



КОРРЕЛЯЦИЯ ПРОФИЛЯ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ И ДЕКОМПЕНСАЦИИ ПЕЧЕНОЧНОЙ ФУНКЦИИ

Е. Г. Малаева, И. О. Стома, Е. В. Воропаев, О. В. Осипкина, А. А. Ковалев
Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Введение. Существует билатеральная взаимосвязь между совокупностью микроорганизмов кишечника и печенью, именуемая осью «микробиота кишечника-печень». При прогрессировании заболеваний печени и снижении печеночной функции происходит изменение качественного и количественного состава фекальной микробиоты.

Цель исследования – анализ взаимосвязи профиля микробиоты кишечника и уровней билирубина, альбумина, протромбина у пациентов с циррозом печени.

Материал и методы. Проведено проспективное когортное одноцентровое исследование 79 госпитализированных пациентов с циррозом печени, которое включало сбор и низкотемпературное замораживание образцов кала. Высокопроизводительное секвенирование проводилось с помощью генетического анализатора MiSeq (Illumina, США) с использованием протокола, основанного на анализе переменных регионов гена 16s рНК. Анализ данных проводили с использованием алгоритма Kraken2 и определения коэффициента корреляции Спирмена. Уровень значимости α принят равным 0,05. Исследование зарегистрировано в [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT05335213).

Результаты. Микробиота кишечника при циррозе печени и снижении печеночной функции характеризуется увеличением плотности потенциально патогенных таксонов, таких как *Proteobacteria*, *Synergistetes*, и уменьшением таксонов *Bacteroidetes*, *Elusimicrobia*, *Verrucomicrobia*, *Aquificae*, *Candidatus Saccharibacteria*, *Thermotogae*, *Ignavibacteriae*, которые можно отнести к автохтонным.

Индексы альфа-разнообразия микробиоты кишечника (*Observed*, *Shannon*, *Simpson*, *Chao1*) не имеют значимых различий в зависимости от уровней билирубина, альбумина, протромбина.

Заключение. Взаимосвязь между микробиотой кишечника и заболеваниями печени не вызывает сомнения. При прогрессировании цирроза печени и снижении печеночной функции наблюдается увеличение количества патогенных и снижение потенциально полезных таксонов фекальной микробиоты.

Ключевые слова: микробиота, метагеномное секвенирование, цирроз печени.

CORRELATION OF GUT MICROBIOTA PROFILE AND DECOMPENSATION OF LIVER FUNCTION

E. G. Malaeva, I. O. Stoma, E. V. Voropaev, O. V. Osipkina, A. A. Kovalev
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Background. There exists a bilateral relationship between the gut microorganisms and the liver, the so-called "gut microbiota-liver" axis. With the progression of liver diseases and a decrease in liver function, there is a change in the qualitative and quantitative composition of the gut microbiota.

Objective. To analyze the relationship between the gut microbiota profile and the level of bilirubin, albumin, and prothrombin in patients with liver cirrhosis.

Material and methods. A prospective cohort single-center study of 79 hospitalized patients with liver cirrhosis was conducted, which included collection and low-temperature freezing of stool samples. High throughput sequencing was performed with the MiSeq genetic analyzer (Illumina, USA) using a protocol based on the analysis of variable regions of the 16s rRNA gene. The data was analyzed by using the Kraken2 algorithm and by calculating the Spearman correlation coefficient. The significance level of α is assumed to be 0.05. The study is registered in [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT05335213).

Results. The gut microbiota in liver cirrhosis and decreased liver function is characterized by an increase in the density of potentially pathogenic taxa such as *Proteobacteria*, *Synergistetes*, and a decrease in the taxa of *Bacteroidetes*, *Elusimicrobia*, *Verrucomicrobia*, *Aquificae*, *Candidatus Saccharibacteria*, *Thermotogae*, *Ignavibacteriae*, which can be attributed to autochthonous. The indices of alpha diversity of the intestinal microbiota (*Observed*, *Shannon*, *Simpson*, *Chao1*) have no significant differences depending on the level of bilirubin, albumin, and prothrombin.

Conclusion. The relationship between the gut microbiota and liver diseases is beyond doubt. With the progression of liver cirrhosis and a decrease in liver function, an increase in the number of pathogenic and a decrease in potentially beneficial taxa of the fecal microbiota is observed.

Keywords: microbiota, metagenomic sequencing, liver cirrhosis

Автор, ответственный за переписку:

Малаева Екатерина Геннадьевна, канд. мед. наук, доц.,
Гомельский государственный медицинский университет,
e-mail: dr-malaeva@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1051-0787

Corresponding author:

Malaeva Ekaterina G., PhD (Medicine), Associate Professor,
Gomel State Medical University, e-mail: dr-malaeva@mail.ru,
ORCID: 0000-0003-1051-0787

Для цитирования. Корреляция профиля фекальной микробиоты и декомпенсации печеночной функции / Е. Г. Малаева, И. О. Стома, Е. В. Воропаев, О. В. Осипкина, А. А. Ковалев // Гепатология и гастроэнтерология. 2024. Т. 8, № 2. С. 131-137. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2024-8-2-131-137>.

For citation: Malaeva EG, Stoma IO, Voropaev EV, Osipkina OV, Kovalev AA. Correlation of the profile of gut microbiota and decompensation of liver function. *Hepatology and Gastroenterology*. 2024;8(2):131-137. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2024-8-2-131-137>.

Введение

Тесная двусторонняя взаимосвязь между кишечником и печенью названа «ось кишечник-печень», центральная роль в которой отводится микробиоте и ее метаболитам. Несмотря на большое количество исследований, механизмы взаимодействия между микробиотой кишечника и печенью остаются не полностью изученными, но к настоящему времени сформированы и научно обоснованы гипотезы о влиянии портальной гипертензии, снижении секреции соляной кислоты в желудке, нарушении моторной функции желудочно-кишечного тракта, локальной и системной иммунологической дисфункции, которые приводят к изменению микробиоты кишечника при заболеваниях печени. В свою очередь микробиота кишечника воздействует на процессы регенерации, апоптоза гепатоцитов, фиброобразование, прогрессирование морфологических изменений и функционального потенциала печени [1-3].

В многочисленных исследованиях прослеживаются четкие различия в составе микробиоты кишечника у здоровых людей и пациентов с циррозом печени (ЦП). В основном эти изменения характеризуются уменьшением числа потенциально полезных таксонов, таких как Lachnospiraceae, Ruminococaceae, Lactobacillus, Bifidobacterium, and Bacteroides, и увеличением числа потенциально патогенных таксонов, таких как Enterobacteriaceae, Fusobacterium spp., Veillonellaceae, and Streptococcaceae [1, 4]. Например, представители семейства Veillonellaceae синтезируют аммиак и ассоциированы с развитием печеночной энцефалопатии, а снижение насыщенности стула Bifidobacterium может усугублять повреждение гепатоцитов и препятствовать процессам печеночной регенерации [5, 6]. Автохтонные таксоны связаны с образованием короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и вторичных желчных кислот из первичных желчных кислот, тогда как потенциально патогенные таксоны связаны с продуцированием эндотоксинов или липополисахаридов (ЛПС). В дополнение к снижению содержания желчных кислот в стуле также наблюдается снижение превращения первичных желчных кислот во вторичные при прогрессирующем циррозе печени из-за уменьшения количества автохтонных видов клостридий, которые опосредуют это изменение. Увеличение синтеза ЛПС и снижение КЦЖК может способ-

ствовать нарушению целостности кишечного барьера, развитию бактериальной транслокации, бактериальных инфекций и системного воспаления [4-6].

Проводилось изучение взаимосвязи между микробиотой кишечника и показателями прогностических шкал при циррозе, такими как MELD (model for end-stage liver disease score) и Child-Pugh. По результатам таких исследований установлены прямые корреляционные связи прогностических шкал с потенциально патогенными бактериальными таксонами и обратные – с протеktivными микроорганизмами [1, 4, 7, 8].

Цель исследования – анализ взаимосвязи профиля микробиоты кишечника и уровня билирубина, альбумина, протромбина у пациентов с циррозом печени.

Материал и методы

Проведено проспективное когортное одноцентровое исследование в соответствии с принципами клинической биоэтики 79 пациентов, находящихся на стационарном лечении в городском отделении гастроэнтерологии с диагнозом «Цирроз печени». У каждого пациента получено информированное согласие на исследование, утвержденное комитетом по этике Гомельского государственного медицинского университета (протокол № 4 от 30.09.2021). Исследование зарегистрировано в Clinicaltrials.gov (NCT05335213).

Средний возраст пациентов составил 53,9 года, из них 42 (53,2%) – мужчины, 37 (46,8%) – женщины, класс тяжести А – 17, В – 15, С – 47 человек. Пациентам проведено стандартное исследование, а также сбор и низкотемпературное замораживание образцов кала.

Высокопроизводительное секвенирование проводилось с помощью генетического анализатора MiSeq (Illumina, США) с использованием протокола, основанного на анализе переменных регионов гена 16s рРНК. Результаты 16S секвенирования в виде файлов с набором биологических последовательностей и показателей качества каждого элемента последовательности подверглись программной обработке для получения таблицы таксономических уровней и данных о количественном таксономическом составе для каждого образца. Проверка качества прочтений осуществлялась с помощью программного обеспечения FastQC. Удаление последователь-

ностей праймеров осуществлялось с помощью программного обеспечения preprocess 16S. Удаление низкокачественных фрагментов прочтений выполнялось с помощью программного обеспечения Trimmomatic. Назначение таксономических уровней и количественная оценка состава микробиома выполнялись с помощью программы Kraken 2 (база данных Kraken Standard). Статистическая обработка данных проводилась в среде программирования R (версия 4.2.1) с применением библиотеки tidyverse (version 1.3.1) и пакетов phyloseq (version 1.41.0), rstatix (version 0.7.0), microbiome (version 1.19.0), HMP (version 2.0.1), DESeq2 (version 1.37.4), ANCOMBC (version 1.99.1), datawizard (version 0.4.1), vegan (version 2.6-2). Для установления взаимосвязи между насыщенностью микробиоты кишечника определенными таксонами и уровнем сывороточного билирубина, альбумина, протромбина, а также оценки альфа-разнообразия определялся коэффициент корреляции Спирмена (cor, rSpearman), который принимал значения в интервале от -1 до +1. Знак показывает направление связи (отрицательная или положительная). p FDR - скорректированная вероятность ошибки первого рода. Уровень значимости принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение

В основу исследования положено изучение взаимосвязи между микробиотой кишечника и лабораторными показателями, которые отражают тяжесть ЦП, декомпенсацию печеночной функции и приводятся в прогностической шкале Child-Pugh, а именно, билирубином, альбумином, протромбином.

Корреляция микробиоты кишечника и билирубина. Кишечная микробиота играет важную роль в регуляции метаболизма билирубина посредством воздействия на энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот. В процессе метаболизма билирубина часть конъюгированного билирубина, поступающего в кишечник, может быть восстановлена до стеркобилиногена и затем выводиться с калом под действием кишечной микробиоты. Другая часть может быть гидролизована кишечной β -глюкуронидазой до неконъюгированного билирубина, который может реабсорбироваться через стенку кишечника через воротную вену и выводиться в кишечник вместе с желчными кислотами после метаболизма в печени, что формирует энтерогепатическую циркуляцию [9].

В таблице 1 приведены таксоны бактерий кишечника на уровне филотипа и класса, которые имеют значимую ассоциацию с уровнем билирубина.

Установлена прямая корреляционная связь между уровнем билирубина сыворотки кро-

Таблица 1. – Таксоны микробиоты кишечника, взаимосвязанные с уровнем сывороточного билирубина

Table 1. – Taxa of the gut microbiota related to the level of serum bilirubin

Филотип	cor	statistic	p
Proteobacteria	0,230	63568,19	0,0449
Aquificae	-0,25	102981,24	0,0242
Synergistetes	0,25	61830,66	0,0279
Thermotogae	-0,33	108942,04	0,0034
Класс			
Clostridia	-0,260	103152,04	0,0230
Erysipelotrichia	-0,290	105655,29	0,0106
Acidithiobacillia	0,32	56018,02	0,0043
Chloroflexia	0,28	59177,82	0,0125
Dehalococcoidia	-0,32	108142,44	0,0045
Endomicrobia	0,27	104624,28	0,0148

ви и насыщенностью микробиоты кишечника таксонами Proteobacteria (cor=0,23, p=0,0449) и Synergistetes (cor=0,25, p=0,0279) на уровне филотипа, а также Acidithiobacillia (cor=0,32, p=0,0043) и Endomicrobia (cor=0,27, p=0,0148) на уровне класса. К таксонам микробиоты кишечника, ассоциированным со снижением уровня билирубина (обратная взаимосвязь), относятся филотипы Aquificae, Thermotogae и классы Clostridia, Erysipelotrichia, Dehalococcoidia, семейства Petrotogaceae, Lachnospiraceae, Akkermansiaceae (p<0,05). Предположительно, некоторые из них участвуют в процессах трансформации конъюгированного билирубина в кишечнике и снижение насыщенности кала этими таксонами приводит к увеличению энтерогепатической циркуляции билирубина и усугублению желтухи.

Следует отметить, что индексы альфа-разнообразия микробиоты кишечника (Observed, Shannon, Simpson, Chao1) не имеют значимых различий у пациентов с разным уровнем билирубина (p>0,05, рис. 1).

Корреляция микробиоты кишечника и альбумина. При декомпенсации ЦП снижается синтетическая функция печени и, соответственно, синтез альбумина.

Из 4 доминантных филотипов микробиоты кишечника установлена значимая корреляция уровня альбумина с двумя: прямая – с Bacteroidetes, обратная – с Proteobacteria (p<0,05, рис. 2).

Среди минорных филотипов, которые ассоциированы с уровнем альбумина, следует отметить Candidatus Saccharibacteria, Elusimicrobia, Ignavibacteriae, Thermotogae, Verrucomicrobia (прямая корреляция) и Coprothermobacterota (обратная корреляция, табл. 2).

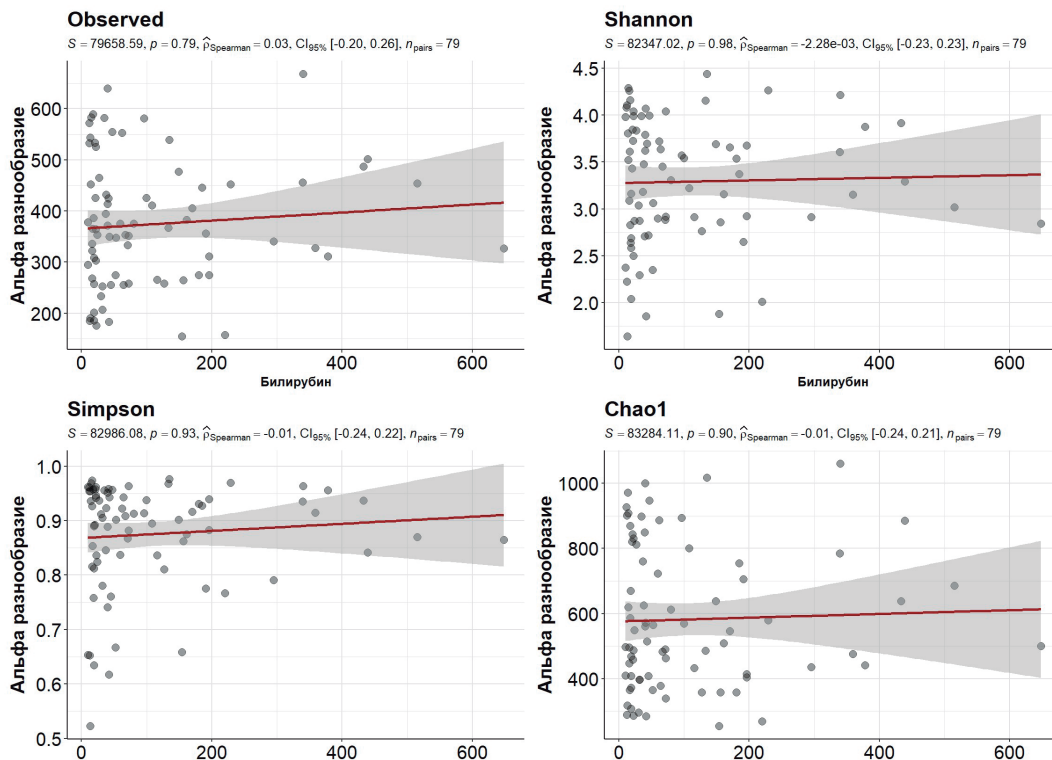


Рисунок 1. – Альфа разнообразие кишечной микробиоты у пациентов с циррозом печени в зависимости от уровня сывороточного билирубина

Figure 1. – Alpha diversity of the gut microbiota in patients with liver cirrhosis, depending on the levels of serum bilirubin

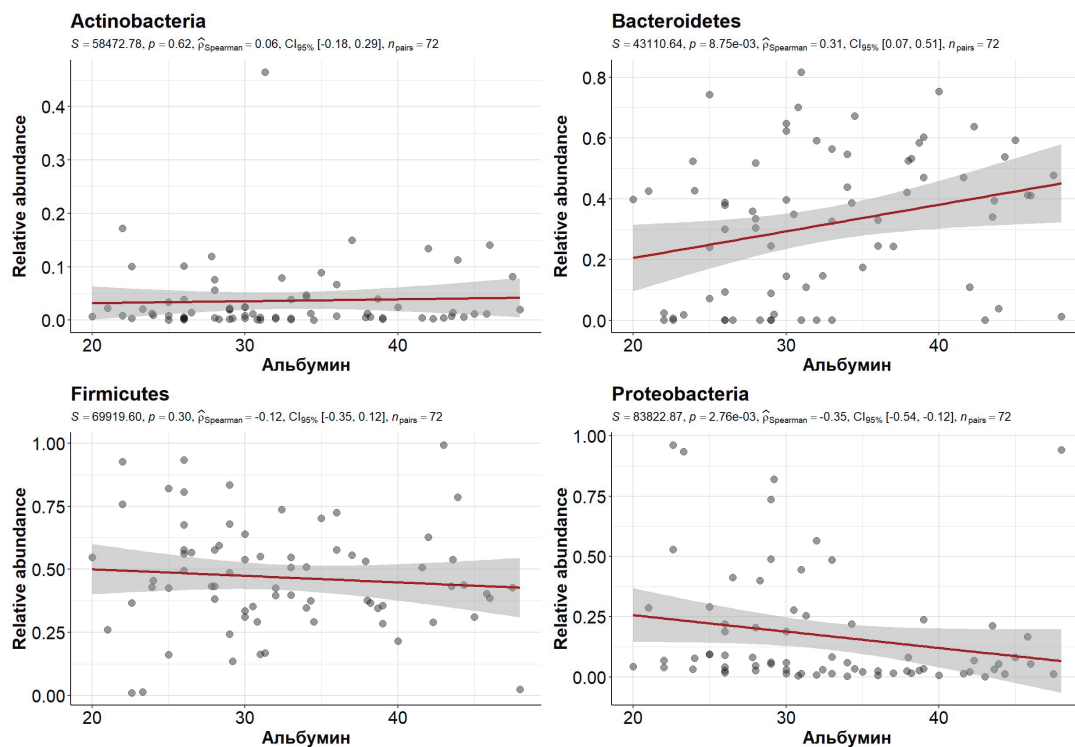


Рисунок 2. – Графики корреляции насыщенности микробиоты кишечника доминантными фило типами и уровня альбумина

Figure 2. – Correlation graphs of the abundance of the gut microbiota with dominant phylotypes and albumin levels

При увеличении насыщенности микробиоты кишечника бактериальными классами Bacteroidia и Clostridia наблюдается более высокий уровень альбумина, в то время как увеличение классов Bacilli и Gammaproteobacteria связано со снижением альбумина сыворотки крови.

Индексы альфа-разнообразия микробиоты кишечника (Observed, Shannon, Simpson, Chao1) не имеют значимых различий у пациентов с разным уровнем альбумина ($p > 0,05$).

Корреляция микробиоты кишечника и протромбина. Протромбин, также как альбумин и билирубин, отражает функциональный потен-

Таблица 2. – Таксоны микробиоты кишечника, взаимосвязанные с уровнем альбумина
Table 2. – Taxa of the gut microbiota related to the level of albumin

Филотип	cor	statistic	p
Bacteroidetes	0,31	43110,64	0,0088
Proteobacteria	-0,35	83822,87	0,0028
Candidatus Saccharibacteria	0,34	41017,90	0,0034
Coprothermobacterota	-0,28	79412,58	0,0186
Elusimicrobia	0,25	46594,21	0,0336
Ignavibacteriae	0,24	47442,48	0,0448
Thermotogae	0,36	39534,90	0,0016
Verrucomicrobia	0,28	45086,59	0,0194
Класс			
Bacilli	-0,300	80599,95	0,0116
Bacteroidia	0,320	42276,15	0,0061
Clostridia	0,240	47536,28	0,0462
Gammaproteobacteria	-0,280	79566,34	0,0175

циал печени и связан с прогнозом пациентов с ЦП.

На рисунке 3 продемонстрирована прямая связь протромбина с филотипом Bacteroidetes и обратная - с Proteobacteria ($p < 0,05$).

Кроме доминантных, установлены ассоциации протромбина с минорными филотипами микробиоты кишечника, такими как Synergistetes и Thermotogae, а также классами Bacilli, Gammaproteobacteria, Vicinamibacteria (обратная связь) и Bacteroidia, Clostridia, Negativicutes, Endomicrobia, Verrucomicrobiae (прямая связь, $p < 0,05$, табл. 3).

Таблица 3. – Таксоны микробиоты кишечника, взаимосвязанные с уровнем протромбина
Table 3. – Taxa of the gut microbiota related to the level of prothrombin

Филотип	cor	statistic	p
Bacteroidetes	0,290	49944,50	0,0117
Proteobacteria	-0,340	93907,38	0,0032
Synergistetes	-0,25	87885,33	0,0304
Thermotogae	0,40	42131,63	0,0004
Класс			
Bacilli	-0,2400	87376,62	0,0357
Bacteroidia	0,2900	49641,42	0,0105
Clostridia	0,2800	50311,60	0,0134
Gammaproteobacteria	-0,3500	94860,64	0,0021
Negativicutes	0,3100	48721,17	0,0074
Endomicrobia	0,25	52953,39	0,0328
Verrucomicrobiae	0,23	54135,65	0,0472
Vicinamibacteria	-0,31	91803,21	0,0076

Индексы альфа-разнообразия микробиоты кишечника (Observed, Shannon, Simpson, Chao1) не имеют значимых различий у пациентов с разным уровнем протромбина ($p > 0,05$).

Суммарные данные о корреляции некоторых таксонов микробиоты кишечника с лабораторными показателями у пациентов с циррозом печени представлены на рисунке 4.

Не вызывает сомнения вклад бактерий филотипа Proteobacteria в декомпенсацию пациентов с ЦП, так как и по опубликованным результатам

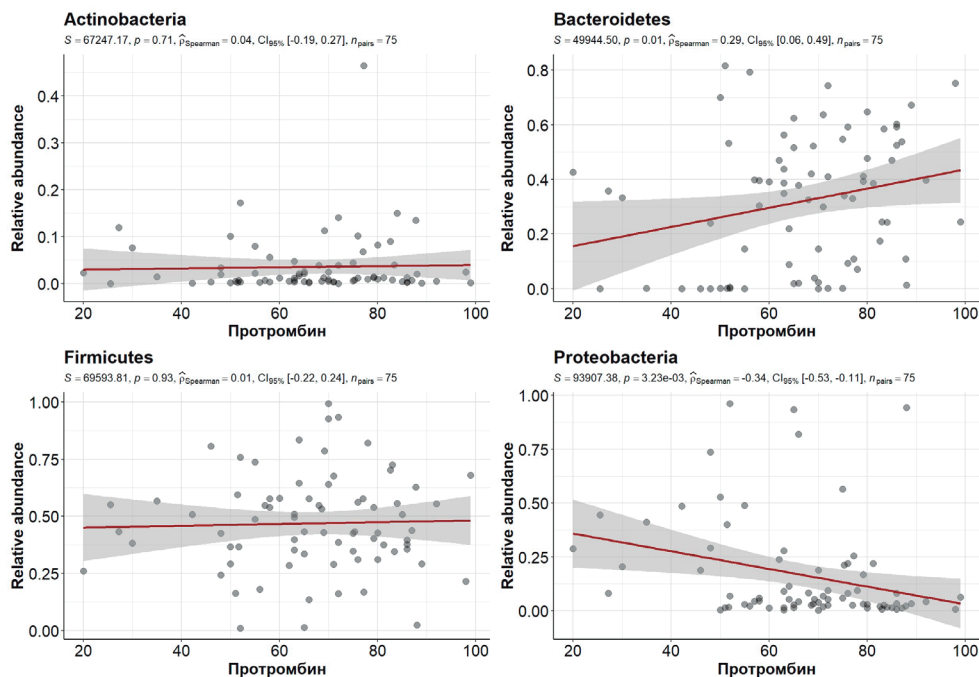


Рисунок 3. – Графики корреляции насыщенности микробиоты кишечника доминантными филотипами и уровня протромбина
Figure 3. – Correlation graphs of the abundance of the gut microbiota with dominant phylotypes and prothrombin levels

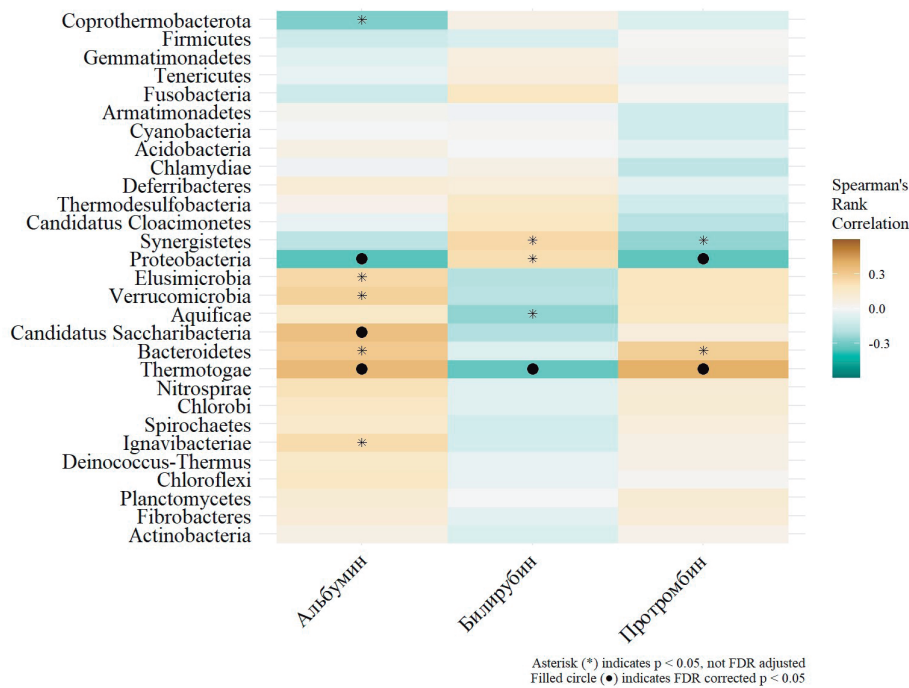


Рисунок 4. – Тепловая карта корреляции микробиоты кишечника и уровня сывороточного альбумина, билирубина, протромбина

Figure 4. – Heat map of the correlation of gut microbiota and serum albumin, bilirubin, and prothrombin levels

научных исследований отмечена роль данного таксона в синтезе эндотоксина (ЛПС), процессах бактериальной транслокации, развитии бактериальных инфекций, осложнений при циррозе [1, 7, 10-14], и по данным нашего исследования установлена корреляция его содержания в кишечнике с уровнями билирубина, альбумина, протромбина. Чем больше насыщенность фекальной микробиоты Proteobacteria, тем выше уровень билирубина и ниже уровни альбумина и протромбина. Содержание эндотоксина в крови пациентов с ЦП повышается при декомпенсации заболевания и имеет прямую взаимосвязь с содержанием одного из представителей филопита Proteobacteria – Enterobacteriaceae – в кишечной микробиоте [10]. Минорный таксон Synergistetes, аналогично Proteobacteria, связан с лабораторными показателями у пациентов с ЦП. Но не только при заболеваниях печени отмечена негативная роль этих бактерий. Например, в исследовании F. Zhao и соавт. определена взаимосвязь Synergistes с канцерогенным процессом при раке легкого, так как выявлена прямая корреляция заболевания с этим таксоном и метаболитом глицерофосфолипида [15].

К автохтонным таксонам можно отнести *Bacteroidetes*, *Elusimicrobia*, *Verrucomicrobia*, *Aquificae*, *Candidatus Saccharibacteria*,

Thermotogae, *Ignavibacteriae*. Достоверно известно, что бактерии филопита Bacteroidetes участвуют в синтезе КЦЖК, укреплении кишечного барьера и поддержании местного иммунитета [1, 3]. В исследованиях установлено, что насыщенность микробиоты кишечника Bacteroidaceae увеличена при компенсированном циррозе и снижена при декомпенсации заболевания [1]. Наиболее значимым представителем филопита Verrucomicrobia в микробиоте кишечника является *Akkermansia muciniphila*, которая считается полезной бактерией, укрепляющей кишечный барьер, подавляющей рост вредных бактерий и обладающей противовоспалительным действием [10]. Содержание филопитов Verrucomicrobia и Elusimicrobia больше у пациентов с хроническим гастритом, чем у пациентов с раком желудка, что доказывает их протективную роль в патогенезе не только заболеваний печени [16]. Следует отметить, что функции не всех микроорганизмов достаточно изучены, так как большинство из них относится к некультивируемым и стали известны с внедрением методов высокопроизводительного секвенирования.

Выводы

Декомпенсация печеночной функции, которая сопряжена с прогрессированием цирроза печени, снижением синтеза альбумина и протромбина, увеличением уровня сывороточного билирубина, коррелирует с микробным пейзажем кишечника. Установленные ассоциации насыщенности микробиоты кишечника такими филопитами, как Proteobacteria, Synergistetes, Bacteroidetes, Elusimicrobia, Verrucomicrobia, Aquificae, Candidatus Saccharibacteria, Thermotogae, Ignavibacteriae, с уровнем билирубина, альбумина и протромбина имеют прикладное значение, так как модуляция микробиоты кишечника – одно из перспективных направлений контроля течения цирроза печени.

References

- Maslennikov R, Ivashkin V, Efremova I, Alieva A, Kashuh E, Tsvetaeva E, Poluektova E, Shirokova E, Ivashkin K. Gut dysbiosis is associated with poorer long-term prognosis in cirrhosis. *World J Hepatol.* 2021;13(5):557-570. doi: 10.4254/wjh.v13.i5.557.
- Bajaj JS, Peña-Rodriguez M, La Reau A, Phillips W, Fuchs M, Davis BC, Sterling RK, Sikaroodi M, Fagan A, Shamsaddini A, Henseler Z, Ward T, Puri P, Lee H, Gillevet PM. Longitudinal transkingdom gut microbial approach towards decompensation in outpatients with cirrhosis. *Gut.* 2023;72(4):759-771. doi: 10.1136/gutjnl-2022-328403.
- Trebicka J, Macnaughtan J, Schnabl B, Shawcross DL, Bajaj JS. The microbiota in cirrhosis and its role in hepatic decompensation. *J Hepatol.* 2021;75 Suppl 1(Suppl 1):S67-S81. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.013.
- Solé C, Guilly S, Da Silva K, Llopis M, Le-Chatelier E, Huelin P, Carol M, Moreira R, Fabrellas N, De Prada G, Napoleone L, Graupera I, Pose E, Juanola A, Borruel N, Berland M, Toapanta D, Casellas F, Guarner F, Doré J, Solà E, Ehrlich SD, Ginès P. Alterations in gut microbiome in cirrhosis as assessed by quantitative metagenomics: relationship with acute-on-chronic liver failure and prognosis. *Gastroenterology.* 2021;160(1):206-218.e13. doi: 10.1053/j.gastro.2020.08.054.
- Yamamoto K, Honda T, Inukai Y, Yokoyama S, Ito T, Imai N, Ishizu Y, Nakamura M, Kawashima H. Identification of the microbiome associated with prognosis in patients with chronic liver disease. *Microorganisms.* 2024;12(3):610. doi: 10.3390/microorganisms12030610.
- Arab JP, Martin-Mateos RM, Shah VH. Gut-liver axis, cirrhosis and portal hypertension: the chicken and the egg. *Hepatol Int.* 2018;12(Suppl 1):24-33. doi: 10.1007/s12072-017-9798-x.
- Malaeva EG, Voropaev EV, Stoma IO. Biodiversity of gut microbiota and urobiota in liver cirrhosis [Biodiversity of gut microbiota and urobiota in liver cirrhosis]. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya* [Clinical infectology and parasitology]. 2022;11(4):295-306. doi: 10.34883/PI.2022.11.4.023. edn: VDXOLZ. (Russian).
- Albhaisi SAM, Bajaj JS, Sanyal AJ. Role of gut microbiota in liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2020;318(1):G84-G98. doi: 10.1152/ajpgi.00118.2019.
- You JJ, Qiu J, Li GN, Peng XM, Ma Y, Zhou CC, Fang SW, Huang RW, Xiao ZH. The relationship between gut microbiota and neonatal pathologic jaundice: A pilot case-control study. *Front Microbiol.* 2023;14:1122172. doi: 10.3389/fmicb.2023.1122172.
- Maslennikov R, Poluektova E, Zolnikova O, Sedova A, Kurbatova A, Shulpekova Y, Dzhakhaya N, Kardasheva S, Nadinskaia M, Bueverova E, Nechaev V, Karchevskaya A, Ivashkin V. Gut Microbiota and Bacterial Translocation in the Pathogenesis of Liver Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(22):16502. doi: 10.3390/ijms242216502.
- Wu Z, Zhou H, Liu D, Deng F. Alterations in the gut microbiota and the efficacy of adjuvant probiotic therapy in liver cirrhosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1218552. doi: 10.3389/fcimb.2023.1218552.
- Tilg H, Adolph TE, Trauner M. Gut-liver axis: Pathophysiological concepts and clinical implications. *Cell Metab.* 2022;34(11):1700-1718. doi: 10.1016/j.cmet.2022.09.017.
- Smith ML, Wade JB, Wolstenholme J, Bajaj JS. Gut microbiome-brain-cirrhosis axis. *Hepatology.* 2024;80(2):465-485. doi: 10.1097/HEP.0000000000000344.
- Sharma SP, Gupta H, Kwon GH, Lee SY, Song SH, Kim JS, Park JH, Kim MJ, Yang DH, Park H, Won SM, Jeong JJ, Oh KK, Eom JA, Lee KJ, Yoon SJ, Ham YL, Baik GH, Kim DJ, Suk KT. Gut microbiome and metabolome signatures in liver cirrhosis-related complications. *Clin Mol Hepatol.* 2024;30(4):845-862. doi: 10.3350/cmh.2024.0349.
- Zhao F, An R, Wang L, Shan J, Wang X. Specific gut microbiome and serum metabolome changes in lung cancer patients. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:725284. doi: 10.3389/fcimb.2021.725284.
- Wang Z, Gao X, Zeng R, Wu Q, Sun H, Wu W, Zhang X, Sun G, Yan B, Wu L, Ren R, Guo M, Peng L, Yang Y. Changes of the gastric mucosal microbiome associated with histological stages of gastric carcinogenesis. *Front Microbiol.* 2020;11:997. doi: 10.3389/fmicb.2020.00997.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках проекта «Изучить особенности микробиоты различных биотопов организма человека в норме и при патологических состояниях, оценить ее значение в развитии связанных с ними заболеваний» государственной программы научных исследований «Трансляционная медицина», подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки» (№ госрегистрации 20220463 от 07.04.2022).

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено этическим комитетом Гомельского государственного медицинского университета.

Сведения об авторах:

Малаева Екатерина Геннадьевна, канд. мед. наук, доц., УО «Гомельский государственный медицинский университет», e-mail: dr-malaeva@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1051-0787

Стома Игорь Олегович, д-р мед. наук, проф., УО «Гомельский государственный медицинский университет», e-mail: rector@gsmu.by, ORCID: 0000-0003-0483-7329

Воропаев Евгений Викторович, канд. мед. наук, доц., УО «Гомельский государственный медицинский университет», e-mail: voropaev.evgenii@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9435-6109

Осипкина Ольга Викторовна, УО «Гомельский государственный медицинский университет», e-mail: olga.osipkina@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1931-4224

Ковалев Алексей Алексеевич, УО «Гомельский государственный медицинский университет», e-mail: kovalev.data.analysis.gsmu@yandex.by, ORCID: 0000-0001-9148-487X

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was carried out within the framework of the project "To study the characteristics of the microbiota of various biotopes of the human body in normal and pathological conditions, to assess its significance in the development of associated diseases" of the state scientific research program "Translational Medicine", subprogram 4.2 "Fundamental aspects of medical science" (state registration number 20220463 dated 04/07/2022).

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Ethics Committee of Gomel State Medical University.

Information about authors:

Malaeva Ekaterina G., PhD (Medicine), Associate Professor, Gomel State Medical University, e-mail: dr-malaeva@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1051-0787

Stoma Igor O., PhD, MD (Medicine), Professor, Gomel State Medical University, e-mail: rector@gsmu.by, ORCID: 0000-0003-0483-7329

Voropaev Evgeny V., PhD (Medicine), Associate Professor, Gomel State Medical University, e-mail: voropaev.evgenii@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9435-6109

Osipkina Olga V., Gomel State Medical University, e-mail: olga.osipkina@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1931-4224

Kovalev Alexey A., Gomel State Medical University, kovalev.data.analysis.gsmu@yandex.by, ORCID: 0000-0001-9148-487X

Поступила: 29.08.2024

Принята к печати: 10.10.2024

Received: 29.08.2024

Accepted: 10.10.2024