



Отношение нейтрофилов к лимфоцитам как микробиота-зависимый показатель иммунной дисфункции и фактор долгосрочного прогноза у больных циррозом печени

Е.К. Цветаева^{1*}, Р.В. Масленников¹, М.С. Жаркова¹, Е.А. Полуэктова¹,
Г.С. Краснов², А.В. Кудрявцева², В.Т. Ивашкин¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

Цель: оценить отношение нейтрофилов к лимфоцитам как микробиота-зависимый показатель иммунной дисфункции и фактор долгосрочного прогноза у больных циррозом печени.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 47 пациентов с циррозом печени. Кишечная микробиота изучена с помощью секвенирования гена 16S рРНК. Долгосрочный прогноз для жизни был оценен в течение периода наблюдения длительностью 4 года, среднесрочный — 1 год.

Результаты. За 4-летний период наблюдения из 47 пациентов, включенных в исследование, умерли 15 пациентов, в том числе 6 в течение первого года. У умерших пациентов отношение нейтрофилов к лимфоцитам было выше, чем у выживших. Это было справедливо как в отношении долгосрочного, так и в отношении среднесрочного прогноза ($p = 0,021$ и $p = 0,048$ соответственно). При проведении многофакторного регрессионного анализа высокие цифры отношения нейтрофилов к лимфоцитам и низкий уровень альбумина в крови были независимыми предикторами летального исхода при оценке долго- и среднесрочного прогноза. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам обратно коррелировало с содержанием в кишечной микробиоте *Roseburia*, *Alistipes*, *Rikenellaceae*, *Parabacteroides*, *Robinsoniella*, *Paraprevotella*, *Odoribacter* и прямо коррелировало с совокупным уровнем бактерий, которые образуют этанол. Значение отношения нейтрофилов к лимфоцитам значимо не различалось между пациентами, принимавшими и не принимавшими глюкокортикостероиды.

Выводы. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам коррелирует с содержанием в кишечной микробиоте про- и противовоспалительных таксонов, а также является независимым фактором, определяющим среднесрочный и долгосрочный прогноз у пациентов с циррозом печени.

Ключевые слова: кишечная микробиота, ось «кишка — печень», инфекционные осложнения, цирроз, прогноз

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Цветаева Е.К., Масленников Р.В., Жаркова М.С., Полуэктова Е.А., Краснов Г.С., Кудрявцева А.В., Ивашкин В.Т. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам как микробиота-зависимый показатель иммунной дисфункции и фактор долгосрочного прогноза у больных циррозом печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(3):81–93. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-81-93>

Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Microbiota-Dependent Indicator of Immune Dysfunction and a Long-Term Prognostic Factor in Patients with Cirrhosis

Ekaterina K. Tsvetaeva^{1*}, Roman V. Maslennikov¹, Maria S. Zharkova¹, Elena A. Poluektova¹,
Georgiy S. Krasnov², Anna V. Kudryavtseva², Vladimir T. Ivashkin¹

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

² Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Aim: to evaluate the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) as a microbiota-dependent indicator of immune dysfunction and a long-term prognostic factor in patients with cirrhosis.

Materials and methods. A prospective study included 47 patients with cirrhosis. Gut microbiota was analyzed using 16S rRNA gene sequencing. Long-term survival prognosis was assessed over a 4-year follow-up period, and medium-term survival prognosis was assessed over 1 year follow-up period.

Results. During the 4-year follow-up period, 15 patients died, including 6 who died within the first year. Deceased patients had a higher neutrophil-to-lymphocyte ratio compared to survivors. This was significant for both long-term and medium-term prognoses ($p = 0.021$ and $p = 0.048$, respectively). Multivariate regression analysis identified a high NLR and low serum albumin levels as independent predictors of mortality for both long- and medium-term outcomes. The NLR was inversely correlated with the abundance of *Roseburia*, *Alistipes*, *Rikenellaceae*, *Parabacteroides*, *Robinsoniella*, *Paraprevotella*, and *Odoribacter* in the gut microbiota, and positively correlated with the cumulative level of ethanol-producing bacteria. NLR values did not differ significantly between patients who received glucocorticosteroids and those who did not.

Conclusions. The neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with the composition of pro- and anti-inflammatory taxa of the gut microbiota and serves as an independent factor for medium- and long-term prognosis in patients with cirrhosis.

Keywords: gut microbiota, gut-liver axis, infectious complications, cirrhosis, prognosis

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Tsvetaeva E.K., Maslennikov R.V., Zharkova M.S., Poluektova E.A., Krasnov G.S., Kudryavtseva A.V., Ivashkin V.T. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Microbiota-Dependent Indicator of Immune Dysfunction and a Long-Term Prognostic Factor in Patients with Cirrhosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(3):81–93. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-81-93>

Введение

При циррозе печени нарушается функция не только данного органа, но и других систем, включая иммунную. В частности, уменьшается образование лимфоцитов — клеток адаптивной иммунной системы, что приводит к компенсаторному увеличению продукции нейтрофилов — клеток иннатной иммунной системы [1]. Таким образом, отношение содержания нейтрофилов к лимфоцитам служит косвенным биомаркером иммунной дисфункции при циррозе печени. Данная дисфункция снижает резистентность организма к инфекции, что ухудшает прогноз для этих пациентов. Подобная закономерность была показана для больных с кардиальной, почечной и онкологической патологией [2, 3], а также в отношении краткосрочного прогноза для цирроза печени [4].

Кишечная микробиота — это совокупность микроорганизмов, обитающих в кишечнике человека [5]. В последние годы она оказалась в центре внимания множества исследователей [6]. Было показано, что при циррозе печени в кишечной микробиоте увеличивается количество вредных *Proteobacteria*, а количество полезных микроорганизмов уменьшается [7–10], то есть наблюдается кишечный дисбиоз, который приводит к развитию бактериальной транслокации — проникновению кишечных бактерий и их компонентов из содержимого кишечника в регионарные лимфатические узлы, систему воротной вены, а затем в ткань печени, где они, в свою очередь, усугубляют процессы цирротической трансформации [11–14]. Кроме того, бактериальная транслокация приводит к изменениям в работе иммунной системы, одним из индикаторов которой, как было упомянуто выше, является отношение нейтрофилов к лимфоцитам.

Хотя уже было показано, что высокое отношение нейтрофилов к лимфоцитам является предиктором неблагоприятного краткосрочного прогноза для жизни у пациентов с циррозом печени [4], корреляция этого показателя со средне- и долгосрочным

прогнозом, а также с состоянием кишечной микробиоты еще не была оценена, что и стало целью данной научной работы.

Материалы и методы

Пациенты

Для участия в данном проспективном исследовании были отобраны 47 пациентов с циррозом печени, проходивших лечение в отделении гепатологии Клиники внутренних болезней им. В.Х. Василенко (Сеченовский Университет). Потенциальным участникам были разъяснены цели, методы и риски исследования, после чего они дали письменное информированное согласие на участие. Настоящее исследование было одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета.

Критерии включения были следующими: диагноз «цирроз печени», установленный на основании гистологического исследования и/или по совокупности клинических, лабораторных и инструментальных данных; возраст от 18 до 70 лет.

Критерии исключения: прием пациентом лактулозы, лактитола или других пребиотиков, пробиотиков, антибиотиков или метформина в течение последних 6 недель; употребление алкоголя в течение последних 6 недель; воспалительное заболевание кишечника, онкологическое или любое другое серьезное сопутствующее заболевание.

Анализ кишечной микробиоты

В первый день госпитализации у каждого пациента был взят анализ кала в стерильный контейнер, который далее был заморожен при температуре -80°C . Дезоксирибонуклеиновая кислота была выделена из кала с помощью набора MagNa Pure Compact для выделения нуклеиновых кислот в соответствии с инструкциями производителя. Библиотеки для секвенирования были подготовлены с помощью двух циклов ПЦР-амплификации. На первом этапе использовались специфические

Таблица 1. Основные характеристики включенных пациентов
Table 1. Main characteristics of the patients included in the study

Параметр / <i>Parameter</i>	Значение / <i>Value</i>
Этиология цирроза печени, <i>n</i> <i>Etiology of liver cirrhosis, n</i>	Алкоголь / <i>Alcohol</i> – 15 Вирусный гепатит / <i>Viral hepatitis</i> – 15 Прочая / <i>Other</i> – 10 Смешанная / <i>Mixed</i> – 7
Возраст, лет / <i>Age, years</i>	51 (39–59)
ИМТ, кг/м ² / <i>BMI, kg/m²</i>	24,2 (22,7–27,7)
Баллы по Чайлду – Пью / <i>Child – Pugh scores</i>	8 (6–9)
Эритроциты, 10 ¹² /л <i>Erythrocytes, 10¹²/L</i>	3,86 (3,55–4,27)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л <i>Leukocytes, 10⁹/L</i>	3,7 (2,8–5,2)
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л <i>Neutrophils, 10⁹/L</i>	2,1 (1,6–2,9)
Лимфоциты, 10 ⁹ /л <i>Lymphocytes, 10⁹/L</i>	1,1 (0,7–1,5)
Отношение нейтрофилы/лимфоциты <i>Neutrophil/lymphocyte ratio</i>	2,0 (1,7–2,8)
Тромбоциты, 10 ⁹ /л <i>Platelets, 10⁹/L</i>	81,0 (57,8–109,0)
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч <i>Erythrocyte sedimentation rate, mm/h</i>	12 (8–25)
Протромбиновый индекс, % <i>Prothrombin index, %</i>	63 (53–70)
Общий белок, г/л <i>Total protein, g/L</i>	71,2 (63,1–77,0)
Альбумин, г/л <i>Albumin, g/L</i>	35,9 (30,5–40,2)
Креатинин, мг/л <i>Creatinine, mg/L</i>	0,72 (0,62–0,88)
Глюкоза, ммоль/л <i>Glucose, mmol/L</i>	5,2 (4,7–5,6)
Общий билирубин, мкмоль/л <i>Total bilirubin, μmol/L</i>	35,5 (25,7–62,3)
Натрий, ммоль/л <i>Sodium, mmol/L</i>	141 (138–144)
Холестерин, ммоль/л <i>Cholesterol, mmol/L</i>	3,53 (3,12–4,09)
Холинэстераза, МЕ/л <i>Cholinesterase, IU/L</i>	3042 (2273–4183)
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л <i>Alanine aminotransferase, IU/L</i>	35 (23–61)
Аспаргатаминотрансфераза, МЕ/л <i>Aspartate aminotransferase, IU/L</i>	50 (32–71)
Щелочная фосфатаза, МЕ/л <i>Alkaline phosphatase, IU/L</i>	220 (166–310)
Гамма-глутамилтрансфераза, МЕ/л <i>Gamma-glutamyl transferase, IU/L</i>	77 (34–136)
С-реактивный белок, мг/л <i>C-reactive protein, mg/L</i>	5,2 (0,8–13,1)
Асцит, степени 0/1/2/3 <i>Ascites, grades 0/1/2/3</i>	21/11/10/5
Варикозное расширение вен пищевода, степени 0/1/2/3 <i>Esophageal varices, grades 0/1/2/3</i>	10/15/12/10
Печеночная энцефалопатия, минимальная/явная <i>Hepatic encephalopathy, minimal/overt</i>	19/16

праймеры для области v3–v4 гена *16S* рибосомной рибонуклеиновой кислоты (РНК): 16S-F: TCGTCGGCA-GCGTCAGATGTGTATAAGAGACAGCCTACGGGNGGCWGCAG и 16S-R: GTCTC GTGGGCTCGGAGATGTGTATAAGAGACAGGAC TACHVGGGTATCTAATCC.

После первого этапа ПЦР-амплификации проба была очищена с помощью магнитных частиц AMPure XP. Затем был проведен второй этап ПЦР-амплификации для присоединения специальных адаптеров и мультиплексирования образцов. После двух этапов амплификации образцы были очищены с помощью магнитных шариков, далее были добавлены праймеры, содержащие индексы Illumina и последовательность адаптеров, а также с помощью HiFi HotStart ReadyMix было оценено количество библиотек. Потом подготовленные библиотеки для секвенирования были измерены с помощью флуориметра Qubit 2.0 (Invitrogen, США). Качество библиотек было оценено с помощью биоанализатора Agilent (Agilent Technologies, США). Библиотеки были смешаны в равных пропорциях и разбавлены до необходимой концентрации для работы на устройстве MiSeq (Illumina, США). Были получены парные последовательности из 300 + 300 нуклеотидов. Последовательности были обрезаны с 3'-конца с помощью Trimmomatic (Illumina, США), а затем объединены в один ампликон [15, 16] с помощью инструмента MeFiT. Мы классифицировали последовательности нуклеотидов ампликона с помощью классификатора Ribosomal Database Project (RDP) и базы данных RDP [17].

Последующее наблюдение

С пациентами, принимавшими участие в данном исследовании, связывались по телефону каждые

3 месяца, чтобы убедиться, что пациент жив. Если пациент не отвечал на повторный звонок, то получали подтверждение жизненного статуса через родственников. В случаях, когда не удалось установить контакт ни с пациентом, ни с родственником, информацию о жизненном статусе получали через электронную медицинскую карту пациента в Единой медицинской информационно-аналитической системе Москвы, в которую вносятся данные о регистрации смерти. Период наблюдения составил 4 года.

Методы статистического анализа

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения Statistica 10 (StatSoft Inc., США) и SPSS Statistics (SPSS: An IBM Company, США). Данные представлены в виде медиан и межквартильных размахов. Различия между непрерывными переменными оценивались с помощью критерия Манна – Уитни. Для оценки различий между категориальными переменными использовался критерий Фишера. Выживаемость пациентов оценивалась с помощью метода Каплана – Мейера. Для того чтобы оценить влияние различных факторов на выживаемость пациентов, была построена модель регрессии Кокса. Статистически значимым считалось значение $p \leq 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 47 пациентов. За 4-летний период наблюдения умерли 15 из них (долгосрочный прогноз), в том числе 6 в течение первого года наблюдения (среднесрочный прогноз). Основные характеристики включенных пациентов представлены в таблице 1.

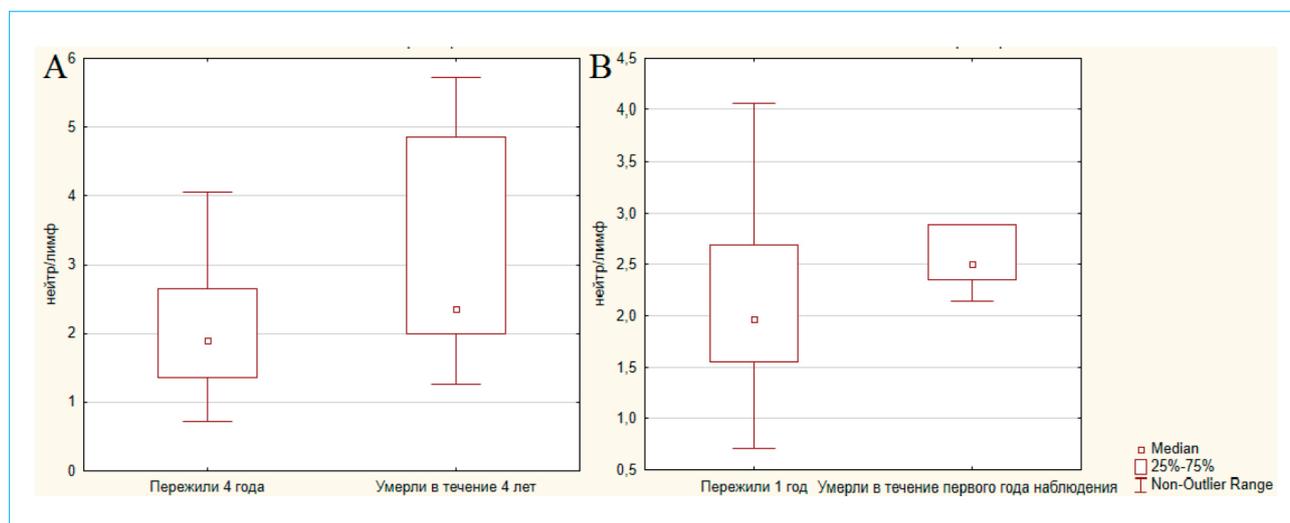


Рисунок 1. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам у пациентов с циррозом печени, которые умерли в течение периода наблюдения (А – 4 года, В – 1 год) и которые его пережили

Figure 1. Neutrophil to lymphocyte ratio in patients with liver cirrhosis who died during the follow-up period (A – 4 years, B – 1 year) and who survived

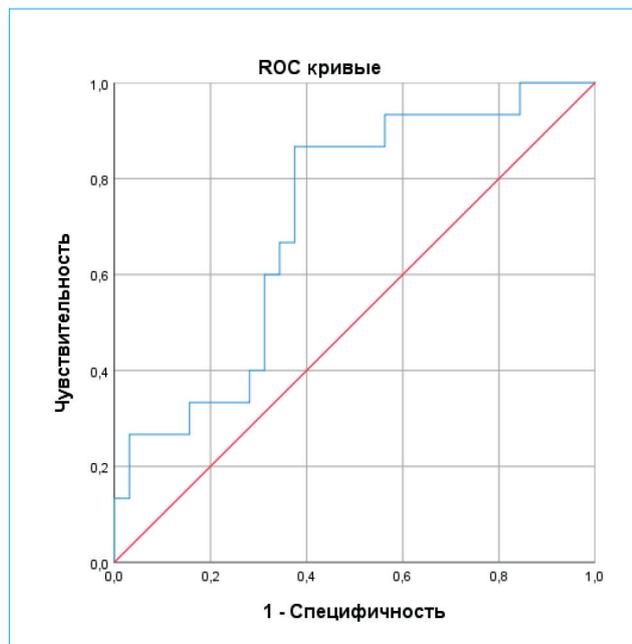


Рисунок 2. ROC-анализ использования отношения нейтрофилов к лимфоцитам как предиктора неблагоприятного долгосрочного прогноза для жизни у пациентов с циррозом печени

Figure 2. ROC analysis of the use of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of poor long-term survival in patients with liver cirrhosis

Отношение нейтрофилов к лимфоцитам у умерших пациентов было выше, чем у выживших. Это было справедливо как для долгосрочного, как для среднесрочного прогноза ($p = 0,021$ и $p = 0,048$ соответственно; рис. 1).

ROC-анализ показал, что при использовании точки отсечения в 1,98 отношение нейтрофилов к лимфоцитам определяет неблагоприятный долгосрочный прогноз больных с циррозом печени с чувствительностью 86,7 % и специфичностью 62,5 % (AUC = 0,712 [0,559–0,866]; рис. 2).

Другой ROC-анализ выявил, что при использовании точки отсечения в 2,12 отношение нейтрофилов к лимфоцитам определяет неблагоприятный среднесрочный прогноз (смерть в течение первого года наблюдения) больных с циррозом печени с чувствительностью 100,0 % и специфичностью 63,4 % (AUC = 0,752 [0,604–0,900]; рис. 3).

У пациентов со значением отношения нейтрофилов к лимфоцитам выше 1,98 смертность в течение 4 лет составила 52 %, в то время как у тех, у кого этот показатель был ниже данного значения, — 9,1 % ($p = 0,002$; рис. 4).

У пациентов со значением отношения нейтрофилов к лимфоцитам выше 2,12 смертность в течение первого года наблюдения составила 28,6 %, в то время как у тех, у кого этот показатель был ниже данного значения, она была равна 0 ($p = 0,004$; рис. 5).

При проведении многофакторного регрессионного анализа высокие цифры отношения

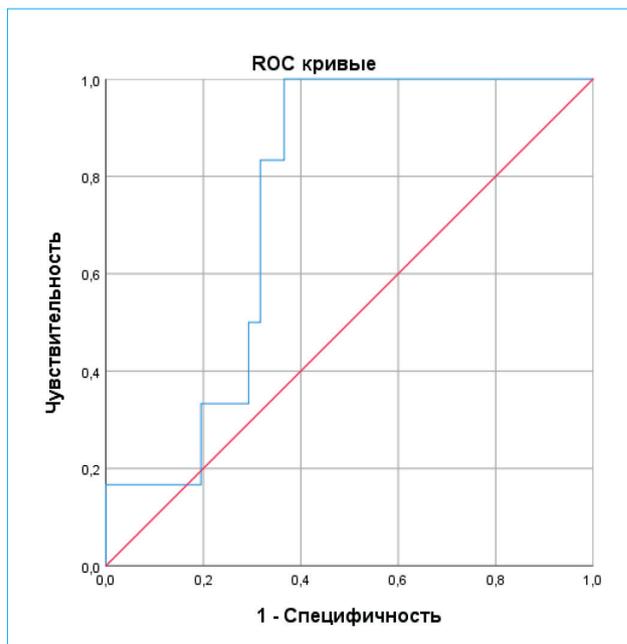


Рисунок 3. ROC-анализ использования отношения нейтрофилов к лимфоцитам как предиктора неблагоприятного среднесрочного прогноза для жизни у пациентов с циррозом печени

Figure 3. ROC analysis of the use of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of poor mid-term survival in patients with liver cirrhosis

нейтрофилов к лимфоцитам и низкий уровень альбумина в крови были независимыми предикторами летального исхода при оценке долго- и среднесрочного прогноза (табл. 2).

Отношение нейтрофилов к лимфоцитам значимо обратно коррелировало с содержанием в кишечной микробиоте *Roseburia* ($r = -0,299$; $p = 0,041$), *Alistipes* ($r = -0,343$, $p = 0,018$), *Rikkenellaceae* ($r = -0,310$; $p = 0,035$), *Parabacteroides* ($r = -0,328$; $p = 0,025$), *Robinsoniella* ($r = -0,290$; $p = 0,049$), *Paraprevotella* ($r = -0,388$; $p = 0,007$), *Odoribacter* ($r = -0,324$; $p = 0,026$) и прямо коррелировало с совокупным содержанием бактерий, которые образуют этанол ($r = 0,340$; $p = 0,020$).

У пациентов со значениями отношения нейтрофилов к лимфоцитам выше 1,98 содержание в кишечной микробиоте *Roseburia* ($p = 0,044$), *Alistipes* ($p = 0,021$), *Rikkenellaceae* ($p = 0,038$), *Parabacteroides* ($p = 0,027$), *Bilophyla* ($p = 0,007$), *Paraprevotella* ($p = 0,005$) и *Odoribacter* ($p = 0,030$) было ниже, чем у пациентов со значениями ниже этого порога. В отношении продуцирующих этанол бактерий наблюдались противоположные изменения (рис. 6).

Поскольку прием глюкокортикостероидов меняет соотношение нейтрофилов к лимфоцитам, а именно увеличивает уровень первых клеток и снижает содержание вторых, мы разделили наших пациентов на подгруппы принимавших и не принимавших данные препараты. В первой

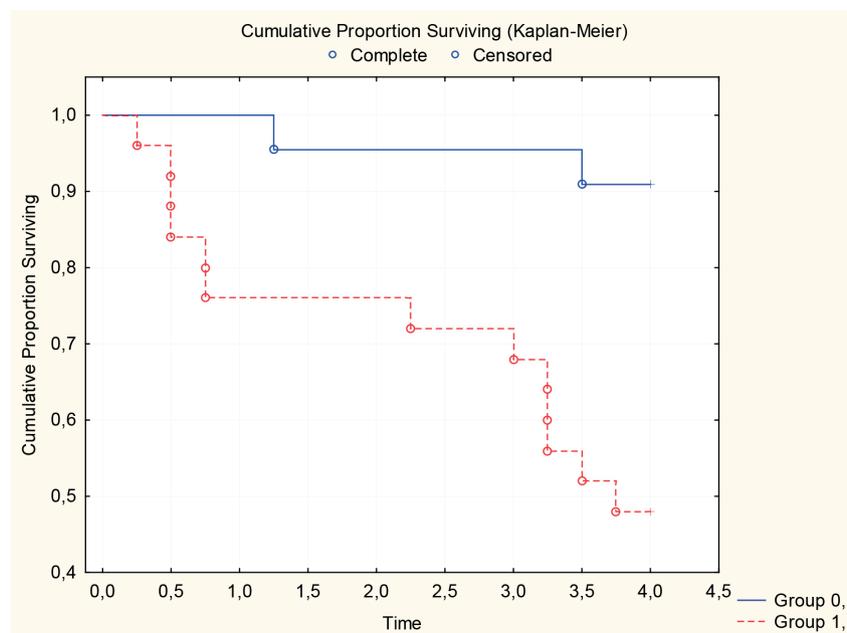


Рисунок 4. Кривые выживаемости (в годах) пациентов с циррозом печени (долгосрочный прогноз), у которых отношение нейтрофилов к лимфоцитам было выше и ниже порогового (Group 1 и Group 0 соответственно)

Figure 4. Survival curves (in years) of patients with liver cirrhosis (long-term prognosis) whose neutrophil to lymphocyte ratio was above and below the threshold (Group 1 and Group 0, respectively)

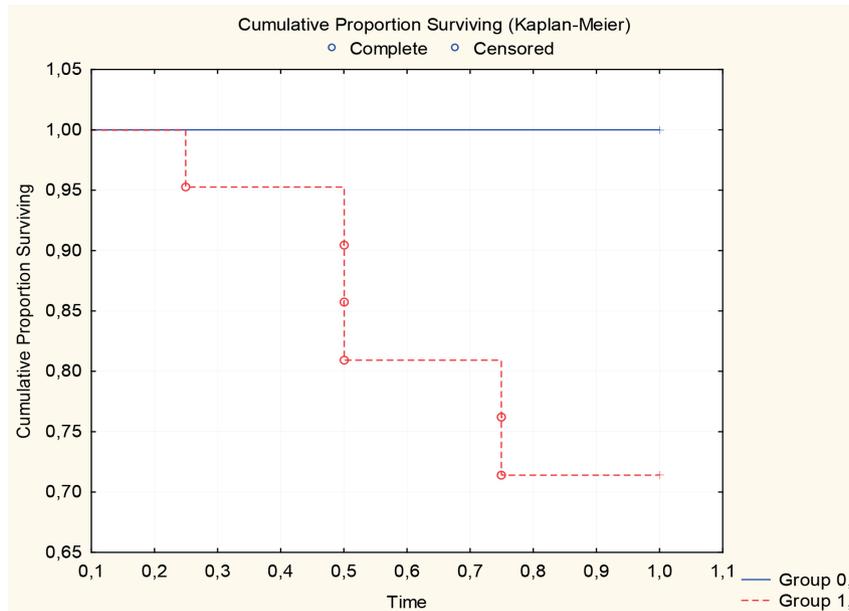


Рисунок 5. Кривые выживаемости (доли первого года наблюдения) пациентов с циррозом печени (среднесрочный прогноз), у которых отношение нейтрофилов к лимфоцитам было выше и ниже порогового (Group 1 и Group 0 соответственно)

Figure 5. Survival curves (proportions of the first year of observation) of patients with liver cirrhosis (medium-term prognosis), in whom the neutrophil-to-lymphocyte ratio was above and below the threshold (Group 1 and Group 0, respectively)

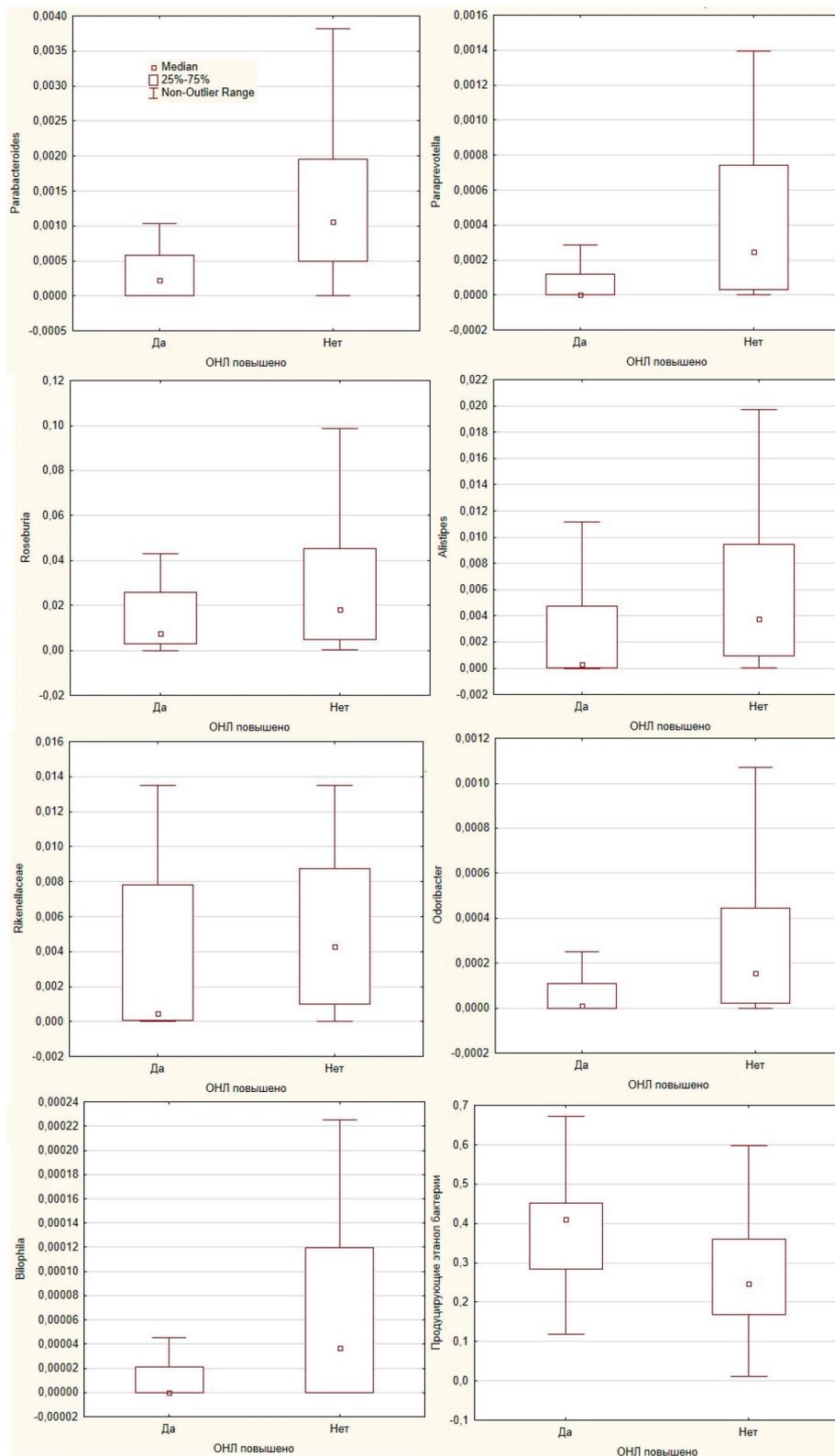


Рисунок 6. Таксоны кишечной микробиоты, значительно различающиеся между пациентами со значениями отношения нейтрофилов к лимфоцитам выше и ниже порогового (1,98)

Figure 6. Gut microbiota taxa significantly different between patients with neutrophil to lymphocyte ratio values above and below the threshold (1.98)

Таблица 2. Результаты многомерного регрессивного анализа факторов, определяющих неблагоприятный долго- и среднесрочный прогноз больных с циррозом печени

Table 2. Results of multivariate regression analysis of factors determining unfavorable long- and medium-term prognosis in patients with liver cirrhosis

Параметр / <i>Parameter</i>	Долгосрочный прогноз <i>Long-term forecast</i>		Краткосрочный прогноз <i>Short term forecast</i>	
	<i>p</i>	HR	<i>p</i>	HR
Отношение нейтрофилов к лимфоцитам <i>Neutrophil to lymphocyte ratio</i>	0,024	1,27 (1,03–1,57)	0,021	1,38 (1,05–1,83)
Уровень альбумина в крови, г/л <i>Blood albumin level, g/L</i>	0,039	0,88 (0,78–0,99)	0,061	0,77 (0,58–1,01)
Асцит 2–3 ст. <i>Ascites of the 2nd–3rd grade</i>	0,264		0,561	
Варикозное расширение вен пищевода > 1 ст. <i>Esophageal varices > 1st degree</i>	0,786		0,381	
Печеночная энцефалопатия <i>Hepatic encephalopathy</i>	0,751		0,767	

группе оказались 5 пациентов с аутоиммунным гепатитом, во второй — все остальные пациенты. Значение отношения нейтрофилов к лимфоцитам значимо не различалось между этими группами пациентов (рис. 7). Никто из пациентов, принимавших глюкокортикостероиды, не умер в течение периода наблюдения (рис. 8), но разница между группами в прогнозе для жизни все же была незначима ($p = 0,138$), возможно, из-за малого числа наблюдений.

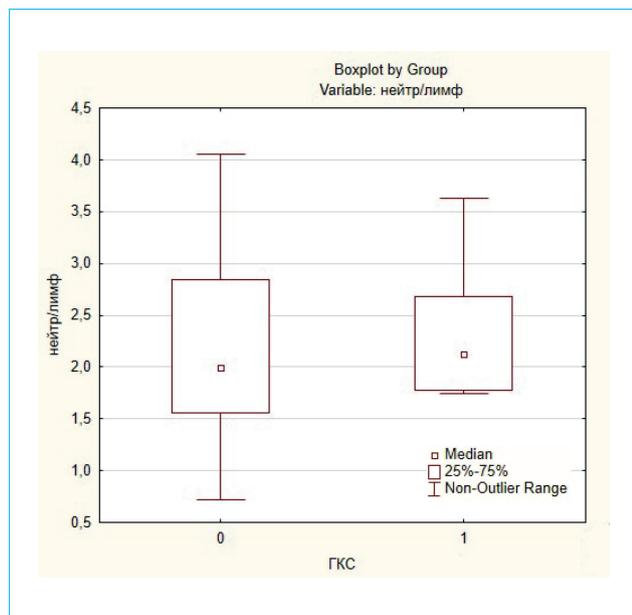


Рисунок 7. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам у пациентов, которые принимали глюкокортикостероиды, и тех, кто не принимал данные препараты (группы 1 и 0 соответственно)

Figure 7. Neutrophil to lymphocyte ratio in patients who took glucocorticosteroids and those who did not take these drugs (Groups 1 and 0, respectively)

Обсуждение

Синдром иммунной дисфункции, ассоциированной с циррозом печени, проявляется нарушением состава и функции различных клеток иммунной системы. Среди прочего, снижается хемотаксис, фагоцитоз и бактерицидная способность нейтрофилов [18–23] и изменяется функция лимфоцитов. Причем многие эти изменения были ассоциированы с эндотоксемией и частично регрессировали после применения пробиотиков [24–26].

У пациентов с циррозом печени В-клетки памяти выявляются в крови значительно реже, чем в норме. Причем их содержание коррелирует с лабораторными показателями прогрессирования заболевания печени. Нарушение функции этих клеток коррелирует с уровнями липополисахарида и бактериальной ДНК в среде [27–30].

Высокая нагрузка антигенами в результате бактериальной транслокации может способствовать длительной активации и последующему «истощению» Т-лимфоцитов. Значительное снижение общего количества Т-клеток в периферической крови наблюдается у пациентов с циррозом печени и асцитом. Доля активированных CD4⁺ Т-клеток и стареющих CD8⁺ Т-клеток значительно увеличивается. Кроме того, доля популяций CD4⁺ и CD8⁺, экспрессирующих маркеры апоптоза (CD95⁺), выше у пациентов с циррозом печени по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы. Также обнаружено снижение уровня ко-стимулирующих молекул лимфоцитов, таких как CD28. Таким образом, можно предположить, что эти изменения в адаптивном иммунитете могут играть роль в иммуносупрессии, наблюдаемой при циррозе, что приводит к повышенной восприимчивости к бактериальным инфекциям [31, 32]. Низкий уровень Т-клеток не связан с этиологическим фактором цирроза печени, но была отмечена отрицательная корреляционная связь с наличием

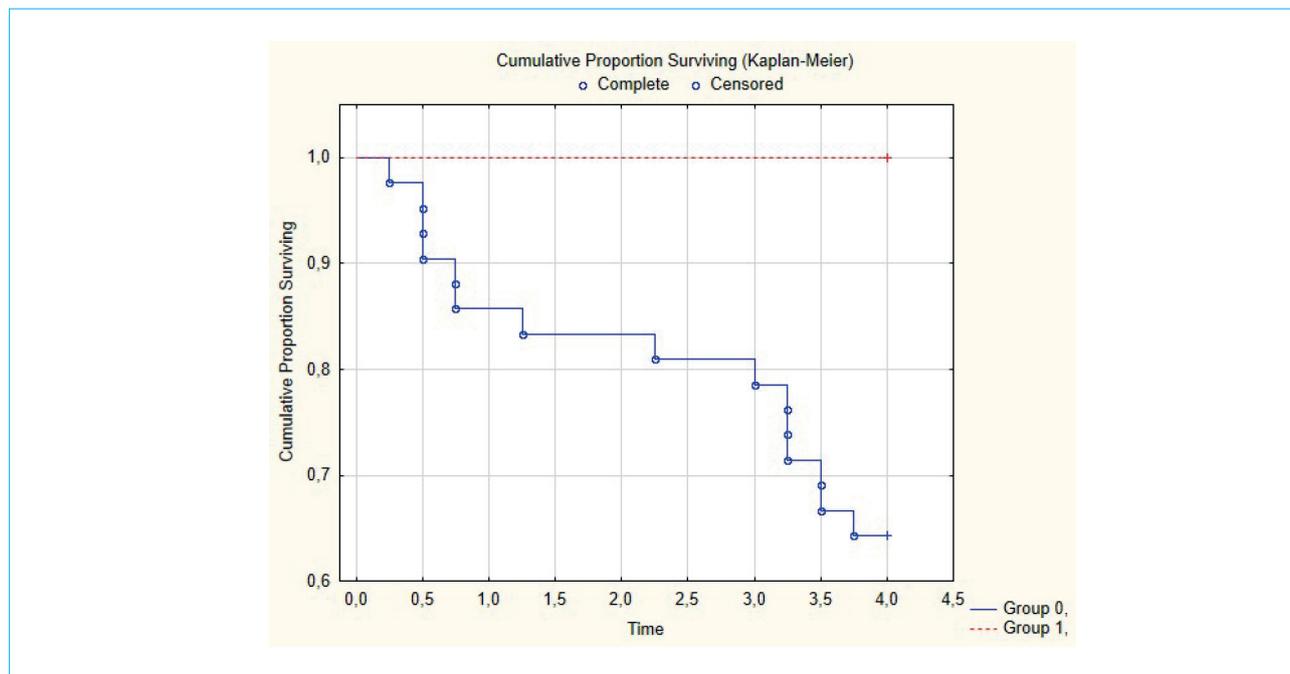


Рисунок 8. Выживаемость пациентов, которые принимали глюкокортикостероиды, и тех, кто не принимал данные препараты (Group 1 и Group 0 соответственно)

Figure 8. Survival of patients who took glucocorticosteroids and those who did not take these drugs (Group 1 and Group 0, respectively)

спленомегалии [33]. В ранее проведенном исследовании было показано, что Т-клеточный иммунодефицит при циррозе печени ассоциирован с дефектом лимфопоэза в тимусе, который усугубляется депонированием клеток в селезенке и активацией гибели клеток, вызванной бактериальной транслокацией [34].

Липополисахарид усиливает системную воспалительную реакцию за счет активации Toll-подобных рецепторов 2 и 4 и способствует массовой выработке цитокинов, что, в свою очередь, приводит к повышенной секреции активных форм кислорода, которые еще больше увеличивают проницаемость стенок кишечника, усиливая бактериальную транслокацию [35].

Значительное усиление синтеза цитокинов и активных форм кислорода, приводящее к увеличению проницаемости кишечника и возникновению бактериальной транслокации, подчеркивает важность разработки терапевтической тактики для их преодоления. В связи с этим разумно предположить, что некоторые положительные эффекты введения альбумина пациентам с циррозом печени, страдающим спонтанным бактериальным перитонитом или острым повреждением почек по типу гепаторенального синдрома, могут быть в значительной степени обусловлены его противовоспалительными и антиоксидантными свойствами [36, 37]. При проведении многомерного регрессионного анализа в нашей работе показано, что отношение нейтрофилов к лимфоцитам и уровень альбумина в крови были независимыми предикторами летального

исхода в долгосрочном и среднесрочном прогнозе, что также доказывает данное предположение.

Ранее была изучена возможность использования отношения нейтрофилов к лимфоцитам как предиктора неблагоприятного краткосрочного прогноза у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. Превышение порогового значения 4 оказалось независимым фактором риска развития летального исхода [4]. Текущее исследование показало, что в отношении среднесрочного и долгосрочного прогноза имеются аналогичные закономерности.

В более ранних работах изучена связь дисбиоза кишечника и долгосрочного прогноза у пациентов с циррозом печени. Смертность пациентов с тяжелым дисбиозом была значительно выше, чем у больных с дисбиозом средней тяжести. Наличие тяжелого дисбиоза являлось независимым фактором риска смерти у пациентов с циррозом [10]. У умерших по сравнению с выжившими было повышено содержание *Enterobacteriaceae*, *Proteobacteria* и *Lactobacillaceae* и снижено содержание *Firmicutes* и *Clostridia*. Количество *Bacilli*, *Enterococcaceae* и *Lactobacillaceae* было выше, а количество *Clostridia* ниже у тех, кто умер в течение первого года наблюдения, по сравнению с теми, кто пережил этот год. Количество *Enterobacteriaceae* и *Proteobacteria* было выше у тех, кто умер на 2–4-м годах наблюдения, по сравнению с теми, кто выжил.

В исследовании оценена взаимосвязь отношения нейтрофилов к лимфоцитам с содержанием в кишечной микробиоте различных бактериальных

таксонов. Тип *Bacteroidetes* (*Bacteroidota* в современной классификации) содержит не образующие споры грамотрицательные строгие анаэробы, в том числе семейства *Rikenellaceae* и *Odoribacteraceae* и рода *Parabacteroides*, *Paraprevotella* и *Alistipes*, часть представителей которых играют важную роль в колониальной резистентности, оказывают противовоспалительный эффект и нормализуют обмен веществ. В нашем исследовании отмечается, что отношение нейтрофилов к лимфоцитам значимо обратно коррелировало с содержанием в кишечной микробиоте *Alistipes*, *Rikenellaceae*, *Odoribacter*, *Parabacteroides* и *Paraprevotella*, что доказывает их связь с развитием реакции системного воспалительного ответа.

Также обратная корреляционная связь с отношением нейтрофилов к лимфоцитам была выявлена с *Roseburia* и *Robinsoniella*, которые относятся к семейству *Lachnospiraceae*. В ранее проведенных исследованиях было показано, что содержание этих бактерий в кишечной микробиоте было снижено при сенильной саркопении, хронической болезни почек, бронхиальной астме, рассеянном склерозе, артериальной гипертензии, гиперлипидемии, ишемической болезни сердца, сахарном диабете 2-го типа, ожирении и прочих заболеваниях [38–46].

Содержание в кишечнике бактерий, продуцирующих этанол, прямо коррелировало со значением отношения нейтрофилов к лимфоцитам. Это может быть объяснено тем, что этанол повреждает энтероциты, способствуя развитию бактериальной транслокации и нейтрофильного воспалительного ответа на нее.

В нашем исследовании мы не нашли значимых различий отношения нейтрофилов к лимфоцитам между пациентами, которые принимали и не принимали глюкокортикостероиды. Так как все пациенты, которые принимали эти препараты, имели аутоиммунный гепатит, то можно предположить, что у них изначально была гиперреактивная иммунная система, поэтому глюкокортикостероиды у них не привели к иммунодефициту, а вернули этой системе нормореактивный статус. Требуются дополнительные исследования с участием большего числа пациентов для подтверждения этой гипотезы.

Выявленные корреляции между иммунной дисфункцией и кишечной микробиотой при циррозе

печени позволяют предположить, что мероприятия, направленные на коррекцию кишечного дисбиоза при этом заболевании, могут быть весьма перспективными в лечении данного осложнения.

Изучение микробиома кишечника при различных заболеваниях становится приоритетным направлением в современной науке, но так и не имеет применения в ежедневной клинической практике. Препятствует внедрению высокая стоимость секвенирования кишечного микробиома и нехватка специалистов по биоинформатике. Приоритетным шагом на пути внедрения изучения дисбиоза кишечника в клиническую практику является замена этого дорогостоящего метода более простым и доступным. ПЦР — идеальный вариант для определения содержания отдельных таксонов в фекалиях с последующей комплексной оценкой состояния микробиома кишечника.

В исследовании впервые описывается взаимосвязь отношения нейтрофилов к лимфоцитам и дисбиоза кишечника и тем самым подтверждается гипотеза о важности роли бактериальной транслокации в развитии реакции системного воспалительного ответа. Данное исследование является первым, в котором оценено влияние отношения нейтрофилов к лимфоцитам на средне- и долгосрочный прогноз для жизни при циррозе печени, что, несомненно, является его сильной стороной.

Ограничением данного исследования было небольшое количество участников, что не помешало получить значимые результаты. Необходимы более масштабные исследования для верификации полученных нами данных.

Заключение

В исследовании продемонстрировано, что отношение нейтрофилов к лимфоцитам коррелирует с содержанием в кишечной микробиоте про- и противовоспалительных таксонов, а также является независимым фактором, определяющим средне- и долгосрочный прогноз у пациентов с циррозом печени. Учитывая значительную роль бактериальных инфекций в танатогенезе этого заболевания, коррекция иммунных нарушений с помощью препаратов, направленных на кишечную микробиоту, представляется весьма перспективным направлением терапии данной болезни.

Литература / References

1. *Jalan R., Fernandez J., Wiest R., Schnabl B., Moreau R., Angeli P., et al.* Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference. *J Hepatol.* 2013;60(6):1310–24. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01.024
2. *Bhat T., Teli S., Rijal J., Bhat H., Raza M., Khoueiry G., et al.* Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: A review. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013;11(1):55–9. DOI: 10.1586/erc.12.159
3. *Absenger G., Szkandera J., Pichler M., Stotz M., Arminger F., Weissmueller M., et al.* A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts clinical outcome in stage II and III colon cancer patients. *Br J Cancer.* 2013;109(2):395–400. DOI: 10.1038/bjc.2013.346
4. *Луньков В.Д., Маевская М.В., Цветаева Е.К., Мендес А.Г., Жаркова М.С., Ткаченко П.Е. и др.* Отношение нейтрофилов к лимфоцитам как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* 2019;29(1):47–61. [*Lunkov V.D., Maevskaya M.V., Tsvetaeva E.K., Mendes A.G., Zharkova M.S., Tkachenko P.E., et al.* Neutro-

- phil to lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcome in patients with decompensated liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):47–61. (In Russ.]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-1-47-61
5. Almeida A., Mitchell A.L., Boland M., Forster S.C., Gloor G.B., Tarkowska A., et al. A new genomic blueprint of the human gut microbiota. *Nature*. 2019;568(7753):499–504. DOI: 10.1038/s41586-019-0965-1
 6. Kährström C.T., Pariente N., Weiss U. Intestinal microbiota in health and disease. *Nature*. 2016;535(7610):47. DOI: 10.1038/535047a
 7. Chen Y., Yang F., Lu H., Wang B., Chen Y., Lei D., et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology*. 2011;54(2):562–72. DOI: 10.1002/hep.24423
 8. Bajaj J.S., Heuman D.M., Hylemon P.B., Sanyal A.J., White M.B., Monteith P., et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol*. 2014;60(5):940–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.019
 9. Kakiyama G., Pandak W.M., Gillevet P.M., Hylemon P.B., Heuman D.M., Daita K., et al. Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis. *J Hepatol*. 2013;58(5):949–55. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.01.003
 10. Maslennikov R., Ivashkin V., Efremova I., Alieva A., Kashuh E., Tsvetaeva E., et al. Gut dysbiosis is associated with poorer long-term prognosis in cirrhosis. *World J Hepatol*. 2021;13(5):557–70. DOI: 10.4254/wjh.v13.i5.557
 11. Жаркова М.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Влияние синдрома избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации на течение заболевания у больных циррозом печени. *Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии*. 2012;22(5):56–63. [Zharkova M.S., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. The effect of bacterial overgrowth syndrome and bacterial translocation on the course of liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2012;22(5):56–63. (In Russ.)].
 12. Маслеников Р.В., Татаркина М.А., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. Влияние синдрома избыточного бактериального роста и системного воспаления на абдоминальную гемодинамику у больных циррозом печени. *Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии*. 2017;27(4):52–61. [Maslennikov R.V., Tatarkina M.A., Maevskaya M.V., Pavlov C.S., Zharkova M.S., Ivashkin V.T. The impact of bacterial overgrowth syndrome and systemic inflammation on abdominal hemodynamics in liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(4):52–61. (In Russ.)].
 13. Bruns T., Zimmermann H.W., Stallmach A. Risk factors and outcome of bacterial infections in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(10):2542–54. DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2542
 14. Maslennikov R., Ivashkin V., Efremova I., Poluektova E., Shirokova E. Gut-liver axis in cirrhosis: Are hemodynamic changes a missing link? *World J Clin Cases*. 2021;9(31):9320–32. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i31.9320
 15. Bolger A.M., Lohse M., Usadel B. Trimmomatic: A flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics*. 2014;30(15):2114–20. DOI: 10.1093/bioinformatics/btu170
 16. Parikh H.I., Koparde V.N., Bradley S.P., Buck G.A., Sheth N.U. MeFiT: Merging and filtering tool for illumina paired-end reads for 16S rRNA amplicon sequencing. *BMC Bioinformatics*. 2016;17(1):491. DOI: 10.1186/s12859-016-1358-1
 17. Wang Q., Garrity G.M., Tiedje J.M., Cole J.R. Naive Bayesian classifier for rapid assignment of rRNA sequences into the new bacterial taxonomy. *Appl Environ Microbiol*. 2007;73(16):5261–7. DOI: 10.1128/AEM.00062-07
 18. Leber B., Mayrhauser U., Rybczynski M., Stadlbauer V. Innate immune dysfunction in acute and chronic liver disease. *Wien Klin Wochenschr*. 2009;121(23–24):732–44. DOI: 10.1007/s00508-009-1288-2
 19. Leber B., Spindelboeck W., Stadlbauer V. Infectious complications of acute and chronic liver disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33(1):80–95. DOI: 10.1055/s-0032-1301737
 20. Fiuzza C., Salcedo M., Clemente G., Tellado J.M. In vivo neutrophil dysfunction in cirrhotic patients with advanced liver disease. *J Infect Dis*. 2000;182(2):526–33. DOI: 10.1086/315742
 21. Shawcross D.L., Shabbir S.S., Taylor N.J., Hughes R.D. Ammonia and the neutrophil in the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology*. 2010;51(3):1062–9. DOI: 10.1002/hep.23367
 22. Shawcross D.L., Wright G.A., Stadlbauer V., Hodges S.J., Davies N.A., Wheeler-Jones C., et al. Ammonia impairs neutrophil phagocytic function in liver disease. *Hepatology*. 2008;48(4):1202–12. DOI: 10.1002/hep.22474
 23. Garfia C., Garcia-Ruiz I., Solis-Herruzo J.A. Deficient phospholipase C activity in blood polymorphonuclear neutrophils from patients with liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2004;40(5):749–56. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.01.004
 24. Mookerjee R.P., Stadlbauer V., Lidder S., Wright G.A., Hodges S.J., Davies N.A., et al. Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome. *Hepatology*. 2007;46(3):831–40. DOI: 10.1002/hep.21737
 25. Stadlbauer V., Mookerjee R.P., Hodges S., Wright G.A., Davies N.A., Jalan R. Effect of probiotic treatment on deranged neutrophil function and cytokine responses in patients with compensated alcoholic cirrhosis. *J Hepatol*. 2008;48(6):945–51. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.02.015
 26. Stanley A.J., MacGregor I.R., Dillon J.F., Bouchier I.A., Hayes P.C. Neutrophil activation in chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8(2):135–8. DOI: 10.1097/00042737-199602000-00008
 27. Doi H., Iyer T.K., Carpenter E., Li H., Chang K.M., Vonderheide R.H., et al. Dysfunctional B-cell activation in cirrhosis resulting from hepatitis C infection associated with disappearance of CD27-positive B-cell population. *Hepatology*. 2012;55(3):709–19. DOI: 10.1002/hep.24689
 28. Albillos A., de la Hera A., González M., Moya J.L., Calleja J.L., Monserrat J., et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology*. 2003;37(1):208–17. DOI: 10.1053/jhep.2003.50038
 29. Hiki N., Berger D., Prigl C., Boelke E., Wiedeck H., Seidelmann M., et al. Endotoxin binding and elimination by monocytes: secretion of soluble CD14 represents an inducible mechanism counteracting reduced expression of membrane CD14 in patients with sepsis and in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Infect Immun*. 1998;66(3):1135–41. DOI: 10.1128/iai.66.3.1135-1141.1998
 30. Such J., Francés R., Muñoz C., Zapater P., Casellas J.A., Cifuentes A., et al. Detection and identification of bacterial DNA in patients with cirrhosis and culture-negative, nonneutrocytic ascites. *Hepatology*. 2002;36(1):135–41. DOI: 10.1053/jhep.2002.33715
 31. Márquez M., Fernández-Gutiérrez C., Montes-de-Oca M., Blanco M.J., Brun F., Rodríguez-Ramos C., et al. Chronic antigenic stimuli as a possible explanation for the immunodepression caused by liver cirrhosis. *Clin Exp Immunol*. 2009;158(2):219–29. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2009.04005.x
 32. McGovern B.H., Golan Y., Lopez M., Pratt D., Lawton A., Moore G., et al. The impact of cirrhosis on CD4+ T cell counts in HIV-seronegative patients. *Clin Infect Dis*. 2007;44(3):431–7. DOI: 10.1086/509580
 33. Fasolato S., Angeli P., Dallagnese L., Maresio G., Zola E., Mazza E., et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: Epidemiology and clinical features. *Hepatology*. 2007;45(1):223–9. DOI: 10.1002/hep.21443

34. Lario M., Muñoz L., Ubeda M., Borrero M.J., Martínez J., Monserrat J., et al. Defective thymopoiesis and poor peripheral homeostatic replenishment of T-helper cells cause T-cell lymphopenia in cirrhosis. *J Hepatol*. 2013;59(4):723–30. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.05.042
35. Hartmann P., Haimerl M., Mazagova M., Brenner D.A., Schnabl B. Toll-like receptor 2-mediated intestinal injury and enteric tumor necrosis factor receptor 1 contribute to liver fibrosis in mice. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1330–40.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.07.099
36. Wilde B., Katsounas A. Immune dysfunction and albumin-related immunity in liver cirrhosis. *Mediators Inflamm*. 2019;2019:7537649. DOI: 10.1155/2019/7537649
37. Mittal M., Siddiqui M.R., Tran K., Reddy S.P., Malik A.B. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(7):1126–67. DOI: 10.1089/ars.2012.5149
38. Nikkha A., Ejtahed H.S., Ettehad Marvasti F., Taghavi M., Pakmehr A., Hajipour F., et al. The critical role of gut microbiota dysbiosis in skeletal muscle wasting: a systematic review. *J Appl Microbiol*. 2023;134(1):lxac014. DOI: 10.1093/jambio/lxac014
39. Voroneanu L., Burlacu A., Brinza C., Covic A., Balan G.G., Nistor I., et al. Gut microbiota in chronic kidney disease: From composition to modulation towards better outcomes – a systematic review. *J Clin Med*. 2023;12(5):1948. DOI: 10.3390/jcm12051948
40. Tikunov A.Y., Shvalov A.N., Morozov V.V., Babkin I.V., Seledtsova G.V., Voloshina I.O., et al. Taxonomic composition and biodiversity of the gut microbiome from patients with irritable bowel syndrome, ulcerative colitis, and asthma. *Vavilovskii Zhurnal Genet Selektii*. 2021;25(8):864–73. DOI: 10.18699/VJ21.100
41. Navarro-López V., Méndez-Miralles M.Á., Vela-Yebra R., Fries-Ramos A., Sánchez-Pellicer P., Ruzafa-Costas B., et al. Gut microbiota as a potential predictive biomarker in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Genes (Basel)*. 2022;13(5):930. DOI: 10.3390/genes13050930
42. Naik S.S., Ramphall S., Rijal S., Prakash V., Ekladios H., Mulayamkuzhiyil Saju J., et al. Association of gut microbial dysbiosis and hypertension: A systematic review. *Cureus*. 2022;14(10):e29927. DOI: 10.7759/cureus.29927
43. Deng Q., Wang W., Zhang L., Chen L., Zhang Q., Zhang Y., et al. Gouguna tea polysaccharides ameliorate high-fat diet-induced hyperlipidemia and modulate gut microbiota. *Food Funct*. 2023;14(2):703–19. DOI: 10.1039/d2fo01828d
44. Li W., Li C., Ren C., Zhou S., Cheng H., Chen Y., et al. Bidirectional effects of oral anticoagulants on gut microbiota in patients with atrial fibrillation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1038472. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1038472
45. Letchumanan G., Abdullah N., Marlini M., Baharom N., Lawley B., Omar M.R., et al. Gut microbiota composition in prediabetes and newly diagnosed type 2 diabetes: A systematic review of observational studies. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:943427. DOI: 10.3389/fcimb.2022.943427
46. Xu Z., Jiang W., Huang W., Lin Y., Chan F.K.L., Ng S.C. Gut microbiota in patients with obesity and metabolic disorders – a systematic review. *Genes Nutr*. 2022;17(1):2. DOI: 10.1186/s12263-021-00703-6

Сведения об авторах

Цветева Екатерина Кирилловна* – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: vrachishka89@mail.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1323-1751>

Масленников Роман Вячеславович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: mmmm00@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Жаркова Мария Сергеевна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Контактная информация: zharkova_maria_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Полужтова Елена Александровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Information about the authors

Ekaterina K. Tsvetaeva* – Postgraduate at the Department of Internal Medicine Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: vrachishka89@mail.ru;
19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1323-1751>

Roman V. Maslennikov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Disease, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: mmmm00@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Maria S. Zharkova – Cand. Sci. (Med.), Head of the Hepatology Department, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: zharkova_maria_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Elena A. Poluektova – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Disease, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Контактная информация: polouektova@rambler.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Краснов Георгий Сергеевич — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии, ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук.
Контактная информация: gskrasnov@mail.ru;
119991, г. Москва, ул. Вавилова, 32.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6493-8378>

Кудрявцева Анна Викторовна — доктор биологических наук, заведующая лабораторией молекулярной биологии, заместитель директора, ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук.
Контактная информация: risamoeba@rambler.ru;
119991, г. Москва, ул. Вавилова, 32.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3722-8207>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Масленников Р.В., Ивашкин В.Т.

Сбор и обработка материалов: Цветаева Е.К., Масленников Р.В., Подуэктова Е.А., Краснов Г.С., Кудрявцева А.В.

Статистическая обработка: Цветаева Е.К., Масленников Р.В., Краснов Г.С.

Написание текста: Цветаева Е.К., Масленников Р.В.

Редактирование: Ивашкин В.Т.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Цветаева Е.К.

Contact information: polouektova@rambler.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Georgiy S. Krasnov — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of Molecular Biology, Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences.
Contact information: gskrasnov@mail.ru;
119991, Moscow, Vavilova str., 32.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6493-8378>

Anna V. Kudryavtseva — Dr. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Molecular Biology, Deputy Director, Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences.
Contact information: risamoeba@rambler.ru;
119991, Moscow, Vavilova str., 32.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3722-8207>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Maslennikov R.V., Ivashkin V.T.

Collection and processing of the material: Tsvetaeva E.K., Maslennikov R.V., Poluektova E.A., Krasnov G.S., Kudryavtseva A.V.

Statistical processing: Tsvetaeva E.K., Maslennikov R.V., Krasnov G.S.

Writing of the text: Tsvetaeva E.K., Maslennikov R.V.

Editing: Ivashkin V.T.

Proof checking and approval with authors: Tsvetaeva E.K.

Поступила: 00.00.2024 Принята: 00.00.2024 Опубликовано: 30.06.2025
Submitted: 00.00.2024 Accepted: 00.00.2024 Published: 30.06.2025