

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КРИТИЧЕСКОЙ ДЛЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НОРМАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА И РОТОГЛОТКИ ВЕЛИЧИНЫ КОНЦЕНТРАЦИИ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ В КАЛЕ ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ЗОНДОВОМ ПИТАНИИ

ЗАТЕВАЛОВ А.М., АЛЁШКИН В.А., СЕЛЬКОВА Е.П., ГРЕНКОВА Т.А.

ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им.
Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора, г. Москва, Россия

ORIGINAL ARTICLE

ASSESSMENT OF CRITICAL BUTYRIC ACID CONCENTRATIONS IN FECES OF PATIENTS ON ENTERAL TUBE FEEDING IN INTENSIVE CARE UNITS

ALEKSANDR M. ZATEVALOV, VLADIMIR A. ALESHKIN, EVGENIYA P. SELKOVA, TATYANA A. GRENKOVA

*G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology (10
Admirala Makarova Street, Moscow, 125212), Russian Federation*

Резюме

Цель. Определить критическую величину концентрации масляной кислоты в кале пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), находящихся на зондовом питании, до которой сохраняется нормальная функциональная активность кишечной микрофлоры и микрофлоры ротоглотки.

Материалы и методы. Исследованы микробиоценозы ротоглотки и кишечника у 31 пациента ОРИТ с диареей, находящихся на зондовом питании. Количественный состав микроорганизмов задней стенки глотки и микрофлоры кала оценивали бактериологическим методом посева на жидкие, агаризованные среды. Концентрации низкомолекулярных монокарбоновых кислот – метаболитов микрофлоры кала и ротоглотки измеряли при помощи газожидкостной хроматографии методом прямого ввода подкисленного супернатанта биоматериала в испаритель хроматографа, в режиме изотермы на капиллярной колонке FFPA-фаза, на ДИП-детекторе.

Результаты. Исследована структура метаболической активности микробиоценоза ротоглотки и кишечника пациентов в зависимости от концентрации масляной кислоты в кале. Определена концентрация масляной кислоты в кале 2,2 ммоль/г, выше которой соотношение концентраций в кале уксусной, пропионовой и масляной кислот (C2:C3:C4) стабильно и составляет 72:17:11, а значение структурного индекса 0,56 ед. При снижении концентрации масляной кислоты в кале ниже 2,2 ммоль/г наблюдается линейная тенденция к увеличению доли уксусной кислоты в соотношении C2:C3:C4 и снижение структурного индекса.

Заключение. Снижение концентрации масляной кислоты в кале ниже 2,2 ммоль/г приводит к нарушению функциональной активности микробиоценоза кишечника и изменению структуры метаболической активности нормальной микрофлоры кишечника, что повышает риски транслокации патогенных и услов-

но-патогенных микроорганизмов через кишечную стенку и генерализации инфекционного процесса.

Ключевые слова: летучие жирные кислоты, масляная кислота, нормальная микрофлора кишечника.

Abstract

Aim. To determine the critical butyric acid concentrations in the feces of patients on enteral tube feeding.

Materials and Methods. We investigated oropharyngeal and gut microbiota of 31 patients admitted to intensive care unit and further supplied with enteral tube feeding. Quantification of microorganisms was performed by seeding into liquid agar medium. Activity of oropharyngeal and gut microbiota was determined by measuring concentrations of short-chain fatty acids using gas-liquid chromatography.

Results. At the fecal butyric acid concentration of 2.2 mmol/g, a ratio of fecal levels of acetic, propionic, and butyric acids (C2:C3:C4) was 72:17:11, with a structural index of 0.56. Below fecal butyric acid concentration of 2.2 mmol/g, a proportion of acetic acid decreased linearly, with a decrease in structural index.

Conclusions. Decrease in fecal butyric acid concentration < 2.2 mmol/g impairs activity of gut microbiota and induces further metabolic changes in the gut.

Keywords: short chain fatty acids, butyric acid, gut.

◀ English

Введение

Микробиоценоз кишечника или микро-но-тканевый комплекс обладает сложной системой управления и взаимодействия микроорганизмов, реализующийся на метаболическом, регуляторном, внутриклеточном и генетическом уровнях [1, 2, 3]. Результатом совместной симбиотической деятельности клеток эпителия и резидентной микрофлоры является формирование сложной специфической приэпителиальной структуры – приэпителиального слизистого барьера [4]. Он состоит из слизи, молекул секреторного *sIgA*, индигенной микрофлоры, её метаболитов и выполняет функцию защиты слизистой оболочки кишечника от деградации, воздействия физических и химических факторов, от адгезии патогенных микробов, действия бактериальных и других токсинов. Пристеночная микрофлора кишечника повышает колонизационную резистентность стенки кишечника и препятствует колонизации кишечника патогенной и условно-патогенной микрофлорой [5]. Нормофлора способна избирательно подавлять жизнедеятельность многих патогенных и условно-патогенных бактерий [6]. Стабильность состава кишечной нормофлоры обеспечивается многими факторами, в том числе синтезом низкомолекулярных короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). Увеличение концентрации КЦЖК способствует уменьшению pH среды кишечного содержимого, что способствует сдерживанию роста гнилостных патогенных микроорганизмов [7, 8].

КЦЖК, особенно масляная кислота, являются основным источником питания колоноцитов, обеспечивая их энергией почти на 70% [9]. Они стимулируют пролиферацию кишечного эпителия. Отсутствие КЦЖК в просвете кишки или нарушение утилизации колоноцитами повышает риск развития язвенного колита и других воспалительных заболеваний кишечника [10]. Концентрация КЦЖК в кале определяется методом газо-жидкостной хроматографии (ГЖХ). Спектр определяемых газо-жидкостной хроматографией КЦЖК ограничен возможностями метода и представлен уксусной, пропионовой, масляной, валериановой, капроновой кислотами и их изомерами, которые называют летучими жирными кислотами (ЛЖК). Известно, что 90% состава ЛЖК кишечника приходится на уксусную, пропионовую и масляную кислоты.

Уксусная кислота является метаболитом аэробных и анаэробных микроорганизмов кишечника. Её роль состоит в повышении поглощения кислорода и нормализации кровообращения в слизистой оболочке. Уксусная кислота, проходя через печень, поступает в кровь и становится энергетическим субстратом для клеток мышечной и других тканей.

Кроме снижения pH уксусная и молочная ЛЖК способствуют регуляции моторной и секреторной активности кишечника, обладают послабляющим и антимикробным эффектами.

Пропионовая кислота транспортируется в печень и включается в процесс глюконеогенеза, синтеза биогенных аминов, улучшает микро-

циркуляцию в слизистой оболочке кишечника и поддерживает в ней метаболические процессы, блокирует адгезию к колоноцитам условно-патогенной микрофлоры.

Масляная кислота стимулирует обновление клеток слизистой оболочки кишечника – рост и пролиферацию энтероцитов, крипт, влияет на кровоток в слизистой оболочке, является основным энергетическим субстратом для клеток кишечника, обеспечивая до 70% их потребности в энергии, участвует в регуляции многих метаболических и сигнальных процессов в ЖКТ [11].

Соотношение уксусной, пропионовой, масляной кислот является важным индикатором целостности микробного сообщества кишечника. При симбиотических отношениях микроорганизмов индигенной микрофлоры в микробно-тканевом комплексе толстого кишечника соотношение этих метаболитов сохраняет постоянство в рамках небольшого интервала концентраций.

Отношение суммы концентраций пропионовой, масляной, валериановой, капроновой кислот и их изомеров к концентрации уксусной кислоты называется структурным индексом [12]. Структурный индекс позволяет оценить соотношение метаболической активности анаэробной, индигенной микрофлоры кишечника к общей метаболической активности всех микроорганизмов микробно-тканевого комплекса толстого кишечника и охарактеризовать структуру микробного сообщества.

При антибиотико-ассоциированной диарее происходит уменьшение интенсивности обсеменённости, вплоть до полной элиминации, бутират-продуцирующих анаэробных микроорганизмов в толстом кишечнике. Возникающее в этих условиях снижение синтеза масляной кислоты ведёт к дефициту энергообеспечения и дистрофическим изменениям покровного эпителия. Повышается проницаемость кишечного барьера по отношению к антигенам пищевого и микробного происхождения, нарушается всасывание воды и электролитов. Из-за изменения состава нормальной кишечной микрофлоры нарушается деконъюгация желчных кислот (ЖК). Избыток первичных ЖК, являющихся мощными стимуляторами кишечной секреции, ведёт к секреторной диарее [13]. Расстройство защитной функции кишечной микрофлоры под влиянием антибиотиков приводит к снижению колонизационной резистентности [14]. При уменьшении количества анаэробов нормальной ки-

шечной микрофлоры происходит ослабление конкуренции с патогенами за рецепторы на слизистой оболочке кишечника, снижается местный иммунитет – продукция лизоцима, иммуноглобулина *sIgA* [15,16]. В создавшихся условиях начинается прогрессирующее размножение антибиотикорезистентных микроорганизмов, в том числе госпитальных штаммов. Клинически это проявляется симптомокомплексом кишечной инфекции и требует проведения лечебных и противоэпидемических мероприятий. Предиктором подавления индигенной микрофлоры и преобладания в микробиоценозе просветной микрофлоры антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов может стать снижение структурного индекса [17].

Цель исследования

Определение критической величины концентрации масляной кислоты в кале пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), находящихся на зондовом питании, до которой сохраняется нормальная функциональная активность кишечной микрофлоры и микрофлоры ротоглотки.

Материалы и методы

В настоящем исследовании изучены состояния микробиоценозов ротоглотки и кишечника у пациентов, находящихся на зондовом питании путём определения концентрации ЛЖК в слюне и кале. Целостность микробиоценоза оценивалась по долям концентраций уксусной, пропионовой, масляной кислот в общем пуле ЛЖК в слюне и в кале в зависимости от концентрации масляной кислоты в кале.

Изучено состояние микробиоценоза кишечника и ротоглотки у 31 пациента отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с диарейным синдромом, получавших антибиотики и находившихся на искусственной вентиляции лёгких и энтеральном зондовом питании. Бактериологическим методом исследовали интенсивность обсеменённости задней стенки глотки и количество микроорганизмов, изолированных из кала путем посева на жидкие агаризованные среды. Идентификацию родовой, видовой и типовой принадлежности микроорганизмов осуществляли на основании изучения морфологических, тинкториальных, культуральных, ферментативных и антигенных свойств согласно приказу МЗ СССР №535 от 22.04.1985г. Мясопептонный агар с добавлени-

ем 5% эритроцитов барана использовали для выделения всего спектра аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов и определения их количества. На среде MRS (HiMedia, Индия) в анаэробных условиях выращивали *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* определяли по числу колоний, выросших на плотной питательной Бифидум-среде (ФБУН ГНЦ ПБМ Оболенск, Россия). На среде Эндо-ГРМ (ФБУН ГНЦ ПБМ Оболенск, Россия) проводили выделение энтеробактерий. Критерии сравнения с нормой количественной оценки интенсивности обсемененности различными микроорганизмами для кала были приведены из нормативного документа «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника», утвержденного Приказом МЗ РФ № 231 от 09.07.2003 г

Концентрацию летучих жирных кислот (ЛЖК) в слюне и кале определяли методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ) на хроматографе «Кристалл 5000.1» (Россия) с капиллярной колонкой FFPA-неподвижной фазой на пламенно-ионном детекторе. Газ-носитель – азот, скорость потока газа-носителя 60 см/мин, температурный режим изотерма – 155°C, температура испарителя и детектора – 260°C. Идентификация проводилась по временам удержания пиков с количественным определением концентраций ЛЖК путем сравнения площадей пиков, определяемых веществ, с пиком α, α -диметилмасляной кислоты – внутреннего стандарта. Пробоподготовка биосубстратов проводилась путем экстракции ЛЖК 0,1Н водным раствором соляной кислоты, с тщательным перемешиванием субстратов и водного раствора соляной кислоты с дальнейшим центрифугированием в режиме 5 минут на скорости ротора 6000 об./мин. Полученный супернатант кала или слюны, вносили хроматографическим шприцом в количестве 0,1 мкл в испаритель хроматографа и определяли концентрации уксусной, пропионовой, масляной, валериановой, капроновой кислот и их изомеров в биосубстрате. Оценка структуры микробного сообщества проводилась по значениям структурного индекса – отношению суммы концентраций пропионовой, масляной, валериановой, капроновой кислот и их изомеров к концентрации уксусной кислоты в слюне и кале. Оценены доли концентраций уксусной, пропионовой и масляной кислот в их соотношениях в зависимости от концентрации масляной кислоты в кале. Критерии сравнения с нормой долей концентраций ЛЖК

в соотношении С2:С3:С4 и значения структурного индекса для кала были приведены из ФКР «Определение дисбиотических изменений желудочно-кишечного тракта по маркерам содержимого кишечника».

Проводилась статистическая обработка данных при помощи пакета программ Statistica StatSoft v.10. с расчетом величины коэффициента корреляции Спирмена. Оценку силы связи коэффициентов корреляции интерпретировали по шкале Чеддока: 0-0,3 – очень слабая; 0,3-0,5 – слабая; 0,5-0,7 – средняя; 0,7-0,9 высокая; 0,9-1 – очень высокая. Достоверность различий определяли с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты исследования

На основании полученных концентраций ЛЖК в кале и в слюне построены графики изменения структурного индекса и долей концентраций уксусной, пропионовой, масляной кислот в кале и слюне. На графиках указаны значения структурного индекса и долей ЛЖК для конкретных пациентов, и приведены коэффициенты корреляции исследуемых величин и концентрации масляной кислоты в кале.

Зависимость структурного индекса от концентрации масляной кислоты имеет две области (**рисунок 1**).

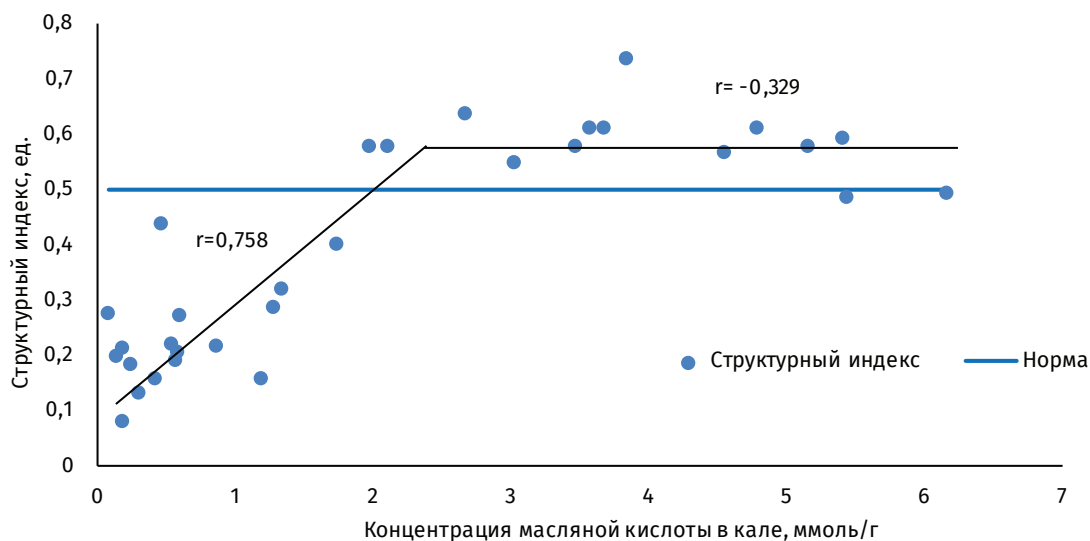
Первая область характеризуется линейным ростом структурного индекса от значения 0,08 до 0,56 в диапазоне концентраций масляной кислоты в кале от 0,076 до 2,2 ммоль/г, с коэффициентом корреляции $r=0,758$ и вторая – стабилизацией значений структурного индекса в диапазоне от 0,48 до 0,73 ед. ммоль/г в диапазоне концентраций масляной кислоты в кале от 2,2 ммоль/г и выше с коэффициентом корреляции $r=-0,329$. Значения структурного индекса ниже 0,5 ед. выходят за рамки референсных.

При снижении концентрации масляной кислоты в кале от 2,2 ммоль/г к 0,076 ммоль/г наблюдается рост ($r=-0,8$) доли уксусной кислоты с 67,8 до 93% (**рисунок 2**) и снижение доли пропионовой и масляной кислот от 19 до 6,2% ($r=0,81$) и от 9 до 2% ($r=0,94$) соответственно (**рисунок 3**).

В диапазоне концентраций масляной кислоты более 2,2 ммоль/г значения стабилизируются и не зависят ($r=0,27$ – для доли пропионовой

Рисунок 1. Изменение структурного индекса микрофлоры кала в зависимости от концентрации масляной кислоты в кале.

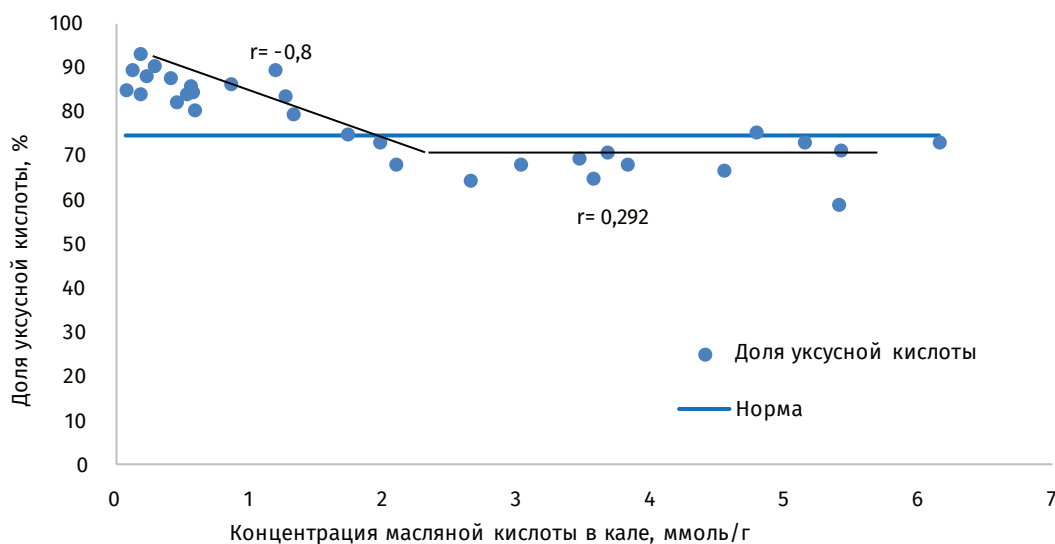
Figure 1. Structural index of gut microbiota depends on fecal butyric acid concentration



Примечание: значения структурного индекса ниже 0,5 ед. находятся за границами референсных значений.
Structural index < 0.5 is below the reference value

Рисунок 2. Изменение доли концентрации уксусной кислоты в соотношении уксусная – пропионовая – масляная кислоты в зависимости от концентрации масляной кислоты в кале

Figure 2. Proportion of acetic acid depends on the fecal concentration of butyric acid



Примечание: значения доли уксусной кислоты выше 74,78 % находятся за границами референсных значений.
Proportion of acetic acid > 74,78% is higher than the reference value

и $r=-0,26$ – для доли масляной кислот) от концентрации масляной кислоты в кале (рисунки 2, 3).

Зависимость концентрации масляной кислоты в слюне от концентрации масляной кислоты в кале так же можно разделить на два диапазона: до 2,2 ммоль/г в кале и более (рисунок 4).

В диапазоне концентраций масляной кислоты в кале от 0 до 2,2 ммоль/г значения концентраций масляной кислоты в слюне не превышают значений 0,1 ммоль/г ($r=0,60$), а в диапазоне более 2,2 ммоль/г концентрации масляной кислоты в слюне изменяются от 0,35 до 0,52 ммоль/г ($r=-0,018$). В указанных ди-

апазонах концентрации масляной кислоты в кале не отмечаются тенденции к снижению или росту концентрации масляной кислоты в слюне.

Исследование зависимости соотношений долей концентраций уксусной, пропионовой, масляной кислот в слюне от концентрации масляной кислоты в кале показало, что изменения долей не имеют тенденций к снижению или росту.

В таблице 1 сравниваются значения частот встречаемости для групп пациентов ОРИТ с концентрацией масляной кислоты ниже 2,2 ммоль/г и более 2,2 ммоль/г.

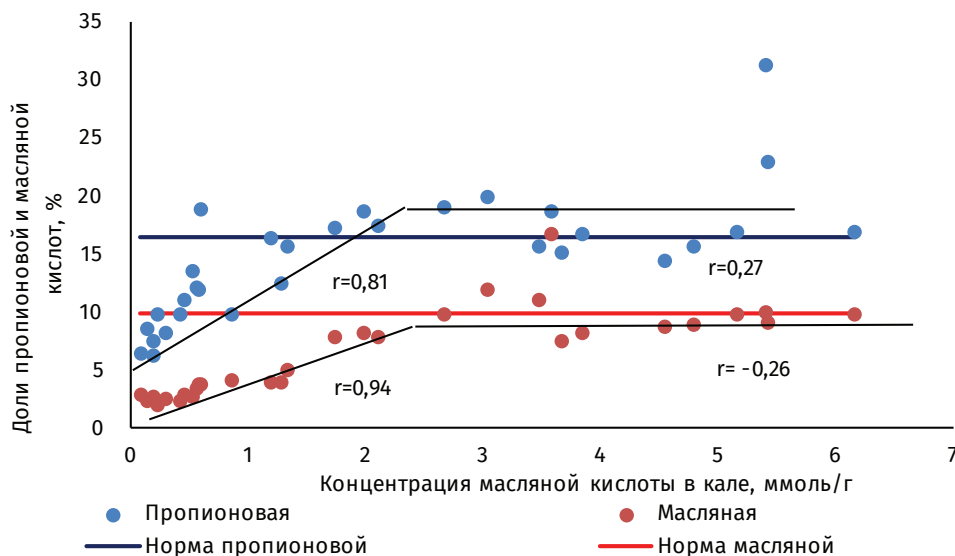


Рисунок 3. Изменение доли концентрации пропионовой и масляной кислот в соотношении уксусная – пропионовая – масляная кислоты в зависимости от концентрации масляной кислоты в кале

Figure 3. Proportion of propionic and butyric acid depends on the fecal concentration of butyric acid

Примечание: значения доли пропионовой кислоты ниже 16,49 % и масляной кислоты ниже 9,96 % находятся за границами референсных значений.

Proportions of propionic and butyric acids lower than 16.49% and 9.96% respectively are below the reference values

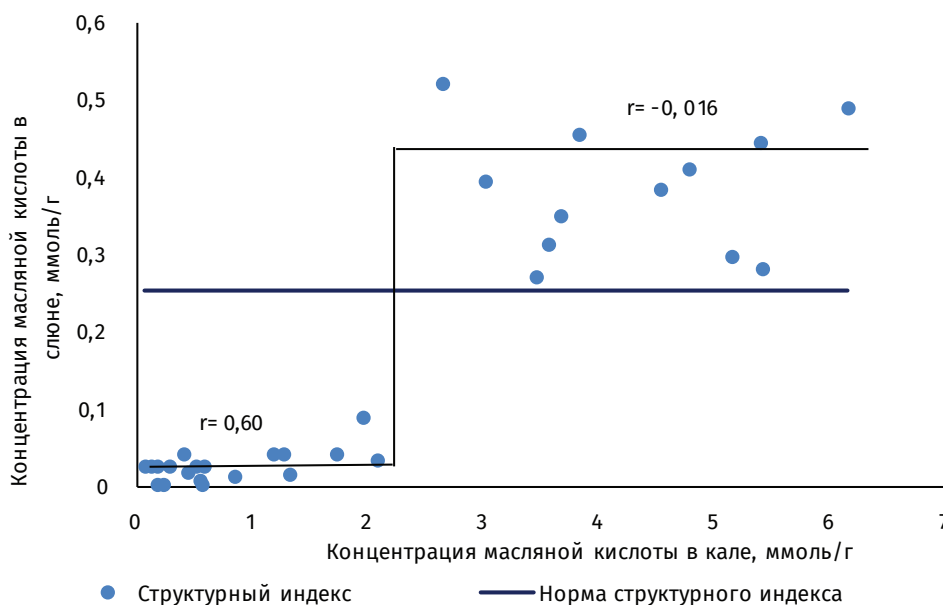


Рисунок 4. Зависимость концентрации масляной кислоты в слюне от концентрации масляной кислоты в кале.

Figure 4. Salivary concentration of butyric acid depends on the corresponding fecal concentration

Примечание: значения структурного индекса ниже 0,254 ед. находятся за границами референсных значений.

Structural index < 0.254 is below the reference value

Показана также интенсивность обсемененности в норме и в исследуемых группах. Отмечается достоверное увеличение частот встречаемости лактозонегативной кишечной палочки и кишечной палочки, продуцирующей гемолизина в группе пациентов с концентрацией масляной кислоты менее 2,2 ммоль/г относительно группы пациентов с концентрацией масляной кислоты в кале более 2,2 ммоль/г. Интенсивность обсемененности кала пациентов обеих групп отличается от нормы сниженными значениями интенсивности обсемененности бифи-

добактериями, лактобациллами и нормальной кишечной палочкой. Также отмечается увеличение интенсивности обсемененности энтерококками, протеем, клебсиеллой, энтеробактериями, псевдомонадами, грибами рода кандиды и стафилококками.

Обсуждение результатов

Изменение структуры метаболической активности микрофлоры кишечника, которая наблюдалась в изучаемой группе пациентов, характеризуется резким ростом доли уксусной

Таблица 1. Результаты бактериологического анализа кала пациентов ОРИТ в диапазонах концентраций масляной кислоты в кале менее 2,2 ммоль/г и более 2,2 ммоль/г

Микроорганизмы	Значения интенсивности обсемененности lg КОЕ/г для нормы	C4 < 2,2 ммоль/г		C4 > 2,2 ммоль/г		Достигнутый уровень значимости различий
		Частота встречаемости, %	Интенсивность обсемененности lg КОЕ/г	Частота встречаемости, %	Интенсивность обсемененности lg КОЕ/г	
<i>Bifidobacterium spp.</i>	≥ 8	94,7	7 (7-9)	91,7	9 (7-9)	0,822
<i>Lactobacillus spp.</i>	≥ 6	94,7	5(3,5-5)	91,7	5 (5-7)	0,822
<i>E.coli</i>	≥ 8 и ≤ 8,5	89,47	4,3 (2 - 7,3)	75	6,4 (2-7,6)	0,259
<i>E.coli lac-</i>	10% от общего количества эширихий	15,8	7,5 (7,4 - 7,6)	-	-	p<0,01
<i>E. coli hem+</i>	отсутствует	15,8	6,3 (6,2 - 6,7)	-	-	p<0,01
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 4	78,9	7 (4-7,5)	91,7	4 (4-7,1)	0,33
<i>Proteus spp.</i>	≤ 4	10,5	7,2 (6,9-7,6)	16,7	7,2 (6,9 - 7,6)	0,239
<i>Klebsiella spp.</i>	≤ 4	31,6	8 (7,7 - 8)	41,7	7,5 (7,3 - 7,9)	0,239
<i>Enterobacter spp.</i>	≤ 4	15,8	7 (6,7 - 7,7)	8,3	7,8 (7,8 - 7,8)	0,129
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 4	15,8	6 (5,5 - 6,7)	33,3	6,2 (5,7 - 6,7)	0,012
<i>Candida spp.</i>	≤ 4	68,4	5,9 (4,5 - 6,7)	50	5,3 (4,9 - 6,1)	0,09
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 4	15,8	4,3 (4,2 - 4,4)	33,3	5,3 (4,8 - 5,7)	0,012

Table 1. Biological properties of bifidobacteria

Microorganisms	Reference values of lg CFU/g	C4 < 2,2 mmol/g		C4 > 2,2 mmol/g		P value
		Frequency, %	lg CFU/g	Frequency, %	lg CFU/g	
<i>Bifidobacterium spp.</i>	≥ 8	94.7	7 (7-9)	91.7	9 (7-9)	0.822
<i>Lactobacillus spp.</i>	≥ 6	94.7	5 (3.5-5)	91.7	5 (5-7)	0.822
<i>E.coli</i>	≥ 8 и ≤ 8.5	89.47	4.3 (2 - 7.3)	75	6.4 (2-7.6)	0.259
<i>E.coli lac⁻</i>	10% from total number of <i>E.coli</i>	15.8	7.5 (7.4 - 7.6)	-	-	< 0.01
<i>E. coli hem⁺</i>	-	15.8	6.3 (6.2 - 6.7)	-	-	< 0.01
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 4	78.9	7 (4-7.5)	91.7	4 (4-7.1)	0.33
<i>Proteus spp.</i>	≤ 4	10.5	7.2 (6.9-7.6)	16.7	7.2 (6.9 - 7.6)	0.239
<i>Klebsiella spp.</i>	≤ 4	31.6	8 (7.7 - 8)	41.7	7.5 (7.3 - 7.9)	0.239
<i>Enterobacter spp.</i>	≤ 4	15.8	7 (6.7 - 7.7)	8.3	7.8 (7.8 - 7.8)	0.129
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 4	15.8	6 (5.5 - 6.7)	33.3	6.2 (5.7 - 6.7)	0.012
<i>Candida spp.</i>	≤ 4	68.4	5.9 (4.5 - 6.7)	50	5.3 (4.9 - 6.1)	0.09
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 4	15.8	4.3 (4.2 - 4.4)	33.3	5.3 (4.8 - 5.7)	0.012

кислоты и снижением доли масляной и пропионовой в кале относительно показателей для здоровых людей, указывает на нарушение функциональной активности микробного сообщества, снижение защитной функции и колонизационной резистентности. Во многих работах отмечается важная роль масляной кислоты в поддержании защитной функции микробиоценоза толстого кишечника через механизм колонизационной резистентности индигенной, анаэроб-

ной нормальной микрофлоры. Отмечаемую тенденцию снижения продукции летучих жирных кислот анаэробной микрофлорой при снижении концентрации масляной кислоты в кале ниже 2,2 ммоль/г можно считать важным метаболическим предиктором разрушения метаболических связей между представителями индигенной микрофлоры и перестройкой микробного пищеварения по пути аэробного сбраживания. Изменения в метаболизме сопровождаются

увеличением частот встречаемости лактозонегативной кишечной палочки и кишечной палочки, продуцирующей гемолизина. Частоты встречаемости других микроорганизмов достоверно не изменяются. Таким образом, исследование кала бактериологическим методом не дает возможности определить предикторы нарушения функциональной активности, что снижает в данном конкретном случае его диагностическую и прогностическую ценность.

Установлено нелинейное снижение концентрации масляной кислоты в слюне при снижении её концентрации и нарушении баланса ЛЖК в кале. При этом не выявлен дисбаланс соотношений уксусной, пропионовой, масляной кислот, что свидетельствует о сохранении структуры микробного сообщества ротоглотки.

Заключение

1. Исследование состояния метаболизма микробиоценозов ротоглотки и кишечника у пациентов ОРИТ, получающих антибиотики и находящихся на зондовом питании, методом ГЖХ слюны и кала для определения в них концентраций ЛЖК имеет важное диагностическое значение.

2. Концентрацию масляной кислоты в кишечнике ниже 2,2 ммоль/г можно считать пороговым значением нормальной функциональ-

ной активности кишечной микрофлоры у пациентов ОРИТ, находящихся на ИВЛ и зондовом питании.

3. Для пациентов ОРИТ, получающих антибиотикотерапию, с целью поддержания концентрации масляной кислоты на уровне выше 2,2 ммоль/г необходимо вводить в энтеральное питание колонопротекторы, содержащие защищённые формы бутирата кальция, поддерживающие концентрацию масляной кислоты на достаточном уровне в течение значительного интервала времени.

4. Культуральное исследование кала не имеет высокого диагностического значения для характеристики функциональной активности микробного сообщества кишечника в связи с низкой чувствительностью метода.

Исследование не имеет конфликта интересов.

Исследование имеет ограничение по числу испытуемых.

Авторы выражают признательность за активное участие в исследовании сотрудников ФГАУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ, г. Москва (директор академик РАН Потапов А.А.): эпидемиолога д.м.н. Ершовой О.Н. и сотрудников отделения нейрореанимации.●

Литература / References:

1. Aleshkin VA, Afanasev SS, Karaulov AV, Voropaeva EA, Afanasev MS, Aleshkin AV et al. Microbiocenoses and health of the person: the monograph / under a general edition of Alyoshkin VA, Afanasyeva SS, Karaulov AV. Moscow: Dynasty, 2015. 510 p. Russian (Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Караулов А.В., Воропаева Е.А., Афанасьев М.С., Алешкин А.В. с соавт. Микробиоценозы и здоровье человека: монография / под общ. ред. Алешкина В.А., Афанасьева С.С., Караулова А.В. Москва: Династия, 2015. 547 с.)
2. Holmes E, Li JV, Athanasiou T, Ashrafiyan H, Nicholson JK. Understanding the role of gut microbiome-host metabolic signal disruption in health and disease. *Trends Microbiol.* 2011; 19 (7): 349-359.
3. Peris-Bondia F, Latorre A, Artacho A, Moya A, D'Auria G. The active human gut microbiota differs from the total microbiota. *PLoS One.* 2011; 6 (7): e22448.
4. Thornton DJ, Rousseau K, McGuckin MA. Structure and function of the polymeric mucus in airways mucus. *Annu. Rev. Physiol.* 2008; 70: 459-486.
5. Ahremenko YaA, Bochkareva OP, Krasnozhenov EP. Colonization resistance as a universal mechanism of anti-infection defense. *Problems of Modern Science.* 2013; (7-2): 104-115. Russian (Ахременко Я.А. Бочкарева О.П., Красноженов Е.П. Колонизационная резистентность – универсальный механизм противомикробной защиты // Проблемы современной науки. 2013. № 7-2. С.104-115).
6. Hattori M, Taylor TD. The human intestinal microbiome: a new frontier of human biology. *DNA Research.* 2009; 16 (1): 1-12.
7. Shenderov BA. Probiotics and functional foods. In *Food Engineering, Encyclopedia of Life Support Systems (EOLSS)*. Developed under the Auspices of the UNESCO, Eolss Publishers, Oxford, UK. - 33. at: <http://www.eolss.net>.
8. Shenderov BA. Probiotic (symbiotic) bacterial languages. *Anaerobe.* 2011; 17 (6): 490-495.
9. Marri R, Grenner D, Meyes P, Roduehl V. Harper's biochemistry, transl. from English. in 2 volumes. Moscow: Mir, 2009. 800 p. Russian (Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека, пер. с англ., в 2 т. М.: Мир, 2009. 800 с.).
10. Defoirdt T, Boon N, Sorgeloos P, Verstraete W, Bossier P. Short-chain fatty acids and poly-beta-hydroxyalkanoates: (New) Biocontrol agents for a sustainable animal production. *Biotechnol. Advances.* 2009; 27 (6): 680-685.
11. Steinmann J, Halldórsson S, Agerberth B, Gudmundsson GH. Phenylbutyrate induces antimicrobial peptide expression. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009; 53 (12): 5127-5133.
12. Zatevalov AM, Kiseleva IA, Kopanov YuA, Aleshkin AV, Afanasev SS, Selkova EP. Influence of bacteriophages on colon microbiota. International Conference "Bacteriophages: theory and practice for clinical medicine, veterinary medicine, and food industry".

Ulyanovsk: UGSKHA n.a. P. A. Stolypin. 2013; 2: 9-14. Russian (Затевалов, А.М. Киселева И.А., Копанев Ю.А., Алешкин А.В., Афанасьев С.С., Селькова Е.П. Влияние бактериофагов на микрофлору толстой кишки // Материалы 1 международной научно-практической конференции «Бактериофаги: теоретические и практические аспекты применения в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности». Ульяновск: УГСХА им. П.А. Столыпина. 2013. Т.2. С.9-14).

13. Golovenko OV, Halif IL, Golovenko AO. The role of butyric acid in treatment of organic and functional colon diseases. *Clinical Perspectives in Gastroenterology and Hepatology*. 2011; (3): 27-36. Russian (Головенко О.В, Халиф И.Л., Головенко А.О. Роль масляной кислоты в лечении органических и функциональных заболеваний толстой кишки (обзор литературы) // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2011. №3. С. 27-36.

14. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*. 2009; 136 (1): 65-80.

15. Ng SC, Hart AL, Kamm MA, Stagg AJ, Knight SC. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15 (2): 300-310.

16. Ruemmele FM, Bier D, Marteau P, Rechkemmer G, Bourdet-Sicard R, Walker WA et al. Clinical evidence for immunomodulatory effects of probiotic bacteria. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009; 48 (2): 126-141.

17. Alyoshkin VA, Sel'kova EP, Zatevalov AM, Mironov AYu, Volcheckij AL, Gudova NV. Determination of gastrointestinal dysbiosis using faecal markers. *Federal Clinical Recommendations*. N.Novgorod: «Remedium Privolzh'e», 2016. – 40 p. Russian. (Алешкин В.А., Селькова Е.П., Затевалов А.М., Миронов А.Ю., Волчекский А.Л., Гудова Н.В. Определение дисбиотических изменений желудочно-кишечного тракта по маркерам содержимого кишечника. Федеральные клинические рекомендации. – Н.Новгород: Изд-во «Ремедиум Приволжье», 2016. – 40 с.)

Сведения об авторах

Затевалов Александр Михайлович, кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории диагностики и профилактики инфекционных заболеваний ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, г. Москва, Россия.
Вклад в статью: выполнение экспериментов, написание статьи.

Алешкин Владимир Андрианович, директор, доктор биологических наук, профессор, ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, г. Москва, Россия.
Вклад в статью: разработка дизайна эксперимента.

Селькова Евгения Петровна, доктор медицинских наук, заместитель директора по клинико-эпидемиологической работе ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, г. Москва, Россия.
Вклад в статью: разработка дизайна эксперимента.

Гренкова Татьяна Аркадьевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории диагностики и профилактики инфекционных заболеваний ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, г. Москва, Россия.
Вклад в статью: выполнение экспериментов, написание статьи.

Authors

Dr. Alexandr M. Zatevalov, PhD, Leading Researcher, Laboratory for Diagnostics and Prevention of Infectious Diseases, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation
Contribution: performed the chemical and microbiology experiments; wrote the manuscript.

Prof. Vladimir A. Aleshkin, PhD, Director of G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation
Contribution: conceived and designed the study.

Dr. Evgeniya P. Selkova, MD, PhD, Deputy Director on Clinical Epidemiology, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation
Contribution: conceived and designed the study.

Dr. Tatiana A. Grenkova, MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory for Diagnostics and Prevention of Infectious Diseases, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation
Contribution: performed the microbiology experiments and wrote the manuscript.

Корреспонденцию адресовать:

Затевалов Александр Михайлович,
125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10,
ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии
и микробиологии им. Г. Н. Габричевского»
Роспотребнадзора,
E-mail: 4520896@mail.ru

Corresponding author:

Dr. Alexandr M. Zatevalov,
Admirala Makarova Street 10, Moscow, 125212,
Russian Federation
E-mail: 4520896@mail.ru

Acknowledgements: Authors declare no conflict of interest. We sincerely thank the staff of N.N. Burdenko Research Institute for Neurosurgery: Dr. O.N. Ershova, staff of intensive care unit, and Institute Director Dr. A.A. Potapov. There was no funding for this article.

Статья поступила: 02.12.16г.

Принята в печать 18. 01.17г.