



**Г. Д. Фадєєнко, О. Є. Гріднєв,
І. Е. Кушнір, Т. А. Соломенцева,
В. М. Чернова, В. Ю. Гальчінська**

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої
НАМН України», м. Харків

Роль кишкової мікробіоти, ендотоксемії та системного запалення у патогенезі неалкогольної жирової хвороби печінки

Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – найпоширеніша хвороба печінки, частота якої невинно зростає, охоплюючи, за останніми статистичними даними, понад 30,0 % дорослого населення світу [17, 24]. НАЖХП є основним складником метаболічного синдрому, характеризується наростанням тяжкості перебігу, починаючи від стеатозу до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) та посилення фіброзу й цирозу печінки. Найчастіше НАЖХП фіксують у країнах Близького Сходу (31,8 %), найрідше – в Африці (13,5 %). У третини хворих на НАЖХП ушкоджуються гепатоцити з подальшим запуском каскаду запальних реакцій, що призводить до появи НАСГ, який поступово трансформується в різні стадії фіброзу печінки (F) – від F0 (відсутність фіброзу) до F4 (цироз печінки) [24]. Поширеність НАСГ становить 1,5–6,5 % серед дорослого населення [23].

НАЖХП і НАСГ асоціюються з великою кількістю метаболічних чинників ризику, таких, як надлишкова маса тіла (НМТ)/ожиріння, цукровий діабет 2-го типу, переддіабет, гіпертонія та дисліпідемія [6]. Однак НАЖХП не завжди пов'язана з метаболічним синдромом [17], а може бути у людей без ожиріння та інших метаболічних розладів [3, 11]. За результатами метааналізу, близько 40,0 % хворих на НАЖХП не мали ознак ожиріння [23]. Наукові дослідження крайніх років свідчать, що поширеність і тяжкість НАЖХП зростають із віком, а серед людей віком 45–64 роки поширеність хвороби досягає максимальних значень, причому частіше трапляється у чоловіків, ніж у жінок [5].

Патогенез НАЖХП – складний і багатофакторний, із залученням метаболічних порушень та змін кишкової мікробіоти (КМ). Дослідження на тваринах показали, що КМ – потенційно важлива ланка патогенезу НАЖХП [8, 18], яка координує реакції імунної системи та метаболічних процесів. Проте зв'язок кишкового дисбіозу

з тяжкістю НАЖХП у людей вивчено недостатньо. У літературі подибуємо поодинокі дослідження на малих вибірках із залученням гетерогенних популяцій із різноманітними методами оцінки КМ [19]. Крім цього, численні генетичні та епігенетичні чинники, зокрема, особливості харчування, лікарські засоби, можуть призвести до модуляції структури або урізноманітнення КМ, що додатково утруднює оцінку патогенетичної ролі останньої у формуванні НАЖХП [21, 22].

Одним із механізмів впливу КМ на перебіг НАЖХП є продукція ендотоксину – ліпополісахариду зовнішньої частини клітинної мембрани грам-негативних мікроорганізмів [12]. Нагромадження вільного ендотоксину призводить до активації прозапальних шляхів [2, 16], індукує або посилює запальні процеси, у тому числі в печінці та жировій тканині [20], що за тривалого впливу надлишкового ендотоксину провокує хронізацію запалення, а це, як відомо, має тісний зв'язок із патогенезом метаболічно-асоційованих хвороб, у тому числі ожиріння і НАЖХП [13]. Крім цього, через ендотоксемию активуються зірчасті клітини з подальшим запуском апоптозу і формуванням фіброзу печінки [9]. Проте дотепер існують нечисленні й суперечливі судження про вплив порушень КМ на характер і вираженість запальних процесів у тканині печінки, роль мікробних метаболітів у активації стеатозу та фіброзу.

Мета дослідження. З'ясувати роль кишкової мікробіоти, ендотоксемії та системного запалення у патогенезі неалкогольної жирової хвороби печінки.

Матеріали й методи дослідження. У дослідження включено 108 хворих на НАЖХП з метаболічними порушеннями, яких обстежено у відділі гастроентерології і терапії та поліклінічному відділі ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України» (середній вік $54,6 \pm 11,7$ року), з них 76 жінок, 32 чоловіки, а також 30 практично здорових осіб (контрольна група).

Усім хворим на НАЖХП проведено стандартне клінічне, біохімічне та інструментальне обстеження. Додатково оцінювали антропометричні параметри: вимірювали зріст, визначали масу тіла з обчисленням індексу маси тіла (ІМТ), маркери системного запалення (С-реактивний білок (С-РБ), фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП-альфа)), кишкові метаболіти в сироватці крові та вміст основних філів КМ.

С-реактивний білок у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) із застосуванням набору реагентів HS-CRP ELISA Kit (DRG International Inc.). Фактор некрозу пухлин-альфа в сироватці крові визначали методом ІФА за допомогою набору реагентів HS-TNF- α Accquant ELISA Kit (Wuhan Fine Biotech Co., КНР), концентрацію ендотоксину в сироватці крові – з використанням набору реактивів LAL Chromogenic Endpoint Assay виробництва Hycult Biotech (Нідерланди). Щоб з'ясувати склад КМ на рівні основних філотипів, проводили ідентифікацію загальної бактеріальної дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) та ДНК *Bacteroidetes*, *Firmicutes* і *Actinobacteria* методом кількісної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі з використанням універсальних праймерів для гена 16S рибосомної рибонуклеїнової кислоти (рРНК) і таксонспецифічних праймерів виробництва Applied Biosystems [1]. ДНК екстрагували з калу фенол-хлороформним методом. Загальну ДНК екстрагували з 200,0 мг калу за допомогою QIAamp DNA Stool Mini Kit (Qiagen, Hilden, Німеччина). Концентрацію ДНК в екстрактах вимірювали флуорометром Qubit-3 за допомогою набору реактивів Qubit dsDNA HS Assay Kits (Thermo Fisher Scientific). Для ампліфікації під час дослідження кишкової мікробіоти застосовували систему детекції CFX96Touch (Bio-Rad, США).

Ступінь стеатозу печінки визначали, обчисливши коефіцієнт затухання хвилі та провівши зсувнохвильову еластометрію. Коефіцієнт затухання (КЗ) хвилі від 1,0 до 2,2 дБ/см свідчить про відсутність стеатозу, від 2,2 до 2,3 дБ/см – про стеатоз I ступеня, 2,3–2,9 дБ/см – II ступеня, 2,9–3,5 дБ/см – III ступеня. Коефіцієнт зсувнохвильової еластометрії від 0,0 до 5,8 кПа свідчить про відсутність фіброзу, 5,8–7,0 кПа – про F1, 7,0–9,5 кПа – FII, 9,5–12,5 кПа – FIII, понад 12,5 кПа – F4, цироз печінки.

Статистичну обробку здійснювали за допомогою SPSS 21 для Windows XP з використанням методів описової статистики, t-критерію Стьюдента для залежних і незалежних вибірок, кореляційного аналізу. Залежність показника від групи досліджували за допомогою критерію У. Краскела – А. Воллеса та коефіцієнта кореляції Е. Спірмена.

Результати дослідження та їх обговорення. Наші попередні дослідження показали, що КМ змінювалась у хворих на НАЖХП порівняно з практично здоровими особами. Так, у хворих на НАЖХП суттєво знижувався відносний вміст *Bacteroidetes* і зростав вміст *Firmicutes*. Ці результати свідчать про порушення балансу основних філів КМ, що наочно демонструє індекс *Firmicutes/Bacteroidetes*, який більш ніж у п'ять разів

вищий, ніж у контрольній групі (6,43 та 1,26 відповідно). Характерним для хворих на НАЖХП був також більший вміст *Actinobacteria* [14]. Саме таксономічні зміни у складі КМ призводять до викиду великої кількості кишкових метаболітів, унаслідок чого збільшується проникність кишкового бар'єра з подальшим посиленням ендотоксемії та активацією хронічного запалення в жировій тканині й гепатоцитах.

Результати аналізу залежності основних філів КМ від маркерів системного запалення та ендотоксемії наведені в таблиці. Зіставлення показників прозапальних маркерів і ендотоксину та основних філів КМ показало пряму кореляційну залежність слабкого ступеня оцінюваних показників із вмістом *Firmicutes* та обернену кореляцію С-реактивного білка з вмістом *Bacteroidetes*.

Кореляції основних філів кишкової мікробіоти з маркерами системного запалення та ендотоксемії у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (n = 108)

Маркер	<i>Bacteroidetes</i> , %	<i>Firmicutes</i> , %	<i>Actinobacteria</i> , %	Інші, %
С-РБ, мг/л	$r = -0,29$ ($p = 0,0003$)*	$r = 0,24$ ($p = 0,0029$)	$r = 0,06$ ($p = 0,4724$)	$r = -0,11$ ($p = 0,1629$)
ФНП-альфа, пкг/мл	$r = -0,07$ ($p = 0,3801$)	$r = 0,17$ ($p = 0,0350$)*	$r = -0,07$ ($p = 0,4090$)	$r = -0,08$ ($p = 0,3092$)
Ендотоксин, Од/мл	$r = -0,09$ ($p = 0,2501$)	$r = 0,32$ ($p = 0,0380$)*	$r = 0,17$ ($p = 0,2417$)	$r = -0,13$ ($p = 0,1022$)

Примітка. * – взаємозв'язок достовірний.

Вивчено також вплив НМТ на склад КМ, активність запалення та ендотоксемію. Не виявлено кореляційної залежності між відсотковим вмістом основних мікробіотичних філів та показником прозапальних маркерів у хворих на НАЖХП з НМТ й ожирінням, що, очевидно, зумовлене гетерогенною активністю метаболічних процесів. Водночас виявлено пряму кореляційну залежність між нагромадженням ендотоксину та відсотковим вмістом *Firmicutes* як у хворих із НМТ ($r = 0,34$; $p = 0,044$), так і у хворих із ожирінням ($r = 0,38$; $p = 0,029$). Також спостерігалася тенденція до оберненої залежності між ендотоксемією та вмістом *Bacteroidetes*.

Результати дослідження взаємозв'язку маркерів запалення з вмістом бактерій кишківника уможливають припущення, що КМ може впливати на виникнення та наростання тяжкості НАЖХП незалежно від ІМТ. Такі ж результати отримали N. O. Fuke et al. [7], які продемонстрували обернену кореляцію відношення *Bacteroidetes/Firmicutes* з ІМТ в осіб на західному раціоні харчування. Описано, що відсотковий вміст філу *Bacteroidetes* був менший більш ніж утричі в осіб із ожирінням порівняно з тими, у кого не було ожиріння. Крім цього, показано, що кількість *Firmicutes* була більша в осіб із ожирінням [7], хоча в інших дослідженнях не підтверджено такий зв'язок [3, 4], що можна пояснити впливом особливостей харчового раціону. За даними іншого дослідження, збільшення кількості *Firmicutes* на 20 % і відповідне зменшення кількості *Bacteroidetes* було пов'язане з підвищенням

калорійності добового харчового раціону на 150 ккал/день, що зумовлює НМТ [15].

Отже, збільшення відношення *Bacteroidetes/Firmicutes*, яке спостерігається за умов рослинної дієти зі збільшеним вмістом клітковини, може призводити до втрати маси тіла за рахунок зменшення кількості калорій [9]. Водночас отримані нами результати можуть свідчити про роль НМТ та ожиріння у формуванні дисбалансу КМ у бік збільшення *Firmicutes*, що сприяє інтенсивнішому утворенню ендотоксину з подальшою активацією запальних реакцій і наростанню тяжкості метаболічно асоційованих станів, зокрема НАЖХП.

Враховуючи ключову патогенетичну роль ендотоксемії у виникненні та підтриманні системного запалення за наявності НАЖХП, ми проаналізували залежність співвідношення основних кишкових філів (*Firmicutes/Bacteroidetes*) від маркерів системного запалення у хворих на НАЖХП з різним показником ендотоксину (рис. 1).

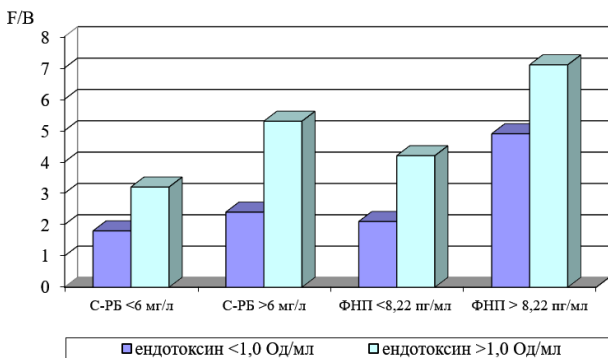


Рис. 1. Залежність співвідношення основних кишкових філів (*Firmicutes/Bacteroidetes*) від маркерів системного запалення у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з різним показником ендотоксину.

У хворих на НАЖХП з підвищенням показників ендотоксину спостерігався глибший дисбаланс КМ. Так, у хворих із високим показником ендотоксину простежувались максимальні значення індексу *Firmicutes/Bacteroidetes*. Підвищення кишкової проникності слизового бар'єра залежало не тільки від змін КМ, а й від системного запалення. Найвищий показник ендотоксемії спостерігали у хворих із високим індексом *Firmicutes/Bacteroidetes* та підвищеною активністю прозапальних маркерів.

Отримані результати можуть свідчити про роль КМ в запуску запальних процесів у печінці через збільшення ендотоксемії внаслідок підвищення проникності епітеліального бар'єра слизової оболонки кишки.

Визначений нами [14] дисбаланс КМ в обстежених хворих є підставою для подальшого аналізу взаємозв'язків між вмістом основних бактеріальних філів і ступенем

стеатозу та фіброзу печінки (рис. 2, 3). Так, у хворих на НАЖХП з різним ступенем жирової інфільтрації печінки виявлено дисбаланс КМ порівняно з групою контролю. Зі зростанням ступеня стеатозу у хворих на НАЖХП підвищувався вміст *Firmicutes*. Найбільший зсув балансу основних філів у бік зменшення відносного вмісту *Bacteroidetes* та підвищення *Firmicutes* фіксували у хворих із стеатозом III ступеня ($p < 0,05$). У хворих із низьким і помірним ступенем стеатозу спостерігалась аналогічна тенденція порушення КМ, але ці зміни не були достовірними. Відносна кількість *Actinobacteria* майже не відрізнялась у жодній групі.

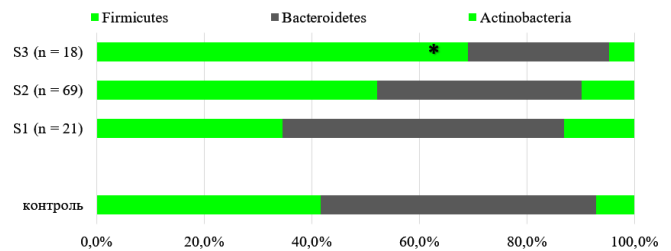


Рис. 2. Склад кишкової мікробіоти у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від ступеня стеатозу печінки.

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з групою контролю та хворими зі стеатозом (S) I ступеня.

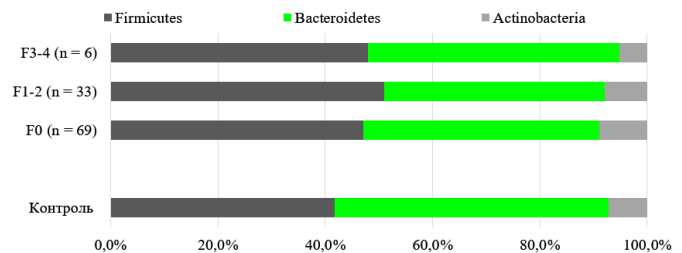


Рис. 3. Склад кишкової мікробіоти у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від ступеня фіброзу печінки.

Аналіз змін КМ у хворих на НАЖХП залежно від стадії фіброзу печінки не виявив істотних відмінностей як від групи контролю, так і між групами з різними градаціями фіброзу, що може свідчити про те, що до формування фіброзу залучено інші патогенетичні чинники, зокрема, запалення і активність регуляторних молекул.

Висновки. Дисбаланс кишкової мікробіоти в бік збільшення *Firmicutes* призводить до збільшення продукції кишкових метаболітів, із подальшою ініціацією системного запалення, що стимулює нагромадження жиру в гепатоцитах і впливає на наростання тяжкості стеатозу та фіброзоутворення в печінці.

Список літератури

1. Bacchetti De GT, Aldred N, Clare AS, Burgess JG. Improvement of phylum- and class-specific primers for real-time PCR quantification of bacterial taxa. *J Microbiol Methods*. 2011;86:351-356. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2011.06.010>
2. 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. <https://doi.org/10.1002/hep.28356>

3. Boutagy NE, McMillan RP, Frisard MI, Hulver MW. Metabolic endotoxemia with obesity: is it real and is it relevant? *Biochimie*. 2016;124:11-20. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.06.020>
4. Candido TLN, Bressan J, Alfenas Rd CG. Dysbiosis and metabolic endotoxemia induced by high-fat diet. *Nutr Hosp*. 2018;35(6):1432-1440. <https://doi.org/10.20960/nh.1792>
5. Diehl AM, Day C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2017;377:2063-2072. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1503519>
6. Eslam M, George J. MAFLD: A holistic view to redefining fatty liver disease. *J Hepatol*. 2021;74:983-985. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.12.027>
7. Fuke NO, Nagata N, Suganuma H, Ota T. Regulation of Gut Microbiota and Metabolic Endotoxemia with Dietary Factors. *Nutrients*. 2019;11(10):22-77. <https://doi.org/10.3390/nu11102277>
8. Gart E, Souto Lima E, Schuren F, de Ruiter CGF, Attema J, Verschuren L et al. Diet-Independent Correlations between Bacteria and Dysfunction of Gut, Adipose Tissue, and Liver: A Comprehensive Microbiota Analysis in Feces and Mucosa of the Ileum and Colon in Obese Mice with NAFLD. *Int J Mol Sci*. 2018;20:1. <https://doi.org/10.3390/ijms20010001>
9. Grabherr F, Grander C, Effenberger M, Adolph TE, Tilg H. Gut dysfunction and non-alcoholic fatty liver diseases. *Front Endocrinology*. 2019;10:611-622. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00611>
10. Hersoug L-G, Møller P, Loft S. Gut microbiota-derived lipopolysaccharide uptake and trafficking to adipose tissue: implications for inflammation and obesity. *Obes Rev*. 2016;17:297-312. <https://doi.org/10.1111/obr.12370>
11. Jadhav K, Cohen TS. Can You Trust Your Gut? Implicating a Disrupted Intestinal Microbiome in the Progression of NAFLD/NASH. *Front Endocrinol*. 2020;11:592157. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.592157>
12. Lassenius MI, Pietilainen KH, Kaartinen K. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. *Diabetes Care*. 2011;34(8):1809-1815. <https://doi.org/10.2337/dc10-2197>
13. Muscogiuri G, Cantone E, Cassarano S. Gut microbiota: a new path to treat obesity. *Int J Obes Suppl*. 2019;9:10-19. <https://doi.org/10.1038/s41367-019-0011-7>
14. Nikiforova YV, Fadienکو GD, Gridnev AE, Kushnir IE, Solomentseva TA, Chernova VM et al. Features of intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease: effects on markers of inflammation and hepatic steatosis. *Wiad Lek*. 2022;75(3):611-618. <https://doi.org/10.36740/WLek202203108>
15. Pang J, Xu W, Zhang X, Wong GL, Chan AW, Chan HY et al. Significant positive association of endotoxemia with histological severity in 237 patients with non-alcoholic fatty liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;4:175-182. <https://doi.org/10.1111/apt.14119>
16. Patel PN, Shah RY, Ferguson JF, Reilly MP. Human experimental endotoxemia in modeling the pathophysiology, genomics, and therapeutics of innate immunity in complex cardiometabolic diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(3):525-534. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304455>
17. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23:8263-8276. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i47.8263>
18. Schneider KM, Mohs A, Kilic K, Candels LS, Elfers C, Bennek E, Schneider LB et al. Intestinal Microbiota Protects against MCD Diet-Induced Steatohepatitis. *Int J Mol Sci*. 2019;20:308. <https://doi.org/10.3390/ijms20020308>
19. Schwenger KJ, Clermont-Dejean N, Allard JP. The role of the gut microbiome in chronic liver disease: The clinical evidence revised. *JHEP Rep*. 2019;1:214-226. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.04.004>
20. Shao B, Munford RS, Kitchens R, Varley AW. Hepatic uptake and deacylation of the LPS in bloodborne LPS-lipoprotein complexes. *Innate Immun*. 2012;18:825-833. <https://doi.org/10.1177/1753425912442431>
21. Vallianou N, Liu J, Dalamaga M. What are the key points in the association between the gut microbiome and nonalcoholic fatty liver disease? *Metabol Open*. 2019;1:9-10. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2019.02.003>
22. Vallianou N, Stratigou T, Christodoulatos GS, Dalamaga M. Understanding the Role of the Gut Microbiome and Microbial Metabolites in Obesity and Obesity-Associated Metabolic Disorders: Current Evidence and Perspectives. *Curr Obes Rep*. 2019;8:317-332. <https://doi.org/10.1007/s13679-019-00352-2>
23. Ye Q, Zou B, Yeo YH, Li J, Huang DQ, Wu Y et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2020;5:739-752. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30077-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30077-7)
24. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease -Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. 2016;64:73-84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>

Стаття надійшла до редакції журналу 08.08.2022 р.

Конфлікт інтересів

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

Роль кишкової мікробіоти, ендотоксемії та системного запалення у патогенезі неалкогольної жирової хвороби печінки

Г. Д. Фадєєнко, О. Є. Гріднєв, І. Е. Кушнір, Т. А. Соломенцева,
В. М. Чернова, В. Ю. Гальчінська

Вступ. Дотепер існують нечисленні та суперечливі дослідження про вплив порушень кишкової мікробіоти (КМ) на характер запальних процесів у тканині печінки, роль мікробних метаболітів на формування стеатозу та фіброзу у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП).

Мета. З'ясувати роль кишкової мікробіоти, ендотоксемії та системного запалення в патогенезі неалкогольної жирової хвороби печінки.

Матеріали й методи. Обстежено 108 хворих на НАЖХП, 30 здорових осіб. Оцінювали показники С-реактивного білка, фактора некрозу пухлин-альфа, ендотоксину імуноферментним методом. Склад основних філотипів КМ визначали методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі.

Результати. Виявлено пряму кореляційну залежність слабкого ступеня між фактором некрозу пухлин-альфа, С-реактивним білком та ендотоксином із вмістом *Firmicutes* (*F*) та обернену кореляційну залежність С-реактивного білка з вмістом *Bacteroidetes* (*B*). Найвищий ступінь ендотоксемії спостерігали у хворих із високим індексом *F/B* та підвищеною активністю прозапальних маркерів. Максимальний зсув балансу основних філів КМ у бік зменшення відносного вмісту *B* та збільшення вмісту *F* зафіксовано у хворих із стеатозом III ступеня ($p < 0,05$). Достовірних змін КМ при різних стадіях фіброзу не виявлено.

Висновки. Дисбаланс кишкової мікробіоти в бік збільшення *Firmicutes* призводить до збільшення продукції кишкових метаболітів, із подальшою ініціацією системного запалення, що стимулює нагромадження жиру в гепатоцитах і впливає на наростання тяжкості стеатозу та фіброзоутворення в печінці.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, кишкова мікробіота, запалення, ендотоксемія, стеатоз, фіброз.

The Role of Intestinal Microbiota, Endotoxemia and Systemic Inflammation in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease

G. Fadienko, A. Gridnev, I. Kushnir, T. Solomentseva,
V. Chernova, V. Galchinskaya

Introduction. Currently there are few and contradictory data concerning the influence of intestinal microbiota (IM) disturbances on the nature and severity of inflammatory processes in the liver tissue, the role of microbial metabolites in the activation of steatosis and fibrosis processes in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

The aim of the study. To clarify the role of intestinal microbiota, endotoxemia and systemic inflammation in the development and progression of nonalcoholic fatty liver disease.

Materials and methods. 108 patients with NAFLD were examined, control group included 30 people. Detection of CRP and TNF-alpha levels, endotoxin in blood serum was carried out by the immunoenzymatic method. Determination of IM composition at the level of the main phylotypes was carried out by the method of quantitative polymerase chain reaction in real time.

Results. A weak direct correlation between TNF-alpha, CRP and endotoxin with *Firmicutes* content (*F*), and an inverse correlation between CRP with *Bacteroidetes* content (*B*) was revealed.

The dependence of the ratio of main intestinal phyla (*F/B*) on markers of systemic inflammation in NAFLD patients with different levels of endotoxin was evaluated. In patients with NAFLD, as endotoxin concentration increased, a deeper imbalance of IM was observed. In the group of patients with NAFLD with a high level of endotoxin, the maximum values of the *F/B* index were observed. Also, the increase in the intestinal permeability of the mucous barrier depended not only on changes in the IM, but also on systemic inflammation. The highest levels of endotoxemia were observed in patients with a high *F/B* index and increased activity of pro-inflammatory markers.

In patients with NAFLD with varying degrees of fatty infiltration of the liver, an imbalance of IM was detected in comparison with the control group. As the degree of steatosis increased in NAFLD patients, an increase in *Firmicutes* content was observed. The maximum shift in the balance of the main phyla towards a decrease in the relative content of *Bacteroidetes* and an increase in *Firmicutes* was determined in patients with 3rd degree of steatosis ($p < 0.05$). In the group of patients with a low and moderate degree of steatosis, a similar trend of IM disorders was observed, but these changes were insignificant. The relative number of *Actinobacteria* exposed no differences between the examined patients.

The analysis of changes in IM in patients with NAFLD depending on the stage of liver fibrosis revealed no significant differences both from the control group and between groups with different degrees of fibrosis. The obtained data indicate that the imbalance of IM makes a significant contribution to the development of liver steatosis, while other important factors are involved in the formation of fibrosis processes, in particular, inflammation, the activity of intestinal metabolites and regulatory molecules.

Conclusions. The imbalance of the intestinal microbiota towards an increase in *Firmicutes* leads to an increase in the production of intestinal metabolites with subsequent initiation of systemic inflammation, which stimulates the accumulation of fat in hepatocytes, affecting the progression of steatosis and the processes of fibrosis in the liver.

Keywords: Nonalcoholic fatty liver disease, intestinal microbiota, inflammation, endotoxemia, steatosis, fibrosis.

Відомості про авторів

1. Фадєєнко Галина Дмитрівна; ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», відділ вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідности з неінфекційними захворюваннями (61039, м. Харків, проспект Любові Малої, 2А; +38(057)373-90-32), член-кореспондент НАМНУ, докторка медичних наук, професорка, завідувачка відділу; nit_pr@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-0881-6541> - А,Е
2. Гріднев Олексій Євгенович; ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», відділ вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідности з неінфекційними захворюваннями (61039, м. Харків, проспект Любові Малої, 2А; +38(057)373-90-32), доктор медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу; alex.gridnyev@gmail.com
3. Кушнір Інна Ернестівна; ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», відділ вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідности з неінфекційними захворюваннями (61039, м. Харків, проспект Любові Малої, 2А; +38(057)373-90-59), кандидатка медичних наук, старша наукова співробітниця відділу; instep04@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1922-7937> - А,Д
4. Соломенцева Тетяна Анатоліївна; ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», відділ вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідности з неінфекційними захворюваннями (61039, м. Харків, проспект Любові Малої, 2А; +38(057)373-90-01), кандидатка медичних наук, старша наукова співробітниця відділу; tsolo.doc@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3039-8016> – D
5. Чернова Валентина Михайлівна; ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», відділ вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідности з неінфекційними захворюваннями (61039, м. Харків, проспект Любові Малої, 2А; +38(057)373-90-59), кандидатка медичних наук, старша наукова співробітниця відділу; chernova-valenty@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-4297-2452> - В
6. Гальчінська Валентина Юріївна; ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», лабораторія імуно-біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень (61039, м. Харків, проспект Любові Малої, 2А; +38(057)373-90-32), кандидатка біологічних наук, завідувачка лабораторії; galchinskaya86@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0024-131X>