

## ЕНДОТОКСИНЕМІЯ У ПАЦІЄНТІВ З ОЖИРІННЯМ ТА НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ\*

Фадєєнко Г. Д., Гріднев О. Є., Кушнір І. Е.

*ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України»,  
м. Харків, Україна  
alex.gridnyev@gmail.com*

Як ожиріння, так і неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є одними з найпоширеніших патологій у всьому світі. Їх розцінюють як компоненти метаболічного синдрому, що мають загальні патогенетичні ланки розвитку та часто віднімають поєднаний і взаємообтяжуючий перебіг. Так пацієнти з ожирінням мають більш високий ризик розвитку НАЖХП, ніж пацієнти з нормальною масою тіла. НАЖХП у пацієнтів з ожирінням часто буде мати більш агресивний перебіг [1]. На цей час відомо, що в патогенетичних механізмах виникнення та прогресування обох захворювань бере участь кишкова мікробіота. Це підтверджується даними багатьох досліджень, що виявили значні зміни в кишковій мікробіоті у даної категорії пацієнтів та їх асоціацію з ризиком виникнення та прогресуванням як ожиріння, так і НАЖХП [1–5].

Одним з механізмів впливу кишкової мікробіоти на перебіг даних захворювань є продукція так званого ендотоксину (ЕТ) — ліпополісахариду зовнішньої частини клітинної мембрани грам негативних мікроорганізмів [5]. В нормі 90% ЕТ, що надійшов у кровообіг, інактивуються макрофагами печінки, а 10%, що залишилися, циркулюють підтримуючи фізіологічне напруження імунітету [6]. Підвищення рівня вільного ЕТ призводить до активації прозапальних шляхів [7] і індукує або підсилює запальні процеси (у тому числі у печінці та жировій тканині) [8], що при тривалому впливі «надлишкового» ЕТ буде сприяти хронізації запалення, а це як відомо має тісний зв'язок з патогенезом метаболічно-асоційованих захворювань, у тому числі ожирінні та НАЖХП [4, 5]. Існує навіть окремий термін — «метаболічна ендотоксемія» — коли підвищення рівня ЕТ

\* Роботу виконано в ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України» і є фрагментом НДР «Розробити шляхи індивідуальної корекції метаболічних порушень у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на підставі вивчення кишкового мікріобіому, регуляторних молекул та маркерів системного запалення», (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 22.02.2021.

плазми є значно меншим, ніж при септичних станах [9]. І саме введення низьких доз ЕТ кишкової палички в експерименті викликало прозапальні та метаболічні порушення, аналогічні хронічним метаболічно-асоційованим захворюванням, а при введенні більш високих доз цього не відмічалось [10].

Як в експерименті, так і в дослідженнях з залученням людей «метаболічна ендотоксинемія» була виявлена при ожирінні (навіть 1 ступеня) та НАЖХП [1, 11]. Дослідниками був виявлений позитивний

зв'язок між ЕТ і вмістом в плазмі крові тригліцеридів, інсулінорезистентністю, збільшенням ваги [1]. Однак існують поодинокі дослідження, що проводять аналіз змін рівня ендотоксинемії у ракурсі паралельних змін у кишковій мікробіоті. На цей час це питання в достатньому обсязі не висвітлено.

**Мета дослідження** — вивчити особливості ендотоксинемії та їх зв'язок зі змінами у мікробному спектрі кишковика у пацієнтів з ожирінням та НАЖХП.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 84 пацієнта з коморбідним перебігом ожиріння та НАЖХП. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Серед пацієнтів з коморбідністю ожиріння та НАЖХП було 40,48% пацієнтів чоловічої статі і 59,52% жіночої, середній вік яких склав  $53,72 \pm 4,61$  року.

Антропометричні дослідження включали вимірювання росту і маси тіла пацієнта з подальшим розрахунком індексу маси тіла (ІМТ) за загальноприйнятою методикою ВООЗ (1997): при ІМТ —  $30,0 \text{ кг/м}^2$  та вище діагностували ожиріння.

Визначення діагнозу НАЖХП проводилося відповідно до наказу МОЗ України №826 от 06.11.2014 р. та рекомендацій EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease, 2016).

Концентрацію ЕТ в сироватці крові визначали з використанням набору реактивів «LAL Chromogenic Endpoint Assay» виробництва «Нусcult Biotech» (Нідерланди). Діапазон визначення концентрації від 0,01 до 10 одиниць ендотоксину/мілілітрі (Од. ЕТ/мл), чутливість 0,01 Од. ЕТ/мл.

Визначення концентрації ДНК проводили в екстрактах з калу за допомогою на-

борів Qubit dsDNA HS Assay Kits (Thermo Scientific, USA) на флуорометрі Qubit 3 (США) з наступним визначенням загальної бактеріальної кількості ДНК Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria та інших за допомогою полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу (CFX96Touch (Bio-Rad, США)) з використанням універсальних праймерів для гена 16SpPHK і таксон специфічних праймерів.

Визначення кількісного складу мікробіоти товстого кишечника проведено з використанням тест системи «Колонофлор-16» (Альфалаб, РФ) методом полімеразної ланцюгової реакції з гібридизаційно-флуоресцентною детекцією результатів в режимі реального часу (CFX96Touch (Bio-Rad, США)). Кількість мікроорганізмів та їх співвідношення розраховували за допомогою програмного забезпечення kolonoflor\_17\_10.exe.

Аналіз результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми SPSS 21 для Windows XP, використовуючи наступні методи: первинної описової статистики, t-критерій Ст'юдента для залежних і незалежних вибірок, кореляційний аналіз.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У обстежених пацієнтів з коморбідністю ожиріння та НАЖХП рівень ЕТ був вірогідно ( $p < 0,001$ ) вищим, ніж у групі контролю (рис.1).

Крім того у пацієнтів з ожирінням та НАЖХП рівень ЕТ мав гендерні особливо-

сті: він був вірогідно ( $p < 0,05$ ) вищим у жінок, ніж у чоловіків (рис. 1) та його рівень підвищувався зі зростанням віку пацієнтів ( $r = 0,30$ ;  $p < 0,05$ ).

Також рівень ЕТ корелював з відносним вмістом Firmicutes ( $r = 0,39$ ;  $p < 0,05$ ) та їх

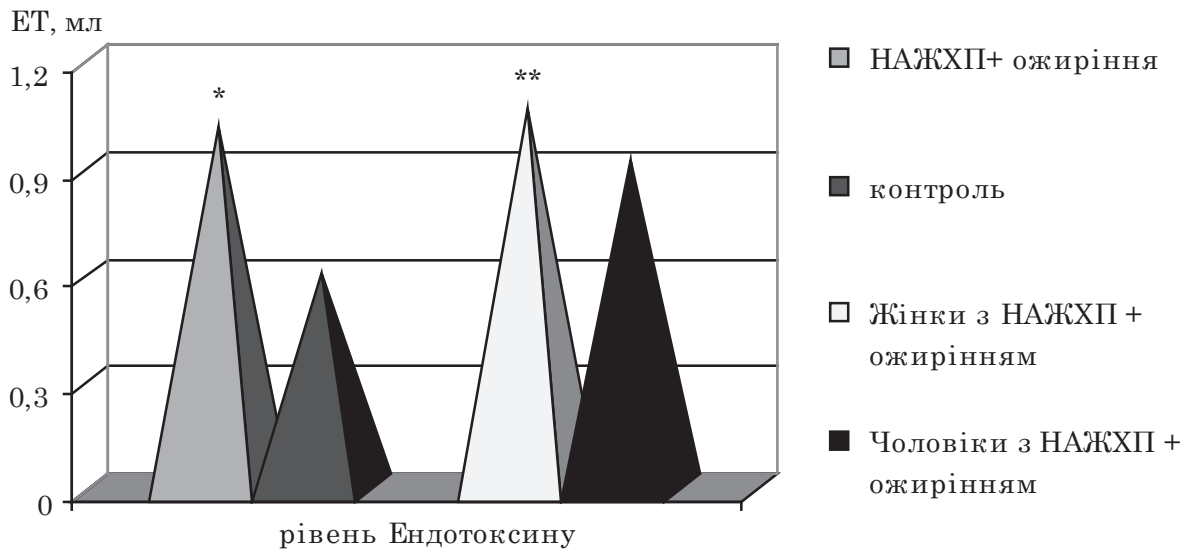


Рис. 1. Рівень ендотоксину у пацієнтів з ожирінням та НАЖХП

\*  $p < 0,001$  — у порівнянні з групою контролю;\*\*  $p < 0,05$  — у порівнянні з групою чоловіків (пацієнти з групи НАЖХП+ ожиріння).

співвідношенням до *Bacteroidetes* ( $r = 0,29$ ;  $p < 0,05$ ) і рівнем *Bifidobacterium* spp. ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,05$ ) та мав зворотній кореляційний зв'язок з відносним вмістом *Bacteroidetes* ( $r = -0,42$ ;  $p < 0,01$ ), у тому числі *Bacteroides fragilis* group (*B. fragilis* group) ( $r = -0,43$ ;  $p < 0,01$ ), *Escherichia coli* (*E. coli*) ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,01$ ) та загальною бактеріальною масою ( $r = -0,39$ ;  $p < 0,05$ ).

Загальні зміни у мікробіоті кишечника у пацієнтів з коморбідним перебігом ожиріння та НАЖХП характеризувалися зменшенням *Lactobacillus* spp. і *Bifidobacterium* spp. у 84,5% і 30,9% пацієнтів відповідно (табл. 1).

У переважній більшості пацієнтів відмічалася зниження вмісту протективних бактерій, що забезпечують нормальну кишкову проникливість: *Bacteroides thetaiotaomicron* (*B. thetaiotaomicron*) і *Akkermansia muciniphila* (*A. muciniphila*) (88,0% і 79,8% відповідно), крім того вміст *Faecalibacterium prausnitzii* (*F. prausnitzii*) був знижений або знаходився на нижній межі норми у третини пацієнтів (33,3%) (див. табл. 1). На фоні цих змін спостерігалася зростання кількості грам-негативних гаммапротеобактерій: *Enterobacter* spp./*Citrobacter* spp. у кількості, що перевищувала верхню межу норми були виявлені у 45,2% пацієнтів та *E.coli* —

Таблиця 1

**Спектр та зміни визначених мікроорганізмів КМ  
у хворих з ожирінням та НАЖХП**

| Показник  | Характер змін | Кількість хворих (n) | %      |
|---|---------------|----------------------|--------|
| <i>Lactobacillus</i> spp.                         | ↓             | 71                   | 84,5 % |
| <i>Bifidobacterium</i> spp.                       | ↓             | 25                   | 30,9 % |
| <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>               | ↓             | 74                   | 88,0 % |
| <i>Akkermansia muciniphila</i>                    | ↓             | 67                   | 79,8 % |
| <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>               | ↓             | 28                   | 33,3 % |
| <i>Enterobacter</i> spp./ <i>Citrobacter</i> spp. | ↑             | 38                   | 45,2 % |
| <i>Escherichia coli</i>                           | ↑             | 16                   | 19 %   |
| <i>Bacteroides fragilis</i> group                 | ↑             | 25                   | 29,8 % |

Примітка:

«↑» — підвищення кількості; «↓» — зниження кількості.

у 19%, крім того 29,8% пацієнтів мали підвищення вмісту бактерій групи *B. fragilis* (див. табл. 1).

Подальший аналіз показників кишкової мікробіоти у пацієнтів з коморбідністю ожиріння та НАЖХП виявив ще декілька цікавих особливостей.

Так серед пацієнтів, що мали нормальний об'єм загальної бактеріальної маси (у порівнянні з тими у кого він був збільшений) було значно менше тих, що мали підвищений рівень *E.coli* (11% та 50% відповідно), представників *B. fragilis group* (13% та 100% відповідно), ентеробактерій *Enterobacter spp./Citrobacter spp.* (29% та 56% відповідно) і осіб з підвищенням співвідношення *B. fragilis group/ F. prausnitzii* (39,7% та 93,8% відповідно) та наявністю анаеробного дисбалансу у мікробіоті (39,7% та 93,8% відповідно).

Певні особливості мікробіоти кишковика мали пацієнти з зниженим рівнем *A. muciniphila* – серед них майже у півтора рази було більше осіб з підвищеним вмістом ентеробактерій, ніж у тих хто мав їх нормальний рівень (44,8% та 29,4% відповідно).

Серед пацієнтів, чия мікробіота була надлишково збагачена представниками *B. fragilis group* (у порівнянні з пацієнтами, що мали його показники у межах норми), було суттєво більше осіб з збільшенням понад верхню межу норми вмісту *E.coli* (45,8% та 8,6% відповідно) та практично у тричі було більше пацієнтів з підвищенням співвідношення *B. fragilis group/ F. prausnitzii* (91,7% та 34,5% відповідно) та вдвічі — з наявністю анаеробного дисбалансу у мікробіоті (83,3% та 37,9% відповідно).

Пацієнти, у яких було виявлено підвищення вмісту *Enterobacter spp./Citrobacter spp.* (у порівнянні з тими у кого їх вміст був у межах нормальних показників) значно частіше мали додаткові зміни у мікробіоті кишечника у вигляді підвищеної кількості *E. coli* (34,2% та 6,5% відповідно) та представників *B. fragilis group* (34,2% та 26,1% відповідно), на фоні зниженої кількості *A. muciniphila* (86,8% та 73,9% відповідно).

В свою чергу, виявлення підвищеного вмісту *E. coli* часто супроводжувалося

підвищенням кількості представників *B. fragilis group* (68,8% та 20,6% відповідно), ентеробактерій (81,3% і 36,8% відповідно), співвідношення *B. fragilis group / F. prausnitzii* (68,8% та 45,6% відповідно) та анаеробним дисбалансом мікробіоти (75,0% та 44,1% відповідно).

Вище зазначене свідчить про наявність у пацієнтів з коморбідністю ожиріння та НАЖХП метаболічної ендотоксинемії (підвищення рівню ЕТ до 2 разів від контрольного значення), рівень якої зростає з віком пацієнтів. Обстежені пацієнти мали характерні зміни у мікробіоті кишковика — на тлі зменшення кількості грам-позитивних анаеробних *Lactobacillus spp.* і *Bifidobacterium spp.* виявлено фактично тотальне зниження кількості бактерій, що беруть участь у формуванні бар'єрної функції кишковика (*B. thetaiotaomicron*, *A. muciniphila*, *F. prausnitzii*), що зі свого боку може обумовлювати підвищення потрапляння ЕТ у кровообіг. На тлі вище зазначених змін відбувалося збільшення вмісту грам-негативних бактерій (представників гаммапротеобактерій та бактерій групи *B. fragilis*), що можуть бути джерелом ЕТ. Також аналіз даних показав, що концентрація ЕТ мала зворотну залежність з рівнем *Bacteroidetes*, *E. coli* і загальною бактеріальною масою. Негативний зв'язок з кількістю грам-негативних бактерій (бактероїдів, кишкової палички) та загальною бактеріальною масою підтверджує припущення про те, що зменшення кількості вищезазначених мікроорганізмів пов'язано з їх загибеллю і подальшим руйнуванням, що обумовлює проникнення в кровообіг ліпополісахариду, що міститься в стінках їх клітин та обумовлює підвищення рівня ендотоксинемії. Виявлене нами у пацієнтів з ожирінням та НАЖХП збільшення рівня *Bacteroides*, протеобактерій, *E.coli* на фоні зменшення *A. muciniphila* збігається з даними переважної більшості досліджень [3, 12, 13].

Детальний аналіз пацієнтів з коморбідністю ожиріння та НАЖХП, що мали ті чи інші зміни в мікробіоті кишковика показав, що підвищення загального об'єму бактеріальної маси асоціювалося зі значним збільшенням рівней протеобактерій

(*Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp.), *E. coli* та наявністю анаеробного дисбалансу у мікробіоті. Крім того, у всіх пацієнтів зі збільшенням загальної бактеріальної маси було виявлено збільшення вмісту представників *B. fragilis* group і відповідно підвищення співвідношення *B. fragilis* group / *F. Prausnitzii*, що як відомо, свідчить про їх тригерну дію що до формування та прогресування запальних процесів. В свою чергу збагачення мікробіоти представниками *Bacteroides fragilis* group, *Enterobacter* spp. / *Citrobacter* spp. *E. coli* потенціувало один

одного, а зниження вмісту *A. muciniphila* асоціювалося з підвищеним вмістом протеобактерій та *E. coli*. Це набуває особливості актуальності, як що врахувати дані ряду досліджень, які доводять, що підвищення рівню бактероїдів та протеобактерій підвищує ризик виникнення цукрового діабету 2 типу та пов'язано з розвитком інсулінорезистентності, а хронічна ендотоксинемія та підвищення кількості бактероїдів асоційовані з системним запаленням низької градації та розвитком фіброзу печінки [3, 12–15].

## ВИСНОВКИ

У пацієнтів з коморбідністю ожиріння та НАЖХП виявлено наявність «метаболичного» типу ендотоксинемії, що мала гендерні та вікові особливості. Крім того, виявлені зміни мікробіоти кишковика підтверджу-

ють їх зв'язок з підвищенням концентрації ЕТ — в першу чергу за рахунок збільшення присутності грам-негативної флори, що є джерелом ЕТ.

## ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Leocadio PCL, Oria RB, Crespo-Lopez ME, Alvarez-Leite JL. *Front Immunol* 2020; 10: 3092. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03092>.
2. Betrapally NS, Gillevet PM, Bajaj JS. *Transl Res* 2017; 179: 49-59. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.07.005>.
3. Boursier J, Mueller O, Barret M, et al. *Hepatology* 2016; 63(3): 764-775.
4. Lassenius MI, Pietilainen KH, Kaartinen K, et al. *Diabetes Care* 2011; 34(8): 1809-1815. <https://doi.org/10.2337/dc10-2197>.
5. Boutagy NE, McMillan RP, Frisard MI, Hulver MW. *Biochimie* 2016; 124: 11-20. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.06.020>.
6. Shao B, Munford RS, Kitchens R, Varley AW. *Innate Immun* 2012;18:825-833. <https://doi.org/10.1177/1753425912442431>.
7. Muscogiuri G, Cantone E, Cassarano S, et al. *Int J Obes* 2019;9: 10-19. <https://doi.org/10.1038/s41367-019-0011-7>.
8. Hersoug L-G, Mmiller P, Loft S. *Obes Rev* 2016; 17: 297-312. <https://doi.org/10.1111/obr.12370>.
9. Candido TLN, Bressan J, Alfenas RCG. *Nutr Hosp* 2018; 35(6): 1432-1440. <https://doi.org/10.20960/nh.1792>.
10. Patel PN, Shah RY, Ferguson JF, Reilly MP. *Arteriosclerosis, Thrombosis, Vascular Biology* 2015; 35(3): 525-534. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304455>.
11. Fuke NO, Nagata N, Suganuma H, Ota T. *Nutrients* 2019; 11(10): 2277. <https://doi.org/10.3390/nu11102277>.
12. Grabherr F, Grander C, Effenberger M, et al. *Front Endocrinol* 2019; 10: 611.
13. Safari Z, Gerard P. *Cell Mol Life Sci* 2019;76: 1541-1558.
14. Pang J, Xu W, Zhang X, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 175182.
15. Wang F, et al. *Front Biosci* 2016; 21(5): 900-906. <https://doi.org/10.2741/4427>.

## ЕНДОТОКСИНЕМІЯ У ПАЦІЄНТІВ З ОЖИРІННЯМ ТА НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

Фадєєнко Г. Д., Гріднєв О. Є., Кушнір І. Е.

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків, Україна  
alex.gridnyev@gmail.com

**Мета** — вивчити особливості ендотоксинемії та їх зв'язок зі змінами у мікробному спектрі кишківника у пацієнтів з ожирінням та неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП).

**Матеріали і методи.** Обстежено 84 пацієнти на ожиріння та НАЖХП. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Концентрацію ендотоксину (ЕТ) в сироватці крові визначали з використанням набору реактивів «LAL Chromogenic Endpoint Assay» виробництва «Hycult Biotech» (Нідерланди), відносний кількісний склад мікробіоти на рівні основних філотипів — методом полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу (CFX96Touch (Bio-Rad, США)) з використанням універсальних праймерів для гена 16S рРНК і таксон специфічних праймерів, кількісний склад мікробіоти — з використанням тест системи «Колонофлор-16» (Альфалаб, РФ) методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу.

**Результати.** Серед пацієнтів з коморбідністю ожиріння та НАЖХП було 40,48% пацієнтів чоловічої статі і 59,52% жіночої, середній вік яких склав  $53,72 \pm 4,61$  року. Рівень ЕТ у обстежених пацієнтів з коморбідністю ожиріння та НАЖХП був вірогідно ( $p < 0,001$ ) вищим (1,01 Од. ЕТ/мл), ніж у групі контролю (0,60 Од. ЕТ/мл), був вірогідно ( $p < 0,05$ ) вище у жінок, ніж у чоловіків (1,06 та 0,92 Од. ЕТ/мл відповідно) і підвищувався зі зростанням віку пацієнтів ( $r = 0,30$ ,  $p < 0,05$ ). Рівень ЕТ корелював з вмістом Firmicutes ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,05$ ) та їх співвідношенням до Bacteroidetes ( $r = 0,29$ ,  $p < 0,05$ ) і рівнем Bifidobacterium spp. ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,05$ ) та мав зворотній зв'язок з вмістом Bacteroidetes ( $r = -0,42$ ,  $p < 0,01$ ), у тому числі Bacteroides fragilis group ( $r = -0,43$ ,  $p < 0,01$ ), Escherichia coli ( $r = -0,41$ ,  $p < 0,01$ ) та загальною бактеріальною масою ( $r = -0,39$ ,  $p < 0,05$ ). У мікробіоті кишківника у досліджуваних хворих виявлено зменшення Lactobacillus spp. і Bifidobacterium spp. у 84,5% і 30,9% пацієнтів відповідно, а також і Bacteroides thetaiotaomicron (88,0%), Akkermansia muciniphila (79,8%) та Faecalibacterium prausnitzii (33,3%); тоді як кількість грам-негативних бактерій зростала в першу чергу за рахунок Enterobacter spp. / Citrobacter spp. (45,2%), Escherichia coli (19%), Bacteroides fragilis group (29,8%). Підвищення загальної бактеріальної маси супроводжувалося з підвищенням вмісту Escherichia coli, представників Bacteroides fragilis group, ентеробактерій Enterobacter spp./Citrobacter spp та сприяло анаеробному дисбалансу у мікробіоті. Слід зазначити, що зниження рівня A. muciniphila часто супроводжувалося підвищенням вмісту ентеробактерій, тоді як надлишковий вміст представників B. fragilis group супроводжувався збільшенням понад верхню межу норми вмісту E.coli та наявністю анаеробного дисбалансу у мікробіоті. В свою чергу підвищення кількості Enterobacter spp./Citrobacter spp. Часто супроводжувалося підвищенням вмісту E.coli та представників B. fragilis group, на фоні зниженої кількості A. muciniphila.

**Висновки.** Вище зазначене свідчить про наявність у пацієнтів з коморбідністю ожиріння та НАЖХП метаболічної ендотоксинемії на тлі зменшення кількості грам-позитивних анаеробних Lactobacillus spp. і Bifidobacterium spp. та бактерій, що беруть участь у формуванні бар'єрної функції кишківника (Bacteroides thetaiotaomicron, Akkermansia muciniphila, Faecalibacterium prausnitzii), що створює умови для потрапляння підвищеної кількості ЕТ у кровообіг та є особливо актуальним на фоні збільшення вмісту грам-негативних бактерій (представників гаммапротеобактерій та бактерій групи Bacteroides fragilis), що можуть бути джерелом ЕТ.

Ключові слова: ожиріння, ендотоксин, неалкогольна жирова хвороба печінки, кишківна мікробіота.

## ENDOTOXINEMIA IN PATIENTS WITH OBESITY AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Fadieienko G. D., Gridnyev O. Y., Kushnir I. E.

T. Mala National Institute of Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine,  
State Institution, Kharkiv, Ukraine  
alex.gridnyev@gmail.com

**Objective** — to study the features of endotoxemia and its relationship with changes in the intestinal microbial spectrum in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

**Materials and methods.** 84 patients with obesity and NAFLD were examined. The control group consisted of 20 apparently healthy individuals. The concentration of endotoxin (ET) in the blood serum was determined using the LAL Chromogenic Endpoint Assay kit manufactured by Hycult Biotech (Netherlands), relative quantitative composition of the microbiota at the level of basic phylotypes — by real-time polymerase chain reaction (CFX96Touch (Bio-Rad, USA)) using universal primers for the 16S рРНК gene and taxon-specific primers), quantitative composition of microbiota — using test of the «Colonoflor-16» system (Alfalab, RF) by real-time polymerase chain reaction.

**Results.** Among patients with comorbidity of obesity and NAFLD, there were 40.48% of males and 59.52% of females, whose mean age was  $53.72 \pm 4.61$  years. The ET level in the examined patients with comorbidity of obesity and NAFLC was significantly ( $p < 0.001$ ) higher (1.01 ET/ml) than in the control group (0.60 ET/ml), was significantly ( $p < 0.05$ ) is higher in women than in men (1.06 and 0.92 UE/ml, respectively) and increased with increasing age of patients ( $r = 0.30$ ,  $p < 0.05$ ). The ET level correlated with the relative content of Firmicutes ( $r = 0.39$ ,  $p < 0.05$ ) and their ratio in Bacteroidetes ( $r = 0.29$ ,  $p < 0.05$ ) and the level of Bifidobacterium spp. ( $r = 0.37$ ,  $p < 0.05$ ) and had an inverse relationship with the relative content of Bacteroidetes ( $r = -0.42$ ,  $p < 0.01$ ), including Bacteroides fragilis group ( $r = -0.43$ ,  $p < 0.01$ ), Escherichia coli ( $r = -0.41$ ,  $p < 0.01$ ) and total bacterial mass ( $r = -0.39$ ,  $p < 0.05$ ). In the intestinal microbiota of the examined patients, a decrease in the representatives of the Lactobacillus spp. and Bifidobacterium spp. in 84.5% and 30.9% of patients, respectively, as well as Bacteroides thetaiotaomicron (88.0%), Akkermansia muciniphila (79.8%) and Faecalibacterium prausnitzii (33.3%). Whereas the number of gram-negative bacteria increased primarily due to Enterobacter spp, Citrobacter spp (45.2%), Escherichia coli (19%), Bacteroides fragilis group (29.8%). It should be noted that the decrease in the level of A. muciniphila was often accompanied by an increase in the content of enterobacteria, while the excess content of B. fragilis group was accompanied by an increase above the upper limit of E. coli and the presence of anaerobic imbalance in the microbiota. In turn, increasing the number of Enterobacter spp. / Citrobacter spp. It was often accompanied by an increase in the content of E. coli and representatives of the B. fragilis group, against the background of a reduced number of A. muciniphila.

**Conclusions.** The above indicates the presence of metabolic endotoxemia in patients with comorbidity of obesity and NAFLD against the background of a decrease in the number of gram-positive anaerobic Lactobacillus spp. i Bifidobacterium spp. and bacteria involved in providing the intestinal barrier function (Bacteroides Thetaiotaomicron, Akkermansia muciniphila, Faecalibacterium prausnitzii), which creates conditions for an increased amount of ET into the blood and is especially important against the background of an increase in the content of gram-negative bacteria (representatives of gammaproteobacteria and bacteria of the Bacteroides fragilis), which are the source of ET.

**Key words:** obesity, endotoxin, non-alcoholic fatty liver disease, intestinal microbiota.

**Фадєєнко Г. Д.**

<https://orcid.org/0000-0003-0881-6541>.

**Гріднєв О. Є.**

<https://orcid.org/0000-0003-4716-3520>

**Кушнір І. Е.**

<https://orcid.org/0000-0003-1922-7937>