

## Особенности кишечной микробиоты у детей с хроническими заболеваниями печени

Г.В. Волынец<sup>1,2</sup>, А.С. Потапов<sup>3</sup>, А.В. Никитин<sup>1,2,4</sup>, Л.Г. Данилов<sup>5,6</sup>, Т.А. Скворцова<sup>1,2,4</sup>,  
В.В. Дудурич<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», Москва, Россия;

<sup>5</sup>Медико-генетический центр «CERBALAB», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

## Features of the gut microbiota in children with chronic liver diseases

G.V. Volynets<sup>1,2</sup>, A.S. Potapov<sup>3</sup>, A.V. Nikitin<sup>1,2,4</sup>, L.G. Danilov<sup>5,6</sup>, T.A. Skvortsova<sup>1,2,4</sup>,  
V.V. Dudurich<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Morozov Children's Municipal Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Medical Genetic Center CERBALAB, Saint Petersburg, Russia;

<sup>6</sup>Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Значение оси печень–кишечник все больше признается в качестве основного модулятора аутоиммунитета. Сравнительный анализ данных о таксономическом разнообразии кишечной микробиоты при хронических заболеваниях печени у детей отсутствует.

**Цель исследования.** Изучение таксономического разнообразия кишечной микробиоты у детей с хроническими заболеваниями печени по сравнению со здоровыми пациентами; выявление различий по бактериальному разнообразию при аутоиммунных и неаутоиммунных заболеваниях печени, а также влияния иммуносупрессивной терапии на кишечную микробиоту.

**Материал и методы.** Проведен метагеномный анализ кишечной микробиоты у 24 детей с хроническими заболеваниями печени (средний возраст 10,3±4,7 года) с выделением региона V3–V4 гена *16S rPHK*. В группу вошли 18 детей с аутоиммунными заболеваниями печени и 6 детей с неаутоиммунными заболеваниями печени. Контрольную группу составили образцы кала 34 условно здоровых детей.

**Результаты.** При сравнении образцов кала детей с аутоиммунными заболеваниями печени с образцами здоровых детей преобладали таксоны *Bacteroides dorei*, *Collinsella aerofaciens*, *Ruminococcus caffidurs*, а у детей контрольной группы — *Neisseria flavescens*. При сравнении образцов пациентов с неаутоиммунными заболеваниями печени и контрольной группы установлено, что у здоровых детей преобладали таксоны *Bacteroides fragilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bifidobacterium longum*. При сравнении образцов кала детей с аутоиммунными и неаутоиммунными заболеваниями печени обнаружено, что у пациентов с неаутоиммунными заболеваниями доминируют таксоны *Veillonella dispar*, *Cloacibacillus porcorum*, *Veillonella parvula*, *Prevotella histicola* и *Bacteroides eggerthii*. У детей с аутоиммунными заболеваниями печени доминирующих таксонов кишечной микробиоты не выявлено. Установлено, что у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, преобладают таксоны *Veillonella dispar*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia inulinivorans*, *Bacteroides xylanisolvans* и *Alistipes obesi*, у пациентов, не получающих иммуносупрессивную терапию, преобладают таксоны *Phascolarctobacterium succinatutens*, *Bacteroides ovatus*, *Solobacterium moorei*, *Holdemanella bififormis* и *Blautia massiliensis*.

**Заключение.** Исследование кишечной микробиоты у детей с хроническими заболеваниями печени показывает различия в дисбалансе кишечной микробиоты по сравнению с результатами, полученными у взрослых. Модель кишечной микробиоты позволяет отличить аутоиммунные заболевания печени от неаутоиммунных заболеваний. Иммуносупрессивная терапия сопровождается доминированием таксонов, которые снижают продукцию короткоцепочечных жирных кислот.

**Ключевые слова:** дети, кишечная микробиота, хронические болезни печени, аутоиммунные болезни печени, неаутоиммунные болезни печени, иммуносупрессивная терапия.

**Для цитирования:** Волынец Г.В., Потапов А.С., Никитин А.В., Данилов Л.Г., Скворцова Т.А., Дудурич В.В. Особенности кишечной микробиоты у детей с хроническими заболеваниями печени. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(4): 66–XX. DOI: 10.21508/1027–4065–66–XX

The value of the liver–gut axis is increasingly recognized as a major modulator of autoimmunity. There is no comparative analysis of data on the taxonomic diversity of the intestinal microbiota in chronic liver diseases in children.

**Purpose.** To investigate the taxonomic diversity of the intestinal microbiota in children with chronic liver diseases compared with healthy patients, to identify differences in bacterial diversity in autoimmune and non-autoimmune liver diseases, as well as the impact of immunosuppressive therapy on the intestinal microbiota.

**Material and methods.** A metagenomic analysis of the gut microbiota of 24 children with chronic liver diseases (mean age 10,3±4,7 years) was carried out with the identification of the V3–V4 region of the *16S rRNA* gene. The group included 18 children with autoimmune liver diseases and 6 children with non-autoimmune liver diseases. The control group consisted of fecal samples of 34 apparently healthy children.

**Results.** When comparing fecal samples of children with autoimmune liver diseases with samples of healthy children, the taxa of *Bacteroides dorei*, *Collinsella aerofaciens*, *Ruminococcus caffidurs* prevailed, and for children of the control group — *Neisseria flavescens*.

When comparing samples of patients with non-autoimmune liver diseases and the control group, it was found that the taxa *Bacteroides fragilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bifidobacterium longum* prevailed in healthy children. When comparing fecal samples from children with autoimmune and non-autoimmune liver diseases, it was found that *Veillonella dispar*, *Cloacibacillus porcorum*, *Veillonella parvula*, *Prevotella histicola* and *Bacteroides eggerthii* taxa dominate in patients with non-autoimmune diseases. No dominant taxa of the gut microbiota were found in children with autoimmune liver diseases. It has been established that the taxa *Veillonella dispar*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia inulinivorans*, *Bacteroides xylanisolvens* and *Alistipes obesi* prevail in patients receiving immunosuppressive therapy, and the taxa *Phascolarctobacterium succinatutens*, *Bacteroides ovatus*, *Solobacterium moorei* and *Holdemanella massiliensis* prevail in patients not receiving immunosuppressive therapy.

**Conclusion.** A recent study of the gut microbiota in children with chronic liver disease shows differences in the imbalance of the gut microbiota compared to the results obtained in adults. The gut microbiota model is capable of distinguishing autoimmune liver diseases from non-autoimmune diseases. Immunosuppressive therapy is accompanied by the dominance of taxa that reduce the production of short-chain fatty acids.

**Key words:** children, intestinal microbiota, chronic liver disease, autoimmune liver disease, non-autoimmune liver disease, immunosuppressive therapy.

**For citation:** Volynets G.V., Potapov A.S., Nikitin A.V., Danilov L.G., Skvortsova T.A., Dudurich V.V. Features of the gut microbiota in children with chronic liver diseases. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2023; 68:(4): 67–XX (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065---67-XX

Каутоиммунным заболеваниями печени относятся аутоиммунный гепатит, аутоиммунный склерозирующий холангит и аутоиммунный гепатит *de novo* после трансплантации печени [1]. Аутоиммунный гепатит представляет собой хроническое иммуноопосредованное заболевание печени, характеризующееся разрушением гепатоцитов, наличием циркулирующих аутоантител и повышенным уровнем IgG в сыворотке крови [1, 2]. Аутоиммунный гепатит встречается и у детей, и у взрослых, преимущественно среди лиц женского пола; в последние годы распространенность заболевания имеет тенденцию к увеличению [3]. В диагностике аутоиммунного гепатита важное значение имеет биопсия печени, которая облегчает исключение альтернативных заболеваний, помогает в оценке степени воспаления и выраженности фиброза печени, а также в принятии решений по тактике лечения [1, 4]. В целом аутоиммунный гепатит благоприятно отвечает на стандартную иммуносупрессивную терапию, в то время как у меньшинства пациентов, не отвечающих на стандартное лечение, может быстро развиться фиброз и цирроз печени [5, 6].

Этиология аутоиммунного гепатита неизвестна, хотя в его развитии участвуют как генетические факторы, так и факторы окружающей среды. Считается,

что заболевание инициирует потеря толерантности к антигенам печени, вызванная агентами окружающей среды, такими как ксенобиотики и патогены, у генетически восприимчивых людей [3, 6]. Были предприняты серьезные усилия для определения генетической архитектуры аутоиммунного гепатита, но воспроизводимо подтверждено, что предрасполагающими к заболеванию являются только локусы риска в главном комплексе гистосовместимости (HLA) [7, 8].

Накапливаются данные о том, что кишечная микробиота, содержащая гораздо больше генов, чем геном человека, стала ключевым фактором окружающей среды, участвующим в развитии заболеваний печени по оси печень–кишечник [9–13]. Предварительные доказательства участия кишечной микробиоты в патогенезе аутоиммунного гепатита представлены в модели на мышах [14, 15]. Выявлена взаимосвязь между тремя родами микробиоты полости рта и воспалительными цитокинами слюны при аутоиммунном гепатите [16, 17].

На таксономическом уровне структура разнообразного и динамичного сообщества микроорганизмов кишечной микробиоты сильно различается у разных людей и популяций, хотя его биохимические функции на исходном уровне обычно стабильны [18, 19]. Однако стабильность структуры и функции этого сообщества

© Коллектив авторов, 2023

**Адрес для корреспонденции:** Волынец Галина Васильевна — д.м.н., гл. науч. сотр., рук. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева; проф. кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–5413–9599  
e-mail: volynets\_g@mail.ru

Никитин Артем Вячеславович — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, асс. кафедры гастроэнтерологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения Морозовской детской городской клинической больницы, ORCID: 0000–0001–8837–9243

Скворцова Тамара Андреевна — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, доц. кафедры

2 гастроэнтерологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, зав. отделением гастроэнтерологии Морозовской детской городской клинической больницы, гл. внештатный детский специалист-гастроэнтеролог Департамента здравоохранения города Москвы, ORCID: 0000–0002–6525–8665  
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Потапов Александр Сергеевич — д.м.н., проф., гл. науч. сотр., зав. гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000–0003–4905–2373  
119296 Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

Данилов Лаврентий Глебович — биоинформатик лаборатории «CERBALAB», Санкт-Петербург; мл. науч. сотр. кафедры генетики и биотехнологии Санкт-Петербургского государственного университета, ORCID: 0000–0002–4479–3095

Дудурич Василиса Валерьевна — биолог-генетик, рук. отдела «Микробиом» лаборатории «CERBALAB», ORCID: 0000–0002–6271–5218  
199106 Санкт-Петербург, Большой просп. Васильевского острова, д. 90, корп. 2

могут варьировать в зависимости от изменений в рационе, использования антибиотиков, а также воздействия ксенобиотиков [20–23]. К стойким изменениям кишечной микробиоты с постоянным увеличением количества протеобактерий, включая условно-патогенные патобионты, оказывает иммуносупрессивная терапия [24]. Члены этого сообщества могут исчезнуть из микробиоты, что приводит к потере их видового (и биохимического) разнообразия [25]. Большинство исследований по оценке влияния лекарственных препаратов на кишечную микробиоту проведены у взрослых носят описательный характер и нуждаются в дальнейшем углубленном изучении.

**Цель исследования:** изучение различий в таксономическом разнообразии кишечной микробиоты у детей с хроническими заболеваниями печени по сравнению с таковым у здоровых детей с выделением региона V3–V4 гена *16S pPHK*, выявление различий кишечной микробиоты при аутоиммунных и неаутоиммунных заболеваниях печени, а также оценка различий в зависимости от проведения иммуносупрессивной терапии.

#### Характеристика детей и методы исследования

Проведен метагеномный анализ кишечной микробиоты у 24 детей с хроническими заболеваниями печени в возрасте от 2 до 17 лет (средний возраст  $10,3 \pm 4,7$  года) с выделением региона V3–V4 гена *16S pPHK*. В группу вошли 18 больных с аутоиммунными заболеваниями печени, среди которых было 13 детей с аутоиммунным гепатитом (из них у 5 диагностирован цирроз печени в исходе аутоиммунного гепатита), 2 случая синдрома overlap (аутоиммунный гепатит + первичный склерозирующий холангит), 3 пациента с аутоиммунным холангитом. Диагноз аутоиммунных заболеваний печени устанавливали в соответствии с рекомендациями ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) [1]. Группу сравнения составили 6 детей с неаутоиммунными заболеваниями печени: 1 пациент с наследственной тирозинемией 1-го типа с циррозом печени, 1 пациент с синдромом Алажиля, 1 — с гипоплазией желчевыводящих путей, 3 — с печеночной формой болезни Вильсона. Из обследованных 24 детей 12 с аутоиммунными болезнями печени получали иммуносупрессивную терапию (глюкокортикостероиды или глюкокортикостероиды в комбинации с азатиоприном).

Контрольную группу составили 34 условно здоровых ребенка, которые по возрасту соответствовали пациентам с аутоиммунными заболеваниями печени, имели нормальные значения функциональных проб печени, нормальный уровень глюкозы в крови натощак, липидов крови, отсутствие антигена вирусов гепатита В и/или С и не принимали антибиотики в течение 4 нед до сбора образцов кала.

Протоколы исследования одобрены независимыми локальными этическими комитетами и уче-

ными советами ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» и ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», в которых проводилось наблюдение пациентов. Представителями пациентов, а также самими пациентами в возрасте старше 14 лет было подписано информированное согласие на обработку персональных данных.

Исследование сплошное — материал (кал) собирали одновременно у всех детей с заболеваниями печени, находившихся на обследовании на момент проведения сбора материала. Метагеномное исследование образцов кала проводили в генетической лаборатории Медико-генетического центра «CERBALAB» (Санкт-Петербург).

**Биоинформационный анализ секвенирования *16S pPHK*.** Данные секвенирования *16S pPHK* проанализированы с использованием биоинформационного конвейера, реализованного на языках программирования R v.3.6 (R Core Team, 2014) и Python. На первом этапе конвейера праймерные последовательности обрезают в начале парных считываний, при этом пары считываний, не содержащие праймерных последовательностей, отбрасывали. Затем обрезают 25 пар оснований с конца каждого прочтения как некачественные основания и обрабатывали полученные данные с помощью пайп-плана DADA2 для идентификации точных вариантов последовательности [26]. После определения точных вариантов последовательности прямые и обратные чтения объединяли путем конкатенации и полученные последовательности использовали для наивной байесовской таксономической классификации с применением базы данных SILVA v138 в качестве эталона [27, 28]. Вид микроорганизмов определяли с помощью алгоритма точного соответствия в DADA2 с использованием последовательностей SILVA v138, предварительно обработанных соответствующим образом с помощью пользовательских скриптов.

**Статистическая обработка данных.** Сравнение численности различных таксонов в разных когортах проводили с помощью критерия *U* Манна–Уитни (для парных сравнений). Коррекцию множественных тестов выполняли с помощью метода Бенджамин–Хохберга в R. Для расчета индекса разнообразия Шеннона матрица, содержащая общее количество ASV на уровне вида на образец, была предоставлена в качестве входных данных в пакет *vegan* на языке программирования R. В целях идентификации специальных таксонов для каждой группы проведен анализ sPLS-DA с помощью пакета *mulomix* на языке программирования R.

#### Результаты

Проведенное исследование выявило 684 вида микроорганизмов в исследуемых образцах кала пациентов. Анализ проведенных исследований показал, что образцы кала здоровых детей и пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени имеют различия

в таксономическом разнообразии кишечной микробиоты. У здоровых пациентов и пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени различается индекс разнообразия Шеннона. Тест Вилкоксона выявил различия между группами ( $W=443$ ;  $p=0,001355$ ). Для группы пациентов с аутоиммунными заболеваниями анализ sPLS-DA показал преобладание таксонов *Bacteroides dorei*, *Collinsella aerofaciens*, *Ruminococcus caudatus*, а для детей контрольной группы — *Neisseria flavescens* (рис. 1).

При сравнении образцов кала пациентов с неаутоиммунными заболеваниями и образцов здоровых пациентов установлено, что индекс разнообразия Шеннона у них достоверно не различался. Сравнение с помощью теста Вилкоксона выявило различие между группами ( $W=149$ ;  $p=0,03303$ ). Анализ sPLS-DA показал, что у здоровых детей имеется преобладание таксонов *Bacteroides fragilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bifidobacterium longum* (рис. 2).

Сравнительный анализ распределения таксонов микроорганизмов в кишечной микробиоте у пациентов с аутоиммунными и неаутоиммунными заболеваниями печени показал, что различий по таксономическому разнообразию не выявлено (рис. 3). Индекс разнообразия Шеннона не различался у пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени и пациентов с неаутоиммунными заболеваниями печени.

Сравнение с помощью теста Вилкоксона показало отсутствие различий между группами ( $W=50$ ;  $p=0,8204$ ). Однако использование метода sPLS-DA, который позволяет при построении ординации выявить таксоны, характерные для каждой группы, показало, что у пациентов с неаутоиммунными заболеваниями печени преобладают таксоны *Veillonella dispar*, *Cloacibacillus porcorum*, *Veillonella parvula*, *Prevotella histicola* и *Bacteroides eggerthii* (рис. 4). У детей с аутоиммунными заболеваниями печени доминирующих таксонов кишечной микробиоты не выявлено.

Сравнительный анализ распределения таксонов микроорганизмов кишечной микробиоты у пациентов, которые получают и не получают иммуносупрессивную терапию, показал, что индекс разнообразия Шеннона в этих группах пациентов не различается. Сравнение с помощью теста Вилкоксона показало отсутствие различий между группами ( $W=71$ ;  $p=0,9774$ ; рис. 5). Однако анализ sPLS-DA показал, что у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, преобладают таксоны *Veillonella dispar*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia inulinivorans*, *Bacteroides xylanisolvens* и *Alistipes obesi*. В то же время у пациентов, не получающих иммуносупрессивную терапию, преобладают *Phascolarctobacterium succinatutens*, *Bacteroides ovatus*, *Solobacterium moorei*, *Holdemanella bififormis* и *Blautia massiliensis* (рис. 6).

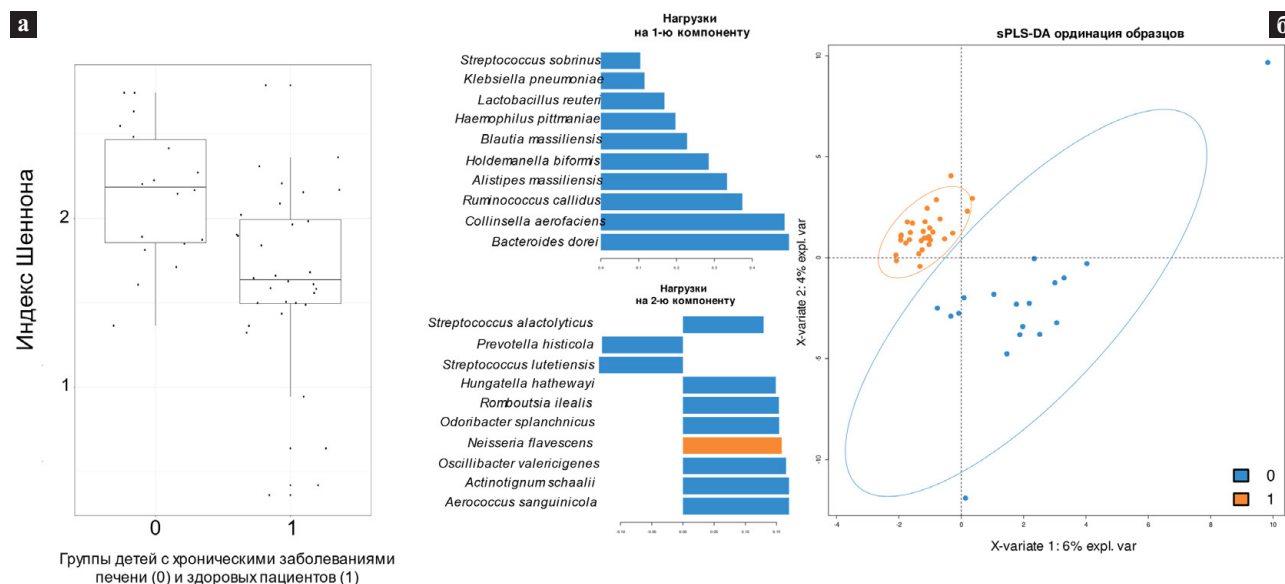


Рис. 1. Таксономическое разнообразие кишечной микробиоты у здоровых детей и детей с аутоиммунными заболеваниями печени.

а — различия индекса разнообразия Шеннона у здоровых пациентов и пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени ( $W=443$ ;  $p=0,001355$ ); б — преобладание таксонов *Bacteroides dorei*, *Collinsella aerofaciens*, *Ruminococcus caudatus* в группе пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени (0) и *Neisseria flavescens* в группе здоровых детей (1 — контрольная группа) по данным анализа sPLS-DA.

Fig. 1. Taxonomic diversity of the gut microbiota in healthy children and children with autoimmune liver disease. Samples of children with autoimmune liver diseases (0) and samples of healthy children (1) have differences in taxonomic diversity. а — The Shannon Diversity Index is different for healthy patients and patients with autoimmune liver disease. The comparison was carried out using the Wilcoxon test and showed differences between the groups ( $W=443$ ,  $p$ -value=0.001355); б — For the group of patients with autoimmune liver diseases (0) sPLS-DA analysis showed the predominance of taxa: *Bacteroides dorei*, *Collinsella aerofaciens*, *Ruminococcus caudatus*, and for the group of healthy children (1 — control group) — *Neisseria flavescens*.



## Обсуждение

Появляется все больше доказательств того, что изменения в кишечном микробиоме взаимосвязаны почти со всеми известными заболеваниями печени или иммунологическими заболеваниями [9, 13, 29, 30]. В нашем исследовании с помощью секвенирования гена *16S rRNA* мы описали структуру сообщества кишечной микробиоты у детей с хроническими заболеваниями печени.

Дисбаланс кишечной микробиоты при аутоиммунном гепатите у взрослых характеризовался повышенным относительным содержанием *Veillonella*, *Streptococcus*, *Klebsiella* и *Lactobacillus*, а также снижением содержания многих бактерий. Показано также, что содержание микроорганизмов, размножающихся при аутоиммунном гепатите, увеличено в микробиоте кала при первичном билиарном холангите и первичном склерозирующем холангите, и это послужило основанием в нашем исследовании для объединения в одну группу детей с аутоиммунным гепатитом и аутоиммунным холангитом [10, 12]. Наблюдалось уменьшение количества облигатных анаэробов и увеличение количества факультативных анаэробов, включая *Streptococcus*, *Klebsiella* и *Lactobacillus* в образцах кала взрослых пациентов с аутоиммунным гепатитом; это указывает на то, что микробное сообщество сместилось в сторону более аэротолерантных микробов [27]. В нашем исследовании у детей с аутоиммунными заболеваниями печени выявлено преоб-

ладание таксонов *Bacteroides dorei*, *Collinsella aerofaciens*, *Ruminococcus caffidurs*, в то время как у здоровых пациентов из контрольной группы преобладал таксон *Neisseria flavescens* — бактерия, которая активно редуцирует кислород, что снижает окислительно-восстановительный потенциал среды обитания и создает условия для развития анаэробной микрофлоры.

*Bacteroides dorei* оказывают прямое влияние на метаболизм микроорганизмов, которые вырабатывают липополисахариды в кишечнике человека. Они снижают образование кишечной микробиотой липополисахаридов, которые способствуют прочности кишечного барьера. Липополисахариды, происходящие из кишечной микробиоты, и системная эндотоксемия участвуют в возникновении и прогрессировании таких распространенных заболеваний, как воспалительные заболевания кишечника, ожирение и связанные с ним метаболические заболевания, а также неалкогольный стеатогепатит [28–30]. Показано, что в кишечном микробиоме взрослых с аутоиммунным гепатитом изменен биосинтез липополисахаридов, индуцирующих провоспалительные цитокины, а также метаболизм аминокислот, который может регулироваться кишечными бактериями с образованием иммуномодулирующих метаболитов [31]. Это позволило предполагать, что лечение с использованием *Bacteroides* может служить новой и привлекательной терапевтической стратегией для подавления воспалительной реакции при таких заболеваниях [32].

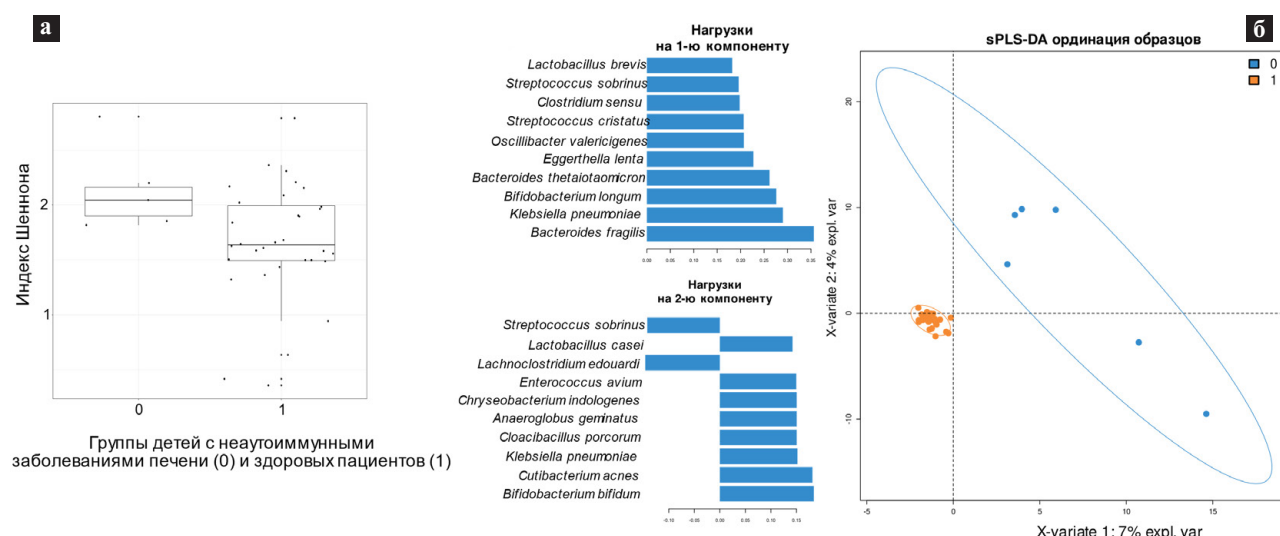


Рис. 2. Таксономическое разнообразие кишечной микробиоты у здоровых детей и детей с неаутоиммунными заболеваниями печени: образцы детей с неаутоиммунными заболеваниями печени и образцы здоровых пациентов.

а — отсутствие различий по индексу разнообразия Шеннона между образцами кала от пациентов с неаутоиммунными заболеваниями печени (0) и здоровых пациентов (1;  $W=149$ ;  $p=0,03303$ ); б — преобладание таксонов *Bacteroides fragilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bifidobacterium longum* в группе здоровых пациентов по данным анализа sPLS-DA.

Fig. 2. Taxonomic diversity of the gut microbiota in healthy children and children with non-autoimmune liver diseases. Samples from children with non-autoimmune liver diseases and samples from healthy patients. а — The Shannon Diversity Index does not differ between patients with non-autoimmune liver disease (0) and healthy patients (1). Comparison using the Wilcoxon test showed no difference between the groups ( $W=149$ ,  $p$ -value= $0.03303$ ); б — For a group of healthy patients, sPLS-DA analysis showed the predominance of taxa: *Bacteroides fragilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bifidobacterium longum*.

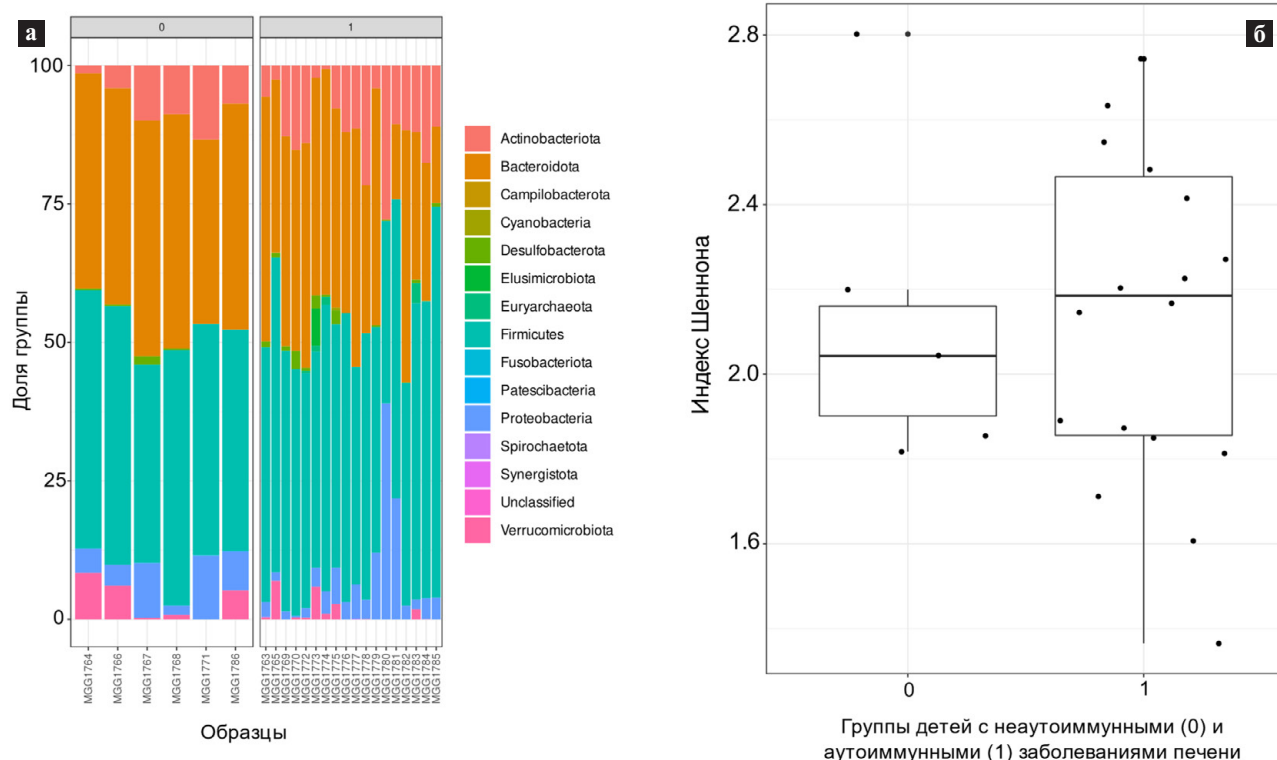


Рис. 3. Таксономическое разнообразие кишечной микробиоты у детей с неаутоиммунными и аутоиммунными заболеваниями печени: отсутствие различий в таксономическом разнообразии в образцах кала от пациентов с неаутоиммунными заболеваниями печени и пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени.

а — распределение таксонов микроорганизмов кишечной микробиоты у пациентов с неаутоиммунными заболеваниями печени (0) и пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени (1); б — отсутствие различий по индексу разнообразия Шеннона у пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени и пациентов с неаутоиммунными заболеваниями печени ( $W=50$ ;  $p=0,8204$ ).

Fig. 3. Taxonomic diversity of the gut microbiota in children with non-autoimmune and autoimmune liver diseases. Patient samples with non-autoimmune and autoimmune liver diseases do not differ in taxonomic diversity. а — Distribution of taxa of microorganisms of the intestinal microbiota for patients with non-autoimmune liver diseases (0) and patients with autoimmune liver diseases (1). б — The Shannon Diversity Index does not differ between patients with autoimmune liver disease and patients with non-autoimmune liver disease. Comparison using the Wilcoxon test showed no difference between the groups ( $W=50$ ,  $p\text{-value}=0.8204$ ).

*Collinsella aerofaciens* и *Ruminococcus caffidurs* относятся к микроорганизмам, которые продуцируют короткоцепочечные жирные кислоты путем ферментации пищевых волокон [33, 34]. Известно, что короткоцепочечные жирные кислоты оказывают благотворное влияние на здоровье человека благодаря противовоспалительному действию. Показано, что снижение их продукции микробиотой повышает концентрацию кислорода в просвете кишечника у мышей, что приводит к распространению факультативных анаэробов [35]. Уменьшение количества облигатных анаэробов и увеличение количества факультативных анаэробов у взрослых и замена анаэробов факультативными анаэробами может быть обычным проявлением различных болезненных состояний, включая хронические заболевания печени [27, 34]. Полученные нами данные свидетельствуют, что у детей с аутоиммунным гепатитом дисбаланс кишечной микробиоты значительно отличается от такового у взрослых, и это обуславливает необходимость проведения многоцентровых исследований для формирования дальнейших подходов к коррек-

ции кишечной микробиоты у детей с хроническими заболеваниями печени.

Относительно влияния иммуносупрессивной терапии на кишечную микробиоту у детей также получены интересные результаты. Дети с аутоиммунными заболеваниями печени получали глюкокортистероиды или комбинацию глюкокортистероидов с азатиоприном — препараты, которые остаются основной частью стратегии лечения при этих заболеваниях. В исследованиях у взрослых пациентов показано, что изменения микробиоты кишечника, вызванные лечением кортикостероидами в модели на мышах, уменьшали бактериальное богатство и разнообразие и изменяли глобальный состав кишечной микробиоты [36, 37]. На уровне типов микроорганизмов данные литературы неоднородны. Так, в ряде работ показано повышенное отношение *Firmicutes/Bacteroidetes*, в то время как другие исследования обнаружили уменьшение количества *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, альфа- и гамма-протеобактерий и *Deferribacteres* [36–38]. Сообщалось, что глюкокортикостероиды увеличивают относительную численность фекальных *Clostridiales*, *Lactobacillus*,

*Anaerostipes*, *Bifidobacterium* и снижают *Oscillospira*, *Bilophila* и *Rikenella* [36, 38, 39]. Кроме того, в двух исследованиях обнаружено уменьшение количества *Mucispirillum* — бактерий, разлагающих муцин, которые участвуют в созревании и активации Т-клеток посредством взаимодействия с антигенпрезентирующими клетками [36, 40–42]. Физиологически кишечная микробиота способна к устойчивости, определяемой как ее способность возвращаться в исходное состояние после нарушения [43]. Показано, что введение дексаметазона мышам увеличивает задержку развития устойчивости кишечной микробиоты после тяжелой инфекции *Clostridium difficile* [43, 44]. Наконец, глюкокортикостероиды уменьшают обилие *Clostridium sensu stricto* в подвздошной кишке [37].

Азатиоприн ингибирует пролиферацию некоторых кишечных бактерий *in vitro*: *Campylobacter concisus*, *Bacteroides fragilis* и *Bacteroides vulgatus* [45]. Рост *Escherichia coli* подавляла только самая высокая концентрация азатиоприна (200 мкг/мл). Азатиоприн не оказывал существенного влияния на рост *E. faecalis*. В когорте из 20 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника обнаружено, что азатиоприн увеличивает концентрацию бактерий слизистой

оболочки по сравнению с таковой в здоровом контроле и процент эпителиальной поверхности, покрытой прикрепленными бактериями, по сравнению с таковым у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [46].

В нашем исследовании у детей, получающих иммуносупрессивную терапию, преобладают такие таксоны микроорганизмов кишечной микробиоты, как *Veillonella dispar*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia inulinivorans*, *Bacteroides xylanisolvens* и *Alistipes obesi*. В то же время у пациентов, не получающих иммуносупрессивную терапию, преобладают *Phascolarctobacterium succinatutens*, *Bacteroides ovatus*, *Solobacterium moorei*, *Holde-manella biformis* и *Blautia massiliensis*.

Следует отметить, что исследование кишечной микробиоты у взрослых с аутоиммунным гепатитом, ранее не получавших лечения стероидами, показало более низкое альфа-разнообразие микроорганизмов. Истощение облигатных анаэробов и экспансия потенциальных патобионтов, включая *Veillonella*, было связано со статусом болезни. Наиболее сильно связаны с заболеванием были *Veillonella dispar*, количество которых положительно коррелировало с уровнем аспаратаминотрансферазы в сыворотке крови и вос-

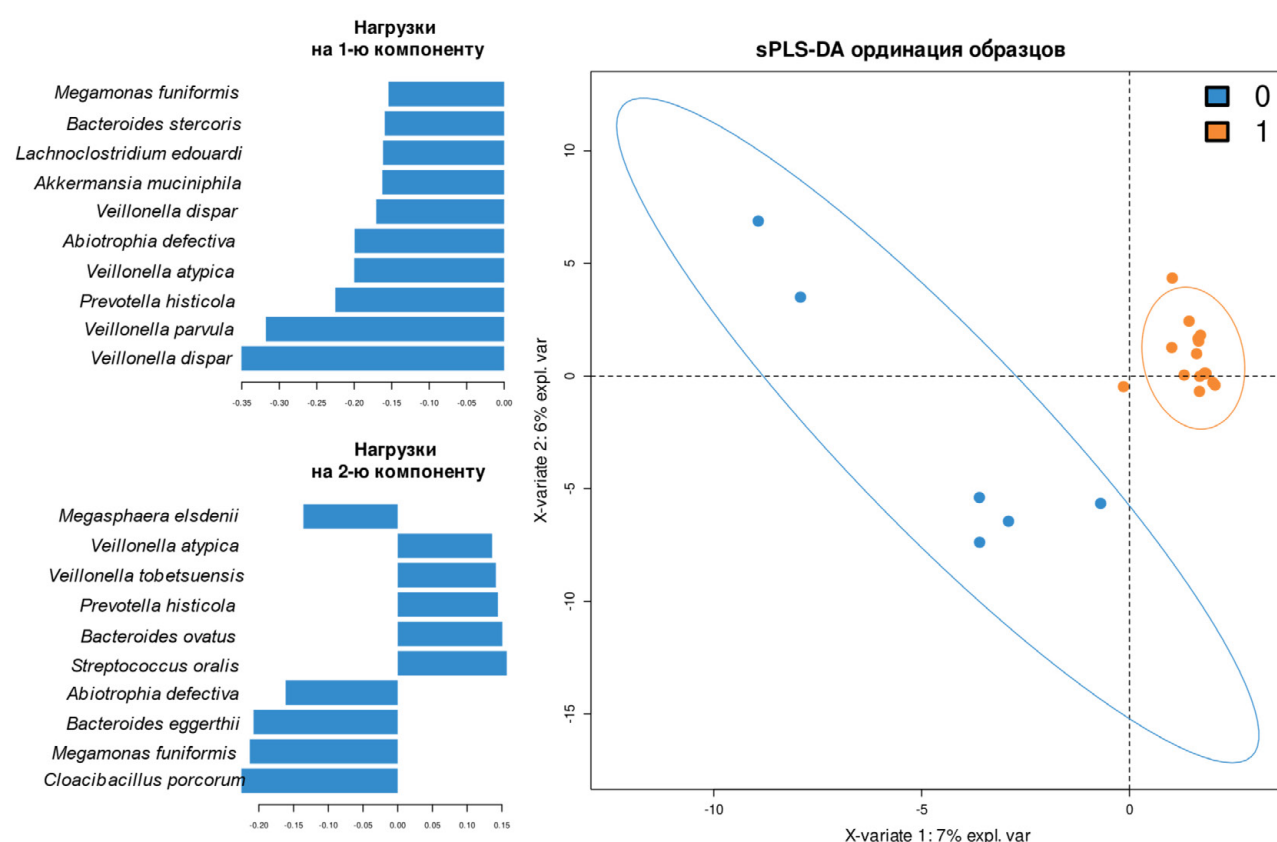


Рис. 4. Таксономический состав кишечной микробиоты у детей с аутоиммунными и неаутоиммунными заболеваниями печени: преобладание таксонов *Veillonella dispar*, *Cloacibacillus porcorum*, *Veillonella parvula*, *Prevotella histicola* и *Bacteroides eggerthii* у пациентов с неаутоиммунными заболеваниями печени согласно результатам анализа sPLS-DA.

Fig. 4. Taxonomic composition of the gut microbiota in children with non-autoimmune (0) and autoimmune (1) liver diseases. Analysis of sPLS-DA showed that the following taxa predominate in patients with non-autoimmune liver diseases: *Veillonella dispar*, *Cloacibacillus porcorum*, *Veillonella parvula*, *Prevotella histicola* and *Bacteroides eggerthii*.

палением печени, а сочетание *Veillonella*, *Lactobacillus*, *Oscillospira* и *Clostridiales* имело потенциально высокую диагностическую ценность для лиц с аутоиммунным гепатитом [27]. *Veillonella dispar* были одними из наиболее преобладающих у взрослых пациентов с первичным склерозирующим холангитом [47]. В нашем исследовании кишечного микробиома у детей, получающих иммуносупрессивную терапию по поводу аутоиммунных заболеваний печени, одним из наиболее доминирующих был таксон *Veillonella dispar*.

Такие микроорганизмы, как *Phascolarctobacterium succinatutens*, (семейство *Acidaminococcaceae*, тип *Firmicutes*), доминирующие в нашем исследовании у детей с аутоиммунными заболеваниями печени и на момент исследования не получающих иммуносупрессивную терапию, могут утилизировать янтарную кислоту, производимую другими кишечными бактериями, конвертируя ее в пропионовую кислоту путем декарбоксилирования [48]. Исследования у взрослых пациентов показали, что при воспалительных заболе-

ваниях кишечника количество *Phascolarctobacterium* уменьшается и это может приводить к накоплению янтарной кислоты и соответственно к снижению уровня пропионата [49].

Таким образом, в отсутствие иммуносупрессивной терапии увеличение количества *Phascolarctobacterium succinatutens* может способствовать увеличению содержания короткоцепочечных жирных кислот [49]. У пациентов, которые не получают иммуносупрессивную терапию, доминируют также *Bacteroides ovatus*, которые образуют уксусную, пропионовую, изомасляную и изовалериановую кислоты, а также избирательно влияют на наличие нейротрансмиттеров в кишечнике [50].

В настоящем исследовании модель кишечной микробиоты, состоящая из *Bacteroides dorei*, *Collinsella aerofaciens*, *Ruminococcus caffidurs*, способна отличить аутоиммунные заболевания печени от неаутоиммунных заболеваний, для которых характерна модель кишечной микробиоты с доминированием *Veil-*

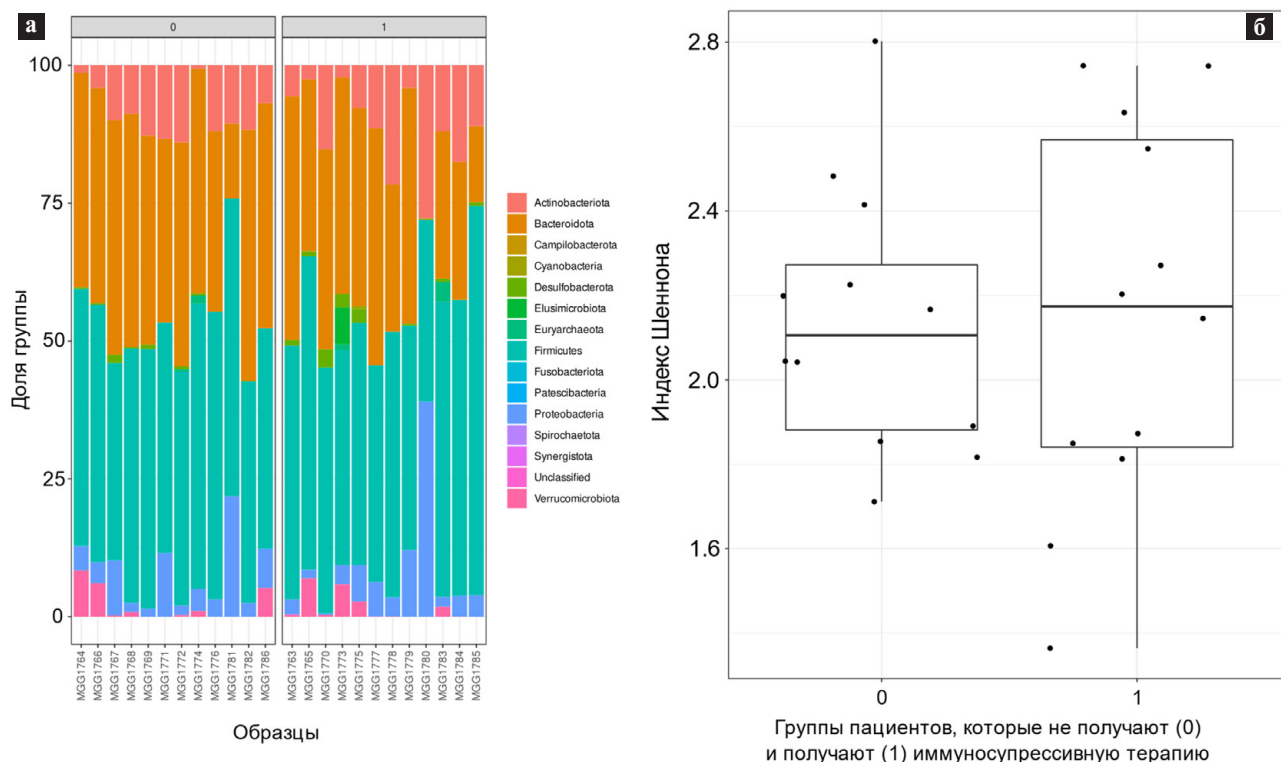


Рис. 5. Таксономический состав кишечной микробиоты у детей с хроническими заболеваниями печени, получающих и не получающих иммуносупрессивную терапию: отсутствие различий в таксономическом разнообразии кишечной микробиоты от образцов пациентов, получающих и не получающих иммуносупрессивную терапию.

а — распределение таксонов для пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, и пациентов, не получающих иммуносупрессивную терапию; б — отсутствие различий по индексу разнообразия Шеннона у пациентов, не получающих (0), и пациентов, получающих (1) иммуносупрессивную терапию ( $W=71$ ;  $p=0,9774$ ).

Fig. 5. Taxonomic composition of the gut microbiota in children with chronic liver disease who receive immunosuppressive therapy compared with patients who do not receive immunosuppressive therapy. Samples from patients receiving immunosuppressive therapy do not differ in the taxonomic diversity of the gut microbiota from those of patients not receiving immunosuppressive therapy. а — Distribution of taxa for patients receiving immunosuppressive therapy and patients not receiving immunosuppressive therapy. б — The Shannon Diversity Index does not differ between patients not receiving immunosuppressive therapy (0) and patients receiving immunosuppressive therapy (1). Comparison was performed using the Wilcoxon test and showed no difference between the groups ( $W=71$ ,  $p$ -value=0.9774).



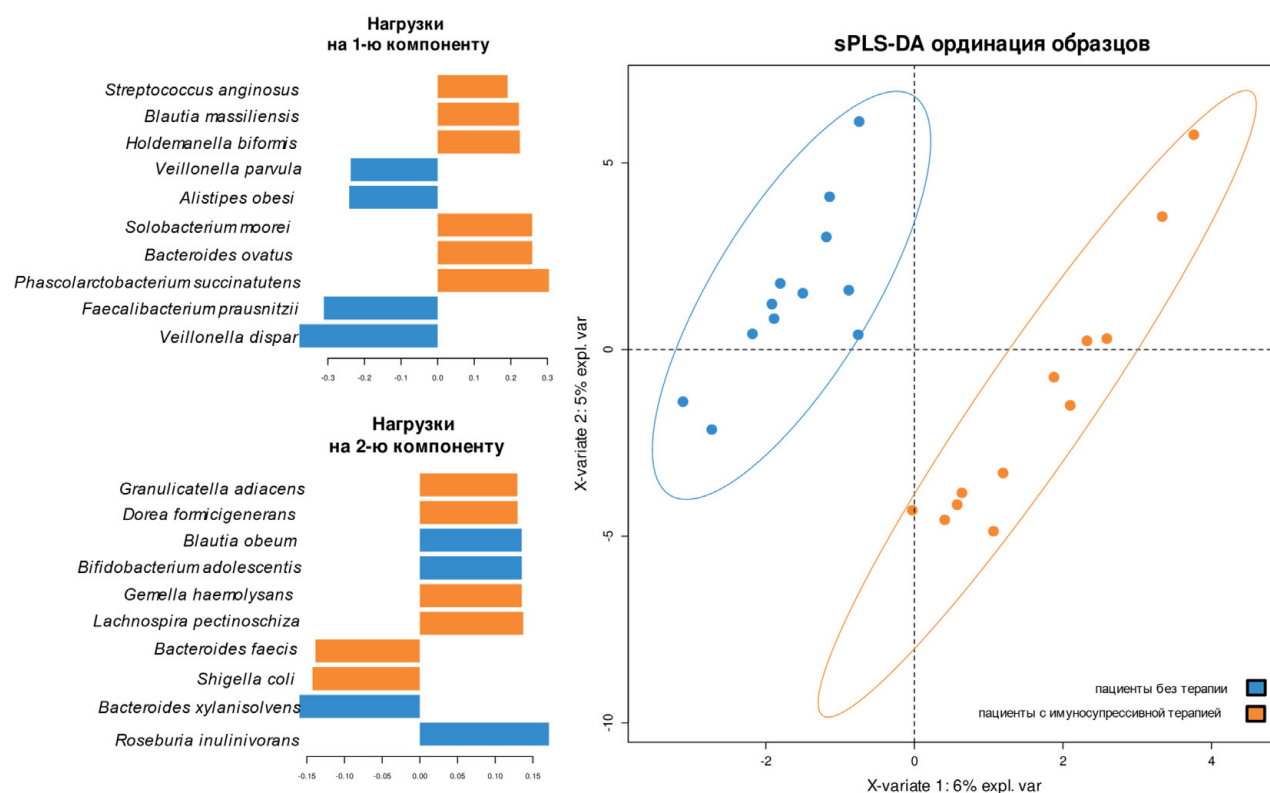


Рис. 6. Различия в таксономическом разнообразии кишечной микробиоты в образцах пациентов, получающих и не получающих иммуносупрессивную: преобладание таксонов *Veillonella dispar*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia inulinivorans*, *Bacteroides xylanisolvens* и *Alistipes obesi* у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, и таксонов *Phascolarctobacterium succinatutens*, *Bacteroides ovatus*, *Solobacterium moorei*, *Holdemanella biformis* и *Blautia massiliensis* у пациентов, не получающих иммуносупрессивную терапию, согласно результатам анализа sPLS-DA.

Fig. 6. Differences in the taxonomic diversity of the gut microbiota in samples from patients who receive immunosuppressive therapy and patients who do not receive immunosuppressive therapy. Analysis of sPLS-DA showed that *Veillonella dispar*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia inulinivorans*, *Bacteroides xylanisolvens*, and *Alistipes obesi* taxa dominate in patients not receiving immunosuppressive therapy. In patients receiving immunosuppressive therapy, the following taxa dominate: *Phascolarctobacterium succinatutens*, *Bacteroides ovatus*, *Solobacterium moorei*, *Holdemanella biformis*, and *Blautia massiliensis*.

*lonella dispar*, *Cloacibacillus porcorum*, *Veillonella parvula*, *Prevotella histicola* и *Bacteroides eggerthii*. Наше исследование также показало, что иммуносупрессивная терапия у детей с хроническими заболеваниями печени сопровождается доминированием таксонов *Veillonella dispar*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia inulinivorans*, *Bacteroides xylanisolvens* и *Alistipes obesi* в кишечной микробиоте, что может сопровождаться снижением образования короткоцепочечных жирных кислот, в то время как у пациентов, не получающих иммуносупрессивную терапию, преобладают *Phascolarctobacterium succinatutens*, *Bacteroides ovatus*, *Solobacterium moorei*, *Holdemanella biformis* и *Blautia massiliensis*, что способствует образованию короткоцепочечных жирных кислот.

## Заключение

Основные преимущества нашего исследования заключаются в том, что оно проведено у детей с хроническими заболеваниями печени, а полученные результаты отражают различия в дисбалансе кишечного микробиома при этих заболеваниях по сравнению с результатами, полученными у взрослых.

На результаты нашего исследования могли повлиять такие факторы, как прием лекарственных препаратов, рацион и факторы окружающей среды. Вероятно, не был тщательно оценен смешанный эффект различных лекарственных препаратов, который может искажать их влияние на микробный состав кишечника. В текущем исследовании не учитывались другие лекарственные препараты, которые получали пациенты. Небольшое число центров, участвующих в исследовании, может ограничивать применение диагностической модели на основе микробиоты. Для обобщения этих результатов потребуются многоцентровые исследования с участием субъектов из разных регионов. Наконец, это исследование предоставляет доказательства связи, а не причинно-следственной зависимости. Необходимы дальнейшие исследования чтобы, оценить, роль, которую играют ассоциированные с заболеванием бактерии в иммунной дисфункции и воспалении печени.

Исследование кишечной микробиоты может стать альтернативой гистологическому исследованию при диагностике и выборе тактики лечения

заболеваний печени. Существует неудовлетворенная потребность в поиске неинвазивных биомаркеров для оценки воспаления и фиброза печени при аутоиммунном гепатите.

Ввиду небольшого размера используемой когорты проведенная работа может не иметь достаточной ста-

тистической мощности для обнаружения изменений микробного профиля. Однако результаты нашего исследования помогают установить дисбаланс кишечной микробиоты при хронических заболеваниях печени и использовать его в дифференциальной диагностике этих заболеваний.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Mieli-Vergani G., Vergani D., Baumann U., Czubkowski P., Debray D., Deszozi A. et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66(2): 345–360. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001801
2. Webb G.J., Hirschfield G.M., Krawitt E.L., Gershwin M.E. Cellular and Molecular Mechanisms of Autoimmune Hepatitis. *Annu Rev Pathol* 2018; 13: 247–292. DOI: 10.1146/annurev-pathol-020117-043534
3. Mieli-Vergani G., Vergani D., Czaja A.J., Manns M.P., Krawitt E.L., Vierling J.M. et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 18017. DOI: 10.1038/nrdp.2018.17
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015; 63(4): 971–1004. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.030
5. Corrigan M., Hirschfield G.M., Oo Y.H., Adams D.H. Autoimmune hepatitis: an approach to disease understanding and management. *Br Med Bull* 2015; 114(1): 181–91. DOI: 10.1093/bmb/ldv021
6. Manns M.P., Lohse A.W., Vergani D. Autoimmune hepatitis — Update 2015. *J Hepatol* 2015; 62(1 Suppl): S100–11. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.005
7. de Boer Y.S., van Gerven N.M., Zwiers A., Verwer B.J., van Hoek B., van Erpecum K.J. et al.; Dutch Autoimmune Hepatitis Study Group; LifeLines Cohort Study; Study of Health in Pomerania. Genome-wide association study identifies variants associated with autoimmune hepatitis type 1. *Gastroenterology* 2014; 147(2): 443–52.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.04.022
8. Webb G.J., Hirschfield G.M. Using GWAS to identify genetic predisposition in hepatic autoimmunity. *J Autoimmun* 2016; 66: 25–39. DOI: 10.1016/j.jaut.2015.08.016
9. Adolph T.E., Grander C., Moschen A.R., Tilg H. Liver-Microbiome Axis in Health and Disease. *Trends Immunol* 2018; 39(9): 712–723. DOI: 10.1016/j.it.2018.05.002
10. Kummel M., Holm K., Anmarkrud J.A., Nygård S., Vesterhus M., Høivik M.L. et al. The gut microbial profile in patients with primary sclerosing cholangitis is distinct from patients with ulcerative colitis without biliary disease and healthy controls. *Gut* 2017; 66(4): 611–619. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310500
11. Sabino J., Vieira-Silva S., Machiels K., Joossens M., Falony G., Ballet V. et al. Primary sclerosing cholangitis is characterised by intestinal dysbiosis independent from IBD. *Gut* 2016; 65(10): 1681–1689. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311004
12. Tang R., Wei Y., Li Y., Chen W., Chen H., Wang Q. et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy. *Gut* 2018; 67(3): 534–541. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313332
13. Tripathi A., Debelius J., Brenner D.A., Karin M., Lombar R., Schnabl B. et al. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15(7): 397–411. DOI: 10.1038/s41575-018-0011-z
14. Yuksel M., Wang Y., Tai N., Peng J., Guo J., Beland K. et al. A novel «humanized mouse» model for autoimmune hepatitis and the association of gut microbiota with liver inflammation. *Hepatology* 2015; 62(5): 1536–1550. DOI: 10.1002/hep.27998
15. Manfredo Vieira S., Hiltensperger M., Kumar V., Zegarra-Ruiz D., Dehner C., Khan N. et al. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans. *Science* 2018; 359(6380): 1156–1161. DOI: 10.1126/science.aar7201
16. Abe K., Takahashi A., Fujita M., Imaizumi H., Hayashi M., Okai K. et al. Dysbiosis of oral microbiota and its association with salivary immunological biomarkers in autoimmune liver disease. *PLoS One* 2018; 13(7): e0198757. DOI: 10.1371/journal.pone.0198757
17. Lv L., Jiang H., Chen X., Wang Q., Wang K., Ye J. et al. The Salivary Microbiota of Patients With Primary Biliary Cholangitis Is Distinctive and Pathogenic. *Front Immunol* 2021; 12: 713647. DOI: 10.3389/fimmu.2021.713647
18. He Y., Wu W., Zheng H.M., Li P., McDonald D., Sheng H.F. et al. Regional variation limits applications of healthy gut microbiome reference ranges and disease models. *Nat Med* 2018; 24(10): 1532–1535. DOI: 10.1038/s41591-018-0164-x
19. Huttenhower C., Gevers D., Knight R., Abubucker S., Badger J.H., Chinwalla A.T. et al. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486(7402): 207–14. DOI: 10.1038/nature11234
20. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J.E., Wolfe B.E. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505(7484): 559–563. DOI: 10.1038/nature12820
21. Sonnenburg E.D., Smits S.A., Tikhonov M., Higginbottom S.K., Wingreen N.S., Sonnenburg J.L. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature* 2016; 529(7585): 212–215. DOI: 10.1038/nature16504
22. Modi S.R., Collins J.J., Relman D.A. Antibiotics and the gut microbiota. *Clin Invest* 2014; 124(10): 4212–4218. DOI: 10.1172/JCI72333
23. Maurice C.F., Haiser H.J., Turnbaugh P.J. Xenobiotics shape the physiology and gene expression of the active human gut microbiome. *Cell* 2013; 152(1–2): 39–50. DOI: 10.1016/j.cell.2012.10.052
24. Gabarre P., Loens C., Tamzali Y., Barrou B., Jaisser F., Turret J. Immunosuppressive therapy after solid organ transplantation and the gut microbiota: Bidirectional interactions with clinical consequences. *Am J Transplant* 2022; 22(4): 1014–1030. DOI: 10.1111/ajt.16836
25. Sonnenburg J.L., Backhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature* 2016; 535(7610): 56–64. DOI: 10.1038/nature18846
26. Callahan B.J., McMurdie P.J., Rosen M.J., Han A.W., Johnson A.J., Holmes S.P. DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data. *Nat Methods* 2016; 13(7): 581–583. DOI: 10.1038/nmeth.3869
27. Wei Y., Li Y., Yan L., Sun C., Miao Q., Wang Q. et al. Alterations of gut microbiome in autoimmune hepatitis. *Gut* 2020; 69(3): 569–577. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317836
28. Zhao L. The gut microbiota and obesity: from correlation to causality. *Nat Rev Microbiol* 2013; 11: 639–647. DOI: 10.1038/nrmicro308948
29. Imajo K., Fujita K., Yoneda M., Nozaki Y., Ogawa Y., Shinohara Y. et al. Hyperresponsivity to low-dose endotoxin during

- progression to nonalcoholic steatohepatitis is regulated by leptin-mediated signaling. *Cell Metab* 2012; 16: 44–54. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.05.01249
30. Gevers D., Kugathasan S., Denson L.A., Vázquez-Baeza Y., Van Treuren W., Ren B. et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014; 15: 382–392. DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.005
  31. Akberova D., Kiassov A.P., Abdulganieva D. Serum Cytokine Levels and Their Relation to Clinical Features in Patients with Autoimmune Liver Diseases. *J Immunol Res* 2017; 2017: 9829436. DOI: 10.1155/2017/982943
  32. Yoshida N., Emoto T., Yamashita T., Watanabe H., Hayashi T., Tabata T. et al. *Bacteroides vulgatus* and *Bacteroides dorei* Reduce Gut Microbial Lipopolysaccharide Production and Inhibit Atherosclerosis. *Circulation* 2018; 138(22): 2486–2498. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033714
  33. Koh A., De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell* 2016; 165(6): 1332–1345. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.041
  34. Kriss M., Hazleton K.Z., Nusbacher N.M., Martin C.G., Lozupone C.A. Low diversity gut microbiota dysbiosis: drivers, functional implications and recovery. *Curr Opin Microbiol* 2018; 44: 34–40. DOI: 10.1016/j.mib.2018.07.003
  35. Kelly C.J., Zheng L., Campbell E.L., Saeedi B., Scholz C.C., Bayless A.J. et al. Crosstalk between Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids and Intestinal Epithelial HIF Augments Tissue Barrier Function. *Cell Host Microbe* 2015; 17(5): 662–671. DOI: 10.1016/j.chom.2015.03.005
  36. Wu T., Yang L., Jiang J., Ni Y., Zhu J., Zheng X. et al. Chronic glucocorticoid treatment induced circadian clock disorder leads to lipid metabolism and gut microbiota alterations in rats. *Life Sci* 2018; 192: 173–182. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.11.049
  37. Tourret J., Willing B.P., Dion S., MacPherson J., Denamur E., Finlay B.B. Immunosuppressive Treatment Alters Secretion of Ileal Antimicrobial Peptides and Gut Microbiota, and Favors Subsequent Colonization by Uropathogenic *Escherichia coli*. *Transplantation* 2017; 101(1): 74–82. DOI: 10.1097/TP.0000000000001492
  38. He Z., Kong X., Shao T., Zhang Y., Wen C. Alterations of the Gut Microbiota Associated With Promoting Efficacy of Prednisone by Bromofuranone in MRL/lpr Mice. *Front Microbiol* 2019; 10: 978. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00978
  39. Huang E.Y., Inoue T., Leone V.A., Dalal S., Touw K., Wang Y. et al. Using corticosteroids to reshape the gut microbiome: implications for inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21(5): 963–972. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000332
  40. Steiner R.W., Awdishu L. Steroids in kidney transplant patients. *Semin Immunopathol* 2011; 33(2): 157–167. DOI: 10.1007/s00281-011-0259-7
  41. Rodríguez-Piñero A.M., Johansson M.E. The colonic mucus protection depends on the microbiota. *Gut Microbes* 2015; 6(5): 326–330. DOI: 10.1080/19490976.2015
  42. Bunker J.J., Flynn T.M., Koval J.C., Shaw D.G., Meisel M., McDonald B.D. et al. Innate and Adaptive Humoral Responses Coat Distinct Commensal Bacteria with Immunoglobulin A. *Immunity* 2015; 43(3): 541–553. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.08.007
  43. Sommer F., Anderson J.M., Bharti R., Raes J., Rosenstiel P. The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease. *Nat Rev Microbiol* 2017; 15(10): 630–638. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.58
  44. Kim H.B., Wang Y., Sun X. A Detrimental Role of Immunosuppressive Drug, Dexamethasone, During *Clostridium difficile* Infection in Association with a Gastrointestinal Microbial Shift. *J Microbiol Biotechnol* 2016; 26(3): 567–571. DOI: 10.4014/jmb.1512.12017
  45. Liu F., Ma R., Riordan S.M., Grimm M.C., Liu L., Wang Y. et al. Azathioprine, Mercaptopurine, and 5-Aminosalicylic Acid Affect the Growth of IBD-Associated *Campylobacter* Species and Other Enteric Microbes. *Front Microbiol* 2017; 8: 527. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00527
  46. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Bengmark S., Lochs H., Dörffel Y. Azathioprine and mesalazine-induced effects on the mucosal flora in patients with IBD colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(1): 51–56. DOI: 10.1002/ibd.20003
  47. Mousa O.Y., Juran B.D., McCauley B.M., Vesterhus M.N., Folseraas T., Turgeon C.T. et al. Bile Acid Profiles in Primary Sclerosing Cholangitis and Their Ability to Predict Hepatic Decompensation. *Hepatology* 2021; 74(1): 281–295. DOI: 10.1002/hep.31652
  48. Watanabe Y., Nagai F., Morotomi M. Characterization of *Phascolarctobacterium succinatutens* sp. nov., an asaccharolytic, succinate-utilizing bacterium isolated from human feces. *Appl Environ Microbiol* 2012; 78(2): 511–518. DOI: 10.1128/AEM.06035-11
  49. Morgan X.C., Tickle T.L., Sokol H., Gevers D., Devaney K.L., Ward D.V. et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol* 2012; 13(9): R79. DOI: 10.1186/gb-2012-13-9-r79
  50. Horvath T.D., Ihekweazu F.D., Haidacher S.J., Ruan W., Engevik K.A., Fultz R. et al. *Bacteroides ovatus* colonization influences the abundance of intestinal short chain fatty acids and neurotransmitters. *Science* 2022; 25(5): 104158. DOI: 10.1016/j.isci.2022.104158

Поступила: 15.01.23

Received on: 2023.01.15

Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке Биокодекс Микробиота Фонд, Национальный грант 2021, Россия.

The study was supported in part by the Biocodex Microbiota Foundation, National Grant 2021, Russia.

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.