https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.1.038
УДК [575.22:578.891]:[579.61:616.34]

Стома И.О., Цейко З.А. ✉, Воропаев Е.В., Ковалев А.А., Осипкина О.В., Демчило А.П., Зятьков А.А., Шафорост А.С.
Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Генотип вируса гепатита С как фактор, определяющий состав кишечной микробиоты: сравнительный метагеномный анализ

Конфликт интересов: не заявлен.
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., Демчило А.П., Осипкина О.В. – общее редактирование; Ковалев А.А. – статистическая обработка результатов исследования; Зятьков А.А., Шафорост А.С. – проведение лабораторного этапа исследования; все авторы – окончательное одобрение рукописи.

Подана: 29.10.2025
Принята: 09.02.2026
Контакты: tzeiko.zinaida@yandex.by

Резюме

Цель. Оценить влияние генотипа HCV на видовое разнообразие и таксономический состав кишечной микробиоты у пациентов с хронической гепатит С-вирусной инфекцией.
Материалы и методы. Проведено одноцентровое поперечное клиническое исследование, в которое включены 119 пациентов с хронической гепатит С-вирусной инфекцией. В рамках исследования определен состав микробного разнообразия кишечника методом метагеномного секвенирования 16S рРНК. Высокопроизводительное секвенирование осуществлялось с помощью генетического анализатора MiSeq (Illumina, США) с использованием протокола, основанного на анализе вариабельных регионов гена 16S рРНК. Данные анализировали с применением Kraken2. Уровень значимости принят равным 0,05.
Результаты. Описаны особенности кишечной микробиоты у пациентов с хронической гепатит С-вирусной инфекцией в зависимости от генотипа вируса. У пациентов с 1-м генотипом HCV отмечено увеличение численности Helicobacter (padj=0,003), Providencia (padj=0,013) и Paraclostridium (padj=0,013), а также Terribacillus (padj<0,001) и Aminomonas (padj=0,006). У пациентов, инфицированных 3-м генотипом вируса, – Latilactobacillus (padj=0,008), Bombilactobacillus (padj=0,003) и Fructilactobacillus (padj=0,008), а также Thermoanaerobacterium (padj=0,037), Defluviitalea (padj=0,021) и Pelolinea (padj=0,013).
Заключение. Установлено, что генотип HCV является фактором, влияющим на состав микробиоты кишечника. Показано, что у пациентов, инфицированных вирусом 1-го генотипа, формируется провоспалительный микробный профиль с увеличением численности патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, а также признаками нестабильности кишечной микробиоты. У пациентов с 3-м генотипом HCV отмечено увеличение распространенности пробиотических и метаболически активных

таксонов, что свидетельствует о более благоприятном и сбалансированном составе кишечной микробиоты.
Ключевые слова: хронический гепатит С, кишечная микробиота, генотип HCV, микробиом, метагеномное секвенирование

Stoma I., Tseiko Z. ✉, Voropaev E., Kovalev A., Osipkina O., Demchilo A., Ziatskov A., Shaforost A.
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Hepatitis C Virus Genotype as a Factor Determining the Composition of Gut Microbiota: a Comparative Metagenomic Analysis

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: Stoma I. – study concept and design, checking critical intellectual content, editing the manuscript; Tseiko Z. – study concept and design, review of publications on the topic of the article, collection of material, analysis and statistical processing of results, preparation of the manuscript; Voropaev E., Demchilo A., Osipkina O. – general editing; Kovalev A. – statistical processing; Ziatskov A., Shaforost A. – conducting the laboratory stage of the study; all authors – final approval of the manuscript.

Submitted: 29.10.2025
Accepted: 09.02.2026
Contacts: tzeiko.zinaida@yandex.by

Abstract

Purpose. To assess the impact of HCV genotype on the species diversity and taxonomic composition of the gut microbiota in patients with chronic hepatitis C viral infection.
Materials and methods. A single-center, cross-sectional clinical study was conducted, including 119 patients with chronic hepatitis C viral infection. The study determined the composition of gut microbial diversity using metagenomic sequencing of 16S rRNA. High-throughput sequencing was performed using the MiSeq genetic analyzer (Illumina, USA) using a protocol based on the analysis of variable regions of the 16S rRNA gene. Data were analyzed using Kraken2. The significance level was set at 0.05.
Results. The gut microbiota features in patients with chronic hepatitis C viral infection depending on the viral genotype are described. In patients with HCV genotype 1, an increase in the number of Helicobacter (padj=0,003), Providencia (padj=0,013) and Paraclostridium (padj=0,013), as well as Terribacillus (padj<0,001) and Aminomonas (padj=0,006) was noted. In patients infected with genotype 3 of the virus, Latilactobacillus (padj=0,008), Bombilactobacillus (padj=0,003) and Fructilactobacillus (padj=0,008), as well as Thermoanaerobacterium (padj=0,037), Defluviitalea (padj=0,021), Pelolinea (padj=0,013).
Conclusion. HCV genotype has been shown to influence the composition of the gut microbiota. Patients infected with genotype 1 have been shown to develop a proinflammatory microbial profile with an increased abundance of pathogenic and opportunistic microorganisms, as well as signs of gut microbiota instability. Patients with HCV genotype 3 have been shown to have an increased prevalence of probiotic taxa and

metabolically active taxa, indicating a more favorable and balanced intestinal microbiota composition.
Keywords: chronic hepatitis C, gut microbiota, HCV genotype, microbiome, metagenomic sequencing

■ ВВЕДЕНИЕ

Хроническая гепатит С-вирусная инфекция (ХГС) по-прежнему является одной из наиболее значимых проблем мирового здравоохранения [1]. Вирус гепатита С является высокоизменчивым и представлен множеством генотипов и подтипов, которые различаются по распространенности, патогенному воздействию на печень и ответу на противовирусную терапию [2].

В последние годы все большее внимание исследователей направлено на изучение кишечной микробиоты при различных поражениях печени. Данный факт объясняется наличием связи между печенью и кишечником и его микробиотой, известной как «ось кишечник – печень». Микробное сообщество кишечника выполняет ряд важных функций в организме, и нарушение его баланса приводит к серьезным последствиям. У пациентов с хроническими поражениями печени увеличивается проницаемость стенки кишечника, что приводит к микробной транслокации в портальный кровоток. Поэтому изучение особенностей микробиоты кишечника столь актуально для пациентов с ХГС [3].

Проводимые исследования демонстрируют, что у пациентов с хроническими поражениями печени наблюдаются значительные изменения в профиле микробиоты кишечника. В основном исследователи отмечают уменьшение разнообразия микробиоты кишечника с уменьшением числа симбионтов и увеличением количества условно-патогенных микроорганизмов [4]. Однако пациенты с ХГС остаются вне зоны интереса исследователей и чаще рассматриваются как единая группа без акцента на один из ключевых факторов – генотип вируса HCV. Учитывая, что разные генотипы вируса влияют на вариабельность клинических исходов, можно предположить, что они способны воздействовать и на состав кишечной микробиоты, обуславливая формирование уникального микробного профиля.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние генотипа HCV на видовое разнообразие и таксономический состав кишечной микробиоты у пациентов с хронической гепатит С-вирусной инфекцией.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое поперечное клиническое исследование на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» и учреждения «Гомельская областная инфекционная клиническая больница». Работа выполнена с соблюдением этических норм и правил проведения медицинских исследований. Получено разрешение этического комитета учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» (протокол № 5 от 19.09.2024).

В исследование включены 119 пациентов с хронической гепатит С-вирусной инфекцией, из которых у 36 человек (30,3%) установлен диагноз цирроза печени HCV-этиологии. 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. 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, коинфекцией 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. С учетом того, что все описываемые переменные не подчинялись нормальному распределению, для последующей обработки данных применяли 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 до +5 °С. Полученные пробы замораживались и хранились в морозильной камере при температуре –80 °С до использования.

Секвенирование проводилось с помощью секвенатора MiSeq (Illumina, США) с применением 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 обработке 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 производилась в среде программирования R (version 4.3.1), программе 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, модели ALDEx2 (ANOVA-Like Differential Expression tool for high throughput sequencing data), модели ZicoSeq (A linear Model-based Permutation Test for Differential Abundance Analysis of Microbiome Data and Other Omics Data), модели MaAsLin2 (Microbiome Multivariable Association with Linear Models), модели LinDA (linear models for differential abundance analysis of microbiome compositional data), модели ANCOM-BC (Analysis of Compositions of Microbiomes with Bias Correction) композиционного анализа состава микробиома с коррекцией смещения. Коррекция вероятности ошибки первого рода в многомерной модели осуществлялась методом Бенжамина – Хогберга. Исходя из современных статистических эталонов, в соответствии с коррекцией ошибки первого рода принят уровень значимости padj (p.FDR) <0,15. Ввиду известных расхождений в результатах данных статистических методов, обусловленных различиями в их математических подходах к коррекции композиционности и разреженности данных, был использован строгий подход к интерпретации. Основой для последующих выводов считались таксоны, значимо различающиеся по данным метода ANCOM-BC, который считается наиболее строгим и надежным. Для выявления дополнительных, потенциально значимых ассоциаций мы также учитывали таксоны, которые были последовательно идентифицированы как минимум двумя другими из использованных методов (DESeq2, ALDEx2, ZicoSeq, MaAsLin2, LinDA), даже если они не достигли значимости по ANCOM-BC.

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 PCoA 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.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

С целью выявления особенностей в составе кишечной микробиоты пациентов с ХГС в зависимости от генотипа HCV исследуемые пациенты были разделены на 2 группы сравнения. Исследуемые группы формировались с учетом регионарной эпидемиологии: в выборку включены пациенты, проживающие на территории Гомельской области, с генотипами HCV 1 и 3 [5] в количестве 56 человек (47,1%) (далее – группа 0) и 63 человека (52,9%) (далее – группа 1) соответственно. Характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1.

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

На уровне типа представители таксонов Firmicutes (Bacillota) и Bacteroidetes (Bacteroidota) доминировали в обеих исследуемых группах (рис. 1), реже встречались представители Actinobacteria (Actynomycetota) и Proteobacteria (Pseudomonadota).

Таблица 1
Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1
Characteristics of the patients included in the study

Критерий		Показатели		p*
		Группа 0 (n=56)	Группа 1 (n=63)	
Общая характеристика				
Возраст		51,0 (42,0; 56,0)	47,0 (39,50; 52,0)	0,151
Мужчины/женщины		33 (58,9%) / 23 (41,1%)	40 (63,5%) / 23 (36,5%)	0,034
Лабораторные показатели				
Степень фиброза METAVIR	0	18 (32,1%)	20 (31,7%)	
	1	8 (14,3%)	8 (12,7%)	
	2	9 (16,1%)	9 (14,3%)	
	3	2 (3,6%)	9 (14,3%)	
	4	19 (33,9%)	17 (27,0%)	
Вирусная нагрузка, МЕ/мл	<800 000	31 (55,4%)	37 (58,7%)	0,182
	>800 000	25 (44,6%)	26 (41,3%)	
Лейкоциты (1×10^9/л)		6,49 (4,89; 7,64)	6,86 (5,32; 7,98)	0,143
Эритроциты (1×10^{12}/л)		4,72 (4,42; 5,14)	4,89 (4,46; 5,33)	0,362
Гемоглобин (г/л)		150,0 (136,50; 160,50)	151,0 (137,25; 161,75)	0,753
Тромбоциты (1×10^9/л)		179,0 (140,0; 233,0)	196,50 (153,50; 243,25)	0,295
СОЭ (мм/ч)		11,0 (7,0; 19,50)	10,50 (6,0; 28,50)	0,499
Общий белок (г/л)		76,65 (72,40; 78,80)	76,30 (73,60; 79,50)	0,790
Альбумин (г/л)		42,50 (40,73; 44,65)	43,70 (41,73; 45,08)	0,128
Мочевина (ммоль/л)		4,36 (3,60; 5,23)	4,10 (3,40; 4,70)	0,079
Креатинин (мкмоль/л)		80,10 (66,55; 91,15)	82,50 (73,70; 86,50)	0,735
Общий билирубин (мкмоль/л)		15,05 (10,65; 21,73)	14,40 (9,55; 19,45)	0,341
Аланинаминотрансфераза (МЕ/л)		69,50 (34,55; 126,23)	92,80 (44,25; 165,55)	0,068
Аспартатаминотрансфераза (МЕ/л)		62,30 (37,90; 91,68)	78,40 (45,50; 111,80)	0,186
Щелочная фосфатаза (МЕ/л)		79,0 (63,50; 95,65)	75,0 (60,98; 98,98)	0,766
Гамма-глутамилтрансфераза (МЕ/л)		70,20 (29,30; 128,10)	61,20 (34,65; 102,90)	0,096
Протромбиновый индекс		0,96 (0,85; 1,06)	0,97 (0,85; 1,08)	0,727
Международное нормализованное отношение		1,11 (1,03; 1,22)	1,13 (1,02; 1,28)	0,894

При проведении дифференциального анализа (методами DESeq2, LinDA, ALDEx2) выявлены значимые различия в представленности таксона Verrucomicrobiota (рис. 2).

На уровне класса у пациентов с HCV1 и HCV3 отмечено преобладание Clostridia, медиана представленности в группах – 64,12 (46,17; 76,94) и 65,83 (47,88; 82,35) соответственно. Также значительно представлены такие таксоны, как Bacteroidia (медиана в группе 0 – 10,07 (4,77; 21,07), в группе 1 – 9,1 (2,45; 24,65)), Negativicutes (медиана в группе 0 – 2,57 (1,45; 4,82), в группе 1 – 2,96 (1,19; 7,31)) и Bacilli (медиана в группе 0 – 2,56 (0,82; 7,81), в группе 1 – 1,9 (0,95; 5,0)) (рис. 3). Методом ANCOM-BC выявлены значимые различия в представленности Synergistia (padj=0,061) и Sphingobacteriia (padj=0,061). Оба таксона обильнее представлены у пациентов группы 1. Другими статистическими методами (DESeq2, ALDEx2, LinDA) подтверждена более широкая представленность Verrucomicrobiia у пациентов группы 0.

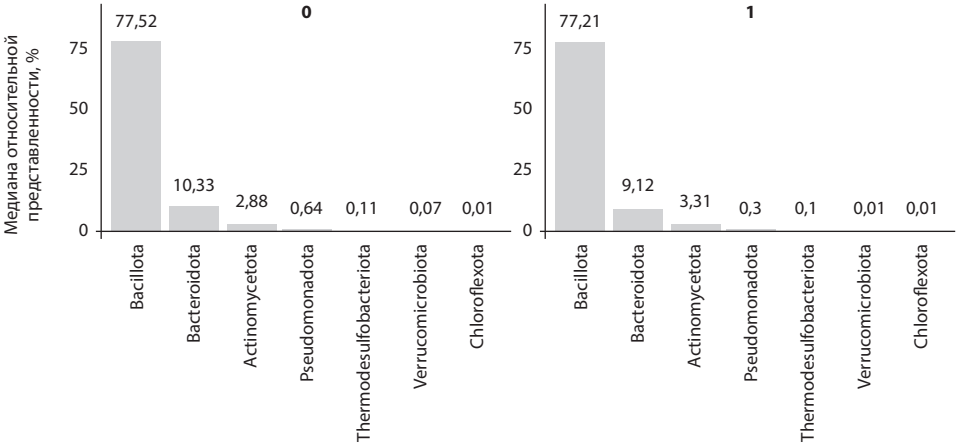


Рис. 1. Диаграмма медианных значений относительной представленности таксонов в группах на уровне типа

Примечание: 0 – пациенты с HCV1; 1 – пациенты с HCV3. Приведены таксоны, медиана относительной представленности которых в группах больше 0,005%.

Fig. 1. Diagram of median values of relative representation of taxa in groups at the phylum level

Описательные статистики наиболее представленных таксонов на уровне порядка отражены в табл. 2. В 2 группах наиболее распространенными являлись представители таксонов Lachnospirales, Eubacteriales, Bacteroidales и Lactobacillales.

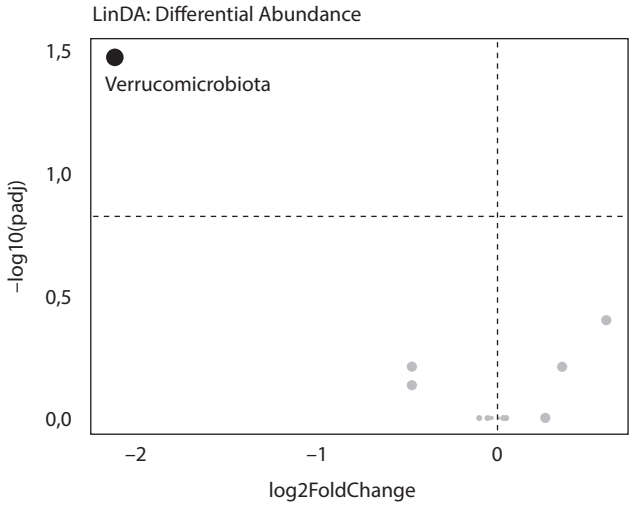


Рис. 2. Анализ дифференциальной представленности таксонов на уровне типа. Метод LinDA

Примечание: 0 – пациенты с HCV1; 1 – пациенты с HCV3.

Fig. 2. Analysis of differential representation of taxa at the phylum level. LinDA method

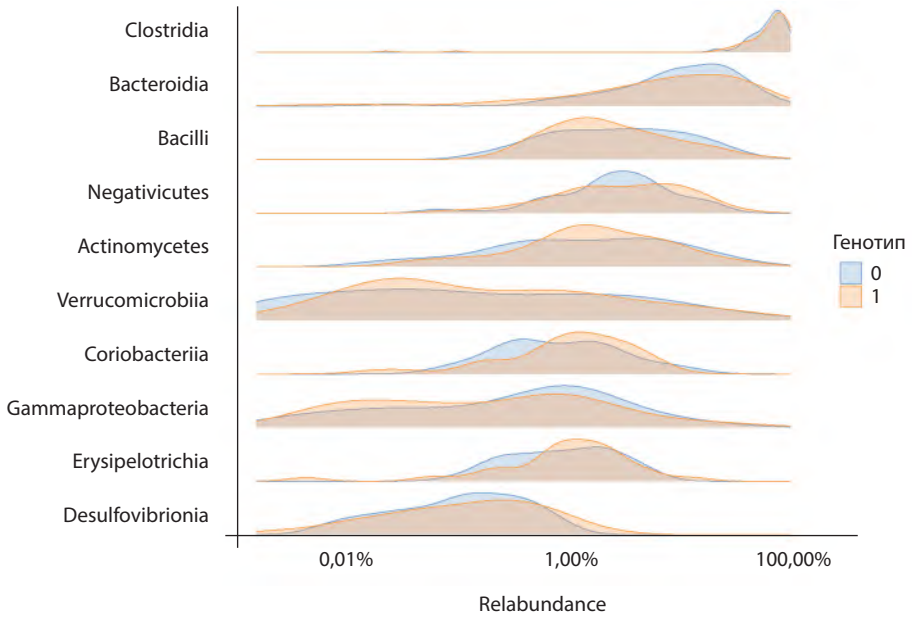


Рис. 3. Графики ядерной плотности распределения таксонов в группах на уровне класса

Примечание: 0 – пациенты с HCV1; 1 – пациенты с HCV3.

Fig. 3. Kernel density plots of taxa distribution in groups at the class level

На уровне порядка выявлены значимые различия в представленности 20 таксонов методом ANCOM-BC (рис. 4).

Представленность таксонов в группах на уровне семейства отражена на рис. 5. Наиболее распространенными на данном таксономическом уровне являлись представители семейства Lachnospiraceae, Oscillospiraceae, Prevotellaceae, Bacteroidaceae и Clostridiaceae.

Таблица 2
Описательные статистики таксонов на уровне класса (результаты представлены в процентах)
Table 2
Descriptive statistics of taxa at the class level (results are presented as percentages)

Класс	Группа 0 (n=56)	Группа 1 (n=63)
Lachnospirales	30,76 (20,05; 42,25)	30,52 (18,43; 45,54)
Eubacteriales	26,41 (19,53; 36,62)	26,11 (15,88; 40,41)
Bacteroidales	10,09 (4,77; 21,07)	9,1 (2,45; 24,65)
Lactobacillales	1,99 (0,71; 5,8)	1,42 (0,8; 2,9)
Veillonellales	1,18 (0,14; 3,42)	1,07 (0,27; 3,7)
Bifidobacteriales	1,02 (0,12; 4,54)	0,92 (0,35; 5,25)
Erysipelotrichales	0,81 (0,32; 2,0)	1,11 (0,58; 2,13)
Coriobacteriales	0,55 (0,22; 1,44)	1,0 (0,33; 2,08)

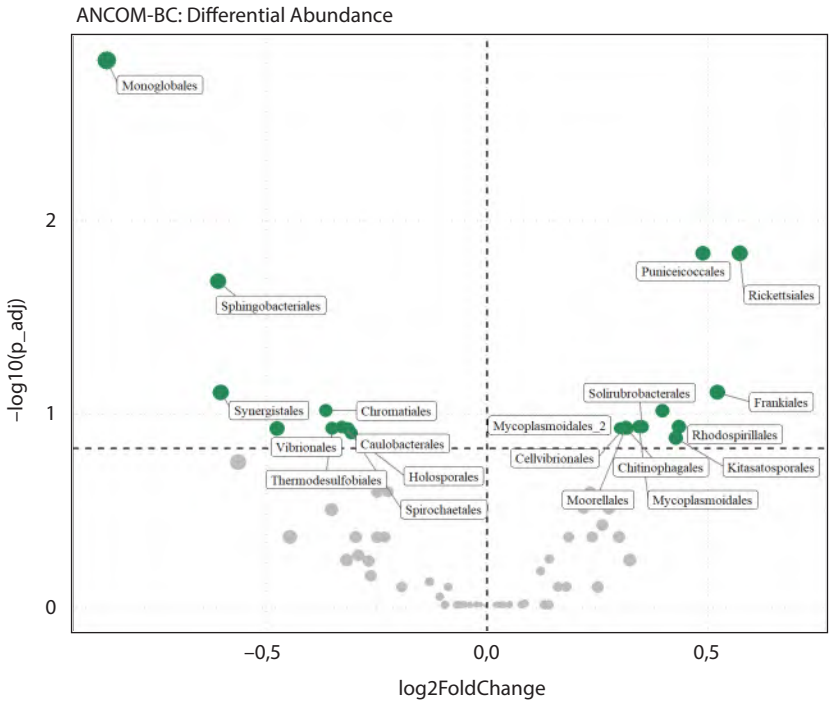
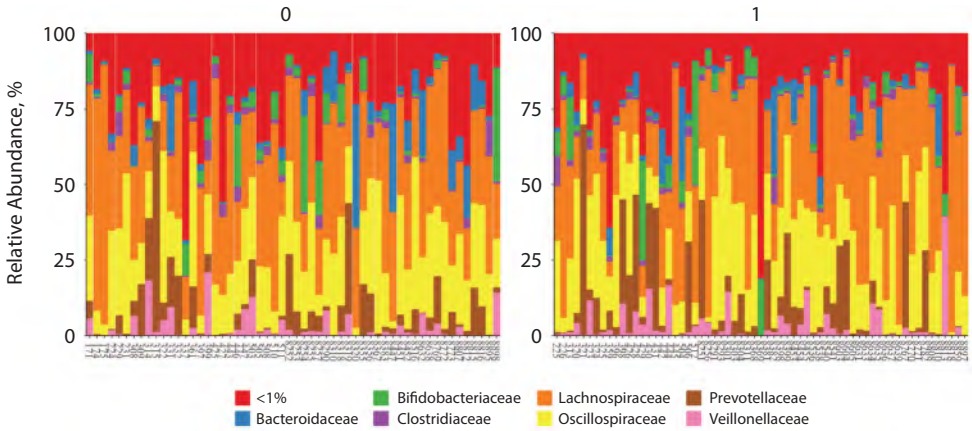


Рис. 4. Анализ дифференциальной представленности таксонов. Метод ANCOM-BC

Примечание: 0 – пациенты с HCV1; 1 – пациенты с HCV3.

Fig. 4. Analysis of differential taxa representation. ANCOM-BC method



В группу <1% определены таксоны, медиана относительной представленности которых меньше 1%

Рис. 5. График относительной представленности таксонов на уровне семейства

Примечание: 0 – пациенты с HCV1; 1 – пациенты с HCV3.

Fig. 5. Graph of relative representation of taxa at the family level

Таблица 3
Результаты модели ANCOM-BC (приведены таксоны, для которых padj<0,15)
Table 3
Results of the ANCOM-BC model (taxa for which padj<0,15 are shown)

Таксон	log2FoldChang	p_val	p_adj
Monoglobaceae	–0,8193	0,0000	0,0044
Cytophagaceae	0,6042	0,0001	0,0054
Thermoactinomycetaceae	–0,6174	0,0001	0,0054
Acetobacteraceae	0,5344	0,0005	0,0134
Defluviitaleaceae	0,7278	0,0004	0,0134
Brevibacteriaceae	0,4963	0,0007	0,0151
Helicobacteraceae	–0,4329	0,0021	0,0358
Frankiaceae	0,6114	0,0020	0,0358
Sphingobacteriaceae	–0,5672	0,0025	0,0380
Dethiosulfovibrionaceae	–0,4870	0,0031	0,0382
Azospirillaceae	0,4088	0,0031	0,0382
Alicyclobacillaceae	0,4882	0,0035	0,0397

При дифференциальном анализе между исследуемыми группами выявлены значимые различия в представленности 12 таксонов (метод ANCOM-BC) (табл. 3). Так, в большей представленности у пациентов с HCV1 отмечены Monoglobaceae, Thermoactinomycetaceae, Helicobacteraceae, Sphingobacteriaceae, Dethiosulfovibrionaceae, а у пациентов с HCV3 – Cytophagaceae, Acetobacteraceae, Defluviitaleaceae, Brevibacteriaceae, Frankiaceae, Azospirillaceae, Alicyclobacillaceae.

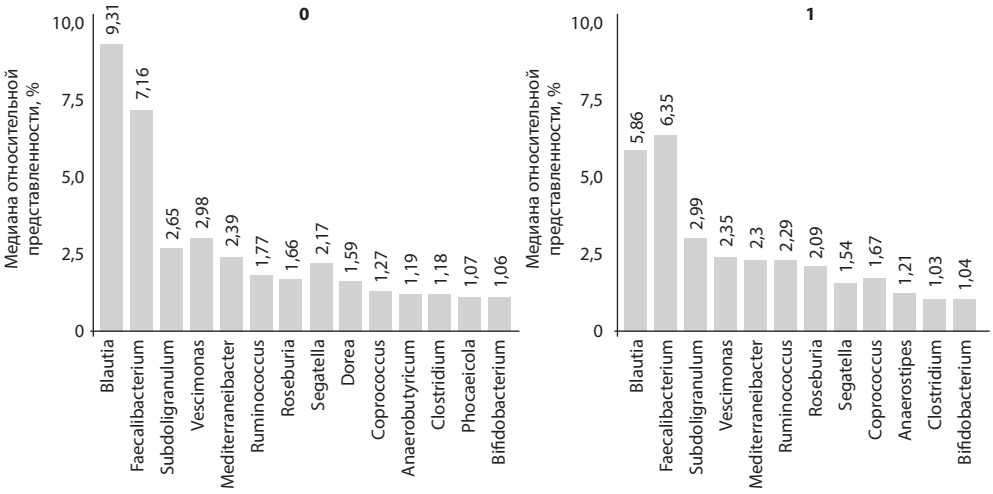


Рис. 6. Диаграмма медианных значений относительной представленности таксонов в группах

Примечание: 0 – пациенты с HCV1; 1 – пациенты с HCV3. Приведены таксоны, медиана относительной представленности которых в группах больше 1,0%.

Fig. 6. Diagram of median values of relative representation of taxa in groups

Таксономическое разнообразие на уровне рода представлено на рис. 6, из которого видно, что наибольшая представленность в группах отмечена у Blautia, Faecalibacterium, Subdoligranulum, Vescimonas, Mediterraneibacter, Ruminococcus, Roseburia и др.

Наибольший интерес вызывает дифференциальный анализ (метод ANCOM-BC), выявляющий различия в представленности таксонов в группах (рис. 7). Так, у пациентов с 1-м генотипом отмечено преобладание таких таксонов, как Terribacillus, Coprobacter, Helicobacter, Monoglobus, Candidatus Phytoplasma, Aminomonas, Oleidesulfovibrio, Amygdalobacter, Providencia, Paraclostridium и Nitratidesulfovibrio, а у пациентов с HCV3 – таких как Cruoricaptor, Bombilactobacillus, Alicyclobacillus, Fructilactobacillus, Rhodococcus, Brevibacterium, Latilactobacillus, Symbiobacterium, Pelolinea, Defluviitalea, Thermoanaerobacterium и Frankia.

Описательные статистики α-разнообразия представлены в табл. 4. 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=0,774).

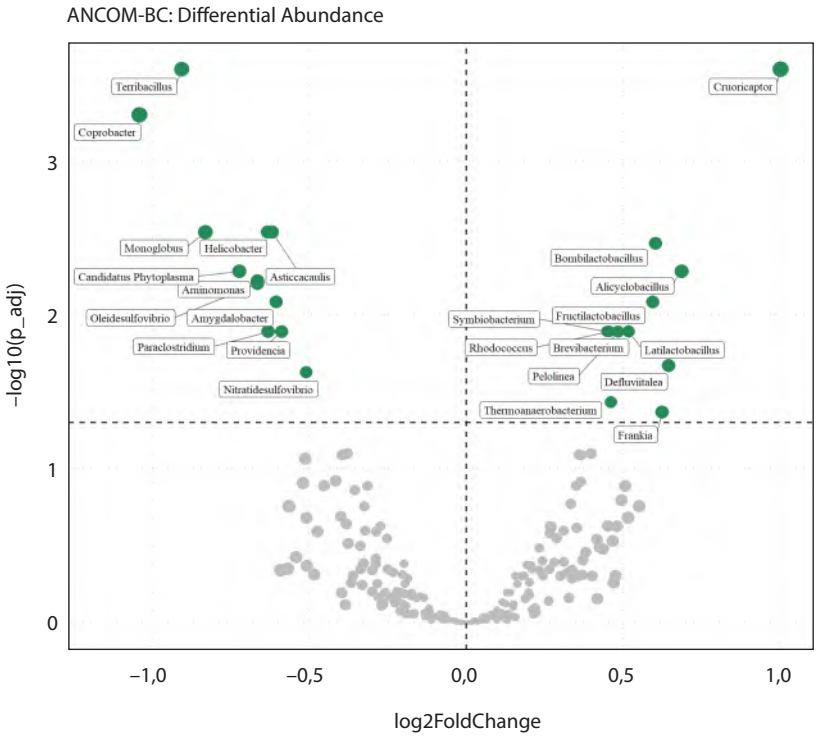


Рис. 7. Анализ дифференциальной представленности таксонов. Метод ANCOM-BC
Fig. 7. Analysis of differential taxa representation. ANCOM-BC method

Таблица 4
Описательные статистики α-разнообразия
Table 4
Descriptive statistics of α-diversity

Индексы	Группа 0 (n=56)	Группа 1 (n=63)
Индекс Шеннона		
Me (Q1; Q3)	154,0 (137,75; 201,00)	154,00 (135,50; 224,50)
p	0,481	
Индекс Симпсона		
Me (Q1; Q3)	0,94 (0,93; 0,96)	0,94 (0,91; 0,96)
p	0,102	
Индекс Chao1		
Me (Q1; Q3)	235,77 (199,68; 341,99)	220,67 (187,38; 372;36)
p	0,471	

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Кишечная микробиота описана при таких состояниях, как неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольная болезнь печени [6, 7]. В данных работах показано уменьшение численности бутират-продуцентов (Lachnospiraceae, Ruminococcaceae) и увеличение численности грамотрицательных бактерий, являющихся продуцентами ЛПС. Однако пациенты с ХГС остаются малоизученной группой, и данные о том, влияет ли генотип вируса на формирование микробного профиля кишечника, в настоящее время отсутствуют.

В ходе исследования изучен состав кишечной микробиоты 119 пациентов с ХГС, инфицированных 1-м и 3-м генотипами HCV. В результате проведенного анализа установлено формирование 2 различных микробных профилей, ассоциированных с генотипом вируса.

В группе пациентов с 1-м генотипом HCV отмечено формирование провоспалительной среды с нарушениями баланса микробного состава кишечника и значительным увеличением численности классических и потенциальных патогенов. Так, Helicobacter (padj=0,003) является классическим патогеном и обладает провоспалительным потенциалом [8]. Увеличение таксонов Providencia (padj=0,013) и Paraclostridium (padj=0,013) указывает на снижение колонизационной резистентности кишечника. Coprobacter (padj<0,001) и Monoglobus (padj=0,003) являются менее изученными таксонами, но их появление также ассоциировано с дисбиозом [9]. Стабильное увеличение необычных таксонов, таких как Terribacillus (padj<0,001) и Aminomonas (padj=0,006), указывает на признаки нестабильного микробного состава, когда нарушены механизмы контроля и даже «случайные» микроорганизмы, обычно подавляемые, способны выживать.

У пациентов с 3-м генотипом вируса отмечено значительное увеличение родов пробиотических и молочнокислых бактерий, таких как Latilactobacillus (padj=0,008), Bombilactobacillus (padj=0,003) и Fructilactobacillus (padj=0,008). Продуцируя лактат, они оказывают противовоспалительное влияние и поддерживают

колонизационную резистентность кишечника [10]. Рода Thermoanaerobacterium (padj=0,037), Defluviitalea (padj=0,021), Pelolinea (padj=0,013) участвуют в ферментации сложных сахаров, производстве спиртов и органических кислот в анаэробной среде [11, 12]. Их увеличение свидетельствует об активном расщеплении пищевых волокон и сложных метаболических процессах.

Формирование специфического микробного профиля у пациентов, инфицированных 1-м генотипом HCV, возможно, связано с более агрессивным течением, которое создает в кишечнике провоспалительную среду. У пациентов с 3-м генотипом отмечен профиль микробиоты с чертами метаболической перестройки. Обогащение молочнокислыми и ферментирующими бактериями свидетельствует о более благоприятном составе кишечной микробиоты.

Также необходимо отметить и возможное влияние со стороны хозяина, обусловленное различиями в иммунном ответе. Можно предположить, что установленный провоспалительный профиль микробиоты при 1-м генотипе является вероятным следствием более агрессивного иммунного ответа, который, в свою очередь, может быть ассоциирован с генетическими особенностями хозяина. Например, с полиморфизмом в генах главного комплекса гистосовместимости или неблагоприятными аллелями гена IL28B. Таким образом, человек может являться еще одной переменной, влияющей на выявленную нами связь между генотипом вируса и профилем кишечной микробиоты [13, 14].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что генотип HCV является фактором, влияющим на состав микробиоты кишечника. Показано, что у пациентов, инфицированных вирусом 1-го генотипа, формируется провоспалительный микробный профиль с увеличением численности патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, таких как Helicobacter (padj=0,003), Providencia (padj=0,013) и Paraclostridium (padj=0,013), а также признаками нестабильности кишечной микробиоты, на что указывает увеличение Terribacillus (padj<0,001) и Aminomonas (padj=0,006). У пациентов с 3-м генотипом HCV отмечено увеличение распространенности пробиотических таксонов Latilactobacillus (padj=0,008), Bombilactobacillus (padj=0,003) и Fructilactobacillus (padj=0,008) и метаболически активных таксонов Thermoanaerobacterium (padj=0,037), Defluviitalea (padj=0,021), Pelolinea (padj=0,013), что свидетельствует о более благоприятном и сбалансированном составе кишечной микробиоты.

■ ЛИТЕРАТУРА/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. Morozov VA, Lagaye S. Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy. *World J Hepatol*. 2018 Feb 27;10(2):186–212. DOI: 10.4254/wjh.v10.i2.186
3. Stoma IO. (2024) *Microbiome in medicine: a guide for doctors*. Moscow: GEOTAR-Media. (in Russ.)
4. Zhang L, Zi L, Kuang T, et al. 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
5. Tseiko Z., Tserashkou D., Kozorez I., Stoma I. Chronic HCV Infection: Clinical and Laboratory Characteristics at The Present Stage. *Clinical infectology and parasitology.* 2025;14(1):115–124. DOI: https://doi.org/10.34883/PI.2025.14.1.048
6. Hsu CL, Schnabl B. The gut-liver axis and gut microbiota in health and liver disease. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(11):719–733.
7. Li S, Zhou C, Liu T, et al. 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

8. Papamichael K, Konstantopoulos P, Mantzaris GJ. Helicobacter pylori infection and inflammatory bowel disease: is there a link? *World J Gastroenterol*. 2014 Jun 7;20(21):6374–85. DOI: 10.3748/wjg.v20.i21.6374
9. Kim CC, Lunken GR, Kelly WJ, et al. Genomic insights from Monoglobus pectinilyticus: a pectin-degrading specialist bacterium in the human colon. *ISME J.* 2019 Jun;13(6):1437–1456. DOI: 10.1038/s41396-019-0363-6. Epub 2019 Feb 6. Erratum in: *ISME J.* 2023 Sep;17(9):1520. DOI: 10.1038/s41396-023-01419-8
10. Walter J. Ecological role of lactobacilli in the gastrointestinal tract: implications for fundamental and biomedical research. *Appl Environ Microbiol*. 2008 Aug;74(16):4985–96. DOI: 10.1128/AEM.00753-08
11. Ilinskaya ON, Ulyanova VV, Yarullina DR, et al. Secretome of Intestinal Bacilli: A Natural Guard against Pathologies. *Front Microbiol.* 2017 Sep 1;8:1666. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01666
12. Yang H, Lin J, Han X, et al. Functional Characterization of Different Fructilactobacillus sanfranciscensis Strains Isolated from Chinese Traditional Sourdoughs. *Foods*. 2024 Aug 24;13(17):2670. DOI: 10.3390/foods13172670
13. Kuniholm MH, Kovacs A, Gao X, et al. Specific human leukocyte antigen class I and II alleles associated with hepatitis C virus viremia. *Hepatology*. 2010 May;51(5):1514–22. DOI: 10.1002/hep.23515
14. Asahina Y, Tsuchiya K, Muraoka M, et al. Association of gene expression involving innate immunity and genetic variation in interleukin 28B with antiviral response. *Hepatology*. 2012 Jan;55(1):20–9. DOI: 10.1002/hep.24623