

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

АГЛЯДЫ
REVIEWS

УДК 616.36-089.843:[611.95+617-089]
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-4-413-423>

Поступила в редакцию 21.03.2022
Received 21.03.2022

**У. Р. Салимов¹, И. О. Стома², А. А. Ковалев², А. Е. Щерба¹,
И. П. Штурич¹, О. О. Руммо¹**

¹*Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии,
Минск, Республика Беларусь*

²*Гомельский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь*

**ПЕЧЕНОЧНО-ИНТЕСТИНАЛЬНАЯ ОСЬ:
ФИЗИОЛОГИЯ СКВОЗЬ ПРИЗМУ МИКРОБИОМА**

Аннотация. В данной работе представлено краткое историческое описание эволюции взглядов на развитие концепции функционирования печеночно-интестинальной оси и ее физиологии. Описаны и обсуждены основные принципы физиологического функционирования нового, «виртуального», органа человека и их роль в патогенезе заболеваний печени, в том числе после перенесенной трансплантации печени.

Приведены полученные нами данные о секвенировании нового поколения, дающие представление о микробиомной палитре пациентов, страдающих хроническими диффузными заболеваниями печени различной этиологии. Собственное исследование было представлено на основании изучения данных 12 обследованных в пред- и посттрансплантационном периоде пациентов, страдающих хроническими диффузными поражениями печени. Полученные результаты свидетельствуют о важном значении микробиома кишечника в естественном процессе реконвалесценции после перенесенной трансплантации печени.

Ключевые слова: печеночно-интестинальная ось, трансплантация печени, клаудины, секвенирование нового поколения, микробиота, кишечно-интестинальный барьер

Для цитирования: Печеночно-интестинальная ось: физиология сквозь призму микробиома / У. Р. Салимов [и др.] // Вест. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 413–423. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-4-413-423>

**Umid R. Salimov¹, Igor O. Stoma², Aliaksei A. Kovalev², Aliaksei E. Scherba¹,
Ivan P. Shturich¹, Oleg O. Rummo¹**

¹*Minsk Scientific Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus*

²*Gomel State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

GUT-LIVER AXIS: PHYSEOLOGY THROUGH THE PRISM OF THE MICROBIOME

Abstract. This paper presents a brief historical description of the evolution of views on the development of the concept of the gut liver axis functioning and its physiological aspects. The “new virtual human organ” physiological fundamentals and their role in the pathogenesis of chronic liver diseases, including late post-transplant period, are described and discussed.

Based on own experience, results of a new generation sequencing describing the characteristics of the microbiome palette in patients suffering from chronic liver diseases of various etiologies are presented. Personal study was based on 12 patients suffering chronic liver disease, who were examined before and after liver transplantation. The obtained results indicate the importance of the intestinal microbiome in the natural process of recovery after liver transplantation.

Keywords: leaky gut, gut-liver axis, liver transplantation, new generation sequencing, tight junctions, claudine, gutvascular barrier

For citation: Salimov U. R., Stoma I. O., Kovalev A. A., Scherba A. E., Shturich I. P., Rummo O. O. Gut-liver axis: physiology through the prism of the microbiome. *Vesti Natsyynal'noi akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 4, pp. 413–423 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-4-413-423>

Введение. В 1978 г. У. Вольта из Болонского университета Италии впервые применил термин «печеночно-интестинальная ось» (ПИО) для обозначения специальной взаимосвязи печени и кишечника посредством выработки антигенов для кишечных микроорганизмов у пациентов, страдающих циррозом печени [1, 2]. С тех пор в научной литературе стало появляться все больше цитируемых статей, функционально связывающих два органа как в состоянии здоровья, так и при болезни [3]. Примечательно, что современная концепция ПИО в спектре понятий регулирования иммунобиологического взаимодействия этих органов и его влияния на течение сопутствующих патологических процессов рассматривается сегодня скорее с позиции симбиотического двувекторного дуализма, в то время как, согласно теории монизма, оба органа работают независимо друг от друга. Предложенная концепция, несмотря на ее слабую изученность, стала одной из наиболее обсуждаемых, поскольку стало понятно, что она обладает не только огромным научным, но и практическим потенциалом. Так, ПИО стала именоваться самостоятельным «виртуальным органом человека» [4].

Большая роль отводилась ПИО в развитии различных заболеваний печени, а также в частоте и рапидности прогрессирования тех или иных осложнений при патологии данного органа [2]. В 2010–2020 гг. на многочисленных сессиях EASL, AASLD, APASL и др. было четко определена ключевая роль ПИО в развитии и прогрессировании NAFLD. Позже данная концепция была применена и к недавно сформированному, но до сих пор мало изученному ACLF синдрому, а также к вариабельности его течения в зависимости от тех или иных факторов, связанных с ПИО [5–7]. В свою очередь существование функционирования последней невозможно без микробиомной палитры кишечника, что было продемонстрировано в опубликованной в 2010 г. в журнале Nature работе «Наш другой геном» (Our “other” genome). Именно тогда в контексте международных исследований начался активный пересмотр этиологических звеньев и патогенетических механизмов ряда инфекционных и неинфекционных заболеваний с учетом новых данных о микробиоме человека [8]. Указанное исследование нашло широкое практическое применение, заключавшееся в разработке современных протоколов лечения, разработке новых групп лекарственных средств и пересмотре подходов к лечению и профилактике хронических прогрессирующих болезней печени, что в совокупности может быть расценено как революционное событие в области гепатологии.

В то же время роль ПИО при том или ином патологическом процессе нередко была переоценена. Так, время от времени данная концепция стимулировала появление огромного количества ожидаемых, а также неожиданных научных заключений и выводов. Со временем все большее значение в функционировании ПИО стало придаваться кишечной микробиоте, функционированию кишечного барьера, врожденному иммунному ответу слизистых оболочек кишечника, переносу антигенов из печени в кишечник, поражению самой печени инфекционными паттернами и в конечном итоге метаболическим повреждениям [2, 9]. В связи с этим, а также в связи с постоянно возрастающим интересом к новому, «виртуальному», органу человека в последние годы было получено множество косвенных доказательств важной роли ПИО в таком процессе, как отторжение печеночного трансплантата, и ее теоретической значимости в развитии инфекционных осложнений после трансплантации печени [10]. В литературе последних лет все чаще встречаются работы, посвященные роли ПИО и кишечного микробиома в развитии посттрансплантационных осложнений и способам их профилактики [11].

Сегодня известно, что ПИО функционирует за счет двусторонних векторных связей, опосредованных взаимодействием между кишечником и его микробиотой и непосредственно печенью. Однако в последние годы кишечный микробиом принято рассматривать как самостоятельно функционирующую среду, способную изолированно внести дисбаланс в работу оси и, соответственно, в гомеостаз организма [12, 13].

Данное двунаправленное взаимодействие осуществляется за счет важных анатомических, физиологических и гуморальных компонентов, наиболее значимыми из которых являются два пути взаимодействия:

1) путь кишечник–печень, за счет которого осуществляется транспозиция через воротную вену в печень не только продуктов жизнедеятельности микроорганизмов, колонизирующих кишечник, но и их патоген-ассоциированных паттернов и непосредственно самих бактерий и их токсинов;

2) обратный путь – печень–кишечник (так называемый *feed-back route*), посредством которого осуществляется транслокация желчных и жирных кислот, антител, продуцируемых в печени, и др.

В свою очередь важнейшим связующим звеном в данном взаимоотношении является «кишечно-сосудистый» барьер, представляющий собой анатомо-физиологический барьер, связывающий печень и кишечник посредством функциональной диффузии питательных веществ и необходимых продуктов питания и предотвращающий попадание бактерий и других микроорганизмов в портальный кровоток [12]. Данный барьер может быть разделен на два составляющих компонента: «сосудистый» барьер, не позволяющий бактериальным организмам проникать сквозь стенку эндотелиоцитов, и «эпителиальный», заключающийся в отграничении микробиома кишечника, в том числе с помощью муцина, от собственной стенки кишечника.

Плотные контакты между клетками эпителия кишечной стенки представляют собой естественный барьер для бактерий и продуктов их метаболизма. Антигены, которые проходят через этот барьер, распознаются дендритными клетками и активируют иммунную систему, модулируя ответ с помощью Т-клеток иммунной системы. Попавшие в портальный кровоток и далее транслоцированные в печень минимальные концентрации патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMPs), таких как липополисахариды, пептидогликаны и флагелин, активируют «ядерный фактор каппа В» (NF κ B) с помощью толл-подобных (TLR) и узловых рецепторов (NLR), что приводит к выработке воспалительных цитокинов и хемокинов [14, 15]. Помимо повреждения гепатоцитов, PAMPs могут активировать звездчатые клетки, участвующие в стимулировании и прогрессировании фиброза печени. Следует отметить, что данное состояние, развивающееся после перенесенной трансплантации, сегодня также находится в зоне повышенного интереса исследователей по всему миру, что во многом обусловлено отсутствием четкого понимания многих механизмов, связанных с фиброзом трансплантата печени в случаях, когда у реципиента не имеется других объективных причин его развития. Таким образом, становится понятно, что ПИО в значительной степени влияет на патогенез прогрессирования заболеваний печени, включая также патогенез заболеваний после трансплантации. Это придает особую значимость клиническим исследованиям в этом направлении [3].

Учитывая изложенное выше, нами было инициировано собственное пилотное проспективное исследование.

Цель исследования – изучение влияния микробиомной палитры толстого кишечника на течение основного заболевания печени, а также определение ее вклада в развитие ранних осложненных посттрансплантационного периода.

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное рандомизированное обсервационное исследование, в основу которого легли результаты обследования 12 пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени по поводу цирроза печени различной этиологии. Все пациенты были госпитализированы с диагнозом цирроз печени и цирроз печени с гепатоцеллюлярным раком. Один пациент был госпитализирован с аутосомно-доминантным поликистозом печени и почек, приведшим к печеночной недостаточности.

Два пациента были исключены из анализа по причине сопутствующего энтероколита. В исследование не включали пациентов с ранее перенесенными оперативными вмешательствами на органах желудочно-кишечного тракта и воспалительными заболеваниями кишечника ввиду доказанного изменения у них микробиомного состава кишечника. Для проведения сравнения микробиоты кишечника был использован метод секвенирования нового поколения (16RNA NGS). У всех пациентов осуществлялся забор биоматериала за 1–2 дня до трансплантации печени и на 2–3-й и 7–10-й день после ее трансплантации. Для статистической обработки использовали стандартный *t*-критерий Стьюдента. Исследования проводили путем сопоставления пациентов различных функциональных групп тяжести согласно классификации Child–Turcotte–Pugh.

Результаты исследования. Как известно, ПИО оказывает значимое влияние на патогенез развития различных заболеваний печени, в том числе хронических вирусных гепатитов, неалкогольного стеатогепатита, алкогольной болезни печени и многих других [4].

В то же время различными авторами выдвигается ряд иногда противоречивых гипотез в отношении триггерных механизмов видоизменения микробиоты кишечника. К примеру, известна

концепция влияния антибактериальных препаратов на микробиомную палитру кишечника. В то же время рядом исследований данная концепция опровергается. Так, Cristina Solé в своей работе указала на отсутствие данной взаимосвязи [6].

Кроме того, существуют и гипотезы о имеющихся различиях в составе микробиоты у пациентов с печеночной декомпенсацией разных функциональных групп печеночной декомпенсации, особенно при развившемся ACLF синдроме. К тому же сообщения последних лет указывают на отсутствие различий в микробиоме в пределах одной нозологической формы у пациентов с циррозом печени, что коррелирует с полученными нами данными. В нашем исследовании не наблюдалось статистически достоверных различий в отношении микробиоты кишечника у пациентов одной нозологической группы.

Полученные нами данные об отсутствии указанных различий в таксонометрических показателях у пациентов с циррозом печени коррелируют с результатами работ последних лет (рис. 1).

Нами не выявлено статистически достоверных различий в микробиомной палитре и у пациентов, перенесших трансплантацию печени и изначально находившихся в разных функциональных классах тяжести (рис. 2). Однако следует отметить, что ни у кого из них не развилось каких-либо осложнений. Данный факт имеет важное значение в аспекте изменения архитектуры

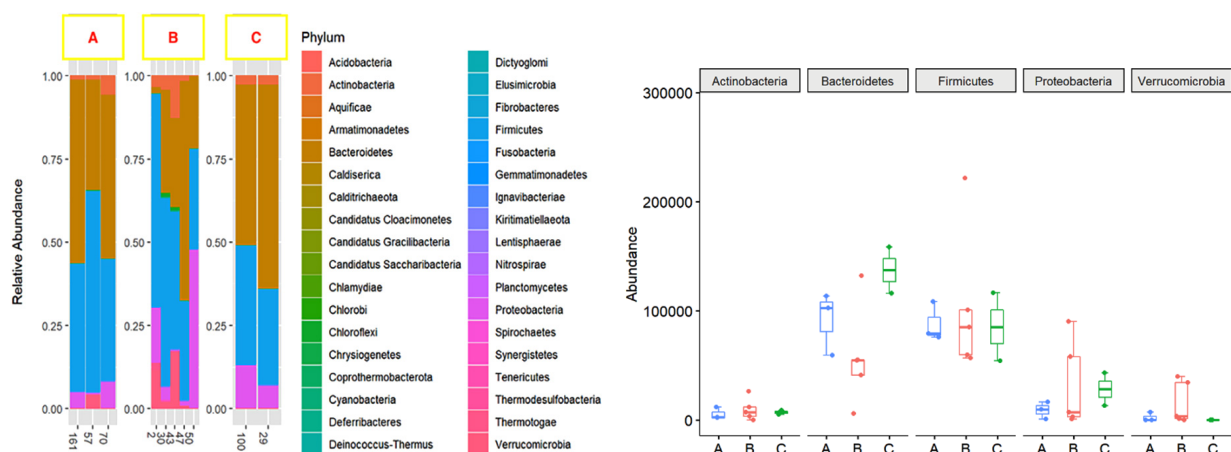


Рис. 1. Таксонометрические показатели микробиоты кишечника у пациентов с циррозом печени до трансплантации печени (A, B, C – функциональные классы тяжести цирроза печени по Child–Turcotte–Pugh)

Fig. 1. Taxonomic intestinal microbiota indicators in liver cirrhosis patients before liver transplantation (A, B, C – functional classes of liver cirrhosis severity according to Child–Turcotte–Pugh score)

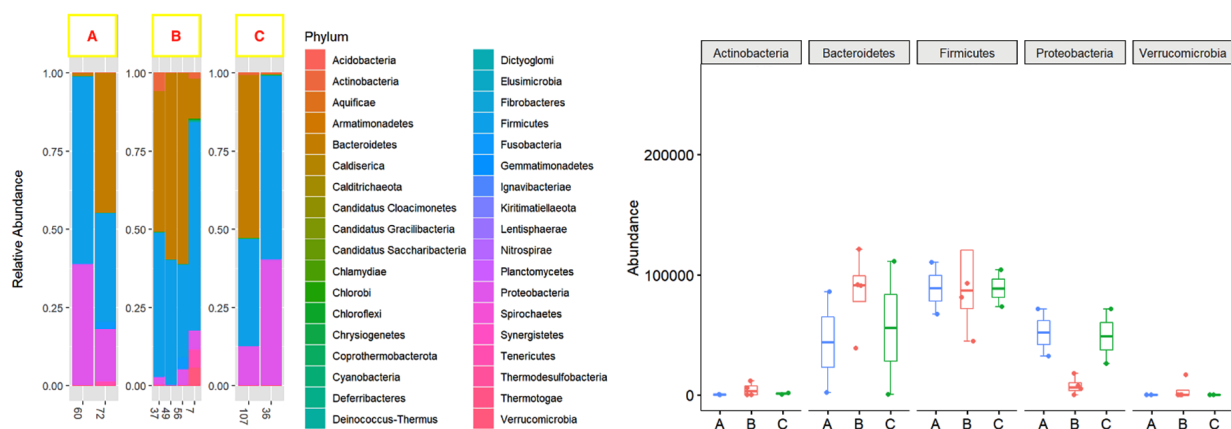


Рис. 2. Таксонометрические показатели микробиоты кишечника у пациентов с циррозом после трансплантации печени (A, B, C – функциональные классы тяжести цирроза печени по Child–Turcotte–Pugh)

Fig. 2. Taxonomic intestinal microbiota indicators in liver cirrhosis patients after liver transplantation (A, B, C – functional classes of liver cirrhosis severity according to Child–Turcotte–Pugh score)

микробиома, особенно после пересадки печени и развития осложнений раннего посттрансплантационного периода.

Обсуждение. Как указывалось выше, кишечно-сосудистый барьер играет основную роль в транслокации микробиомных паттернов в воротный кровоток. Так, поверхность кишечника не только является физическим барьером, предотвращающим транслокацию бактерий в воротный кровоток, но и защищена многочисленными функциональными и иммунными механизмами, одним из которых является слой слизи, покрывающий эпителий и состоящий из внутреннего и внешнего слоев гликозилированных молекул муцина [12, 14, 16, 17]. Известно, что муцин-2 (Muc-2) является наиболее доминантной молекулой в слизи, обволакивающей кишечник, и избирательно секретруется бокаловидными клетками. В то же время данная молекула не встречается в тканях печени, а ее потеря приводит к разрушению слизистого барьера, что в экспериментальных моделях на животных неизбежно влечет за собой развитие воспалительных заболеваний кишечника и массивную транслокацию бактерий в портальный кровоток [15, 18]. В свою очередь слой защитного муцина сам состоит из двух слоев, обладающих различными функциями. Так, на поверхности внешнего слоя располагается кишечный микробиом, который обильно колонизирует кишечник и является важнейшим звеном поддержания гомеостаза внутренней биосреды человека. Бактерии и микроорганизмы фиксируются к внешнему слою, что позволяет кишечному микробиому персистировать в органе и не быть эвакуированным перистальтическими движениями и жидкостным компонентом содержимого кишечника. Внутренний, прочно прикрепленный слой слизи, состоящий из мембраносвязанных муцинов, прилипает к апикальной стороне эпителиальных клеток и способствует образованию гликокаликса – полисахаридного матрикса, покрывающего поверхность эпителиальных клеток кишечника. Данный слой слизи богат антимикробными протеинами типа *Igpd-8* и лицетин-подобным протеином *ZG16*. Эти протеины взаимодействуют с бактериями, предотвращая тем самым их дальнейшую пенетрацию [12, 19, 20]. Непосредственно под слоем слизи кишечный барьер представлен монослоем эпителиальных клеток – энтероцитами, бокаловидными и энтерохлафинными клетками [12]. Взаимодействие этих клеток направлено на защиту стенки кишечника от микробной инвазии. Как упоминалось выше, этот барьер несет также и физическую функциональность, поскольку эпителиальные клетки соединены друг с другом плотными соединениями (так называемыми TJ – tight junctions), обладающими электрическим потенциалом. Так, щеточная кайма заряжена отрицательно и противостоит отрицательному заряду микробиоты, при этом защитные свойства осуществляются и посредством химических регуляций за счет высвобождения ряда антимикробных пептидов. Кроме того, на слизистой оболочке представлен и ряд иммунных клеток, выполняющих фагоцитарную функцию [21–25].

В то же время собственная пластинка данного слоя богата плазматическими клетками, которые выделяют иммуноглобулины типа А, а также выполняют антимикробную функцию. В этой связи присутствие бактерий в собственной пластинке можно обнаружить только при повреждении защитных барьерных механизмов. Важным защитным механизмом кишечной стенки является ее способность продуцировать антимикробные антигены [12, 23, 24, 26]. Так, клетки Панета, располагающиеся на дне кишечных крипт тонкого кишечника, секретуют несколько антимикробных молекул, включая так называемые дефенсины – кателицидин, лизоцим и лектины С-типа [27]. Помимо клеток Панета в кишечной стенке большое количество структур синтезируют подобного рода антимикробные компоненты белковой структуры [17]. Последние нацелены на нейтрализацию бактерий посредством распознавания поверхностных молекул бактериальной стенки, таких как пептидогликан грамположительных бактерий, и внешней мембраны грамотрицательных бактерий. В этой связи внутренний слой слизи является практически стерильным [12, 14, 16, 20].

В физиологических условиях в некомпрометированном организме лишь небольшая часть бактерий может пенетрировать сквозь стенку кишечника в системный кровоток. В некоторых случаях бактерии в указанных условиях достигают брыжеечных лимфатических узлов, которые, как известно, функционируют как пограничные иммунные зоны, также предотвращая попадание микробов в системный кровоток [28]. Этот барьер является частичным проявлением

функционирования сосудистого барьера кишечника, который не позволяет бактериям проникать в портальную систему кровообращения и достигать печени [19].

Указанные выше механизмы являются подтверждением того, что нарушение кишечного и сосудистых барьеров может приводить к транслокации бактерий и их продуктов в портальную систему и печень, а в конечном итоге – к инициации соответствующих реактивных процессов, что может играть критически важную роль у пациентов, перенесших трансплантацию.

Микробиом кишечника. В ходе эволюции человека продолжалась и эволюция микроорганизмов, приведшая сегодня к формированию сложной и многообразной экосистемы. Кишечник человека густо заселен триллионами бактерий, принадлежащих к нескольким сотням различных видов. Несмотря на значительное разнообразие видов микроорганизмов в составе микробиоты, большинство ее представителей принадлежит только к четырем типам современной биологической систематики: Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria и Proteobacteria [8, 29].

Типы Firmicutes и Bacteroidetes составляют более 90 % бактериальной популяции в толстом кишечнике, где плотность микробиоты наибольшая [8]. В пищеварительном тракте человека обитает в среднем 10^{13} микроорганизмов, что примерно равно количеству клеток в организме [30]. Это бактерии, вирусы, паразиты и непатогенные грибы, составляющие кишечную микробиоту человека. Работы последних лет позволили определить значимость ее роли в жизнедеятельности организмов, однако многие элементы связи между дисбалансом микробиоты и определенными патологиями человека, в том числе аутоиммунного, воспалительного и инфекционного характера, по-прежнему не известны (Unité INSERM). Под микробиотой понимают все микроорганизмы – бактерии, вирусы, паразиты и непатогенные грибы, которые живут в определенной среде. Кишечная микробиота самая «заселенная» – в организме человека обитает от 10^{12} до 10^{14} микроорганизмов [7, 8, 29, 31]. При этом большая часть их располагается в толстом кишечнике, поскольку кислотность желудочного сока неблагоприятна для большинства микроорганизмов, а в желудке бактерий в 100 млн раз меньше, чем в толстой кишке. Микробиота выполняет множество функций, включая иммунную, и принимает непосредственное участие в пищеварении, синтезе витаминов, всасывании жирных кислот, кальция, магния и др. Кроме того, микробиота влияет на общее функционирование пищеварительного тракта [29]. К примеру, в экспериментальных моделях у аксенических животных резко замедляются перистальтические движения в пищеварительном тракте, нарушается дифференцировка клеток в стенке кишечника, резко снижается местный тканевой иммунитет. Результаты исследований показывают, что иммунная система аксенических мышей также претерпевает значимые изменения. Так, их Пейеровы бляшки, играющие главенствующую роль в рециркуляции лимфоцитов, отличаются своей незрелостью и дистрофическими изменениями, а количество лимфоцитов при этом снижено [17]. К тому же у животных, лишенных микробиома, отмечается выраженное изменение в структуре и функционировании селезенки и лимфатической системы, играющих важнейшую роль в иммунном статусе организма.

Указанное выше подчеркивает критическую роль микробиоты кишечника в поддержании гомеостаза кишечника. Известно, что подавляющее большинство бактерий толстой кишки являются строгими анаэробами, которые способны, по сути, выполнять сахаролитическое брожение неперевариваемых субстратов из пищевых волокон. При этом выделяются два наиболее значимых метаболических паттерна, связанных с функционированием кишечной микробиоты, – производство короткоцепочечных жирных кислот (SCFA) и метаболизм желчных кислот [3, 30, 32]. SCFA являются основными продуктами метаболизма анаэробной ферментации с общими концентрациями от 50 до 200 мМ в толстой кишке. Последние могут связываться со специфическими иммунологическими рецепторами и, следовательно, использоваться в качестве источников энергии, как регуляторы экспрессии генов для целостности эпителия и иммунологических взаимодействий [33]. Другой важной функцией микробиоты кишечника является образование желчных кислот, литохолевой и дезоксихолевой кислот посредством 7 α -дегидроксилирования первичных желчных кислот, хенодезоксихолевой и холевой кислот. Вторичные желчные кислоты, продуцируемые посредством 7 α -дегидроксилирования, пассивно всасываются в толстом кишечнике и посредством ПИО возвращаются в печень. В то же время микробиота кишечника принимает

участие в гидролизе солей желчных кислот с помощью нескольких таксонов, в частности *Bifidobacterium*, род *Bacteroides*, относящихся к типу Бактериоиды, и родов *Clostridium*, *Lactobacillus* и *Listeria*, относящихся к типу Фирмикуты. Благодаря указанным функциям микробиота кишечника играет важную роль в реализации как метаболической функции (энергетический метаболизм, связанный с метаболитами желчных кислот), так и антимикробной (антимикробное действие, связанное с метаболитами желчных кислот). Эти особенности и определяют саму концепцию оси кишечник–печень [3, 12, 33]. Анатомические и функциональные двунаправленные отношения между микробиотой кишечника и печенью, как упоминалось выше, управляются посредством портального крово- и лимфообращения [3, 34]. Нарушение этого важного баланса часто связано с нарушениями целостности кишечника и с микробным дисбактериозом. При этом следует отметить, что дисбиоз, представляя собой изменение количества микробов (с дисбалансом между таксонами) и/или изменение разнообразия микробиоты из-за определенных заболеваний, по всей видимости, оказывает менее выраженное влияние на функционирование оси [3].

Микробиом и воротный кровоток. Печень является не только пассивным реципиентом кишечных бактерий и их продуктов, поступающих через портальную систему, но и активным регулятором их количества и микробиологических характеристик непосредственно в самом кишечнике, осуществляя формирование сложной архитектуры микробиома посредством комплекса иммунобиологических регуляторных процессов. К примеру, клетки Купфера, резидентные макрофаги печени играют главенствующую роль в элиминации попавших в печень бактерий [32]. В то же время схожую функцию выполняют и нейтрофилы, количество которых в печени в физиологических условиях невелико, но резко увеличивается за счет тканевого хемотаксиса во время острого воспаления и/или других провоцирующих факторов. В то же время, несмотря на значительный прогресс в понимании патофизиологических и иммунологических процессов с участием нейтрофилов и других клеток иммунного ответа на миграцию бактерий и бактериальных паттернов, а также механизмов их фагоцитарной активности, наиболее изученными сегодня остаются клетки Купфера. В вакуолях последних были обнаружены липополисахариды, являющиеся частью клеточной стенки грамотрицательных бактерий, что является прямым доказательством их первоочередной функции в качестве фагоцитов инфекционного ответа. Однако даже в отношении макрофагов ряд процессов, в частности таких, как их поляризация, активация подтипов M1, M2, по-прежнему не до конца изучены [35–37].

В исследовании, проведенном Y. Ebe, клетки Купфера активировались в ответ на инфекцию, но в то же время длительная персистенция инфекционного агента, истощавшая ресурсы этих клеток, приводила к резкому увеличению смертности экспериментальных животных. Этот так называемый fast track – путь захвата и уничтожения бактерий в печени – частично опосредуется рецепторами на тканевых макрофагах, именуемых scavenger receptors, или «рецепторами мусорщиков» [14]. Однако таким путем (без необходимости присутствия антибактериальных антител) удаляются неопсонизированные бактерии. В дополнение к SR рецепторам купферовских клеток, которые распознают как грамположительные, так и грамотрицательные бактерии, бактерии подвергаются элиминации и за счет еще одного элемента врожденного иммунитета – рецептора компонента иммуноглобулинов комплемента, который вносит свой вклад в захват грамположительных бактерий. При этом представляется интересным, что взаимодействие между липотейхоевой кислотой, представленной на грамположительных бактериях, и рецептором комплемента не зависит от белков комплемента и механизмов опсонизации. Таким образом, понимание степени участия различных рецепторов захвата бактерий позволит объяснить способность клеток Купфера захватывать бактерии в условиях постоянного ламинарного потока, напоминающего синусоидальное движение крови, в отличие от других тканевых макрофагов, которые могут захватывать бактерии только в статических условиях [38]. Несмотря на значимость и важность быстрого и эффективного удаления бактерий и их продуктов, сохранение некоторой части бактерий в качестве антигена имеет важное значение для инициирования адаптивных иммунных ответов. Именно в этом аспекте функционирования иммунного ответа имеет значение и второй, векторный, или «медленный», путь обработки транслоцированных бактерий, что позволяет небольшому проценту опсонизированных бактерий вызывать Т-клеточно опосредованный ответ

за счет активации дендритных клеток CD8 [39]. Указанный механизм особенно важен для развития стойкого иммунитета. Так, на примере листериоза повторное инфицирование можно предотвратить только с помощью листерия-специфических CD8 T-клеток.

Заключение. Приведенные данные, а также результаты собственных наблюдений указывают на высокую значимость печеночно-интестинальной оси в патогенезе болезней печени и, в частности, в процессах реконвалесценции после перенесенной трансплантации печени. К тому же многие молекулярные и иммунологические механизмы ответа на нарушение баланса функционирования печеночно-интестинальной оси по-прежнему не до конца изучены. Данный факт диктует острую необходимость дальнейших исследований в данном направлении, имеющих ключевое значение как в научной, так и в клинической трансплантологии и медицине в целом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. IgA antibodies to dietary antigens in liver cirrhosis / U. Volta [et al.] // *Ric. Clin. Lab.* – 1987. – Vol. 17, N 3. – P. 235–242. <https://doi.org/10.1007/BF02912537>
2. Vajros, P. Microbiota and gut-liver axis: their influences on obesity and obesity-related liver disease / P. Vajros, G. Paolella, A. Fasano // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2013. – Vol. 56, N 5. – P. 461–468. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318284abb5>
3. The interplay between gut microbiota and the immune system in liver transplant recipients and its role in infections / G. Ancona [et al.] // *Infect. Immun.* – 2021. – Vol. 89, N 11. – P. e0037621. <https://doi.org/10.1128/IAI.00376-21>
4. Gut microbiota, and its modulation in the management of liver diseases: a review of the literature / I. Milosevic [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, N 2. – P. 395. <https://doi.org/10.3390/ijms20020395>
5. Tilg, H. Liver tissue microbiome in NAFLD: next step in understanding the gut-liver axis? / H. Tilg, R. Burcelin, V. Tremaroli // *Gut.* – 2020. – Vol. 69, N 8. – P. 1373–1374. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320490>
6. Alterations in gut microbiome in cirrhosis as assessed by quantitative metagenomics: relationship with acute-on-chronic liver failure and prognosis / C. Solé [et al.] // *Gastroenterology.* – 2021. – Vol. 160, N 1. – P. 206–218.e13. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.08.054>
7. Lee, G.-H. Hepatic encephalopathy in acute-on-chronic liver failure / G.-H. Lee // *Hepatology.* – 2015. – Vol. 9, N 4. – P. 520–526. <https://doi.org/10.1007/s12072-015-9626-0>
8. Стома, И. О. Микробиом человека / И. О. Стома, И. А. Карпов ; Белорус. гос. мед. ун-т, Минск. науч.-практ. центр хирургии, трансплантологии и гематологии. – Минск : Доктор Дизайн, 2018. – 122 с.
9. Blesl, A. The gut-liver axis in cholestatic liver diseases / A. Blesl, V. Stadlbauer // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13, N 3. – Art. 1018. <https://doi.org/10.3390/nu13031018>
10. Disruption of the gut microbiota with antibiotics exacerbates acute vascular rejection / K. Rey [et al.] // *Transplantation.* – 2018. – Vol. 102, N 7. – P. 1085–1095. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002169>
11. Influence of the microbiome on solid organ transplant survival / I. Pirozzolo [et al.] // *J. Heart Lung Transplant.* – 2021. – Vol. 40, N 8. – P. 745–753. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.04.004>
12. Albillos, A. The gut-liver axis in liver disease: pathophysiological basis for therapy / A. Albillos, A. de Gottardi, M. Rescigno // *J. Hepatology.* – 2020. – Vol. 72, N 3. – P. 558–577. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.003>
13. Kim, S.-I. Bacterial infection after liver transplantation / S.-I. Kim // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, N 20. – P. 6211–6220. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i20.6211>
14. Brandl, K. Gut-liver axis at the frontier of host-microbial interactions / K. Brandl, V. Kumar, L. Eckmann // *Am. J. Physiol.-Gastrointest. Liver Physiol.* – 2017. – Vol. 312, N 5. – P. G413–G419. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00361.2016>
15. Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that MUC2 is critical for colonic protection / M. Van der Sluis [et al.] // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 131, N 1. – P. 117–129. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.04.020>
16. Gram-positive bacteria are held at a distance in the colon mucus by the lectin-like protein ZG16 / J. H. Bergström [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2016. – Vol. 113, N 48. – P. 13833–13838. <https://doi.org/10.1073/pnas.1611400113>
17. Paneth cells secrete lysozyme via secretory autophagy during bacterial infection of the intestine / S. Bel [et al.] // *Science.* – Vol. 357, N 6355. – P. 1047–1052. <https://doi.org/10.1126/science.aal4677>
18. Colorectal cancer in mice genetically deficient in the mucin Muc2 / A. Velcich [et al.] // *Science.* – 2002. – Vol. 295, N 5560. – P. 1726–1729. <https://doi.org/10.1126/science.1069094>
19. Spadoni, I. Organ-specific protection mediated by cooperation between vascular and epithelial barriers / I. Spadoni, G. Fornasa, M. Rescigno // *Nat. Rev. Immunol.* – 2017. – Vol. 17, N 12. – P. 761–773. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.100>
20. The antibacterial lectin RegIIIgamma promotes the spatial segregation of microbiota and host in the intestine / S. Vaishnava [et al.] // *Science.* – 2011. – Vol. 334, N 6053. – P. 255–258. <https://doi.org/10.1126/science.1209791>
21. Romanque, U. P. A. Molecular mechanisms in liver ischemic-reperfusion injury and ischemic preconditioning / U. P. Romanque, M. M. Uribe, L. A. Videla // *Rev. Med. Chil.* – 2005. – Vol. 133, N 4. – P. 469–476. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872005000400012>

22. Suzuki, T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions / T. Suzuki // *Anim. Sci. J.* – 2020. – Vol. 91, N 1. – P. e13357. <https://doi.org/10.1111/asj.13357>
23. Suzuki, T. Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions / T. Suzuki // *Cell Mol. Life Sci.* – 2013. – Vol. 70, N 4. – P. 631–659. <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1070-x>
24. Dokladny, K. Intestinal epithelial barrier function and tight junction proteins with heat and exercise / K. Dokladny, M. N. Zuhl, P. L. Moseley // *J. Appl. Physiol.* – 2016. – Vol. 120, N 6. – P. 692–701. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00536.2015>
25. Allam-Ndoul, B. Gut Microbiota and Intestinal Trans-Epithelial Permeability / B. Allam-Ndoul, S. Castonguay-Paradis, A. Veilleux // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, N 17. – P. 6402. <https://doi.org/10.3390/ijms21176402>
26. Camus, C. Complications infectieuses chez le transplanté hépatique / C. Camus // *Réanimation.* – 2014. – Vol. 23. – P. 317–326. <https://doi.org/10.1007/s13546-014-0888-7>
27. Peterson, L. W. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis / L. W. Peterson, D. Artis // *Nat. Rev. Immunol.* – 2014. – Vol. 14, N 3. – P. 141–153. <https://doi.org/10.1038/nri3608>
28. Moore, W. E. Human fecal flora: the normal flora of 20 Japanese-Hawaiians / W. E. Moore, L. V. Holdeman // *Appl. Microbiol.* – 1974. – Vol. 27, N 5. – P. 961–979. <https://doi.org/10.1128/am.27.5.961-979.1974>
29. The Gut-liver Axis in Immune Remodeling: New insight into Liver Diseases / X. Yang [et al.] // *Int. J. Biol. Sci.* – 2020. – Vol. 16, N 13. – P. 2357–2366. <https://doi.org/10.7150/ijbs.46405>
30. Doré, J. Le microbiote intestinal humain / J. Doré, G. Corthier // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2010. – Vol. 34, suppl. 1. – P. S7–S15. [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(10\)70015-4](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(10)70015-4)
31. Holdeman, L. V. Human fecal flora: variation in bacterial composition within individuals and a possible effect of emotional stress / L. V. Holdeman, I. J. Good, W. E. Moore // *Appl. Environ. Microbiol.* – 1976. – Vol. 31, N 3. – P. 359–375. <https://doi.org/10.1128/aem.31.3.359-375.1976>
32. Yu, L.-X. The gut microbiome and liver cancer: mechanisms and clinical translation / L. X. Yu, R. F. Schwabe // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2017. – Vol. 14, N 9. – P. 527–539. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.72>
33. Kim, C. H. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids, T cells, and inflammation / C. H. Kim, J. Park, M. Kim // *Immune Network.* – 2014. – Vol. 14, N 6. – P. 277–288. <https://doi.org/10.4110/in.2014.14.6.277>
34. Acharya, C. Microbiota, cirrhosis, and the emerging oral-gut-liver axis / C. Acharya, S. E. Sahingur, J. S. Bajaj // *JCI Insight.* – 2017. – Vol. 2, N 19. – P. e94416. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.94416>
35. Merritt, M. E. Effect of bile salts on the DNA and membrane integrity of enteric bacteria / M. E. Merritt, J. R. Donaldson // *J. Med. Microbiol.* – 2009. – Vol. 58, pt. 12. – P. 1533–1541. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.014092-0>
36. Microbiota-dependent crosstalk between macrophages and ILC3 promotes intestinal homeostasis / A. Mortha [et al.] // *Science.* – 2014. – Vol. 343, N 6178. – Art. 1249288. <https://doi.org/10.1126/science.1249288>
37. Chemopreventive effects of phytochemicals and medicines on M1/M2 polarized macrophage role in inflammation-related diseases / Y.-C. Koh [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19, N 8. – Art. 2208. <https://doi.org/10.3390/ijms19082208>
38. Llorente, C. Fast-track clearance of bacteria from the liver / C. Llorente, B. Schnabl // *Cell Host Microbe.* – 2016. – Vol. 20, N 1. – P. 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.06.012>
39. Dual-track clearance of circulating bacteria balances rapid restoration of blood sterility with induction of adaptive immunity / S. P. Broadley [et al.] // *Cell Host Microbe.* – 2016. – Vol. 20, N 1. – P. 36–48. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.05.023>

References

1. Volta U., Bonazzi C., Bianchi F. B., Baldoni A. M., Zoli M., Pisi E. IgA antibodies to dietary antigens in liver cirrhosis. *La Ricerca in Clinica e in Laboratorio*, 1987, vol. 17, no. 3, pp. 235–242. <https://doi.org/10.1007/BF02912537>
2. Vajros P., Paoletta G., Fasano A. Microbiota and gut-liver axis: their influences on obesity and obesity-related liver disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2013, vol. 56, no. 5, pp. 461–468. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318284abb5>
3. Ancona G., Alagna L., Lombardi A., Palomba E., Castelli V., Renisi G. [et al.]. The interplay between gut microbiota and the immune system in liver transplant recipients and its role in infections. *Infection and Immunity*, 2021, vol. 89, no. 11, p. e0037621. <https://doi.org/10.1128/IAI.00376-21>
4. Milosevic I., Vujovic A., Barac A., Djelic M., Korac M., Radovanovic Spurnic A. [et al.]. Gut microbiota, and its modulation in the management of liver diseases: a review of the literature. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, vol. 20, no. 2, p. 395. <https://doi.org/10.3390/ijms20020395>
5. Tilg H., Burcelin R., Tremaroli V. Liver tissue microbiome in NAFLD: next step in understanding the gut-liver axis? *Gut*, vol. 69, no. 8, pp. 1373–1374. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320490>
6. Solé C., Guilly S., Da Silva K., Llopis M., Le-Chatelier E., Huelin P. [et al.]. Alterations in gut microbiome in cirrhosis as assessed by quantitative metagenomics: relationship with acute-on-chronic liver failure and prognosis. *Gastroenterology*, vol. 160, no. 1, pp. 206–218. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.08.054>
7. Lee G.-H. Hepatic encephalopathy in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology International*, vol. 9, no. 4, pp. 520–526. <https://doi.org/10.1007/s12072-015-9626-0>
8. Stoma I. O., Karpov I. A. *Human microbiome*. Minsk, DoktorDizain Publ., 2018. 122 p. (in Russian).
9. Blesl A., Stadlbauer V. The gut-liver axis in cholestatic liver diseases. *Nutrients*, 2021, vol. 13, no. 3, art. 1018. <https://doi.org/10.3390/nu13031018>

10. Rey K., Manku S., Enns W., Van Rossum T., Bushell K., Morin R. D., Brinkman F. S. L., Choy J. C. Disruption of the gut microbiota with antibiotics exacerbates acute vascular rejection. *Transplantation*, 2018, vol. 102, no. 7, pp. 1085–1095. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002169>
11. Pirozzolo I., Li Z., Sepulveda M., Alegre M.-L. Influence of the microbiome on solid organ transplant survival. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, vol. 40, no. 8, pp. 745–753. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.04.004>
12. Albillos A., de Gottardi A., Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: pathophysiological basis for therapy. *Journal of Hepatology*, 2020, vol. 72, no. 3, pp. 558–577. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.003>
13. Kim S.-I. Bacterial infection after liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, vol. 20, no. 20, pp. 6211–6220. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i20.6211>
14. Brandl K., Kumar V., Eckmann L. Gut-liver axis at the frontier of host-microbial interactions. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol. 312, no. 5, pp. G413–G419. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00361.2016>
15. Van der Sluis M., De Koning B. A., De Bruijn A. C., Velcich A., Meijerink J. P., Van Goudoever J. B. [et al.]. Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that MUC2 is critical for colonic protection. *Gastroenterology*, 2006, vol. 131, no. 1, pp. 117–129. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.04.020>
16. Bergström J. H., Birchenough G. M. H., Katona G., Schroeder B. O., Schütte A., Ermund A., Johansson M. E. V., Hansson G. C. Gram-positive bacteria are held at a distance in the colon mucus by the lectin-like protein ZG16. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016, vol. 113, no. 48, pp. 13833–13838. <https://doi.org/10.1073/pnas.1611400113>
17. Bel S., Pendse M., Wang Y., Li Y., Ruhn K. A., Hassell B., Leal T., Winter S. E., Xavier R. J., Hooper L. V. Paneth cells secrete lysozyme via secretory autophagy during bacterial infection of the intestine. *Science*, 2017, vol. 357, no. 6355, pp. 1047–1052. <https://doi.org/10.1126/science.aal4677>
18. Velcich A., Yang W., Heyer J., Fragale A., Nicholas C., Viani S., Kucher-lapati R., Lipkin M., Yang K., Augenlicht L. Colorectal cancer in mice genetically deficient in the mucin Muc2. *Science*, 2002, vol. 295, no. 5560, pp. 1726–1729. <https://doi.org/10.1126/science.1069094>
19. Spadoni I., Fornasa G., Rescigno M. Organ-specific protection mediated by cooperation between vascular and epithelial barriers. *Nature Reviews Immunology*, 2017, vol. 17, no. 12, pp. 761–773. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.100>
20. Vaishnava S., Yamamoto M., Severson K. M., Ruhn K. A., Yu X., Koren O., Ley R., Wakeland E. K., Hooper L. V. The antibacterial lectin RegIIIγ promotes the spatial segregation of microbiota and host in the intestine. *Science*, 2011, vol. 334, no. 6053, pp. 255–258. <https://doi.org/10.1126/science.1209791>
21. Romanque U. P., Uribe M. M., Videla L. A. Molecular mechanisms in liver ischemic-reperfusion injury and ischemic preconditioning. *Revista médica de Chile*, vol. 133, no. 4, pp. 469–476. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872005000400012>
22. Suzuki T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions. *Animal science journal = Nihon chikusan Gakkaiho*, vol. 91, no. 1, p. e13357. <https://doi.org/10.1111/asj.13357>
23. Suzuki T. Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, vol. 70, no. 4, pp. 631–659. <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1070-x>
24. Dokladny K., Zuhl M. N., Moseley P. L. Intestinal epithelial barrier function and tight junction proteins with heat and exercise. *Journal of Applied Physiology*, 2016, vol. 120, no. 6, pp. 692–701. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00536.2015>
25. Allam-Ndoul B., Castonguay-Paradis S., Veilleux A. Gut microbiota and intestinal trans-epithelial permeability. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21, no. 17, p. 6402. <https://doi.org/10.3390/ijms21176402>
26. Camus C. Complications infectieuses chez le transplanté hépatique. *Réanimation*, 2014, vol. 23, pp. 317–326. <https://doi.org/10.1007/s13546-014-0888-7>
27. Peterson L. W., Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nature Reviews Immunology*, 2014, vol. 14, no. 3, pp. 141–153. <https://doi.org/10.1038/nri3608>
28. Moore W. E., Holdeman L. V. Human fecal flora: the normal flora of 20 Japanese-Hawaiians. *Applied Microbiology*, 1974, vol. 27, no. 5, pp. 961–979. <https://doi.org/10.1128/am.27.5.961-979.1974>
29. Yang X., Lu D., Zhuo J., Lin Z., Yang M., Xu X. The gut-liver axis in immune remodeling: new insight into liver diseases. *International Journal of Biology Sciences*, 2020, vol. 16, no. 13, pp. 2357–2366. <https://doi.org/10.7150/ijbs.46405>
30. Doré J., Corthier G. Le microbiote intestinal humain. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2010, vol. 34, suppl. 1, pp. S7–S15 (in French). [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(10\)70015-4](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(10)70015-4)
31. Holdeman L. V., Good I. J., Moore W. E. Human fecal flora: variation in bacterial composition within individuals and a possible effect of emotional stress. *Applied and Environmental Microbiology*, 1976, vol. 31, no. 3, pp. 359–375. <https://doi.org/10.1128/aem.31.3.359-375.1976>
32. Yu L.-X., Schwabe R. F. The gut microbiome and liver cancer: mechanisms and clinical translation. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 2017, vol. 14, no. 9, pp. 527–539. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.72>
33. Kim C. H., Park J., Kim M. 2014. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids, T cells, and inflammation. *Immune Network*, 2014, vol. 14, no. 6, pp. 277–288. <https://doi.org/10.4110/in.2014.14.6.277>
34. Acharya C., Sahingur S. E., Bajaj J. S. Microbiota, cirrhosis, and the emerging oral-gut-liver axis. *JCI Insight*, vol. 2, no. 19, p. e94416. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.94416>
35. Merritt M. E., Donaldson J. R. Effect of bile salts on the DNA and membrane integrity of enteric bacteria. *Journal of Medical Microbiology*, 2009, vol. 58, pt. 12, pp. 1533–1541. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.014092-0>
36. Mortha A., Chudnovskiy A., Hashimoto D., Bogunovic M., Spencer S. P., Belkaid Y., Merad M. Microbiota-dependent crosstalk between macrophages and ILC3 promotes intestinal homeostasis. *Science*, 2014, vol. 343, no. 6178, art. 1249288. <https://doi.org/10.1126/science.1249288>

37. Koh Y.-C., Yang G., Lai C.-S., Weerawatanakorn M., Pan M.-H. Chemopreventive effects of phytochemicals and medicines on M1/M2 polarized macrophage role in inflammation-related diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, vol. 19, no. 8, art. 2208. <https://doi.org/10.3390/ijms19082208>

38. Llorente C., Schnabl B. Fast-track clearance of bacteria from the liver. *Cell Host and Microbe*, 2016, vol. 20, no. 1, pp. 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.06.012>

39. Broadley S. P., Plaumann A., Coletti R., Lehmann C., Wanisch A., Seidlmeier A. [et al.]. Dual-track clearance of circulating bacteria balances rapid restoration of blood sterility with induction of adaptive immunity. *Cell Host and Microbe*, 2016, vol. 20, no. 1, pp. 36–48. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.05.023>

Информация об авторах

Салимов Умид Равшанович – канд. мед. наук, докторант. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: ussalimov@gmail.com

Стома Игорь Олегович – д-р мед. наук, профессор, ректор. Гомельский государственный медицинский университет (ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель, Республика Беларусь). E-mail: igor.stoma@gmail.com

Ковалев Алексей Алексеевич – ст. преподаватель. Гомельский государственный медицинский университет (ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель, Республика Беларусь). E-mail: kovalev.data.analysis.gsmu@yandex.by

Щерба Алексей Евгеньевич – д-р мед. наук, заместитель директора. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: aleina@tut.by

Штурич Иван Павлович – канд. мед. наук, доцент, заведующий отделением. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: rcotr@gmail.com

Руммо Олег Олегович – академик, д-р мед. наук, профессор, директор. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: olegrumm@tut.by

Information about the authors

Umid R. Salimov – Ph. D. (Med.), Doctoral student. Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology (8, Semashko Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ussalimov@gmail.com

Igor O. Stoma – D. Sc. (Med.), Professor, Rector. Gomel State Medical University (5, Lange Str., 246000, Gomel, Republic of Belarus). E-mail: igor.stoma@gmail.com

Aliaksei A. Kovalev – senior lecturer. Gomel State Medical University (5, Lange Str., 246000, Gomel, Republic of Belarus). E-mail: kovalev.data.analysis.gsmu@yandex.by

Aliaksei E. Shcherba – D. Sc. (Med.), Deputy Director. Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology (8, Semashko Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: aleina@tut.by

Ivan P. Shturich – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Head of the Department. Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology (8, Semashko Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: rcotr@gmail.com

Oleg O. Rummo – Academician, D. Sc. (Med.), Professor, Director. Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology (8, Semashko Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: olegrumm@tut.by