

Микробиом начальных отделов тонкой кишки у пациентов с тяжёлым острым панкреатитом: пилотное исследование

В.В. Киселев¹✉, С.И. Кошечкин², А.В. Куренков¹, В.Е. Одинцова², М.С. Жигалова¹, А.В. Тяхт³, С.С. Петриков^{1,4}, П.А. Ярцев¹

Отделение неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

129090, Российская Федерация, Москва, Большая Сухаревская пл., 3

² ООО «Нобиас Технолоджис»

127273, Российская Федерация, Москва, ул. Березовая аллея, д. 14Б, с. 2, пом. 2/4

³ ФГБУН Институт биологии гена РАН

Москва, Россия, 119334, Российская Федерация, Москва, ул. Вавилова, 34/5

⁴ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, Научно-образовательный институт непрерывного профессионального образования им. Н.Д. Ющука

127006, Российская Федерация, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

✉ Контактная информация: Киселев Владимир Валерьевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».

Email: kiselevvv@sklif.mos.ru

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение гомеостаза кишечника является ведущим фактором в патогенезе и прогрессировании системного воспаления у больных с острым тяжёлым панкреатитом. Развитие системных осложнений происходит вследствие как мезентериальной гипоперфузии и дисрегуляции моторики кишечника, так и разрушения кишечного барьера с транслокацией бактериальных тел и их субстратов. Это увеличивает риск развития полиорганной недостаточности и повышения летальности. С появлением методов высокопроизводительного секвенирования образцов микробиома — например, в формате 16S рРНК — возможности исследования структуры микробных сообществ значительно расширились. В связи с этим появляется всё больше свидетельств взаимосвязи состояния здоровья человека и микрофлоры, населяющей различные части его организма.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Описание состава микробиоты начальных отделов тонкой кишки у пациентов с тяжёлым острым панкреатитом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 7 пациентов с диагнозом: тяжёлый острый панкреатит (6 мужчин, 1 женщина), средний возраст составил 54,1±14,4 года. Пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу ($n=4$) вошли пациенты, поступившие на 2–4-е сутки от начала болевого приступа. Во 2-ю группу ($n=3$) — пациенты, поступившие не позднее 24 часов от начала заболевания. Бактериальный состав образцов смывов из тощей кишки был изучен путём применения 16S РНК-секвенирования. Тяжесть состояния оценивали по интегральным шкалам APACHE II, SOFA, SAPS II. У пациентов основной группы APACHE II составила 22±2,83 балла, SOFA — 6,8±0,5 балла, SAPS II — 32,9±6,4 балла, у пациентов группы сравнения APACHE II равно 18,0±3,7 балла, SOFA — 4,0±2,6 балла, SAPS II — 24,4±5,0 балла.

Забор материала осуществляли в момент установки стерильного многофункционального интестинального катетера за связку Трейтца, не позднее 6 часов от момента поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии. На момент проведения забора материала пациенты не получали антибактериальную терапию и энтерального питания.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Более тяжёлое течение было ассоциировано со сниженной представленностью в микробиоме видов *Nisseria mucosa* и *Parvimonas micra*, населяющих мукозный слой, а также *Megasphaera micronuciformis*. Доля родов *Streptococcus* (видов *S. rubneri/parasanguinis/australis*) и *Actinomyces* и ряда родов из семейства *Enterobacteriaceae* у таких пациентов была, наоборот, выше.

Ключевые слова:

кишечный смыв, микробиом, тяжёлый острый панкреатит, солевой энтеральный раствор, кишечный барьер

Ссылка для цитирования

В.В. Киселев, С.И. Кошечкин, А.В. Куренков, В.Е. Одинцова, М.С. Жигалова, А.В. Тяхт и др. Микробиом начальных отделов тонкой кишки у пациентов с тяжёлым острым панкреатитом: пилотное исследование. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2025;14(1):132–140. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2025-14-1-132-140>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Пробоподготовка, секвенирование и анализ данных образцов микробиома был проведён ООО «Нобиас Технолоджис» в ходе коммерческого проекта для ООО «ВнешПромФарм», производителя, солевого энтерального раствора (СЭР)

ВБД — внутрибрюшное давление
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии

ПЖ — поджелудочная железа
СКН — синдром кишечной недостаточности
СЭР — солевой энтеральный раствор

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение гомеостаза кишечника является ведущим фактором в патогенезе и прогрессировании системной воспалительной реакции у больных с острым тяжёлым панкреатитом. В свою очередь системные осложнения развиваются как вследствие мезентериальной гипоперфузии и дисрегуляции моторики кишечника, так и разрушения кишечного барьера с транслокацией бактериальных тел и их субстратов. Стоит отметить, что все вышеописанные процессы увеличивают риск развития полиорганной недостаточности, приводя к росту случаев смертельного исхода [1]. С появлением методов высокопроизводительного секвенирования образцов микробиома — например, в формате 16S рРНК — возможности исследования структуры микробных сообществ значительно расширились. В связи с этим появляется всё больше свидетельств взаимосвязи состояния здоровья человека и микрофлоры, населяющей различные части его организма.

Комменсальная микрофлора в тонкой кишке здорового человека составляет приблизительно 10^3 – 10^4 различных видов бактерий. Они незаменимы для переваривания пищевых субстратов, участвуют в генерации вторичных жёлчных кислот, которые способствуют усвоению пищевых липидов и жирорастворимых витаминов [2], оказывают пролиферативное действие на эпителиальные клетки кишечника, способствуют дифференциации энтероцитов, предотвращают колонизацию патогенными микроорганизмами и формируют местный и системный иммунный ответ [3]. В результате ферментации сложных углеводов происходит образование короткоцепочечных жирных кислот, которые служат источником энергии для макроорганизма и оказывают благоприятное воздействие на иммунные клетки [4], пролиферацию, дифференцировку и функцию кишечных эпителиальных клеток [5], участвуют в регуляции обмена веществ [6]. Таким образом, кишечная микробиота и продукты её обмена жизненно важны для гомеостаза кишечника.

Многочисленные клинические и экспериментальные исследования демонстрируют, что ишемия поджелудочной железы (ПЖ) играет важную роль в развитии острого панкреатита и прогрессировании заболевания с дальнейшим развитием панкреонекроза [7–9]. Нарушения микроциркуляции обусловлены снижением капиллярного кровотока в тканях ПЖ на фоне воспаления. Гипотония, связанная с синдромом системного воспалительного ответа, обычно приводит к централизации кровообращения за счёт шунтирования крови из периферических сосудов в магистральный кровоток. В микроциркуляторные нарушения вовлекается тонкая кишка, вследствие чего происходит нейроэндокринная дисрегуляция и эпителиальная дисфункция энтероцитов, которые являются важным источником провоспалительных медиаторов, таких как интерлейкин-17, липидных медиаторов, продуцируемых фосфолипазой A2 и антимикробных пептидов [10, 11]. В то же время увеличение доли патогенных микроорганизмов в микробиоте тонкой кишки приводит к синдрому избыточного бактериального роста и

транслокации микробных субстратов. Бактериальная транслокация и бактериемия приводят к дальнейшей эскалации системного воспаления, а в ряде случаев к развитию сепсиса, септического шока и недостаточности кровообращения с синдромом полиорганной дисфункции [10].

Диагностика и лечение синдрома кишечной недостаточности (СКН) является сложной задачей, так как дисфункция кишечника и недостаточность желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) развиваются у наиболее тяжёлых пациентов с длительным пребыванием в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [12]. Инструментальные методы обнаружения проявлений СКН остаются сложными, а лабораторные маркёры не всегда отражают реальную картину критических событий в тонкой кишке [1, 13–16]. С появлением методов высокопроизводительного секвенирования образцов микробиома — например, в формате 16S рРНК — возможности исследования структуры микробных сообществ значительно расширились. В связи с этим появляется всё больше свидетельств взаимосвязи состояния здоровья человека и микрофлоры, населяющей различные части его организма. ДНК-анализ микробиома предоставляют новые возможности по ранней коррекции нарушений микробиоты кишечника и профилактики развития СКН, в том числе у лиц в критических состояниях.

На данный момент имеются данные о микробиоме толстой кишки у пациентов с различной степенью тяжести панкреатита [16]. Однако более точную картину изменений стоит ожидать в микробиоте тонкой кишки. В данной работе исследуется микробный состав из тощей кишки. Образцы получены у 7 пациентов с острым панкреатитом, протекающим с различной степенью тяжести. В том числе проведено сравнение двух образцов, взятых у одного пациента с разницей в 24 часа на фоне энтеральной инфузии солевым энтеральным раствором (СЭР).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Набор пациентов и сбор образцов смывов

В исследование были включены 7 пациентов (6 мужчин, 1 женщина, возраст $54,1 \pm 14,4$ года с тяжёлым острым панкреатитом, подтверждённым компьютерно-томографическими и ультразвуковыми исследованиями. Этиологической причиной развития данного заболевания послужил алкогольный фактор. У всех пациентов отмечалась абдоминальная боль, тошнота, рвота, повышения уровней ферментов ПЖ в сыворотке крови.

Пациенты были разделены на две группы: в первую группу ($n=4$, основная) вошли пациенты, которые поступили на 2–4-е сутки от начала заболевания (от начала болевого приступа). Во вторую группу ($n=3$, сравнения) были включены пациенты, поступившие не позднее 24 часов от начала заболевания.

Тяжесть состояния оценивали по *APACHE II*, *SOFA*, *SAPS II*. У пациентов основной группы, поступивших на 2–4-е сутки от начала заболевания, отмечались более высокие показатели по интегральным шкалам тяжес-

ти: *APACHE II* — $22 \pm 2,83$ балла, *SOFA* — $6,8 \pm 0,5$ балла, *SAPS II* — $32,9 \pm 6,4$ балла по сравнению с больными группы сравнения *APACHE II* $18,0 \pm 3,7$ балла, *SOFA* — $4,0 \pm 2,6$ балла, *SAPS II* — $24,4 \pm 5,0$ балла.

У всех обследуемых пациентов был выполнен анализ микробиоты кишечника по образцам смывов из тощей кишки. Отбор материала для исследования осуществляли в момент установки стерильного многофункционального интестинального катетера (патент на полезную модель «Многофункциональный интестинальный катетер», RU 199398 U1, 31.08.2020) за связку Трейтца, не позднее 6 часов от момента поступления в ОРИТ. На момент проведения забора материала пациенты не получали антибактериальную терапию и энтерального питания. Установку зонда с контролем локализации и отбор материала выполняли с помощью видеоэндоскопической системы *EXERA II SIF-Q180* (*Olympus*) по оригинальной методике, исключающей контаминацию исследуемого материала микроорганизмами из других биосред (патент на полезную модель «Метод сбора биологической жидкости из тонкой кишки через эндоскопический канал», RU 2738007 C1, 29.04.2020). Всем пациентам исследуемых групп для стимуляции моторики кишечника и энтеральной коррекции микробиоты в интестинальный зонд вводили СЭР для проведения энтеральных инфузий (Патент RU 2 699 22 C1 от 04.09.2019 г.), содержащий в своём составе пектин, инулин и глутамин. В основной группе введение СЭР осуществляли со скоростью 6–10 мл в минуту, в объёме 1500 ($\pm 412,3$) мл при условии, что внутрибрюшное давление (ВБД) не превышало 16–20 мм рт.ст. Измерение ВБД осуществляли по методике, рекомендованной Всемирным сообществом по изучению интраабдоминальной гипертензии (WSACS).

Анализ микробиома

Выделение ДНК было произведено с помощью набора *DNeasy PowerLyzer Microbial* (*Qiagen*). Подготовка библиотек секвенирования была осуществлена для гипервариабельного региона V4 гена 16S рPHK, как описано в медицинской периодике [17]. Секвенирование было проведено на платформе *Illumina MiSeq*. Обработка данных секвенирования (ридов) была проведена в онлайн-системе Кномикс-Биота [18]. Полный таксономический состав микробиома каждого образца был получен с применением алгоритма *DADA2* [19]. Уточнение таксономической классификации для наиболее представленных ДНК-последовательностей проводили с помощью алгоритма *BLAST* по базе *NCBI nr* (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>). В случае, если последовательность с полной идентичностью картировалась на несколько таксонов, то все они указывались в названии (например, *Streptococcus rubneri/parasanguinis/australis*). Таксономический состав оценивали по непрореженным данным. Альфа-разнообразие микробиоты было получено после 5-кратного случайного прореживания до 3000 ридов и усреднения результатов. Расстояние между образцами было оценено с помощью расстояния Эйтчисона на непрореженных данных.

Для определения степени загрязнения образцов в ходе секвенирования было проведено сравнение таксономического состава образцов с тремя образцами отрицательного контроля. В целом загрязнение оказалось незначительным. Из состава образцов были исключены таксоны, хорошо представленные в отри-

цательном контроле и при этом мало представленные в исследуемых образцах. Некоторые из таксонов, присутствующих в отрицательном контроле, были оставлены в дальнейшем анализе, так как в литературе описана возможность их присутствия в составе кишечной микробиоты. Наличие их в микробиоте пациентов с острым панкреатитом будет проверено в последующих исследованиях с более крупной выборкой.

Для того, чтобы описать различия между группами, был дополнительно проведён анализ в среде разработки *R* [20]. К представленностям таксонов было применено *clr*-преобразование [21]. При таком подходе рассматриваются не доли каждой бактерии в микробном сообществе, а их отношения к некой усреднённой доле микробов в образце в логарифмической шкале. Этот подход позволяет более корректно оценивать различия между образцами [22]. Учитывались только те бактерии, которые присутствовали во всех образцах хотя бы одной из групп. Замену нулевых значений представленности проводили с помощью функции *cmultRepl* библиотеки *zCompositions* [23]. Для того чтобы оценить, какие таксоны наибольшим образом различались между группами, были выбраны бактерии, представленность которых во всех образцах одной группы была больше, чем представленность в образцах другой группы. Для сравнения представленности таксонов в двух образцах одного пациента использовали тест Фишера с поправкой на множественное сравнение Бенджамини–Хохберга. Анализ проводили на уровнях родов и уникальных прочтений. Таксономия прочтений затем была уточнена до видов с помощью алгоритма *BLAST* по базе *NCBI nr*.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Описание микробного состава смывов тощей кишки

Таксономический состав образцов представлен на рис. 1, S1. Наиболее многочисленны в микробиоте были стрептококки. Они представлены широким набором видов, в том числе *Streptococcus oralis/cristatus/mitis/infantis/gordonii*, *rubneri/parasanguinis/australis*, *anginosus*, *mutans*, *thermophilus/salivarius/vestibularis* и близкородственных неклассифицированных видов. Они принадлежат к нормофлоре верхних отделов ЖКТ человека, в том числе тонкой кишки [24]. Большинство из них относится к группе *S. mitis*. В некоторых исследованиях снижение антител к *S. mitis* в плазме крови, а также уменьшенная представленность самой бактерии в слюне была ассоциирована с раком ПЖ [25].

Во всех образцах присутствовали неклассифицированные представители семейства *Gemellaceae*. Их таксономическая принадлежность была уточнена как виды *Gemella taiwanensis/parahaemolysans/sanguinis/morbilorum/haemolysans*. Эти виды принадлежат к нормофлоре тонкой кишки [24].

Также во всех образцах наблюдались рода *Peptostreptococcus* и *Solobacterium*. Согласно базе *NCBI* они представлены видами *P. stomatis* и *Solobacterium moorei*. Их повышенная представленность в стуле ассоциирована с колоректальным раком [26].

Род *Haemophilus* был представлен видами *H. haemolyticus* и *parainfluenzae*. *Haemophilus haemolyticus* ассоциированный с хронической обструктивной болезнью лёгких возбудитель инфекции верхних дыхательных путей [27], но в отдельных случаях был выделен из крови у пациентов с бактериемией [28]. *H. parainfluenzae*

в основном является возбудителем инфекции лёгких и верхних дыхательных путей, способен вызвать бактериемию и инфекционный эндокардит. Также был обнаружен при изучении микробиоты кишечника у больных с различными заболеваниями, в том числе с синдромом раздраженного кишечника [29] и раком желудка [30]. Род *Haemophilus* присутствовал в небольшом количестве в отрицательном контроле.

В числе таксонов с высокой представленностью был род *Corynebacterium* — в одном из образцов группы сравнения его доля составляла 36,9%. Детекция была уточнена как *C. argentarotense* или близкородственная бактерия. Это микроб, найденный изначально в верхних дыхательных путях [31], а затем в других частях тела, в том числе при инфекциях [32].

Также у нескольких пациентов наблюдались неклассифицированные представители семейства *Enterobacteriaceae*; хотя соответствующий им участок гена не позволял однозначно идентифицировать таксон до уровня рода, известно, что это семейство включает среди прочих такие условные патогены, как *Escherichia/Shigella* и *Klebsiella*.

У пациентов наблюдались также такие представители нормофлоры, как *Rothia* (в том числе *mucilaginosa* и *dentocariosa*), *Granulicatella*, *Parvimonas*, *Veilonella* и *Actinomyces* (уточнена как *A. odontolyticus*).

Индекс Шеннона варьировал от 2,73 до 4,4 (рис. 2). Он характеризует равномерность представленности различных таксонов в микробиоте. Индекс *Chao1*, характеризующий разнообразие микробиоты и представленность в ней редких видов, варьировал от 72,32 до 132,01. Расстояние Эйтчисона между образцами варьировало от 5,46 до 21,56.

Микробиота кишечных смывов связана с клиническим статусом

Микробный состав смывов также отличался между основной группой и группой сравнения. Среди наиболее распространённых микробов наибольшие отличия в представленности между основной и группой сравнения наблюдались у *Streptococcus rubneri/parasanguinis/australis*: у пациентов основной группы его доля была выше (рис. 3). Эти виды относятся к группе *S. mitis* и являются частью нормальной флоры кишечника и ротовой полости. Однако стрептококки этой группы, попадая в кровоток, могут вызывать бактериемию, эндокардит и другие заболевания [33]. В основной группе также были более представлены условно патогенные таксоны *Actinomyces* [34] и *Escherichia/Shigella* (или близкородственные *Brenneria/Pseudoescherichia*). Среди бактерий, доля которых снижена в образцах основной группы, были бактерии *Neisseria mucosa*, обитающая в слизи оболочки кишечника [35], и *Parvimonas micra*, деградирующая муцин [36, 37]. Также была снижена представленность *Megasphaera micronuciformis* (рис. 3) [38, 39].

Сравнение двух образцов у пациента основной группы до и после введения солевого энтерального раствора

У одного из пациентов основной группы было взято два образца. Первый был получен при эндоскопической установке многофункционального кишечного катетера. Повторное взятие проводили через 24 часа во время повторного заведения из-за дислокации первоначально установленного катетера.

В этой выборке численность таксонов, перечисленных в предыдущем разделе, была ближе к числен-

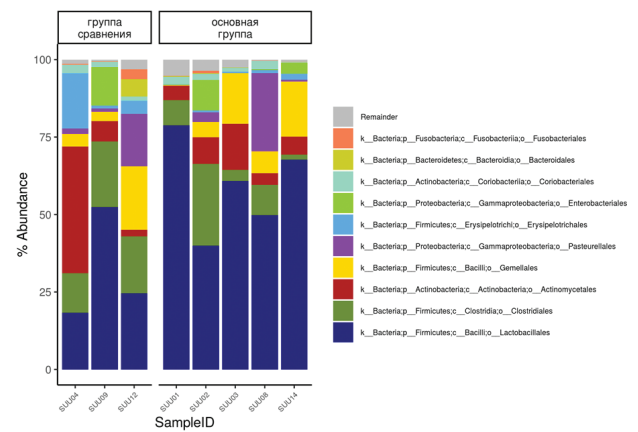


Рис. 1. Таксономический состав образцов на уровне порядка. Образец SUU02 является второй пробой одного из пациентов основной группы. Первый образец этого пациента — SUU01
Fig. 1. Taxonomic composition of samples at the order level. Sample SUU02 is the second sample of one of the patients of the main group. The first sample of this patient is SUU01

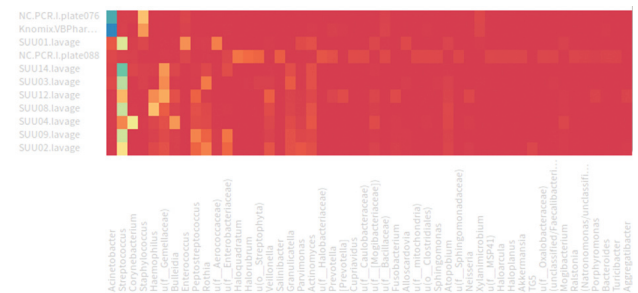


Рис. S1. Тепловая карта представленности таксонов (до ручного удаления ридов отрицательного контроля)
Fig. S1. Heat map of taxa abundance (before manual removal of negative control reads)

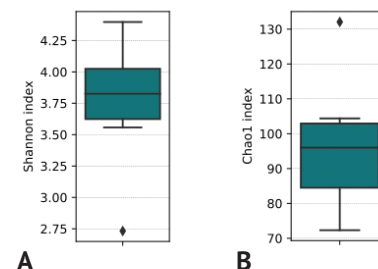


Рис. 2. Альфа-разнообразие у пациентов с острым панкреатитом: A — индекс Шеннона; B — индекс *Chao1*
Fig. 2. Alpha diversity in patients with acute pancreatitis: A — Shannon index; B — Chao1 index

ности в выборках группы сравнения, чем к значениям для выборок основной группы (рис. 3). *Parvimonas micra*, *Neisseria mucosa* и *Megasphaera micronuciformis* не выявлены в первой пробе больного и обнаружены в заметном количестве во второй (*N. mucosa* — 0,34%, *P. micra* — 0,43%, *M. micronuciformis* — 1,3%). Снизилась относительная численность *Streptococcus Rubneri/parasanguinis/australis* (с 24,58 до 2,93%), а также доля всего рода *Streptococcus* (с 46,09 до 34,73%), рода *Actinomyces* (с 3,69 до 2,45%) и *Escherichia/Shigella/Brenneria/Pseudoescherichia* (от 0,36 до 0%). Чтобы исключить возможность того, что обнаруженная разница была обусловлена вариабельностью глубины секвенирования образцов, для каждой из бактерий был проведён точный тест Фишера. Результаты теста под-

тверждают, что различия между двумя образцами не являются произвольными ($p < 0,05$).

Что касается бета-разнообразия (расстояния Эйтчисона), то данные второго образца также оказалась ближе к группе сравнения, чем к основной (рис. 4) и были больше похожи на образцы пациентов с меньшей степенью тяжести, чем на первую пробу испытуемого.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведённого исследования в образцах смывов были найдены в основном микробы, выявленные в других исследованиях микробиоты различных отделов тонкой кишки. Многие из этих микробов определяются также в ротовой полости и толстой кишке. Хотя эти бактерии являются комменсальными, попадая в кровоток, они могут вызывать бактериемию и инфекционно-бактериальные осложнения органов-мишеней. Несколько бактерий были выявлены в образцах как смыва, так и отрицательного контроля. Их наличие в микробиоте пациентов с тяжёлым острым панкреатитом должно быть проверено в дальнейших исследованиях с большим размером выборки.

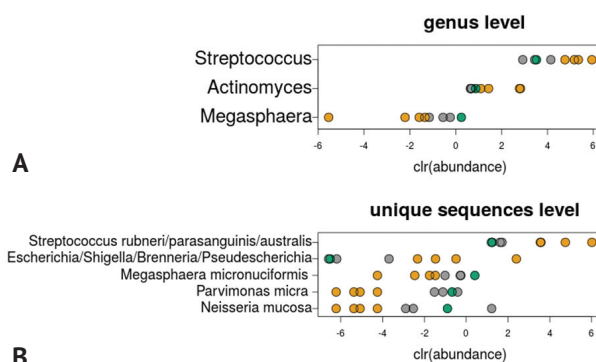
Сравнение пациентов с различной степенью тяжести течения болезни указывает на снижение доли бактерий, обитающих в слизистой оболочке, у пациентов с более высокими баллами согласно интегральным шкалам тяжести. Это может быть свидетельством связи осложнений острого панкреатита с уменьшением мукозного слоя. Такое уменьшение потенциально может приводить к снижению защитной функций кишечника, а при развитии реперфузии — к бактериальной транслокации через повреждённые структуры стенки кишки и развитию системных осложнений.

Это исследование — пилотное. Для проверки его результатов планируется провести исследование на расширенной выборке. Необходимо также исследовать микробиоту тощей кишки здоровых людей для того, чтобы иметь возможность оценить изменения, вызванные острым панкреатитом. Однако результаты пилотного исследования показывают, что методика в целом валидна.

ВЫВОДЫ

1. Полученные результаты свидетельствуют о том, что изучение микробиома тонкой кишки у пациентов с тяжёлым острым панкреатитом может иметь решающее значение для расширенного понимания как нормальных, так и патологических процессов верхних отделов желудочно-кишечного тракта, которые являются основополагающими в развитии органной дисфункции.

2. Более тяжёлое течение тяжёлого острого панкреатита ассоциировано со сниженной представленностью в микробиоме видов *Nesseria mucosa* и *Parvimonas micra*, населяющих мукозный слой, а также *Megasphaera micronuciformis*, что может свидетельствовать о дисфункции эпителиальных клеток кишечника на ранних этапах развития тяжёлого острого панкреатита.

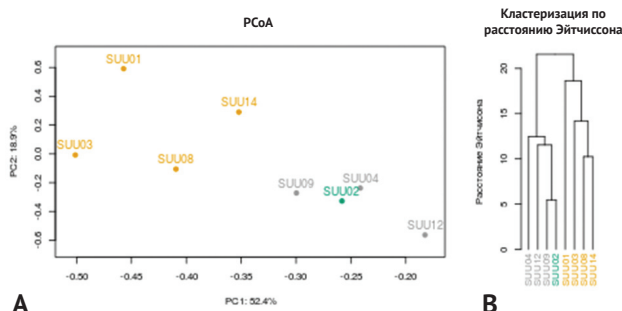


A

B

Рис. 3. Clr-преобразованная представленность отдельных (А) родов, (В) уникальных последовательностей. Образцы участников основной группы обозначены жёлтым цветом, образцы группы сравнения — серым. Зелёным цветом выделен образец SUU02, взятый повторно у пациента из основной группы

Fig. 3. Clr-transformed abundance of individual (A) genera, (B) unique sequences. Samples from participants in the main group are shown in yellow, samples from the comparison group are shown in gray. Sample SUU 02, taken again from a patient from the main group, is shown in green



A

B

Рис. 4. Визуализация анализа бета-разнообразия (расстояния Эйтчисона между образцами): А — с помощью анализа главных компонент в clr-координатах; В — с помощью кластеризации образцов по расстоянию между ними. Образцы участников основной группы обозначены жёлтым цветом, образцы группы сравнения — серым. Зелёным цветом выделен образец SUU02, взятый повторно у пациента из основной группы

Fig. 4. Visualization of beta diversity analysis (Aitchison distance between samples): A — using principal component analysis in clr-coordinates, B — using clustering of samples by the distance between them. Samples from participants in the main group are shown in yellow, samples from the comparison group are shown in gray. Sample SUU 02, taken again from a patient from the main group, is shown in green

3. Снижение доли бактерий, обитающих в слизистой оболочке, у пациентов с более тяжёлым течением заболевания представляет научно-практический интерес и требует дальнейшего изучения на расширенной когорте больных с тяжёлым острым панкреатитом.

4. Проведение специфической энтеральной терапии вероятно может оказывать протективное действие на эпителиоциты кишечника и предотвращать дальнейшее прогрессирование синдрома избыточного бактериального роста и кишечной недостаточности.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Дибиров М.Д., Исаев А.И., Джаджиев А.Б., Ашимова А.И., Атаев Т. Роль коррекции синдромов кишечной недостаточности и внутрибрюшной гипертензии в профилактике инфицирования панкреонекроза. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016;(8):67–72. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016867-72>
2. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*. 2018;57(1):1–24. PMID: 28393285 <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1445-8>
3. Yu LC. Microbiota dysbiosis and barrier dysfunction in inflammatory bowel disease and colorectal cancers: exploring a common ground hypothesis. *J Biomed Sci*. 2018;25(1):79. PMID: 30413188 <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0483-8>
4. Yu LC, Wang JT, Wei SC, Ni YH. Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: From physiology to pathology. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2012;3(1):27–43. PMID: 22368784 <https://doi.org/10.4291/wjgp.v3.i1.27>
5. Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(6):341–352. PMID: 27231050 <https://doi.org/10.1038/nri.2016.42>
6. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. 2016;165(6):1332–1345. PMID: 27259147 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>
7. Grootjans J, Lenaerts K, Buurman WA, Dejong CH, Derikx JP. Life and death at the mucosal-luminal interface: New perspectives on human intestinal ischemia-reperfusion. *World J Gastroenterol*. 2016;22(9):2760–2770. PMID: 26973414 <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i9.2760>
8. Ji Y, Luo X, Yang Y, Dai Z, Wu G, Wu Z. Endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in intestinal epithelial cells: a feed-back regulation by mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1). *J Anim Sci Biotechnol*. 2018;9:38. PMID: 29744053 <https://doi.org/10.1186/s40104-018-0253-1>
9. Schellekens DH, Hundscheid IH, Leenarts CA, Grootjans J, Lenaerts K, Buurman WA, et al. Human small intestine is capable of restoring barrier function after short ischemic periods. *World J Gastroenterol*. 2017;23(48):8452–8464. PMID: 29358855 <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i48.8452>
10. Manohar M, Verma AK, Venkateshaiah SU, Sanders NL, Mishra A. Pathogenic mechanisms of pancreatitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017;8(1):10–25. PMID: 28217371 <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v8.i1.10>
11. Lin R, Chen F, Wen S, Teng T, Pan Y, Huang H. Interleukin-10 attenuates impairment of the blood-brain barrier in a severe acute pancreatitis rat model. *J Inflamm (Lond)*. 2018;15:4. PMID: 29497350 <https://doi.org/10.1186/s12950-018-0180-8>
12. Sertaridou E, Papaioannou V, Kolios G, Pneumatikos I. Gut failure in critical care: old school versus new school. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(3):309–322. PMID: 26130136
13. Reintam Blaser A, Malbrain ML, Starkopf J, Fruhwald S, Jakob SM, De Waele J, et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. *Intensive Care Med*. 2012;38(3):384–394. PMID: 22310869 <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2459-y>
14. Schmidt PN, Roug S, Hansen EF, Knudsen JD, Novovic S. Spectrum of microorganisms in infected walled-off pancreatic necrosis – impact on organ failure and mortality. *Pancreatol*. 2014;14(6):444–449. PMID: 25266641 <https://doi.org/10.1016/j.pan.2014.09.001>
15. Xiao H, Huang JH, Zhang XW, Ahmed R, Xie QL, Li B, et al. Identification of potential diagnostic biomarkers of acute pancreatitis by serum metabolomic profiles. *Pancreatol*. 2017;17(4):543–549. PMID: 28487129 <https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.04.015>
16. Yu S, Xiong Y, Fu Y, Chen G, Zhu H, Mo X, et al. Shotgun metagenomics reveals significant gut microbiome features in different grades of acute pancreatitis. *Microb Pathog*. 2021;154:104849. PMID: 33781869 <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104849>
17. Andrianova NV, Popkov VA, Klimenko NS, Tyakht AV, Baydakova GV, Frolova OY, et al. Microbiome-Metabolome Signature of Acute Kidney Injury. *Metabolites*. 2020;10(4):142. PMID: 32260384 <https://doi.org/10.3390/metabo10040142>
18. Efimova D, Tyakht A, Popenko A, Vasilyev A, Altukhov I, Dovidchenko N, et al. Knomics-Biota – a system for exploratory analysis of human gut microbiota data. *BioData Min*. 2018;11:25. PMID: 30450127 <https://doi.org/10.1186/s13040-018-0187-3>
19. Callahan BJ, McMurdie PJ, Rosen MJ, Han AW, Johnson AJ, Holmes SP. DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data. *Nat Methods*. 2016;13(7):581–583. PMID: 27214047 <https://doi.org/10.1038/nmeth.3869>
20. Horton NJ, Kleinman K. *Using R and RStudio for Data Management, Statistical Analysis, and Graphics*. New York: ImprintChapman and Hall/CRC; 2015. <https://doi.org/10.1201/b18151>
21. Aitchison J. *The Statistical Analysis of Compositional Data*. London: Chapman and Hall; 1986. <https://doi.org/10.1007/978-94-009-4109-0>
22. Gloor GB, Macklaim JM, Pawlowsky-Glahn V, Egozcue JJ. Microbiome Datasets are Compositional: and This is Not Optional. *Front Microbiol*. 2017;8:2224. PMID: 29187837 <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02224>
23. Palarea-Albaladejo J, Martín-Fernández JA. ZCompositions – R package for multivariate imputation of left-censored data under a compositional approach. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*. 2015;143:85–96. <https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2015.02.019>
24. Villmones HC, Haug ES, Ulvestad E, Grude N, Stenstad T, Halland A, et al. Species Level Description of the Human Ileal Bacterial Microbiota. *Sci Rep*. 2018;8(1):4736. PMID: 29549283 <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23198-5>
25. Akshintala VS, Talukdar R, Singh VK, Goggins M. The Gut Microbiome in Pancreatic Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(2):290–295. PMID: 30144522 <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.08.045>
26. Yu J, Feng Q, Wong SH, Zhang D, Liang QY, Qin Y, et al. Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for colorectal cancer. *Gut*. 2017;66(1):70–78. PMID: 26408641 <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309800>
27. Osman KL, Jefferies JMC, Woelck CH, Devos N, Pascal TG, Mortier MC, et al. Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease harbour a variation of *Haemophilus* species. *Sci Rep*. 2018;8(1):14734. PMID: 30282975 <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32973-3>
28. Morton DJ, Hempel RJ, Whitby PW, Seale TW, Stull TL. An invasive *Haemophilus haemolyticus* isolate. *J Clin Microbiol*. 2012;50(4):1502–1503. PMID: 22301029 <https://doi.org/10.1128/JCM.06688-11>
29. Saulnier DM, Riehle K, Mistretta TA, Diaz MA, Mandal D, Raza S, et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1782–1791. PMID: 21741921 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.072>
30. Dong Z, Chen B, Pan H, Wang D, Liu M, Yang Y, et al. Detection of Microbial 16S rRNA Gene in the Serum of Patients With Gastric Cancer. *Front Oncol*. 2019;9:608. PMID: 31338330 <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00608>
31. Riegel P, Ruimy R, De Briel D, Prevost G, Jehl F, Bimet F, et al. *Corynebacterium argenteorotense* sp. nov., from the human throat. *Int J Syst Bacteriol*. 1995;45(3):533–537. PMID: 8590681 <https://doi.org/10.1099/00207113-45-3-533>
32. Fernández-Natal I, Sáez-Nieto JA, Rodríguez-Lázaro D, Valdezate-Ramos S, Parras-Padilla T, Medina MJ, et al. Phenotypic, molecular characterization, antimicrobial susceptibility and draft genome sequence of *Corynebacterium argenteorotense* strains isolated from clinical samples. *New Microbes New Infect*. 2016;10:116–121. PMID: 26933505 <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2016.01.007>
33. Chhatwal GS, Graham R. Streptococcal Diseases. In: Quah SR (ed.). *International Encyclopedia of Public Health*. 2nd ed. Academic Press, 2017. pp. 87–97. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803678-5.00434-3>
34. Fonkou MDM, Bilen M, Cadoret F, Fournier PE, Dubourg G, Raoult D. *Enterococcus timonensis* sp. nov., *Actinomyces marseillensis* sp. nov., *Leptotrichia massiliensis* sp. nov., *Actinomyces pacaensis* sp. nov., *Actinomyces oralis* sp. nov., *Actinomyces culturomici* sp. nov. and *Gemella massiliensis* sp. nov., new bacterial species isolated from the human respiratory microbiome. *New Microbes New Infect*. 2017;22:37–43. PMID: 29556407 <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2017.12.005>
35. Tønnum T. Neisseriales ord. nov. In: *Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria*. John Wiley & Sons, Inc.; Bergey's Manual Trust, 2015. pp. 1–3. <https://doi.org/10.1002/9781118960608.obm00079>
36. Dai D, Nanthkumar NN, Newburg DS, Walker WA. Role of oligosaccharides and glycoconjugates in intestinal host defense. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30 Suppl 2:S23–33. PMID: 10749398
37. Carlstedt-Duke B, Midtvedt T, Nord CE, Gustafsson BE. Isolation and characterization of a mucin-degrading strain of *Peptostreptococcus* from rat intestinal tract. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand B*. 1986;94(5):293–300. PMID: 3788570 <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1986.tb03056.x>
38. Shetty SA, Marathe NP, Lanjekar V, Ranade D, Shouche YS. Comparative genome analysis of *Megasphaera* sp. reveals niche specialization and its potential role in the human gut. *PLoS One*. 2013;8(11):e79353. PMID: 24260205 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079353>
39. Marchandin H, Jumas-Bilak E, Gay B, Teyssier C, Jean-Pierre H, Siméon de Buochberg M, et al. Phylogenetic analysis of some *Sporomusa* sub-branch members isolated from human clinical specimens: description of *Megasphaera micronuciformis* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2003;53(Pt 2):547–553. PMID: 12710625 <https://doi.org/10.1099/ij.s.0.02378-0>

REFERENCES

1. Dibirov MD, Isaev AI, Djadjiev AB, Ashimova AI, Ataev T. Role of correction of the syndrome of intestinal failure and abdominal hypertension in the prevention of infection of pancreatic necrosis. *Progov Russian Journal of Surgery*. 2016;(8):67-72. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016867-72>
2. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*. 2018;57(1):1–24. PMID: 28393285 <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1445-8>
3. Yu LC. Microbiota dysbiosis and barrier dysfunction in inflammatory bowel disease and colorectal cancers: exploring a common ground hypothesis. *J Biomed Sci*. 2018;25(1):79. PMID: 30413188 <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0483-8>
4. Yu LC, Wang JT, Wei SC, Ni YH. Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: From physiology to pathology. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2012;3(1):27–43. PMID: 22368784 <https://doi.org/10.4291/wjgp.v3.i1.27>
5. Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(6):341–352. PMID: 27231050 <https://doi.org/10.1038/nri.2016.42>
6. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. 2016;165(6):1332–1345. PMID: 27259147 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>
7. Grootjans J, Lenaerts K, Buurman WA, Dejong CH, Derikx JP. Life and death at the mucosal-luminal interface: New perspectives on human intestinal ischemia-reperfusion. *World J Gastroenterol*. 2016;22(9):2760–2770. PMID: 26973414 <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i9.2760>
8. Ji Y, Luo X, Yang Y, Dai Z, Wu G, Wu Z. Endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in intestinal epithelial cells: a feed-back regulation by mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1). *J Anim Sci Biotechnol*. 2018;9:38. PMID: 29744053 <https://doi.org/10.1186/s40104-018-0253-1>
9. Schellekens DH, Hundscheid IH, Leenarts CA, Grootjans J, Lenaerts K, Buurman WA, et al. Human small intestine is capable of restoring barrier function after short ischemic periods. *World J Gastroenterol*. 2017;23(48):8452–8464. PMID: 29358855 <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i48.8452>
10. Manohar M, Verma AK, Venkateshaiah SU, Sanders NL, Mishra A. Pathogenic mechanisms of pancreatitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017;8(1):10–25. PMID: 28217371 <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v8.i1.10>
11. Lin R, Chen F, Wen S, Teng T, Pan Y, Huang H. Interleukin-10 attenuates impairment of the blood-brain barrier in a severe acute pancreatitis rat model. *J Inflamm (Lond)*. 2018;15:4. PMID: 29497350 <https://doi.org/10.1186/s12950-018-0180-0>
12. Sertaridou E, Papaioannou V, Kolios G, Pneumatikos I. Gut failure in critical care: old school versus new school. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(3):309–322. PMID: 26130136
13. Reintam Blaser A, Malbrain ML, Starkopf J, Fruhwald S, Jakob SM, De Waele J, et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. *Intensive Care Med*. 2012;38(3):384–394. PMID: 22310869 <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2459-y>
14. Schmidt PN, Roug S, Hansen EF, Knudsen JD, Novovic S. Spectrum of microorganisms in infected walled-off pancreatic necrosis – impact on organ failure and mortality. *Pancreatol*. 2014;14(6):444–449. PMID: 25266641 <https://doi.org/10.1016/j.pan.2014.09.001>
15. Xiao H, Huang JH, Zhang XW, Ahmed R, Xie QL, Li B, et al. Identification of potential diagnostic biomarkers of acute pancreatitis by serum metabolomic profiles. *Pancreatol*. 2017;17(4):543–549. PMID: 28487129 <https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.04.015>
16. Yu S, Xiong Y, Fu Y, Chen G, Zhu H, Mo X, et al. Shotgun metagenomics reveals significant gut microbiome features in different grades of acute pancreatitis. *Microb Pathog*. 2021;154:104849. PMID: 33781869 <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104849>
17. Andrianova NV, Popkov VA, Klimenko NS, Tyakht AV, Baydakova GV, Frolova OY, et al. Microbiome-Metabolome Signature of Acute Kidney Injury. *Metabolites*. 2020;10(4):142. PMID: 32260384 <https://doi.org/10.3390/metabo10040142>
18. Efimova D, Tyakht A, Popenko A, Vasilyev A, Altukhov I, Dovidchenko N, et al. Knomics-Biota – a system for exploratory analysis of human gut microbiota data. *BioData Min*. 2018;11:25. PMID: 30450127 <https://doi.org/10.1186/s13040-018-0187-3>
19. Callahan BJ, McMurdie PJ, Rosen MJ, Han AW, Johnson AJ, Holmes SP. DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data. *Nat Methods*. 2016;13(7):581–583. PMID: 27214047 <https://doi.org/10.1038/nmeth.3869>
20. Horton NJ, Kleinman K. *Using R and RStudio for Data Management, Statistical Analysis, and Graphics*. New York: ImprintChapman and Hall/CRC; 2015. <https://doi.org/10.1201/b18151>
21. Aitchison J. *The Statistical Analysis of Compositional Data*. London: Chapman and Hall; 1986. <https://doi.org/10.1007/978-94-009-4109-0>
22. Gloor GB, Macklaim JM, Pawlowsky-Glahn V, Egozcue JJ. Microbiome Datasets are Compositional: and This is Not Optional. *Front Microbiol*. 2017;8:2224. PMID: 29187837 <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02224>
23. Palarea-Albaladejo J, Martín-Fernández JA. ZCompositions – R package for multivariate imputation of left-censored data under a compositional approach. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*. 2015;143:85–96. <https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2015.02.019>
24. Villmones HC, Haug ES, Ulvestad E, Grude N, Stenstad T, Halland A, et al. Species Level Description of the Human Ileal Bacterial Microbiota. *Sci Rep*. 2018;8(1):4736. PMID: 29549283 <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23198-5>
25. Akshintala VS, Talukdar R, Singh VK, Goggins M. The Gut Microbiome in Pancreatic Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(2):290–295. PMID: 30144522 <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.08.045>
26. Yu J, Feng Q, Wong SH, Zhang D, Liang QY, Qin Y, et al. Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for colorectal cancer. *Gut*. 2017;66(1):70–78. PMID: 26408641 <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309800>
27. Osman KL, Jefferies JMC, Woelk CH, Devos N, Pascal TG, Mortier MC, et al. Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease harbour a variation of Haemophilus species. *Sci Rep*. 2018;8(1):14734. PMID: 30282975 <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32973-3>
28. Morton DJ, Hempel RJ, Whitby PW, Seale TW, Stull TL. An invasive Haemophilus haemolyticus isolate. *J Clin Microbiol*. 2012;50(4):1502–1503. PMID: 22301029 <https://doi.org/10.1128/JCM.06688-11>
29. Saulnier DM, Riehle K, Mistretta TA, Diaz MA, Mandal D, Raza S, et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1782–1791. PMID: 21741921 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.072>
30. Dong Z, Chen B, Pan H, Wang D, Liu M, Yang Y, et al. Detection of Microbial 16S rRNA Gene in the Serum of Patients With Gastric Cancer. *Front Oncol*. 2019;9:608. PMID: 31338330 <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00608>
31. Riegel P, Ruimy R, De Briel D, Prevost G, Jehl F, Bimet F, et al. *Corynebacterium argenteorotense* sp. nov., from the human throat. *Int J Syst Bacteriol*. 1995;45(3):533–537. PMID: 8590681 <https://doi.org/10.1099/00207173-45-3-533>
32. Fernández-Natal I, Sáez-Nieto JA, Rodríguez-Lázaro D, Valdezate-Ramos S, Parras-Padilla T, Medina MJ, et al. Phenotypic, molecular characterization, antimicrobial susceptibility and draft genome sequence of *Corynebacterium argenteorotense* strains isolated from clinical samples. *New Microbes New Infect*. 2016;10:116–121. PMID: 26933505 <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2016.01.007>
33. Chhatwal GS, Graham R. Streptococcal Diseases. In: Quah SR (ed.). *International Encyclopedia of Public Health*. 2nd ed. Academic Press, 2017. pp. 87–97. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803678-5.00434-3>
34. Fonkou MDM, Bilen M, Cadoret F, Fournier PE, Dubourg G, Raoult D. *Enterococcus timonensis* sp. nov., *Actinomyces marseillensis* sp. nov., *Leptotrichia massiliensis* sp. nov., *Actinomyces pacaensis* sp. nov., *Actinomyces oralis* sp. nov., *Actinomyces culturomici* sp. nov. and *Gemella massiliensis* sp. nov., new bacterial species isolated from the human respiratory microbiome. *New Microbes New Infect*. 2017;22:37–43. PMID: 29556407 <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2017.12.005>
35. Tønjum T. Neisseriales ord. nov. In: *Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria*. John Wiley & Sons, Inc.; Bergey's Manual Trust, 2015. pp. 1–3. <https://doi.org/10.1002/9781118960608.obm00079>
36. Dai D, Nanthkumar NN, Newburg DS, Walker WA. Role of oligosaccharides and glycoconjugates in intestinal host defense. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30 Suppl 2:S23–33. PMID: 10749398.
37. Carlstedt-Duke B, Midtvedt T, Nord CE, Gustafsson BE. Isolation and characterization of a mucin-degrading strain of *Peptostreptococcus* from rat intestinal tract. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand B*. 1986;94(5):293–300. PMID: 3788570 <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1986.tb03056.x>
38. Shetty SA, Marathe NP, Lanjekar V, Ranade D, Shouche YS. Comparative genome analysis of *Megasphaera* sp. reveals niche specialization and its potential role in the human gut. *PLoS One*. 2013;8(11):e79353. PMID: 24260205 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079353>
39. Marchandin H, Jumas-Bilak E, Gay B, Teyssier C, Jean-Pierre H, Siméon de Buochberg M, et al. Phylogenetic analysis of some *Sporosus* subbranch members isolated from human clinical specimens: description of *Megasphaera micronuciformis* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2003;53(Pt 2):547–553. PMID: 12710625 <https://doi.org/10.1099/ijs.0.02378-0>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Киселев Владимир Валерьевич

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0002-0170-7775>, kiselevvv@sklif.mos.ru;
 25%: управление проектом, разработка концепции, дизайна и методологии исследования, проведение исследования и анализ полученных данных, подготовка и редактирование текста статьи

Кошечкин Станислав Игоревич

кандидат биологических наук, директор по науке ООО «Нобиаз Технолоджис»;
<https://orcid.org/0000-0002-7389-0476>, st.koshechkin@gmail.com;
 15%: управление, координация, планирование и проведение лабораторной части исследования

Куренков Алексей Валерьевич

врач-эндоскопист отделения эндоскопии и внутрипросветной хирургии, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0002-6617-1967>, oky-doker@yandex.ru;
 15%: разработка методологии и проведение исследования

Одинцова Вера Евгеньевна

руководитель отдела анализа ООО «Нобиаз Технолоджис»;
<https://orcid.org/0000-0003-1897-4033>, vera.odints@gmail.com;
 15%: участие в статистической обработке данных и написание текста статьи

Жигалова Мария Сергеевна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0003-4520-1124>, zhigalovams@sklif.mos.ru;
 10%: разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, подготовка и редактирование текста статьи

Тяхт Александр Викторович

кандидат биологических наук, научный сотрудник ФБГУН ИГБ РАН;
<https://orcid.org/0000-0002-7358-2537>, a.tyakht@gmail.com;
 10%: участие в дизайне исследования, интерпретации результатов статистической обработки данных и написании текста статьи

Петриков Сергей Сергеевич

член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, директор ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной медицины Научно-образовательного института непрерывного профессионального образования им. Н.Д. Юшчука ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ;
<https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>, petrikovss@sklif.mos.ru;
 5%: консультирование и редактирование текста статьи

Ярцев Петр Андреевич

профессор, доктор медицинских наук, заведующий научным отделением неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0003-1270-5414>, yartsevpa@sklif.mos.ru;
 5%: консультирование и редактирование текста статьи

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Microbiome of the Initial Small Intestine in Patients With Severe Acute Pancreatitis: a Pilot Study

V.V. Kiselev¹✉, S.I. Koshechkin², A.V. Kurenkov¹, V.E. Odintsova², M.S. Zhigalova¹, A.V. Tyakht³, S.S. Petrikov^{1,4}, P.A. Yartsev¹

Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine
 Bolshaya Sukharevskaya Sq. 3, Moscow, Russian Federation 129090

² Nobias Technologies
 Berezovaya Alley Str., 14B, bldg. 2, pom. 2/4, Moscow, Russian Federation 127273

³ Institute of Gene Biology Russian Academy of Sciences
 Vavilova Str., 34/5, Moscow, Russian Federation 119334

⁴ Russian University of Medicine, N.D. Yushchuk Scientific and Educational Institute of Continuous Professional Education
 Dolgorukovskaya, St. 4, Moscow, Russian Federation 127006

✉ **Contacts:** Vladimir V. Kiselev, Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher at the Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. Email: kiselevvv@sklif.mos.ru

ABSTRACT Disruption of intestinal homeostasis is a leading factor in the pathogenesis and progression of systemic inflammation in patients with acute severe pancreatitis. The development of systemic complications occurs due to both mesenteric hypoperfusion and dysregulation of intestinal motility, as well as destruction of the intestinal barrier, with translocation of bacterial bodies and their substrates. This increases the risk of developing multiple organ failure and increased mortality. With the advent of high-throughput sequencing methods for microbiome samples, for example, in the 16S rRNA format, the possibilities for studying the structure of microbial communities have expanded significantly. In this regard, there is increasing evidence of the relationship between human health and the microflora inhabiting various parts of the body.

AIM OF THE STUDY Description of the microbiota composition of the initial sections of the small intestine in patients with severe acute pancreatitis.

MATERIAL AND METHODS The study included 7 patients with a diagnosis of severe acute pancreatitis (6 men, 1 woman), the average age was 54.1±14.4 years. Patients were divided into two groups. Group 1 (n=4) included patients admitted on the 2nd–4th day from the onset of a pain attack. Group 2 (n=3) included patients admitted no later than 24 hours from the onset of the disease. The bacterial composition of jejunal swab samples was studied using 16S RNA sequencing.

The severity of the condition was assessed using the integral APACHE II, SOFA, SAPS II scales. In patients of the main group, APACHE II was score 22 ± 2.83 , SOFA was score 6.8 ± 0.5 , SAPS II was score 32.9 ± 6.4 , in patients of the comparison group, APACHE II was score 18.0 ± 3.7 , SOFA was score 4.0 ± 2.6 , SAPS II was score 24.4 ± 5.0 .

The material was collected at the time of insertion of a sterile multifunctional intestinal catheter behind the Treitz ligament, no later than 6 hours after admission to the intensive care unit. At the time of material collection, the patients did not receive antibacterial therapy or enteral nutrition.

RESULTS More severe disease was associated with reduced representation of *Nisseria* species in the microbiome mucosa and *parvimonas micra*, inhabiting the mucosal layer, as well as *Megasphaera micronuciformis*. The proportion of the genera *Streptococcus* (species *S. rubneri* / *parasanguinis* / *australis*) and *Actinomyces* and a number of genera from the *Enterobacteriaceae* family in such patients was, on the contrary, higher.

Keywords: intestinal lavage, microbiome, severe acute pancreatitis, saline enteral solution, intestinal barrier

For citation Kiselev VV, Koshechkin SI, Kurenkov AV, Odintsova VE, Zhigalova MS, Tyakht AV, et al. Microbiome of the Initial Small Intestine in Patients With Severe Acute Pancreatitis: a Pilot Study. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2025;14(1):132–140. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2025-14-1-132-140> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship Sample preparation, sequencing and data analysis of microbiome samples was carried out by Nobias LLC. Technologies during a commercial project for LLC VneshPromPharm, a manufacturer of salt enteral solution (SER)

Affiliations

Vladimir V. Kiselev	Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher, Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-0170-7775 , kiselevvv@sklif.mos.ru ; 25%, project management, development of the concept, design and methodology of the research, conducting the research and analyzing the obtained data, preparing and editing the text of the article
Stanislav I. Koshechkin	Candidate of Biological Sciences, Director for Science, Nobias Technologies; https://orcid.org/0000-0002-7389-0476 , st.koshechkin@gmail.com ; 15%, management, coordination, planning and implementation of the laboratory part of the study
Alexey V. Kurenkov	Physician and Endoscopist, Endoscopy and Intraluminal Surgery Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-6617-1967 , oky-doker@yandex.ru ; 15%, development of methodology and implementation of research
Vera E. Odintsova	Head of Analysis Department, Nobias Technologies; https://orcid.org/0000-0003-1897-4033 , vera.odints@gmail.com ; 15%, participation in statistical data processing and writing the text of the article
Maria S. Zhigalova	Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0003-4520-1124 , zhigalovams@sklif.mos.ru ; 10%, development of the concept and design of the study, analysis of the obtained data, preparation and editing of the text of the article
Aleksandr V. Tyakht	Candidate of Biological Sciences, Research Fellow, Institute of Gene Biology Russian Academy of Sciences; https://orcid.org/0000-0002-7358-2537 , a.tyakht@gmail.com ; 10%, participation in the design of the study, interpretation of the results of statistical data processing and writing the text of the article
Sergey S. Petrikov	Corresponding Member of the RAS, Professor, Doctor of Medical Sciences, Director of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Head of the N.D. Yushchuk Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Medicine of the Scientific and Educational Institute of Continuous Professional Education, Russian University of Medicine; https://orcid.org/0000-0003-3292-8789 , petrikovss@sklif.mos.ru ; 5%, consulting and editing the text of the article
Pyotr A. Yartsev	Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of the Scientific Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency; https://orcid.org/0000-0003-1270-5414 , yartsevpa@sklif.mos.ru ; 5%, consulting and editing the text of the article

Received on 28.03.2024

Review completed on 04.06.2024

Accepted on 24.12.2024

Поступила в редакцию 28.03.2024

Рецензирование завершено 04.06.2024

Принята к печати 24.12.2024