

УДК 616.36-003.826+616.34-008.87+616-073.48
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.21.86.012>

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЗАИМОСВЯЗИ ДИЕТЫ, СТРУКТУРЫ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ И ФОРМИРОВАНИЯ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ

Абидат Ахмалутдиновна Атаева¹, Дарья Андреевна Теплюк^{1, 2},
Вахидулла Яман Захид¹, Таусия Алексеевна Туранкова¹,
Сергей Михайлович Сороколетов², Чавдар Савов Павлов^{1, 2}

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), 119048, г. Москва, ул. Трубецкая д. 8/2, Российская Федерация

² Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, Российская Федерация

Для цитирования: Атаева А.А., Теплюк Д.А., Захид В.Я., Туранкова Т.А., Сороколетов С.М., Павлов Ч.С. Клинические аспекты взаимосвязи диеты, структуры кишечной микробиоты и формирования стеатоза печени. *University Therapeutic Journal*. 2026;8(2):176–191. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.21.86.012>.

Поступила: 29.01.2026

Одобрена: 26.02.2026

Принята к печати: 16.06.2026

РЕЗЮМЕ. Введение. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени представляет собой прогрессирующее заболевание, ассоциированное с риском развития цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы и увеличением сердечно-сосудистой и общей смертности. Патогенез метаболически ассоциированной жировой болезни печени приобретает характер мультисистемного нарушения. **Целью** нашего исследования было выявить и охарактеризовать изменения в составе и структуре кишечного микробиома у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени в зависимости от степени печеночного стеатоза. **Материалы и методы.** Микробный состав кишечного микробиома исследовался у 21 пациента с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени с использованием метагеномного секвенирования гена 16S рРНК. Проведена селективная амплификация фрагментов гена, кодирующего 16S рРНК, с секвенированием нуклеотидных последовательностей. Стеатоз печени определялся методом ультразвуковой эластографии сдвиговой волной. Пациенты были поделены на две группы: с низкой (S0 и 1) и высокой (S2 и 3) степенью стеатоза печени. **Результаты.** Финальная выборка включала 320 ASV (Amplicon Sequence Variant), относимых к 98 родам микроорганизмов. Анализ бета-разнообразия: выявлена статистически значимая разница между дисперсиями групп с разными степенями стеатоза ($p < 0,001$), что свидетельствовало об увеличении вариативности микробного состава при прогрессировании стеатоза. LDA-анализ (Linear Discriminant Analysis) выявил роды микроорганизмов, характерные для каждой группы. Для пациентов с низкой степенью стеатоза были характерны роды *Escherichia–Shigella*, *Ruminococcus torques*, *Streptococcus* и *Lactococcus*. Для пациентов с высокой степенью: роды *Bifidobacterium* и вид *Akkermansia muciniphila*. Анализ тепловой карты продемонстрировал четкую кластеризацию групп с низкой и высокой степенью стеатоза, подтверждая значимые различия в представленности микроорганизмов между группами. **Заключение.** Выявленные изменения подтверждают ассоциацию дисбиоза кишечника с прогрессированием печеночного стеатоза. Идентифицированные дискриминирующие таксоны могут служить потенциальными биомаркерами для диагностики и мониторинга прогрессирования стеатоза печени.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, микробиом кишечника, стеатоз печени, секвенирование гена 16S рРНК, ультразвуковая эластография сдвиговой волной

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках гранта Правительства Москвы, № 1802–7/23.

✉ Абидат Ахмалутдиновна Атаева. E-mail: abidat.ataeva05@mail.ru

© Коллектив авторов, 2026

<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.21.86.012>

CLINICAL ASPECTS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN DIET, GUT MICROBIOTA COMPOSITION AND DEVELOPMENT OF STEATOSIS HEPATIS

Abidat A. Ataeva¹, Darya A. Teplyuk^{1, 2}, Wahidullah Ya. Zahid¹, Taisiia A. Turankova¹, Sergey M. Sorokoletov², Chavdar S. Pavlov^{1, 2}

¹ Sechenov First Moscow State Medical University, 8, bld. 2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

² Botkin Hospital, 5 2nd Botkinsky dr., Moscow, 125284, Russian Federation

For citation: Ataeva A.A., Teplyuk D.A., Zahid W.Ya., Turankova T.A., Sorokoletov S.M., Pavlov Ch.S. Clinical aspects of the relationship between diet, gut microbiota composition and development of steatosis hepatitis. *University Therapeutic Journal*. 2025;8(2):176–191. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.21.86.012>.

Received: 29.01.2026

Revised: 26.02.2026

Accepted: 16.06.2026

ABSTRACT. Introduction. Metabolically associated fatty liver disease is a progressive disorder linked to an increased risk of cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and elevated cardiovascular and all-cause mortality. The pathogenesis of metabolically associated fatty liver disease is increasingly understood as a multisystem disorder. **This study aimed** to investigate and characterize alterations in gut microbiome composition and structure in patients with metabolically associated fatty liver disease, stratified by the severity of hepatic steatosis. **Materials and methods.** The gut microbiome of 21 patients with metabolically associated fatty liver disease was analyzed using 16S rRNA gene metagenomic sequencing. Targeted amplification of 16S rRNA gene fragments was performed, followed by nucleotide sequencing. Hepatic steatosis was assessed using shear wave ultrasound elastography. Patients were classified into two groups based on steatosis severity: low-grade (S0–S1) and high-grade (S2–S3). **Results.** The final dataset comprised 320 amplicon sequence variants representing 98 microbial genera. Beta-diversity analysis revealed a statistically significant difference in dispersion between the steatosis groups ($p < 0.001$), indicating greater variability in microbial composition with disease progression. Linear discriminant analysis identified genera characteristic of each group: low-grade steatosis was associated with *Escherichia–Shigella*, *Ruminococcus torques*, *Streptococcus*, and *Lactococcus*, whereas high-grade steatosis was marked by *Bifidobacterium* and *Akkermansia muciniphila*. Heatmap analysis demonstrated clear clustering of the low- and high-grade groups, corroborating significant differences in microbial representation. **Conclusion.** These findings reinforce the link between gut dysbiosis and hepatic steatosis progression. The discriminative microbial taxa identified may serve as potential biomarkers for the diagnosis and monitoring of metabolically associated fatty liver disease.

KEYWORDS: metabolically associated fatty liver disease, gut microbiome, hepatic steatosis, 16S rRNA gene sequencing, shear wave ultrasound elastography

Funding. This work was supported by a grant from the Moscow Government, No. 1802–7/23.

✉ Abidat A. Ataeva. E-mail: abidat.ataeva05@mail.ru

© 2026 by the authors

ВВЕДЕНИЕ

Показано, что кишечная микробиота вносит большой вклад в патогенез метаболического синдрома и ассоциированных заболеваний, т.к. известно, что микроорганизмы, населяющие кишечник, участвуют в процессах усвоения питательных веществ и регуляции энергетического гомеостаза. Кишечная микробиота нарушается при ожирении и способствует развитию ряда заболеваний, связанных с метаболическим синдромом. Управление кишечной микробиотой и применение методик, меняющих состав микрофлоры, может стать новым подходом в снижении риска развития метаболического синдрома и ассоциированных заболеваний. Несмотря на большое разнообразие методов для борьбы с метаболическим синдромом, их применение в клинической практике не всегда имеет долгосрочный результат, в связи с чем требует дальнейшего изучения.

Данные Всемирной организации здравоохранения показывают, что распространенность метаболического синдрома с 2010 по 2020 год увеличилась на 64,4% [1]. Доля диспансерных пациентов с сахарным диабетом на 01.01.2021 г. составляет 3,23% населения, из них с сахарным диабетом 2-го типа — 92,5% [2]. Основной причиной метаболического синдрома и, возможно, развития диабета 2-го типа является потребление пищи с высоким содержанием жира, простых углеводов и низким содержанием клетчатки [3]. В свою очередь, микробиота кишечника играет жизненно важную роль в усвоении пищи. Учитывая эту связь, может быть выявлена значительная терапевтическая польза в изменении микробиоты кишечника с помощью диетотерапии.

Желудочно-кишечный тракт человека содержит около 100 триллионов микроорганизмов, включая более 1000 видов бактерий [4]. *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* и *Verrucomicrobia* в основном встречаются в нормальной кишечной флоре, где *Bacteroidetes* и *Firmicutes* составляют 90% общего количества бактерий [4, 5]. Состав кишечной микробиоты может сильно отличаться у разных людей. Показано, что соотношение видов бактерий *Bacteroidetes* и *Firmicutes* играет важную роль в поддержании здоровья и развитии многих заболеваний, связанных с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) [6]. В многочисленных исследованиях доказано, что диета объясняет более 50% микробных структурных вари-

аций у мышей и 20% у людей, сигнализируя о потенциале диетических стратегий в лечении заболеваний посредством модуляции кишечной микробиоты. Основными родами, составляющими тип *Firmicutes*, являются *Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* и *Ruminococcus*. В то время как основными родами типа *Bacteroidetes* являются *Prevotella* и *Bacteroides*.

РОЛЬ ОСНОВНЫХ БАКТЕРИЙ МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА В ИММУННОМ ОТВЕТЕ ОРГАНИЗМА

Bifidobacterium spp. относится к типу *Actinobacteria*, классу *Actinobacteria*, подклассу *Actinobacteridae*, порядку *Bifidobacteriales*, семейству *Bifidobacteriaceae*. Обладает детоксицирующим свойством, отвечает за выработку короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), которые в свою очередь защищают от кишечных патогенов с помощью прямой конкуренции, активности гидролазы желчных кислот, модуляции локального иммунного ответа и способности создавать высокую пристеночную концентрацию вблизи кишечного эпителия [7]. *Bacteroides* spp., *Bacteroides fragilis* (*B. Fragilis*) активируют CD4+ Т-клеток [8, 9]. *Lactobacillus* spp. продуцируют КЦЖК, которые обладают противовоспалительной и противораковой активностью [10]. *Candidatus* spp. участвуют в стимулировании генерации Th-17 клеток и снижении продукции интерлейкинов (ИЛ)-17, ИЛ-21, ИЛ-22, а также фактора, стимулирующего рост колоний гранулоцитарных макрофагов, которые отвечают за иммунную систему [11].

Roseburia spp., *Eubacterium* spp., *Faecalibacterium Prausnitzii* отвечают за производство КЦЖК [12], которые обладают противовоспалительным эффектом [4, 13].

Akkermansia muciniphila продуцирует ацетат, пропионат, пропандиол, сукцинат, олигосахариды при помощи деградации муцина слизи. Бактерия *Akkermansia muciniphila* относится к типу *Verrucomicrobia*, впервые выделена из образца человеческих фекалий в 2004 г. в Вагенингенском университете, Нидерланды. На ее долю приходится от 1 до 4% кишечных бактерий у взрослых [14]. Обладает противоопухолевым действием [15]. По нашим данным, *Akkermansia muciniphila* преобладала у пациентов с продвинутыми стадиями неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), что говорит о ее неоднозначной роли в развитии заболевания.

Представители рода *Ruminococcus* обладают антибактериальной активностью, в частности благодаря выработке руминококцина А, который подавляет рост патогенных клостридий. В процессе ферментации крахмала в толстой кишке они продуцируют короткоцепочечные жирные кислоты — ацетат, пропионат и бутират. Последние обладают противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами, а бутират, помимо этого, служит основным источником энергии для колоноцитов и способствует поддержанию барьерной функции кишечника.

Таким образом, накопленные данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи между изменениями кишечной микробиоты и механизмами развития различных заболеваний. Вместе с тем механизмы, посредством которых отдельные факторы оказывают положительное или отрицательное влияние на кишечную микробиоту, до настоящего времени изучены не полностью. Однако результаты многочисленных современных клинических исследований, выполненных в разных странах, подтверждают связь между изменением видового состава кишечной микробиоты, состоянием эубиоза и развитием различных заболеваний. Одним из ключевых факторов, определяющих состав и функциональную активность кишечной микробиоты, является характер питания.

В медицинской научной литературе на сегодняшний день описан ряд пищевых привычек и диет, способных изменять микробный состав. Диеты оказывают влияние на микробиоту кишечника посредством изменения содержания различных питательных и биологически активных веществ.

ВЛИЯНИЕ РАЦИОНА НА КИШЕЧНУЮ МИКРОБИОТУ

Характер питания существенно влияет на состав кишечной микробиоты. Изменения в рационе приводят к 57% изменений состава микрофлоры кишечника [16]. Диета с высоким содержанием животного белка увеличивает количество *Bacteroides* spp., *Alistipes* spp. и *Bilophila* spp., в то же время уменьшая количество полезных бактерий *Lactobacillus* spp., *Roseburia* spp. и *Eubacterium rectale*, влияющих на бактериальное разнообразие микробиоты кишечника. У людей, соблюдающих диету с высоким содержанием продуктов животного происхождения, по сравнению с людьми, потребляющими растительную диету, микробиологическое исследование [5,

6] продемонстрировало более низкое количество *Bifidobacterium adolescentis* и повышенное количество *Bacteroides* и *Clostridia*.

Высокое потребление клетчатки в рационе способствует росту бактерий, которые ферментируют клетчатку в метаболиты в виде КЦЖК. *Bacteriodes* — активные продуценты ацетата и бутирата [17], способствуют дифференциации бокаловидных клеток кишечника и экспрессии генов, ответственных за синтез муцина. Также растительные волокна способны механически стимулировать выделение слизи эпителием кишечника. КЦЖК играют важную роль в репарации тканей кишечника, что важно при воспалительных процессах, регулируют дифференцировку остеокластов и ингибируют резорбцию кости [18]. Бактероиды стимулируют продукцию ангиогенина-4 клетками Панета в слизистой оболочке тонкого кишечника. Ангиогенин-4 обладает антимикробным спектром в отношении как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий [19].

Диета с высоким содержанием растительной клетчатки увеличивает плотность комменсальных бактерий микробиома и таким образом ограничивает доступ патогенных бактерий к кишечному эпителию. КЦЖК могут стимулировать секрецию иммуноглобулинов класса А [20]. Кроме того, короткоцепочечные жирные кислоты влияют на ряд важных физиологических функций: снижают pH толстой кишки, уровень холестерина, улучшают толерантность к глюкозе, ингибируют рост *Enterobacteriaceae* (*Salmonella* spp., *Escherichia coli*), стимулируют всасывание воды и абсорбцию натрия, обеспечивают энергией эпителиальные клетки толстой кишки, ингибируют пролиферацию раковых клеток [21]. Сильное воздействие на иммунную систему оказывают представители отдела *Firmicutes*, а именно лактобактерии. *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) продуцирует антимикробные факторы, которые подавляют активность таких микроорганизмов, как *Clostridium* spp., *Pseudomonas* spp., *Salmonella* spp., *Escherichia coli* (*E. coli*), *Staphylococcus* и *Streptococcus* spp. [22]. Низкоуглеводная диета с высоким содержанием жиров и умеренным содержанием белков используется для лечения эпилепсии и синдрома дефицита транспортера глюкозы 1-го типа (GLUT1) [14]. В настоящее время диета активно применяется для борьбы с лишним весом. Однако помимо плюсов диета имеет свои недостатки. В ходе исследований было

установлено, что кетодиета может привести к возникновению неалкогольной жировой болезни печени или способствовать развитию резистентности к инсулину [23]. Кроме того, данная диета значительно влияет на состав микробиоты организма. Низкое содержание углеводов снижает биоразнообразие кишечной микрофлоры, т.к. сложные углеводы являются основными субстратами для микроорганизмов. Изучение микробиоты детей после трехмесячной кетогенной диеты показало смещение микробного ядра в сторону *Bacteroides* и *Akkermansia muciniphila* (*A. muciniphila*), с уменьшением численности протеобактерий, *Bifidobacteria*, *Eubacterium rectale* (*E. rectale*), *Dialister* [24].

A. muciniphila влияет на накопление жировой ткани, изменяя липидный и углеводный обмен [25]. Кроме того, эта бактерия оказывает противовоспалительное действие при болезни Крона [26] за счет увеличения количества противовоспалительных регуляторных Т-клеток (Treg) [27] и снижения уровня провоспалительного ИЛ-8 [28]. А. Everard и соавт. показывают на мышах значимое снижение этой бактерии при наличии ожирения и дефиците лептина, подтвержденное однофакторным статистическим анализом [25].

В метаанализе Wei Luo 2022 года, который включал 21 рандомизированное клиническое исследование (1074 участника), проводилась оценка эффективности кетогенных диет по сравнению с некетогенными диетами в отношении контроля факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с избыточным весом или ожирением. Было показано статистически значимое снижение уровня HbA1c. Низкоуглеводные кетогенные диеты значительно снизили уровни триглицеридов (ТГ) и повысили уровни липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Также переход на кетогенную диету ассоциировался со снижением индекса массы тела (ИМТ), уменьшением окружности талии [29]. Схожие данные о положительном влиянии кетогенной диеты на предупреждение сердечно-сосудистых событий опубликовали польские авторы D. Dyńska, K. Kowalcze, A. Charuta, A. Paziewska [30]. Но следует отметить и отрицательный эффект кетогенной диеты. В 6-месячном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) показано повышение С-реактивного белка (СРБ) у пациентов на кетогенной диете при сравнении с группой пациентов, которые придерживались диеты с умеренным содержанием жиров ($p < 0,001$) и диеты с более

низким содержанием жиров ($p < 0,001$) [16]. Изучение микробиоты здоровых людей после месяца безглютеновой диеты продемонстрировало снижение *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium lituseburense*, *Faecalibacterium prausnitzii* (*F. prausnitzii*), *Veillonellaceae*, *Ruminococcus bromii* и *Roseburia* и увеличение доли *Enterobacteriaceae* (в том числе *E. coli*), *Victivallaceae*, *Clostridiaceae* и *Coriobacteriaceae* [31]. При понижении концентрации лактобактерий и бифидобактерий наблюдается снижение концентрации КЦЖК, что нарушает поддержание метаболизма и иммунных функций. *E. coli* может проникать в эпителиальные клетки, размножаться в макрофагах и способствовать формированию гранулемы [32]. Таким образом, в результате использования безглютеновой диеты популяции обычно считающихся здоровыми бактерий уменьшились (*Bifidobacterium* и *Lactobacillus*), в то время как популяции потенциально вредных бактерий увеличились (штаммы *E. coli* и общего числа *Enterobacteriaceae*, которые обладают провоспалительной активностью) [7]. Это свидетельствует о нарушении хрупкого баланса между хозяином и его кишечной микробиотой (дисбактериоз), что может способствовать чрезмерному росту условно-патогенных микроорганизмов и ослабить защиту хозяина от инфекции и хронического воспаления из-за возможного изменения иммунитета слизистой оболочки кишечника.

Марк Ян Бондер и соавт. в 2016 году опубликовали метаанализ с результатами исследования влияния краткосрочной безглютеновой диеты на микробиом кишечника человека. В исследование были включены 21 здоровый доброволец, которые в течение 4 недель придерживались безглютеновой диеты. Определялись межиндивидуальные различия в микробиоте кишечника, которые оставались стабильными в течение краткосрочного эксперимента [33].

В последнее десятилетие микробиота кишечника была идентифицирована как важный фактор, вызывающий метаболический синдром. Масштабы влияния кишечной микрофлоры на развитие ожирения и связанные с последним сопутствующие заболевания все еще остаются не определенными. Основное количество исследований связи микробиоты и метаболического синдрома проводилось на грызунах. За счет большого количества и разнообразия публикуемой информации выполнение систематических обзоров является

необходимым, чтобы резюмировать соответствующие достижения. В этом исследовании мы предоставляем обзор актуальных данных о связи между кишечной микробиотой и метаболическим синдромом. Кроме того, мы анализируем влияние на микробиоту кишечника различных диет для снижения веса.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашего исследования было выявить и охарактеризовать изменения в составе и структуре кишечного микробиома у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени в зависимости от степени печеночного стеатоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования и популяция: проведено проспективное пилотное клинико-научное исследование пациентов с различными стадиями метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП). Был включен 21 пациент с верифицированным диагнозом МАЗБП.

Степень печеночного стеатоза определялась методом ультразвуковой эластографии сдвиговой волной. Метод позволяет неинвазивно оценить степень жирового перерождения паренхимы печени. На основе полученных результатов пациенты были разделены на две группы: с низкой степенью стеатоза (S0 и S1) и группа с высокой степенью стеатоза (S2 и S3). Такое объединение было произведено ввиду небольшого объема выборки для повышения статистической мощности анализа альфа-разнообразия, бета-разнообразия и дифференциального анализа представленности микробных таксонов.

Для изучения микроорганизмов кишечника в основном используют четыре подхода: метагеномика, метатранскриптомика, метапротеомика, метаболомика. Приоритетным методом, используемым для оценки кишечной микробиомы, является метагеномное секвенирование. Прочтение геномных фрагментов, выделенных посредством селективной амплификации — наиболее часто используемый подход в исследовании метагенома сообществ микроорганизмов. В этом направлении получил широкое применение метод, включающий амплификацию фрагментов гена, кодирующего 16S рРНК (рибосомные рибонуклеиновые кислоты), секвенирование его нуклеотидной последовательности

и идентификацию прокариот на основании анализа полученных данных. Основным преимуществом метагеномного секвенирования маркерных генов *16S рРНК* является определение видового разнообразия микроорганизмов в исследуемом образце без необходимости их выделения и культивирования. Ген *16S рРНК* выбран как универсальный маркер для видовой идентификации: он имеется в геномах всех прокариот и обладает сравнительно небольшой изменчивостью. Секвенирование гена *16S рРНК* — быстрый и точный метод идентификации бактерий. Анализ гена *16S рРНК* (*16S*) используется для исследования микробного разнообразия и состава микробиома в сочетании с последующим вычислительным анализом нуклеотидных последовательностей *16S*. Метагеномика позволяет избежать возможной системной ошибки, вызванной ПЦР-амплификацией (полимеразная цепная реакция) генного маркера. Этот подход заключается в прямом секвенировании всей ДНК (а иногда и РНК), присутствующей в образце, без предварительного отбора генных маркеров. Это также расширяет спектр микроорганизмов, изучаемых в одном и том же образце, поскольку нет необходимости запускать разные реакции для каждого таксономического сообщества (одну для бактерий, другую для грибов) и можно анализировать обе реакции одновременно. Метагеномика также позволяет сообщать о метаболических и функциональных генах бактерий и грибов, присутствующих в микробном сообществе. Используя этот подход, бактерии можно отнести к определенному роду и в некоторых случаях к определенному виду.

Сбор и подготовка образцов: образцы фекалий объемом не менее 5 грамм собирались в стерильные контейнеры и транспортировались при температуре 2–8 °С. Образцы хранились при температуре –80 °С до проведения молекулярно-генетического анализа. Всего был проанализирован 21 образец в 2 технических повторностях, что обеспечило контроль качества и воспроизводимости результатов секвенирования.

Выделение ДНК и подготовка к секвенированию: геномная ДНК была выделена из образцов кала с использованием стандартных методов фенолхлороформной экстракции с последующей очисткой. Выделенная ДНК количественно оценивалась спектрофотометрией на приборе NanoDrop для определения концентрации и чистоты образцов (A260/A280 коэффициент).

Молекулярно-генетический анализ. Секвенирование гена *16S rPHK* — для метагеномного исследования микробиома проведена амплификация высоковариабельных регионов гена *16S rPHK* (ген рибосомальной РНК, кодирующий малую субъединицу рибосомы). Селективная амплификация фрагментов гена *16S rPHK* проводилась с использованием специфичных праймеров методом ПЦР. Последующее секвенирование нуклеотидных последовательностей проводилось на высокопроизводительной платформе секвенирования (NGS, Next Generation Sequencing), что позволило получить большое количество прочтений последовательностей из каждого образца.

Первичная обработка данных и фильтрация вариантов амплифицированных последовательностей (ASV, Amplicon Sequence Variant): первичный датасет включал 496 ASV. Для итогового анализа микробиома был применен фильтр качества, согласно которому отбирались ASV, присутствующие более чем в 3 образцах и составляющие более 10% микробного сообщества хотя бы в одном из образцов. В итоговой выборке присутствовало 320 ASV, относящихся к 98 родам микроорганизмов.

Таксономическая идентификация и классификация: полученные последовательности *16S rPHK* были выровнены и сравнены с референсными базами данных (SILVA, RDP, Greengenes) для таксономической классификации микроорганизмов. Идентификация прокариот проводилась путем анализа нуклеотидных последовательностей с определением таксономического положения (отряд, семейство, род, вид). Метод позволил определить видовое разнообразие микроорганизмов в исследуемых образцах без необходимости их выделения и культивирования *in vitro*.

Статистический и биоинформатический анализ. Анализ альфа-разнообразия: для оценки разнообразия микроорганизмов внутри каждого образца использовались индексы видового разнообразия. Индекс Симпсона — характеризует доминирование видов в сообществе. Индекс Шеннона — измеряет как видовое богатство, так и равномерность распределения видов. Сравнение показателей альфа-разнообразия между группами пациентов проводилось методом t-test (независимые выборки) с оценкой статистической значимости различий ($p < 0,05$). Анализ бета-разнообразия: для оценки различий в составе микробного сообщества между группами

пациентов использовалась метрика расстояния Эйтчисона (Aitchison distance). На основе матрицы расстояний Эйтчисона проведена оценка различий дисперсий между группами с разными степенями стеатоза печени. Статистическая значимость различий между группами была определена на уровне $p < 0,001$. Дифференциальный анализ представленности таксонов (LDA-анализ): для выявления микробных родов и видов, характерных для каждой клинической группы и объясняющих наблюдаемые различия в структуре микробиома, проведен анализ LDA. Для визуализации относительной представленности микробных таксонов в различных образцах построены тепловые карты, позволяющие оценить закономерности кластеризации образцов по микробному составу. Такой подход визуально демонстрирует сходства и различия микробиома между пациентами с разными степенями стеатоза печени. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, установленными Хельсинкской декларацией. От всех участников получено информированное согласие на проведение исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На рис. 1 представлен анализ главных координат (PCoA, Principal Coordinate Analysis), который является стандартным методом для визуализации многомерных данных микробиома в двумерном пространстве, основанных на расстояниях Эйтчисона. Анализ бета-разнообразия показал гомогенность микробного состава в группе пациентов с низкой степенью стеатоза при сравнении со значительной большей гетерогенностью и вариативностью микробиома у пациентов с прогрессирующим стеатозом (S2–S3) ($p < 0,001$), что представлено на рис. 1.

Результаты пермутационного теста на однородность многомерных дисперсий (Permutation Test for Homogeneity of Multivariate Dispersions), используемого для оценки различий в вариабельности (дисперсии) между группами, показали, что несмотря на небольшой объем выборки ($n=21$) и, соответственно, ограниченное количество степеней свободы ($Df=14$), полученное значение F-статистики настолько высоко (50,533), что даже с таким небольшим числом наблюдений достигнута очень высокая статистическая значимость ($p < 0,001$), подтверждая выраженность различий в дисперсии между группами.

При этом степень видового доминирования в микробиоме сохранялась примерно на одном уровне у пациентов как с низкой, так и с высокой степенью печеночного стеатоза, статистический анализ с использованием t-теста не выявил статистически значимых различий между группами ($p=0,21$) (рис. 2).

Для выявления родов/видов, объясняющих отличия дисперсий, был проведен анализ LDA, который показал, что значимыми родами для группы пациентов с начальной (0 и 1) степенью стеатоза печени были *Esheria-Shigella* (отряд *Enterobacteriales*), *Ruminococcus torques* (отряд *Eubacteriales*), *Streptococcus* (отряд *Lactobacillales*) и *Lactococcus* (отряд *Lactobacillales*) (рис. 3). Для пациентов со степенью стеатоза печени 2 и 3 были характерны рода *Bifidobacterium*, *Akkermansia* вида *musciniphila*.

На тепловой карте видно, что группы с начальной и поздней степенью стеатоза хорошо кластеризуются, что говорит о значимом отличии в представленности микроорганизмов в данных группах (рис. 4). Также видно, что есть группы микроорганизмов, характерные для обеих групп, например рода *Blautia*, *Faecalibacterium*, *Agathobacter*, *Fusicatenibacter*, *Collinsella*, *Subdoligranulum*, *Anaerostipes*, *Dorea*, *Christensenellaceae*, *Roseburia*, *Lachnospiraceae*, *Coproccoccus*.

Иерархическая кластеризация 320 ASV, представленная в виде тепловой карты, выявляет четкое разделение микробного состава между группами пациентов с различными степенями печеночного стеатоза. Образцы с низкой степенью стеатоза формируют

отдельный кластер, характеризующийся обогащением членов семейств *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*, основных производителей короткоцепочечных жирных кислот. Напротив, образцы группы высокой степени стеатоза показывают выраженное обогащение *Bifidobacterium* и *Akkermansia muciniphila* с одновременным обеднением КЦЖК-продуцирующих бактерий. Кроме того, вторая группа демонстрирует большую вариативность паттернов микробного состава между отдельными образцами, отражая гетерогенность микробного ответа на прогрессирование стеатоза. Филогенетический анализ показывает наличие «ядра микробиома» — таксонов,

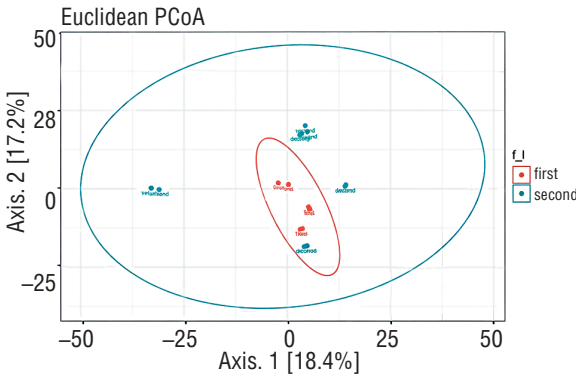


Рис. 1. Различия в составе микробиома при прогрессировании стеатоза печени: анализ главных координат (PCoA) (рисунок подготовлен авторами по собственным данным)

Fig. 1. Differences in the composition of the microbiome during the progression of liver steatosis: Principal Coordinates Analysis (PCoA) (the figure is prepared by the authors using their own data)

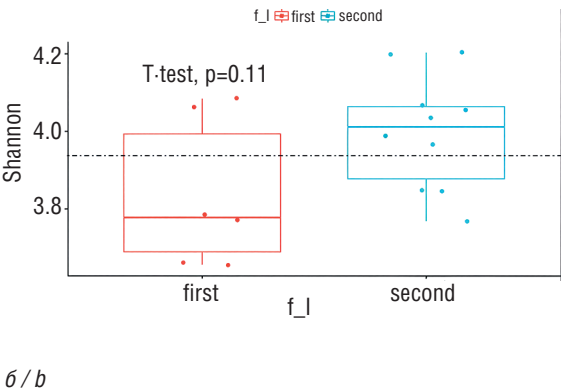
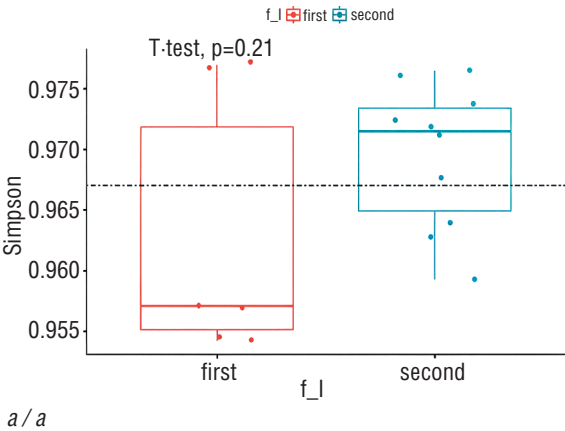


Рис. 2. Сравнение индекса видового разнообразия в группах пациентов с различными степенями печеночного стеатоза: а — индекс Симпсона (Simpson Index), б — индекс Шеннона (Shannon Index) (рисунок подготовлен авторами по собственным данным)

Fig. 2. Comparison of the index of species diversity in groups of patients with various degrees of hepatic steatosis: а — Simpson Index, б — Shannon Index (the figure is prepared by the authors using their own data)

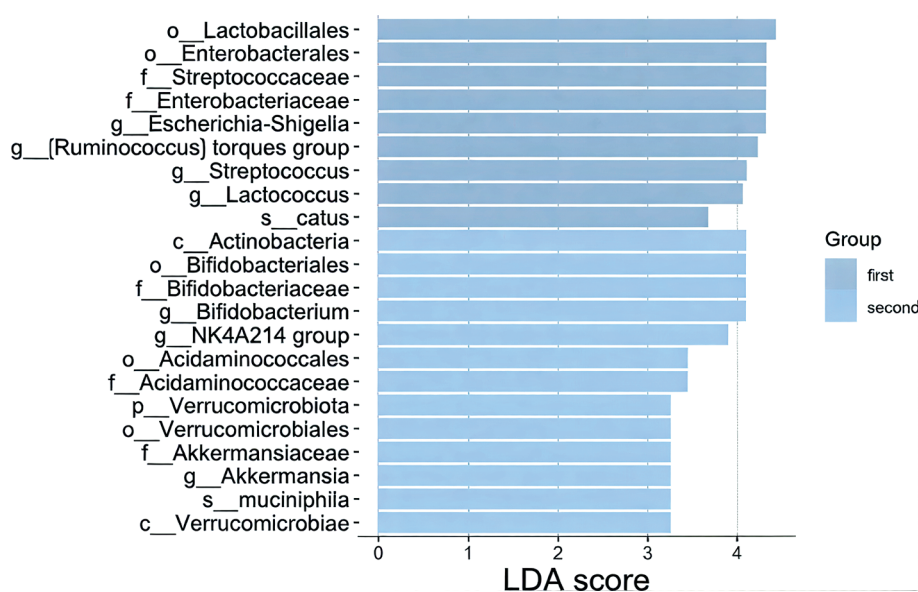


Рис. 3. Линейный дискриминантный анализ (LDA) микробного состава при метаболически ассоциированной жировой болезни печени: идентификация биомаркерных таксонов (рисунок подготовлен авторами по собственным данным)

Fig. 3. Linear discriminant analysis (LDA) of microbial composition in metabolically associated fatty liver disease: identification of biomarker taxa (the figure is prepared by the authors using their own data)

присутствующих в обеих группах (*Blautia*, *Faecalibacterium*, *Roseburia* и другие), наряду с группо-специфичными биомаркерами, что указывает на сохранение определенных микробных функций при прогрессировании заболевания, несмотря на значительные структурные перестройки (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ микробиома кишечника у пациентов с различной степенью печеночного стеатоза выявил два фундаментальных феномена: 1) прогрессирующее увеличение β -разнообразия (гетерогенности) микробного сообщества, коррелирующее с тяжестью стеатоза, и 2) специфические таксономические сдвиги, характеризующиеся обеднением продуцентов короткоцепочечных жирных кислот на фоне роста численности *Bifidobacterium* и *Akkermansia muciniphila* в группе с выраженным стеатозом (S2–S3). Полученные данные позволяют предположить, что при прогрессировании стеатоза происходит не просто изменение состава микробиоты, а глубокая перестройка ее экологической структуры.

Гетерогенность микробиома как маркер и возможный драйвер метаболической дисфункции. Выявленное нами резкое увеличение дисперсии β -разнообразия в группе S2–S3 согласуется с современной концепцией «микроб-

ной нестабильности» (microbial instability) как признака тяжелых метаболических нарушений. Ряд исследований демонстрирует, что высокая индивидуальная вариабельность микробиома ассоциирована с инсулинорезистентностью, выраженным ожирением и неалкогольным стеатогепатитом (НСГ) по сравнению со стабильным и консервативным профилем у здоровых лиц [34]. Это может отражать декомпенсацию гомеостатических механизмов, регулирующих состав микробиоты в условиях хронического системного воспаления и измененного метаболизма желчных кислот. Индивидуальные различия в диете, генетике хозяина и степени фиброза на поздних стадиях могут усугублять эту вариабельность, формируя уникальные «микробные портреты» болезни [35]. Таким образом, возрастающая гетерогенность может служить не только следствием, но и фактором, усложняющим патогенез и затрудняющим универсальные терапевтические подходы.

Парадоксальный рост симбионтных таксонов на фоне потери функционального ядра. Обнаружение значительного обогащения *Bifidobacterium* spp. и *Akkermansia muciniphila* в группе прогрессирующего стеатоза на первый взгляд противоречит их общепринятой роли полезных симбионтов. Многочисленные исследования связывают высокую представленность этих таксонов с улучшением метаболических параметров, целостностью кишечного барьера

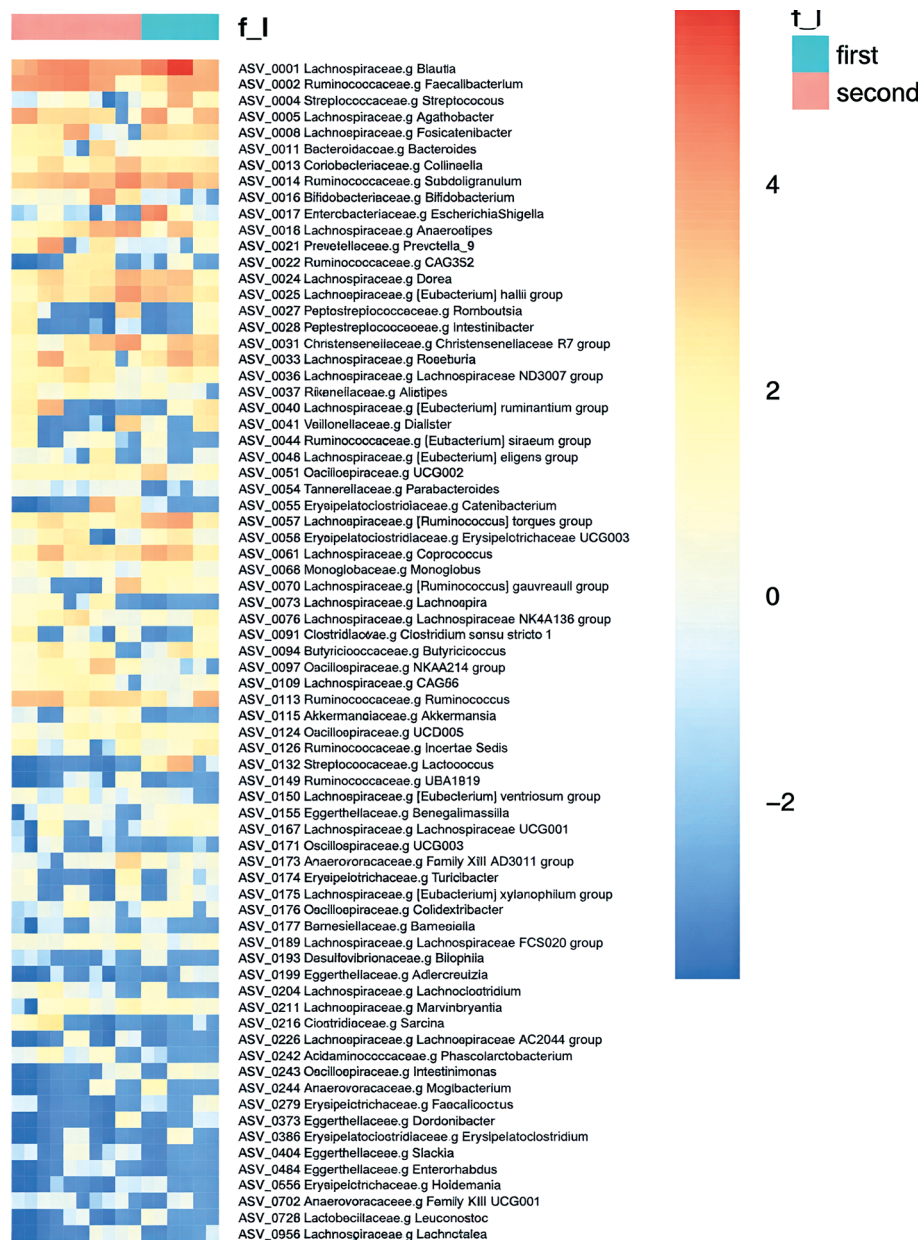


Рис. 4. Кластеризация микробного состава при метаболически ассоциированной жировой болезни печени: иерархический анализ вариантов амплифицированных последовательностей. Цветовая шкала справа (от синего через желтый к красному/оранжевому) отражает логарифмическую шкалу представленности ASV: синий цвет указывает на низкую или отсутствующую представленность, желтый — на промежуточную, красный/оранжевый — на высокую представленность (рисунок подготовлен авторами по собственным данным)

Fig. 4. Clustering of microbial composition in metabolically associated fatty liver disease: hierarchical analysis of amplified sequence variants. The color scale on the right (ranging from blue through yellow to red/orange) represents the logarithmic scale of ASV abundance: blue indicates low or absent abundance, yellow indicates intermediate abundance, and red/orange indicates high abundance (the figure is prepared by the authors using their own data)

и снижением воспаления [36]. Однако наш результат, рассматриваемый в контексте одновременного обеднения пула бутират-продуцентов (семейств *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*), позволяет выдвинуть альтернативную гипотезу. Возможно, увеличение *Bifidobacterium* и

A. muciniphila является не причиной улучшения, а компенсаторной реакцией микробного сообщества на глубокий дисбиоз и повреждение слизистой оболочки кишечника. *A. muciniphila*, специализируясь на утилизации муцина, может получать конкурентное преимущество при

истончении слизистого слоя, что характерно для НАЖБП [37]. Аналогично, *Bifidobacterium* могут занимать освободившиеся экологические ниши. Эта интерпретация согласуется с данными о том, что положительные эффекты этих бактерий зависят от общего экологического контекста микробиоты [38]. Следовательно, их изолированное рассмотрение как маркеров здоровья может быть ошибочным без учета сопутствующей утраты ключевых метаболических функций, таких как продукция бутирата.

Функциональный дефицит бутирата: центральное звено патогенеза. Наиболее consistentным и биологически значимым изменением явилось снижение обилия бактерий, продуцирующих КЦЖК, особенно бутират. Бутират служит основным энергосубстратом для колоноцитов, поддерживает целостность кишечного барьера, обладает мощными противовоспалительными и эпигенетически регулирующими свойствами [39]. Его дефицит напрямую связан с увеличением проницаемости кишечника, транслокацией микробных продуктов (таких как липополисахарид) в порталный кровоток и активацией провоспалительных путей в печени, усугубляющих стеатоз и воспаление [40]. Сохранение «ядра» из некоторых родов, продуцирующих КЦЖК (*Faecalibacterium*, *Roseburia*), вероятно, недостаточно для поддержания гомеостаза. Таким образом, ключевым нарушением при прогрессирующем стеатозе представляется не столько смена доминирующих таксонов, сколько функциональное истощение микробиома, в частности потеря его способности к выработке противовоспалительных метаболитов.

Клиническое значение и перспективы. Полученные результаты подчеркивают важность оценки не только состава, но и стабильности и функционального потенциала микробиома как прогностических маркеров прогрессирования НАЖБП. Терапевтические стратегии, такие как назначение пребиотиков, направленных на избирательную стимуляцию аутохтонных бутират-продуцентов, или трансплантация фекальной микробиоты, могут быть нацелены на восстановление утраченных функций, а не на механическое увеличение отдельных «полезных» родов [41]. Выявленная высокая гетерогенность в группе S2–S3 также указывает на необходимость персонализированных подходов к коррекции микробиома при запущенных стадиях заболевания.

Ограничения исследования. Основным ограничением является небольшой размер выбор-

ки, что, однако, частично компенсируется высокой статистической значимостью основных находок. Для подтверждения выдвинутых гипотез требуются проспективные лонгитудинальные исследования с параллельной оценкой функционального метаболомного профиля микробиоты, параметров кишечной проницаемости и печеночного воспаления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В совокупности наши данные свидетельствуют о том, что переход от начального к выраженному стеатозу сопровождается глубокой экологической перестройкой кишечного микробиома, характеризующейся потерей стабильности, функциональным дефицитом (в частности, снижением продукции бутирата) и парадоксальной компенсаторной экспансией отдельных симбионтных таксонов. Это позволяет рассматривать дисбиоз при НАЖБП не как простой дисбаланс «плохих» и «хороших» бактерий, а как сложный процесс экологической дестабилизации с утратой ключевых регуляторных функций.

Эпидемия метаболического синдрома заставляет искать новые факторы, играющие роль в его развитии. Кишечная микрофлора служит потенциальной мишенью для влияния на процессы атерогенеза, отложения жира и нарушение метаболизма. Было установлено, что повышение содержания растительных волокон способствует росту представителей родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и семейств *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae*. Эти бактерии активно участвуют в процессах брожения неперевариваемых углеводов, продуцировании короткоцепочечных жирных кислот (SCFAs) и уменьшении воспалительных реакций, что положительно сказывается на общем состоянии здоровья пациента. Кроме того, выявлено, что различные режимы питания оказывают неоднородное влияние на разнообразие и стабильность кишечной микробиоты. Следует подчеркнуть необходимость учета индивидуальных особенностей каждого пациента при составлении программы лечебного питания. Индивидуальные различия в составе микробиоты, обусловленные наследственностью, экологическими факторами и предшествующим опытом лечения, требуют персонализации подходов к выбору рациона.

Несмотря на очевидные успехи в области диетологии и гастроэнтерологии, остается ряд нерешенных проблем. Так, необходимы дополнительные исследования, направленные

ные на идентификацию ключевых регуляторных путей взаимодействия макроорганизма и его микробиоты, механизмы которого пока недостаточно изучены. Дальнейшее развитие требует разработки эффективных диагностических инструментов, способных быстро оценивать эффект диетических воздействий на микробиоту, а также внедрения стратегий управления питанием, учитывающих типичные реакции конкретного индивида на изменение диеты. Таким образом, полученные данные подчеркивают значительную роль кишечной микробиоты в патофизиологии метаболического синдрома и открывают новые перспективы для профилактики и терапии данного заболевания путем целенаправленного подбора рациональных режимов питания. Необходимость дальнейших исследований в данном направлении диктуется необходимостью повышения эффективности профилактических мероприятий и улучшения качества жизни больных ожирением и ассоциированными с ним хроническими заболеваниями.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Атаева А.А. — подготовка обзора литературы, дизайн эксперимента, подготовка наглядного материала, написание статьи; Теплюк Д.А. — отбор образцов, выделение ДНК, проведение секвенирования, статистический анализ; Захид В.Я. — подготовка обзора литературы; Туранкова Т.А. — отбор образцов, выделение ДНК, проведение секвенирования, статистический анализ; Сороколетов С.М. — дизайн эксперимента, привлечение финансирования; Павлов Ч.С. — концепция исследования, дизайн эксперимента, руководство проектом, привлечение финансирования, критическое редактирование рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Ataeva A.A. — literature review, experimental design, preparation of figures and graphical materials

and writing of the manuscript; Teplyuk D.A. — sample collection, DNA extraction, sequencing, and statistical analysis; Zahid W.Ya. — literature review; Turankova T.A. — sample collection, DNA extraction, sequencing, and statistical analysis; Sorokoletov S.M. — experimental design and funding acquisition; Pavlov Ch.S. — study conception, experimental design, project supervision, funding acquisition, and critical revision of the manuscript. All authors read and approved the final version before publication.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смелов П.А., Никитина С.Ю. Заболеваемость населения по основным классам, группам и отдельным болезням. Здравоохранение в России. М.: Федеральная служба государственной статистики. 2021.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204–221. <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
3. Beam A., Clinger E., Hao L. Effect of diet and dietary components on the composition of the gut microbiota. *Nutrients*. 2021;3(8):27–95.
4. Singh R.K., Chang H.W., Yan D., Lee K.M., Ucmak D., Wong K. et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med*. 2017;15(1):73.
5. Sakkas H., Bozidis P., Touzios C., Kolios D., Athanasiou G., Athanasopoulou E. et al. Nutritional status and the influence of the vegan diet on the gut microbiota and human health. *Kaunas: Medicina*. 2020;56(2):88. <https://doi.org/10.3390/medicina56020088>.
6. Beam A., Clinger E., Hao L. Effect of Diet and Dietary Components on the Composition of the Gut Microbiota. *Nutrients*. 2021;13(8):2795. <https://doi.org/10.3390/nu13082795>.
7. Bäckhed F., Normark S., Schweda E.K., Oscarson S., Richter-Dahlfors A. Structural requirements for TLR4-mediated LPS signalling: a biological role for LPS modifications. *Microbes Infect*. 2003;5(12):1057–63. [https://doi.org/10.1016/s1286-4579\(03\)00207-7](https://doi.org/10.1016/s1286-4579(03)00207-7).
8. Coburn B., Guttman D.S. The human microbiome. *CMAJ*. 2015;187(11):825. <https://doi.org/10.1503/cmaj.141072>.

9. Wrzosek L., Miquel S., Noordine M.L., Bouet S., Joncquel Chevalier-Curt M. et al. Bacteroides thetaiotaomicron and Faecalibacterium prausnitzii influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent. *BMC Biol.* 2013;11:61. <https://doi.org/10.1186/1741-7007-11-61>.
10. Smith P.M., Howitt M.R., Panikov N., Michaud M., Gallini C.A., Bohlooly Y.M. et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science.* 2013;341(6145):569–73. <https://doi.org/10.1126/science.1241165>.
11. Gaboriau-Routhiau V., Rakotobe S., Lécuyer E., Mulder I., Lan A., Bridonneau C. et al. The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses. *Immunity.* 2009;31(4):677–89. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.08.020>.
12. Thananimit S., Pahumunto N., Teanpaisan R. Characterization of Short Chain Fatty Acids Produced by Selected Potential Probiotic Lactobacillus Strains. *Biomolecules.* 2022;12(12):1829. <https://doi.org/10.3390/biom12121829>.
13. Christensen M.G., Damsgaard J., Fink-Jensen A. Use of ketogenic diets in the treatment of central nervous system diseases: a systematic review. *Nordic J Psychiatry.* 2021;75(1):1–8. <https://doi.org/10.1080/08039488.2020.1795924>.
14. Данилова Н.А., Абдулхаков С.Р., Григорьева Т.В. и др. Маркеры дисбиоза у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона. *Терапевтический архив.* 2019;91(4):13–20. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.04.000211>.
15. Ang Q.Y., Alexander M., Newman J.C., Tian Y., Cai J., Upadhyay V. et al. Ketogenic Diets Alter the Gut Microbiome Resulting in Decreased Intestinal Th17 Cells. *Cell.* 2020;181(6):1263–1275.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.027>.
16. Zhang C., Zhang M., Wang S., Han R., Cao Y., Hua W. et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice. *ISME J.* 2010;4:232–241. <https://doi.org/10.1038/ismej.2009.112>.
17. Zafar H., Saier Jr M.H. Gut Bacteroides species in health and disease. *Gut microbes.* 2021;13.
18. Shin N.R., Lee J.C., Lee H.Y., Kim M.S., Whon T.W. et al. An increase in the Akkermansia spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut.* 2014;63(5):727–35. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303839>.
19. Hooper L.V. et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science.* 2001;291(5505):881–884. <https://doi.org/10.1126/science.291.5505.881>.
20. Стома И.О. Микробиом в медицине. М: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
21. Правосудова Н.А., Марфина О.В., Мельников В.Л. Влияние диет на состав микрофлоры кишечника и на иммунные процессы в организме человека. *Вестник Пермского университета. Серия Биология.* 2024;2:190–204. <https://doi.org/10.17072/1994-9952-2024-2-190-204>.
22. Оганезова И.А. Кишечная микробиота и иммунитет: иммуномодулирующие эффекты. *Lactobacillus rhamnosus GG. PMЖ.* 2018;26(9):39–44.
23. Kosinski C., Jornayvaz F.R. Effects of ketogenic diets on cardiovascular risk factors: evidence from animal and human studies. *Nutrients.* 2017;9(5):517. <https://doi.org/10.3390/nu9050517>.
24. Wan Y., Wang F., Yuan J., Li J., Jiang D., Zhang J. et al. Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their relationship with cardiometabolic risk factors: a 6-month randomised controlled-feeding trial. *Gut.* 2019;68(8):1417–1429. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317609>.
25. Everard A., Belzer C., Geurts L., Ouwerkerk J.P., Druart C., Bindels L.B. et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(22):9066–71. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219451110>.
26. Dunn K.A., Moore-Connors J., MacIntyre B., Stannyk A.W., Thomas N.A., Noble A. et al. Early Changes in Microbial Community Structure Are Associated with Sustained Remission After Nutritional Treatment of Pediatric Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(12):2853–2862. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000956>.
27. Katiraei S., de Vries M.R., Costain A.H., Thiem K., Hoving L.R., van Diepen J.A. et al. Akkermansia muciniphila Exerts Lipid-Lowering and Immunomodulatory Effects without Affecting Neointima Formation in Hyperlipidemic APOE*3-Leiden.CETP Mice. *Mol Nutr Food Res.* 2020;64(15):e1900732. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201900732>.
28. Zhai R., Xue X., Zhang L., Yang X., Zhao L., Zhang C. Strain-Specific Anti-inflammatory Properties of Two Akkermansia muciniphila Strains on Chronic Colitis in Mice. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:239. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00239>.
29. Luo W., Zhang J., Xu D., Zhou Y., Qu Z., Yang Q., Lv Q. Low carbohydrate ketogenic diets reduce cardiovascular risk factor levels in obese or overweight patients with T2DM: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Nutr.* 2022;9:1092031. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1092031>.
30. Dyńska D., Kowalcze K., Charuta A., Paziewska A. The Ketogenic Diet and Cardiovascular Diseases. *Nutrients.* 2023;15(15):3368. <https://doi.org/10.3390/nu15153368>.
31. De Palma G., Nadal I., Collado M.C., Sanz Y. Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and im-

- immune function in healthy adult human subjects. *Br J Nutr.* 2009;102(8):1154–60. <https://doi.org/10.1017/S0007114509371767>.
32. Martinez-Medina M., Garcia-Gil L.J. Escherichia coli in chronic inflammatory bowel diseases: An update on adherent invasive Escherichia coli pathogenicity. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5(3):213–27. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v5.i3.213>.
 33. Bonder M.J., Tigchelaar E.F., Cai X., Trynka G., Cenit M.C., Hrdlickova B., Zhong H. et al. The influence of a short-term gluten-free diet on the human gut microbiome. *Genome Med.* 2016;8(1):45. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0295-y>.
 34. Zhang Y., Chen Y., Mei Y., Xu R., Zhang H., Feng X. Causal effects of gut microbiota on erectile dysfunction: a two-sample Mendelian randomization study. *Front Microbiol.* 2023;14:1257114. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1257114>.
 35. Aron-Wisniewsky J., Prifti E., Belda E., Ichou F., Kayser B.D., Dao M.C. et al. Major microbiota dysbiosis in severe obesity: fate after bariatric surgery. *Gut.* 2019;68(1):70–82. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316103>.
 36. Cani P.D., de Vos WM. Next-Generation Beneficial Microbes: The Case of Akkermansia muciniphila. *Front Microbiol.* 2017;8:1765. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01765>.
 37. Geerlings S.Y., Kostopoulos I., de Vos W.M., Belzer C. Akkermansia muciniphila in the Human Gastrointestinal Tract: When, Where, and How? *Microorganisms.* 2018;6(3):75. <https://doi.org/10.3390/microorganisms6030075>.
 38. Sokol H., Pigneur B., Watterlot L., Lakhdari O., Bermúdez-Humarán L.G., Gratadoux J.J. et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(43):16731–6. <https://doi.org/10.1073/pnas.0804812105>.
 39. Morrison D.J., Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes.* 2016;7(3):189–200. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1134082>.
 40. De Munck T.J., Xu P., Verwijs H.J.A., Masclee A.A.M., Jonkers D., Verbeek J. et al. Intestinal permeability in human nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2020;40(12):2906–2916. <https://doi.org/10.1111/liv.14696>.
 41. Shartton S.R., Maraj B., Harding-Theobald E., Vittinghoff E., Terrault N.A. Gut microbiome-targeted therapies in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Am J Clin Nutr.* 2019;110(1):139–149. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz042>.
- ## REFERENCES
1. Smelov P.A., Nikitina S.Yu. Morbidity of the population by main classes, groups, and individual diseases. Healthcare in Russia. Moscow: Federal State Statistics Service. 2021. (In Russ.).
 2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis based on diabetes mellitus registry data as of 01.01.2021. *Diabetes mellitus.* 2021;24(3):204–221. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
 3. Beam A., Clinger E., Hao L. Effect of diet and dietary components on the composition of the gut microbiota. *Nutrients.* 2021;3(8):27–95.
 4. Singh R.K., Chang H.W., Yan D., Lee K.M., Ucmak D., Wong K. et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med.* 2017;15(1):73.
 5. Sakkas H., Bozidis P., Touzios C., Kolios D., Athanasou G., Athanasopoulou E. et al. Nutritional status and the influence of the vegan diet on the gut microbiota and human health. *Kaunas: Medicina.* 2020;56(2):88. <https://doi.org/10.3390/medicina56020088>.
 6. Beam A., Clinger E., Hao L. Effect of Diet and Dietary Components on the Composition of the Gut Microbiota. *Nutrients.* 2021;13(8):2795. <https://doi.org/10.3390/nu13082795>.
 7. Bäckhed F., Normark S., Schweda E.K., Oscarson S., Richter-Dahlfors A. Structural requirements for TLR4-mediated LPS signalling: a biological role for LPS modifications. *Microbes Infect.* 2003;5(12):1057–63. [https://doi.org/10.1016/s1286-4579\(03\)00207-7](https://doi.org/10.1016/s1286-4579(03)00207-7).
 8. Coburn B., Guttman D.S. The human microbiome. *CMAJ.* 2015;187(11):825. <https://doi.org/10.1503/cmaj.141072>.
 9. Wrzosek L., Miquel S., Noordine M.L., Bouet S., Joncquel Chevalier-Curt M. et al. Bacteroides thetaiotaomicron and Faecalibacterium prausnitzii influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent. *BMC Biol.* 2013;11:61. <https://doi.org/10.1186/1741-7007-11-61>.
 10. Smith P.M., Howitt M.R., Panikov N., Michaud M., Gallini C.A., Bohlooly Y.M. et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science.* 2013;341(6145):569–73. <https://doi.org/10.1126/science.1241165>.
 11. Gaboriau-Routhiau V., Rakotobe S., Lécuyer E., Mulder I., Lan A., Bridonneau C. et al. The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses. *Immunity.* 2009;31(4):677–89. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.08.020>.
 12. Thananimit S., Pahumunto N., Teanpaisan R. Characterization of Short Chain Fatty Acids Produced by

- Selected Potential Probiotic Lactobacillus Strains. *Bio-molecules*. 2022;12(12):1829. <https://doi.org/10.3390/biom12121829>.
13. Christensen M.G., Damsgaard J., Fink-Jensen A. Use of ketogenic diets in the treatment of central nervous system diseases: a systematic review. *Nordic J Psychiatry*. 2021;75(1):1–8. <https://doi.org/10.1080/08039488.2020.1795924>.
 14. Danilova N.A., Abdulhakov S.R., Grigorieva T.V., et al. Dysbiosis markers in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Therapeutic archive*. 2019;91(4):13–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.2644/2/00403660.2019.04.000211>.
 15. Ang Q.Y., Alexander M., Newman J.C., Tian Y., Cai J., Upadhyay V. et al. Ketogenic Diets Alter the Gut Microbiome Resulting in Decreased Intestinal Th17 Cells. *Cell*. 2020;181(6):1263–1275.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.027>.
 16. Zhang C., Zhang M., Wang S., Han R., Cao Y., Hua W. et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice. *ISME J*. 2010;4:232–241. <https://doi.org/10.1038/ismej.2009.112>.
 17. Zafar H., Saier Jr M.H. Gut Bacteroides species in health and disease. *Gut microbes*. 2021;13.
 18. Shin N.R., Lee J.C., Lee H.Y., Kim M.S., Whon T.W. et al. An increase in the Akkermansia spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut*. 2014;63(5):727–35. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303839>.
 19. Hooper L.V. et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science*. 2001;291(5505):881–884. <https://doi.org/10.1126/science.291.5505.881>.
 20. Stoma I.O. Microbiome in Medicine. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ.).
 21. Pravosudova N.A., Marfina O.V., Melnikov V.L. The Effect of Diets on the Composition of Intestinal Microflora and Immune Processes in the Human Body. *Vestnik Permskogo universiteta*. Biology Series. 2024;2:190–204. (In Russ.). <https://doi.org/10.17072/1994-9952-2024-2-190-204>.
 22. Oganezova I.A. Intestinal Microbiota and Immunity: Immunomodulatory Effects. Lactobacillus Rhamnosus GG. *RMZh*. 2018;26(9):39–44. (In Russ.).
 23. Kosinski C., Jornayvaz F.R. Effects of ketogenic diets on cardiovascular risk factors: evidence from animal and human studies. *Nutrients*. 2017;9(5):517. <https://doi.org/10.3390/nu9050517>.
 24. Wan Y., Wang F., Yuan J., Li J., Jiang D., Zhang J. et al. Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their relationship with cardiometabolic risk factors: a 6-month randomised controlled-feeding trial. *Gut*. 2019;68(8):1417–1429. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317609>.
 25. Everard A., Belzer C., Geurts L., Ouwerkerk J.P., Druart C., Bindels L.B. et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(22):9066–71. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219451110>.
 26. Dunn K.A., Moore-Connors J., MacIntyre B., Stadnyk A.W., Thomas N.A., Noble A. et al. Early Changes in Microbial Community Structure Are Associated with Sustained Remission After Nutritional Treatment of Pediatric Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(12):2853–2862. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000956>.
 27. Katiraei S., de Vries M.R., Costain A.H., Thiem K., Hoving L.R., van Diepen J.A. et al. Akkermansia muciniphila Exerts Lipid-Lowering and Immunomodulatory Effects without Affecting Neointima Formation in Hyperlipidemic APOE*3-Leiden.CETP Mice. *Mol Nutr Food Res*. 2020;64(15):e1900732. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201900732>.
 28. Zhai R., Xue X., Zhang L., Yang X., Zhao L., Zhang C. Strain-Specific Anti-inflammatory Properties of Two Akkermansia muciniphila Strains on Chronic Colitis in Mice. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:239. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00239>.
 29. Luo W., Zhang J., Xu D., Zhou Y., Qu Z., Yang Q., Lv Q. Low carbohydrate ketogenic diets reduce cardiovascular risk factor levels in obese or overweight patients with T2DM: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Nutr*. 2022;9:1092031. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1092031>.
 30. Dyńska D., Kowalcze K., Charuta A., Paziewska A. The Ketogenic Diet and Cardiovascular Diseases. *Nutrients*. 2023;15(15):3368. <https://doi.org/10.3390/nu15153368>.
 31. De Palma G., Nadal I., Collado M.C., Sanz Y. Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects. *Br J Nutr*. 2009;102(8):1154–60. <https://doi.org/10.1017/S0007114509371767>.
 32. Martinez-Medina M., Garcia-Gil L.J. Escherichia coli in chronic inflammatory bowel diseases: An update on adherent invasive Escherichia coli pathogenicity. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014;5(3):213–27. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v5.i3.213>.
 33. Bonder M.J., Tigchelaar E.F., Cai X., Trynka G., Cenit M.C., Hrdlickova B., Zhong H. et al. The influence of a short-term gluten-free diet on the human gut microbiome. *Genome Med*. 2016;8(1):45. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0295-y>.
 34. Zhang Y., Chen Y., Mei Y., Xu R., Zhang H., Feng X. Causal effects of gut microbiota on erectile dysfunction: a two-sample Mendelian randomization study. *Front Microbiol*. 2023;14:1257114. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1257114>.

35. Aron-Wisnewsky J., Prifti E., Belda E., Ichou F., Kayser B.D., Dao M.C. et al. Major microbiota dysbiosis in severe obesity: fate after bariatric surgery. *Gut*. 2019;68(1):70–82. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316103>.
36. Cani P.D., de Vos WM. Next-Generation Beneficial Microbes: The Case of *Akkermansia muciniphila*. *Front Microbiol*. 2017;8:1765. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01765>.
37. Geerlings S.Y., Kostopoulos I., de Vos W.M., Belzer C. *Akkermansia muciniphila* in the Human Gastrointestinal Tract: When, Where, and How? *Microorganisms*. 2018;6(3):75. <https://doi.org/10.3390/microorganisms6030075>.
38. Sokol H., Pigneur B., Watterlot L., Lakhdari O., Bermúdez-Humarán L.G., Gratadoux J.J. et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(43):16731–6. <https://doi.org/10.1073/pnas.0804812105>.
39. Morrison D.J., Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 2016;7(3):189–200. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1134082>.
40. De Munck T.J., Xu P., Verwijs H.J.A., Masclee A.A.M., Jonkers D., Verbeek J. et al. Intestinal permeability in human nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int*. 2020;40(12):2906–2916. <https://doi.org/10.1111/liv.14696>.
41. Sharpton S.R., Maraj B., Harding-Theobald E., Vittinghoff E., Terrault N.A. Gut microbiome-targeted therapies in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Am J Clin Nutr*. 2019;110(1):139–149. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz042>.

ОБ АВТОРАХ

✉ **Абидат Ахмалутдиновна Атаева** — аспирант кафедры терапии Института профессионального образования. E-mail: abidat.ataeva05@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0009-9129-4561>

Дарья Андреевна Теплюк — ассистент кафедры терапии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); гастроэнтеролог, Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина. E-mail: teplyouk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7628-8851>; SPIN: 7615-2874

Вахидулла Яман Захид — аспирант кафедры терапии Института профессионального образования. <https://orcid.org/0009-0007-6252-3201>

Таисия Алексеевна Туранкова — ассистент кафедры терапии Института профессионального образования. E-mail: turankova.ta@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8441-7396>; SPIN: 5631-8691

Сергей Михайлович Сороколетов — д.м.н., заместитель главного врача по терапевтической помощи, ведущий научный сотрудник. E-mail: sorokoletov-sm@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2637-8197>

Чавдар Савов Павлов — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник, Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина. E-mail: chpavlov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1949-914X>; SPIN: 5052-9020

AUTHORS' INFO

✉ **Abidat A. Ataeva** — Postgraduate student, Department of Therapy, Institute of Professional Education. E-mail: abidat.ataeva05@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0009-9129-4561>

Darya A. Teplyuk — Assistant, Department of Therapy, Sechenov First Moscow State Medical University; gastroenterologist, Botkin Hospital. E-mail: teplyouk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7628-8851>; SPIN: 7615-2874

Wahidullah Ya. Zahid — Postgraduate student, Department of Therapy, Institute of Professional Education. <https://orcid.org/0009-0007-6252-3201>

Taisiia A. Turankova — Assistant, Department of Therapy, Institute of Professional Education. E-mail: turankova.ta@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8441-7396>; SPIN: 5631-8691

Sergey M. Sorokoletov — Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical (for Therapeutic Assistance), a Leading Researcher. E-mail: sorokoletov-sm@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2637-8197>

Chavdar S. Pavlov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University; a leading researcher, Botkin Hospital. E-mail: chpavlov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1949-914X>; SPIN: 5052-9020