



Изменения кишечной микробиоты на фоне хронической HCV-инфекции в зависимости от генотипа вируса

И. О. Стома¹, З. А. Цейко^{1,2}, Е. В. Воропаев¹, О. В. Осипкина¹, А. А. Ковалев¹,
А. А. Зятков¹, А. С. Шафорост¹

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Гомельская областная инфекционная клиническая больница, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Охарактеризовать микробное разнообразие кишечника у пациентов с хронической гепатит С-вирусной инфекцией в зависимости от генотипа HCV.

Материалы и методы. Проведено когортное одноцентровое исследование 41 пациента с хронической HCV-инфекцией (32 человека с хроническим вирусным гепатитом С и 9 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 вариабельных регионов гена 16S рРНК. Данные анализировали с использованием Kraken2. Уровень значимости принят равным 0,05.

Результаты. Охарактеризовано микробное разнообразие кишечника пациентов с хроническим гепатитом С в зависимости от генотипа HCV. На уровне типа установлены различия в численности *Actinomycetota* и *Verrucomicrobiota*. Численность *Actinomycetota* у пациентов с 3-м генотипом HCV была более чем в 3 раза больше, чем у пациентов с 1-м генотипом HCV. Тип *Verrucomicrobiota* был значимо выше у пациентов с 1-м генотипом HCV, чем у пациентов с 3-м генотипом HCV. На уровне класса значимые различия установлены в численности *Actinomycetia*, *Verrucomicrobia*, *Bacteroidia*, *Mollicutes* и *Gammaproteobacteria*. Описаны существенные изменения на уровне семейства и рода.

Заключение. Впервые описано микробное разнообразие кишечника у пациентов с хронической гепатит С-вирусной инфекцией в зависимости от генотипа HCV. Проведение дальнейших исследований поможет лучше понять патогенетические механизмы HCV-инфекции, что будет способствовать развитию персонализированных подходов в лечении пациентов с хроническим вирусным поражением печени.

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

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, сбор материала, анализ и статистическая обработка результатов, подготовка рукописи; Воропаев Е.В., Осипкина О.В.: общее редактирование; Ковалев А.А.: статистическая обработка и анализ результатов исследования; Зятков А. А., Шафорост А. А.: проведение лабораторного этапа исследования; все авторы: окончательное одобрение рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Республиканский бюджет; внебюджетные средства учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Для цитирования: Стома ИО, Цейко ЗА, Воропаев ЕВ, Осипкина ОВ, Ковалев АА, Зятков АА, Шафорост АС. Изменения кишечной микробиоты на фоне хронической HCV-инфекции в зависимости от генотипа вируса. Проблемы здоровья и экологии. 2025;22(2):147–160. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2025-22-2-18>

Changes in the intestinal microbiota with a background of chronic HCV infection, depending on the genotype of the virus

Igor O. Stoma¹, Zinaida A. Tseiko^{1,2}, Evgenii V. Voropaev¹, Olga V. Osipkina¹, Alexey A. Kovalev¹, Aliaksei A. Ziatskov¹, Alexander S. Shaforost¹

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Gomel Regional Infectious Clinical Hospital, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To characterize the intestinal microbial diversity in patients with chronic hepatitis C virus infection, depending on the HCV genotype.

Materials and methods. A cohort single-center study of 41 patients with chronic HCV infection (32 people with chronic viral hepatitis C and 9 people with liver cirrhosis of viral C etiology) was conducted, within which the intestinal microbiota profile was determined by the method of 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. The data were analyzed using the Kraken2 algorithm. The significance level was taken to be 0.05.

Results. The microbial diversity of the intestines of patients with HCV has been characterized depending on the HCV genotype. Differences in the abundance of *Actinomycetota* and *Verrucomicrobiota* have been established at the type level. A number of *Actinomycetota* in patients with HCV genotype 3 was more than 3 times higher than in patients with HCV genotype 1. The *Verrucomicrobiota* type was significantly higher in patients with HCV genotype 1 than in patients with HCV genotype 3. At the class level, significant differences were found in the abundance of *Actinomycetia*, *Verrucomicrobia*, *Bacteroidia*, *Mollicutes*, and *Gammaproteobacteria*. Significant changes at the family and genus levels are described.

Conclusion. For the first time, microbial diversity of the intestine in patients with chronic hepatitis C virus infection has been characterized depending on the HCV genotype. Further research will help to better understand the pathogenetic mechanisms of HCV infection, which will contribute to the development of personalized approaches in the treatment of patients with chronic viral liver disease.

Keywords: chronic hepatitis C, gut microbiota, liver cirrhosis, HCV genotype, microbiome, metagenomic sequencing

Author contributions. Stoma I.O.: study concept and design, checking critical intellectual content, editing the manuscript; Tseiko Z.A.: 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.V., Osipkina O.V.: general editing; Kovalev A.A.: statistical processing and analysis of study results; Ziatkov A.A., Shaforost A.S.: conducting the laboratory stage of the study; all authors: final approval of the manuscript

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

Funding. Republican budget; Extra-budgetary funds of Gomel State Medical University.

For citation: Stoma IO, Tseiko ZA, Voropaev EV, Osipkina OV, Kovalev AA, Ziatskov AA, Shaforost AS. Changes in the intestinal microbiota with a background of chronic HCV infection, depending on the genotype of the virus. *Health and Ecology Issues*. 2025;22(2):147–160. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2025-22-2-18>

Введение

Вирус-ассоциированные поражения печени по сей день остаются глобальной проблемой здравоохранения. По данным, представленным Всемирной организации здравоохранения, более 50 млн человек страдают хронической гепатит С-вирусной инфекцией (ХГС), при этом ежегодно регистрируется около 1 млн новых случаев заражения [1]. В год вирусные гепатиты уносят более 1,2 млн жизней, являясь 10-й по распространенности причиной общей смертности. Основной причиной смерти являются цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). По результатам исследования «Глобальное бремя болезней» было показано, что во всем мире вирусную С (HCV)-этиологию ЦП имели 21 % пациентов [2].

Микробиом кишечника представляет собой уникальную многоликую систему микроорганизмов. Невидимое влияние микробиома оставляет свой след на множестве процессов в организме человека: от клеточного обмена до деятельности высшей нервной системы. Кишечная микробиота, несмотря на ее широкое разнообразие, в основном представлена четырьмя типами: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*, при этом представители первых двух типов составляют более 90 % микробного консорциума [3].

Отдельная роль в патогенезе вирусных гепатитов и ЦП отводится кишечной микробиоте, что связано с взаимодействием между кишечником и печенью, известным как ось «кишечник – печень» [4]. Хорошо известно, что при хронических гепатитах увеличивается проницаемость кишеч-

ной стенки, что приводит к массовой транслокации кишечной микробиоты. Такая транслокация нарушает кишечный барьер, вызывая быстрый рост патогенных бактерий. Изменения разнообразия и метаболической активности микробного пейзажа оказывают потенциальное влияние на течение заболевания на всех стадиях, его прогрессирование и развитие серьезных осложнений [5]. Проводимые исследования показывают, что модуляция кишечной микробиоты способствует улучшению состояния пациентов, тем самым предлагая новые подходы к лечению пациентов с вирус-ассоциированными поражениями печени [6].

Цель исследования

Охарактеризовать микробное разнообразие кишечника у пациентов с хронической гепатит С-вирусной инфекцией в зависимости от генотипа HCV.

Материалы и методы

Проведено когортное одноцентровое исследование, в которое был включен 41 пациент с хронической HCV-инфекцией. Исследование проведено на базе учреждения «Гомельская областная инфекционная клиническая больница» и центральной научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» и было одобрено этическим комитетом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Основную группу составили 32 человека с ХГС и 9 человек с ЦП вирусной С-этиологии, из которых 23 человека — мужчины (56,1 %) и 18 человек — женщины (43,9 %). Средний возраст пациентов — $49,18 \pm 10,15$ года. 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. Критерии включения пациентов в экспериментальную группу: 1) возраст старше 18 лет; 2) установленный диагноз ХГС или ЦП; 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 пациента 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.

Образцы кала собирали в стерильные контейнеры. Транспортировали образцы в лабораторию в термоконтейнере с поддерживаемой температурой от +2 °C до +6 °C. Полученные пробы замораживались и хранились в морозильной камере при температуре –80 °C до использования.

Секвенирование образцов кала проводилось с помощью секвенатора MiSeq (Illumina, США) с использованием протокола, основанного на анализе переменных регионов гена 16S rRNA. 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. Проверка качества прочтений осуществлялась с помощью программного обеспечения FastQC. Удаление последовательностей праймеров — с помощью программного обеспечения preprocess 16S. Удаление низкокачественных фрагментов прочтений выполнялось с помощью программного обеспечения Trimmomatic. Объединение перекрывающихся paired-end reads в единую последовательность — программой FLASH (Fast Length Adjustment of SHort reads). Удаление химерных последовательностей — VSEARCH. Назначение таксономических уровней и количественная оценка состава микробиома выполнялись с помощью программы Kraken2 (база 6/5/2024).

Статистическая обработка данных проводилась в среде программирования R (version 4.3.1), программа RStudio (2023.09.1+494). В качестве описательных статистик, характеризующих центральные тенденции и разброс значений количественных показателей, выбраны медиана (Me) и 1-й и 3-й квартили (Q1; Q3). Анализ различия таксономического состава между сравниваемыми группами осуществлялся с применением нескольких методов, каждый из которых учитывает те или иные особенности данных микробиома: тест Манна – Уитни с последующим апостериорным сравнением тестом Данна; в качестве метода преобразования количества прочтений таксонов выбран метод расчета относительной представленности таксона в образце; модель DESeq2 (Differential gene expression analysis based on the negative binomial distribution) на основе отрицательного биномиального распределения. В качестве индексов биологического разнообразия выбраны следующие показатели: количество обнаруженных таксонов, индексы Шеннона, Симпсона и Chao1. Уровень значимости принят равным 0,05.

Результаты

Для определения взаимосвязи между профилем кишечной микробиоты и генотипом HCV пациенты были разделены на соответствующие группы. Учитывая преобладание на территории Гомельской области пациентов, инфицированных HCV 1-го генотипа (HCV1) и HCV 3-го генотипа

(HCV3) [7], в исследование включены пациенты с данными генотипами: пациенты с HCV1 — 15 человек (36,6 %) и пациенты с HCV3 — 26 человек (63,4 %). Характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of the patients included in the study

Критерий	Показатели	
	HCV1 (n = 15)	HCV3 (n = 26)
Общая характеристика		
Возраст	52,73±7,98	47,73±8,33
Мужчины / женщины	10 (66,7 %) / 5 (33,3 %)	13 (50,0 %) / 13 (50,0 %)
Степень фиброза печени (METAVIR)		
F0	5 (33,3 %)	6 (23,1 %)
F1	3 (20,0 %)	4 (15,4 %)
F2	3 (20,0 %)	6 (23,1 %)
F3	0 (0,0 %)	5 (19,2 %)
F4	4 (26,7 %)	5 (19,2 %)
Лабораторные показатели		
Лейкоциты, ($1 \times 10^9/\text{л}$)	6,41 (4,93; 7,49)	6,43 (4,94; 7,51)
Эритроциты, ($1 \times 10^{12}/\text{л}$)	4,92 (4,27; 5,27)	4,73 (4,26; 5,26)
Гемоглобин, (г/л)	152,0 (135,0; 163,0)	146,0 (135,0; 164,0)
Тромбоциты, ($1 \times 10^9/\text{л}$)	175,0 (148,0; 210,0)	178,0 (150,0; 209,0)
СОЭ, (мм/час)	11,0 (6,0; 26,0)	14,0 (7,0; 27,0)
Общий белок, (г/л)	75,80 (72,05; 78,65)	74,40 (72,10; 78,35)
Альбумин, (г/л)	43,05 (40,42; 44,73)	43,50 (40,70; 44,75)
Мочевина, (ммоль/л)	3,90 (3,0; 4,60)	4,0 (3,10; 4,76)
Креатинин, (мкмоль/л)	80,70 (62,15; 85,75)	80,15 (66,10; 86,13)
Общий билирубин, (мкмоль/л)	17,0 (12,05; 32,05)	16,90 (10,65; 29,58)
АЛТ, (МЕ/л)	101,80 (56,05; 167,10)	105,25 (56,05; 178,90)
АСТ, (МЕ/л)	80,90 (41,95; 120,20)	80,15 (41,95; 112,50)
Щелочная фосфатаза, (МЕ/л)	77,15 (65,35; 95,87)	77,10 (63,20; 94,15)
ГГТ, (МЕ/л)	66,10 (35,30; 107,15)	62,15 (35,30; 97,78)
АЧТВ, (с)	35,90 (32,45; 38,45)	35,50 (32,35; 38,43)
ПВ	12,90 (11,90; 14,25)	12,75 (11,90; 13,98)
ПТИ	1,01 (0,89; 1,09)	1,02 (0,91; 1,09)
МНО	1,12 (1,03; 1,27)	1,10 (1,02; 1,24)

Примечание. Показатели представлены в виде медианы и межквартильного размаха: Ме (Q1; Q3), n — число больных.

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

На уровне типа в обеих группах наиболее

распространенными таксонами являлись *Firmicutes* (*Bacillota*), *Bacteroidetes* (*Bacteroidota*) и *Actinobacteria* (*Actinomycetota*) (рисунок 1).

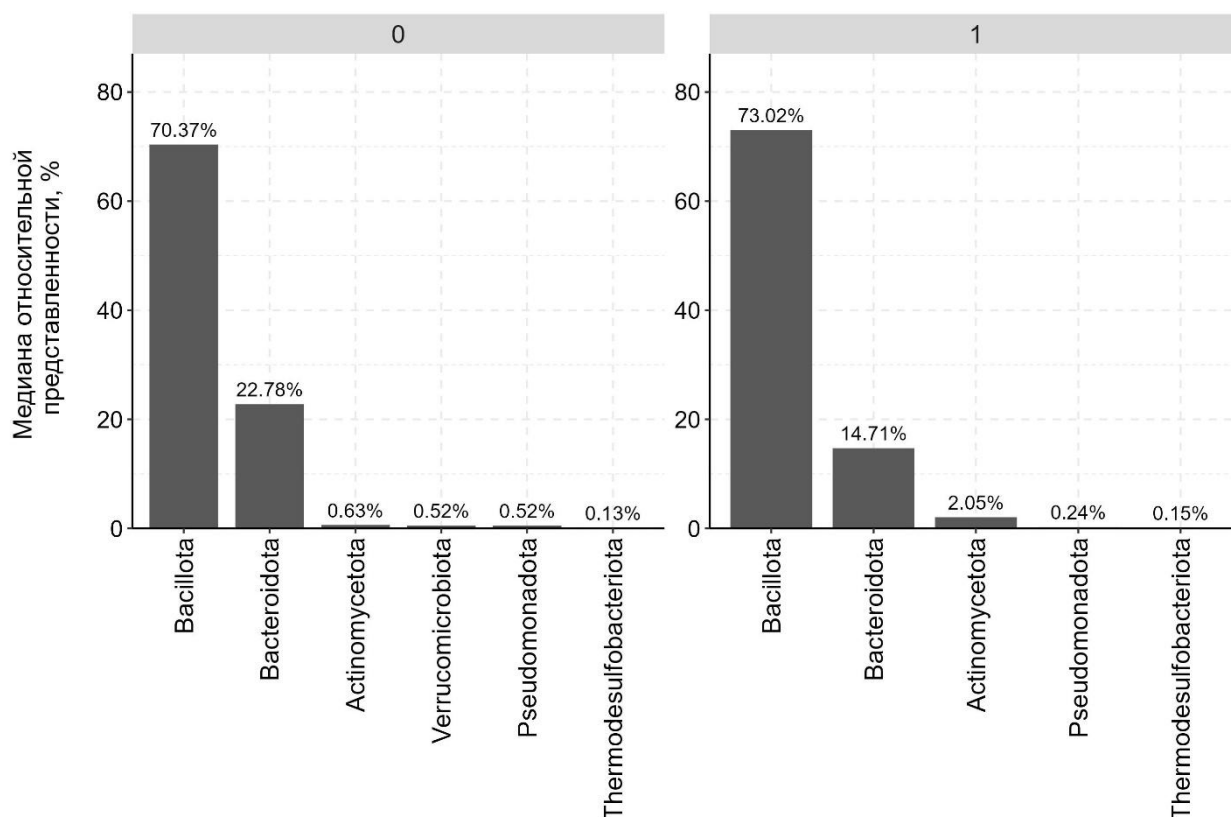


Рисунок 1. Диаграмма медианных значений относительной представленности таксонов в группах на уровне типа
Figure 1. Median values diagram of relative representation of taxa in groups at the phylum level

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

Численность представителей типа *Firmicutes* была выше у пациентов с HCV3, медиана представленности в группе — 73,02 (65,01; 84,21); в группе пациентов с HCV1 медиана представленности составила 70,37 (60,35; 79,08). Статистически значимых различий в распространенности типа *Firmicutes* между группами выявлено не было ($p = 0,0716$). Тип *Bacteroidetes* был более распространен у пациентов с HCV1, медиана представленности в группе составила 22,78 (18,26; 32,38), а в группе пациентов с HCV3 — 14,71 (6,58; 27,22), однако наблюдаемое увеличение *Bacteroidetes* в группе пациентов с HCV1

не является статистически значимым ($p = 0,072$). Статистически значимые различия между группами на уровне типа выявлены как при одномерном анализе (метод Манна – Уитни), так и при многомерном анализе (метод DESeq2) между *Actinobacteria* ($p < 0,001$) и *Verrucomicrobiota* ($p = 0,021$) (рисунок 2). У пациентов с HCV3 медиана представленности *Actinobacteria* — 2,052 (1,272; 3,445), в то время как у пациентов с HCV1 — 0,625 (0,326; 1,507). Количество *Verrucomicrobiota* у пациентов с HCV1 составило 0,517 (0,003; 5,931), а у пациентов с HCV3 — 0,002 (0; 0,749).

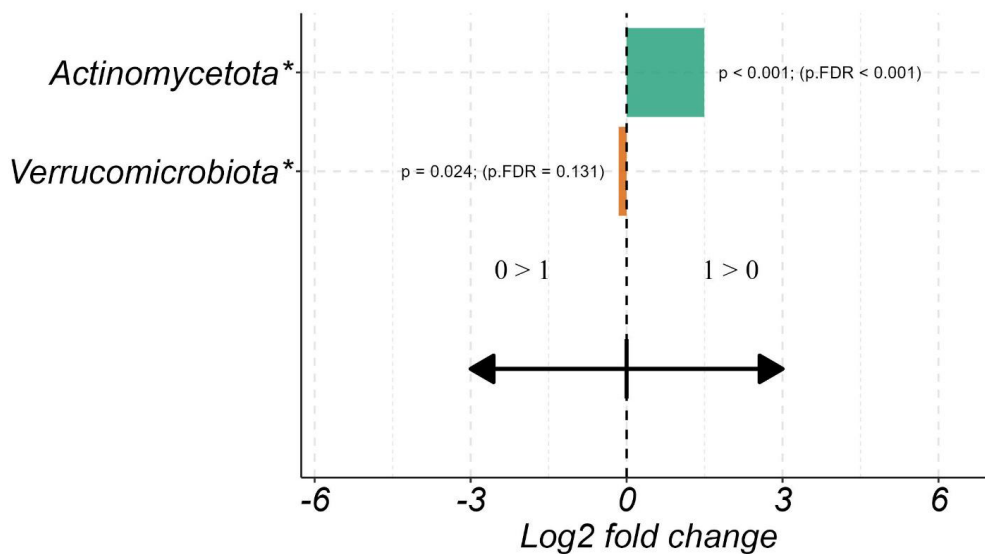


Рисунок 2. Анализ дифференциальной представленности таксонов на уровне типа. Метод DESeq2
Figure 2. Analysis of the differential representation of taxa at the phylum level. The DESeq2 method

Примечание. 0 — пациенты с HCV1; 1 — пациенты с HCV3.

При анализе микробного разнообразия в группах на уровне класса доминирующими таксонами являлись *Clostridia* (тип *Firmicutes*),

Bacteroidia (тип *Bacteroidetes*) и *Negativicutes* (тип *Firmicutes*) (рисунок 3).

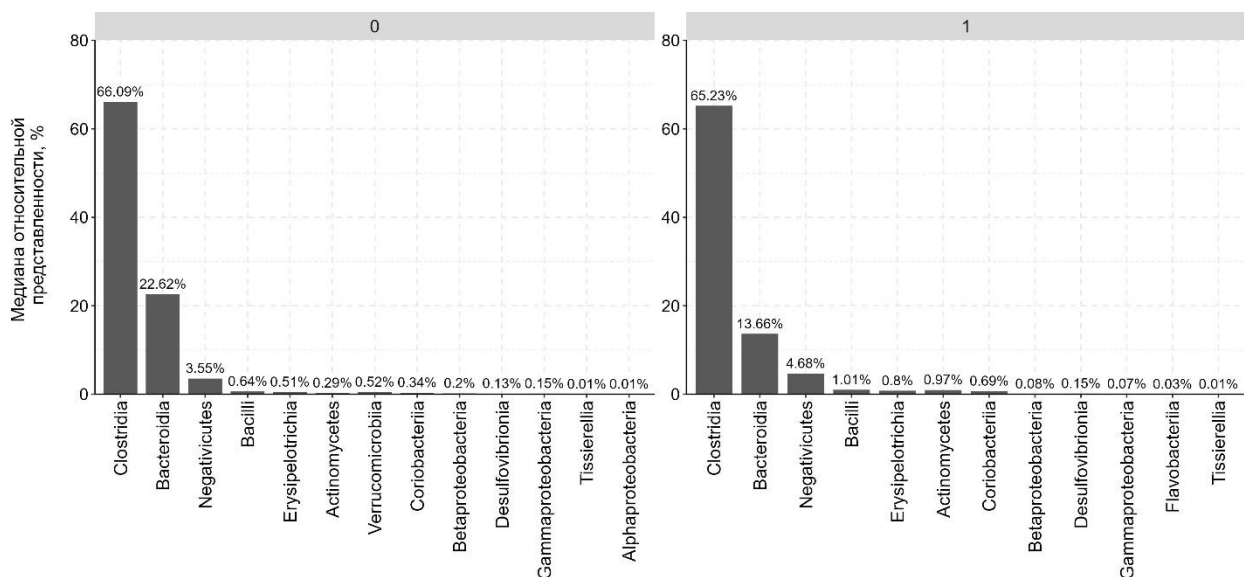


Рисунок 3. Диаграмма медианных значений относительной представленности таксонов в группах на уровне класса
Figure 3. Median values diagram of relative representation of taxa in groups at the class level

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

Методом одномерного анализа статистически значимые различия выявлены в представленности *Actinomycetia* (тип *Actinobacteria*)

($p < 0,001$), *Flavobacteriia* (тип *Firmicutes*) ($p = 0,024$) и *Verrucomicrobiia* (тип *Verrucomicrobiota*) ($p = 0,022$).

При проведении многомерного анализа методом DESeq2 значимые различия выявлены между такими таксонами, как *Actinomycetia* (тип *Actinobacteria*) ($p < 0,001$), *Verrucomicrobiia*

(тип *Verrucomicrobiota*) ($p = 0,008$), *Bacteroidia* (тип *Bacteroidetes*) ($p = 0,016$), *Mollicutes* (тип *Mycoplasmata*) ($p = 0,041$) и *Gamma*proteobacteria (тип *Proteobacteria*) ($p = 0,044$) (рисунок 4).

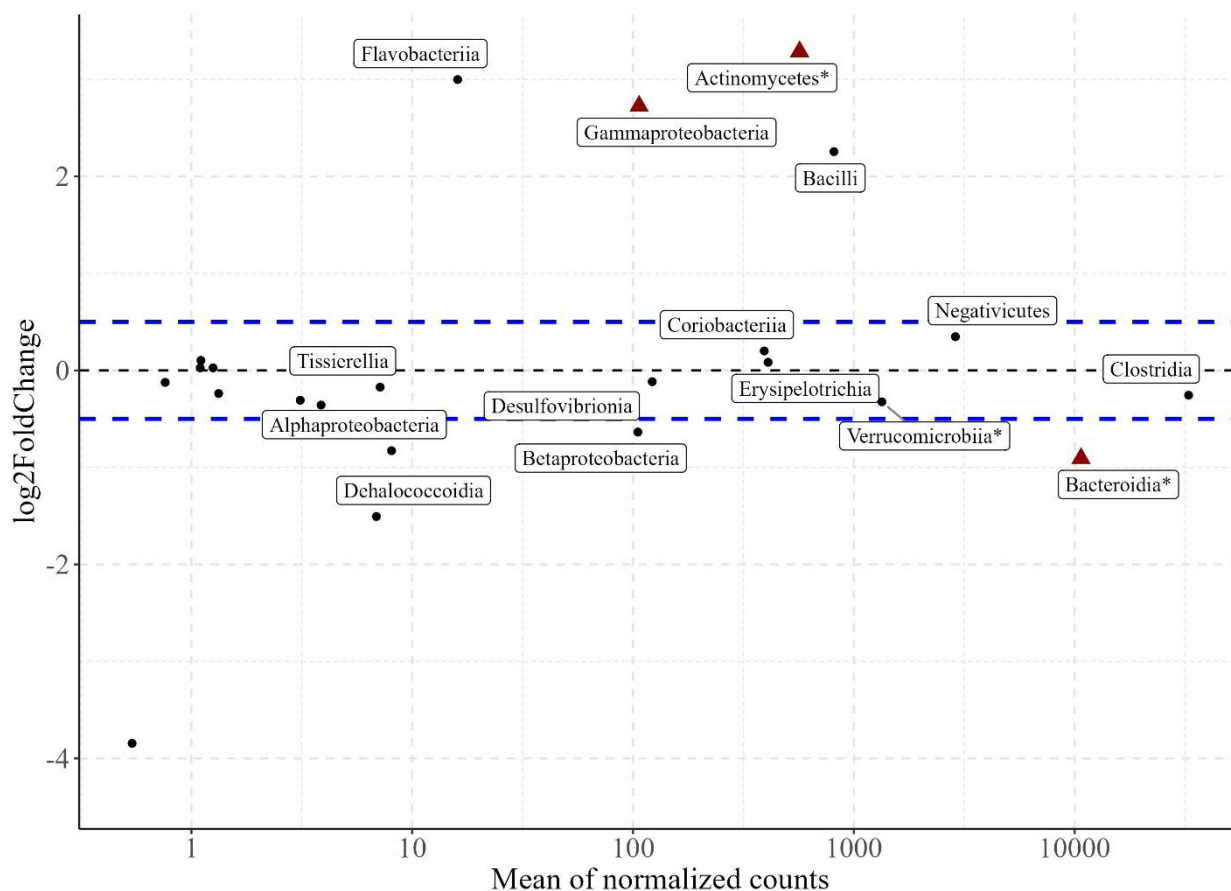


Рисунок 4. Анализ дифференциальной представленности таксонов на уровне класса. Метод DESeq2
Figure 4. Analysis of the differential representation of taxa at the class level. The DESeq2 method

Примечание. ▲ — таксоны, для которых $p < 0,05$.

На уровне семейства в двух группах основные таксоны были представлены *Lachnospiraceae* (класс *Clostridia*), *Oscillospiraceae* (класс *Clostridia*), *Bacteroidaceae* (класс *Bacteroidia*) и *Prevotellaceae* (класс *Bacteroidia*) (рисунок 5).

На уровне семейства у пациентов с HCV1 была увеличена численность *Akkermansiaceae*, *Anaerotruncaceae*, *Bacteroidaceae*, *Barnesiellaceae*, *Desulfitobacteriaceae*, *Odoribacteraceae* и *Rikenellaceae*. У пациентов с HCV3 увеличено

относительное количество *Bifidobacteriaceae*, *Desulfallaceae*, *Lactobacillaceae*, *Selenomonadaceae*, *Tannerellaceae* и *Weeksellaceae*. В таблице 2 приведены таксоны, относительно которых между исследуемыми группами были выявлены статистически значимые различия как методом одномерного (Манна – Уитни), так и методом многомерного статистического анализа (DESeq2).

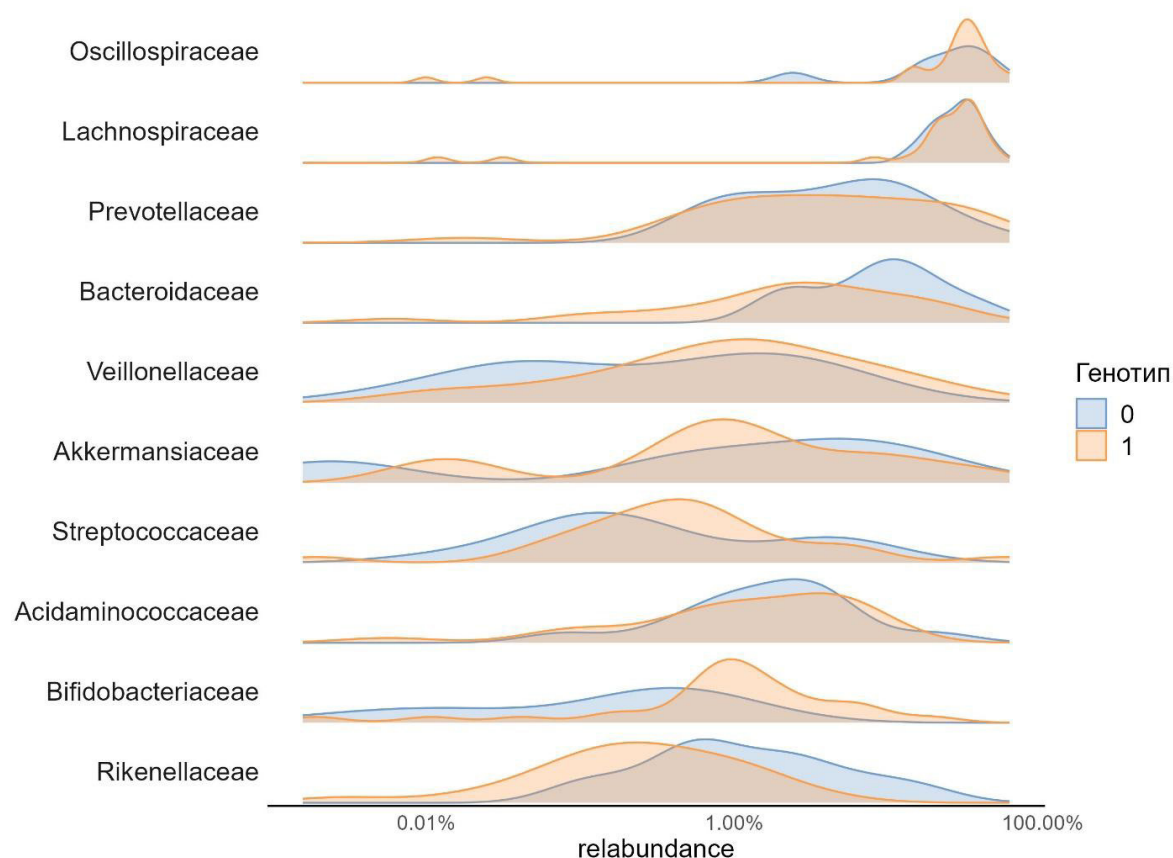


Рисунок 5. График ядерной плотности распределения таксонов на уровне семейства в группах
Figure 5. Graph of the nuclear density of the distribution of taxa at the family level in groups

Примечание. 0 — пациенты с HCV1; 1 — пациенты с HCV3.

Таблица 2. Список таксонов на уровне семейства, по которым выявлены значимые различия ($p < 0,05$)
Table 2. List of taxa at the family level with significant differences ($p < 0.05$)

Тип	Класс	Семейство	Генотип	Me* [q1; q3]	p (Манна – Уитни)	p (DESeq2)
Verruco-microbiota	Verruco-microbiia	Akkermansiaceae	HCV1	0,518 [0,003; 5,953]	0,0176	0,0068
			HCV3	0 [0; 0,761]		
Firmicutes	Clostridia	Anaerotignaceae	HCV1	0,152 [0,074; 0,197]	0,0065	0,0000
			HCV3	0,047 [0,023; 0,084]		
Bacteroidetes	Bacteroidia	Bacteroidaceae	HCV1	8,376 [4,738; 16,013]	0,0086	0,0102
			HCV3	2,437 [0,813; 6,268]		
Bacteroidetes	Bacteroidia	Barnesiellaceae	HCV1	0,099 [0,068; 0,539]	0,0057	0,0120
			HCV3	0,024 [0,007; 0,061]		
Actinobacteria	Actinomycetes	Bifidobacteriaceae	HCV1	0,265 [0,009; 0,402]	0,0005	0,0000
			HCV3	0,912 [0,571; 1,992]		

Окончание таблицы 2
End of Table 2

Тип	Класс	Семейство	Генотип	Me* [q1; q3]	p (Манна – Уитни)	p (DESeq2)
<i>Firmicutes</i>	<i>Clostridia</i>	<i>Desulfallaceae</i>	HCV1	0,012 [0,001; 0,022]	0,0268	0,0010
			HCV3	0,051 [0,003; 0,126]		
<i>Firmicutes</i>	<i>Clostridia</i>	<i>Desulfito- bacteriaceae</i>	HCV1	0 [0; 0,001]	0,0096	0,0041
			HCV3	0,003 [0; 0,009]		
<i>Firmicutes</i>	<i>Bacilli</i>	<i>Lactobacillaceae</i>	HCV1	0,029 [0,007; 0,075]	0,0019	0,0000
			HCV3	0,118 [0,066; 0,412]		
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroidia</i>	<i>Odoribacteraceae</i>	HCV1	0,219 [0,195; 0,548]	0,0089	0,0022
			HCV3	0,091 [0,027; 0,176]		
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroidia</i>	<i>Rikenellaceae</i>	HCV1	0,724 [0,536; 2,679]	0,0028	0,0000
			HCV3	0,219 [0,081; 0,66]		
<i>Firmicutes</i>	<i>Negativicutes</i>	<i>Selenomonadaceae</i>	HCV1	0,002 [0; 0,015]	0,0101	0,0012
			HCV3	0,018 [0,004; 0,176]		
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroidia</i>	<i>Tannerellaceae</i>	HCV1	1,163 [0,688; 1,738]	0,0060	0,0030
			HCV3	0,442 [0,103; 0,978]		
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Flavobacteriia</i>	<i>Weeksellaceae</i>	HCV1	0 [0; 0,001]	0,0330	0,0234
			HCV3	0,003 [0; 0,0627]		

*Me — медиана представленности.

На уровне рода наиболее представленными таксонами являлись *Faecalibacterium* (семейство *Ruminococcaceae*), *Blautia* (семейство *Lachnospiraceae*), *Bacteroides* (семейство *Bacteroidaceae*), *Phocaeicola* (семейство *Bacteroidaceae*), *Vescimonas* (семейство *Oscillospiraceae*), *Segatella* (семейство *Prevotellaceae*), *Subdoligranulum* (семейство *Ruminococcaceae*) и др. (рисунок 6).

На рисунке 7 представлены некоторые таксоны на уровне рода, относительно которых между группами были выявлены статистически значимые различия методом многомерного анализа DESeq2.

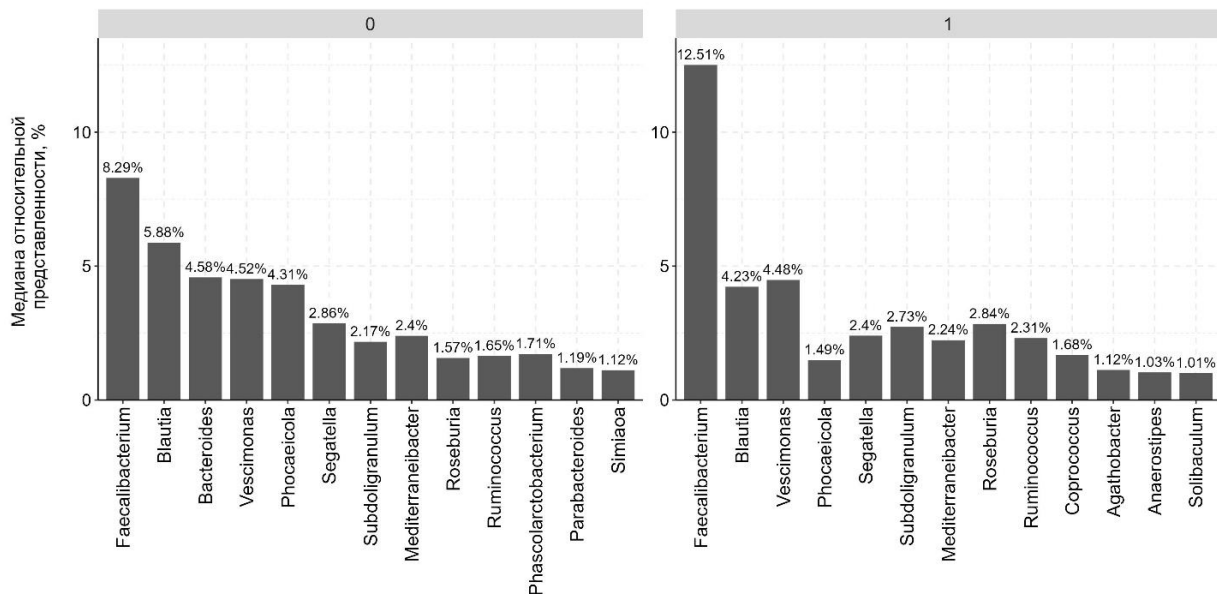


Рисунок 6. Диаграмма медианных значений относительной представленности таксонов в группах на уровне рода
Figure 6. Median values diagram of relative representation of taxa in groups at the genus level

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

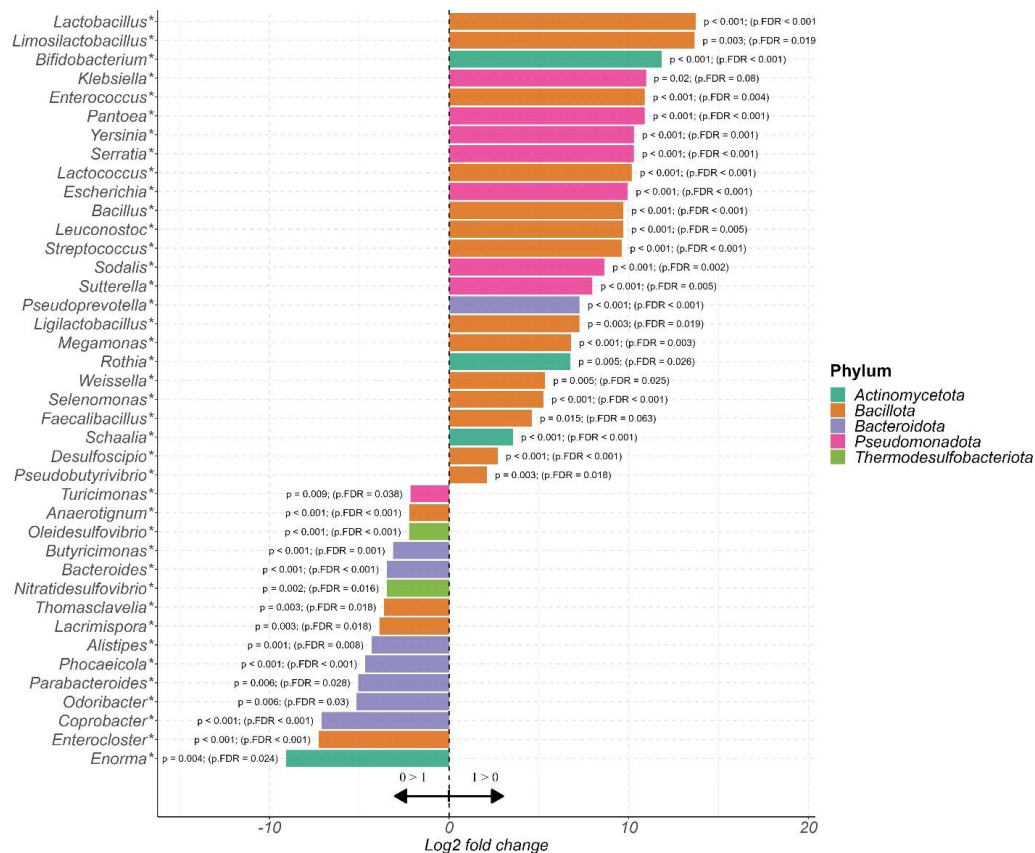


Рисунок 7. Анализ дифференциальной представленности таксонов на уровне рода. Метод DESeq2
Figure 7. Analysis of the differential representation of taxa at the genus level. The DESeq2 method

Примечание. 0 — пациенты с HCV1; 1 — пациенты с HCV3.

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 (рисунок 8). Статистически значимых различий в β -разнообразии также не было выявлено ($p = 0,141$).

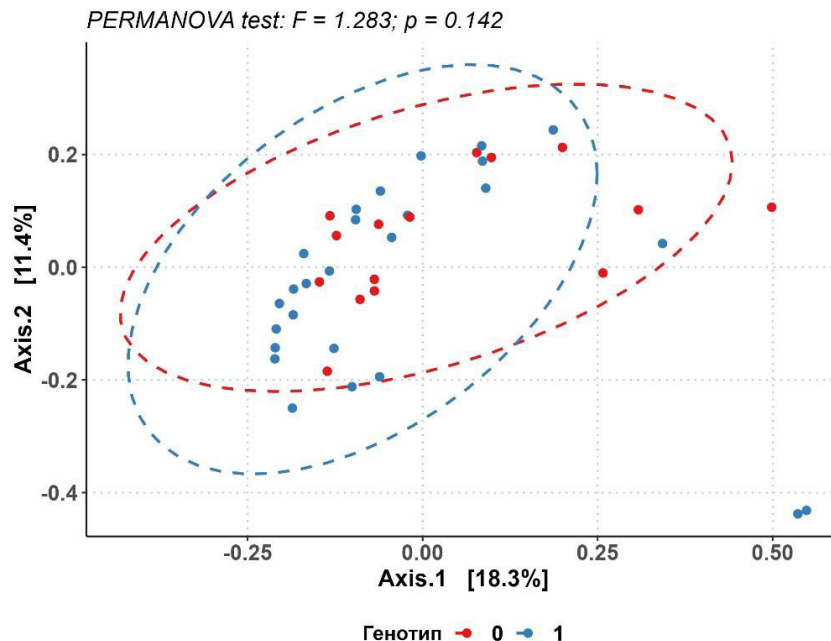


Рисунок 8. График сходства таксономического состава (β -разнообразие)
Figure 8. Similarity graph of taxonomic composition (β -diversity)

Примечание. 0 — пациенты с HCV1; 1 — пациенты с HCV3.

Ось «кишечник – печень» представляет двустороннюю связь между кишечником, его микробиотой и печенью, которая обеспечивается через системный кровоток и желчные протоки. Питательные вещества, микробные антигены, метаболиты и желчные кислоты регулируют метаболизм и иммунные реакции в кишечнике и печени, которые, в свою очередь, влияют на структуру и функции микробного сообщества [8].

Кишечный барьер препятствует проникновению вредных веществ и микроорганизмов, их антигенов и токсинов во внекишечное пространство благодаря нескольким барьерным системам, к которым относятся преэпителиальная защита — слой слизи, состоящий из высокомолекулярных гликопротеинов и покрывающий эпителий; эпителиальная защита — регенерация эпителия и плотные межклеточные контакты; постэпителиальная защита — клетки иммунной системы и кровеносные сосуды [9].

У пациентов с HCV3 относительное содержание *Lactobacillus* (тип *Firmicutes*) было значительно выше, чем в группе пациентов с HCV1. Известно, что представители рода *Lactobacillus* являются одними из наиболее важных пробиотических бактерий в микробиоте кишечника. Они

влияют на pH просвета кишечника, секрецию противомикробных пептидов, а также регулируют экспрессию генов муцина и тем самым увеличивают выработку слизи и улучшают барьерную функцию [10]. *Bifidobacterium* (тип *Actinobacteria*) также преобладал в группе пациентов с HCV3. *Bifidobacterium* участвуют в ферментации углеводов, снижают уровень липополисахаридов в просвете кишечника и улучшают барьерную функцию слизистой оболочки. Некоторые штаммы бифидобактерий активно используются в качестве пробиотиков [11]. *Klebsiella* (тип *Proteobacteria*) является условно-патогенным микроорганизмом и находится в кишечнике в составе нормальной микробиоты. Однако ослабление иммунитета или возникновение дисбаланса микробного равновесия может приводить к развитию инфекционного процесса. В проводимых исследованиях было показано, что при воспалительных заболеваниях кишечника, печени и желчевыводящих путей численность *Klebsiella* значительно увеличивается, а соотношение *Bifidobacterium* и *Klebsiella* может служить предиктором развития осложнений [12]. *Pantoea* (тип *Proteobacteria*) преобладала у пациентов с HCV3. К этому роду относятся виды микроорганизмов, которые совершенно разноо-

бразны по своим функциям. Представители этого рода находятся в симбиотических отношениях с человеком, животными и растениями, выделяются из водной и наземной среды. От человека чаще выделяются и идентифицируются такие штаммы, как *P. septica*, *P. calida*, *P. brenneri*, *P. eucalyptii* и *P. agglomerans*, однако вопрос об их роли в организме человека и участии в инфекционных процессах на сегодняшний день остается открытым [13].

Одним из доминирующих родов бактерий в дистальном отделе пищевода, двенадцатиперстной кишки и тощей кишки является *Streptococcus* (тип *Firmicutes*), который преобладал в группе пациентов с HCV3. В проведенных исследованиях были получены данные о том, что *Streptococcus* играл важную роль в развитии ГЦК и может использоваться в качестве биомаркера для ранней диагностики ГЦК [14]. *Ligilactobacillus* (тип *Firmicutes*) — род молочнокислых бактерий, который в последнее время привлекает к себе внимание благодаря своим пробиотическим свойствам. Также некоторые штаммы способны к продукции бактериоцинов, тем самым оказывая положительное воздействие на профиль кишечной микробиоты [15]. Бактерии рода *Megamonas* (тип *Firmicutes*) являются представителями нормальной микробиоты кишечника. В новых исследованиях было показано, что штаммы рода *Megamonas* благодаря своей способности расщеплять мио-инозитол и увеличивать всасываемость липидов в кишечнике способствуют развитию ожирения и неалкогольной жировой болезни печени [16]. Численность бактерий рода *Rothia* (тип *Actinobacteria*) также была значительно увеличена у пациентов с HCV3. В организме человека встречаются такие виды, как *R. dentocariosa*, *R. mucilaginosa* и *R. aeria*, которые являются представителями нормальной микробиоты, но в случае ослабления иммунитета могут являться причиной развития инфекции [17]. *Weissella* (тип *Firmicutes*) являются предметом многочисленных исследований из-за своего пробиотического потенциала. Представители рода *Weissella* продуцируют экзополисахариды с противомикробной активностью и способны сдерживать рост патогенных микроорганизмов [18].

В состав нормальной микробиоты кишечника, полости рта, верхних дыхательных путей и мочеполовых органов входят *Bacteroides* (тип *Bacteroidetes*). По результатам нашего исследования представители данного рода преобладали в группе пациентов с HCV1. *Bacteroides* находятся в конкурентных отношениях с сальмонеллами и шигеллами, непосредственно участвуют в трансформации желчных кислот. *Bacteroides* при определенных условиях способны вызывать

эндогенную инфекцию [19]. Представители рода *Thomasclavelia* (тип *Firmicutes*) преобладали в группе пациентов с HCV1, хотя и находились в относительно небольшом количестве. Данные микроорганизмы могут быть представителями нормальной микробиоты кишечника, однако в проведенном исследовании было установлено, что *T. ramosa* была ассоциирована с развитием ГЦК [20]. Род *Alistipes* (тип *Bacteroidetes*) известен недавно, и сведения относительно него на данный момент являются противоречивыми. Было показано, что *Alistipes* играл положительную роль при колите и фиброзе печени, однако при некоторых психических заболеваниях, напротив, отрицательную [21]. Численность *Odoribacter* (тип *Bacteroidetes*) была выше у пациентов с HCV1. Данный род микроорганизмов является распространенным представителем кишечной микробиоты человека и участвует в метаболизме короткоцепочечных желчных кислот. Снижение его численности связывают с заболеваниями печени и воспалительными заболеваниями кишечника [22]. Представители *Enterocloster* (тип *Firmicutes*) относительно недавно были выделены в отдельный род. Они способны снижать численность некоторых штаммов *Salmonella* и увеличивают количество Т-регуляторных клеток в иммунной системе слизистой оболочки, тем самым оказывая протективный эффект [23].

Заключение

В результате проведения метагеномного секвенирования 16S рПНК впервые охарактеризовано микробное разнообразие кишечника пациентов с ХГС в зависимости от генотипа HCV. На уровне типа установлены различия в численности *Actinomycetota* и *Verrucomicrobiota*. Численность *Actinomycetota* у пациентов с 3-м генотипом HCV была более чем в 3 раза больше, чем у пациентов с 1-м генотипом HCV. Тип *Verrucomicrobiota* был значимо выше у пациентов с 1-м генотипом, чем с 3-м. На уровне класса значимые различия установлены в численности *Actinomycetia*, *Verrucomicrobiia*, *Bacteroidia*, *Mollicutes* и *Gammaproteobacteria*. Описаны существенные изменения на уровне семейства и рода. Данные изменения могут быть связаны с синтезом желчи, метаболизмом веществ в кишечнике или, возможно, с бактериальной транслокацией, иммуномодуляцией или комбинацией всех вышеперечисленных факторов. Проведение дальнейших исследований поможет лучше понять патогенетические механизмы HCV-инфекции, что будет способствовать развитию персонализированных подходов в лечении пациентов с хроническим вирусным поражением печени.

Список литературы / References

1. Liu Z, Shi O, Zhang T, Jin L, Chen X. 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. Стома И.О. Микробиом в медицине: руководство для врачей. Москва; 2024. 320 с. [дата обращения 2025 апрель 11]. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970486764.html?SSr=07E903064283A>
4. Lee NY, Suk KT. The Role of the Gut Microbiome in Liver Cirrhosis Treatment. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):199. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22010199>
5. Acharya C, Bajaj JS. Chronic Liver Diseases and the Microbiome-Translating Our Knowledge of Gut Microbiota to Management of Chronic Liver Disease. *Gastroenterology*. 2021;160(2):556-572. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.056>
6. Sehgal R, Bedi O, Trehanpati N. Role of Microbiota in Pathogenesis and Management of Viral Hepatitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:341. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00341>
7. Цейко З.А., Терешков Д.В., Козорез Е.И., Стома И.О. Хроническая HCV-инфекция: клинико-лабораторная характеристика на современном этапе. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2025;14(1):115-124. DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2025.14.1.048>
8. Tseiko ZA. Chronic HCV infection: clinical and laboratory characteristics at the present stage. *Clinical infectology and parasitology*. 2025;14(1):115-124. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2025.14.1.048>
9. 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>
10. El-Mowafy M, Elgaml A, El-Mesery M, Sultan S, Ahmed TAE, Gomaa AI, Aly M, Mottawea W. Changes of Gut-Microbiota-Liver Axis in Hepatitis C Virus. *Infection. Biology (Basel)*. 2021;10(1):55. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology10010055>
11. Dempsey E, Corr SC. Lactobacillus spp. for Gastrointestinal Health: Current and Future Perspectives. *Front Immunol*. 2022;13:840245. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1042189>
12. Pinzone MR, Celesia BM, Di Rosa M, Cacopardo B, Nunnari G. Microbial translocation in chronic liver diseases. *Int J Microbiol*. 2012;2012:694629. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/694629>
13. Zhang N, Zhu W, Zhang S, Liu T, Gong L, Wang Z, et al. Novel Bifidobacterium/Klebsiella Ratio in Characterization Analysis of the Gut and Bile Microbiota of CCA Patients. *Microb Ecol*. 2023;87(1):5. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/694629>
14. Walterson AM, Stavriniades J. Pantoea: insights into a highly versatile and diverse genus within the Enterobacteriaceae. *FEMS Microbiol Rev*. 2015;39(6):968-984. DOI: <https://doi.org/10.1093/femsre/fuv027>
15. Yang J, Ma Y, Tan Q, Zhou B, Yu D, Jin M, et al. Gut *Streptococcus* is a microbial marker for the occurrence and liver metastasis of pancreatic cancer. *Front Microbiol*. 2023;14:1184869. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1184869>
16. Yang Y, Song X, Wang G, Xia Y, Xiong Z, Ai L. Understanding *Ligilactobacillus salivarius* from Probiotic Properties to Omics Technology. A Review. *Foods*. 2024;13(6):895. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods13060895>
17. Wu C, Yang F, Zhong H, Hong J, Lin H, Zong M, et al. Obesity-enriched gut microbe degrades myo-inositol and promotes lipid absorption. *Cell Host Microbe*. 2024;32(8):1301-1314.e9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2024.06.012>
18. West SR, Suddaby AB, Lewin GR, Ibberson CB. Rothia. *Trends Microbiol*. 2024;32(7):720-721. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2024.03.009>
19. Teixeira CG, Fusieger A, Milião GL, Martins E, Drider D, Nero LA, de Carvalho AF. Weissella: An Emerging Bacterium with Promising Health Benefits. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2021;13(4):915-925. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12602-021-09751-1>
20. Wexler HM. Bacteroides: the good, the bad, and the nitty-gritty. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(4):593-621. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00008-07>
21. Magdy Wasfy R, Abdoulaye A, Borentain P, Mbaye B, Tidjani Alou M, et al. Thomasclavella ramosa and Alcohol-Related Hepatocellular Carcinoma. A Microbial Culturomics Study. 2025; Preprint (Version 1) available at Research Square DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-5053117/v1>
22. Parker BJ, Wearsch PA, Veloo ACM, Rodriguez-Palacios A. The Genus Alistipes: Gut Bacteria with Emerging Implications to Inflammation, Cancer, and Mental Health. *Front Immunol*. 2020;11:906. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00906>
23. Zhuang J, Zhuang Z, Chen B, Yang Y, Chen H, Guan G. Odoribacter splanchnicus-derived extracellular vesicles alleviate inflammatory bowel disease by modulating gastrointestinal inflammation and intestinal barrier function via the NLRP3 inflammasome suppression. *Mol Med*. 2025;31(1):56. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10020-025-01063-2>
24. Beresford-Jones BS, Suyama S, Clare S, Soderholm A, Xia W, Sardar P, et al. Enterocloster clostridioformis protects against Salmonella pathogenesis and modulates epithelial and mucosal immune function. *Microbiome*. 2025;13(1):61. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-025-02050-9>

Информация об авторах / Information about the authors

Стома Игорь Олегович, д.м.н., профессор, ректор УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>

e-mail: gsmu@gsmu.by

Цейко Зинаида Анатольевна, преподаватель-стажер кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; врач-интерн, У «Гомельская областная инфекционная клиническая больница», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0610-1422>

e-mail: tzeiko.zinaida@yandex.by

Igor O. Stoma, Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector of Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>

e-mail: gsmu@gsmu.by

Zinaida A. Tseiko, Trainee Lecture at the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Gomel State Medical University; Internship Doctor, Gomel Regional Infectious Clinical Hospital, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0610-1422>

e-mail: tzeiko.zinaida@yandex.by

Воропаев Евгений Викторович, к.м.н., доцент, проректор по научной работе УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9435-6109>

e-mail: voropaev.evgenii@gmail.com

Осипкина Ольга Викторовна, заведующий научно-исследовательской лабораторией, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1931-4224>

e-mail: olga.osipkina@mail.ru

Ковалев Алексей Алексеевич, старший преподаватель кафедры медицинской и биологической физики, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9148-487X>

e-mail: kovalev.data.analysis.gsmu@yandex.by

Зятков Алексей Александрович, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3791>

e-mail: ziatskovaa@gmail.com

Шафорост Александр Сергеевич, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6725-5353>

e-mail: asofocl@mail.ru

Evgenii V. Voropaev, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Vice-Rector for Scientific Work, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9435-6109>

e-mail: voropaev.evgenii@gmail.com

Olga V. Osipkina, Head of the Research Laboratory, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1931-4224>

e-mail: olga.osipkina@mail.ru

Alexey A. Kovalev, Senior Lecturer at the Department of Medical and Biological Physics, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9148-487X>

e-mail: kovalev.data.analysis.gsmu@yandex.by

Aliaksei A. Ziatskov, Senior Researcher at the Research Laboratory, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3791>

e-mail: ziatskovaa@gmail.com

Alexander S. Shaforost, Senior Researcher at the Research Laboratory, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6725-5353>

e-mail: asofocl@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Цейко Зинаида Анатольевна

e-mail: tzeiko.zinaida@yandex.by

Zinaida A. Tseiko

e-mail: tzeiko.zinaida@yandex.by

Поступила в редакцию / Received 22.04.2025

Поступила после рецензирования / Accepted 24.04.2025

Принята к публикации / Revised 21.05.2025