

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 577.114.5:[616.34+616.6]:579.61

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2026.1.9 EDN: DUZJNL

КОРРЕЛЯЦИЯ ЛИПОПОЛИСАХАРИД-СВЯЗЫВАЮЩЕГО ПРОТЕИНА С МИКРОБИОТОЙ КИШЕЧНИКА И УРОБИОТОЙ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

© Малаева Е.Г., Стома И.О., Воропаев Е.В., Осипкина О.В., Ковалев А.А.

Гомельский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 246050, Гомель, ул. Ланге, 5

Резюме

Цель. Изучить взаимосвязь уровня липополисахарид-связывающего протеина крови с композиционным составом микробиоты кишечника и уробиоты у пациентов с циррозом печени

Методика. Проведено проспективное когортное одноцентровое исследование 89 пациентов с циррозом печени, которым в дополнение к стандартным методам выполнено определение липополисахарид-связывающего протеина крови, метагеномное секвенирование кала и мочи. Средний возраст составил 53,5 лет, мужчин – 50, женщин – 39, класс тяжести А – 20, В – 13, С – 56 пациентов, без инфекции – 47, с инфекцией – 42 пациента. Высокопроизводительное секвенирование проводилось с помощью генетического анализатора MiSeq (Illumina, США) с использованием протокола, основанного на анализе переменных регионов гена 16S рРНК. Анализ данных проводили с использованием алгоритма Kraken2. Уровень значимости α принят равным 0,05. Исследование зарегистрировано в Clinicaltrials.gov (NCT05335213).

Результаты. У пациентов с циррозом печени липополисахарид-связывающий протеин крови имеет прямую связь с патогенными таксонами микробиоты кишечника и уробиоты, которые являются возбудителями инфекций (*Pseudomonadota*, *Gammaproteobacteria*, *Bacillales*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Bacillus*, *Salmonella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Acinetobacter* и другими) и обратную связь – с автохтонными таксонами, в том числе участвующими в синтезе коротко-цепочечных жирных кислот (*Bacteroidota*, *Veillonellales*, *Lachnospira*, *Clostridium*, *Lachnoclostridium*, *Petroclostridium*, *Ruminococcus*, *Coprococcus*, *Dorea*, *Butyrivibrio*, *Anaerobutyricum*, *Prevotella* и другими) ($p < 0,05$, $pFDR < 0,05$).

Заключение. Липополисахарид-связывающий протеин крови как маркер бактериальной транслокации отражает паттерн микробиоты кишечника и мочевыводящих путей, который способствует или предотвращает развитие инфекций при циррозе печени.

Ключевые слова: липополисахарид-связывающий протеин, микробиота кишечника, уробиота, цирроз печени

CORRELATION OF LIPOPOLYSACCHARIDE-BINDING PROTEIN WITH GUT MICROBIOTA AND UROBIOTA IN LIVER CIRRHOSIS

Malaeva E.G., Stoma I.O., Voropaev E.V., Osipkina O.V., Kovalev A.A.

Gomel State Medical University, 5, Lange St., Gomel, 246050, Republic of Belarus

Abstract

Objective. To investigate the relationship between the level of blood lipopolysaccharide-binding protein and composition of the gut microbiota and urobiota in patients with liver cirrhosis.

Methods. A prospective cohort single-center study involved 89 patients with liver cirrhosis, who had their blood lipopolysaccharide-binding protein levels determined and metagenomic sequencing of feces and urine in addition to routine methods. The average age of the patients was 53.5 years, with 50 male and 39 female patients, and severity class A – 20, B – 13, C – 56 patients, without infections – 47, with infections – 42 patients. High-throughput sequencing was performed using the MiSeq genetic analyzer (Illumina, USA) and a protocol based on the analysis of variable regions of the 16S rRNA gene. Data analysis was performed using the Kraken2 algorithm. The significance level α was set to 0.05. The study was registered in Clinicaltrials.gov (NCT05335213).

Results. In patients with liver cirrhosis, blood lipopolysaccharide-binding protein has a direct relationship with pathogenic taxa of the gut microbiota and urobiota, which are pathogens of infections (*Pseudomonadota*, *Gammaproteobacteria*, *Bacillales*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Bacillus*, *Salmonella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Acinetobacter* and others) and feedback – with autochthonous taxa, including involved in the synthesis of short-chain fatty acids (*Bacteroidota*, *Veillonellales*, *Lachnospira*, *Clostridium*, *Lachnoclostridium*, *Petroclostridium*, *Ruminococcus*, *Coprococcus*, *Dorea*, *Butyrivibrio*, *Anaerobutyricum*, *Prevotella* and others) ($p < 0,05$, $pFDR < 0,05$).

Conclusion. Blood lipopolysaccharide-binding protein as a marker of bacterial translocation reflects the pattern of the gut and urinary tract microbiota, which contributes to or prevents the development of infections in liver cirrhosis.

Keywords: lipopolysaccharide-binding protein, gut microbiota, urobiota, liver cirrhosis

Введение

Липополисахарид-связывающий протеин (lipopolysaccharide-binding protein - LBP) – это растворимый белок острой фазы с длительным периодом полураспада, вырабатываемый гепатоцитами, который усиливает связывание бактериального липополисахарида с молекулой клеточной мембраны CD14 и Toll-подобным рецептором 4, активируя каскад процессов, приводящих к выработке цитокинов и воспалительной реакции. Считается, что уровень LBP отражает длительное воздействие бактерий и эндотоксинов. Уровень LBP в периферической крови используется в качестве суррогатного маркера бактериальной транслокации (БТ) [2, 6].

БТ считается основным механизмом, связанным с развитием инфекции при циррозе печени (ЦП). Миграция живых микроорганизмов или бактериальных эндотоксинов (например, бактериального липополисахарида, пептидогликана, липопептида) из стенки кишечника в брыжеечные лимфатические узлы и внекишечные образования является контролируемым процессом у здоровых людей. Наиболее распространенные бактерии, участвующие в БТ, относятся к семейству *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. и т.д.), *Enterococcaceae* и *Streptococcaceae*. Изменения состава микробиоты кишечника, увеличение кишечной проницаемости и нарушение иммунной системы при ЦП приводят к развитию «синдрома дырявого кишечника» («leaky gut») и развитию патологической БТ [6, 8, 9]. В ряде исследований показано, что изменение концентрации LBP связано с динамикой БТ и проницаемостью кишечника при декомпенсированных заболеваниях печени [2, 3]. В связи с наличием взаимосвязи микробиоты кишечника и урогенитального тракта [1, 10], представляет научный интерес изучение взаимосвязи не только кишечной микробиоты, но и уробиоты с LBP как маркером БТ.

Целью работы явилось изучение взаимосвязи уровня липополисахарид-связывающего протеина крови с композиционным составом микробиоты кишечника и уробиоты у пациентов с циррозом печени.

Методика

Проведено проспективное когортное одноцентровое исследование 89 пациентов с ЦП, находящихся на стационарном лечении в городском отделении гастроэнтерологии. В дополнение к основному обследованию в соответствии с действующим Клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения» пациентам проведено определение липополисахарид-связывающего протеина крови, сбор и низкотемпературное замораживание образцов мочи и кала с последующим метагеномным секвенированием. Критерии не включения: прием антибактериальных лекарственных средств в течение 1 месяца до исследования. Критерии исключения: наличие онкологических, аутоиммунных заболеваний, ВИЧ-инфекции. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Гомельского государственного медицинского университета (протокол №4 от 30.09.2021). Исследование зарегистрировано в Clinicaltrials.gov (NCT05335213).

Концентрацию LBP в плазме крови пациентов определяли методом иммуноферментного анализа с применением микропланшетного фотометра «SunriseTecan» (Австрия), используя набор реагентов «Human LBP (Lipopolysaccharide-binding protein) ELISA Kit» (производства FineTest, Китай) согласно инструкции производителя (диапазон обнаружения 31,25-2000 pg/ml, чувствительность 18,75 pg/ml).

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 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. 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 4.5.0) программа RStudio (2025.05.0) 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), mia (version 1.10.0), miaViz (version 1.9.3), scatter 1.30.0, MicrobiomeStat (version 1.1), Maaslin2 (version 1.16.0). Для установления взаимосвязи между насыщенностью микробиоты кишечника и мочевыводящих путей определенными таксонами и уровнем LBP определялся коэффициент корреляции Спирмена (cor, rSpearman). Для оценки силы связи применялась шкала Чеддока, в соответствии с которой: от 0,1 до 0,29 – слабая, от 0,3 до 0,49 – умеренная, от 0,5 до 0,69 – заметная, от 0,7 до 0,9 – высокая, от 0,9 до 1,0 – сильная корреляция. Результаты тестирования статистических гипотез представлены в виде нескорректированной вероятности ошибки I рода (P) и значений, скорректированных на множественное тестирование методом Бенджамини-Хохберга с контролем частоты ложных открытий (False Discovery Rate, FDR). Уровень значимости принят равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследование включено 89 пациентов с ЦП, средний возраст которых составил 53,5 лет, из них 50 – мужчин и 39 – женщин. Пациенты класса тяжести А – 20 чел., В – 13 чел., С – 56 чел., без инфекции – 47, с инфекцией (в том числе инфекцией мочевыводящих путей, пневмонией, спонтанным бактериальным перитонитом) – 42 пациента ($\chi^2=0,56$, $p=0,45$).

Корреляции LBP крови и микробиоты кишечника. На уровне отдела выявлена взаимосвязь между доминантными таксонами *Bacteroidota*, *Pseudomonadota* и уровнем LBP (рис. 1).

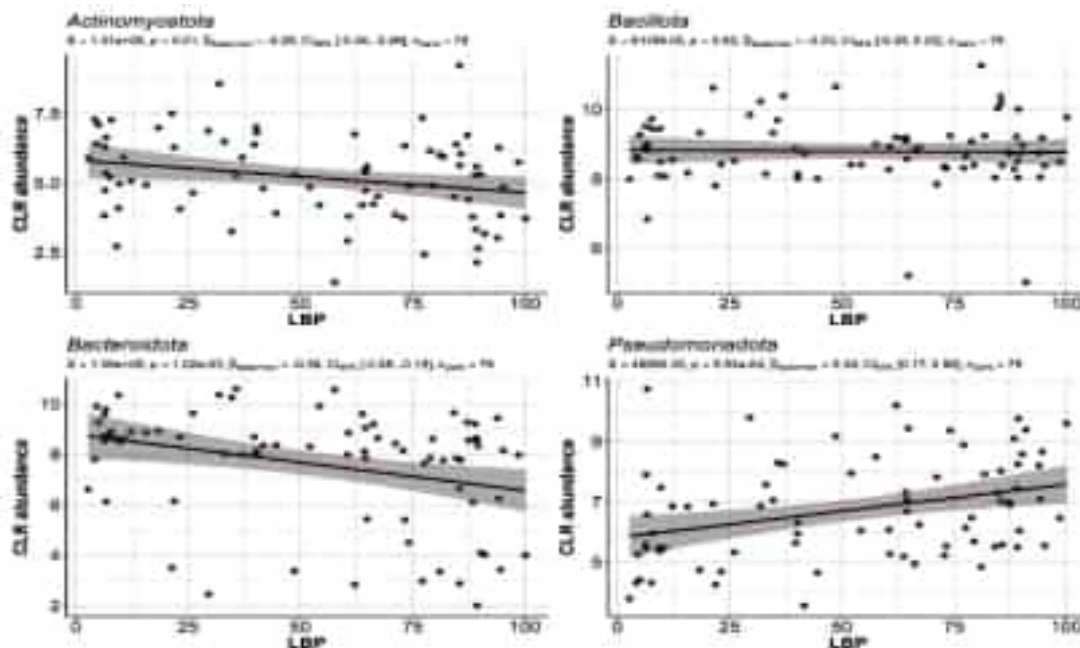


Рис. 1. Графики корреляции липополисахарид-связывающего протеина и насыщенности микробиоты кишечника доминантными таксонами на уровне отдела

Положительная связь умеренной силы определена между уровнем LBP крови и насыщенностью микробиоты кишечника *Pseudomonadota* ($\text{cor}=0,38$, $p=0,0006$, $\text{FDR}=0,0186$), что вполне обоснованно и связано с тем, что бактерии этого отдела являются основным источником липополисахарида (эндотоксина) [8]. В тоже время установлена обратная корреляция LBP крови и плотностью *Bacteroidota* ($\text{cor}=-0,36$, $p=0,001$, $\text{FDR}=0,0186$), *Deinococcota* ($\text{cor}=-0,32$, $p=0,0047$, $\text{FDR}=0,0400$), *Thermotogota* ($\text{cor}=-0,34$, $p=0,0027$, $\text{FDR}=0,0310$) в кишечнике, которые можно отнести к автохтонным таксонам.

Потенциально протективная роль описана у таксона *Bacteroidia* [7, 8] и в нашем исследовании показано, что при увеличении его концентрации наблюдается более низкий уровень LBP крови ($\text{cor}=-0,360$, $p=0,0012$, $\text{FDR}=0,0421$), (рис. 2).

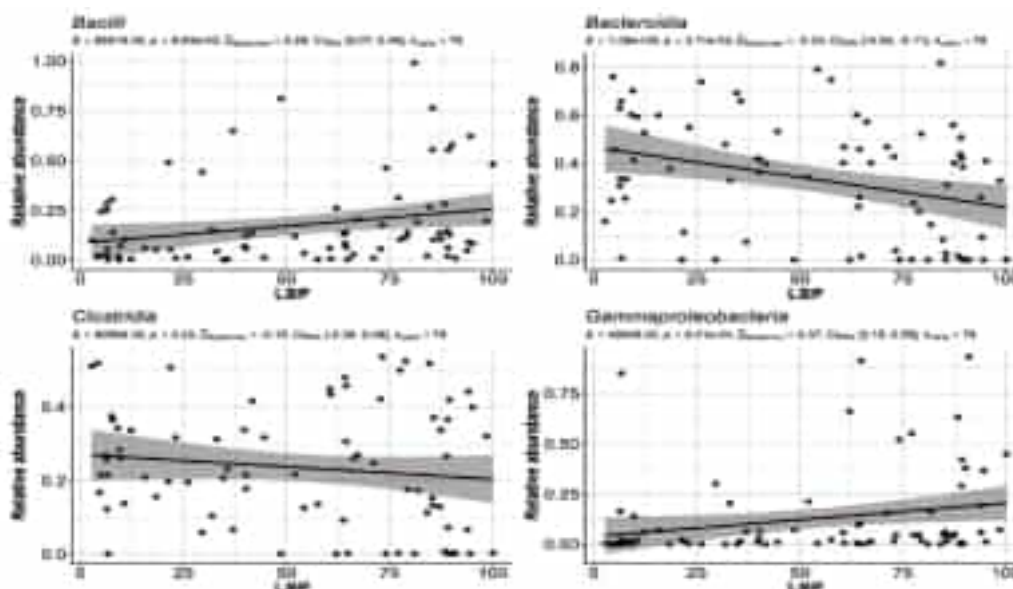


Рис. 2. Графики корреляции липополисахарид-связывающего протеина и насыщенности микробиоты кишечника доминантными таксонами на уровне класса

Обращает на себя внимание наличие прямой связи LBP с таксоном *Gammaproteobacteria* ($\text{cor}=0,370$, $p=0,0009$, $\text{FDR}=0,0421$), в состав которого входят такие возбудители инфекций, как *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia* и др. [1, 8]. Повышение концентрации LBP ассоциируется с увеличением таких таксонов микробиоты кишечника на уровне порядка, как *Enterobacteriales* ($\text{cor}=0,4379$, $p=0,0001$, $\text{FDR}=0,0051$), *Bacillales* ($\text{cor}=0,3485$, $p=0,0019$, $\text{FDR}=0,0226$), *Pseudomonadales* ($\text{cor}=0,4334$, $p=0,0001$, $\text{FDR}=0,0051$), *Legionellales* ($\text{cor}=0,3741$, $p=0,0008$, $\text{FDR}=0,0146$), которые способны пенетрировать через стенку кишки в мезентериальные лимфатические узлы и проникать в системный кровоток, предрасполагая к развитию инфекции путем бактериальной транслокации, и снижением *Bacteroidales* ($\text{cor}=-0,347$, $p=0,0020$, $\text{FDR}=0,0234$), *Lachnospirales* ($\text{cor}=-0,3456$, $p=0,0020$, $\text{FDR}=0,0234$), *Bacteriovoracales* ($\text{cor}=-0,3017$, $p=0,0075$, $\text{FDR}=0,0483$), *Chitinophagales* ($\text{cor}=-0,3741$, $p=0,0008$, $\text{FDR}=0,0146$), *Dehalococcoidales* ($\text{cor}=-0,3846$, $p=0,0006$, $\text{FDR}=0,0135$), *Glycomycetales* ($\text{cor}=-0,3198$, $p=0,0045$, $\text{FDR}=0,0362$), *Thermodesulfobiales* ($\text{cor}=-0,3119$, $p=0,0056$, $\text{FDR}=0,0408$).

На уровне семейства положительная связь умеренной силы установлена между LBP и *Enterobacteriaceae* ($\text{cor}=0,440$, $p=0,0001$, $\text{FDR}=0,0025$), *Enterococcaceae* ($\text{cor}=0,4692$, $p=0,0000$, $\text{FDR}=0,0025$), *Staphylococcaceae* ($\text{cor}=0,3681$, $p=0,0010$, $\text{FDR}=0,0120$), *Aerococcaceae* ($\text{cor}=0,4020$, $p=0,0003$, $\text{FDR}=0,0049$), *Alicyclobacillaceae* ($\text{cor}=0,4579$, $p=0,0000$, $\text{FDR}=0,0025$), *Sporolactobacillaceae* ($\text{cor}=0,3527$, $p=0,0016$, $\text{FDR}=0,0168$), отрицательная связь – с таксонами, участвующими в синтезе короткоцепочечных жирных кислот *Prevotellaceae* ($\text{cor}=-0,4494$, $p=0,0000$, $\text{FDR}=0,0025$), *Butyricicoccaceae* ($\text{cor}=-0,4432$, $p=0,0001$, $\text{FDR}=0,0025$), *Lachnospiraceae* ($\text{cor}=-0,3593$, $p=0,0013$, $\text{FDR}=0,0147$), *Methylobacteriaceae* ($\text{cor}=-0,3846$, $p=0,0006$, $\text{FDR}=0,0078$), *Cyclobacteriaceae* ($\text{cor}=-0,3527$, $p=0,0016$, $\text{FDR}=0,0168$), *Rhodothermaceae* ($\text{cor}=-0,3189$, $p=0,0046$, $\text{FDR}=0,0300$).

На уровне рода установлено более 30 ассоциативных связей между LBP крови и микробиотой кишечника, некоторые из которых являются клинически значимыми (таб.).

Таблица. Корреляция липополисахарид-связывающего протеина и насыщенности микробиоты кишечника доминантными таксонами на уровне рода

Род	коэффициент корреляции	statistic	p	p FDR
<i>Enterobacter</i>	0,432	44939	0,0001	0,0027
<i>Enterococcus</i>	0,452	43321	0,0000	0,0022
<i>Bacillus</i>	0,297	55573	0,0082	0,0479
<i>Salmonella</i>	0,440	44279	0,0001	0,0023
<i>Proteus</i>	0,410	46654	0,0002	0,0043
<i>Pseudomonas</i>	0,387	48436	0,0005	0,0068
<i>Staphylococcus</i>	0,352	51278	0,0017	0,0158
<i>Escherichia</i>	0,430	45167	0,0001	0,0028
<i>Klebsiella</i>	0,400	47228	0,0003	0,0049
<i>Acinetobacter</i>	0,463	42464	0,0000	0,0015
<i>Lachnospira</i>	-0,339	105919	0,0024	0,0201
<i>Clostridium</i>	-0,290	102012	0,0102	0,0486
<i>Lachnoclostridium</i>	-0,372	108530	0,0009	0,0121
<i>Prevotella</i>	-0,329	105136	0,0034	0,0265
<i>Ruminococcus</i>	-0,297	102592	0,0084	0,0449
<i>Coprococcus</i>	-0,345	106380	0,0021	0,0214
<i>Dorea</i>	-0,377	108900	0,0007	0,0112
<i>Butyrivibrio</i>	0,3392	105902	0,0025	0,0232

Бактерии рода *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Bacillus*, *Salmonella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Acinetobacter* являются возбудителями инфекций и наличие положительной корреляции умеренной силы с LBP подтверждают роль бактериальной транслокации в развитии инфекционных осложнений у пациентов с ЦП. В тоже время отрицательная взаимосвязь LBP с бутират-продуцирующими бактериями (*Lachnospira*, *Clostridium*, *Lachnoclostridium*, *Ruminococcus*, *Coprococcus*, *Dorea* и *Butyrivibrio*, *Anaerobutyricum*), ацетат-продуцирующими бактериями (*Prevotella*, *Lachnospira*, *Clostridium*, *Coprococcus*, *Dorea*), пропионат-продуцирующими бактериями (*Prevotella*, *Anaerobutyricum*) свидетельствует об их протективной роли и более низком уровне бактериальной транслокации при доминировании этих таксонов в микробиоте кишечника. Например, известно, что экзометаболизмом пропионат-продуцирующих бактерий являются витамины группы В (рибофлавин, пиридоксин, никотиновая и фолиевая кислоты), антимикробные факторы, конъюгаты линолевой кислоты, экзоферменты и антимутагенные факторы, а также бифидогенные факторы - стимуляторы роста бифидобактерий [11].

Заметная и умеренная положительная связь LBP установлена с *Lactococcus* (cor=0,58, p=0,0000, FDR=0,0000), *Pantoea* (cor=0,46, p=0,0000, FDR=0,0035), *Pectobacterium* (cor=0,45, p=0,0000, FDR=0,0035), *Photobacterium* (cor=0,42, p=0,0001, FDR=0,0041), *Ruoffia* (cor=0,389, p=0,0005, FDR=0,0089). Отрицательная связь LBP – с *Anaerobutyricum* (cor=-0,337, p=0,0027, FDR=0,0244), *Petroclostridium* (cor=-0,3255, p=0,0038, FDR=0,0290), *Segatella* (cor=-0,420, p=0,0001, FDR=0,0037), *Dialister* (cor=-0,293, p=0,0095, FDR=0,0472), *Qiania* (cor=-0,3647, p=0,0010, FDR=0,0114), *Slackia* (cor=-0,3914, p=0,0004, FDR=0,0064).

Следует отметить, что род *Lactococcus* имеет также заметную взаимосвязь с LBP в группе пациентов с ЦП с инфекцией мочевыводящих путей (cor=0,6021, p=0,0000, FDR=0,0021) и наши данные соответствуют результатам R. Maslennikov et al. (2021) о прямой взаимосвязи насыщенности фекальной микробиоты *Lactobacillaceae* и неблагоприятного прогноза при ЦП [7].

Корреляции LBP крови и микробиоты мочевыводящих путей. Аналогично результатам взаимосвязи LBP с *Bacteroidota* кишечника, установлена обратная связь с этим таксоном мочевыводящих путей (cor=-0,400, p=0,0013, FDR=0,0329), (рис. 3).

Снижение насыщенности уробиоты протективными таксонами, в том числе *Bacteroidota*, может приводить к более высокому риску развития инфекций мочевыводящих путей, в патогенезе которых отводится роль бактериальной транслокации при ЦП [4]. Определена прямая связь LBP с таксоном *Aquificota* (синоним – *Thermosulfidibacterota*) (cor=0,3900, p=0,0017, FDR=0,0387), роль которого изучается.

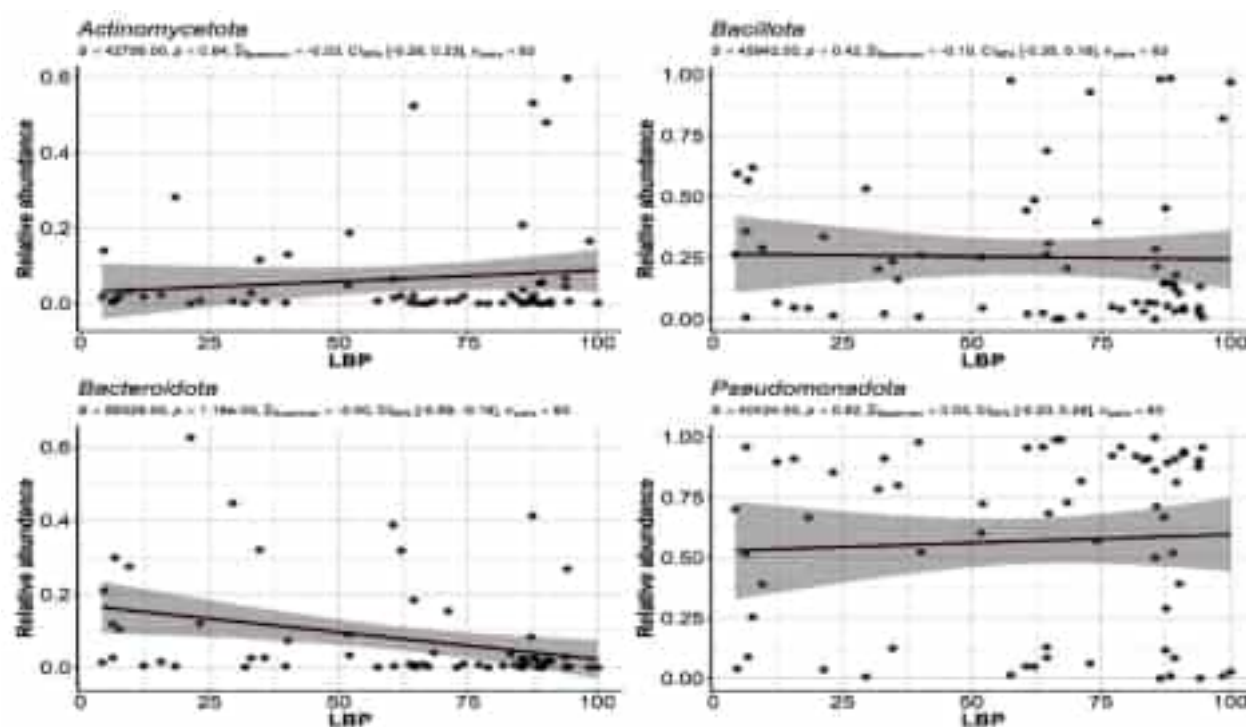


Рис. 3. Графики корреляции липополисахарид-связывающего протеина и насыщенности микробиоты мочевыводящих путей доминантными таксонами на уровне отдела

Насыщенность уробиоты таксонами классов *Bacteroidia* и *Negativicutes* имеет обратную связь с уровнем LBP крови ($\text{cor} = -0,410$, $p = 0,0009$, $\text{FDR} = 0,0361$ и $\text{cor} = -0,40$, $p = 0,0012$, $\text{FDR} = 0,0361$ соответственно).

При увеличении концентрации *Bacillales* и снижении насыщенности *Bacteroidales* мочи наблюдается более высокий уровень LBP крови ($\text{cor} = 0,4500$, $p = 0,0002$, $\text{FDR} = 0,0306$ и $\text{cor} = -0,4100$, $p = 0,0009$, $\text{FDR} = 0,0414$ соответственно) (рис. 4).

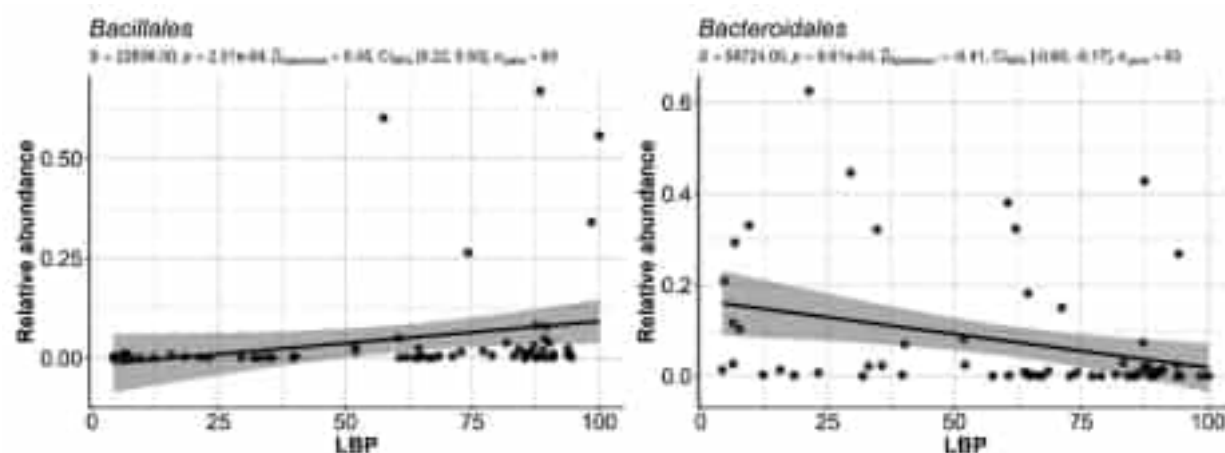


Рис. 4. Графики корреляции липополисахарид-связывающего протеина и насыщенности микробиоты мочевыводящих путей доминантными таксонами на уровне порядка

Кроме этого, отмечена отрицательная корреляция LBP с таксоном *Veillonellales* ($\text{cor} = -0,41$, $p = 0,0007$, $\text{FDR} = 0,0414$), который относится к резидентной микробиоте кишечника.

На уровне семейства подтверждается прямая взаимосвязь потенциально патогенного таксона *Staphylococcaceae* с уровнем LBP ($\text{cor}=0,49$, $p=0,0000$, $\text{FDR}=0,0132$) (рис. 5).

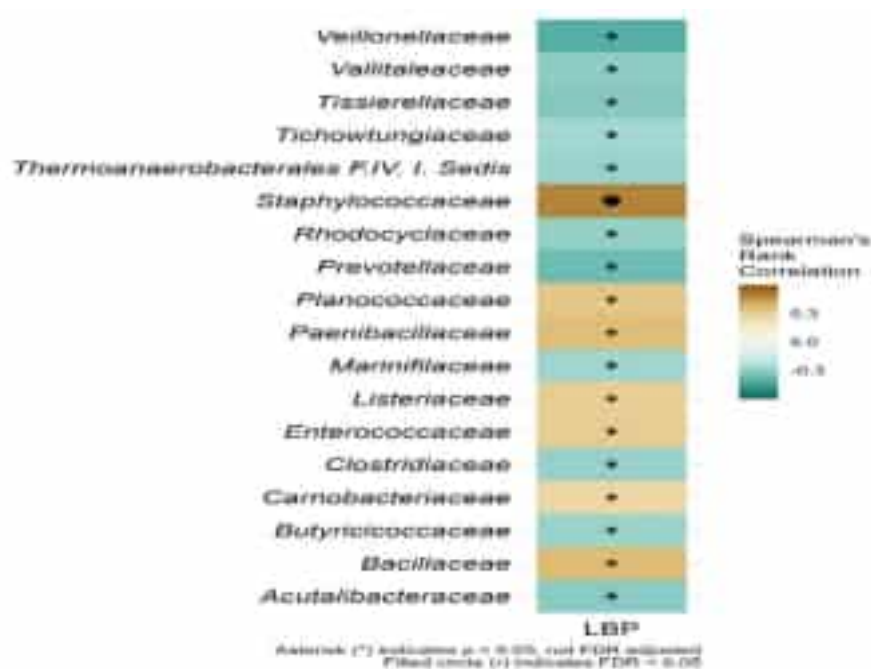


Рис. 5. Тепловая карта корреляции липополисахарид-связывающего протеина и насыщенности микробиоты мочевыводящих путей доминантными таксонами на уровне семейства

Полученные результаты по корреляции уровня LBP с такими таксонами уробиоты, как *Bacillaceae* ($\text{cor}=0,31$, $p=0,0128$, $\text{FDR}=0,3988$), *Enterococcaceae* ($\text{cor}=0,33$, $p=0,0085$, $\text{FDR}=0,3805$), *Prevotellaceae* ($\text{cor}=-0,3600$, $p=0,0037$, $\text{FDR}=0,2523$), *Clostridiaceae* ($\text{cor}=-0,26$, $p=0,0409$, $\text{FDR}=0,6266$), *Veillonellaceae* ($\text{cor}=-0,38$, $p=0,0024$, $\text{FDR}=0,2523$) не получили значимого подтверждения при использовании множественного тестирования методом Бенджамини-Хохберга с контролем частоты ложных открытий.

Параллельно с увеличением LBP крови наблюдается нарастание насыщенности уробиоты таксонами рода *Staphylococcus* ($\text{cor}=0,49$, $p=0,0001$, $\text{FDR}=0,0447$), *Cohnella* ($\text{cor}=0,44$, $p=0,0003$, $\text{FDR}=0,0501$), *Priestia* ($\text{cor}=0,4504$, $p=0,0002$, $\text{FDR}=0,0501$). Функциональный потенциал не всех микроорганизмов, выделенных с помощью метагеномного секвенирования, является достаточно изученным. Но в отношении бактерий рода *Priestia* есть исследования об их роли в качестве уропатогена [5].

Данные о взаимосвязи LBP с таксонами уробиоты *Bacillus* ($\text{cor}=0,37$, $p=0,0029$, $\text{FDR}=0,1320$), *Enterococcus* ($\text{cor}=0,27$, $p=0,0322$, $\text{FDR}=0,3445$), *Prevotella* ($\text{cor}=-0,41$, $p=0,0010$, $\text{FDR}=0,1667$), *Coproccoccus* ($\text{cor}=-0,29$, $p=0,0202$, $\text{FDR}=0,4309$) и некоторых других имеют значимость, но не подтверждены более точным критерием pFDR.

Заключение

Повышение уровня липополисахарид-связывающий протеина крови у пациентов с циррозом печени ассоциировано с увеличением насыщенности микробиоты кишечника таксонами отдела *Pseudomonadota*, класса *Gammaproteobacteria*, порядка *Enterobacteriales*, *Bacillales*, *Pseudomonadales*, семейства *Enterobacteriaceae*, *Enterococcaceae*, *Staphylococcaceae*, *Aerococcaceae*, *Alicyclobacillaceae*, *Sporolactobacillaceae*, рода *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Bacillus*, *Salmonella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*,

Lactococcus, *Pantoea*, *Pectobacterium*, *Photobacterium*, *Ruoffia* ($p < 0,05$, $pFDR < 0,05$), большинство из которых относятся к патогенным и участвуют в процессах бактериальной транслокации, и снижением концентрации таксонов отдела *Bacteroidota*, *Deinococcota*, *Thermotogota*, класса *Bacteroidia*, порядка *Bacteroidales*, *Lachnospirales*, *Bacteriovoracales*, *Chitinophagales*, *Dehalococcoidales*, *Glycomycetales*, *Thermodesulfobiales*, семейства *Prevotellaceae*, *Butyricicoccaceae*, *Lachnospiraceae*, *Methylobacteriaceae*, *Cyclobacteriaceae*, *Rhodothermaceae*, рода *Lachnospira*, *Clostridium*, *Lachnoclostridium*, *Petroclostridium*, *Ruminococcus*, *Coprococcus*, *Dorea*, *Butyrivibrio*, *Anaerobutyricum*, *Prevotella*, *Segatella*, *Dialister*, *Qiania*, *Slackia* ($p < 0,05$, $pFDR < 0,05$), большинство из которых относятся к автохтонным, участвует в синтезе коротко-цепочечных жирных кислот и укреплении кишечного барьера, что препятствует процессу патологической бактериальной транслокации.

В отношении взаимосвязи липополисахарид-связывающего протеина крови с таксонами уробиоты получены схожие результаты, но их количество меньше по сравнению с микробиотой кишечника: положительная связь установлена с таксонами отдела *Aquificota*, порядка *Bacillales*, семейства *Staphylococcaceae*, рода *Staphylococcus*, *Cohnella*, *Priestia* и отрицательная связь – с таксонами отдела *Bacteroidota*, класса *Bacteroidia* и *Negativicutes*, порядка *Bacteroidales* и *Veillonellales* ($p < 0,05$, $pFDR < 0,05$).

Результаты исследования подтверждают значимость композиционного состава микробиоты кишечника и мочевыводящих путей в развитии бактериальной транслокации, которая коррелирует с уровнем липополисахарид-связывающего протеина крови и является одним из механизмов развития бактериальных инфекций при циррозе печени.

Литература (references)

1. Малаева Е.Г., Стома И.О., Ворopaев Е.В. и др. Уробиота и инфекции мочевыводящих путей при циррозе печени // Сибирский научный медицинский журнал. – 2025. – Т.45, №1. – С. 148-157. [Malaeva E.G., Stoma I.O., Voropaev E.V. i dr. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal*. Siberian Scientific Medical Journal. – 2025. – V.45, N1. – P. 148-157. (in Russian)]
2. Agiasotelli D., Alexopoulou A., Vasilieva L. et al. High serum lipopolysaccharide binding protein is associated with increased mortality in patients with decompensated cirrhosis // *Liver Int.* – 2017. – V.37, N4. – P. 576-582.
3. Alexopoulou A., Agiasotelli D., Vasilieva L.E. et al. Bacterial translocation markers in liver cirrhosis // *Annals of Gastroenterology*. – 2017. – V.30, N5. – P. 486-497.
4. Elsayed N.S., Wolfe A.J., Burk R.D. Urine microbiome in individuals with an impaired immune system // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2024. – N13. – P. 1308665.
5. Gbégbé D.A., Kacou O.B.C., N'zi N.P. et al. *Priestia flexa* as a Novel Urinary Tract Pathogen in Daloa, Côte d'Ivoire: Insights From Genomic Sequencing // *Int J Genomics*. – 2024. – N2024. – P. 6239250.
6. Haedge F., Reuken P.A., Reißing J. et al. Surrogate Markers of Intestinal Permeability, Bacterial Translocation and Gut-Vascular Barrier Damage Across Stages of Cirrhosis // *Liver Int.* – 2025. – V.45, N6. – P. e70119.
7. Maslennikov R., Ivashkin V., Efremova I. et al. Gut dysbiosis is associated with poorer long-term prognosis in cirrhosis // *World Journal of Hepatology*. – 2021. – V.13, N5. – P. 557-570.
8. Maslennikov R., Poluektova E., Zolnikova O. et al. Gut Microbiota and Bacterial Translocation in the Pathogenesis of Liver Fibrosis // *Int J Mol Sci*. – 2023. – V.24, N22 – P. 16502.
9. Mohr A.E., Crawford M., Jasbi P., et al. Lipopolysaccharide and the gut microbiota: considering structural variation // *FEBS Lett.* – 2022. – V.596, N7. – P. 849-875.
10. Perez-Carrasco V., Soriano-Lerma A., Soriano M., et al. Urinary microbiome: yin and yang of the urinary tract // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2021. – N11. – P. 617002.
11. Warminska-Radyko I., Laniewska-Moroz L., Babuchowski A. Possibilities for stimulation of *Bifidobacterium* growth by propionibacteria // *Dairy Science & Technology*. – 2002. – V.82, N1. – P. 113-121.

Информация об авторах

Малаева Екатерина Геннадьевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней №1 с курсами эндокринологии и гематологии УО «Гомельский государственный медицинский университет». E-mail: dr-malaeva@mail.ru

Стома Игорь Олегович – доктор медицинских наук, профессор, ректор УО «Гомельский государственный медицинский университет». E-mail: rector@gsmu.by

Воропаев Евгений Викторович – кандидат медицинских наук, доцент, проректор по научной работе УО «Гомельский государственный медицинский университет». E-mail: voropaev.evgenii@gmail.com

Осипкина Ольга Викторовна – заведующая научно-исследовательской лабораторией УО «Гомельский государственный медицинский университет». E-mail: olga.osipkina@mail.ru

Ковалев Алексей Алексеевич – старший преподаватель кафедры медицинской и биологической физики УО «Гомельский государственный медицинский университет». E-mail: kovalev.data.analysis.gsmu@yandex.by

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 09.09.2025

Принята к печати 26.02.2026