eur J Biochem.* 2001;268(5):1363–72. doi: 10.1046/j.1432-1327.2001.02001.x.
64. Белобородова НВ, Мороз ВВ, Осипов АА, Бедова АЮ, Оленин АЮ, Гецина МЛ, Карпова ОВ, Оленина ЕГ. Нормальный уровень сепсис-ассоциированных фенолкарбоно-



вых кислот в сыворотке крови человека. Биохимия. 2015;80(3):449–55. [Beloborodova NV, Moroz VV, Osipov AA, Bedova AYU, Olenin AYU, Getsina ML. Normal level of sepsis-associated phenylcarboxylic acids in human serum. Biochemistry Moscow. 2015;80:374–8. doi: 10.1134/S0006297915030128.]

65. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res.* 2020;30(6):492–506. doi: 10.1038/s41422-020-0332-7.

66. Ghazarian M, Revelo XS, Nøhr MK, Luck H, Zeng K, Lei H, Tsai S, Schroer SA, Park YJ, Chng MHY, Shen L, D'Angelo JA, Hor-

ton P, Chapman WC, Brockmeier D, Woo M, Engleman EG, Adeyi O, Hirano N, Jin T, Gehring AJ, Winer S, Winer DA. Type I interferon responses drive intrahepatic T cells to promote metabolic syndrome. *Sci Immunol.* 2017;2(10):eaai7616. doi: 10.1126/sciimmunol.aai7616.

The role of bacterial metabolites derived from aromatic amino acids in non-alcoholic fatty liver disease

E.S. Shcherbakova¹ • T.S. Sall¹ • S.I. Sitkin^{1,2} • T.Ya. Vakhitov¹ • E.V. Demyanova¹

The review deals with the role of aromatic amino acids and their microbial metabolites in the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Pathological changes typical for NAFLD, as well as abnormal composition and/or functional activity of gut microbiota, results in abnormal aromatic amino acid metabolism. The authors discuss the potential of these amino acids and their bacterial metabolites to produce both negative and positive impact on the main steps of NAFLD pathophysiology, such as lipogenesis and inflammation, as well as on the liver functions through regulation of the intestinal barrier and microbiota-gut-liver axis signaling. The review gives detailed description of the mechanism of biological activity of tryptophan and its derivatives (indole, tryptamine, indole-lactic, indole-propionic, indole-acetic acids, and indole-3-aldehyde) through the activation of aryl hydrocarbon receptor (AhR), preventing the development of liver steatosis. Bacteria-produced phenyl-alanine metabolites could promote liver steatosis (phenyl acetic and phenyl lactic acids) or, on the contrary, could reduce liver inflammation and increase insulin sensitivity (phenyl propionic acid). Tyramine, para-cumarate, 4-hydroxyphenylacetic acids, being by-products of bacterial catabolism of tyrosine, can prevent NAFLD, whereas para-cresol

and phenol accelerate the progression of NAFLD by damaging the barrier properties of intestinal epithelium. Abnormalities in bacterial catabolism of tyrosine, leading to its excess, stimulate fatty acid synthesis and promote lipid infiltration of the liver.

The authors emphasize a close interplay between bacterial metabolism of aromatic amino acids by gut microbiota and the functioning of the human body. They hypothesize that microbial metabolites of aromatic amino acids may represent not only therapeutic targets or non-invasive biomarkers, but also serve as bioactive agents for NAFLD treatment and prevention.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, lipogenesis, inflammation, aromatic amino acids, gut microbiota, microbial metabolites, intestinal barrier

For citation: Shcherbakova ES, Sall TS, Sitkin SI, Vakhitov TYa, Demyanova EV. The role of bacterial metabolites derived from aromatic amino acids in non-alcoholic fatty liver disease. *Almanac of Clinical Medicine.* 2020;48(6):375–86. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-066.

Received 11 December 2020; accepted 16 December 2020; published online 23 December 2020

Funding

The manuscript has been prepared with the financial support from the Presidential Grant No MK-2429.2020.4.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

All the authors made their significant contributions to the research and preparation of the article, have read and approved the final version before submission.

Elena S. Shcherbakova – Junior Research Fellow, Laboratory of Microbiology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4268-8881>

✉ 7 Pudozhskaya ul., Saint Petersburg, 197110, Russian Federation. Tel.: +7 (812) 235 12 25. E-mail: elenka.shcherbakova@ya.ru

Tatyana S. Sall – Junior Research Fellow, Laboratory of Microbiology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5890-5641>. E-mail: miss_taty@mail.ru

Stanislav I. Sitkin – MD, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Microbiology¹; Associate Professor, Chair of Internal Medicine, Gastroenterology and Dietetics n.a. S.M. Ryss²; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0331-0963>. E-mail: drsitkin@gmail.com

Timur Ya. Vakhitov – PhD (in Biol.), Chief Research Fellow, Laboratory of Microbiology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8221-6910>. E-mail: tim-vakhitov@yandex.ru

Elena V. Demyanova – PhD (in Pharmacy), Head of Laboratory of Microbiology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1872-3464>. E-mail: lenna_22@mail.ru

¹State Research Institute of Especially Purified Bioproducts; 7 Pudozhskaya ul., Saint Petersburg, 197110, Russian Federation

²North Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47 Piskarevskiy prospekt, Saint Petersburg, 195067, Russian Federation