



ОСОБЕННОСТИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ ВЫРАЖЕННОМ ФИБРОЗЕ И ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

И.О. Стома, З.А. Цейко, Е.В. Воропаев, Е.И. Козорез, А.А. Ковалев, О.В. Осипкина, А.А. Зятков, А.С. Шафорост

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Features of the gut microbiota in patients with severe liver fibrosis and cirrhosis associated with chronic hepatitis C

I.O. Stoma, Z.A. Tseiko, E.V. Voropaev, E.I. Kozorez, A.A. Kovalev, O.V. Osipkina, A.A. Ziatskov, A.S. Shaforost
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Резюме

Цель: охарактеризовать специфические изменения в профиле кишечной микробиоты, ассоциированные с прогрессирующим фиброзом печени, у пациентов с хронической HCV-инфекцией.

Материалы и методы: проведено одностороннее поперечное клиническое исследование 88 пациентов с хронической HCV-инфекцией (51 человек с хроническим вирусным гепатитом С и 37 человек с циррозом печени вирусной С этиологии), в рамках которого определен профиль кишечной микробиоты методом метагеномного секвенирования 16S рРНК. Высокопроизводительное секвенирование проводилось с помощью генетического анализатора MiSeq (Illumina, США) с использованием протокола, основанного на анализе переменных регионов гена 16S рРНК. Данные анализировали с использованием Kraken2. Уровень значимости принят равным 0,05.

Результаты: описаны значительные изменения микробного разнообразия кишечника у пациентов с выраженным фиброзом и циррозом печени. У пациентов с прогрессирующим фиброзом отмечено значительное увеличение представителей семейств Enterobacteriaceae, Lactobacillus, Streptococcus, Enterococcus, Lactococcus и Leuconostoc. Также в составе кишечной микробиоты отмечены нетипичные микроорганизмы, такие как Photobacterium, Spiroplasma, Candidatus Portiera. Совокупность этих изменений указывает на серьезный сдвиг микробного равновесия. В группе пациентов без фиброза печени, напротив, наблюдается увеличение численности Odoribacter и Intestinimonas, являющихся бутират-продуцентами, а также Akkermansia и Barnesiella, что свидетельствует о нормальном функционировании микробного сообщества кишечника.

Заключение: изменения кишечной микробиоты при выраженном фиброзе — это формирование устойчивого и самоподдерживающегося патологического микробного сообщества. Выявленные изменения могут быть использованы для разработки методов коррекции, направленных на восстановление баланса кишечной микробиоты.

Ключевые слова: хронический гепатит С, кишечная микробиота, цирроз печени, микробиом, метагеномное секвенирование.

Abstract

Objective: to characterize specific changes in the intestinal microbiome profile associated with progressive liver fibrosis in patients with chronic HCV infection

Materials and methods: a single-center cross-sectional clinical study of 88 patients with chronic HCV infection (51 people with chronic viral hepatitis C and 37 people with liver cirrhosis of viral C etiology) was conducted, in which the profile of the gut microbiota was determined by 16S rRNA metagenomic sequencing. High-throughput sequencing was performed using a MiSeq genetic analyzer (Illumina, USA) using a protocol based on the analysis of variable regions of the 16S rRNA gene. The data was analyzed using Kraken2. The significance level is assumed to be 0,05.

Results: significant changes in gut microbial diversity have been described in patients with severe liver fibrosis and cirrhosis. In patients with progressive fibrosis, there was a significant increase in representatives of the Enterobacteriaceae, Lactobacillus, Streptococcus, Enterococcus, Lactococcus and Leuconostoc families. Atypical microorganisms such as Photobacterium, Spiroplasma, Candidatus Portiera are also noted in the gut microbiota. The combination of these changes indicates a shift in microbial equilibrium. On the contrary, in the group of patients without liver fibrosis, there is an increase in the number of Odoribacter and Intestinimonas, which are butyrate producers. As well as Akkermansia and Barnesiella, which indicates the normal functioning of the intestinal microbial community.

Conclusions: changes in the intestinal microbiota in severe fibrosis result in the formation of a stable and self-sustaining pathological microbial community. The identified changes can be used to develop corrective methods aimed at restoring the balance of the intestinal microbiota.

Key words: chronic hepatitis C, gut microbiota, liver cirrhosis, microbiome, metagenomic sequencing.

Введение

Хронический вирусный гепатит С (ХГС) остается одной из ведущих причин заболеваний печени во всем мире, являясь основным фактором риска развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [1, 2]. Основным патогенетическим звеном при ХГС является прогрессирование фиброза печени – процесса избыточного накопления внеклеточного матрикса, естественное течение которого приводит к циррозу [3].

В последние годы все большее внимание в патогенезе заболеваний печени уделяется кишечной микробиоте и ее взаимодействию с печенью через ось «кишечник – печень» [4]. Кишечная микробиота выполняет ряд важных функций, таких как поддержание целостности кишечного барьера, метаболизм желчных кислот и синтез короткоцепочечных жирных кислот [4, 5]. Нарушение баланса кишечной микробиоты характеризуется снижением микробного разнообразия, уменьшением количества «полезных» таксонов и избыточным ростом условно-патогенных микроорганизмов. У пациентов с выраженным фиброзом печени увеличивается проницаемость кишечного барьера (синдром «дырявого кишечника»), что в последующем приводит к транслокации бактериальных метаболитов и компонентов в систему портального кровотока, а затем в печень. Липополисахарид (ЛПС) бактерий, попадая в печень, активирует Toll-подобные рецепторы на клетках Купфера и запускает каскад провоспалительных реакций, поддерживая хроническое воспаление, которое приводит к прогрессу фиброза [6].

Цель исследования — охарактеризовать специфические изменения в профиле кишечной микробиоты, ассоциированные с наличием выраженного фиброза/цирроза печени (F3 – F4 по METAVIR, у пациентов с хронической HCV-инфекцией).

Материалы и методы исследования

Одноцентровое поперечное клиническое исследование проведено на базе центральной научно-исследовательской лаборатории Гомельского государственного медицинского университета и Гомельской областной инфекционной клинической больницы. Работа выполнена с соблюдением этических норм и правил проведения медицинских исследований. Получено разрешение этического комитета Гомельского государственного медицинского университета (протокол № 5 от 19.09.2024).

В исследование включено 88 пациентов с хронической HCV-инфекцией, из которых 51 (58,0%) пациент находился на доцирротической стадии ХГС, а 37 (42,0%) пациентов имели цирроз печени, ассоциированный с HCV. Диагноз хронической

HCV-инфекции установлен на основании обнаружения в сыворотке крови РНК HCV (методом ПЦР) и anti-HCV-tot (методом ИФА), инструментальных и клинико-анамнестических данных. Методом ультразвуковой эластометрии определена степень фиброза печени в соответствии с классификацией METAVIR: F0 – нет фиброза; F1 – звездчатое расширение портальных трактов без формирования септ; F2 – увеличение портальных трактов с формированием редких септ; F3 – множественные септы без цирроза; F4 – цирроз [7]. Критерии включения пациентов в исследование: 1) возраст пациентов старше 18 лет; 2) установленный диагноз хронической HCV-инфекции; 3) отсутствие противовирусного лечения или вирусологическая неудача в лечении хронической HCV-инфекции; 4) отсутствие приема антибактериальных лекарственных средств или лекарственных средств, регулирующих микробиоценоз кишечника в предыдущие 30 дней; 5) согласие на участие в исследовании. Пациенты с воспалительными и онкологическими заболеваниями кишечника, ко-инфекцией ВИЧ, вирусным микст-гепатитом, гепатоцеллюлярной карциномой, обструктивными заболеваниями желчного пузыря, декомпенсированными хроническими заболеваниями (не связанными с HCV) были исключены из исследования.

Статистическая обработка данных исследуемых групп проводилась с использованием пакетов MS Office Excel и «Statistica» 12.0. С помощью критерия Колмогорова – Смирнова оценивали нормальность распределения количественных показателей. Учитывая, что все описываемые переменные не подчинялись нормальному распределению, для последующей обработки данных использовали методы непараметрической статистики (тест Манна – Уитни, критерий χ^2 Пирсона). Значимость критериев считалась достоверной при $p < 0,05$. Количественные данные представлены в виде Me (Q25; Q75), качественные данные — в виде абсолютного и относительного значения — n (%).

Анализ состава кишечной микробиоты

Образцы кала собирали утром в стерильные контейнеры. Транспортировали образцы в лабораторию в термоконтейнере с поддерживаемой температурой от +2°C до +5°C. Полученные пробы замораживались и хранились в морозильной камере при температуре -80 °C до использования.

Секвенирование проводилось с помощью секвенатора MiSeq (Illumina, США) с использованием протокола, основанного на анализе вариабельных регионов гена 16s рРНК. Результаты 16S секвенирования в виде FASTQ файлов с набором фрагментов последовательностей ДНК и показателей качества каждого элемента последовательности подверглись последующей программной обработ-

ке для получения таблицы таксономических уровней и данных о количественном таксономическом составе для каждого образца. Назначение таксономических уровней и количественная оценка состава микробиоты выполнялись с помощью программы Kraken2 (база 6/5/2024).

Статистическая обработка данных секвенирования проводилась в среде программирования R (*version 4.3.1*), программа RStudio (*2023.09.1+494*) с применением библиотеки tidyverse (*version 2.0.0*) и пакетов phyloseq (*version 1.45.0*), ggstatsplot (*version 0.12.1*) rstatix (*version 0.7.0*), microbiome (*version 1.19.0*) и DESeq2 (*version 1.37.4*). В качестве описательных статистик, характеризующих центральные тенденции и разброс значений количественных показателей, выбраны медиана (Me) и 1-й и 3-й квартили (Q1; Q3). Комплексный анализ различия таксономического состава между сравниваемыми группами осуществлялся с применением модели DESeq2 (Differential gene expression analysis based on the negative binomial distribution) на основе отрицательного биномиального распределения. Коррекция вероятности ошибки первого рода в многомерной модели осуществлялась методом Бенжамина — Хогберга. Учитывая современные статистические эталоны, в соответствии с коррекцией ошибки первого рода принят уровень значимости $\text{padj (p.FDR)} < 0,15$. Для анализа альфа-разнообразия выбраны следующие показатели: количество обнаруженных таксонов, индексы

Шеннона, Симпсона и Chao1. Для устранения различий в общем количестве прочтений на образец (размере библиотек) выполнялась нормализация полученных данных. Для анализа бета-разнообразия применялись методы ординации (метод главных координат РСоА и метод непараметрического многомерного шкалирования NMDS). В качестве меры расстояния выбран индекс Брея — Кертиса. Анализ значимости различия таксономического состава между группами на основе матрицы расстояний выполнялся с помощью многомерного перестановочного дисперсионного анализа (PERMANOVA). Уровень значимости принят равным 0,05 [8].

Результаты исследования

В исследование включены 88 человек: 54 мужчины (61,4%) и 34 женщины (38,6%) в возрасте от 24 до 75 лет (49,0 (41,0; 55,0)). С целью выявления особенностей в профиле кишечной микробиоты, связанных с прогрессированием фиброза печени на фоне хронической HCV-инфекции, исследуемые пациенты были разделены на 2 группы сравнения для исключения промежуточных стадий фиброза (F1 — F2 METAVIR): пациенты без фиброза печени (F0 METAVIR) — 40 человек (45,5%) (далее — группа 0) и пациенты с выраженным фиброзом и циррозом печени (F3—F4 METAVIR) — 48 человек (54,5%) (далее — группа 1). Общая характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп пациентов

Критерий		Показатели		p*
		Группа 0 (n = 40)	Группа 1 (n = 48)	
Общая характеристика				
Возраст		45,0 (37,5; 55,0)	49,50 (42,75; 53,0)	0,223
Мужчины/женщины		21 (52,5%) / 19 (47,5%)	33 (68,8%) / 15 (31,2%)	0,157
ИМТ		25,5 (23,0; 28,50)	26,0 (23,0; 30,0)	0,401
Лабораторные показатели				
Генотип HCV	1	18 (45,0%)	21 (43,8%)	0,258
	2	2 (5,0%)	1 (2,0%)	
	3	20 (50,0%)	26 (54,2%)	
Вирусная нагрузка (МЕ/мл)	< 800 000	28 (70,0%)	28 (58,3%)	0,802
	> 800 000	12 (30,0%)	20 (41,7%)	
Лейкоциты (1×10 ⁹ /л)		6,74 (5,44; 7,92)	6,54 (5,25; 7,81)	0,494
Эритроциты (1×10 ¹² /л)		4,69 (4,45; 5,22)	4,78 (4,25; 5,19)	0,886
Гемоглобин (г/л)		146,0 (134,5; 163,5)	150,0 (136,75; 160,0)	

Окончание таблицы 1

Критерий	Показатели		p*
	Группа 0 (n = 40)	Группа 1 (n = 48)	
Тромбоциты ($1 \times 10^9/\text{л}$)	236,0 (191,5; 270,75)	154,5 (90,75; 197,75)	< 0,001
СОЭ (мм/ч)	10,0 (5,25; 16,0)	19,5 (9,0; 31,25)	0,005
Общий белок (г/л)	75,75 (73,93; 78,23)	76,3 (71,45; 79,93)	0,867
Альбумин (г/л)	44,1 (42,75; 45,35)	41,70 (37,93; 43,9)	0,002
Мочевина (ммоль/л)	4,15 (3,6; 4,7)	4,26 (3,38; 4,93)	0,943
Креатинин (мкмоль/л)	83,7 (74,9; 87,3)	80,7 (64,7; 89,15)	0,721
Общий билирубин (мкмоль/л)	10,45 (8,38; 13,98)	19,15 (12,95; 33,98)	< 0,001
Аланинаминотрансфераза (МЕ/л)	56,9 (26,13; 167,1)	86,0 (42,1; 157,3)	0,063
Аспартатаминотрансфераза (МЕ/л)	44,95 (28,85; 57,85)	85,6 (60,23; 129,5)	< 0,001
Щелочная фосфатаза (МЕ/л)	65,3 (51,98; 78,03)	91,5 (76,3; 76,3)	< 0,001
Гамма-глутамилтрансфераза (МЕ/л)	35,9 (21,35; 55,28)	79,8 (54,58; 237,35)	< 0,001
Протромбиновый индекс (ПТИ)	1,07 (0,97; 1,09)	0,89 (0,76; 0,96)	< 0,001
Международное нормализованное отношение (МНО)	1,04 (1,02; 1,22)	1,24 (1,11; 1,37)	< 0,001

Показатели представлены в виде медианны и межквартильного размаха: Ме (Q1; Q3), n — число пациентов.

Исследуемые группы сопоставимы по полу, возрасту и индексу массы тела (ИМТ). При этом у пациентов с прогрессирующим фиброзом печени отмечено снижение уровня тромбоцитов и ПТИ, а также повышение уровня общего билирубина, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы и МНО. Полученные данные закономерно отражают естественные изменения на фоне прогрессирующего фиброза печени.

Таксономическое разнообразие кишечной микробиоты определяли на уровне типа, класса, порядка, семейства и рода.

На уровне типа в обеих группах преобладали представители *Firmicutes* (*Bacillota*) и *Bacteroidetes* (*Bacteroidota*). Менее представлены такие таксоны, как *Actinobacteria* (*Actinomycetota*) и *Proteobacteria* (*Pseudomonadota*) (рис. 1). У пациентов в группе 1 отмечено статистически значимое снижение *Bacillota* ($\text{padj} = 0,0212$) и увеличение *Pseudomonadota* ($\text{padj} < 0,001$) (рис. 2).

Описательные статистики наиболее представленных таксонов на уровне класса отражены в таблице 2. В 2 группах наиболее распространенными являлись представители классов *Clostridia*, *Bacteroidia*, *Negativicutes* (в группе 0) и *Bacilli* (в группе 1).

Таксон *Erysipelotrichia* обильнее представлен у пациентов без фиброза печени ($\text{padj} = 0,033$), а таксоны *Bacilli* и *Gammaproteobacteria* обильнее представлены у пациентов с выраженным фиброзом и циррозом печени ($\text{padj} < 0,001$ и $\text{padj} = 0,018$ соответственно) (рис. 3).

На уровне порядка наиболее представленными таксонами являлись *Lachnospirales*, *Eubacteriales*, *Bacteroidales*, *Lactobacillales*, *Veillonellales*, *Bifidobacteriales*, *Erysipelotrichales*, *Coriobacteriales*, *Peptostreptococcales* и *Acidaminococcales* (рис. 4). По ряду таксонов выявлены значимые различия в представленности. Так, таксоны *Lachnospirales* ($\text{padj} = 0,031$), *Erysipelotrichales* ($\text{padj} = 0,009$), *Coriobacteriales* ($\text{padj} = 0,008$) и *Peptostreptococcales*

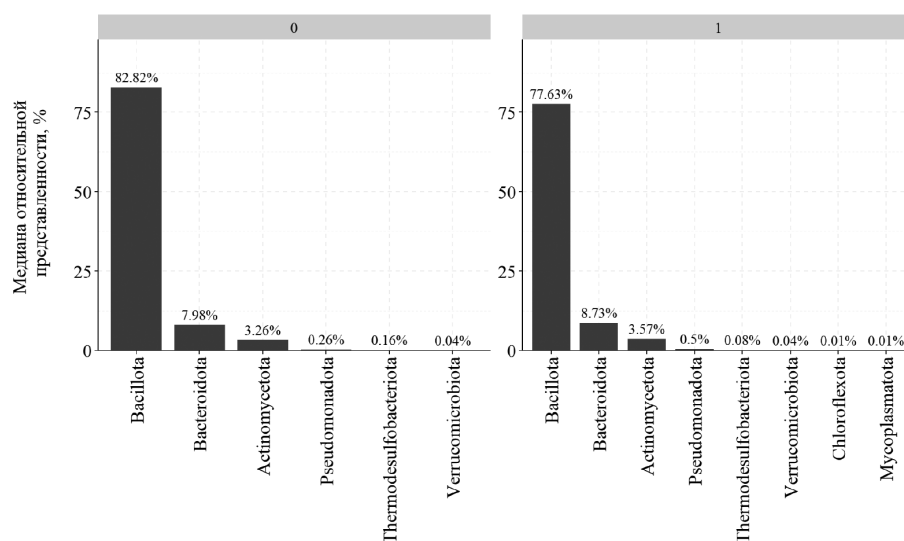


Рис. 1. Диаграмма медианных значений относительной представленности таксонов в группах на уровне типа: 0 — пациенты с фиброзом печени F0 (METAVIR), 1 — пациенты с фиброзом печени F3–F4 (METAVIR). Приведены таксоны, медиана относительной представленности которых в группах больше 0,005%

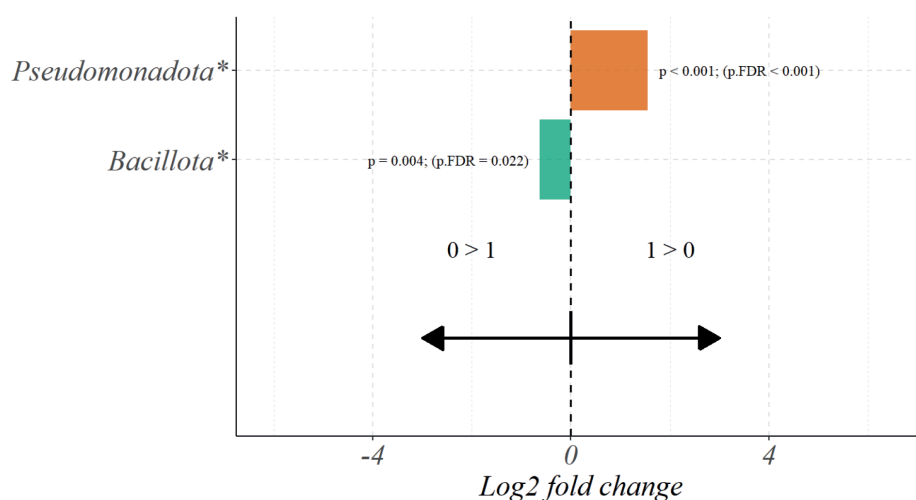


Рис. 2. Анализ дифференциальной представленности таксонов на уровне типа: 0 — пациенты с фиброзом печени F0 (METAVIR), 1 — пациенты с фиброзом печени F3–F4 (METAVIR)

Таблица 2

Описательные статистики таксонов на уровне класса (результаты представлены в процентах)

Класс	Группа 0 (n = 40)	Группа 1 (n = 48)
<i>Clostridia</i>	73,34 (58,87; 84,16)	62,96 (50,32; 74,84)
<i>Bacteroidia</i>	7,95 (3,33; 18,7)	8,44 (3,13; 20,75)
<i>Negativicutes</i>	3,06 (1,18; 5,93)	2,72 (1,29; 7,2)
<i>Bacilli</i>	1,26 (0,7; 3,87)	3,74 (1,66; 9,16)
<i>Actinomycetes</i>	1,4 (0,67; 4,47)	1,62 (0,37; 6,6)
<i>Coriobacteriia</i>	1,31 (0,44; 2,77)	0,92 (0,27; 1,64)
<i>Erysipelotrichia</i>	1,13 (0,5; 2,08)	0,77 (0,23; 1,61)

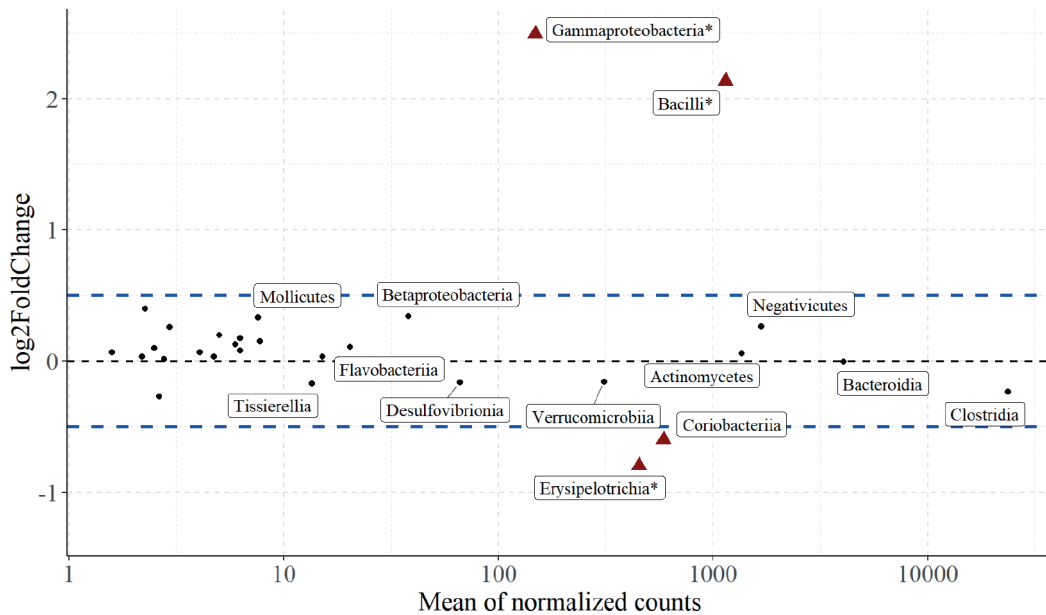


Рис. 3. Анализ дифференциальной представленности таксонов на уровне класса, график MA-plot: $\log_2FC < 0$ пациенты без фиброза печени F0 (METAVIR), $\log_2FC > 0$ — пациенты с фиброзом печени F3–F4 (METAVIR); ▲ — таксоны, для которых $p < 0,05$

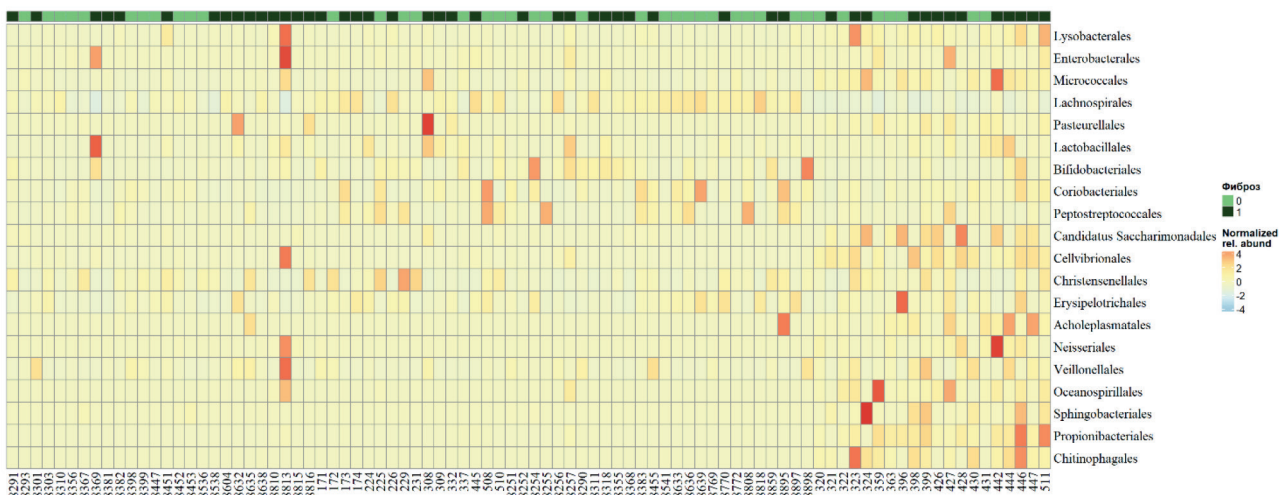


Рис. 4. Тепловая карта нормализованной относительной представленности таксонов в группах на уровне порядка: 0 — пациенты с фиброзом печени F0 (METAVIR), 1 — пациенты с фиброзом печени F3–F4 (METAVIR)

($\text{padj} < 0,001$) преобладали в группе 0, а таксоны *Lactobacillales* ($\text{padj} < 0,001$), *Bifidobacteriales* ($\text{padj} = 0,008$) и *Veillonellales* ($\text{padj} = 0,005$) — в группе 1.

На уровне семейства в 2 группах основные таксоны были представлены *Lachnospiraceae*, *Oscillospiraceae*, *Bacteroidaceae* и *Prevotellaceae* (рис. 5). Значимые различия выявлены в представленности 35 таксонов. Некоторые из них отражены на рисунке 6.

На уровне рода наиболее доминирующими таксонами являлись *Blautia*, *Faecalibacterium*, *Subdoligranulum*, *Vescimonas* и др. (рис. 7).

На рисунке 8 отражены некоторые таксоны, в представленности которых выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами. Виды, обогащенные в группе 1, состояли из представителей *Citrobacter*, *Lactobacillus*, *Veillonella*, *Enterococcus*, *Limosilactobacillus*, *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Klebsiella*, *Pantoea*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Salmonella* и др. А в группе пациентов без фиброза печени в большей представленности выявлены таксоны *Odoribacter*, *Akkermansia*, *Intestinimonas*, *Candidatus Epulonipiscium*, *Alistipes*, *Tyzzerella* и др.

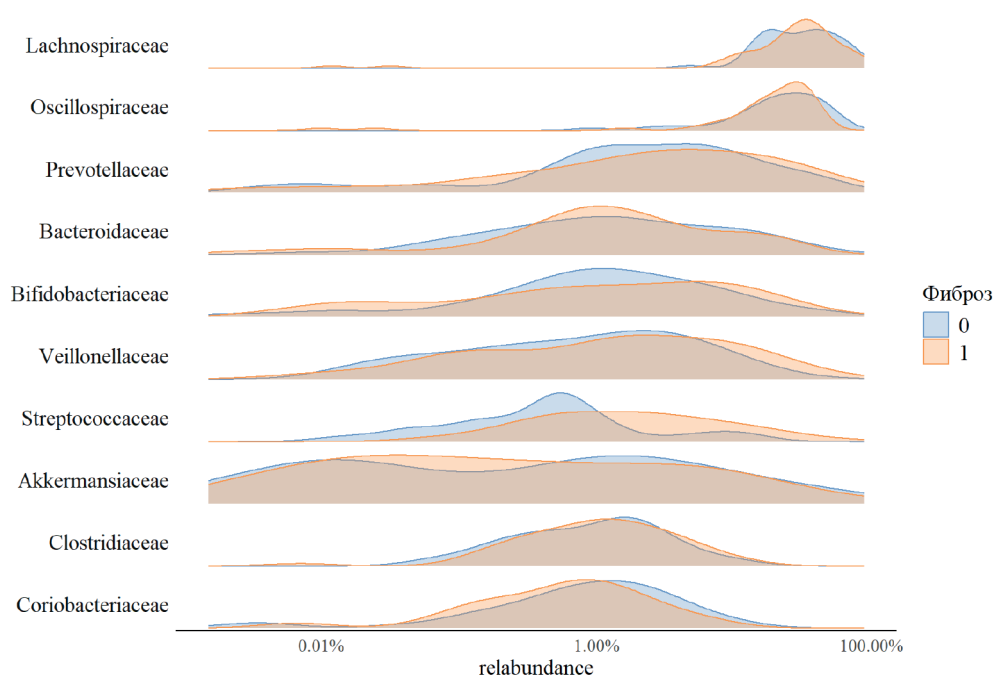


Рис. 5. График ядерной плотности распределения таксонов на уровне семейства в группах: 0 — пациенты с фиброзом печени F0 (METAVIR), 1 — пациенты с фиброзом печени F3–F4 (METAVIR)

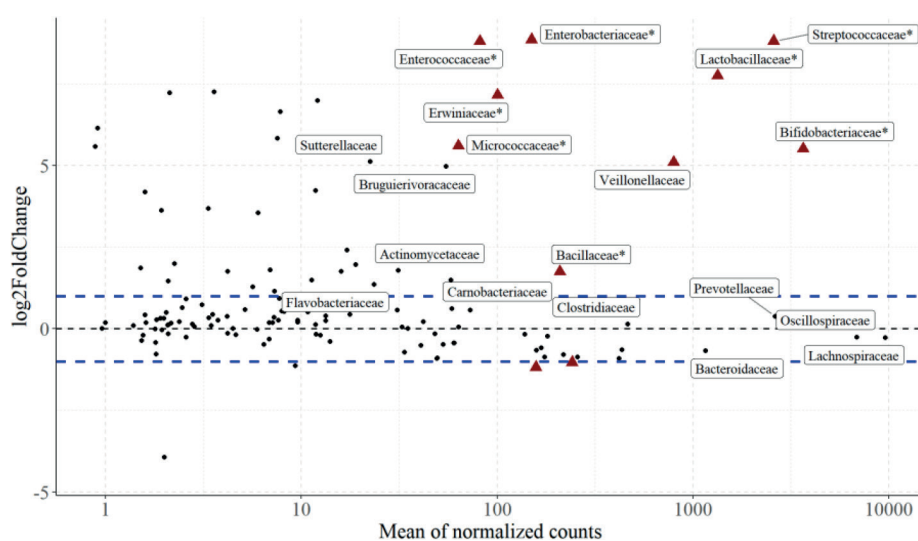
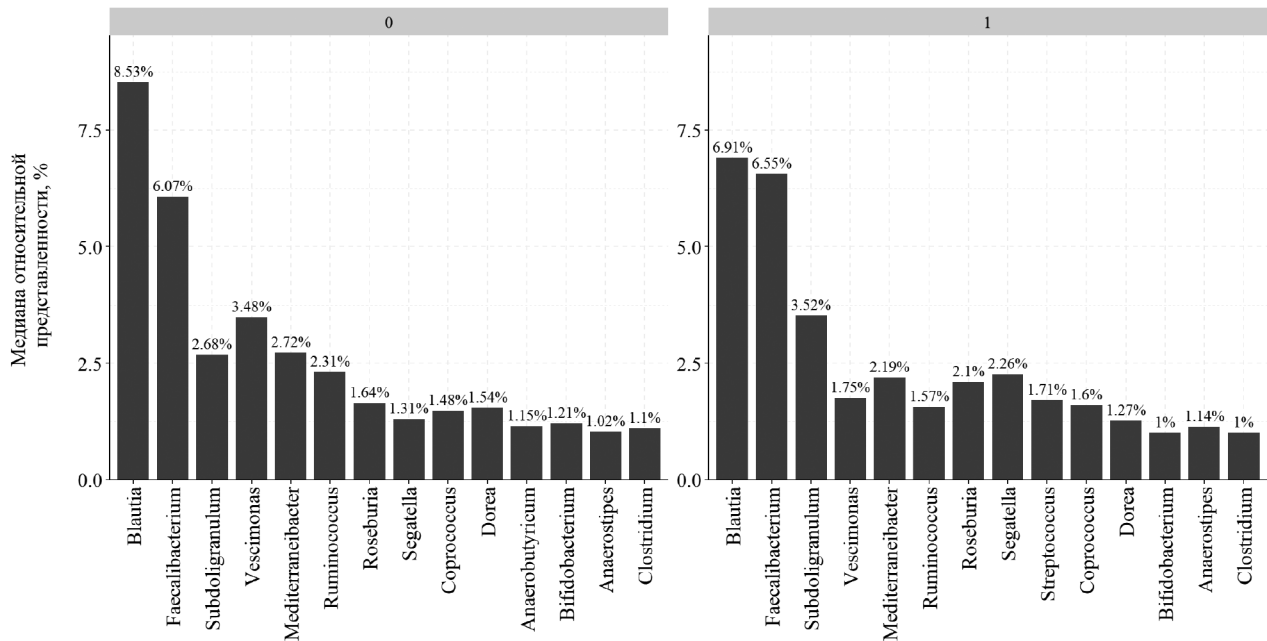


Рис. 6. Анализ дифференциальной представленности таксонов на уровне семейства. Метод DESeq2. График MA-plot: $\log_2FC < 0$ пациенты без фиброза печени F0 (METAVIR), $\log_2FC > 0$ — пациенты с фиброзом печени F3–F4 (METAVIR); ▲ — таксоны, для которых $p < 0,05$



Приведены таксоны, медиана относительной представленности которых в группах больше 1%

Рис. 7. Диаграмма медианных значений относительной представленности таксонов в группах на уровне рода: 0 — пациенты с фиброзом печени F0 (METAVIR), 1 — пациенты с фиброзом печени F3–F4 (METAVIR). Приведены таксоны, медиана относительной представленности которых в группах больше 1,0%

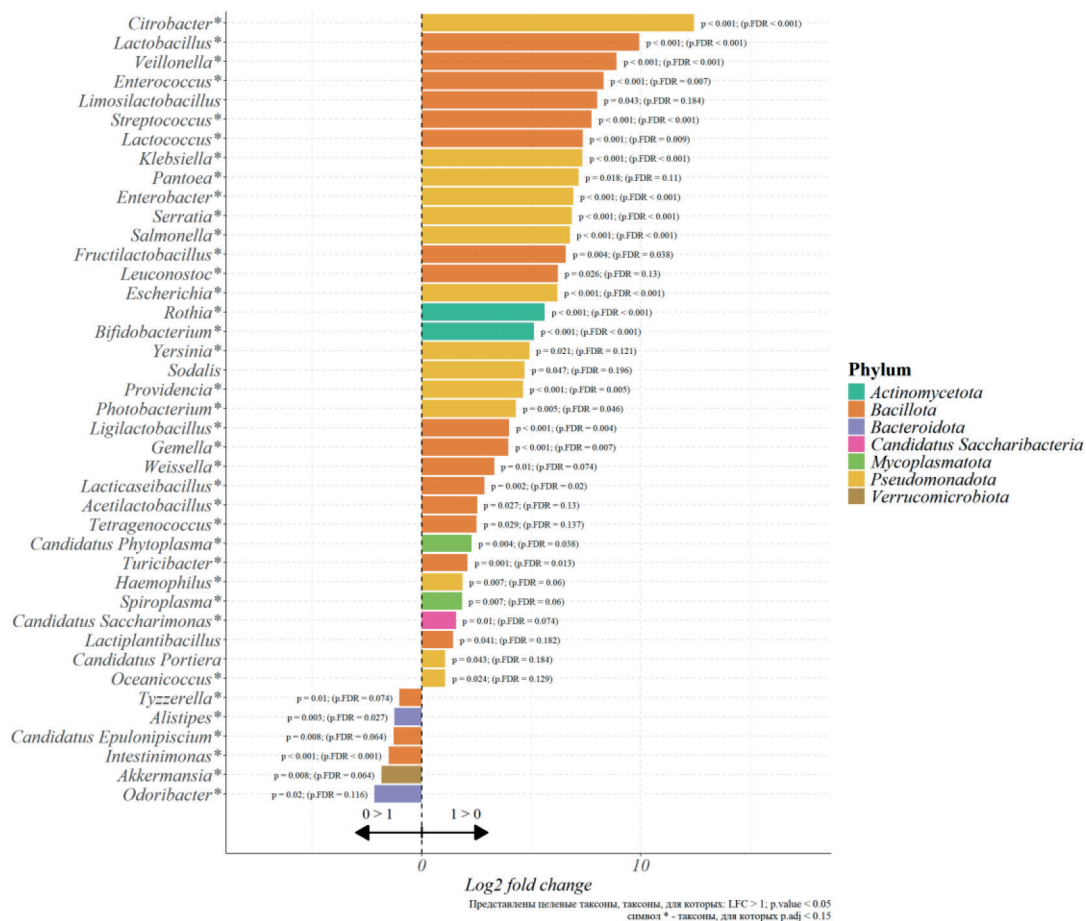


Рис. 8. Анализ дифференциальной представленности таксонов на уровне рода: 0 — пациенты с фиброзом печени F0 (METAVIR), 1 — пациенты с фиброзом печени F3–F4 (METAVIR)

Стоит отметить, что анализ α -разнообразия, включая индексы Симпсона, Chao1 и Шеннона, не выявил статистически значимых различий между исследуемыми группами. В соответствии с алгоритмом расстояния Брея – Кертиса были построены графики анализа главных координат (PCoA) для отображения β -разнообразия. Статистически значимых различий в β -разнообразии также не было выявлено ($p = 0,226$).

Обсуждение

Кишечная микробиота описана при таких состояниях, как ассоциированная с метаболической дисфункцией жировая болезнь печени, алкогольная болезнь печени [9, 10]. В данных работах показано снижение численности бутират-продуцентов (*Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*) и увеличение численности грамотрицательных бактерий, являющихся продуцентами ЛПС. Однако изменения при хроническом вирусном гепатите С остаются малоизученными, особенно в зависимости от стадии фиброза печени.

В рамках нашего исследования методом секвенирования 16S рРНК описана кишечная микробиота 88 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С на разных стадиях развития фиброза печени. У пациентов с выраженным фиброзом печени отмечено значительное увеличение представителей семейства *Enterobacteriaceae* (*Citrobacter*,

Klebsiella, *Enterobacter* и др.), являющихся продуцентами ЛПС [10]. Такие изменения оказывают серьезную нагрузку на печень. Известно, что при болезнях печени увеличивается проницаемость кишечной стенки. Проникая через кишечный барьер и попадая в печень через порталный кровоток, ЛПС запускает каскад иммунных реакций, следствием которых являются воспаление и стимуляция фиброгенеза [7, 11]. Наличие классических патогенов, таких как *Salmonella* и *Yersinia*, свидетельствует о полном нарушении колонизационной резистентности.

Обращает на себя внимание увеличение *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Важно отметить, что в данном случае эти таксоны, вероятно, выступают не как симбионты, а как маркеры нарушения микробного гомеостаза. Одновременный рост родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus* и *Leuconostoc* указывает на смещение метаболических процессов кишечной микробиоты в сторону молочнокислого брожения, конечным продуктом которого является лактат. Мы предполагаем, что увеличение лактата создает благоприятную среду для штаммов грамотрицательных бактерий, способных его утилизировать (рис. 9). На это указывает значительное увеличение *Klebsiella*, *Salmonella*, *Enterobacter* и *Citrobacter*, которые достаточно активно метаболизируют лактат [12].

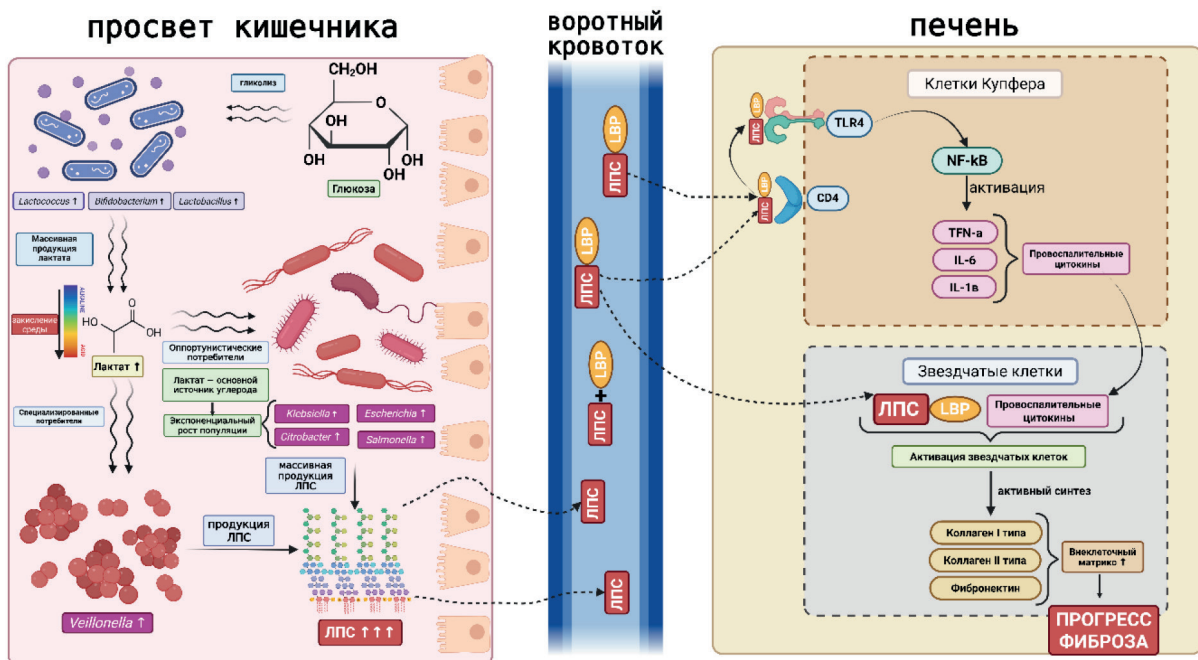


Рис. 9. Схема микробно-метаболических нарушений, опосредующих провоспалительный сигнал от кишечника к печени: ЛПС — липополисахарид, LBP — Lipopolysaccharide binding protein (липополисахарид-связывающий белок), TLR4 — toll-like receptor 4 (толл-подобный рецептор 4), NF- κ B — Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (Ядерный фактор каппа-би-активируемых В-клеток), TFN- α — tumor necrosis factor- α (фактор некроза опухолей- α), IL-6 — interleukin-6 (интерлейкин-6), IL-1b — interleukin-1b (интерлейкин-1b)

Еще одним маркером тяжелого нарушения состава микробиоты кишечника является выявление в кале типичных представителей микробиоты ротоглотки. Это *Rothia*, *Gemella* и *Veillonella*. Данный феномен известен как оро-интестинальная транслокация и уже описан у пациентов с циррозом печени [13].

Появление нетипичных представителей в кишечной микробиоте, таких как *Photobacterium*, *Spiroplasma*, *Candidatus Portiera* является признаком нестабильности микробного сообщества кишечника у пациентов с тяжелым фиброзом печени. Это свидетельствует о снижении резистентности и о том, что колонизация кишечника возможна даже нетипичными представителями. Можно предположить, что источником данных микроорганизмов являлась пища, однако их приживание становится возможным только на фоне серьезных изменений профиля кишечной микробиоты.

В группе пациентов без фиброза печени наблюдается совершенно другой микробиомный профиль. В частности, *Odoribacter* и *Intestinimonas* являются активными бутират-продуцентами. Бутират — главный источник энергии для колоноцитов, он обеспечивает нормальное функционирование кишечника и целостность кишечного барьера. Также бутират является мощным противовоспалительным агентом, он блокирует провоспалительные цитокины, которые запускаются ЛПС [14]. *Akkermansia muciniphila* активно деградирует муцин, тем самым способствуя его обновлению и улучшению слизистого барьера кишечника [15]. По результатам проведенных исследований имеются данные о том, что *Barnesiella* способствует колонизационной резистентности против энтеробактерий [16].

Заключение

Изменения кишечной микробиоты при выраженном фиброзе — это формирование устойчивого и самоподдерживающегося патологического микробного сообщества с одновременным увеличением числа молочнокислых бактерий и штаммов грамотрицательных микроорганизмов. Выявленные изменения могут быть использованы для разработки методов коррекции, направленных на восстановление баланса кишечной микробиоты.

Вклад авторов

Стома И.О.: концепция и дизайн исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, редактирование рукописи;

Цейко З.А.: концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, набор материала, анализ и статистическая обработка результатов исследования, подготовка рукописи;

Воропаев Е.В., Козорез Е.И., Осипкина О.В.: общее редактирование;

Ковалев А.А.: статистическая обработка результатов исследования;

Зятыков А.А., Шафарост А.С.: проведение лабораторного этапа исследования;

все авторы: окончательное одобрение рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Liu Z, Shi O, Zhang T, et al. Disease burden of viral hepatitis A, B, C and E: A systematic analysis. *Journal of Viral Hepatitis*. 2020;27(12):1284-1296. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvh.13371>
2. Fortea JI, Crespo J, Puente Á. Cirrhosis, a Global and Challenging Disease. *J Clin Med*. 2022;11(21):6512. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11216512>
3. Huang, D.Q., Terrault, N.A., Tacke, F. et al. Global epidemiology of cirrhosis — aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 20, 388–398 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00759-2>
4. Стома И.О. Микробиом в медицине: руководство для врачей. Москва; 2024. 320 с. Stoma IO. Microbiome in medicine: a guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media, 2024. 320 p. (in Russ.).
5. Lee NY, Suk KT. The Role of the Gut Microbiome in Liver Cirrhosis Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(1):199. <https://doi.org/10.3390/ijms22010199>
6. Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells*. 2020 Apr 3;9(4):875. doi: 10.3390/cells9040875. PMID: 32260126; PMCID: PMC7226751.
7. Hsu CL, Schnabl B. The gut-liver axis and gut microbiota in health and liver disease. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(11):719-733. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00904-3>
8. Изменения кишечной микробиоты на фоне хронической HCV-инфекции в зависимости от генотипа вируса / И.О. Стома, З.А. Цейко, Е.В. Воропаев [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. — 2025. — Т. 22, № 2. — С. 147-160. — DOI 10.51523/2708-6011.2025-22-2-18. — EDN BWDPSM.
9. Zhang L, Zi L, Kuang T, Wang K, Qiu Z, Wu Z, Liu L, Liu R, Wang P, Wang W. Investigating causal associations among gut microbiota, metabolites, and liver diseases: a Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jul 5;14:1159148. doi: 10.3389/fendo.2023.1159148. PMID: 37476494; PMCID: PMC10354516.
10. Li S, Zhou C, Liu T, Zhang L, Liu S, Zhao Q, Liu J, Zhao W. Causal relationships between the gut microbiota, inflammatory cytokines, and alcoholic liver disease: a Mendelian randomization analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Oct 21;15:1442603. doi: 10.3389/fendo.2024.1442603. PMID: 39497803; PMCID: PMC11532067.
11. Baldelli V, Scaldaferrì F, Putignani L, Del Chierico F. The Role of Enterobacteriaceae in Gut Microbiota Dysbiosis in Inflammatory Bowel Diseases. *Microorganisms*. 2021; 9(4):697. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040697>
12. Taylor, S.J., Winter, M.G., Gillis, C.C. et al. Colonocyte-derived lactate promotes E. coli fitness in the context of inflammation-associated gut microbiota dysbiosis. *Microbiome* 10, 200 (2022). <https://doi.org/10.1186/s40168-022-01389-7>

13. Tuomisto, S., Pessi, T., Collin, P. *et al.* Changes in gut bacterial populations and their translocation into liver and ascites in alcoholic liver cirrhotics. *BMC Gastroenterol* 14, 40 (2014). <https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-40>

14. Jiang L, Wang J, Liu Z, Jiang A, Li S, Wu D, Zhang Y, Zhu X, Zhou E, Wei Z, Yang Z. Sodium Butyrate Alleviates Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Responses by Down-Regulation of NF- κ B, NLRP3 Signaling Pathway, and Activating Histone Acetylation in Bovine Macrophages. *Front Vet Sci.* 2020 Nov 5;7:579674. doi: 10.3389/fvets.2020.579674. PMID: 33251265; PMCID: PMC7674777.

15. Derrien M, Vaughan EE, Plugge CM, de Vos WM. *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2004 Sep;54(Pt 5):1469-1476. doi: 10.1099/ijs.0.02873-0. PMID: 15388697.

16. Ubeda C, Bucci V, Caballero S, Djukovic A, Toussaint NC, Equinda M, Lipuma L, Ling L, Gobourne A, No D, Taur Y, Jenq RR, van den Brink MR, Xavier JB, Pamer EG. Intestinal microbiota containing *Barnesiella* species cures vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* colonization. *Infect Immun.* 2013 Mar;81(3):965-73. doi: 10.1128/IAI.01197-12. Epub 2013 Jan 14. PMID: 23319552; PMCID: PMC3584866.

References

1. Liu Z, Shi O, Zhang T, et al. Disease burden of viral hepatitis A, B, C and E: A systematic analysis. *Journal of Viral Hepatitis.* 2020;27(12):1284-1296. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvh.13371>

2. Fortea JI, Crespo J, Puente Á. Cirrhosis, a Global and Challenging Disease. *J Clin Med.* 2022;11(21):6512. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11216512>

3. Huang, D.Q., Terrault, N.A., Tacke, F. *et al.* Global epidemiology of cirrhosis — aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 20, 388–398 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00759-2>

4. Stoma I.O. Mikrobiom v medicine: rukovodstvo dlya vrachej. Moskva; 2024. 320 s.

5. Lee NY, Suk KT. The Role of the Gut Microbiome in Liver Cirrhosis Treatment. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021; 22(1):199. <https://doi.org/10.3390/ijms22010199>

6. Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells.* 2020 Apr 3;9(4):875. doi: 10.3390/cells9040875. PMID: 32260126; PMCID: PMC7226751.

7. Hsu CL, Schnabl B. The gut-liver axis and gut microbiota in health and liver disease. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(11):719-733. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00904-3>

8. Izmeneniya kishechnoj mikrobioty na fone hronicheskoy HCV-infekcii v zavisimosti ot genotipa virusa / I. O. Stoma, Z. A. Cejko, E. V. Voropaev [i dr.] // Problemy zdorov'ya i ekologii. — 2025. — T. 22, № 2. — S. 147-160. — DOI 10.51523/2708-6011.2025-22-2-18. — EDN BWDPSM.

9. Zhang L, Zi L, Kuang T, Wang K, Qiu Z, Wu Z, Liu L, Liu R, Wang P, Wang W. Investigating causal associations among gut microbiota, metabolites, and liver diseases: a Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jul 5;14:1159148. doi: 10.3389/fendo.2023.1159148. PMID: 37476494; PMCID: PMC10354516.

10. Li S, Zhou C, Liu T, Zhang L, Liu S, Zhao Q, Liu J, Zhao W. Causal relationships between the gut microbiota, inflammatory cytokines, and alcoholic liver disease: a Mendelian randomization analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Oct 21;15:1442603. doi: 10.3389/fendo.2024.1442603. PMID: 39497803; PMCID: PMC11532067.

11. Baldelli V, Scaldaferrì F, Putignani L, Del Chierico F. The Role of Enterobacteriaceae in Gut Microbiota Dysbiosis in Inflammatory Bowel Diseases. *Microorganisms.* 2021; 9(4):697. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040697>

12. Taylor, S.J., Winter, M.G., Gillis, C.C. et al. Colonocyte-derived lactate promotes *E. coli* fitness in the context of inflammation-associated gut microbiota dysbiosis. *Microbiome* 10, 200 (2022). <https://doi.org/10.1186/s40168-022-01389-7>

13. Tuomisto, S., Pessi, T., Collin, P. *et al.* Changes in gut bacterial populations and their translocation into liver and ascites in alcoholic liver cirrhotics. *BMC Gastroenterol* 14, 40 (2014). <https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-40>

14. Jiang L, Wang J, Liu Z, Jiang A, Li S, Wu D, Zhang Y, Zhu X, Zhou E, Wei Z, Yang Z. Sodium Butyrate Alleviates Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Responses by Down-Regulation of NF- κ B, NLRP3 Signaling Pathway, and Activating Histone Acetylation in Bovine Macrophages. *Front Vet Sci.* 2020 Nov 5;7:579674. doi: 10.3389/fvets.2020.579674. PMID: 33251265; PMCID: PMC7674777.

15. Derrien M, Vaughan EE, Plugge CM, de Vos WM. *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2004 Sep;54(Pt 5):1469-1476. doi: 10.1099/ijs.0.02873-0. PMID: 15388697.

16. Ubeda C, Bucci V, Caballero S, Djukovic A, Toussaint NC, Equinda M, Lipuma L, Ling L, Gobourne A, No D, Taur Y, Jenq RR, van den Brink MR, Xavier JB, Pamer EG. Intestinal microbiota containing *Barnesiella* species cures vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* colonization. *Infect Immun.* 2013 Mar;81(3):965-73. doi: 10.1128/IAI.01197-12. Epub 2013 Jan 14. PMID: 23319552; PMCID: PMC3584866.

Авторский коллектив:

Стома Игорь Олегович — ректор Гомельского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +375(232)35-97-00, e-mail: gsmu@gsmu.by

Цейко Зинаида Анатольевна — ассистент кафедры инфекционных болезней Гомельского государственного медицинского университета; тел.: +375(29)976-02-53, e-mail: tzeiko.zinaida@yandex.by

Воропаев Евгений Викторович — проректор по научной работе Гомельского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: +375(232)35-97-08, e-mail: voropaev.evgenii@gmail.com

Козорез Елена Ивановна — заведующий кафедрой инфекционных болезней Гомельского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: +375(232)35-79-36, e-mail: elena_kozorez@mail.ru

Ковалев Алексей Алексеевич — старший преподаватель кафедры медицинской и биологической физики Гомельского государственного медицинского университета; тел.: +375(232)35-97-08, e-mail: kovalev.data.analysis.gsmu@yandex.by

Осипкина Ольга Викторовна — заведующий научно-исследовательской лабораторией Гомельского государственного медицинского университета; тел.: + 375(232)35-97-08, e-mail: olga.osipkina@mail.ru

Зятков Алексей Александрович — старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории Гомельского государственного медицинского университета; тел.: + 375(232)35-97-08, e-mail: ziatskovaa@gmail.com

Шафорост Александр Сергеевич — старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории Гомельского государственного медицинского университета; тел.: + 375(232)35-97-08, e-mail: asofocl@mail.ru