

МЕТАБОЛІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ — ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ КИШКОВОЇ МІКРОБІОТИ*

Фадєєнко Г. Д., Черелюк Н. І., Гальчинська В. Ю.

*ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків, Україна
nat.chereliyk@gmail.com*

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) визнана самостійним фактором ризику розвитку таких метаболічних захворювань (МЗ), як цукровий діабет 2 типу (ЦД2), ожиріння (ОЖ), гіпертонічна хвороба (ГХ) [1].

В переважній більшості хворих вона також є компонентом патогенезу виникнення та прогресування цих захворювань. Це пов'язано з фізіологічною функцією печінки, як головного учасника основних процесів метаболізму в організмі — ліпідного, вуглеводного, мінерального та інших, яка суттєво порушується при її ураженні, зокрема — НАЖХП.

В останні роки доведена роль кишкової мікробіоти (КМ) у патогенезі НАЖХП — як

її ініціації так і прогресуванні. Оскільки КМ також має суттєвий вплив на процеси метаболізму організму людини, зокрема перелічених захворювань, розглядають механізми зв'язку порушення якісного та кількісного складу мікробіому у прогресуванні і МЗ [2].

З цієї точки зору є припущення, що вплив на процеси відновлення метаболізму людини може відбуватися не тільки шляхом впливу на печінку (відновлення її структури та функції), а й на стан КМ, в плані її відновлення.

Мета роботи — проаналізувати стан КМ на рівні основних філотипів у пацієнтів з НАЖХП та у поєднанні з МЗ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 140 пацієнтів: основну групу склали 120 хворих на НАЖХП (серед

них було 59 чоловіків (49,2%) та 61 жінки (50,8%)) у віці 47 [28; 65] років. В залежності

* Роботу виконано в межах планової наукової тематики ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» «Розробити нову технологію персоналізованого лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі метаболічних порушень» (державний реєстраційний № 017U003030).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 23.06.2020.

від наявності супутньої патології пацієнти основної групи були поділені на підгрупи: НАЖХП + ОЖ + інсулінорезистентність (ІР), НАЖХП + ІР, НАЖХП + ОЖ + ЦД2, НАЖХП + ОЖ + ГХ, НАЖХП + ГХ + ЦД2. В якості контрольної групи обстежено 20 відносно здорових осіб, які були реципроктивними за віком і статтю. На момент огляду не мали ніяких скарг, а при об'єктивному огляді та лабораторно-інструментальному дослідженні ознак НАЖХП та іншої соматичної патології в них не виявлено.

У всіх обстежених пацієнтів діагноз НАЖХП встановлювали за «Адаптованою клінічною настановою НАЖХП (2014 р.)». У дослідженні не приймали участь хворі на будь-які гострі або хронічні захворювання печінки, асцит будь-якого генезу. Критеріями виключення вважали прийом пробіотичних або пребіотичних ліків протягом 1–2 місяців перед включенням у дослідження та напередодні його, проведення антибактеріальної терапії з приводу будь-якого захворювання протягом найближчих 2 місяців, нестабільний стан, обумовлений будь-якою коморбідною патологією, ниркової або печінкової недостатності у стадії декомпенсації, супутньої патології сполучної тканини, ендокринних порушень у стадії декомпенсації, будь-якого онкозахворювання, анорексії неврогенного генезу або оперативного втручання на органах шлунково-кишкового тракту (за винятком апендектомії), зловживання спиртними напоями, наркотичними засобами, використання стеатогенних препаратів протягом останнього року, вагітність та годування груддю.

Концентрацію інсуліну в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням наборів реагентів виробництва DRG (Німеччина) та індекс НОМА-ІР за стандартною формулою.

Стан ліпідного обміну аналізували за рівнем загального холестерину, холесте-

рину ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів високої щільності. Ультразвукову діагностику печінки, оцінку наявності та ступеня виразності фіброзу печінки здійснювали за допомогою еластометрії на апараті Siemens ACUSON S2000 згідно загальноприйнятої методики.

ДНК екстрагували з 400 мг калу з використанням набору реактивів Riboprep nucleic acid extraction kit (AmpliSens, РФ). Концентрацію ДНК в екстрактах вимірювали за допомогою флуорометру Qubit 3 з використанням набору реактивів Qubit dsDNA HS Assay Kits (Thermo Scientific, США) і вирівнювали до ~ 10 нг/мкл.

Визначення складу КМ на рівні основних філотипів проводили шляхом ідентифікації загальної бактеріальної ДНК і ДНК *Bacteroidetes* (B), *Firmicutes* (F) і *Actinobacteria* (A) методом кількісної полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (кПЛР-РЧ) з використанням універсальних праймерів для гена 16S рРНК і таксон-специфічних праймерів [3]. ПЛР проводили з використанням Системи детекції продуктів ПЛР в реальному часі CFX96 Touch (Bio-Rad).

Статистичну обробку проведено за допомогою пакета Statistica 13.1. Згідно з критерієм Колмогорова–Смирнова розподіл усіх досліджуваних показників не відповідав нормальному (Гауссовому), тому обробку даних виконували з використанням методів непараметричної статистики. Дані наведено у вигляді Me [LQ; UQ], де Me — медіана, LQ та UQ — нижній та верхній квартилі відповідно.

Комітет з біоетики ДУ «Національний Інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» схвалив проведення цього дослідження. Усі обстежені особи підписували інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Всі обстежені хворі на НАЖХП мали одно або декілька супутніх МЗ: ОЖ (n = 67), ЦД 2-го типу (n = 20), ГХ (n = 33).

Слід зазначити, що майже 70% хворих з НАЖХП мали ІР. При дослідженні по-

казників даного синдрому, було встановлено, що рівень індексу НОМА у пацієнтів з НАЖХП зростав у порівнянні з групою контролю: 5,8 [4,75; 7,67] проти 3,06 [2,43; 3,31], відповідно.

Згідно отриманим даним, у складі КМ хворих на НАЖХП переважали *F* 51,9 [39,6; 64,73]%, тоді як кількість *B* та *A* була відносно невеликою — 16,29 [8,03; 29,45] % та 4,83 [2,56; 9] % відповідно. Індекс співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* (*F/B*) складав 3,41 [1,48; 7,82]. Мікробний пейзаж кишечника у цих пацієнтів мав велику кількість інших бактерій — 17,9 [7,88; 27,51] %.

В осіб контрольної групи розподіл основних біотопів кишечника був зовсім іншим: кількість *B* майже повністю дорівнювала такій *F* 34,65 [24,58; 43,53] % та 29,97 [22,52; 41,75] %, відповідно. Індекс *F/B* складав 0,64 [0,52; 1,47]. В той час як відносна кількість *A*, яка майже не відрізнялась від

показників у пацієнтів з НАЖХП і становила 5,47 [1,64; 12,79] %, та досить значний обсяг інших бактерій — 22,6 [16,0; 28,76] % характеризували мікробіоценоз здорових осіб.

Проведений статистичний аналіз не зафіксував вірогідної різниці досліджуваних показників в залежності від гендерної приналежності.

Нами проаналізовано залежність якісного складу мікробного пейзажу від наявності супутньої патології і встановлено, що вона дещо впливала на розподіл основних філотипів КМ. Так при коморбідному перебігу НАЖХП + ОЖ + ІР відзначалися відносно високий вміст *F* — 54,12 [44,38; 69,39] % та зростання індексу *F/B* — 5,27 [3,89; 11,69].

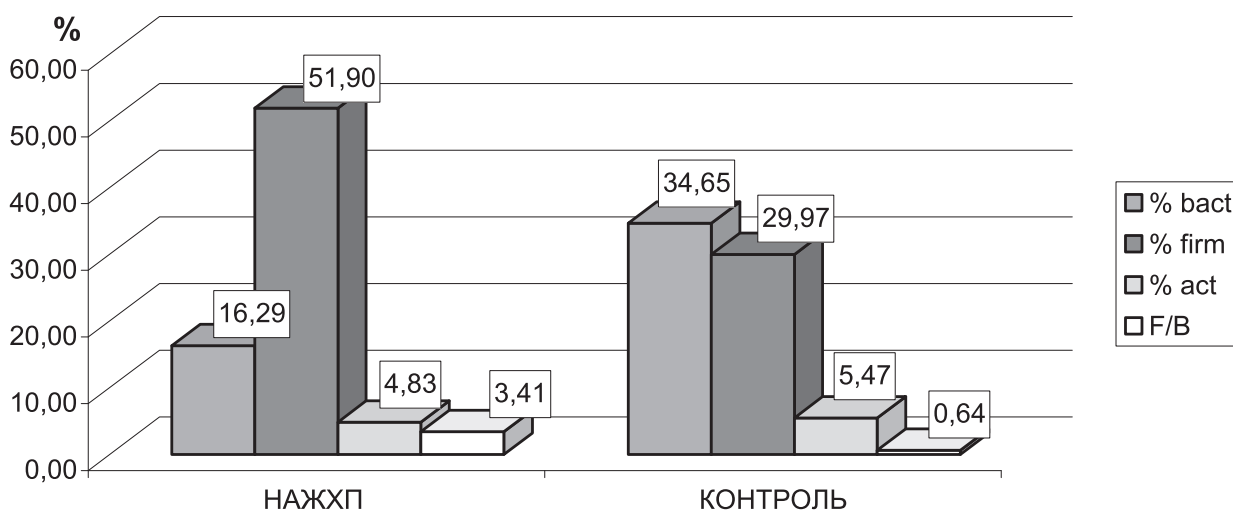


Рис. 1. Зміни кишкової мікробіоти у хворих на НАЖХП у порівнянні з контролем.
Примітка. * статистично значущі відмінності порівняно з контролем,
** тенденція до статистично значущих змін порівняно з контролем.

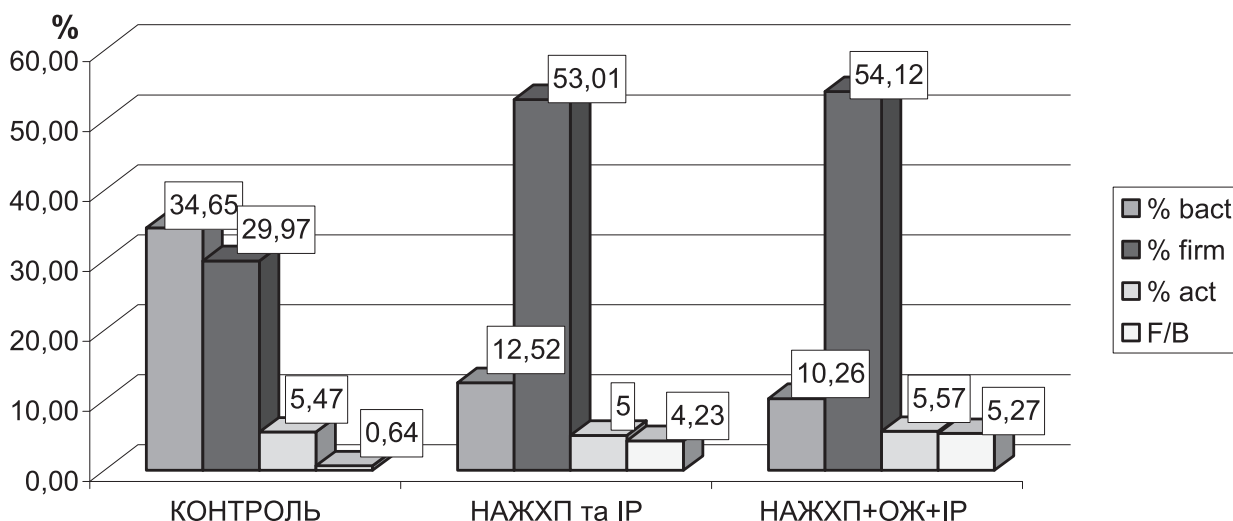


Рис. 2. Зміни кишкової мікробіоти у хворих з коморбідним перебігом НАЖХП + ІР та НАЖХП + ОЖ + ІР на НАЖХП у порівнянні з групою контролю.

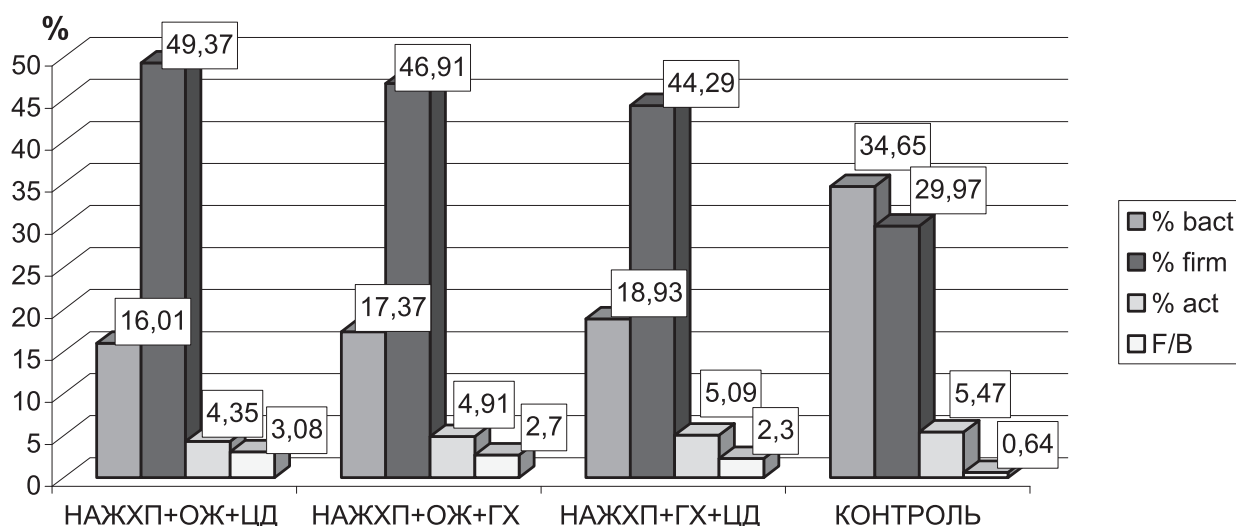


Рис. 3. Зміни кишкової мікробіоти у хворих з коморбідним перебігом НАЖХП + ОЖ + ЦД2, НАЖХП + ОЖ + ГХ та НАЖХП + ГХ + ЦД2 у порівнянні з групою контролю.

Відносна кількість *B* також вірогідно відрізнялась у хворих на НАЖХП + ОЖ + IP порівняно з групою контролю (10,26 [6,45; 15,07] % проти 34,65 [24,58; 43,53] %, відповідно). Схожа картина мікробного пейзажу відмічалась і при НАЖХП та IP: F 53,01 [41,98; 67,18] %, індекс F/B — 4,23 [2,59; 9,81], B — 12,52 [9,19; 17,97] %. Відносна кількість A майже не відрізнялась в даних групах — 5,57 [3,01; 9,86] % та 5 [2,87; 9,14] % відповідно.

В подальшому, при використанні коду супутньої патології відзначені статистично значущі асоціації зі співвідношенням F/B у порівнянні з групою контролю. Так у хворих при коморбідному НАЖХП + ОЖ + ЦД2 та НАЖХП+ОЖ+ГХ було виявлено достатньо високе значення цього індексу — 3,08 [1,87; 7,49] та 2,7 [1,34; 6,27], відповідно, тоді як при коморбідному перебігу НАЖХП + ГХ + ЦД2 відзначався дещо нижчий показник співвідношення F/B — 2,3 [1,05; 7,32] ($p < 0,05$).

Відносна кількість A була майже однаковою — 4,35 [2,78; 8,17] %, 4,91 [3,0; 9,1] % та 5,09 [3,67; 9,49] %, відповідно.

Незважаючи на велику кількість доказів патогенетичного зв'язку між КМ та різними МЗ, досліджень, орієнтованих на оцінку складу КМ у хворих з НАЖХП опубліковано вкрай мало. Подібні дані щодо зміни КМ на тлі ізольованих ОЖ та НАЖХП відзначили N. Fuke et al [4].

Зниження фекального вмісту B відзначають у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ). Нещодавно Zhu et al [5] повідомили про відмінності в КМ дітей з НАСГ порівняно з дітьми із ОЖ та нормальною вагою. У цьому дослідженні НАСГ був пов'язаний з більш високим рівнем бактерій, що виробляють етанол, та з підвищенням рівня етанолу в сироватці крові.

S. Iino et al. відзначили подібне зниження кількості *Faecalibacterium* (основного представника класу F) у хворих на НАЖХП, але в цій роботі констатовано також значні гендерні та ІМТ-відмінності у складі КМ таких хворих. Ми не спостерігали такої статистично значущої залежності, але, приймаючи до уваги незначну кількість хворих, що взяли участь у нашому дослідженні, можливо, при збільшенні розміру когорти хворих ми зможемо підтвердити аналогічний взаємозв'язок [6].

Підтвердження зв'язку між НАЖХП, НАСГ та розвитком дисбіозу наведено в декількох інших роботах [7], зміни складу кишкової мікробіоти у хворих на ОЖ, НАЖХП, ЦД 2-го типу констатували M. Uittenbogaart et al [8].

Дослідження на людях і тваринах показали зв'язок між дисбіозом КМ і НАЖХП. У загальній популяції пацієнтів з НАЖХП спостерігається збільшення кількості *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae*, *Lachnospiraceae*, *Escherichia* і *B*, хоча в деяких дослі-

дженнях було виявлено зменшення або відсутність змін у *B*, а також зменшення *Prevotella* і *F* [9]. Дослідження Sobhonslidsuk виявило збільшення співвідношення *F/B* у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатозом, незалежно від факторів ризику діабету або використання метформіну [10]. В дослідженні Бурсьє et al. встановлено, що ступінь НАЖХП пов'язана з порушеннями стану КМ і змінами метаболічної функції шлунково-кишкової мікробіоти. *B* був незалежно пов'язаний з НАЖХП, а *Ruminococcus* був пов'язаний зі значним фіброзом [11].

Збільшення співвідношення *F/B* у пацієнтів з ОЖ залишається предметом дискусій. Згідно з результатами дослідження, у дорослих з ОЖ і НАЖХП в КМ підвищена частка *Pasteurellaceae*, *Lactobacillaceae*, *Veillonellaceae* і деяких родів *Lachnospiraceae*

(*Dorea*, *Robinsoniella* і *Roseburia*) і знижений відсоток *Ruminococcaceae* і *Porphyromonadaceae*, а в калі цих пацієнтів відзначено підвищений вміст органічних летких речовин, які є продуктами метаболізму КМ. Хворі з неалкогольним стеатогепатозом і особи з ОЖ, але без стеатогепатозу, в порівнянні зі здоровими особами мають в КМ більш високу кількість *B* і більш низьку — *F* і *A*, причому *Proteobacteria* (зокрема, *Enterobacteriaceae*) були єдиним таксоном, частка якого значимо розрізнялася між хворими з НАСГ і хворими з ОЖ, але без НАСГ. При розвитку НАСГ частки типів *B*, *F* і *Proteobacteria* значимо не змінюються, однак відбуваються зміни всередині типу *Bacteroidetes*: частка *Prevotellaceae* знижується, а частка *B* зростає. Аналогічні зміни відбуваються і при розвитку фіброзу печінки у хворих НАЖХП.

ВИСНОВКИ

Найбільш значущі порушення стану КМ були виявлені у хворих з коморбідним перебігом НАЖХП+ ОЖ +ІР.

Достовірне збільшення співвідношення *F/B* в порівнянні з групою контролю спостерігалось у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП + ОЖ, НАЖХП + ОЖ + ЦД2, НАЖХП + ОЖ + ГХ, НАЖХП + ГХ + ЦД2.

Отримані дані свідчать про патофізіологічний зв'язок між КМ та МЗ, характерною ознакою яких є порушення кількісного складу КМ на рівні основних філотипів, які в тій чи іншій мірі відзначались у хво-

рих на НАЖХП в поєднанні з ЦД 2 типу, ОЖ, ІР та ГХ.

Незважаючи на значні міжіндивідуальні відмінності в КМ людини на нижчих таксономічних рівнях, домінуючими філотипами є *B* і *F*, тому на наш погляд співвідношення саме цих філотипів може бути загальним показником стану КМ та мати суттєву діагностичну цінність для МЗ. Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку полягатимуть у більш детальному вивченні особливостей КМ та її ролі в патогенезі НАЖХП на тлі МЗ.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Kim D, Touros A, Kim WR. *Clin Liver Dis* 2018; 22(1): 133-140. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.08.010>.
- Campo L, Eiseler S, Apfel T, Pylsopoulos N. *J Clin Transl Hepatol* 2019; 7(1): 56-60. doi: 10.14218/JCTH.2018.00008.
- Turnbaugh PJ. *Nature* 2009; 457: 480-484. doi: 10.1038/nature07540.
- Fuke N, Nagata N, Suganuma H, Ota T. *Nutrients* 2019; 23: E2277. doi: 10.3390/nu11102277.
- Zhu L, Baker SS, Gill C, et al. *Hepatology* 2013; 57: 601-609. doi: 10.1002/hep.26093.
- Iino C, Endo T, Mikami K, et al. *Hepatol Int* 2019. doi: 10.1007/s12072-019-09987-8.
- Schwimmer JB, Johnson JS, Angeles JE, et al. *Gastroenterology* 2019; 157(4): 1109-1122. doi: 10.1053/j.gastro.2019.06.028.
- Uittenbogaart M, Leclercq WK, Bonouvrie D, et al. *JMIR Res Protoc* 2019; 8(6): e11553. doi: 10.2196/11553.
- Lau LHS, Wong SH. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1061: 111-125.
- Sobhonslidsuk A, et al. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 9340316. doi: 10.1155/2018/9340316.
- Boursier J et al. *Hepatology* 2016; 63(3): 764-775. doi: 10.1002/hep.28356.

МЕТАБОЛІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ — ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ КИШКОВОЇ МІКРОБІОТИ

Фадєєнко Г. Д., Черелюк Н. І., Гальчинська В. Ю.

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України»,
м. Харків, Україна
nat.chereliyk@gmail.com

У дослідження залучено 120 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП), серед них було 59 чоловіків (49,2%) та 61 жінки (50,8%) у віці 47 [28; 65] років. Всі обстежені хворі на НАЖХП мали одно або декілька супутніх метаболічних захворювань (МЗ): ожиріння (ОЖ) $n = 67$, цукровий діабет ЦД 2-го (ЦД2) $n = 20$, гіпертонічну хворобу (ГХ) $n = 33$. Слід зазначити, що майже 70% хворих з НАЖХП мали інсулінорезистентність (ІР). Групу контролю склали 20 практично здорових осіб: 8 чоловіків (40%) та 12 жінок (60%), у віці 43 [23; 60] роки. Обидві групи були порівнянні за статтю та віком. Вивчення складу кишкової мікробіоти (КМ) на рівні основних філотипів проводилося шляхом ідентифікації загальної бактеріальної ДНК і ДНК *Bacteroidetes*, *Firmicutes* та *Actinobacteria*, а також співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* методом кількісної полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі з використанням універсальних праймерів для гену 16S рРНК і таксон-специфічних праймерів. Нами показано, що стан КМ у хворих на НАЖХП та тлі МЗ суттєво змінюється при коморбідному перебігу. У всіх обстежених хворих з НАЖХП виявлено достовірне збільшення співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* у порівнянні з групою контролю 3,41 [1,48; 7,82]; 0,64 [0,52; 1,47]. Найбільш значущі порушення стану КМ були виявлені у хворих з коморбідним перебігом НАЖХП + ОЖ + ІР 5,27 [3,89; 11,69], при коморбідному НАЖХП + ІР дане співвідношення мало полого зниження 4,23 [2,59; 9,81]; в той час як при коморбідному НАЖХП + ОЖ + ЦД2, НАЖХП + ОЖ + ГХ та НАЖХП + ГХ + ЦД2 відносне співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* було дещо нижчим та становило 3,08 [1,87; 7,49]; 2,7 [1,34; 6,27] та 2,3 [1,05; 7,32] відповідно. У той час як відносна кількість *Actinobacteria*, майже не відрізнялося ні в одній з груп та в групі контролю. Проведений статистичний аналіз не зафіксував вірогідної різниці досліджуваних показників в залежності від гендерної приналежності.

Ключові слова: метаболічні захворювання, неалкогольна жирова хвороба печінки, кишкова мікробіота, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ — ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Фадєєнко Г. Д., Черелюк Н. И., Гальчинская В. Ю.

ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины»,
г. Харьков, Украина
nat.chereliyk@gmail.com

В исследование включено 120 больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), среди них было 59 мужчин (49,2%) и 61 женщина (50,8%) в возрасте 47 [28; 65] лет. Все обследованные больные с НАЖБП имели одно или несколько сопутствующих метаболіческих заболеваний (МЗ): ожирение (ОЖ) $n = 67$, сахарный диабет СД 2-го (СД) $n = 20$, гипертоническая болезнь (ГБ) $n = 33$. Следует отметить, что почти 70% больных с НАЖБП имели инсулинорезистентность (ІР). Группа контроля составила 20 практически здоровых человек: 8 мужчин (40%) и 12 женщин (60%), в возрасте 43 [23; 60] года. Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту. Изучение состава кишечной микробиоты (КМ) на уровне основных филоотипов производилось путем идентификации общей бактериальной ДНК и ДНК *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Actinobacteria*, а также соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием универсальных праймеров для гена 16S рРНК и таксон-специфических праймеров. Нами показано, что состояние КМ у больных НАЖБП на фоне МЗ существенно меняется при коморбідном течении. У всех обследованных больных с НАЖБП выявлено достоверное увеличение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* в сравнении с группой контроля 3,41 [1,48; 7,82]; 0,64 [0,52; 1,47]. Наиболее значимые нарушения состояния КМ были обнаружены у больных с коморбідным течением НАЖБП + ОЖ + ІР 5,27 [3,89; 11,69], при коморбідном НАЖБП + ІР данное соотношение имело пологое снижение 4,23 [2,59; 9,81]; в то время как при коморбідном НАЖХП + ОЖ + СД2, НАЖБП + ОЖ + ГБ и НАЖБП + ГБ + СД2 относительное соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* было несколько ниже и составляло 3,08 [1,87; 7,49]; 2,7 [1,34; 6,27] и 2,3 [1,05; 7,32] соответственно. В то время как относительное количество *Actinobacteria*, почти не отличалось ни в одной из групп и в группе контроля. Проведенный статистический анализ не зафиксировал достоверной разницы изучаемых показателей в зависимости от гендерной принадлежности.

Ключевые слова: метаболіческие заболевания, неалкогольная жировая болезнь печени, кишечная микробиота, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*.

**METABOLIC DISEASES
AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE —
FEATURES OF THE COMPOSITION OF GUT MICROBIOTA**

Fadieienko G. D., Cherehlyuk N. I., Galchinskaya V. Y.

*GI «L.T.Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,
Kharkiv, Ukraine
nat.cherehlyuk@gmail.com*

The study included 120 patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), among them there were 59 men (49,2%) and 61 women (50,8%) aged 47 [28; 65] years. All patients with NAFLD had one or more related metabolic diseases (MD): the obesity (OB) n = 67, type 2 diabetes mellitus (T2D) n = 20, hypertensive heart disease (HHD) n = 33. It should be noted that almost 70% of patients with NAFLD had insulin resistance (IR). The control group consisted of 20 apparently healthy people: 8 men (40%) and 12 women (60%), at the age of 43 [23;60] years. Both groups were comparable in terms of gender and age. The study of the gut microbiota (GM) composition at the level of the main phylotypes was carried out by identifying the total bacterial DNA and *Bacteroidetes*, *Firmicutes* and *Actinobacteria* DNA, as well as the *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio by the method of quantitative real time polymerase chain reaction using universal primers for the 16S rRNA gene and taxon-specific primers. We have shown that the state of GM in patients with NAFLD on the background of MD significantly changes with a comorbid course. All examined patients with NAFLD revealed a significant increase in the ratio of *Firmicutes/Bacteroidetes* in comparison with the control group of 3.41 [1.48; 7.82]; 0.64 [0.52; 1.47]. The most significant disturbances in the state of GM were found in patients with the comorbid course of NAFLD + OB + IR 5.27 [3.89; 11.69], with comorbid NAFLD + IR, this ratio had a gentle decrease of 4.23 [2.59; 9.81]; while with comorbid NAFLD + OB + T2D, NAFLD + OB + HHD and NAFLD + HHD + T2D, the relative ratio of *Firmicutes/Bacteroidetes* was slightly lower and amounted to 3.08 [1.87; 7.49]; 2.7 [1.34; 6.27] and 2.3 [1.05; 7.32] respectively. At the same time, the relative amount of *Actinobacteria* showed almost no differences in either group and in the control group. The statistical analysis did not record a significant difference in the studied indicators depending on gender.

Key words: metabolic diseases, non-alcoholic fatty liver disease, gut microbiota, Firmicutes, Bacteroidetes.