



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EISSN 2181-2187

12 (86) 2025

**Сопредседатели редакционной
коллегии:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ

А.А. АБДУМАЖИДОВ

Р.Б. АБДУЛЛАЕВ

Л.М. АБДУЛЛАЕВА

А.Ш. АБДУМАЖИДОВ

М.А. АБДУЛЛАЕВА

Х.А. АБДУМАДЖИДОВ

Б.З. АБДУСАМАТОВ

У.О. АБИДОВ

М.М. АКБАРОВ

Х.А. АКИЛОВ

М.М. АЛИЕВ

С.Ж. АМИНОВ

Ш.Э. АМОНОВ

Ш.М. АХМЕДОВ

Ю.М. АХМЕДОВ

С.М. АХМЕДОВА

Т.А. АСКАРОВ

М.А. АРТИКОВА

Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)

Е.А. БЕРДИЕВ

Б.Т. БУЗРУКОВ

Р.К. ДАДАБАЕВА

М.Н. ДАМИНОВА

К.А. ДЕХКОНОВ

Э.С. ДЖУМАБАЕВ

А.А. ДЖАЛИЛОВ

Н.Н. ЗОЛОТОВА

А.Ш. ИНОЯТОВ

С.ИНДАМИНОВ

А.И. ИСКАНДАРОВ

А.С. ИЛЬЯСОВ

Э.Э. КОБИЛОВ

А.М. МАННАНОВ

Д.М. МУСАЕВА

Т.С. МУСАЕВ

М.Р. МИРЗОЕВА

Ф.Г. НАЗИРОВ

Н.А. НУРАЛИЕВА

Ф.С. ОРИПОВ

Б.Т. РАХИМОВ

Х.А. РАСУЛОВ

Ш.И. РУЗИЕВ

С.А. РУЗИЕВ

С.А. ГАФФОРОВ

С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)

Ж.Б. САТТАРОВ

Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)

И.А. САТИВАЛДИЕВА

Ш.Т. САЛИМОВ

Д.И. ТУКСАНОВА

М.М. ТАДЖИЕВ

А.Ж. ХАМРАЕВ

Б.Б. ХАСАНОВ

Д.А. ХАСАНОВА

Б.З. ХАМДАМОВ

Э.Б. ХАККУЛОВ

Г.С. ХОДЖИЕВА

А.М. ШАМСИЕВ

А.К. ШАДМАНОВ

Н.Ж. ЭРМАТОВ

Б.Б. ЕРГАШЕВ

Н.Ш. ЕРГАШЕВ

И.Р. ЮЛДАШЕВ

Д.Х. ЮЛДАШЕВА

А.С. ЮСУПОВ

Ш.Ш. ЯРИКОЛОВ

М.Ш. ХАКИМОВ

Д.О. ИВАНОВ (Россия)

К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)

DONG JINCHENG (Китай)

КУЗАКОВ В.Е. (Россия)

Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)

В.А. МИТИШ (Россия)

В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)

О.В. ПЕШИКОВ (Россия)

А.А. ПОТАПОВ (Россия)

А.А. ТЕПЛОВ (Россия)

Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)

А.А. ІЦЕГОЛОВ (Россия)

С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)

Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV(Azerbaijan)

Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)

Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)

А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)

Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)

Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)

У.К. КАЮМОВ (Тошкент)

Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)

А.А. НОСИРОВ (Ташкент)

А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)

Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)

Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

12 (86)

www.bsmi.uz
<https://newdaymedicine.com> E:
ndmuz@mail.ru
Тел: +99890 8061882

**2025
декабрь**

Received: 20.11.2025, Accepted: 06.12.2025, Published: 10.12.2025

УДК 616.36-002.2

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА ПРИ ТЕЧЕНИИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

Абдуллаева Умида Курбановна <https://orcid.org/0000-0002-1495-3668>

e-mail: abumkur14@gmail.com

Мирзаев Сероб Худаёрович <https://orcid.org/0009-0003-9513-641X> e-mail: mirzaev8520@mail.ru

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сины, Узбекистан,
г. Бухара, ул. А. Навои. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ Резюме

Недавние исследования выявили критическую роль микробиоты в патофизиологии аутоиммунных заболеваний печени (АИЗП), включая аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный холангит (ПБХ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ). Метагеномные исследования выявляют значительное снижение бактериального разнообразия кишечника при АИЗП. Хотя метагеномные профили широко варьируются, бактерии рода *Veillonella* обычно обогащены при АИГ, ПБХ и ПСХ. Помимо кишечного микробиома, оральный и желчный микробиомы, по-видимому, также связаны с этими заболеваниями. Функциональный анализ метагеномики указывает на то, что метаболические пути изменились в кишечном микробиоме пациентов. Было показано, что микробные метаболиты, включая короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) и микробные метаболиты желчных кислот, модулируют врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет и воспаление. В совокупности, доказательства взаимодействия хозяина и микробиома, а также углубленные механистические исследования нуждаются в дальнейшем накоплении, что предоставит большие возможностей для уточнения механизмов АИЗП и обеспечения потенциальных молекулярных мишеней для профилактики и лечения в будущем.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания печени, микробиом, метагеномика, метаболомика, желчные кислоты

ЖИГАР АУТОИММУН КАСАЛЛИКЛАРИДА ИЧАК МИКРОБИОТАСИНИНГ ЎРНИ

Абдуллаева Умида Курбановна <https://orcid.org/0000-0002-1495-3668>

e-mail: abumkur14@gmail.com

Мирзаев Сероб Худаёрович <https://orcid.org/0009-0003-9513-641X> e-mail: mirzaev8520@mail.ru

Абуали ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти Ўзбекистон, Бухоро ш.,
А.Навоий кўчаси. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ Резюме

Сўнгги тадқиқотлар аутоиммун гепатит (АИГ), бирламчи билиар холангит (ББХ) ва бирламчи склерозловчи холангит (БСХ) каби жигар аутоиммун касалликларининг патофизиологиясида микробиотанинг ҳал қилувчи аҳамиятини аниqlади. Метагеном тадқиқотлар жигар аутоиммун касалликларида ичак бактериал хилма-хиллигининг сезиларли даражада камайганини кўрсатмоқда. Метагеном профиллар кенг доирада ўзгарса-да, Веиллонелла туркумига мансуб бактериялар одатда АИГ, ББХ ва БСХ касалликларида кўпайган ҳолда учрайди. Ичак микробиомасидан ташқари, оғиз ва ўт микробиомалари ҳам бу касалликлар билан бөлглик бўлиши мумкин. Метагеномиканинг



функционал таҳлили беморларнинг ичак микробиомасида метаболик йўллар ўзгарганлигини кўрсатмоқда. Қисқа занжирли ёг кислоталари (ҚЗЙК) ва ўт кислоталарининг микроб метаболитлари каби микроб маҳсулотлари тугма иммунитет, адаптив иммунитет ва яллигланишини бошқариши аниқланган. Умуман олганда, организм ва микробиом ўртасидаги ўзаро таъсир далиллари, шунингдек чўкўр механизмик тадқиқотлар янада кўпроқ тўпланиши лозим. Бу эса жигар аутоиммун касалликлари механизмларини ойдинлаштириши ва келажакда уларнинг олдини олиши ҳамда даволаши учун потенциал молекуляр нишонларни аниқлаш имкониятларини кенгайтиради.

Калит сўзлар: жигар аутоиммун касалликлари, микробиом, метагеномика, метаболомика, ўт кислоталари

THE ROLE OF INTESTINAL MICROBIOTA IN THE COURSE OF AUTOIMMUNE LIVER DISEASES

Abdullaeva Umida Kurbanovna <https://orcid.org/0000-0002-1495-3668>

e-mail: abumkur14@gmail.com

Mirzaev Serob Khudayarovich <https://orcid.org/0009-0003-9513-641X> e-mail: mirzaev8520@mail.ru

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina, Uzbekistan, Bukhara, st. A. Navoi. 1

Tel: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ *Resume*

Recent studies have identified the critical role of microbiota in the pathophysiology of autoimmune liver diseases (AILDs), including autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cholangitis (PBC), and primary sclerosing cholangitis (PSC). Metagenomic studies reveal significant decrease of gut bacterial diversity in AILDs. Although profiles of metagenomic vary widely, *Veillonella* is commonly enriched in AIH, PBC, and PSC. Apart from gut microbiome, the oral and bile microbiome seem to be associated with these diseases as well. The functional analysis of metagenomics suggests that metabolic pathways changed in the gut microbiome of the patients. Microbial metabolites, including shortchain fatty acids (SCFAs) and microbial bile acid metabolites, have been shown to modulate innate immunity, adaptive immunity, and inflammation. Taken together, the evidence of host-microbiome interactions and in-depth mechanistic studies needs further accumulation, which will offer more possibilities to clarify the mechanisms of AILDs and provide potential molecular targets for the prevention and treatment in the future.

Keywords: autoimmune liver diseases, microbiome, metagenomic, metabolomic, bile acids

Актуальность

Аутоиммунные заболевания печени (АИЗП) – это хронические воспалительные состояния печени, включая аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный холангит (ПБХ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ) [3]. Недостаточное понимание этиологии затрудняет диагностику и лечение пациентов с АИЗП. В последние годы все больше исследований сосредоточено на взаимодействии микробиоты и организма-хозяина. Было высказано предположение, что дисбаланс микробных сообществ связан с нарушением иммунного ответа. Установлены связи между микробиомом и аутоиммунными заболеваниями, такими как системная красная волчанка, воспалительные заболевания кишечника [9] и ревматоидный артрит [2]. В частности, кишечный микробиом и печень могут взаимодействовать через желчные пути, воротную вену и системный кровоток, учитывая особые анатомические и физиологические связи между печенью и кишечником. Исследования показали, что заболевания печени тесно связаны с микробными сообществами кишечника человека. Помимо бактерий, в АИЗП также было продемонстрировано участие грибов и хламидий. Кроме того, было показано, что различные метаболиты кишечного микробиома участвуют в развитии и регуляции иммунитета.

Поскольку микробиота играет важную роль в развитии врожденной и адаптивной иммунной системы [37], дальнейшее изучение взаимодействия между заболеваниями и микробиотой может

дать новые представления об этиологии и лечении аутоиммунных заболеваний печени (АИЗП). С развитием высокопроизводительного секвенирования ДНК значительно возросло понимание разнообразия микробиома человека. Подход мета-омики, включающий метагеномный, метатранскриптомный и метаболомный анализ, позволил более комплексно охарактеризовать микробиом человека [36]. Метагеном, метод секвенирования ДНК, направлен на каталогизацию всех генов в образцах. Метагеном выявляет только микробный состав сообщества. Метатранскриптом может регистрировать экспрессируемые транскрипты активных членов в определенных условиях окружающей среды [28]. Изменения в составе или функции микробиоты кишечника приводят к изменениям метаболитов. С помощью метаболомики можно определить специфические пути метаболизма бактерий и их метаболиты. Очевидно, что микробиом становится восходящей звездой в исследованиях по профилактике, диагностике и лечению АИЗП. Таким образом, мы представляем обзор микробиома, связанного с АИЗП, на основе метагеномики и метаболомики, что может стать ключом к дальнейшему пониманию этиологии и лечения АИЗП.

Микробиом при аутоиммунных заболеваниях печени

Метагеномика - мощный инструмент, полезный для анализа микробной гетерогенности. Она включает в себя, в основном, две стратегии секвенирования: секвенирование ампликонов, которое чаще всего амплифицирует участки гипервариабельных регионов 16S рРНК; или shotgun-секвенирование, которое секвенирует всю геномную ДНК из образца [25]. Shotgun-метагеномное секвенирование может достичь видового и потенциально штаммового уровня идентификации микроорганизмов. В отличие от этого, относительное обилие бактериальных таксонов, определяемое по 16S рРНК, обычно ограничивается уровнем рода.

Исследования микробиоты часто сосредоточены на бактериальном разнообразии в фекалиях пациентов. В целом, альфа-разнообразие фекальных микроорганизмов показало тенденцию к снижению у большинства пациентов с АИЗП [32]. Однако немецкое когортное исследование сообщило, что альфа-разнообразие у пациентов с ПСХ было сходным с контрольной группой [26]. Микробные сообщества кишечника человека на уровне типов в основном состоят из Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria и Proteobacteria [6]. Количество Firmicutes и Proteobacteria было повышено как при АИГ, так и при ПБЦ, в то время как Bacteroidetes не показали существенной разницы при АИГ и ПБЦ по сравнению со здоровым контролем (ЗК) [22]. Примечательно, что ПСХ характеризовался обилием Bacteroidetes и Proteobacteria, тогда как Firmicutes были представлены недостаточно [26]. Однако в микробиоме слюны и желчи наблюдаются другие результаты. Статистически значимых различий на уровне типов Firmicutes, Bacteroidetes и Proteobacteria в микробиоте слюны между группами ПБЦ, АИГ и ЗК не выявлено, хотя количество Bacteroidetes, Firmicutes и Fusobacteria также было ниже в микробиоме желчи пациентов с ПСХ. Распространенность Proteobacteria была выше по сравнению с пациентами контрольной группы [29]. Эти результаты указывают на то, что как кишечный, так и оральный микробиом могут быть вовлечены в патогенез АИЗП.

Микробиом при аутоиммунном гепатите

Исследования микробиома при АИГ встречаются относительно редко. Wei et al. (2020) выявили повышенное содержание Veillonella, Klebsiella, Streptococcus и Lactobacillus при АИГ по сравнению с контрольной группой. Более того, они создали модель, включающую Veillonella, Lactobacillus, Oscillospira и Clostridiales, для отличия АИГ от контроля [32]. Lachnospiraceae, Veillonella, Bacteroides, Roseburia и Ruminococcaceae были выбраны в качестве микробных биомаркеров АИГ в другом исследовании [20]. Они также сообщили о более высоком относительном содержании Streptococcus у пациентов. В Африке Elsherbiny et al. (2020) сообщили, что Faecalibacterium, Blautia, Streptococcus, Haemophilus, Bacteroides, Veillonella, Eubacterium, Lachnospiraceae и Butyrivibacter были обогащены при АИГ. В совокупности, большинство исследований подтвердили чрезмерное представительство Veillonella в кишечной микробиоте пациентов с АИГ. Микрофлоры, обогащенные в кишечнике, могут усугубить заболевание. Однако никакие данные не подтверждают причинно-следственную связь между

Veillonella и АИГ. Фактические штаммы необходимо будет идентифицировать в будущих исследованиях методом метагеномного секвенирования.

Считалось, что пробиотики восстанавливают состав микробиома кишечника. Они также могут участвовать в регуляции иммунной системы. Было показано, что пробиотики на основе бифидобактерий оказывают положительное влияние на здоровье организма-хозяина путем регулирования микробиоты кишечника. При АИГ наблюдается снижение количества *Bifidobacterium* [22]. Более того, пациенты с низким уровнем *Bifidobacterium* не достигали ремиссии [22]. Zhang et al. (2020) сообщили, что *Bifidobacterium lactis* 420 обладает благоприятным действием в облегчении экспериментального аутоиммунного гепатита. Это позволяет предположить, что пробиотические добавки могут помочь в лечении АИГ в будущем.

Помимо микробиоты кишечника, все чаще признается, что микробиота полости рта также может влиять на здоровье организма. Было обнаружено, что дисбиоз микробиоты полости рта связан с патогенезом аутоиммунных заболеваний, таких как воспалительные заболевания кишечника и системная красная волчанка [7]. В микробиоте полости рта пациентов с АИГ наблюдается значительное увеличение количества *Veillonella* по сравнению с контрольной группой, в то время как количество *Streptococcus* снижается. Однако *Veillonella* тесно связана с инфекционными заболеваниями полости рта [21], что может повлиять на результат. Требуются дальнейшие исследования. Примечательно, что изменение *Veillonella* в бактериальном сообществе полости рта согласуется с изменением в фекалиях у пациентов с АИГ, хотя взаимосвязь между микробиотой кишечника и микробиотой полости рта до сих пор неизвестна. Мы можем ожидать, что штамм *Veillonella* может стать микробным маркером при АИГ.

Микробиом при первичном билиарном холангите

Первичный билиарный холангит — это хроническое скрытое заболевание, которое может прогрессировать до цирроза и, в конечном итоге, до печеночной недостаточности и даже смерти. Ламмерт и др. (2021) обнаружили, что фекальная микробиота связана с фиброзом и циррозом при ПБХ. Поэтому анализ состава микробиоты у больных ПБХ имеет важное значение. Исследование, включавшее 60 пациентов с ПБХ, ранее не получавших лечение УДХК, и 80 здоровых людей в контрольной группе, выявило 12 бактерий, количество которых изменилось при ПБХ по сравнению со здоровым контролем в Китае. *Haemophilus*, *Veillonella*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* и неизвестный род в семействе *Enterobacteriaceae* были увеличены, а *Bacteroides* spp., *Sutterella*, *Oscillospira*, *Faecalibacterium* были уменьшены при ПБХ. Эти измененные роды могут помочь дифференцировать ПБХ от здорового контроля. Сообщалось, что относительная распространенность стрептококка положительно коррелирует с АСТ при алкогольной болезни печени [38]. К сожалению, его роль при ПБХ еще предстоит изучить. Более того, более позднее исследование показало, что снижение количества *Faecalibacterium* было связано с отсутствием ответа на лечение, что указывает на то, что *Faecalibacterium* может быть полезен для ответа на лечение у пациентов с ПБХ [10]. Другое исследование из Китая также указало на более высокую распространенность родов *Haemophilus*, *Veillonella*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* и *Klebsiella* при ПБХ. Помимо *Streptococcus* и *Lactobacillus*, было доказано, что *Bifidobacterium* был более распространен в группе ПБХ по сравнению со здоровым контролем у японцев. Кроме того, в данном исследовании наблюдалось значительное сокращение разнообразия *Clostridiales*, которое включало количество симбиотических бактерий, производящих масляную кислоту [10], хотя вышеуказанные результаты показали, что микробиота кишечника тесно связана с ПБХ. Приведенные данные также показали, что изменение численности микробов не ограничивается одним видом. Это затрудняет понимание потенциального механизма взаимосвязи между микробиомом и заболеванием. Все текущие исследования метагеномики кишечной микробиоты были проведены у азиатских пациентов и поэтому имеют определенные ограничения. В будущем необходимы дальнейшие исследования метагеномики ПБХ для выявления возможных патогенов.

Микробиом кишечника является ключевой темой в исследованиях ПБЦ, в то время как изучение микробиологии в других участках тела также продолжается. Как известно, желчевыводящие пути традиционно считаются стерильными или содержащими малое количество бактерий. Предыдущее исследование показало наличие бактерий в желчи пациентов

с ПБЦ, преимущественно *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* и *Streptococcus pneumoniae*. Кроме того, стоит отметить, что ген 16S рРНК *Propionibacterium acnes* был обнаружен в эпителиоидных гранулемах печени при ПБЦ, но реже в прилегающей паренхиме печени. *Propionibacterium acnes* рассматривается как наиболее вероятный инфекционный патоген саркоидоза, одного из аутоиммунных заболеваний [33]. Это исследование указало на возможную роль *Propionibacterium acnes* в ПБЦ, что требует дальнейшего изучения. Дисбиоз микробиома полости рта также был выявлен при ПБЦ. Он характеризовался увеличением относительного содержания *Eubacterium* и *Veillonella*, а также уменьшением количества *Fusobacterium*. Прежде всего, *Veillonella* последовательно преобладает как в кале, так и в слюне пациентов с ПБЦ, что указывает на тесную связь *Veillonella* с ПБЦ. Необходимы дальнейшие исследования для изучения взаимодействия *Veillonella* с ПБЦ.

Микробиом при первичном склерозирующем холангите

Анализ гена 16S рРНК также был основным методом бактериального анализа при ПСХ. В настоящее время проведено только одно исследование, в котором измерялось генетическое разнообразие фекальной микробиоты методом метагеномного секвенирования. Оно продемонстрировало значительное снижение микробного генетического богатства у пациентов с ПСХ по сравнению со здоровым контролем. Девять видов показали повышенную распространенность, а 5 видов были менее распространены при ПСХ по сравнению со здоровым контролем. Это исследование показало, что *Veillonella atypica*, *Veillonella parvula* и неклассифицированный вид *Veillonella* чаще встречались у пациентов с ПСХ [14]. Нет исследований, иллюстрирующих эффект специфического штамма *Veillonella* при ПСХ. Относительная распространенность родов *Veillonella* также увеличилась у детей и подростков с ПСХ [5]. Интересно, что было доказано снижение распространенности *Veillonella* после эффективного лечения УДХК [13]. Вышеприведенные данные указывают на то, что обилие *Veillonella* было тесно связано с ПСХ, но этого недостаточно, чтобы различать ПСХ и контроль.

Согласно имеющимся данным, у 70% пациентов с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) наблюдается сопутствующее воспалительное заболевание кишечника (ВЗК). Следовательно, необходимо различать микробный профиль ПСХ с ВЗК и без него. Опубликованные данные свидетельствуют о том, что фекальная микробиота пациентов с ПСХ значительно отличалась как от здоровых людей, так и от пациентов с ВЗК [26]. На уровне рода *Rothia*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* и *Veillonella* наблюдались в избыточном количестве именно у пациентов с ПСХ. Роды *Coprobacillus*, *Escherichia*, *Corynebacterium* и *Lactobacillus* были связаны с ПСХ-ВЗК, но не с ПСХ без ВЗК. Однако *Rothia*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Veillonella*, *Clostridium* и *Haemophilus* были более распространены во всех подгруппах ПСХ. До сих пор исследования показывают, что все методы лечения не могут изменить естественное течение ПСХ. Оценка различий в микробиоте между ПСХ с ВЗК и без него может помочь найти специфические методы лечения для различных подгрупп ПСХ. Рандомизированное плацебо-контролируемое перекрестное исследование с участием 14 пациентов с ПСХ показало, что добавление пробиотиков не изменяет симптомы, биохимические показатели печени или функцию печени при ПСХ. Однако имеются доказательства того, что трансплантация фекальной микробиоты может увеличить бактериальное разнообразие и связана со снижением уровня щелочной фосфатазы у пациентов с ПСХ.

В настоящее время постепенно формируется представление о составе микробиома желчи при первичном склерозирующем холангите (ПСХ). В предыдущих исследованиях микробиома желчи при ПСХ наблюдалась повышенная представленность *Enterococcus* spp., *Prevotella* spp., *Staphylococcus* spp., *Lawsonella* spp., *Veillonella* *dispar* и *Cutibacterium*. *Klebsiella* spp. также была обнаружена в желчи пациентов с ПСХ [18]. Сообщалось, что *Klebsiella pneumoniae* ассоциируется с нарушением функции кишечного барьера [23]. Тем не менее, связь между *Klebsiella* и ПСХ не удалось подтвердить в когорте, включающей 62 пациента [26].

Характеристика микробиоты полости рта также была определена при первичном склерозирующем холангите (ПСХ). Альфа-разнообразие микробиома слюны не изменилось при сравнении ПСХ со здоровым контролем (ЗК), но наблюдается избыточная представленность *Streptococcus salivarius*, *Prevotella histicola*, *Rothia mucilaginosa*, *V. parvula*, *Actinomyces*,

Campylobacter concisus, *Bifidobacterium stellensboschense* и рода *Phocaeicola* семейства *Bacteroidales*. Кроме того, *S. salivarius*, *V. parvula*, *Actinomyces* и *Bifidobacterium* были значительно обогащены как в образцах слюны, так и в образцах кала у пациентов с ПСХ по сравнению с ЗК [16]. Сочетание анализов исследований микробиоты кала и полости рта может помочь выявить специфические бактерии, участвующие в патогенезе заболевания.

Специфический микробиом при аутоиммунных заболеваниях печени

Как известно, *Helicobacter* в основном колонизирует желудок. Виды *Helicobacter* также могут частично участвовать в патогенезе АИЗП. В предыдущем исследовании виды *Helicobacter* были обнаружены в печени взрослых, страдающих АИГ, ПСХ и ПБЦ, с использованием ПЦР или секвенирования ДНК. Однако это исследование не смогло определить, играет ли вид *Helicobacter* патогенетическую роль в АИЗП из-за отсутствия здоровой контрольной группы. В целом, связь между антителами к *H. pylori* и АИЗП до сих пор остается спорной.

Помимо бактерий, была также изучена роль хламидий в аутоиммунных заболеваниях печени (АИЗП). Хотя специфический ген 16S рРНК и антиген *Chlamydia pneumoniae* можно обнаружить в печени при первичном билиарном холангите (ПБХ), не было выявлено различий в уровне IgG к *Chlamydia pneumoniae* у пациентов с ПБХ по сравнению с пациентами с циррозом после гепатита. Это позволяет предположить, что инфекция хламидиями может не быть триггером ПБХ. Недавно Lemoinne et al. (2020) обнаружили, что грибковая микробиота пациентов с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) характеризовалась повышенным биоразнообразием. Кроме того, их исследование показало, что ПСХ ассоциируется с увеличением представленности рода *Exophiala* и класса *Sordariomycetes*, при одновременном уменьшении порядка *Saccharomycetales*, класса *Saccharomycetes*, семейства *Saccharomycetaceae* и вида *S. cerevisiae* [17]. Исследование других компонентов микробиома, таких как хламидии и грибы, может открыть новое направление для изучения микробиома в будущем.

Крайне важно найти бактерии, связанные с аутоиммунными заболеваниями печени (АИЗП), из-за сложности диагностики на ранней стадии заболевания. Накопленные доказательства указывают на связь между микробиомом и АИЗП. Род *Veillonella* преобладает в кишечнике пациентов с аутоиммунным гепатитом (АИГ), первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) и первичным билиарным холангитом (ПБХ), демонстрируя важную роль в АИЗП. Однако о потенциальном механизме его влияния на АИЗП известно мало. Настоящее исследование показало, что обогащение *Veillonella* может происходить за счет подавления синтеза желчных кислот [19]. Изучение потенциального механизма влияния микробиома на АИЗП может открыть новые возможности для диагностики и лечения заболевания.

Функциональные анализы микробиома при аутоиммунных заболеваниях печени

Изучение реакции микробиома может помочь определить индукционный фактор АИЗП. Метагеномика ограничена выявлением функциональной активности микроорганизмов, в то время как метатранскриптомика применяется для изучения быстрого ответа микроорганизмов на внешние стимулы и экспрессированных биологических сигнатур [24]. Однако до сих пор нет исследований метатранскриптомики при АИЗП. Elsherbiny et al. (2020) продемонстрировали, что метаболизм бутиратата, триптофана, разветвленных жирных кислот, пантотената и кофермента А был повышен в микробных сообществах при АИГ. Однако метаболизм, связанный с пролином и аргинином, был снижен [8]. Изменения в метаболитах были подтверждены в метаболомике, что будет описано позже. Кроме того, при ПБЦ были обогащены пути бактериальной инвазии эпителиальных клеток, сигнальный путь рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR), и пути деградации капролактама. Селективное разрушение билиарных эпителиальных клеток является ключевым этапом в патогенезе ПБЦ. Предполагается, что агонисты PPAR регулируют путь желчных кислот и уменьшают воспаление и фиброз печени [11]. Интересно, что применение УДХК не только влияет на относительное обилие микробных видов в фекалиях, но и изменяет метаболические пути микробиоты. Метаболический путь, предсказанный по данным секвенирования 16S рРНК, показал повышение метаболизма таурина и гипотаурина при ПБЦ после лечения УДХК, в то время как путь метаболизма глицина не отличался от такового у пациентов с ПБЦ, не получавших УДХК [4]. Изменение желчных кислот

при ПБЦ было подтверждено метаболическим исследованием. Что касается пациентов с ПСХ, данные показали, что предполагаемые функции микробиома значительно различались между ПСХ и здоровыми контрольными группами.

Было отмечено увеличение показателей "образования биопленки *Escherichia coli*," "биосинтеза липополисахаридов," "шигеллеза," "инфекции *Salmonella*," "патогенной инфекции *E. coli*" и "бактериальной инвазии эпителиальных клеток," а также снижение показателей "метаболизма триптофана" и "биосинтеза аминокислот" при ПСХ [19]. Кроме того, Kummen et al. (2020) продемонстрировали, что у пациентов с ПСХ было больше метаболических путей, связанных с синтезом витамина В6 и синтезом аминокислот с разветвленной цепью по сравнению со здоровыми участниками контрольной группы. Таким образом, первые исследования показали, что метатранскриптомика обладает функциональным потенциалом в изучении АИБП. Необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Микробные метаболиты, ассоциированные с аутоиммунными заболеваниями печени

Микробные метаболиты становятся важными эффекторами, опосредующими влияние микробиоты на иммунные реакции хозяина и критически важными для взаимодействия хозяина и микробиоты. Кишечные микробные метаболиты содержат широкий спектр молекул: от короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и витаминов до вторичных желчных кислот и нейромедиаторов [13]. Микробиота толстой кишки может преобразовывать углеводы в КЦЖК, включая ацетат, пропионат и бутират. Было доказано, что КЦЖК участвуют в регуляции как врожденного иммунитета, так и антигенспецифического адаптивного иммунитета. Они не только подавляют провоспалительную активацию макрофагов, но и способствуют периферической генерации регуляторных Т-клеток. Предыдущее исследование показало, что КЦЖК могут поглощаться печенью. Недавно Zhang et al. (2020) продемонстрировали, что уровень фекального бутирата у пациентов с АИГ снизился по сравнению с контрольной группой. Причина снижения бутирата при АИГ до сих пор неизвестна. Furukawa et al. (2020) продемонстрировали значительное сокращение разнообразия порядка Clostridiales, который включает в себя бактерии, производящие масляную кислоту. Это может частично объяснить снижение уровня бутирата. Кроме того, было доказано, что добавление КЦЖК улучшает течение экспериментального аутоиммунного гепатита. Wu et al. (2017) показали, что бутират может улучшить состояние при экспериментальном аутоиммунном гепатите, поддерживая целостность тонкой кишки посредством ингибирования сигнального пути TLR4. В целом, КЦЖК могут оказывать благотворное влияние на здоровье печени посредством различных механизмов.

Чрезмерное внутрипеченочное накопление желчных кислот может усугубить повреждение печени при холестатических заболеваниях. Желчные кислоты не только стимулируют выработку многочисленных воспалительных медиаторов, но и индуцируют образование митохондриальных активных форм кислорода, что может способствовать прогрессированию холестатических заболеваний печени. Кроме того, желчные кислоты играют crucial роль в модуляции иммунной системы, а исследования показали, что метаболиты желчных кислот имеют ключевое значение в регуляции баланса клеток TH17 и Treg [12]. Желчные кислоты могут регулировать состав микробиоты кишечника и иммунный ответ. В свою очередь, микробиом также играет центральную роль в гомеостазе желчных кислот. Первичные желчные кислоты синтезируются в печени и метаболизируются во вторичные желчные кислоты микробиотой кишечника. Liwinski et al. (2020) обнаружили снижение концентрации большинства желчных кислот в желчи пациентов с ПСХ, за исключением вторичной желчной кислоты - тауролитохолевой кислоты. Torres et al. (2018) также выявили значительное уменьшение общего пула желчных кислот в стуле у пациентов с ПСХ-ВЗК по сравнению со здоровым контролем. Chen et al. (2020) обнаружили снижение уровней литохолевой кислоты, гликодексихолевой кислоты и повышение уровней холевой кислоты, таурохенодексихолевой кислоты, хенодексихолевой кислоты и таурохолевой кислоты в фекалиях пациентов с ПБЦ. УДХК, разновидность вторичной желчной кислоты, составляет лишь небольшую долю от общего количества желчных кислот. На сегодняшний день это основной терапевтический препарат для лечения ПБЦ, который доказал свою эффективность в значительном улучшении исходов у пациентов с ПБЦ. Продукция УДХК может модифицироваться кишечными бактериями. УДХК отсутствовала у стерильных мышей.

Фарнезоидный X-рецептор, играющий ключевую роль в регуляции воспаления печени и выраженности воспалительных реакций, может активироваться желчными кислотами. Пероральное применение ванкомицина значительно снижало концентрацию вторичных фекальных желчных кислот, подчеркивая роль микробиоты в трансформации первичных желчных кислот [31]. Важно отметить, что была установлена отрицательная корреляция между численностью бактерий *Veillonella* и *Klebsiella* и уровнем вторичных желчных кислот в сыворотке крови [4].

Как упоминалось выше, доказательства показали, что изменение метаболомики микробиоты было связано с аутоиммунными заболеваниями печени. Однако большая часть метаболома кишечника остается неохарактеризованной. Нетаргетная метаболомика имеет большой потенциал для выявления новых молекул при аутоиммунных заболеваниях печени в будущем.

Роль микробиома в патогенезе аутоиммунных заболеваний печени

Было обнаружено, что метаболиты желчных кислот, которые в основном регулируются микробиотой, ингибируют клетки TH17 путем связывания с ключевым фактором транскрипции - ретиноид-зависимым орфанным рецептором γ , и регулируют Т-регуляторные клетки посредством выработки митохондриальных активных форм кислорода [12].

В настоящее время считается, что хроническая бактериальная инфекция может играть роль в инициировании или развитии аутоиммунного статуса у пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени (AILDs) (Haruta et al., 2010). Многие исследования указывают на изменение микробиоты при AILDs, однако причинно-следственная связь остается неясной. Фактически, было доказано, что дополнительная дисфункция кишечного барьера усугубляет повреждение печени у мышей [35]. Бактерии и эндотоксин проникают в системный кровоток и вызывают иммунный ответ из-за нарушения функции кишечного барьера. Недавно было обнаружено, что транслокация *Enterococcus gallinarum* в печень у стерильных мышей C57BL/6 может провоцировать аутоиммунные реакции. Zhang et al. (2020) установили, что *B. lactis* 420 ослабляет экспериментальный аутоиммунный гепатит путем регуляции кишечного барьера и иммунных клеток печени (макрофагов и Th17-клеток). В частности, NOD.c3c4, у которых может спонтанно развиваться воспаление желчных протоков, является моделью первичного билиарного цирроза человека. Воспаление желчных протоков уменьшается при антибиотикотерапии и у стерильных мышей NOD.c3c4. Nakamoto et al. (2019) продемонстрировали, что генотипические мыши, инокулированные микробиотой, полученной от пациентов с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ), более восприимчивы к повреждениям гепатобилиарной системы. Предыдущие данные показали, что микробиом может быть фактором, способствующим развитию AILDs.

Заключение

Антибактериальное лечение может быть эффективным вариантом подавления развития заболевания.

Предполагается, что молекулярная мимикрия между иммунодоминантными эпитопами патогена и аутопептидами является ключевым событием, приводящим к заболеванию. Это может дать ключ к пониманию взаимосвязи между микробами и болезнью. Следует отметить, что PDC-E2 высококонсервативен от прокариот до высших организмов, что может объяснить связь множества микроорганизмов с АИБП. Эти результаты подтвердили гипотезу о том, что аутоиммунитет при АИБП может быть спровоцирован специфическими для бактерий белками посредством "молекулярной мимикрии," что открывает перспективное направление для дальнейшего изучения патогенеза АИБП. В целом, необходимо дальнейшее изучение взаимосвязи между микроорганизмами и АИБП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Allegretti J. R., Kassam Z., Carrelas M., Mullish B. H., Marchesi J. R., Pechlivanis A., et al. (2019). Fecal microbiota transplantation in patients with primary sclerosing cholangitis: a pilot clinical trial. *Am. J. Gastroenterol.* 2019;114:1071-1079.
2. Bergot A. S., Giri R., and Thomas R. (2019). The microbiome and rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2019;33:101497.

3. Biewenga M., Farina Sarasqueta A., Tushuizen M. E., de Jonge-Muller E. S. M., van Hoek B., and Trouw L. A. (2020). The role of complement activation in autoimmune liver disease. *Autoimmun. Rev.* 2020;19:102534.
4. Chen W., Wei Y., Xiong A., Li, Y., Guan, H., Wang, Q., et al. (2020). Comprehensive analysis of serum and fecal bile acid profiles and interaction with gut microbiota in primary biliary cholangitis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2020;58:25-38.
5. Cortez R.V., Moreira L.N., Padilha, M., Bibas M.D., Toma R.K., Porta G., et al. (2020). Gut microbiome of children and adolescents with primary sclerosing cholangitis in association with ulcerative colitis. *Front. Immunol.* 2020;11:598152.
6. Dekaboruah, E., Suryavanshi, M. V., Chettri, D., and Verma, A. K. (2020). Human microbiome: an academic update on human body site specific surveillance and its possible role. *Arch. Microbiol.* 202, 2147–2167.
7. Elmaghrawy, K., Hussey, S., and Moran, G. P. (2020). The oral microbiome in pediatric IBD: a source of pathobionts or biomarkers? *Front Pediatr.* 8:620254.
8. Elsherbiny, N. M., Rammadan, M., Hassan, E. A., Ali, M. E., El-Rehim, A. S. A., Abbas, W. A., et al. (2020). Autoimmune hepatitis: shifts in gut microbiota and metabolic pathways among egyptian patients. *Microorganisms* 8:1011.
9. Franzosa, E. A., Sirota-Madi, A., Avila-Pacheco, J., Fornelos, N., Haiser, H. J., Reinker, S., et al. (2019). Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. *Nat. Microbiol.* 4, 293–305.
10. Furukawa, M., Moriya, K., Nakayama, J., Inoue, T., Momoda, R., Kawaratani, H., et al. (2020). Gut dysbiosis associated with clinical prognosis of patients with primary biliary cholangitis. *Hepatol. Res.* 50, 840–852.
11. Gerussi, A., Luca, M., Cristoferi, L., Ronca, V., Mancuso, C., Milani, C., et al. (2020). New therapeutic targets in autoimmune cholangiopathies. *Front. Med. (Lausanne)* 7:117.
12. Hang, S., Paik, D., Yao, L., Kim, E., Trinath, J., Lu, J., et al. (2019). Bile acid metabolites control TH17 and Treg cell differentiation. *Nature* 576, 143–148.
13. Kummen, M., and Hov, J. R. (2019). The gut microbial influence on cholestatic liver disease. *Liver Int.* 39, 1186–1196.
14. Kummen, M., Thingholm, L. B., Ruhleman, M. C., Holm, K., Hansen, S. H., Moitinho-Silva, L., et al. (2020). Altered gut microbial metabolism of essential nutrients in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 160, 1784.e–1798.e0.
15. Lammert, C., Shin, A., Xu, H., Hemmerich, C., O' Connell, T. M., and Chalasani, N. (2021). Short-chain fatty acid and fecal microbiota profiles are linked to fibrosis in primary biliary cholangitis. *FEMS Microbiol. Lett.* 368:fnab038.
16. Lapidot, Y., Amir, A., Ben-Simon, S., Veitsman, E., Cohen-Ezra, O., Davidov, Y., et al. (2021). Alterations of the salivary and fecal microbiome in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatol. Int.* 15, 191–201.
17. Lemoinne, S., Kemgang, A., Ben Belkacem, K., Straube, M., Jegou, S., Corpechot, C., et al. (2020). Fungi participate in the dysbiosis of gut microbiota in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 69, 92–102.
18. Liwinski, T., Zenouzi, R., John, C., Ehlken, H., Ruhleman, M. C., Bang, C., et al. (2020). Alterations of the bile microbiome in primary sclerosing cholangitis. *Gut* 69, 665–672.
19. Loomba, R., Ling, L., Dinh, D. M., DePaoli, A. M., Lieu, H. D., Harrison, S. A., et al. (2021). The commensal microbe *veillonella* as a marker for response to an FGF19 analog in NASH. *Hepatology* 73, 126–143.
20. Lou, J., Jiang, Y., Rao, B., Li, A., Ding, S., Yan, H., et al. (2020). Fecal microbiomes distinguish patients with autoimmune hepatitis from healthy individuals. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 10:342.
21. Luo, Y. X., Sun, M. L., Shi, P. L., Liu, P., Chen, Y. Y., and Peng, X. (2020). [Research progress in the relationship between *Veillonella* and oral diseases]. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 38, 576–582.

22. Lv, T., Casar, C., Ruehleman, M. C., Bang, C., Sebode, M., Hohenester, S., et al. (2020). A disease-specific decline of the relative abundance of *Bifidobacterium* in patients with autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol. Ther.* 51, 1417–1428.
23. Nakamoto, N., Sasaki, N., Aoki, R., Miyamoto, K., Suda, W., Teratani, T., et al. (2019). Gut pathobionts underlie intestinal barrier dysfunction and liver T helper 17 cell immune response in primary sclerosing cholangitis. *Nat. Microbiol.* 4, 492–503.
24. Ram-Mohan, N., and Meyer, M. M. (2020). Comparative metatranscriptomics of periodontitis supports a common polymicrobial shift in metabolic function and identifies novel putative disease-associated ncRNAs. *Front. Microbiol.* 11:482.
25. Rausch, P., Ruhleman, M., Hermes, B. M., Doms, S., Dagan, T., Dierking, K., et al. (2019). Comparative analysis of amplicon and metagenomic sequencing methods reveals key features in the evolution of animal metaorganisms. *Microbiome* 7:133.
26. Ruhleman, M., Liwinski, T., Heinsen, F. A., Bang, C., Zenouzi, R., Kummen, M., et al. (2019). Consistent alterations in faecal microbiomes of patients with primary sclerosing cholangitis independent of associated colitis. *Aliment Pharmacol. Ther.* 50, 580–589.
27. Russell, J. T., Roesch, L. F. W., Ordberg, M., Ilonen, J., Atkinson, M. A., Schatz, D. A., et al. (2019). Genetic risk for autoimmunity is associated with distinct changes in the human gut microbiome. *Nat. Commun.* 10:3621.
28. Shakya, M., Lo, C. C., and Chain, P. S. G. (2019). Advances and challenges in metatranscriptomic analysis. *Front. Genet.* 10:904.
29. Tyc, O., Jansen, C., Schierwagen, R., Uschner, F. E., Israelsen, M., Klein, S., et al. (2020). Variation in bile microbiome by the etiology of cholestatic liver disease. *Liver Transpl.* 26, 1652–1657.
30. van der Meulen, T. A., Harmsen, H. J. M., Vila, A. V., Kurilshikov, A., Liefers, S. C., Zhernakova, A., et al. (2019). Shared gut, but distinct oral microbiota composition in primary Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *J. Autoimmun.* 97, 77–87.
31. Vaughn, B. P., Kaiser, T., Staley, C., Hamilton, M. J., Reich, J., Graiziger, C., et al. (2019). A pilot study of fecal bile acid and microbiota profiles in inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 12, 9–19.
32. Wei, Y., Li, Y., Yan, L., Sun, C., Miao, Q., Wang, Q., et al. (2020). Alterations of gut microbiome in autoimmune hepatitis. *Gut* 69, 569–577.
33. Yamaguchi, T., Costabel, U., McDowell, A., Guzman, J., Uchida, K., Ohashi, K., et al. (2021). Immunohistochemical detection of potential microbial antigens in granulomas in the diagnosis of sarcoidosis. *J. Clin. Med.* 10:983.
34. Zhang, H., Liu, M., Liu, X., Zhong, W., Li, Y., Ran, Y., et al. (2020). *Bifidobacterium animalis* ssp. *Lactis* 420 mitigates autoimmune hepatitis through regulating intestinal barrier and liver immune cells. *Front. Immunol.* 11:569104.
35. Zhang, H., Liu, M., Zhong, W., Zheng, Y., Li, Y., Guo, L., et al. (2021). Leaky gut driven by dysbiosis augments activation and accumulation of liver macrophages via RIP3 signaling pathway in autoimmune hepatitis. *Front. Immunol.* 12:624360.
36. Zhang, X., Li, L., Butcher, J., Stintzi, A., and Figeys, D. (2019). Advancing functional and translational microbiome research using meta-omics approaches. *Microbiome* 7:154.
37. Zheng, D., Liwinski, T., and Elinav, E. (2020). Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res.* 30, 492–506.
38. Zhong, X., Cui, P., Jiang, J., Ning, C., Liang, B., Zhou, J., et al. (2021). *Streptococcus*, the predominant bacterium to predict the severity of liver injury in alcoholic liver disease. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 11:649060.

Поступила 20.11.2025