

Обзор литературы | Review

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2024-4-135-143>**Особенности кишечной микробиоты в патогенезе и клиническом течении острого панкреатита**

Сицкий А.А. *, Какоткин В.В., Агапов М.А.

ФГАОУ ВО “Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта”;
236041, г. Калининград, ул. А. Невского, д. 14, Российская Федерация**Цель.** Анализ наиболее перспективных научно-практических направлений по изучению роли кишечной микробиоты и ее метаболитов в патогенезе и клиническом течении острого панкреатита.**Материал и методы.** Проведен систематический поиск литературы в базах данных PubMed, EMBASE, Cochrane, опубликованной за 20 лет. Найдено 5 метаанализов, 234 клинических исследования, 127 обзоров, 428 экспериментальных исследований. Отобрано 36 клинических исследований, 2 обзора, 18 экспериментальных исследований. Систематический обзор подготовлен в соответствии со стандартами PRISMA.**Результаты.** Структура кишечной микробиоты значительно отличается в группах здорового контроля и группах пациентов с острым панкреатитом. Микробиота пациентов с острым панкреатитом тесно коррелирует с системным воспалением и дисфункцией кишечного барьера. Наиболее часто при тяжелом остром панкреатите отмечали увеличение численности *Enterococcus*, *Proteobacteria*, *Escherichia*, *Shigella*, уменьшение общего многообразия микробиома, численности *Bifidobacterium*, *Prevotella*, *Faecalibacterium*, *Blautia*, *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*. Короткоцепочечные жирные кислоты, концентрация которых в крови может указывать на повышение проницаемости кишечной стенки, напрямую участвуют в патогенезе острого легочного повреждения при остром панкреатите.**Заключение.** Дальнейшее изучение состава кишечной микробиоты, ее метаболитов и возможностей ее модуляции у разных групп пациентов может стать основой для поиска новых стратегий в диагностике, лечении и профилактике острого панкреатита.**Ключевые слова:** поджелудочная железа; острый панкреатит; кишечная микробиота; метаболиты; предикторы инфицирования; кишечный барьер**Ссылка для цитирования:** Сицкий А.А., Какоткин В.В., Агапов М.А. Особенности кишечной микробиоты в патогенезе и клиническом течении острого панкреатита. *Анналы хирургической гепатологии*. 2024; 29 (4): 135–143.<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2024-4-135-143>**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.****Финансирование.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №24-25-00020.<https://rscf.ru/project/24-25-00020/>**Characteristics of intestinal microbiota in the pathogenesis and clinical course of acute pancreatitis**

Sitsskiy A.A. *, Kakotkin V.V., Agapov M.A.

Immanuel Kant Baltic Federal University; 14, A. Nevsky str., Kaliningrad, 236041, Russian Federation

Aim. To analyze the most promising scientific and practical directions regarding the role of intestinal microbiota and its metabolites in the pathogenesis and clinical course of acute pancreatitis.**Materials and methods.** The study involved a systematic literature review of the databases PubMed, EMBASE, and Cochrane for the last 20 years. A total of 5 meta-analyses, 234 clinical trials, 127 reviews, and 428 experimental studies were identified. Ultimately, 36 clinical trials, 2 reviews, and 18 experimental studies were selected for the inclusion. The systematic review was carried out in accordance with PRISMA recommendations.**Results.** The structure of the intestinal microbiota significantly differs in healthy control groups and patients with acute pancreatitis. The microbiota of patients with acute pancreatitis closely correlates with systemic inflammation and intestinal barrier dysfunction. Cases of severe acute pancreatitis revealed an increase in *Enterococcus*, *Proteobacteria*, *Escherichia*, and *Shigella*, alongside a decrease in overall microbiome diversity and in *Bifidobacterium*, *Prevotella*, *Faecalibacterium*, *Blautia*, *Lachnospiraceae*, and *Ruminococcaceae*. Short-chain fatty acids, the concentration of which in the blood may indicate an increase in intestinal wall permeability, are directly involved in the pathogenesis of acute lung injury associated with acute pancreatitis.

Conclusion. Further study into the composition of the intestinal microbiota, its metabolites, and potential modulation strategies in various patient groups obtains high potential as a foundation for new diagnostic, therapeutic, and preventive approaches to acute pancreatitis.

Keywords: *pancreas; acute pancreatitis; intestinal microbiota; metabolites; infection predictors; intestinal barrier*

For citation: Sitsskiy A.A., Kakotkin V.V., Agapov M.A. Characteristics of intestinal microbiota in the pathogenesis and clinical course of acute pancreatitis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2024; 29 (4): 135–143. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2024-4-135-143> (In Russian)

The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 24-25-00020. <https://rscf.ru/project/24-25-00020/>.

● Введение

Одной из проблем в лечении больных острым панкреатитом (ОП) остается отсутствие высокоспецифичных прогностических факторов развития осложненных форм заболевания. Существует несколько факторов, которые можно использовать в качестве маркеров неблагоприятного течения ОП. Выявление острого некротического скопления при отсутствии некроза поджелудочной железы (ПЖ) выступает в качестве прогностического фактора неблагоприятного течения заболевания [1]. Существуют системы оценки состояния пациентов, достоверно увеличивающие точность прогноза течения ОП, такие как SAPS II [2]. Классификация распространенности поражения забрюшинной клетчатки К. Ishikawa в большей степени отражает выраженность парапанкреатита и его локализацию, чем индекс воспалительных изменений Balthazar [1]. Показано, что полиморфизм гена *НМОХ1* также может влиять на развитие и течение ОП [3].

Цель исследования — анализ наиболее перспективных научно-практических направлений изучения роли кишечной микробиоты и ее метаболитов в патогенезе и клиническом течении ОП и возможности их использования в клинической практике.

● Материал и методы

Проведен систематический поиск литературы в электронных базах данных PubMed, EMBASE, Cochrane за 20 лет. Приемлемыми считали контролируемые испытания, в которых оценивали клинические исходы для пациентов с ОП с различным составом микробиоты. Для поиска литературы использовали ключевые слова “поджелудочная железа”, “панкреатит”, “панкреонекроз”, “микробиота”, “метаболиты”, “предикторы инфицирования”, “предикторы тяжести течения”, “кишечный барьер”, “короткоцепочечные жирные кислоты”, “ацетат”, “бутират”, “пропионат”. Найдено 5 метаанализов, 234 клинических исследования, 127 обзоров, 428 экспериментальных исследований. После скрининга, оценки резюме и изучения материалов отобрали 36 клинических исследований,

2 обзора, 18 экспериментальных исследований. Обзор подготовлен в соответствии со стандартами PRISMA.

● Результаты и обсуждение

Современные представления о роли кишечной микробиоты в патогенезе тяжелого ОП. При развитии ОП уже на этапе первичного повреждения паренхимы ПЖ нарушается ее антимикробная функция, отмечается дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами, уменьшается количество антибактериальных пептидов [4]. В настоящее время ОП рассматривают как уникальную форму иммуопосредованного воспаления [5]. Доказано существование прямой и косвенной связи между кишечной микробиотой и эпигенетической регуляцией иммунных реакций в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [6].

Первичное повреждение паренхимы ПЖ сопровождается синдромом повышенной эпителиальной проницаемости с последующей транслокацией бактерий и вторичным ее повреждением [5]. Повреждение кишечного барьера наблюдают у 59% пациентов с ОП, что может приводить к кишечной бактериальной транслокации, некрозу ткани ПЖ и ее инфицированию, развитию синдрома полиорганной дисфункции [7].

Этиологически и патогенетически обусловленные механизмы изменения микробиоты при развитии ОП:

1) нарушение перистальтики часто наблюдают при ОП, она играет роль в прогрессировании заболевания [8]. Уменьшение активности мигрирующего двигательного комплекса на фоне дисфункции миоэнтеральных нейронов при ОП может привести к чрезмерному росту грамотрицательной и анаэробной флоры [9];

2) ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП). Высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , может привести к ИРП слизистой оболочки кишечника и нарушению микроциркуляции в нем [10]. На животной модели показан чрезмерный рост *Escherichia coli* и *Prevotella oralis* на фоне индуцированного ИРП кишки [11];

3) окислительный стресс. В серии экспериментов обнаружено, что окислительное состояние может привести к чрезмерному росту толерантных к кислороду бактерий *Proteobacteria* и *Actinobacteria* [12], а уменьшение окислительного стресса может способствовать восстановлению микробиома кишечника и уменьшению интенсивности воспалительного процесса [13];

4) иммунная дисфункция. В одном из исследований показано, что при тяжелом ОП происходит уменьшение экспрессии β 2-интегрина CD11b, который является важным маркером активации нейтрофилов и фагоцитов. Он характеризует активность реакций местного врожденного, в том числе противомикробного, иммунитета [14].

Панкреатит-ассоциированное острое повреждение легких (ПАОПЛ), опосредованное кишечной бактериальной транслокацией. На ранней стадии ОП клетки Купфера в печени выступают в роли первичного барьера, способного удалять большинство патогенов и патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (ПАМП) из кровотока. Нарушение целостности кишечного барьера при ОП приводит к транслокации патогенных бактерий и их ПАМП через бассейн полый вены в легочную ткань. Это может вызывать высвобождение воспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β и IL-6) из легочных моноцитов и макрофагов и воздействовать на капилляры легких, альвеолярные эпителиальные клетки и сурфактант, вызывая ПАОПЛ [15]. Молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждениями, концентрируются в легочной ткани. Это поддерживает каскадную реакцию, включающую внеклеточную миграцию провоспалительных факторов, таких как высокоподвижный групповой бокс 1 (HMGB1), белки теплового шока (HSP), и их связь с рецепторами конечных продуктов усиленного гликирования (RAGE). HMGB, выделяемый клетками врожденного иммунитета в ответ на TNF- α или IL-1 β , способен активировать как TLR2, так и TLR4 на поверхности альвеолярных эпителиальных клеток. Это приводит к повышению выработки провоспалительных цитокинов, а также активации и созреванию иммунных клеток, что усугубляет повреждение ПЖ при ОП [16]. Показано, что повышение уровня HMGB1 в легочной ткани положительно коррелирует с уровнем провоспалительных цитокинов [17].

Важную роль в защите от патогенов, вызывающих ПАОПЛ, играют альвеолярные макрофаги (АМ). При иммунном дисбалансе, возникающем при остром некротизирующем панкреатите (ОНП) и ПАОПЛ, макрофаги склонны поляризоваться в сторону макрофагов типа М1, что приводит к меньшему числу макрофагов типа М2 и избыточной воспалительной реакции. Аномальная дифференцировка АМ в тип М1 может вызывать

тяжелые воспалительные реакции в качестве “катализатора” в патогенезе ПАОПЛ [18].

Грамотрицательные бактерии выступают в качестве индукторов АМ типа М1, а транслокация таких бактерий, как *Escherichia coli* и *Shigella*, при ОНП может привести к поляризации АМ до типа М1 [19].

Специфические изменения микробиоты при ОП. Суммарная длина ДНК всех организмов, обитающих в ЖКТ, в 150 раз превышает длину последовательности ДНК человека [20, 21]. Кишечная флора человека насчитывает более 1500 видов и более 50 типов, с наибольшим представительством типа *Firmicutes*, за которыми следуют *Bacteroidetes*. Другими распространенными типами являются *Proteobacteria*, *Actinomyces*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* и *Verrucomicrobia* [20, 21]. В ряде исследований показано, что разнообразие кишечного микробиома и относительная численность специфических таксонов бактерий изменяются с течением ОП. У пациентов с тяжелыми формами ОП происходит уменьшение бактериального разнообразия кишечника по сравнению с контрольными группами [22]. При развитии ОП микробиота, ассоциированная с ОП, заменяет исходную, “нормальную” микробиоту хозяина [23].

На уровне типа образцы кала больных ОП содержат больше *Proteobacteria* и *Bacteroidetes*, меньше – *Actinobacter* и *Firmicutes* по сравнению со здоровыми контрольными группами [24]. На уровне рода у больных ОП обнаружено изменение микробиома кишечника, характеризующееся уменьшением численности *Bifidobacterium*, при увеличении численности *Enterobacteriaceae* и *Enterococcus*, но относительная численность *Lactobacillus* не пострадала [22].

Обнаружено, что у больных ОП происходит увеличение численности *Escherichia/Shigella* и *Streptococcus*, уменьшается число штаммов, продуцирующих бутират [25]. Получены сведения об уменьшении численности комменсальных бактерий, таких как *Prevotella*, *Faecalibacterium*, *Blautia* и *Lachnospiraceae* при ОП [26].

В одном из исследований установлено, что численность условно-патогенных бактерий (*Enterobacteriaceae* и *Enterococcus*) была значительно увеличена, а численность “полезных” бактерий (*Bifidobacterium*) значительно уменьшилась как при ОП средней тяжести, так и при тяжелом ОП. Численность *Enterobacteriaceae* и *Enterococcus* увеличилась на 3,2 и 9,3%, тогда как численность бифидобактерий уменьшилась на 9,2% у больных тяжелым ОП по сравнению с пациентами группы ОП средней тяжести [22]. Микробный состав еще больше изменился с ухудшением ОП, и численность “полезных” бактерий, таких как *Blautia*, была меньше у больных тяжелым ОП по сравнению с другими пациентами [22].

Таблица 1. Изменение микробиоты кишечника при развитии ОП, сводные данные различных исследований
Table 1. Changes in intestinal microbiota during the development of acute pancreatitis: summary of various studies

Публикация	Материал	Характеристика выборки	↑	↓
[22]	Кал	76 больных ОП 32 здоровых	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococcus</i>	<i>Bifidobacterium</i>
[24]	Кал	45 больных ОП 44 здоровых	<i>Bacteroidetes</i> <i>Proteobacteria</i>	<i>Firmicutes</i> <i>Actinobacteria</i>
[25]	Кал	35 больных ОП 15 здоровых	<i>Escherichia/Shigella</i> <i>Proteobacteria</i> <i>Streptococcus</i>	<i>Butyrate producers</i>
[26] [27]	Кал	130 больных ОП 35 здоровых	<i>Proteobacteria</i> <i>Escherichia/Shigella</i> <i>Enterococcus</i> Неизвестный род семейства <i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Bacteroidetes</i> <i>Prevotella</i> <i>Faecalibacterium</i> <i>Blautia</i> <i>Lachnospiraceae</i> <i>Bifidobacterium</i>
[28]	Кровь: извлечение ДНК с помощью Qiaamp Мини-набор	50 больных ОП 12 здоровых	<i>Bacteroidetes</i> <i>Bacteroidia</i> <i>Clostridia</i>	<i>Actinobacteriae</i> <i>Flavobacteriia</i> <i>Bacilli</i>
[29]	Кал	61 больной ОП на энтеральном питании 60 больных ОП на парентеральном питании	<i>Bacillus bifidus</i> <i>Bacillus acidilactici</i>	<i>Enterococci</i> <i>Escherichia coli</i>
[31]	Кал	40 больных ОП, из них 20 больных ОНП 20 здоровых	<i>Anaerococcus</i> <i>Escherichia/Shigella</i> <i>Escherichia coli</i>	<i>Bifidobacteria</i> <i>Blautia</i> <i>Faecalibacterium</i> <i>Prevotella</i> <i>Subdoligranulum</i> <i>Eubacterium rectale</i>

В другом исследовании показано, что численность *Enterococcus*, *Escherichia/Shigella* и неизвестного рода из семейства *Enterobacteriaceae*, которых считают патогенными бактериями, была значительно увеличена у пациентов с ОП. Кроме того, была уменьшена численность некоторых представителей семейства *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), обладающие противовоспалительными свойствами [24]. Сводные данные о типичных изменениях кишечного микробиома при ОП представлены в табл. 1.

Влияние микробиоты на течение ОП в условиях эксперимента. В экспериментах на животных моделях продемонстрированы схожие изменения кишечной микробиоты при ОП. Коллективом авторов выполнен анализ микробного разнообразия у крыс в группе с фиктивной операцией, заключающейся в ретроградном введении 3,5% таурохолат натрия, и в группе с ОНП [30]. В группах с фиктивной операцией и группе с ОНП наблюдали структурную сегрегацию, а разнообразие микробиоты в группе ОНП значительно уменьшилось. На уровне типа числен-

ность *Saccharibacteria* и *Tenericutes* стала значительно меньше. На уровне рода численность *Escherichia/Shigella* и *Phascolarctobacterium* значительно возросла, в то время как численность *Candidatus Saccharimonas*, *Prevotellaceae*, *Lachnospiraceae*, *Ruminiclostridium-5* и *Ruminococcaceae* значительно уменьшилась. Количество антимикробных пептидов (АМП), секретируемых клетками Панета, значительно уменьшилось и отрицательно коррелировало с обилием *Escherichia coli* и *Shigella*. Показано, что дефицит АМП в клетках Панета связан с нарушением кишечного барьера, приводящим к бактериальной транслокации [30].

Исследователи установили, что ожирение может усугубить течение ОП, уменьшить проницаемость и усилить воспалительный процесс в кишечнике. Показано, что у тучных крыс с ОП происходило уменьшение многообразия видового состава кишечной микробиоты по сравнению с крысами с нормальной массой тела [31]. В серии экспериментов подтверждено, что у крыс с ОП после деконтаминации условно-патогенной и патогенной флоры при помощи

невсасывающегося антибиотика широкого спектра действия рифаксими́на происходит меньшее повреждение ПЖ, отмечен меньший уровень IL-17A, TNF- α и IL-1 β в плазме крови, чем у крыс с ОП с индигенной микробиотой [32]. Другие авторы обнаружили, что содержание IL-6 в сыворотке положительно коррелирует с обилием *Enterobacteriaceae* и *Enterococcus*, отрицательно — с обилием *Bifidobacterium*, а содержание эндотоксина в плазме положительно коррелирует с обилием *Enterococcus* [22]. Это открытие предполагает, что воспалительная реакция может быть связана с изменением состава микробиоты. В одном из исследований установлено, что кишечная флора также может влиять на механический барьер слизистой оболочки кишечника [29].

У мышей, получавших берберин, увеличивалась экспрессия ZO-1 и окклюдина в слизистой оболочке кишечника за счет увеличения численности полезных бактерий *Akkermansia*, отмечено утолщение слоя муцина в тонкой кишке. Помимо этого, *Akkermansia muciniphila* продуцирует пилусоподобный мембранный белок Amuc_1100, который участвует в иммунном гомеостазе слизистой оболочки кишечника хозяина и улучшает барьерную функцию кишечника. Таким образом, кишечная флора может влиять на прогрессирование ОП, воздействуя на биологические, механические и иммунные барьеры слизистой оболочки кишечника [33].

Влияние метаболитов кишечной микробиоты на клиническое течение ОП. Метаболиты кишечной флоры представлены в основном КЦЖК, производными индола, полиаминов, органических кислот и витаминов. КЦЖК являются наиболее распространенными метаболитами микробиоты кишечника [34]. Они включают главным образом ацетат, пропионат и бутират, меньше всего — формиат, валерат и капроат [35]. Ацетат и пропионат продуцируют преимущественно представители *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, которые являются наиболее распространенными бактериями, составляющими 80–90% микробиоты кишечника [30]; *Firmicutes* являются основными продуцентами бутирата [34].

Результаты ряда исследований показали, что у больных ОП происходит изменение преобладающих видов кишечной флоры и уменьшается содержание КЖЦК на ранней стадии заболевания. Численность бактерий, продуцирующих КЦЖК, и само содержание КЦЖК у пациентов с тяжелым ОП были значительно уменьшены с легкими ОП [36]. При изучении КЦЖК обнаружено, что они могут поддерживать барьерную функцию слизистой оболочки кишечника [37]. КЦЖК являются одним из главных источников энергии эпителиальных клеток кишечника (ЭКК), способствуют пролиферации и дифференцировке ЭКК, уменьшают клеточный

апоптоз и поддерживают функцию механического барьера слизистой оболочки тонкой кишки [36]. КЦЖК, продуцируемые *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Brucella* и *Clostridium*, могут усиливать физические и иммунные барьеры кишечника различными способами, такими как ингибирование размножения патогенных бактерий, стимулирование восстановления ЭКК, повышение экспрессии белков TJ и поддержание иммунного гомеостаза хозяина [38]. Доказано, что КЦЖК способствуют синтезу белков плотных контактов кишечного эпителия, повышают экспрессию белка ZO-1 и окклюдина, ингибируют проницаемость кишечника и усиливают функцию механического барьера слизистой оболочки тонкой кишки [39].

Более того, КЦЖК способны усиливать иммунный барьер слизистой оболочки кишечника [39], способствуют выработке АМП, включая экспрессию генов лизоцима, дефензина и муцина, а также увеличивают секрецию АМП для повышения иммунитета слизистой оболочки кишки [40]. КЦЖК могут увеличивать перекрестное взаимодействие между микробиотой кишечника и иммунной системой, повышая эпителиальную резистентность, снижая проницаемость слизистой оболочки кишечника и усиливая функцию кишечного химического барьера [41]. КЦЖК также способны регулировать кишечный биологический барьер, уменьшая pH кишечного тракта, что способствует росту пробиотиков, подавляя при этом рост и образование колоний патогенных *Escherichia coli* и *Shigella* [42]. Следовательно, КЦЖК играют важную роль в поддержании барьерной функции слизистой оболочки кишечника. С развитием ОП изменяется состав кишечной микробиоты, происходит уменьшение количества КЦЖК и повреждение кишечного барьера. Все вышеперечисленное еще больше усугубляет повреждение ПЖ и способствует прогрессированию ОП. Установлено, что бутират может усилить тяжесть индуцированного церулеином ОП и повреждение кишечника [43]. Сведения о возможных механизмах воздействия метаболитов кишечной микробиоты на патогенез ОП и его осложнений представлены в табл. 2.

Возможности воздействия на кишечную микробиоту для модуляции тяжести течения панкреатита. Современные стратегии консервативного лечения ОП привели к значительному уменьшению общей летальности, однако опыт показал, что воздействие, направленное на порочный круг патогенеза, не приводит к значимому уменьшению летальности при панкреонекрозе [51]. Продолжающееся углубленное изучение влияния микробиоты кишечника и ее метаболитов на течение ОП открывает новые перспективы для поиска новых методов лечения ОП, в том

Таблица 2. Влияние различных метаболитов кишечной микробиоты на организм**Table 2.** The impact of various metabolites of intestinal microbiota on the organis

Молекула	Микробиота, содержащая метаболит	Эффект
Коротко-цепочечные жирные кислоты	<i>Roseburia spp.</i> <i>Eubacterium spp.</i> <i>Clostridium spp.</i> <i>Ruminococcus spp.</i> <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	Активация рецепторов, связанных с G-белком деацетилазы гистонов ↓ [44] Ингибирование транскрипционного фактора “к-би” ↓ [45] Секреция IgA ↑ Провоспалительные цитокины ↓ [46] Рекрутинг лейкоцитов ↑ NLRP3 (криопирин инфламасома) ↑ [47] Целостность эпителиального барьера ↑ [7]
Вторичные желчные кислоты	<i>Bifidobacterium spp.</i> <i>Bacteroides spp.</i> <i>Clostridium spp.</i> <i>Eubacterium spp.</i> <i>Ruminococcus gnavus</i> <i>Peptostreptococcus productus</i> <i>Pseudomonas testosteroni</i> <i>Lactobacillus plantarum</i>	Целостность эпителиального барьера ↑ [7] Экспрессия толл-подобных рецепторов, в том числе криопирина ↓ [48] Провоспалительные цитокины ↓ [46] Апоптоз клеток ↓ [49]
Полиамины	<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Shigella flexneri</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Целостность эпителиального барьера ↑ [7] Экспрессия белков плотного соединения ↑ Уровень фактора некроза опухоли и IL-6 ↓ [50] Модуляция адаптивного иммунитета слизистой оболочки

числе направленных на косвенную и прямую модуляцию микробиома кишечника.

Методы лечения, косвенно изменяющие микробиом кишечника. Установлено, что энтеральное иммунопитание в сочетании с глутамином, аргинином и пробиотиками более эффективно для поддержания кишечного барьера у свиней с ОНП по сравнению с обычным энтеральным питанием [52]. Раннее энтеральное питание, дополненное бифидобактериями, может уменьшить бактериальную транслокацию и выраженность воспалительных изменений, что достоверно сокращает время реконвалесценции и продолжительность пребывания пациентов с ОП в стационаре [53].

В эксперименте на мышах установлено, что олигосахариды хитозана позволяют отчасти облегчать течение ОП за счет косвенной модуляции микробиома кишечника и восстановления его гомеостаза [54]. Гидроксиэтилкрахмал может устранять нарушения микроциркуляции, возникающие при ОНП, улучшая тем самым барьерную функцию кишечника и уменьшая уровень бактериальной транслокации [55]. Инулин способен модулировать иммунный гомеостаз кишечника и поддерживать целостность кишечного барьера при экспериментальном ОП [56].

● Заключение

Исследования в области системной биологии, основанные на метагеномике кишечника и

иммуногеномике в условиях критического заболевания, имеют фундаментальное значение для идентификации сигнальных путей и молекул, способствующих изменению кишечного гомеостаза. Кишечный микробиом играет важную роль в развитии ОП. Это подтверждают многочисленные исследования, указывающие на уменьшение разнообразия кишечного микробиома, связанного с прогрессированием ОП. Изменения в составе кишечного микробиома не являются этиологической причиной ОП, но достоверно коррелируют с прогрессированием заболевания и способствуют не только усугублению тяжести ОП, но и развитию грозных осложнений, нередко приводящих к смерти пациентов. Известно несколько путей взаимодействия микробиома с организмом хозяина: продуцирование метаболитов, эпигенетическое регулирование, а также непосредственное повреждающее действие на слизистый барьер. Терапевтический эффект лечения, основанного на модуляции кишечного микробиома, до конца не изучен и требует проведения крупномасштабных многоцентровых исследований. Изучение микробиоты ЖКТ открывает возможности не только для поиска возможных мишеней для терапевтического воздействия, но и для применения продуктов метаболизма микроорганизмов в качестве объективных маркеров тяжести течения заболевания и риска развития инфекционных осложнений.

Участие авторов

Сицкий А.А. — сбор и обработка материала, написание текста.

Какоткин В.В. — написание текста, редактирование.

Агапов М.А. — концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors contributions

Sitsskiy A.A. — collection and processing of material, writing text.

Kakotkin V.V. — writing text, editing.

Agapov M.A. — the concept and design of the study, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Список литературы [References]

1. Дюжева Т.Г., Джус Е.В., Шефер А.В., Семененко И.А., Платонова Л.В., Гальперин Э.И. Паранкреатит без КТ-признаков некроза поджелудочной железы у больных острым панкреатитом. *Анналы хирургической гепатологии*. 2016; 21 (2): 68–72. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2016268-72>
2. Dyuzheva T.G., Dzhus E.V., Shefer A.V., Semenenko I.A., Platonova L.V., Galperin E.I. Parapancreatitis without CT-signs of pancreatic necrosis in patients with acute pancreatitis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2016; 21 (2): 68–72. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2016268-72> (In Russian)
3. Ferreira Ade F., Bartelega J.A., Urbano H.C., de Souza I.K. Acute pancreatitis gravity predictive factors: which and when to use them? *Arq. Bras. Cir. Dig.* 2015; 28 (3): 207–211. <https://doi.org/10.1590/S0102-67202015000300016>
4. Алиева Г.Р., Муслимов Г.Ф., Байрамов Б.И., Зейналов Н.Д., Бехбудов В.В. Ассоциация между полиморфизмом гена гемоксигеназы-1 (HMOX1) и хроническим панкреатитом. *Анналы хирургической гепатологии*. 2022; 27 (1): 56–63. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-1-56-63>
5. Aliyeva G.R., Muslumov G.F., Bayramov B.I., Zeynalov N.D., Behbudov V.V. Association between heme oxygenase-1 (HMOX1) gene polymorphism and chronic pancreatitis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2022; 27 (1): 56–63. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-1-56-63> (In Russian)
6. Байчоров Э.Х., Бахтурин В.А., Ганджа Н.С., Салпагаров Ш.Р., Байрамуков Р.Р. Антимикробные пептиды и Ubiquitin protein ligase E3 при деструктивных формах острого панкреатита. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2020; 22 (10): 74–80. <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-10-74-80> (In Russian)
7. Baichorov E.Kh., Baturin V.A., Gandzha N.S., Salpagarov Sh.R., Bairamukov R.R. Antimicrobial peptides and Ubiquitin protein ligase E3 in destructive forms of pancreatitis. *Medical & pharmaceutical journal 'Pulse'*. 2020; 22 (10): 74–80. <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-10-74-80> (In Russian)
8. Watanabe T., Kudo M., Strober W. Immunopathogenesis of pancreatitis. *Mucosal Immunol.* 2017; 10 (2): 283–298. <https://doi.org/10.1038/mi.2016.101>
9. Peng C., Li Z., Yu X. The Role of pancreatic infiltrating innate immune cells in acute pancreatitis. *Int. J. Med. Sci.* 2021; 18 (2): 534–545. <https://doi.org/10.7150/ijms.51618>
10. Capurso G., Zerboni G., Signoretti M., Valente R., Stigliano S., Piciocchi M., Delle Fave G. Role of the gut barrier in acute pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2012; 46 (Suppl): S46–51. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182652096>
11. Wang X., Gong Z., Wu K., Wang B., Yang Y. Gastrointestinal dysmotility in patients with acute pancreatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003; 18 (1): 57–62. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2003.02898.x>
12. Van Felius I.D., Akkermans L.M., Bosscha K., Verheem A., Harmsen W., Visser M.R., Gooszen H.G. Interdigestive small bowel motility and duodenal bacterial overgrowth in experimental acute pancreatitis. *Neurogastroenterol. Motil.* 2003; 15 (3): 267–276. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2982.2003>
13. Gao S.L., Zhang Y., Zhang S.Y., Liang Z.Y., Yu W.Q., Liang T.B. The hydrocortisone protection of glycocalyx on the intestinal capillary endothelium during severe acute pancreatitis. *Shock.* 2015; 43 (5): 512–517. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000326>
14. Wang F., Li Q., Wang C., Tang C., Li J. Dynamic alteration of the colonic microbiota in intestinal ischemia-reperfusion injury. *PLoS One.* 2012; 7 (7): e42027. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042027>
15. Albenberg L., Esipova T.V., Judge C.P., Bittinger K., Chen J., Laughlin A., Grunberg S., Baldassano R.N., Lewis J.D., Li H., Thom S.R., Bushman F.D., Vinogradov S.A., Wu G.D. Correlation between intraluminal oxygen gradient and radial partitioning of intestinal microbiota. *Gastroenterology.* 2014; 147 (5): 1055–1063.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.020>
16. Darnaud M., Dos Santos A., Gonzalez P., Augui S., Lacoste C., Desterke C., De Hertogh G., Valentino E., Braun E., Zheng J., Boisgard R., Neut C., Dubuquoy L., Chiappini F., Samuel D., Lepage P., Guerrieri F., Doré J., Bréchet C., Moniaux N., Faivre J. Enteric delivery of regenerating family member 3 alpha alters the intestinal microbiota and controls inflammation in mice with colitis. *Gastroenterology.* 2018; 154 (4): 1009–1023. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.11.003>
17. Kylänpää-Bäck M.L., Takala A., Kemppainen E., Puolakkainen P., Kautiainen H., Jansson S.E., Haapiainen R., Repo H. Cellular markers of systemic inflammation and immune suppression in patients with organ failure due to severe acute pancreatitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2001; 36 (10): 1100–1107. <https://doi.org/10.1080/003655201750422738>
18. Zhao D., Yang F., Wang Y., Li S., Li Y., Hou F., Yang W., Liu D., Tao Y., Li Q., Wang J., He F., Tang L. ALK1 signaling is required for the homeostasis of Kupffer cells and prevention of bacterial infection. *J. Clin. Invest.* 2022; 132 (3): e150489. <https://doi.org/10.1172/JCI150489>
19. Shirey K.A., Blanco J.C.G., Vogel S.N. Targeting TLR4 signaling to blunt viral-mediated acute lung injury. *Front. Immunol.* 2021; 12: 705080. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.705080>
20. Techarang T., Jariyapong P., Viriyavejakul P., Punsawad C. High mobility group box-1 (HMGB-1) and its receptors in the pathogenesis of malaria-associated acute lung injury/acute respiratory distress syndrome in a mouse model. *Heliyon.* 2021; 7 (12): e08589. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e08589>
21. Cheng P., Li S., Chen H. Macrophages in lung injury, repair, and fibrosis. *Cells.* 2021; 10 (2): 436. <https://doi.org/10.3390/cells10020436>
22. Dickson R.P., Schultz M.J., van der Poll T., Schouten L.R., Falkowski N.R., Luth J.E., Sjoding M.W., Brown C.A., Chanderraj R., Huffnagle G.B., Bos L.D.J. Biomarker Analysis in Septic ICU Patients (BASIC) Consortium. Lung microbiota predict clinical outcomes in critically ill patients. *Am. J. Respir.*

- Crit. Care Med.* 2020; 201 (5): 555–563.
https://doi.org/10.1164/rccm.201907-1487OC
20. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K.S., Manichanh C., Nielsen T., Pons N., Levenez F., Yamada T., Mende D.R., Li J., Xu J., Li S., Li D., Cao J., Wang B., Liang H., Zheng H., Xie Y., Tap J., Lepage P., Bertalan M., Batto J.M., Hansen T., Le Paslier D., Linneberg A., Nielsen H.B., Pelletier E., Renault P., Sicheritz-Ponten T., Turner K., Zhu H., Yu C., Li S., Jian M., Zhou Y., Li Y., Zhang X., Li S., Qin N., Yang H., Wang J., Brunak S., Doré J., Guarner F., Kristiansen K., Pedersen O., Parkhill J., Weissenbach J., Bork P., Ehrlich S.D., Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010; 464 (7285): 59–65.
https://doi.org/10.1038/nature08821
 21. Li X.Y., He C., Zhu Y., Lu N.H. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2020; 26 (18): 2187–2193.
https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i18.2187
 22. Tan C., Ling Z., Huang Y., Cao Y., Liu Q., Cai T., Yuan H., Liu C., Li Y., Xu K. Dysbiosis of intestinal microbiota associated with inflammation involved in the progression of acute pancreatitis. *Pancreas*. 2015; 44 (6): 868–875.
https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000355
 23. Gerritsen J., Timmerman H.M., Fuentes S., van Minnen L.P., Panneman H., Konstantinov S.R., Rombouts F.M., Gooszen H.G., Akkermans L.M., Smidt H., Rijkers G.T. Correlation between protection against sepsis by probiotic therapy and stimulation of a novel bacterial phylotype. *Appl. Environ. Microbiol.* 2011; 77 (21): 7749–7756.
https://doi.org/10.1128/AEM.05428-11
 24. Zhang X.M., Zhang Z.Y., Zhang C.H., Wu J., Wang Y.X., Zhang G.X. Intestinal microbial community differs between acute pancreatitis patients and healthy volunteers. *Biomed. Environ. Sci.* 2018; 31 (1): 81–86.
https://doi.org/10.3967/bes2018.010
 25. Van den Berg F.F., van Dalen D., Hyoju S.K., van Santvoort H.C., Besselink M.G., Wiersinga W.J., Zaborina O., Boermeester M.A., Alverdy J. Western-type diet influences mortality from necrotising pancreatitis and demonstrates a central role for butyrate. *Gut*. 2021; 70 (5): 915–927.
https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320430
 26. Zhu Y., He C., Li X., Cai Y., Hu J., Liao Y., Zhao J., Xia L., He W., Liu L., Luo C., Shu X., Cai Q., Chen Y., Lu N. Gut microbiota dysbiosis worsens the severity of acute pancreatitis in patients and mice. *J. Gastroenterol.* 2019; 54 (4): 347–358.
https://doi.org/10.1007/s00535-018-1529-0
 27. Zhu Y., Mei Q., Fu Y., Zeng Y. Alteration of gut microbiota in acute pancreatitis and associated therapeutic strategies. *Biomed. Pharmacother.* 2021; 141: 111850.
https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111850
 28. Li Q., Gao S., Ma J., Liu S., Yue Y., Chen L., Li H., Wang X., Li D., Cao Z., Zhao Z., Wang X., Yu Y., Zhang Y., Wang Y. A lower ALC/AMC ratio is associated with poor prognosis of peripheral T-cell lymphoma-not otherwise specified. *Leuk. Res.* 2018; 73: 5–11. https://doi.org/10.1016/j.leukres.2018.07.020
 29. Wang G., Wen J., Xu L., Zhou S., Gong M., Wen P., Xiao X. Effect of enteral nutrition and ecoinutrition on bacterial translocation and cytokine production in patients with severe acute pancreatitis. *J. Surg. Res.* 2013; 183 (2): 592–597.
https://doi.org/10.1016/j.jss.2012.12.010
 30. Yu E.W., Gao L., Stastka P., Cheney M.C., Mahabamunage J., Torres Soto M., Ford C.B., Bryant J.A., Henn M.R., Hohmann E.L. Fecal microbiota transplantation for the improvement of metabolism in obesity: the FMT-TRIM double-blind placebo-controlled pilot trial. *PLoS Med.* 2020; 17 (3): e1003051. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003051
 31. Chen J., Huang C., Wang J., Zhou H., Lu Y., Lou L., Zheng J., Tian L., Wang X., Cao Z., Zeng Y. Dysbiosis of intestinal microbiota and decrease in Paneth cell antimicrobial peptide level during acute necrotizing pancreatitis in rats. *PLoS One*. 2017; 12 (4): e0176583. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176583
 32. Schietroma M., Pessia B., Carlei F., Mariani P., Sista F., Amicucci G. Intestinal permeability and systemic endotoxemia in patients with acute pancreatitis. *Ann. Ital. Chir.* 2016; 87: 138–144.
 33. Wang L., Jin Y.L., Pei W.L., Li J.C., Zhang R.L., Wang J.J., Lin W. Amuc_1100 pretreatment alleviates acute pancreatitis in a mouse model through regulating gut microbiota and inhibiting inflammatory infiltration. *Acta Pharmacol. Sin.* 2024; 45 (3): 570–580. https://doi.org/10.1038/s41401-023-01186-4
 34. Mc Glone E.R., Bloom S.R. Bile acids and the metabolic syndrome. *Ann. Clin. Biochem.* 2019; 56 (3): 326–337.
https://doi.org/10.1177/0004563218817798
 35. Ratajczak W., Ryl A., Mizerski A., Walczakiewicz K., Sipak O., Laszczyńska M. Immunomodulatory potential of gut microbiome-derived short-chain fatty acids (SCFAs). *Acta Biochim. Pol.* 2019; 66 (1): 1–12. https://doi.org/10.18388/abp.2018_2648
 36. Thomas C., Pellicciari R., Pruzanski M., Auwerx J., Schoonjans K. Targeting bile-acid signalling for metabolic diseases. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2008; 7 (8): 678–693.
https://doi.org/10.1038/nrd2619
 37. Ye S., Si C., Deng J., Chen X., Kong L., Zhou X., Wang W. Understanding the effects of metabolites on the gut microbiome and severe acute pancreatitis. *Biomed. Res. Int.* 2021; 2021: 1516855. https://doi.org/10.1155/2021/1516855
 38. Liu Q., Yu Z., Tian F., Zhao J., Zhang H., Zhai Q., Chen W. Surface components and metabolites of probiotics for regulation of intestinal epithelial barrier. *Microb. Cell Fact.* 2020; 19 (1): 23. https://doi.org/10.1186/s12934-020-1289-4
 39. Ma H., Patti M.E. Bile acids, obesity, and the metabolic syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2014; 28 (4): 573–583. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.07.004
 40. Đanić M., Stanimirov B., Pavlović N., Goločorbin-Kon S., Al-Salami H., Stankov K., Mikov M. Pharmacological applications of bile acids and their derivatives in the treatment of metabolic syndrome. *Front. Pharmacol.* 2018; 9: 1382.
https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01382
 41. Kuno T., Hirayama-Kurogi M., Ito S., Ohtsuki S. Reduction in hepatic secondary bile acids caused by short-term antibiotic-induced dysbiosis decreases mouse serum glucose and triglyceride levels. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 1253.
https://doi.org/10.1038/s41598-018-19545-1
 42. Duboc H., Rajca S., Rainteau D., Benarous D., Maubert M.A., Quervain E., Thomas G., Barbu V., Humbert L., Despras G., Bridonneau C., Dumetz F., Grill J.P., Masliah J., Beaugier L., Cosnes J., Chazouillères O., Poupon R., Wolf C., Mallet J.M., Langella P., Trugnan G., Sokol H., Seksik P. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2013; 62 (4): 531–539.
https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302578
 43. Liu H., Wang J., He T., Becker S., Zhang G., Li D., Ma X. Butyrate: a double-edged sword for health? *Adv. Nutr.* 2018; 9 (1): 21–29. https://doi.org/10.1093/advances/nmx009
 44. Chang P.V., Hao L., Offermanns S., Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014; 111 (6): 2247–2252. https://doi.org/10.1073/pnas.1322269111

45. Breyner N.M., Michon C., de Sousa C.S., Vilas Boas P.B., Chain F., Azevedo V.A., Langella P., Chatel J.M. Microbial anti-inflammatory molecule (MAM) from *Faecalibacterium prausnitzii* shows a protective effect on DNBS and DSS-induced colitis model in mice through inhibition of NF- κ B pathway. *Front. Microbiol.* 2017; 8: 114. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00114>
46. Li G., Lin J., Zhang C., Gao H., Lu H., Gao X., Zhu R., Li Z., Li M., Liu Z. Microbiota metabolite butyrate constrains neutrophil functions and ameliorates mucosal inflammation in inflammatory bowel disease. *Gut Microbes.* 2021; 13 (1): 1968257. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1968257>
47. Gao L., Chong E., Pendharkar S., Hong J., Windsor J.A., Ke L., Li W., Phillips A. The Effects of NLRP3 inflammasome inhibition in experimental acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreas.* 2022; 51 (1): 13–24. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001971>
48. Sendler M., van den Brandt C., Glaubit J., Wilden A., Golchert J., Weiss F.U., Homuth G., De Freitas Chama L.L., Mishra N., Mahajan U.M., Bossaller L., Völker U., Bröker B.M., Mayerle J., Lerch M.M. *NLRP3* inflammasome regulates development of systemic inflammatory response and compensatory anti-inflammatory response syndromes in mice with acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2020; 158 (1): 253–269.e14. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.09.040>
49. Cen M.E., Wang F., Su Y., Zhang W.J., Sun B., Wang G. Gastrointestinal microecology: a crucial and potential target in acute pancreatitis. *Apoptosis.* 2018; 23 (7–8): 377–387. <https://doi.org/10.1007/s10495-018-1464-9>
50. Rongione A.J., Kusske A.M., Kwan K., Ashley S.W., Reber H.A., McFadden D.W. Interleukin 10 reduces the severity of acute pancreatitis in rats. *Gastroenterology.* 1997; 112 (3): 960–967. <https://doi.org/10.1053/gast.1997.v112.pm9041259>
51. Галлямов Э.А., Агапов М.А., Луцевич О.Э., Какоткин В.В. Современные технологии лечения инфицированного панкреонекроза: дифференцированный подход. *Анналы хирургической гепатологии.* 2020; 25 (1): 69–78. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020169-78>
52. Zou X.P., Chen M., Wei W., Cao J., Chen L., Tian M. Effects of enteral immunonutrition on the maintenance of gut barrier function and immune function in pigs with severe acute pancreatitis. *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2010; 34 (5): 554–566. <https://doi.org/10.1177/0148607110362691>
53. Jin Y., Xu H., Chen Y., Wu J., Jin F., Wu Q., Yao X.M. Therapeutic effect of *Bifidobacterium* combined with early enteral nutrition in the treatment of severe acute pancreatitis: a pilot study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2018; 22 (12): 4018–4024. https://doi.org/10.26355/eurrev_201806_15288
54. Mei Q.X., Hu J.H., Huang Z.H., Fan J.J., Huang C.L., Lu Y.Y., Wang X.P., Zeng Y. Pretreatment with chitosan oligosaccharides attenuate experimental severe acute pancreatitis via inhibiting oxidative stress and modulating intestinal homeostasis. *Acta Pharmacol. Sin.* 2021; 42 (6): 942–953. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-00581-5>
55. Bachmann K., Freitag M., Lohalm H., Tomkötter L., Dupree A., Koops S., Strate T., Izbicki J.R., Mann O. Effects of hydroxyethyl starch and cell-free hemoglobin on microcirculation, tissue oxygenation, and survival in severe acute porcine pancreatitis: results of a randomized experimental trial. *Pancreas.* 2014; 43 (6): 855–862. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000146>
56. He Y., Wu C., Li J., Li H., Sun Z., Zhang H., de Vos P., Pan L.L., Sun J. Corrigendum: inulin-type fructans modulates pancreatic-gut innate immune responses and gut barrier integrity during experimental acute pancreatitis in a chain length-dependent manner. *Front. Immunol.* 2018; 9: 812. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00812>

Сведения об авторах [Authors info]

Сицкий Андрей Андреевич — ассистент кафедры хирургических дисциплин, образовательно-научный кластер “МЕДБИО” ФГАОУ ВО “БФУ им. И. Канта”. <https://orcid.org/0009-0009-6234-3248>. E-mail: a.a.sitsskiy@mail.ru

Какоткин Виктор Викторович — ассистент кафедры хирургических дисциплин, образовательно-научный кластер “МЕДБИО” ФГАОУ ВО “БФУ им. И. Канта”. <https://orcid.org/0000-0003-0352-2317>. E-mail: dr.kakotkinvv@gmail.com

Агапов Михаил Андреевич — доктор мед. наук, руководитель образовательно-научного кластера “МЕДБИО”, профессор кафедры хирургических дисциплин ФГАОУ ВО “БФУ им. И. Канта”. <https://orcid.org/0000-0002-6569-7078>. E-mail: getinfo911@mail.ru

Для корреспонденции*: Сицкий Андрей Андреевич — e-mail: a.a.sitsskiy@mail.ru

Andrey A. Sitsskiy — Assistant, Department of Surgical Disciplines, Immanuel Kant Baltic Federal University. <https://orcid.org/0009-0009-6234-3248>. E-mail: a.a.sitsskiy@mail.ru

Viktor V. Kakotkin — Assistant, Department of Surgical Disciplines, Immanuel Kant Baltic Federal University. <https://orcid.org/0000-0003-0352-2317>. E-mail: dr.kakotkinvv@gmail.com

Mikhail A. Agapov — Doct. of Sci. (Med.), Head of the Educational-Scientific Cluster “MEDBIO”, Professor, Department of Surgical Disciplines, Immanuel Kant Baltic Federal University. <https://orcid.org/0000-0002-6569-7078>. E-mail: getinfo911@mail.ru

For correspondence*: Andrey A. Sitsskiy — e-mail: a.a.sitsskiy@mail.ru

Статья поступила в редакцию журнала 30.05.2024.
Received 30 May 2024.

Принята к публикации 22.10.2024.
Accepted for publication 22 October 2024.