

## Микробиота кишечника при критических состояниях (обзор)

Е. А. Черневская, Н. В. Белобородова

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР  
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

## Gut Microbiome in Critical Illness (Review)

Ekaterina A. Chernevskaya, Natalia V. Beloborodova

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,  
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,  
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

Радикальные изменения в составе, разнообразии и метаболической активности микробиоты кишечника пациентов в критическом состоянии с большой вероятностью отрицательно влияют на исход лечения. Дисфункция микробиоты может быть предиктором и, возможно, основной причиной инфекционных осложнений и сепсиса. В клинике используют объективные шкалы оценки тяжести состояния пациента, включающие специфические параметры нарушений органов и систем, однако функция микробиоты не считается специфичной и, поэтому, не оценивается. Технические возможности последнего десятилетия позволили охарактеризовать кишечную микробиоту, что способствовало пониманию происходящих процессов. Авторы провели анализ данных о роли микробиоты кишечника как метаболического «реактора» при критических состояниях, возможных осложнениях, связанных с дисбалансом «вредных» и «полезных» бактерий, а также рассмотрели потенциал целевой терапии, направленной непосредственно на коррекцию микробиоты кишечника. Для поиска статей были использованы базы данных Scopus и Web of Science с 2001 по 2018 год: (Gut Microbiota) AND (Critically ill OR Intensive care unit), взяты ключевые слова для поиска: микробиота кишечника, метаболизм, сепсис, антибиотики, пациенты в критическом состоянии, полиорганная недостаточность. Ряд вопросов в понимании взаимодействия кишечной микробиоты и организма хозяина остается открытым. Необходимо учитывать вмешательство микробного метаболизма при оценке метаболома пациентов с сепсисом. Среди низкомолекулярных соединений, обнаруженных в крови пациентов с сепсисом, особое внимание заслуживают молекулы, которые можно отнести к «общим метаболитам» человека и бактерий, например продукты биодegradации ароматических соединений, содержание которых многократно увеличивается в крови пациентов с сепсисом. Следует учитывать и моделировать в экспериментах изменения внутренней среды человека, которые происходят во время радикальной перестройки микробиома пациентов в критическом состоянии. Такой подход открывает новые перспективы для объективного мониторинга заболеваний, проводя оценку метаболического профиля в определенный момент времени на основе интегральных показателей, отражающих состояние системы микробиом/метаболом, что в будущем обеспечит новые мишени для терапевтического воздействия.

**Ключевые слова:** микробиом кишечника; критические состояния; ароматические микробные метаболиты; метаболом; органная дисфункция; сепсис

Radical changes in the composition, diversity and metabolic activity of gut microbiome in critically ill patients most probably affect adversely the outcome of treatment. Microbiota dysfunction may be a predictor and presumably the main cause of infectious complications and sepsis. Clinicians use objective scales for evaluation of patient condition severity including specific parameters of disorders of organs and systems; however, microbiota function is not considered specific and, hence, not evaluated. Technical capabilities of the recent decade have allowed characterizing the intestinal microbiota and that helped understanding the ongoing processes. The authors have analyzed data about the role of intestinal microbiota as a metabolic 'reactor' during critical states, possible complications related to misbalance of 'harmful' and 'beneficial' bacteria, and examined potential of a targeted therapy aimed directly at correction of intestinal microbiota. Search for papers was carried out using Scopus and Web of Science databases 2001 to 2018 years: (Gut Microbiota) AND (Critically ill OR Intensive care unit), key words taken for the search were: intestinal microbiota, metabolism, sepsis, antibiotics, critically ill patients, multiple organ failure. A number of questions in understanding of the interaction between gut microbiome and host remain open. It is necessary to take into account interference of microbial metabolism while assessing metabolome of patients with sepsis. Among low-molecular compounds found in blood of sepsis patients, special attention should be paid to molecules that can be classified as 'common metabolites' of humans and bacteria, for example, degradation products of aromatic compounds, which many-fold rise in blood of septic patients. It is necessary to take into consideration and experimentally

Адресс для корреспонденции:

Екатерина Черневская  
E-mail: chea05@inbox.ru

Correspondence to:

Ekaterina A. Chernevskaya  
E-mail: chea05@inbox.ru

model changes in the human internal environment, which occur during radical transformation of microbiome in critically ill patients. Such approach brings in new prospects for objective monitoring of diseases by evaluating metabolic profile at a particular moment of time based on integral indices reflecting the status of microbiome/metabolome system, which will supply new targets for therapeutic intervention in future.

**Keywords:** *gut microbiome; critical states; aromatic microbial metabolites; metabolome; organ dysfunction; sepsis*

DOI:10.15360/1813-9779-2018-5-96-119

## Микробиом в норме

Микробиом кишечника — «черный ящик», привлекающий в настоящее время внимание исследователей для «расшифровки» и понимания патогенеза многих заболеваний. Более 70% видов микроорганизмов не поддаются микробиологическому культивированию, то есть не могут быть выделены в чистой культуре на искусственных питательных средах и идентифицированы. Технологический прорыв позволил шагнуть от простого определения микроорганизмов до понимания их функций и взаимодействия внутри организма. Позволяющие проанализировать всю совокупность процессов, происходящих в клетке или целом живом организме — омиксные технологии (геномика, транскриптомика, метагеномное секвенирование, протеомика и метаболомика) полностью трансформировали наши представления о составе и функции «невидимого органа» [1]. Широкое распространение микробиомных исследований стало возможным около 10 лет назад с появлением высокопроизводительных секвенаторов нового поколения (NGS), которые позволяют за короткие сроки массово расшифровывать совокупный геном микробиомов — метагеном. Сегодня для высокопроизводительного секвенирования нуклеотидных последовательностей микроорганизмов используется ген 16S рРНК. Этот ген кодирует одну из РНК, составляющих основу бактериальных рибосом, и присутствует в геномах всех известных микроорганизмов. При этом его структура достаточно консервативна, но вариабельные видоспецифичные участки позволяют идентифицировать микроорганизмы различной систематической принадлежности. Схема исследования достаточно проста, но трудоемка: на первом этапе из образца выделяют ДНК, затем получают так называемую геномную библиотеку, содержащую копии гена 16S рРНК, принадлежащие различным бактериям. Библиотеку «читают» с использованием высокопроизводительных секвенаторов, обеспечивающих получение нескольких тысяч нуклеотидных последовательностей гена 16S рРНК для каждого из образцов. Следующий этап — анализ огромного массива полученных данных с помощью методов биоинформатики. Результаты представляют способом, наиболее подходящим в каждом конкретном случае. Внедрение более современных технологий, в частности нанопоровое секвенирование позволяет быстро выполнять идентификацию

## Microbiome in Health

Gut microbiome is a 'black box' currently attracting attention of researchers for 'decoding' and understanding of pathogenesis of many diseases. Over 70% of species of microorganisms are nonculturable, i.e. cannot be isolated as a pure culture on an artificial nutrient medium and identified. Technological breakthrough has allowed to make a step from simple identification of microorganisms to understanding of their functions and interaction inside body. Allowing analyzing the whole totality of processes occurring in a cell or an intact live organism, omics technologies (genomics, transcriptomics, metagenomic sequencing, proteomics, and metabolomics) have fully changed our concepts about the composition and function of the 'invisible organ' [1]. Widespread distribution of microbiomic studies has become possible about 10 years ago with emergence of high-performance new-generation sequencing (NGS), allowing transcribing in mass the collective genome of microbiomes — metagenome. Nowadays, for a high-performance sequencing of nucleotide sequences of microorganisms the 16S rRNA gene is employed. This genes encodes highly specific RNA of bacterial ribosomes and is present in genomes of all known microorganisms. Besides, its structure is quite conservative, but variable orphan regions allow identifying microorganisms of different species and strains. The study pattern is quite simple, but rather laborious: at the first stage, DNA is isolated from a sample, then a so-called genome library containing copies of gene 16S rRNA belonging to different bacteria is obtained. The library is 'read' using high-performance sequencers providing reception of several thousand nucleotide sequences of gene 16S rRNA for each one of samples. The next stage is analysis of a huge body of received data with the help of bioinformatics techniques. Results are represented in a way most suitable in each particular case. Introduction of latest technologies, in particular, nanopore sequencing, allows fast identification of bacteria in samples and finding markers of resistance to antimicrobial drugs within 5–10 minutes while a sequencer itself weighs less than 100 grams and can fit a pocket. This method is currently undergoing clinical testing [2].

The human microbiome project (HMP) was initiated in 2008 by the US National Institute of Health (NIH) aiming at isolation and characterization of microorganisms in health and disease [3]. The ultimate goal of the project was finding a connection between

бактерий в образцах и находить маркеры резистентности к антимикробным препаратам в течение 5–10 минут, а сам секвенатор весит менее 100 грамм и может поместиться в кармане. В настоящее время идет клиническая апробация данного метода [2].

Проект изучения человеческого микробиома (НМР) был инициирован в 2008 Национальным институтом здравоохранения США (НИН) с целью выделения и характеристики микроорганизмов в норме и патологии [3]. Конечной целью проекта являлось выявление связи человеческого микробиома со здоровьем человека или болезнью. Однако спустя 10 лет мы по-прежнему на пути к решению поставленных задач.

Микробиом человека — совокупность более  $10^{14}$  микроорганизмов (бактерии, вирусы, грибы), которые колонизируют кожу, ротовую полость, легкие, репродуктивную систему и желудочно-кишечный тракт, что в несколько десятков раз превышает количество клеток макроорганизма [4, 5].

Исследуя функцию и разнообразие микробиома у здоровых взрослых было обнаружены таксономические изменения в составе микробного сообщества в разных анатомических участках одного и того же человека, а также существенные изменения в одноименных локусах у разных людей [6]. При этом микробиом кишечника — самый сложный, разнообразный и метаболически активный «орган», оказывающий комплексное воздействие на организм человека. Микробиом уникален для каждого человека наподобие «отпечатка пальцев», позволяющего распознавать более 80% индивидуумов в популяции независимо от среды обитания, образа жизни, питания и приема лекарственных препаратов [7]. В аналогичных патофизиологических условиях, несмотря на вариации состава между индивидуумами функции микробиома сохраняются [8].

В микробиоте человека преобладают 4 из 50 известных типов бактерий (*Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Proteobacteria*) [9], при этом присутствует много уникальных бактериальных генов [10], что приводит к высокой степени функциональной избыточности [11]. Микробиом преимущественно состоит из бактерий, относящихся к двум типам — *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, участвующих в регуляции метаболизма липидов и желчных кислот и поддерживающих гомеостаз энергетического обмена [12]. Профили утилизации поли- и олигосахаридов различны у микроорганизмов, входящих в состав данных типов, что предположительно находит отражение в метаболической структуре синтеза летучих жирных кислот. В попытке упростить модель, описывающую микробиоту, исследователи сосредоточили свое внимание на характеристике соотношения *Bacteroides/ Firmicutes* (B/F). Показано, что в европейской популяции, численное соотношение B/F может изменяться с возрастом [13]. Состав микробиоты кишечника российской

human microbiome and human health or disease. However, 10 years later we are still on the way towards solving the postulated problems.

Human microbiome is a totality of more than  $10^{14}$  microorganisms (bacteria, viruses, fungi), which colonize skin, mouth, lungs, reproductive system, and gastrointestinal tract, and which several dozen times exceeds the quantity of cells of a macroorganism [4, 5].

Study of the function and diversity of microbiome in healthy adults discovered taxonomical changes in the composition of microbial community in different anatomic areas of one and the same person as well as significant changes in loci of the same name in different people [6]. In addition to the above, intestinal microbiome is the most complex, versatile and metabolically active 'organ' rendering a comprehensive impact on human body. Microbiome is unique for each and every person like a 'fingerprint' allowing identifying more than 80% of individuals in a population regardless of habitat, lifestyle, nutrition, or use of medicinal drugs [7]. In similar pathophysiological conditions, in spite of composition variations between individuals, microbiome functions are retained [8].

In human microbiota, 4 of 50 known types of bacteria are predominant (*Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, and *Proteobacteria*) [9]; at the same time, many unique bacterial genes are present [10], resulting in a high functional redundancy [11]. Microbiome consists mostly of bacteria belonging to two types — *Bacteroidetes* and *Firmicutes*, which are involved in the regulation of lipid and bile acid metabolism and maintaining energy exchange homeostasis [12]. The profiles of utilization of poly- and oligosaccharides differ in microorganisms belonging to those types, which is presumably reflected in the metabolic structure of volatile fatty acid synthesis. Attempting to simplify the model describing microbiota, researchers focused their attention to characterization of *Bacteroides/Firmicutes* (B/F) correlation. It has been shown that in the European population, the numeric correlation B/F may change with age [13]. The composition of gut microbiome of Russian population differs from European and Asian, a predominant quantity of *Firmicutes* bacterial has been noted [14]. It is difficult to divide these groups clearly into human 'beneficial' and 'harmful' microorganisms, but, traditionally, representatives of normal human microbiota including bacteria species *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Lactobacillus* are considered 'beneficial' while *Bacillus* spp., *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium* spp. etc. are considered 'harmful'/opportunistic pathogenic; a tabulated summary is given in table 1.

Equilibrium (stability and diversity) of microbiota in normal physiological conditions is maintained by symbiotic interrelations of hundreds of species of bacteria with macroorganism cells, which plays an essential role in supporting human ecosystem. Since the first hours of baby's life, bacteria interact with epithe-



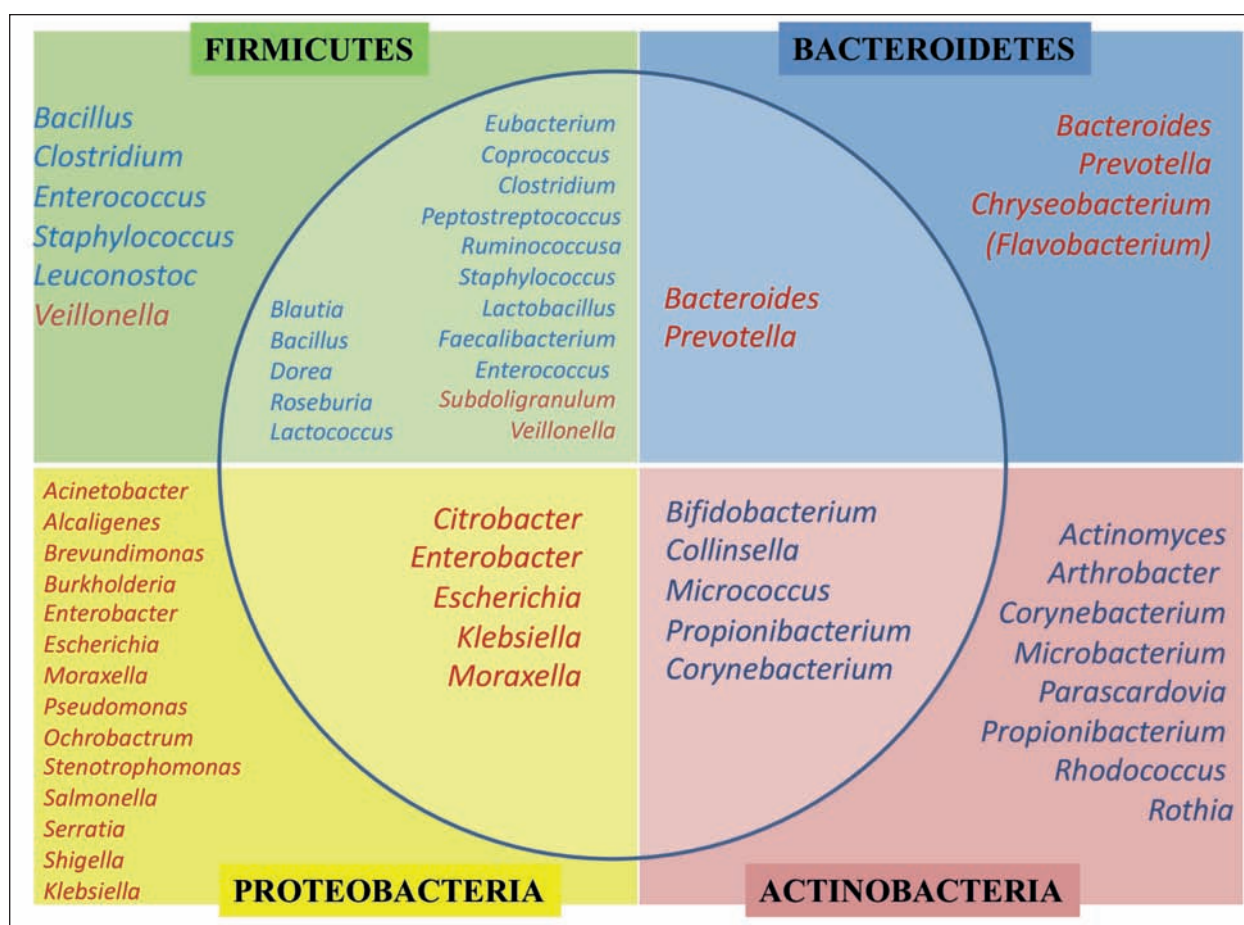


Рис. 1. Четыре типа микроорганизмов, преобладающих в микробиоте человека.

Fig. 1. Four dominant types of bacteria in human microbiota.

Note. The main representatives of the normal microbiota are shown inside the circle, opportunistic pathogenic microorganisms are shown on the periphery.

Примечание. В центре — основные представители нормальной микробиоты, на периферии — условно-патогенные.

популяции отличается от европейской и азиатской, отмечено преобладающее количество бактерий типа *Firmicutes* [14]. Трудно четко разделить эти группы на «полезные» и «вредные» для человека микроорганизмы, но традиционно принято считать «полезными» представителей нормальной микробиоты человека, включающие бактерии рода *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Lactobacillus* и «вредные»/условно-патогенные микроорганизмы — *Bacillus* spp., *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium* spp. и др., сводная информация приведена на рис. 1.

Эквилибриум (стабильность и разнообразие) микробиоты в нормальных физиологических условиях поддерживается симбиотическими взаимоотношениями сотен видов бактерий с клетками макроорганизма, что играет ключевую роль в обеспечении экосистемы человека. С первых часов жизни ребенка бактерии взаимодействуют с эпителиальными и иммунными структурами кишечника, активируя иммунную систему макроорганизма [15, 16].

Ряд доклинических работ показывает защитную функцию микробиома в отношении условно-

патогенных микроорганизмов, способствуя развитию лиал и иммунных структур кишечника, активируя макроорганизма иммунную систему [15, 16].

Анализ преclinical исследований показывает защитную функцию микробиома в отношении условно-патогенных бактерий на протяжении всей жизни. В исследовании на 500 здоровых добровольцах различия в метаболических путях микробиома-цитокинов привели к дифференцированному запуску иммунного ответа на конкретные типы микроорганизмов, такие как *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, и *Candida albicans* [17]. Предполагается, что это провоспалительный иммунитет, который может быть необходимым компонентом для установления и поддержания гомеостаза между человеком и его микробиотой [18].

Комменсалы (микроорганизмы, живущие в тесной взаимосвязи с организмом без причинения вреда) обычно полезны для хозяина. Они регулируют врожденный и адаптивный иммунный ответ, влияют на порог активации патогенных стимулов в основном благодаря небольшим молекулам, опосредующим взаимодействие хозяина и микроорганизма [19]. Благодаря этому они предотвращают колонизацию патогенными видами. Короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA), которые в литературе

патогенных микроорганизмов на протяжении всей жизни. Так, в исследовании у 500 здоровых добровольцев различия в метаболических микробиом-цитокин — ассоциированных путях приводили к дифференцированному запуску иммунного ответа на определенные виды микроорганизмов, такие как *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* и *Candida albicans* [17]. Предположительно, именно провоспалительный иммунитет может быть необходимым компонентом установления и поддержания состояния гомеостаза между организмом человека и его микробиотой [18].

Комменсальные микроорганизмы (живущие в тесной взаимосвязи с организмом, не причиняя им при этом вреда), как правило, приносят пользу хозяину. Они регулируют врожденные и адаптивные иммунные ответы, влияют на порог активации патогенных стимулов в большей степени за счет малых молекул, которые опосредуют взаимодействие хозяин-микробиом [19]. Тем самым они предотвращают колонизацию патогенными видами. Короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA), которые в отечественной литературе чаще называют летучие жирные кислоты (ЛЖК), являются классическим примером того, как молекулы бактериального происхождения, способствуют иммунному гомеостазу кишечника [20]. ЛЖК служат источником энергии для эпителиальных клеток кишечника, модулируют продукцию цитокинов, индуцируют увеличение регуляторных Т-клеток. Ряд других метаболитов также оказывает влияние на функционирование организма, например ароматическая аминокислота триптофан, поступающая с пищей. Триптофан метаболизируется бактериями кишечника, в результате чего образуются различные производные, в том числе индолпропионовая кислота, которая легко абсорбируется через кишечный эпителий и поступает в кровоток. При этом биологическая активность индолпропионовой кислоты, как и многих других малых молекул микробного происхождения, интенсивно изучается [21].

Гены «полезных» резидентных микроорганизмов включены в генофонд хозяина [22], однако, при определенных условиях обычно безвредные бактерии преодолевают защиту хозяина, проникают через анатомические барьеры, покидают характерные локусы и становятся патогенными, так как приводят к тяжелой инфекции и сепсису [23]. Обобщая многочисленные данные литературы, исследователи приходят к пониманию важности колонизационной резистентности и метаболической активности микробиоты кишечника для оптимального физиологического состояния организма, называя это явление интеграцией метаболизма человека и его микробиома [24].

#### **Микробиом при критических состояниях.**

Традиционно в реанимационных отделениях идет серьезная борьба с микробами, используются самые мощные антисептики, многокомпонентные

are more frequently referred to as volatile fatty acids (VFA), are a classic example of how molecules of bacterial origin assist immune homeostasis of bowels [20]. VFA are a source of energy for epithelial cells of bowels, they modulate production of cytokines, induce increase of regulatory T-cells. A number of other metabolites also render influence on body functioning, for instance, aromatic amino acid tryptophan entering with food. Tryptophan is metabolized by intestinal bacteria to produce various derivatives including indole propionic acid that is easily absorbed through intestinal epithelium and enters blood flow. The biological activity of indole propionic acid, same as of many other small molecules of microbial origin, is intensively studied [21].

Genes of 'beneficial' resident microorganisms are included in the host's gene pool [22]; however, in certain circumstances, usually harmless bacteria overcome host's defense, penetrate through anatomic barriers, leave characteristic loci, and become pathogenic because they lead to severe infection and sepsis [23]. Generalizing numerous literature data, researchers began to realize the importance of colonization resistance and metabolic activity of gut microbiome for optimal physiological state of the body, referring to this phenomenon as integration of human metabolism and his microbiome [24].

**Microbiome during Critical Conditions.** Traditionally, ICU carry out a serious struggle against microbes using the most potent antiseptics, multi-component antibacterial therapies targeted against resistant hospital strains. There is no end to this confrontation and this fight cannot be won without in-depth understanding of microbiome disturbance mechanisms in ICU patients.

Radical changes in the qualitative and quantitative composition of microorganisms in critically ill patients are caused, first of all, by hypoxia, hypercapnia, use of drugs suppressing gastric secretion, vasoactive agents, sedation and analgesia compromising GIT motion, deficit of nutrients in bowels due to parenteral and enteral feeding having a composition that is insufficient for microbiota, for example, indigestible carbohydrates, and, of course, use of antibiotics [25]. Microbiota struggles intensively for survival in natural biocenoses, first of all, in bowel, but during critical conditions of the macroorganism, the activity of this 'metabolic reactor' in the patient's body is aimed at survival of microbiota — at the expense of the host [24]. It has been shown that in critically ill patients disturbed microbiota composition in a proximal bowel is a predictor of nosocomial infections, in which etiology of the same microorganisms prevails, wherein a therapeutic intervention targeting the bowel might reduce incidence of infectious complications and mortality [26].

In adverse situations, microbial biofilms of symbiotic species are the first to be destroyed, for instance, bifid, lactic bacteria stop their activity or disappear completely (dysbiosis), while others, for example, En-

схемы антибактериальной терапии, направленные против резистентных госпитальных штаммов. Этому противостоянию не видно конца, и нельзя выйти победителем в этой борьбе без глубинного понимания механизмов нарушения микробиома у пациентов реанимационных отделений.

Радикальные изменения качественного и количественного состава микроорганизмов у пациентов в критическом состоянии, обусловлены прежде всего гипоксией, гиперкапнией, использованием препаратов, угнетающих секрецию желудка, вазоактивных агентов, седацией и анальгезией, нарушающих моторику ЖКТ, недостатком нутриентов в кишечнике, вследствие парентерального и энтерального питания с недостаточным для микробиоты составом, например неперевариваемыми углеводами, и, конечно, применением антибиотиков [25]. Микробиота активно борется за выживание в естественных биоценозах, прежде всего — в кишечнике, но при критических состояниях макроорганизма деятельность этого «метаболического реактора» в организме больного направлена на выживаемость микробиоты — за счет хозяина [24]. Показано, что у пациентов в критическом состоянии нарушение состава микробиоты в проксимальных отделах кишечника служит предиктором нозокомиальных инфекций, в этиологии которых преобладают те же микроорганизмы, при этом терапевтическое воздействие на кишечник, способно снизить частоту инфекционных осложнений и летальность [26].

При неблагоприятных условиях прежде всего разрушаются микробные биопленки симбиотических видов, например бифидо-, лактобактерии прекращают свою жизнедеятельность или исчезают совсем (дисбиоз), а другие, например, энтеробактерии, стафилококки — вместо естественных биотопов формируют биопленки в верхних отделах пищеварительного тракта (синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке), что проявляется несостоятельностью кишечного барьера и интоксикацией. Покинув биопленки, выжившие бактерии в планктонной форме циркулируют в крови «в поиске» более благоприятных условий, что регистрируется как «бактериемия». Устойчивые к факторам защиты (в том числе — к антибиотикам) бактерии «оседают» на микротромбах, в экссудате, поврежденном эпителии/эндотелии, формируя гнойно-воспалительные очаги во внутренней среде организма человека («септикопиемия») [24].

Современные методы позволяют оценить микробное сообщество в целом, включая некультивируемые виды микроорганизмов, однако крайне ограниченное число работ посвящено изучению микробиома кишечника при критических состояниях [27, 28]. Единичные исследования характеризуют динамические изменения кишечной микробиоты при продолжительном пребывании в ОРИТ, когда микроорганизмы оказываются в условиях беспрецедентной экологической катастрофы,

terobacteriaceae, Staphylococci — instead of natural biotopes, form biofilms in upper alimentary tract (small bowel bacterial overgrowth syndrome), which manifests in intestinal barrier failure and intoxication. Having left biofilms, survived planktonic bacteria circulate in blood 'in search for' more favorable conditions, which is recorded as 'bacteriemia'. Resistant to defense factors (including antibiotics), bacteria 'settle' on microthrombi, in exudate, damaged epithelium/endothelium forming pyoinflammatory foci in the internal environment of a human body ('septicopyemia') [24].

Modern methods allow assessing microbial community in general including nonculturable species of microorganisms; nevertheless, very few papers are dedicated to investigation of intestinal microbiome during critical conditions [27, 28]. Sporadic investigations characterize dynamic changes of gut microbiome during prolonged stay in ICU, when microorganisms find themselves in a situation of an unprecedented ecological catastrophe surviving in hard competition for limited resources in a hostile microenvironment. A 'microbial replica' of intestinal microbiome of 14 ICU patients featured significant disturbance of microbial community, low biodiversity, and multi-drug resistance of pathogens, supporting the hypothesis about intestinal microbiome being a 'damaged organ' in critically ill patients. In fact, the main cellular mass of bacteria (normal microbiota) becomes destroyed and 'pathobiota' or a 'time bomb', a source of persistent threat of pathogens spread, occupies the dominant position [29]. For example, loss of commensal bacteria, mostly, anaerobic, might induce overgrowth of *Enterococcus* [30], which, according to the authors, correlates with organ failure, length of stay in ICU, and mortality [28].

Ojima et al. (2016) suggested using the Bacteroidetes/Firmicutes (B/F) correlation coefficient during dynamic observation of 12 ICU patients. It has been shown that changed B/F correlation is related to adverse outcome in critically ill patients, differences being statistically significant ( $P=0.022$ ). In the deceased patients, extreme values of B/F coefficient were noted: prevalence of *Bacteroidetes* and B/F coefficient exceeding 10 was observed in 4 deceased patients out of 6, while it being less than 0.1 in one patient only. In all survived patients, B/F correlation remained within the range of more than 0.1 and less than 10 [31]. Still, the authors agree that the study has a number of limitations — small size of sample insufficient to establish reasons for microbiota composition changes, and, most importantly, — analysis at the level of types of bacteria including different species that have significantly different metabolic direction.

A full-scale multi-center dynamic study of a microbiome harvested from three loci — bowels, skin, and mouth in 115 ICU patients (1<sup>st</sup> endpoint — admission to ICU, 2<sup>nd</sup> endpoint — discharge), has proved that critical condition leads to considerable and fast dysbiosis. 'Critical state microbiome' was character-



выживая в острой конкуренции за ограниченные ресурсы во враждебном микроокружении. Так, «микробный отпечаток» микробиома кишечника 14 пациентов ОРИТ характеризовался значительным нарушением микробного сообщества, низким уровнем биоразнообразия и мультирезистентностью патогенов, подтверждая гипотезу о микробиоме кишечника как «поврежденном органе» у пациентов при критическом состоянии. Фактически, основная клеточная масса бактерий (нормальная микробиота) оказывается разрушенной, а доминирующее положение занимает «патобиота» или «бомба замедленного действия», источник постоянной угрозы распространения патогенов [29]. Так, например, потеря комменсальных бактерий, преимущественно анаэробов, может индуцировать чрезмерный рост *Enterococcus* [30], что по данным авторов, коррелирует с органной недостаточностью, продолжительностью пребывания в ОРИТ и летальным исходом [28].

Исследователи Ojima et al. (2016) предложили использовать коэффициент отношения типов бактерий *Bacteroidetes/Firmicutes* (В/Ф) при динамическом наблюдении у 12 пациентов в ОРИТ. Показано, что изменение соотношения В/Ф связано с неблагоприятным исходом у пациентов при критическом состоянии, различия статистически значимы ( $p=0,022$ ). Так, у умерших пациентов наблюдались экстремальные значения коэффициента В/Ф: преобладание типа *Bacteroidetes* и значения В/Ф более 10 — отмечено у 4 из 6 умерших, в то время как менее 0,1 — только у одного пациента. У всех выживших пациентов отношение В/Ф оставалось в границах более 0,1 и менее 10 [31]. Однако авторы согласны с тем, что исследование имеет ряд ограничений — малый размер выборки, недостаточный для того, чтобы выявить причины изменений в составе микробиоты, а главное — анализ на уровне типов бактерий, куда включены виды, существенно различающиеся метаболической направленностью.

Обширное мультицентровое исследование микробиома трех локусов — кишечника, кожи и ротовой полости у 115 пациентов ОРИТ в динамике (1-я точка — поступление в ОРИТ, 2-я точка — выписка) позволило доказать, что критическое состояние приводит к значительному и быстрому дисбиозу. «Микробиом критического состояния» характеризовался дисбалансом нормальных («способствующих здоровью») и условно-патогенных бактерий, что в свою очередь делает пациентов восприимчивыми к нозокомиальным инфекциям, сепсису и органной недостаточности [32].

Результаты расшифровки состава микробиома доказывают его важность как диагностического и прогностического маркера в ОРИТ, и являются основой для разработки перспективной терапии, улучшающей результаты лечения пациентов при критических состояниях. Важно отметить, что ряд

изменений вызван дисбалансом нормальных («promoting health») и оппортунистических патогенных бактерий, которые, в свою очередь, делают пациентов восприимчивыми к нозокомиальным инфекциям, сепсису, и органной недостаточности [32].

Результаты исследования микробиома подтвердили его важность как диагностического и прогностического маркера в ОРИТ, а также служат основой для разработки перспективной терапии для улучшения исхода лечения критически больных пациентов. Важно отметить, что некоторые исследования сосредоточены на поверхностной оценке типов микроорганизмов и их корреляции, упуская тот факт, что тип микроорганизма сочетает в себе как «beneficial» и «harmful» виды микроорганизмов, не позволяя оценивать их метаболическую активность. В наших исследованиях динамическая оценка микробиома в ОРИТ показала выраженные нарушения биоразнообразия микробиома, что также проявляется в изменении уровня ароматических микробных метаболитов (АММ) в сыворотке и содержимом кишечника [33].

**Микробиота's Metabolic Activity: from Structure to Function.** Накопление знаний о составе микробиоты является очень важным, но недостаточным для понимания ее функции в организме. В критическом состоянии, выраженные нарушения происходят не только в изменении видового разнообразия, но и в метаболизме микробиоты, что, в определенных ситуациях, может привести к необратимым нарушениям гомеостаза и смерти макроорганизма.

Огромное количество исследований подтвердило биологическую роль короткоцепочечных метаболитов анаэробов — SCFA — в регуляции иммунного ответа. SCFA действуют локально, в основном в кишечнике, поскольку эти метаболиты производятся анаэробными бактериями, колонизирующими слизистую оболочку кишечника, и потребляются эпителиальными клетками в различных нишах (например, энтероцитами в кишечнике), почти никогда не попадая в кровь [34]. Основные короткоцепочечные жирные кислоты (бутират, пропионат, ацетат) способствуют пролиферации и дифференциации эпителиальных клеток в кишечнике, усиливают кровоснабжение стенок кишечника, улучшают моторику ЖКТ [35]. Кроме того, бутират обладает противовоспалительным эффектом за счет ингибирования NF-κB [36] и увеличивает митохондриальную активность [37]. Сумма этих трех жирных кислот была значительно ниже в фекалиях пациентов с СIRS, pH кишечника был значительно ближе к щелочному. Снижение уровня бутирата, пропионата и ацетата ассоциировано с достоверно меньшим количеством анаэробных бактерий, особенно *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, и более высоким содержанием *Staphylococcus* и *Pseudomonas* у пациентов с СIRS по сравнению со здоровыми добровольцами [38]. Было показано, что микробные сообщества тонкого кишечника зависят от способности быстрого приема и биотрансформации относительно простых углеводов в условиях быстрой адаптации и доступности питательных веществ. Кишечная микробиота характеризуется узкой специализацией на эффективной деградации сложных углеводов: лактат, производимый *Streptococcus* spp., может использоваться как источник энергии для *Veillonella* spp., конечными продуктами SCFA [39]. Идентификация конкретных метаболитов микробиоты

работ сосредоточен на грубой механистической оценке типов микроорганизмов и их соотношения, упуская тот факт, что тип объединяет как «полезные», так и «вредные» виды микроорганизмов, и не позволяет оценить их метаболическую активность. В наших исследованиях при динамической оценке микробиома у пациентов ОРИТ показаны выраженные нарушения биоразнообразия микробиома кишечника, что проявляется также изменением уровня ароматических микробных метаболитов (АММ) в сыворотке и кишечном содержимом [33].

**Метаболическая активность микробиоты: от структуры к функции.** Накопление знаний о видовом составе микробиоты очень важно, но недостаточно для понимания ее функции в организме. При критическом состоянии выраженные нарушения происходят не только в изменении видового разнообразия, но и в метаболизме микробиоты, что может приводить, в определенных условиях, к необратимым поломкам гомеостаза и гибели макроорганизма.

В огромном числе исследований доказана биологическая роль короткоцепочечных метаболитов анаэробов — ЛЖК — в регуляции иммунореактивности. Действие ЛЖК осуществляется локально, преимущественно в кишечнике, так как эти метаболиты продуцируются анаэробными бактериями, колонизирующими слизистые оболочки, и здесь же потребляются эпителиоцитами (например, энтероцитами в кишечнике), практически, не поступая в кровь [34]. Основные короткоцепочечные жирные кислоты (бутират, пропионат, ацетат) стимулируют пролиферацию и дифференцировку эпителиальных клеток в кишечнике, усиливают кровообращение стенки кишечника, улучшают перистальтику ЖКТ [35]. Кроме того, бутират обладает противовоспалительным эффектом посредством ингибирования активности NF- $\kappa$ B [36] и увеличивает митохондриальную активность [37]. Сумма этих трех жирных кислот была значительно снижена в фекалиях у пациентов с SIRS, pH кишечной среды значимо смещалось в щелочную сторону. Снижение бутирата, пропионата и ацетата ассоциировалось с достоверно более низким количеством анаэробных бактерий, особенно *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* и более высоким содержанием *Staphylococcus* и *Pseudomonas* у пациентов с SIRS, по сравнению со здоровыми добровольцами [38]. Показано, что микробные сообщества тонкой кишки зависят от способности быстрого поступления и биотрансформации относительно простых углеводов, в условиях быстрой адаптации и доступности питательных веществ. Микробиота в толстом кишечнике обладает узкой специализацией по эффективной деградации сложных углеводов: лактат, продуцируемый *Streptococcus* spp. может использоваться как энергетический источник для *Veillonella* spp. с конечной продукцией ЛЖК [39]. Идентификация специфических метаболитов микробиоты (ЛЖК, индолов, желчных кис-

crobiota (SCFA, indoles, bile acids, niacin, taurine, retinoic acid, etc.), and assessment of their influence on the immune system have allowed deciphering colonization mechanisms and co-regulation of immune and microbial cells. This has led to understanding that microbiota, via production of metabolites covering a wide range of chemical groups and target cells, modulates signal pathways assisting immune homeostasis of mucous membranes [40].

Among metabolites of bacteria that are part of human microbiocenosis, investigation of the role of aromatic microbial metabolites (AMM) is of particular interest [41]. A number of recent studies have assigned the central role to metabolism and biotransformation of aromatic amino acid — tryptophan — in decussation of microbial pathways and host body during various diseases. In bowels, three main pathways of tryptophan metabolism are directly or indirectly controlled by microbiota to produce such end products as serotonin (5-hydroxy-tryptamine), kynurenine and indole derivatives, which play an important biological role in the human body [42].

Experimental and clinical studies prove biological activity of AMM, their involvement in pathogenesis of bacterial infectious processes; particularly interesting is these substances' ability to render influence on the functions of mitochondria (production of active oxygen species and oxidation rate of NAD-dependent substrates) [43] and neutrophils by suppressing phagocyte activity [44]. Disorders caused by the effect of aromatic metabolites were similar to those found in sepsis patients, on the basis of which the authors mention increase in the concentration of these acids as one of the reasons for mitochondrial dysfunctions during sepsis [45]. The following acids might be potentially involved in the pathological process: phenyllactic (PLA), phenylpropionic acid (PPA), phenylacetic acid (PAA), p-hydroxyphenylacetic acid (p-HPAA), and p-hydroxyphenyllactic (p-HPLA) [24]. AMM levels reflect severity of bacterial inflammatory process: they increase in patients with a local pyoinflammatory disease and reach maximum during sepsis [46]. Data about the bacterial origin of AMM are supported by the results of a series of experimental studies on pure cultures of clinically significant species of bacteria [47]. *S. aureus*, *K. pneumonia*, and *E. coli* produce PLA and p-HPLA, non-fermenting (aerobic) gram-negative bacteria (*Acinetobacter* and *Pseudomonas*) are capable of forming p-HPAA [48]. Not only aromatic amino acids, but microbial biotransformation of polyphenols can also be a source of p-HPAA [49]. In microbial associations, phenylcarboxylic acids (PCA) play an important role in the mechanisms of interspecies competition. Phenylpropionic and phenylacetic acids, being metabolites of anaerobic bacteria of human microbiota, suppress growth of *E. coli* and *S. aureus*. PLA and p-HPLA suppress growth and reproduction of fungi. In health, AMM containing lactic acid residue (PLA and p-



лот, ниацина, таурина, ретиноевой кислоты и др.), и оценка их влияния на иммунную систему позволила расшифровать колонизационные механизмы и ко-регуляцию иммунных и микробных клеток. Это привело к пониманию, что микробиота, через продукцию метаболитов, охватывающих широкий спектр химических групп и клеток-мишеней, модулирует сигнальные пути, которые способствуют иммунному гомеостазу слизистых [40].

Среди метаболитов бактерий, входящих в состав микробиоценоза человека, особый интерес представляет изучение роли ароматических микробных метаболитов (АММ) [41]. Ряд исследований последних лет отводит центральную роль метаболизму и биотрансформации ароматической аминокислоты — триптофана в перекресте микробных путей и организма хозяина при различных заболеваниях. В кишечнике три основных пути метаболизма триптофана находятся под прямым или косвенным контролем микробиоты с образованием таких конечных продуктов, как серотонин (5-гидрокситриптамина), кинуренин и производные индола, которые играют важную биологическую роль в организме человека [42].

Экспериментальные и клинические исследования подтверждают биологическую активность АММ, их участие в патогенезе бактериальных инфекционных процессов, особый интерес вызывает способность данных веществ, влиять на функции митохондрий (продукцию активных форм кислорода и скорость окисления NAD-зависимых субстратов) [43] и нейтрофилов, подавляя фагоцитарную активность [44]. Нарушения, вызванные воздействием ароматических метаболитов, были аналогичны тем, что обнаруживаются у больных с сепсисом, на основании чего одной из причин митохондриальных дисфункций при сепсисе авторы называют повышение концентрации этих кислот [45]. Потенциальными участниками патологического процесса могут являться следующие кислоты: фенилмолочная (ФМК), фенилпропионовая (ФПК), фенилуксусная (ФУК), п-гидроксифенилуксусная (п-ГФУК) и п-гидроксифенилмолочная (п-ГФМК) [24]. Уровни АММ отражают тяжесть бактериального воспалительного процесса: они повышаются у больных с локальным гнойно-воспалительным заболеванием и достигают максимальных значений при сепсисе [46]. Данные о бактериальном происхождении АММ подтверждаются результатами серии экспериментальных исследований с чистыми культурами клинически-значимых видов бактерий [47]. Так, *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *E. coli* продуцируют ФМК и п-ГФМК, ферментирующие (аэробные) грамотрицательные бактерии (*Acinetobacter* и *Pseudomonas*) способны к образованию п-ГФУК [48]. Источником п-ГФУК могут быть не только ароматические аминокислоты, но и микробная биотрансформация полифенолов [49]. В микробных ассоциациях фенилкарбоновые кислоты (ФКК) играют важную роль в механизмах

HPLA) are not found in bowels because they undergo deep biodegradation to end products under the action of anaerobic bacteria [50, 51]. Given that AMM is involved in the mechanisms of interspecies completion of microorganisms, lengthy misbalance of AMM in the interior environment of a macroorganism might affect the composition, metabolic activity of gut microbiome, and, as a result, equilibrium in the 'macroorganism — microbiota' system. There is an opinion that anaerobic bacteria within gut microbiome take part in metabolism of phenylcarboxylic acids of endogenous origin, i.e. suppression of metabolic activity of microbiota might promote PCA accumulation [52].

In 2014, the results of the American study aimed at detecting metabolites — lethal outcome predictors — in blood serum were published. In the course of the study, 187 low-molecular metabolites were tested including PLA, p-HPAA, and p-HPLA. In the end, seven metabolites were singled out, which were associated with adverse outcome and which concentration statistically differed in survived and deceased patients, among them — p-HPLA and PLA [53].

Based on the above, investigation of metabolic activity, establishment of a relation between qualitative and quantitative characteristics of microbiota, the course and outcome of a disease in ICU patients is highly relevant.

**Gut — Brain Axis.** Brain is one of the organs that is in close metabolic communication with intestinal community. Intestinal microbiome is essential for normal functioning of brain [54]. There are more than a hundred million nervous cells between esophagus and bowels. The so-called intestinal nervous system is the second most complex nerve cell cluster in human body after brain and is related thereto by common origin. The process of brain communication with the 'gut brain' was named 'Gut-Brain Axis' (GBA). Investigations of 'microbiota — brain' connection at metabolic level of mutual regulation may be called among most promising directions of scientific research.

At the same time, interaction between gut and brain is regulated, inter alia, by microbiota, seemingly two-way, implemented by means of nervous, immune, and humoral links [55]. The bidirectional nature of interaction is also supported by experiments on mice during acute brain trauma resulting in dysbiosis, intestinal barrier dysfunction, and decreased GIT motion. Gut microbiome plays also the role of central regulator of immune homeostasis through its influence on the neuroinflammatory process and residual neurologic deficit after brain trauma [56]. Stroke might also lead to disturbed intestinal barrier function, translocation, and systemic distribution of commensal species of microorganisms from small bowel resulting in the development of pneumonia, as was demonstrated on mice using 16S pRNA sequencing [57]. Change of immune homeostasis in small bowel caused in mice by induced dysbiosis resulted in increase of regulatory T-cells and decrease of IL-17+ $\gamma\delta$ -T-cells,

межвидовой конкуренции. Фенилпропионовая и фенилуксусная кислоты, являясь метаболитами анаэробных бактерий микробиоты человека, подавляют рост *E. coli* и *S. aureus*. ФМК и п-ГФМК подавляют рост и размножение грибов. В норме АММ, содержащие остаток молочной кислоты (ФМК и п-ГФМК), в кишечнике не обнаруживаются, так как подвергаются глубокой биодegradации под действием анаэробных бактерий до конечных продуктов [50, 51]. Учитывая, что АММ участвуют в механизмах межвидовой конкуренции микроорганизмов, длительно существующий дисбаланс АММ во внутренней среде макроорганизма может повлиять на состав, метаболическую активность микробиоты кишечника и, как результат, на равновесие в системе «макроорганизм — микробиота». Существует мнение, что анаэробные бактерии в составе микробиоты кишечника принимают участие в метаболизме фенилкарбоновых кислот эндогенного происхождения, то есть угнетение метаболической активности микробиоты может способствовать накоплению ФМК [52].

В 2014 году опубликованы результаты американского исследования, целью которого было выявление в сыворотке крови метаболитов — предикторов летального исхода. В исследовании были протестированы 187 низкомолекулярных метаболитов, в том числе ФМК, п-ГФУК и п-ГФМК. В результате, было выделено семь метаболитов, ассоциировавшихся с неблагоприятным исходом, концентрация которых статистически значимо различалась у выживших и умерших больных, в их числе — п-ГФМК и ФМК [53].

Исходя из вышеизложенного, чрезвычайно актуальным является изучение метаболической активности, выявление взаимосвязи между качественно — количественными характеристиками микробиоты, течением и исходом заболевания у пациентов ОРТ.

**Ось кишечника — мозг.** Одним из органов, находящихся в тесной метаболической коммуникации с кишечным сообществом, является головной мозг. Микробиом кишечника имеет важное значение для нормального функционирования головного мозга [54]. Более ста миллионов нервных клеток расположено между пищеводом и кишечником. Так называемая кишечная нервная система — это второе по сложности скопление нервных клеток в организме человека после головного мозга, связанное с ним общностью происхождения. Процесс коммуникации головного мозга с «кишечным мозгом» получил название «ось кишечника — мозг» (Gut-Brain Axis, GBA). Исследования связи «микробиота — мозг» на метаболическом уровне взаиморегуляции можно отнести к числу наиболее многообещающих направлений научного поиска.

В то же время взаимодействие между кишечником и головным мозгом регулируется в том числе и микробиотой, представляется двунаправленным, осуществляемым посредством нервных,

which, in turn, entailed lessening of the size of ischemic lesion site in brain [58].

It has been experimentally shown that gut microbiome is capable of modulating functioning and development of microglia cells, astrocytes, neurotransmission, preserve integrity of blood-brain barrier [59]. In response to brain damage, microbiota activates peripheral immune cells [60, 61]. Brain also renders action on microbiota: biochemical processes taking place in the nervous system can change composition of intestinal microflora, which, in turn, influences brain functioning and human behavior [62, 63]. The molecular mechanisms of interaction of these three systems (nervous, immune, microbiota) have been poorly studied, yet. It is known that 60% of immune competent cells are located in bowel wall submucosa; when the bowel immune system is activated in a situation of failed defense barriers, inflammation is initiated that might be accompanied, inter alia, by activation of the brain immune system. Chronic endotoxemia leads to inflammation in periventricular brain regions followed by destabilization of blood-brain barrier and inflammatory process spreading to other brain regions, which manifests in the development of neurodegenerative processes [64].

It is known that over 400 metabolites come from bowels to brain in health and pathologic processes. During critical conditions, the metabolic composition of the internal environment of the body changes considerably, playing an important role in the pathogenesis of brain dysfunctions during a severe bacterial infection, manifesting as so-called sepsis-associated encephalopathy (SAE) [65, 66]. In experiments, bacteria and substances they release might exhibit opposite effects: they both suppress and promote development of pathological processes in nerve tissue [67–69]. The fact of direct connection of SAE with increased mortality, when among sepsis survivors more than half of patients have lengthy cognitive disturbances, and difficulties concentrating and remembering, is especially worrying [70].

Brain dysfunction is one of early symptoms of a severe infection and sepsis, frequently preceding the classical picture of bacterial infection generalization. This fact allows suspecting that not only structural components of cellular wall of bacteria (such as LPS) might be involved in the development of disorders, but low-molecular microbial metabolites as well. A most interesting subject for investigation is products of microbial biotransformation of aromatic amino acids (phenylalanine, tyrosine, tryptophan). It is known that in the blood of septic patients with encephalopathy, there is an excessive amount of aromatic amino acids compared to branched-chain amino acids [71]. At the same time, the blood level of aromatic microbial metabolites (АММ), in particular, phenylcarboxylic acids, rises multi-fold during sepsis [72], which can be explained by slowing down of microbial metabolism of aromatic amino acids to end products at the back-

эндокринных, иммунных и гуморальных связей [55]. Двухнаправленность взаимодействия подтверждается и в экспериментальных работах на мышах при острой травме головного мозга, приводящей к дисбиозу, дисфункции кишечного барьера и снижению моторики ЖКТ. Микробиота кишечника выступает и в роли центрального регулятора иммунного гомеостаза, влияя на нейровоспалительный процесс и остаточный неврологический дефицит после травмы головного мозга [56]. Инсульт также может приводить к нарушению функции кишечного барьера, транслокации и системному распространению комменсальных видов микроорганизмов из тонкого кишечника, приводя к развитию пневмонии, что было продемонстрировано у мышей с использованием секвенирования по 16S рРНК [57]. Изменение иммунного гомеостаза в тонком кишечнике, вызванное индуцированным дисбиозом у мышей, приводило к увеличению регуляторных Т-клеток и снижению IL-17+ $\gamma\delta$ -Т-клеток, что свою очередь приводило к уменьшению размеров очага ишемического повреждения головного мозга [58].

В экспериментальных работах показано, что кишечная микробиота способна модулировать функционирование и развитие клеток микроглии, астроцитов, передачу нервных импульсов, сохранять целостность гематоэнцефалического барьера [59]. В ответ на повреждение мозга микробиота активизирует периферические иммунные клетки [60, 61]. Мозг также воздействует на микробиоту: биохимические процессы, происходящие в нервной системе, могут менять состав кишечной микрофлоры, что в свою очередь влияет на работу мозга и поведение человека [62, 63]. Молекулярные механизмы взаимодействия этих трех систем (нервная, иммунная, микробиота) пока изучены мало. Известно, что 60% иммунокомпетентных клеток находится в подслизистом слое кишечной стенки, при активации иммунной системы кишечника в условиях падения защитных барьеров инициируется воспаление, что может сопровождаться, в том числе, и активацией иммунной системы головного мозга. Хроническая эндотоксинемия приводит к воспалению в околожелудочковых зонах мозга с последующей дестабилизацией гематоэнцефалического барьера и распространением воспалительного процесса на другие участки мозга, проявляющегося развитием нейродегенеративных процессов [64].

Известно, что более 400 метаболитов поступает из кишечника в мозг в норме и при патологических процессах. При критических состояниях метаболический состав внутренней среды организма существенно меняется, играя важную роль в патогенезе нарушений функций головного мозга при тяжелой бактериальной инфекции, проявляясь так называемой сепсис-ассоциированной энцефалопатией (SAE) [65, 66]. В экспериментах бак-

ground of reduced species biodiversity of microbiome. It has been earlier shown that main potential sepsis agents (*Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci, *E. coli*, *Klebsiella* and other enterobacteria, anaerobic bacteria) produce AMM intensively *in vitro* [73]. Generalization of the above facts allows supposing that during sepsis, endogenous metabolism of aromatic amino acids slows down with concurrent active involvement of bacteria in their biotransformation. This hypothesis has been proven in respect of tyrosine metabolites. It was established that in all sepsis patients, the profile of phenylcarboxylic acids drastically changes towards prevalence of such microbial metabolites as para-hydroxyphenyllactic (p-HPLA), phenyllactic (PLA), para-hydroxyphenylacetic (p-HPAA) acids. Levels of these AMM, which were named 'sepsis-associated', correlated with severity of patients' conditions and mortality [46]. In literature, there are also data about the microbial metabolite of another amino acid — phenylalanine, namely, about phenylacetic acid (PAA), which is present in a significantly higher concentration in cerebrospinal fluid and serum of patients exhibiting septic encephalopathy symptoms compared to healthy people [74]. A number of other papers have demonstrated that a severe brain damage and impaired mental development was observed in patients whose interior environment had increased levels of phenyl-pyruvic acid, PLA and PAA [75]. The above-listed AMM have phenolic nature. Preliminary study results allow supposing that AMM of indole nature, i.e. tryptophan metabolites, might also contribute significantly to the development of encephalopathy during sepsis, for example, based on their structural similarity with serotonin. Behavior related to serotonin neurotransmission depends on gut microbiome [76].

**Gut Microbiome — Lungs Axis.** The hypothesis of existence of 'gut-lungs' vector correlates to the data that cross influence of these two organs plays an important role in pathogenesis of diseases — from allergic asthma to pneumonia [77]. For example, in the experimental model of traumatic and hemorrhagic shock in rats, translocation of intestinal metabolism products to lymphatic duct resulted in lungs damage [78]. Chest lymphatic duct ligation offset that effect while administration of lymph from septic animals to intact animals induced lungs damage [79]. The protective role of normal intestinal microbiome is proven by the fact that dysbiosis caused by use of antibiotics has impaired immune responsiveness and increased mortality in pneumococci pneumonia mice [80]. On the experimental model of newborn mice, it has been shown that postnatal colonization with intestinal commensal bacteria plays a decisive role in the development of defense of lungs in newborns. Administration of bacteria into bowels immediately after birth was characterized by a drastic inflow into lungs of group 3 innate lymphoid cells (ILC3) — key regulators of inflammation and response to infection in mu-



терии и выделяемые ими вещества могут проявлять разнонаправленные эффекты: как подавлять, так и способствовать развитию патологических процессов в нервной ткани [67–69]. Особое беспокойство вызывает факт прямой связи SAE с повышенной летальностью, а среди выживших после сепсиса более половины пациентов имеют длительные когнитивные расстройства, нарушения памяти и концентрации внимания [70].

Дисфункция мозга является одним из ранних симптомов тяжелой инфекции и сепсиса, зачастую опережая классическую картину генерализации бактериальной инфекции. Этот факт позволяет заподозрить, что в развитии нарушений могут участвовать не только структурные компоненты клеточной стенки бактерий (такие как LPS), но и низкомолекулярные микробные метаболиты. Наиболее интересным объектом для исследования являются продукты микробной биотрансформации ароматических аминокислот (фенилаланина, тирозина, триптофана). Известно, что у септических больных с энцефалопатией в крови отмечается избыток ароматических аминокислот по сравнению с аминокислотами с разветвленной цепью [71]. В то же время, и уровень ароматических микробных метаболитов (АММ), в частности, фенилкарбоновых кислот в крови — возрастает многократно при сепсисе [72], что можно объяснить замедлением микробного метаболизма ароматических аминокислот до конечных продуктов в условиях снижения видового биоразнообразия микробиома. Ранее показано, что основные потенциальные возбудители сепсиса (золотистый и коагулазо-негативные стафилококки, кишечная палочка, клебсиелла и другие энтеробактерии, анаэробные бактерии) *in vitro* активно продуцируют АММ [73]. Обобщение приведенных выше фактов позволяет предположить, что при сепсисе происходит торможение эндогенного метаболизма ароматических аминокислот при одновременном активном участии бактерий в их биотрансформации. Эта гипотеза нашла подтверждение в отношении метаболитов тирозина. Установлено, что у всех больных с сепсисом резко изменен профиль фенилкарбоновых кислот в сторону преобладания таких микробных метаболитов, как пара-гидроксифенилмолочная (п-ГФМК), фенилмолочная (ФМК), пара-гидрокси-фенилуксусная (п-ГФУК) кислоты. Уровни этих АММ, названных «сепсис-ассоциированными», коррелировали с тяжестью состояния больных и летальностью [46]. В литературе имеются также данные о микробном метаболите другой аминокислоты — фенилаланина, а именно — о фенилуксусной кислоте (ФУК), который в значительно более высокой концентрации присутствует в цереброспинальной жидкости и сыворотке у пациентов с признаками септической энцефалопатии по сравнению со здоровыми людьми [74]. В ряде других работ показано, что тяжелое поражение головного мозга

cous membranes [81]. Intestinal microorganisms were found in lungs microbiota of acute respiratory distress syndrome patients and during experimental sepsis in mice, which evidences possible existence of potentially common mechanisms of these diseases' pathogenesis [82]. 'Healthy' gut microbiome contains a vast diversity of commensal bacteria interacting between themselves and with the macroorganism, assisting immune system homeostasis maintenance. Reduction of biodiversity upon prescription of antibiotics entails a less effective bacterial production of volatile fatty acids and other metabolites promoting decreased immune priming, which, in turn, assists increased susceptibility to secondary infections, in particular, pneumonias [83].

**Gut Microbiome — Heart Axis.** More thorough investigations have established a connection between gut microbiome and heart. It has been shown that patients with intestinal inflammatory diseases are at a higher risk of developing ischemic heart disease (IHD), regardless of 'classical' risk factors, which indicates a link between bowels and heart. Data have been accumulated that impaired intestinal barrier function results in bacterial translocation and entry of bacterial products into blood flow, which might promote development of atherosclerosis and chronic cardiac insufficiency [84]. At the same time, impaired cardiac function during chronic cardiac insufficiency affects intestinal microcirculation leading to compromised barrier function of intestinal mucosa and increased bacterial translocation. Such well-known risk factors of developing hypertension and IHD as obesity and metabolic syndrome were related to relative prevalence of *Firmicutes* over *Bacteroidetes* in gut microbiome [8]. Gut microbiome signals — microbial metabolites, structural components of microorganisms (for example, endotoxin, teichoic acid, microbial DNA), factors induced and secreted by epithelial cells or dendritic cells of bowels — seem to perform important physiological and pathophysiological functions influencing, *inter alia*, cardiac function [85]. Lam V. et al. experimentally established on animals that some metabolites (including hydroxyphenyllactic acid) are directly involved in the development of myocardial dysfunction and might precondition myocardium infarction morbidity and contribute to lesion site enlargement [86].

**Antibiotics and Microbiome.** Antibiotics are widely used in clinical practice — almost 70% of patients received antibiotics in ICU, as was shown in EPIC II study containing data about 14,414 patients in 1265 ICU all over the world [87]. Clinical data indicate that more than 30% of prescriptions of antibiotics are not justified and, on the contrary, contribute to morbidity and mortality from hospital infections (frequently, antibiotic-resistant), like, for example, *Clostridium difficile* [88]. Mass use of broad spectrum antibiotics undoubtedly affects adversely gut microbiome. At the same time, the scale of impact of antibi-

и нарушение умственного развития наблюдалось у больных с повышенным уровнем во внутренней среде организма фенолпирииноградной, ФМК и ФУК [75]. Перечисленные выше АММ имеют фенольную природу. Результаты предварительных исследований позволяют предположить, что АММ индольной природы, то есть метаболиты триптофана, также могут вносить существенный вклад в развитие энцефалопатии при сепсисе, например, на основании их структурного сходства с серотонином. Поведение, связанное с серотонинергической нейротрансмиссией, зависит от микробиоты кишечника [76].

**Ось микробиота кишечника — легкие.** Гипотеза о существовании вектора «кишечник-легкие» соотносится с данными, что перекрестное влияние этих двух органов играет важную роль в патогенезе заболеваний, от аллергической астмы до пневмонии [77]. Например, в экспериментальной модели травматического и геморрагического шока у крыс при транслокации продуктов кишечного метаболизма в лимфатический проток приводило к повреждению легких [78]. Лигирование грудного лимфатического протока нивелировало данный эффект, а введение лимфы от септических животных интактно провоцировало повреждение легких [79]. Защитная роль нормального микробиома кишечника доказывается тем фактом, что дисбиоз, вызванный применением антибиотиков, приводил к нарушению иммунореактивности и увеличению смертности у мышей с пневмококковой пневмонией [80]. Используя в качестве экспериментальной модели новорожденных мышат, было показано, что постнатальная колонизация кишечными комменсальными бактериями играет решающую роль в развитии защиты легких у новорожденных. Введение бактерий в кишечник непосредственно сразу после рождения, характеризовалось резким притоком в легкие лимфоидных клеток 3 группы врожденного иммунитета (group 3 innate lymphoid cells, ILC3), ключевых регуляторов воспаления и ответа на инфекцию в слизистых оболочках [81]. Микроорганизмы кишечника были обнаружены в микробиоте легкого у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом и при экспериментальном сепсисе у мышей, что свидетельствует о возможном существовании потенциально общих механизмов патогенеза этих заболеваний [82]. «Здоровый» микробиом кишечника содержит большое разнообразие комменсальных бактерий, взаимодействующих между собой и макроорганизмом, способствуя поддержанию гомеостаза иммунной системы. Уменьшение биоразнообразия при назначении антибиотиков приводит к менее эффективной продукции летучих жирных кислот и других метаболитов бактериями, способствуя снижению иммунного прайминга, что в свою очередь способствует повышению восприимчивости к вторичным инфекциям, в частности пневмониям [83].

otics and damage caused to species diversity of gut microbiome are yet unknown. Delayed consequences of mass antibiotic therapy experienced by ICU patients are hard to evaluate as evidenced by accumulated facts. A simple course of ciprofloxacin destroys quickly the bowels ecosystem resulting in considerable diminishment of microbial diversity [89]. Oral vancomycin causes drastic and consistent changes in human gut microbiome, and, upon its termination, the rate of microbiota recovery varies greatly so that some individuals showed loss of up to 89% taxonomic units of microorganisms. Clinical dependence of observed microbiota changes under the action of vancomycin has also been demonstrated in mice that developed similar changes of microbiota, recovery of which depended on the baseline susceptibility to bowels colonization [90]. A single dose of clindamycin causes profound changes in the composition of mouse microbiota and results in long-term susceptibility to *Clostridium difficile* infection [91].

Proceeding from the fact that human body is closely related to intestinal bacterial ecosystem, it is difficult to imagine that destruction of that system by antibiotics will not affect human physiology. Experiments on mice support this idea; prescription of antibiotics to pregnant female mice led to diminished biodiversity of their offspring [92].

At the cellular level, organ insufficiency that ultimately lead to death in ICU has long been associated with mitochondrial dysfunction. A number of studies show that many antibacterial drugs usually applied in ICU might damage mitochondria presumably contributing to organ dysfunction development; they not only lead to dysbiosis, but also alter the mechanism of energy supply in host cells [43, 93].

Evaluating the 'antibiotic pressure score', researchers have shown that antibiotic therapy is to a greater degree linked to mouth microbiota dysbiosis and to a lesser degree — intestinal one; hence, disturbance of the species composition of intestinal microbiota in ICU is a consequence not only of antibiotics use, but of a combined impact of endogenous and exogenous factors [94].

In the paper by Lankelma et al., induced antibiotic-associated disturbance of gut microbiome in healthy volunteers caused by enteral broad-spectrum antibiotics (vancomycin, metronidazole, and ciprofloxacin) for 7 days expectedly led to reduction of microbiota biodiversity in all volunteers who received antibiotics compared to the control group. However, subsequent administration of lipopolysaccharide that allowed imitating a sepsis-like syndrome entailed no change in neutrophil count in volunteers. Moreover, during blood exposition to most common species of microorganisms *in vitro*, there was no difference in the cytokine response of leukocytes. This paper demonstrates that in healthy people, even in a situation of short-term endotoxemia, such microbiome disturbances as disappearance of *Bifidobacterium* and

**Ось микробиота кишечника — сердце.** Углубленные исследования выявили связь между микробиотой кишечника и сердцем. Показано, что пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника имеют более высокий риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), независимо от «классических» факторов риска, что указывает на наличие связи между кишечником и сердцем. Накоплены данные о том, что нарушение функции кишечного барьера приводит к бактериальной транслокации и поступлению бактериальных продуктов в кровоток, что может способствовать развитию атеросклероза и хронической сердечной недостаточности [84]. В то же время, нарушение сердечной деятельности при хронической сердечной недостаточности влияет на микроциркуляцию кишечника, приводя к нарушению барьерной функции слизистой оболочки кишки и увеличению бактериальной транслокации. Такие известные факторы риска развития гипертонии и ИБС, как ожирение и метаболический синдром, были связаны с относительным преобладанием *Firmicutes* над *Bacteroidetes* в составе кишечной микробиоты [8]. Сигналы кишечного микробиома — микробные метаболиты, структурные компоненты микроорганизмов (например эндотоксин, тейхоевые кислоты, микробные ДНК), факторы, индуцированные и секретируемые эпителиальными клетками или дендритными клетками кишечника, по-видимому, имеют важные физиологические и патофизиологические функции, влияя, в том числе, и на сердечную деятельность [85]. Lam V. с коллегами в эксперименте на животных выявили, что некоторые метаболиты (среди них — гидроксифенилмолочная кислота) непосредственно участвуют в развитии дисфункции миокарда, и могут обуславливать тяжесть течения инфаркта миокарда и способствовать увеличению зоны повреждения [86].

**Антибиотики и микробиом.** Антибиотики широко используются в клинической практике — практически 70% пациентов получали антибиотики в ОРИТ. Это было показано в исследовании EPIC II, содержащим данные о 14 414 пациентах в 1265 ОРИТ во всем мире [87]. Клинические данные указывают на то, что более 30% назначений антибиотиков не оправданы, и, напротив, способствуют заболеваемости и смертности от инфекций в стационаре (часто антибиотикорезистентных), как например *Clostridium difficile* [88]. Форсированное использование антибиотиков широкого спектра, несомненно, оказывает негативное влияние на микробиоту кишечника. При этом степень воздействия антибиотиков и ущерб, нанесенный видовому разнообразию кишечной микробиоты, остается мало изученным вопросом. Отдаленные последствия массивной антибиотикотерапии, с которой сталкиваются пациенты ОРИТ, трудно оценить, на что указывают накопленные факты. Простой курс ципрофлоксацина быстро нарушает экосистему

*Roseburia* bacteria and appearance of resistant to vancomycin *Streptococci* and *Lactobacilli* do not cause changes in systemic response on the part of innate immunity [95]. Nevertheless, considering problems related to use of antibiotics, many authors call for finding alternative treatments of patients.

**Target-Oriented Therapy: Transplantation of Fecal Microbiota or Selective Digestive Decontamination?** In ICU, disturbances of physiological parameters caused directly by patient's conditions and multiple treatment-induced factors might render powerful impact on gut microbiome. Finding a therapy aimed at restoring the balance between 'beneficial' and 'harmful' microorganisms is highly relevant. At present, there are two possible approaches:

1) put in 'beneficial' microorganisms using pro-/metabiotics or through transplantation of fecal microbiota (FMT),

2) perform decolonization of bowels using selective spectrum antibacterial drugs (selective digestive decontamination) to suppress 'harmful' microorganisms and create favorable conditions for recovery of one's own 'beneficial' microorganisms.

Efficacy of probiotics in preventing diseases causes no doubt. A randomized placebo-controlled study on 4556 healthy newborns in India proved that oral probiotics *Lactobacillus plantarum* combined with fructo-oligosaccharides during the first postnatal week helped reduce sepsis incidence during the first 60 days of life [96].

At the same time, there are no recommendations for use of probiotics in ICU yet. In different studies patient populations vary, different strains of microorganisms are used, there is no uniform dosing. There is no consensus concerning the beginning and duration of treatment. As of today, the largest study of efficacy of probiotics and symbiotics (a combination of probiotics and prebiotics) in ICU patients was carried out by Manzanares et al. The sample of over 2700 patients demonstrated that use of probiotics for microbiota recovery reduced incidence of infectious complications (specifically, ventilation-associated pneumonias), it was possible to reduce use of antibiotics without increase of mortality or length of stay in ICU [97]. In another study, use of symbiotics as an adjuvant therapy in surgical patients reduced incidence of such post-operative complications as wound infection [98].

One of the reasons for doubts concerning expediency of applying probiotics in ICU is intestinal barrier failure in critically ill patients. It is known that translocation of bacteria to systemic blood flow and lymph promotes a complex chain of events leading to multiple organ failure [99]. In experimental CLP sepsis model (blind gut ligation and puncture) on mice, seemingly beneficial bacteria *Lactobacillus* were detected by NGS in blood as early as 6 hours after ligation, and 12 hours after — *Lactobacillus* and *Bacteroides* [100]. Along this line of reasoning, application of live bioculture medicines (probiotics) in re-



кишечника, приводя к значимому уменьшению микробного разнообразия [89]. Пероральный ванкомицин вызывает резкие и последовательные изменения в микробиоте кишечника человека, при этом после прекращения его приема скорость восстановления микробиоты значительно варьирует, и у части индивидуумов наблюдалась потеря до 89% таксономических единиц микроорганизмов. Клиническая значимость наблюдаемых изменений микробиоты под воздействием ванкомицина была также продемонстрирована и у мышей, развивших аналогичные изменения микробиоты, восстановление которой зависело от исходного уровня восприимчивости к колонизации кишечника [90]. Однократная доза клиндамицина вызывает глубокие изменения в составе микробиоты мыши и приводит к долговременной восприимчивости к *Clostridium difficile* инфекции [91].

Основываясь на факте, что организм человека находится в тесных взаимоотношениях с кишечной бактериальной экосистемой, трудно представить, что разрушение этой системы антибиотиками не будет влиять на физиологию человека. Эксперименты на мышах подтверждают эту идею, назначение антибиотиков беременным самкам приводило к уменьшению биоразнообразия их потомства [92].

На клеточном уровне органная недостаточность, которая в конечном счете приводит к смерти в ОРИТ, уже давно ассоциируется с митохондриальной дисфункцией. Ряд исследований показывает, что многие антибактериальные препараты, обычно используемые в ОРИТ, могут повреждать митохондрии, тем самым, предположительно внося вклад в возникновение органной дисфункции, не только приводя к дисбиозу, но и повреждают механизм обеспечения энергией клеток макроорганизма [43, 93].

Оценивая «антимикробную нагрузку» («antibiotic pressure score») исследователи показали, что антибиотикотерапия в большей степени связана с дисбиозом микробиоты ротовой полости, и в меньшей — кишечной, таким образом, нарушение видового состава кишечной микробиоты в ОРИТ является следствием не только использования антибиотиков, но вызвано комплексным воздействием эндогенных и экзогенных факторов [94].

В работе Lankelma et al. индуцированное антибиотик-ассоциированное нарушение микробиоты кишечника у здоровых добровольцев, вызванное энтеральным приемом антибиотиков широкого спектра (ванкомицин, метронидазол и ципрофлоксацин) в течение 7 дней закономерно приводило к снижению биоразнообразия микробиоты у всех добровольцев получавших антибиотики по сравнению с контрольной группой. Однако последующее введение липополисахарида, позволяющее имитировать Sepsis-like синдром, не приводило к изменению числа нейтрофилов у доб-

реиниматологии looks far from harmless and even dangerous. In randomized double-blind placebo-controlled independent study on severe acute pancreatitis patients ( $n=298$ ) — PROPATRIA (Probiotics in Pancreatitis Trial), one group ( $n=153$ ), for prophylaxis of suppurative complications, received a bio-medicine containing 4 species of lactic bacterial (*L.acidophilus*, *L.casei*, *L.salivarius*, *L.lactis*), and 2 species of bifid bacteria (*B.bifidum*, *B.lactis*) in a dose of 1010 daily, while the control group ( $n=145$ ) received placebo. The results disappointed the researches: in the group of patients who received probiotics, more severe course of the disease was recorded, necrotizing pancreatitis developed more frequently, secondary bacteriemia and other infectious complications occurred, multiple organ failure developed reliably more frequently, mortality was reliably higher ( $p=0.01$ ). The authors of the study were unable to provide convincing explanations, but expressed their doubts concerning indications for use of probiotics in critically ill patients [101]. In our opinion, use of live microbial cultures of lactic-acid bacteria might have aggravated metabolic disturbances and led to adverse consequences in initially severe patients, in particular, because of excessive production of PLA and HPLA — typical metabolites of bifid- and lactic bacteria [24]. A group of authors who used probiotics with positive effect in short bowel syndrome patients have reached similar conclusions, namely, the importance of metabolic status evaluation. The colleagues associated high mortality in PROPATRIA study with lethal combination of proteolytic enzymes of pancreas and high level of lactic acid caused by bacterial fermentation of carbohydrates as a key factor related to intake of probiotics. At the same time, the authors believe that a probiotic therapy is not a counter-indication for prophylaxis of secondary infections related to acute pancreatitis if a number of conditions are observed: early onset of the probiotic therapy, immediately after the first manifestation of disease symptoms; restricted supply of fermentable carbohydrates, and prevention of overgrowth of patient's own intestinal flora [102].

An alternative to probiotics, 'smart' direction is infusion of liquid filtrate of feces from healthy donors or FMT (fecal microbiota transplantation — FMT). The potential advantage of this method is enlargement of microbial biodiversity, presence of biologically active substances and metabolites, which might assist a longer effect of microbiota recovery [103]. This procedure has been successfully used for treating the severe infection caused by *Clostridium difficile* in more than 1000 patients [104]. The recent meta-analysis ( $n=284$ ) has shown that FMT is significantly more effective in the treatment of such patients compared to the control group in spite of heterogeneity of groups due to the study sites (Europe vs North America), and method of administration [105]. However, the current experience of FMT application in ICU is limited just to a few patients described in sporadic publications

ровольцев. Более того, при экспозиции крови с самыми распространенными видами микроорганизмов *in vitro*, не получили разницы в цитокиновом ответе лейкоцитов. Эта работа показывает, что у здоровых людей даже в условиях кратковременной эндотоксемии, такие нарушения микробиома, как исчезновение бактерий группы *Bifidobacterium* и *Roseburia*, и появление устойчивых к ванкомицину *Streptococci* и *Lactobacilli*, не вызывает изменения системного ответа со стороны врожденного иммунитета [95]. Несмотря на это, многие авторы, учитывая проблемы связанные с применением антибиотиков, призывают к поиску альтернатив для лечения пациентов.

**Цель — ориентированная терапия: трансплантация фекальной микробиоты или селективная деконтаминация?** В отделении реанимации нарушения физиологических параметров, вызванные непосредственно состоянием пациента и многочисленными ятрогенными факторами, могут иметь мощное воздействие на микробиоту кишечника. Поиск терапии, направленной на восстановление баланса между «полезными» и «вредными» микроорганизмами представляет значительный интерес. На сегодняшний день существует два возможных подхода:

1) подселение «полезных» видов микроорганизмов с применением про-/метабиотиков или путем трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ),

2) деконтаминация кишечника с использованием антибактериальных препаратов селективного спектра действия (селективная деконтаминация) для подавления «вредных» и создания благоприятных условий восстановления собственных «полезных» микроорганизмов.

Эффективность пробиотиков для предотвращения заболеваний не вызывает сомнений. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном на 4556 здоровых новорожденных в Индии, доказано, что назначение оральных пробиотиков *Lactobacillus plantarum* в комбинации с фруктоолигосахаридами в первую неделю жизни помогло снизить частоту сепсиса в первые 60 дней жизни [96].

В то же время, рекомендаций по использованию пробиотиков в ОРИТ пока нет. В разных работах популяции пациентов разрозненны, используются различные штаммы микроорганизмов, без единой дозировки. Так же нет единого мнения о начале и продолжительности лечения. Самое большое исследование по эффективности пробиотиков и симбиотиков (сочетание пробиотиков с пребиотиками) на сегодняшний день у пациентов ОРИТ провели Manzanares с коллегами. В выборке более чем 2700 пациентов показано, что при использовании пробиотиков для восстановления микробиоты уменьшилась частота инфекционных осложнений (в частности, ИВЛ-ассоцииро-

[106]. The limited quantity of data, absence of objective criteria for efficacy evaluation, and insufficient knowledge of microbiota composition dynamics and its metabolic activity preclude wide application of this method in so vulnerable group of patients. Today, use of FMT in critically ill patients can be compared, in terms of state of knowledge and risk, to first blood transfusion before ABO system was discovered.

Selective digestive decontamination (SDD) is often considered a prophylactic mode of antibiotic therapy allowing targeted prevention of bowels colonization by 'pathogenic' microorganisms. The effect is achieved thanks to selective impact on potentially pathogenic aerobic and facultative aerobic bacteria by means of enteral administration of antibacterial drugs that do not suppress anaerobic microorganisms, thus creating conditions for recovery of microbiota balance and assisting its functioning even in the unfavorable environment of a critically ill patient. Today, numerous clinical studies and meta-analyses have shown that SDD helps preventing hospital infection in ICU and reducing mortality [107]. Wide implementation of SDD was restricted, inter alia, because of fears of increasing resistance of nosocomial microorganisms to antibiotics [108]; however, convincing data have been obtained evidencing absence of resistant bacterial growth at the background of selective decolonization. A number of major investigations are currently underway and their authors expect giving shortly new clinical recommendations concerning use of this method in ICU on their basis.

**Perspective.** Can we consider correction of ICU patient's microbiome as the objective of our therapy? As it has been shown above, intestinal 'bad/good' bacteria misbalance is associated with high susceptibility to hospital-acquired infections and worst forecasts. Influence of negative factors related both to changed internal environment of the macroorganism and rather aggressive therapy leads to a drastic change in the species diversity of microbiota [109], and, as a consequence, changed functional activity of microbial community, the maximal disorders being achieved during critical conditions up to development of irreversible breakdowns of homeostasis and host body death. A vicious circle is created: disturbance of gut microbiome function in critically ill patients leads to overproduction of certain microbial metabolites, which, in turn, render pathological impact on macroorganism's organs and systems (Fig.). Two potential points of effect in sepsis treatment can be identified:

1. Forecasting negative dynamics of homeostasis indices as critical condition progresses and maximally sparing regimens of antimicrobial therapy taking into account the important role of microbiome.

2. Suppression of overgrowth and targeted correction of bacterial metabolism.

New, culturally independent technologies allowing a fast accurate and comprehensive assessment of microbiome will be adapted in the coming years for

ванных пневмоний) удалось сократить применение антибиотиков, при этом не наблюдалось увеличение летальности или продолжительности пребывания в ОРИТ [97]. В другом исследовании использование симбиотиков в качестве вспомогательной терапии у хирургических пациентов снизило частоту таких послеоперационных осложнений как раневая инфекция [98].

Одной из причин сомнений в целесообразности применения пробиотиков в ОРИТ является несостоятельность кишечного барьера у пациентов в критическом состоянии. Известно, что транслокация бактерий в системный кровоток и лимфу способствует сложной цепочке событий приводящей к полиорганной недостаточности [99]. В экспериментальной CLP модели сепсиса (лигирование и пункция слепой кишки) на мышах, казалось бы полезные бактерии *Lactobacillus*, уже обнаруживались в крови методом NGS начиная с 6 часов от наложения лигатуры, а спустя 12 часов — *Lactobacillus* и *Bacteroides* [100]. С этих позиций применение препаратов живых биокультур (пробиотиков) в реаниматологии представляется небезобидным и даже опасным. Так, в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом независимом исследовании у больных с тяжелым острым панкреатитом ( $n=298$ ) — PROPATRIA (Probiotics in Pancreatitis Trial — клиническое исследование «Пробиотики при панкреатите») одна группа ( $n=153$ ) с целью профилактики гнойных осложнений получала биопрепарат, содержащий 4 вида лактобактерий (*L.acidophilus*, *L.casei*, *L.salivarius*, *L.lactis*), и 2 вида бифидобактерий (*B.bifidum*, *B.lactis*) в дозе 1010 ежедневно, а контрольная группа ( $n=145$ ) получала плацебо. Результаты огорчили исследователей: в группе больных, получавших пробиотики, зарегистрировано более тяжелое течение заболевания, чаще развивался панкреонекроз, присоединялась бактериемия и другие инфекционные осложнения, достоверно чаще отмечалось развитие ПОН, был достоверно выше уровень летальных исходов ( $p=0,01$ ). Авторы исследования не смогли дать убедительных объяснений, но высказали мнение о сомнительности показаний для применения пробиотиков у критических больных [101]. По нашему мнению, применение живых микробных культур молочнокислых бактерий могло еще более усугубить метаболические нарушения и привести к неблагоприятным последствиям у исходно тяжелых пациентов, в частности, за счет избыточной продукции ФМК и ГФМК, характерных метаболитов бифидо- и лактобактерий [24]. Группа авторов, применявшая пробиотики с положительным эффектом у пациентов с синдромом короткой кишки, пришла к схожим выводам, а именно важности оценки метаболического статуса. Коллеги ассоциировали высокую летальность в исследовании PROPATRIA со смертельной комбинацией протеолитических

convenient practical use and wide application and introduction. Characterization of changes in ICU patient's microbiome will enable advancement in the development of diagnostic and therapeutic interventions based on changes not only in the microbiota's composition, but in its metabolic activity as well.

ферментов поджелудочной железы и высоким уровнем молочной кислоты, вызванным бактериальной ферментацией углеводов как ключевого фактора, связанного с приемом пробиотиков. При этом авторы считают, что пробиотическая терапия не является противопоказанием для профилактики вторичных инфекций, связанных с острым панкреатитом, при соблюдении ряда условий: раннего начала пробиотической терапии, сразу после первого появления симптомов болезни, ограничения поставки ферментируемых углеводов и предотвращения чрезмерного роста собственной кишечной флоры пациента [102].

Альтернативное пробиотикам «модное» направление — инфузия жидкого фильтрата фекалий здоровых доноров, или ТФМ (*англ.* fecal microbiota transplantation — FMT). Потенциальное преимущество данного метода — увеличение микробного биоразнообразия, наличие биологически активных субстанций и метаболитов, что может способствовать более длительному эффекту восстановления микробиоты [103]. Данная процедура успешно использовалась для лечения тяжелой инфекции, вызванной *Clostridium difficile* более чем у 1000 пациентов [104]. Недавний метаанализ ( $n=284$ ) показал, что ТФМ значительно более эффективна в лечении таких пациентов по сравнению с контрольной группой, несмотря на гетерогенность групп, обусловленной местом проведения исследования (Европа vs Северной Америки), и пути введения [105]. Однако существующий опыт использования ТФМ в ОРИТ ограничен всего лишь несколькими пациентами, описанными в отдельных публикациях [106]. Ограниченное количество данных, отсутствие объективных критериев оценки эффективности и ограниченные знания о динамике состава микробиоты и ее метаболической активности не позволяют использовать широко данный метод в столь уязвимой группе пациентов. Сегодня использование ТФМ у пациентов в критическом состоянии по степени изученности и риску можно сравнить с первыми переливаниями крови до открытия системы АВО.

Селективная деконтаминация желудочно-кишечного тракта (selective decolonization of the digestive tract (SDD) чаще рассматривается как профилактический режим антибиотикотерапии, позволяющий целенаправленно предотвратить колонизацию кишечника «патогенными» микроорганизмами. Эффект достигается за счет селективного воздействия на потенциально патогенные



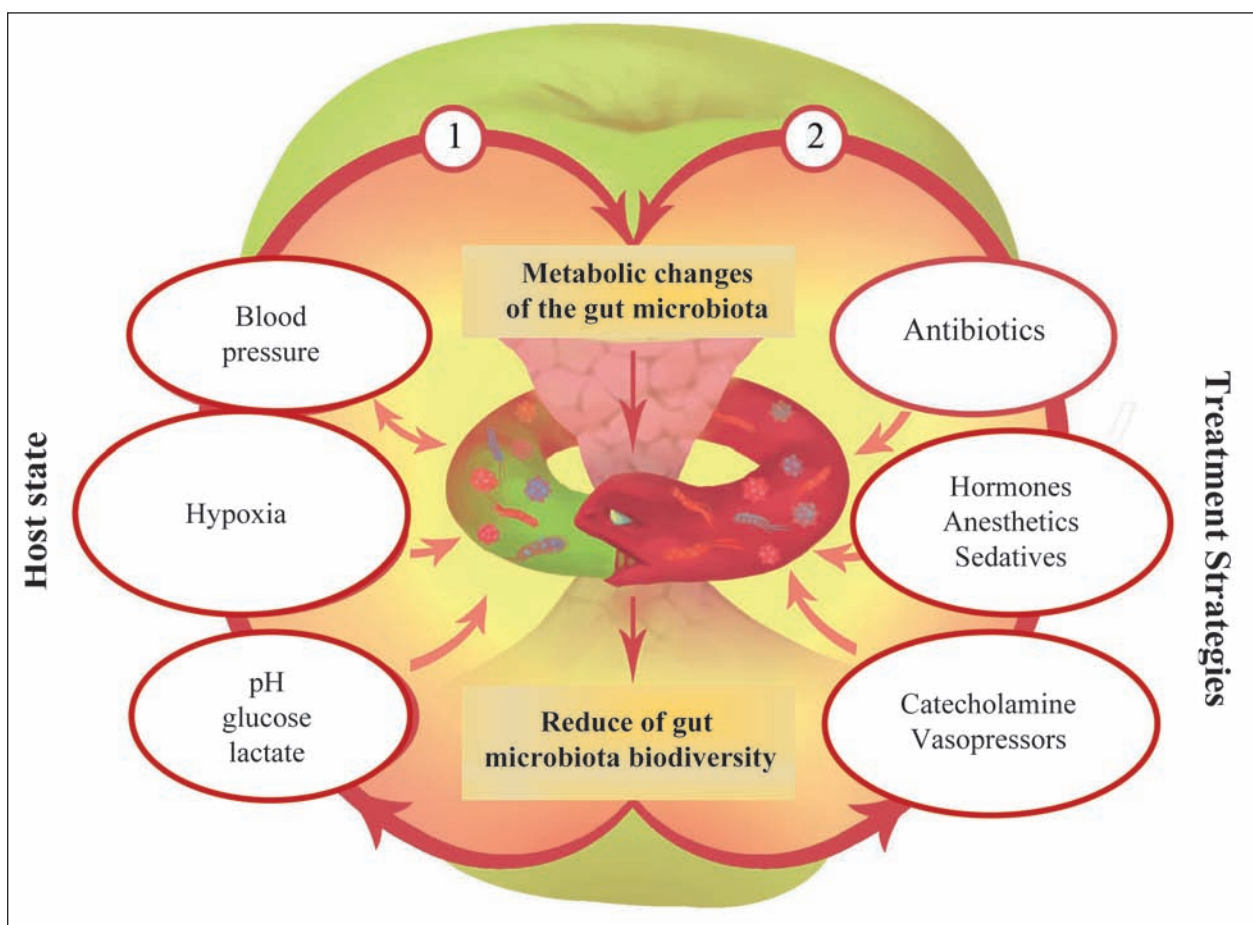


Рис. 2. Порочный круг дисфункции кишечной микробиоты у пациентов в критическом состоянии.

Fig. 2. The vicious circle of gut microbiota dysfunction in critically ill patients.

**Примечание.** Metabolic changes of the gut microbiota – изменение метаболизма микробиоты; reduce of gut microbiota biodiversity – снижение биоразнообразия микробиоты кишечника; host state – состояние макроорганизма; treatment strategies – лечебные стратегии.

аэробные и факультативно-аэробные бактерии путем энтерального введения антибактериальных препаратов, не подавляющих анаэробные микроорганизмы, тем самым создавая условия для восстановления баланса микробиоты и способствуя ее функционированию даже в неблагоприятной среде пациента в критическом состоянии. На сегодняшний день многочисленные клинические исследования и метаанализы показали, что SDD способствует предотвращению госпитальной инфекции в ОРИТ, а также снижению летальности [107]. Широкая реализация SDD была ограничена, в том числе и из-за опасений повысить устойчивость нозокомиальных микроорганизмов к антибиотикам [108], однако получены убедительные данные об отсутствии роста резистентных бактерий на фоне селективной деконтаминации. Ряд крупных исследований проходит в настоящее время и вскоре на основе которых авторы планируют новые клинические рекомендации по использованию данного метода в ОРИТ.

**Перспективы.** Можем ли мы считать коррекцию микробиома пациента в ОРИТ целью нашей

терапии? Как было показано выше, дисбаланс кишечных бактерий «плохие/хорошие» ассоциируется с высокой восприимчивостью к госпитальным инфекциям и худшим прогнозом. Влияние негативных факторов, связанных как с изменением внутренней среды макроорганизма, так и достаточно агрессивной терапией, приводит к резкому изменению видового разнообразия микробиоты [109], и, как следствие, изменению функциональной активности микробного сообщества, достигая максимальных нарушений при критических состояниях, вплоть до развития необратимых поломок гомеостаза и гибели организма хозяина. Создается порочный круг: нарушение функции кишечной микробиоты у пациентов при критическом состоянии приводит к избыточной продукции определенных микробных метаболитов, которые в свою очередь оказывают патологическое воздействие на органы и системы макроорганизма (рис. 2). Можно выделить две потенциальные точки для воздействия в лечении сепсиса:

1. Прогнозирование негативной динамики показателей гомеостаза при прогрессировании

критического состояния и максимально щадящие режимы антимикробной терапии с учетом важной роли микробиома.

2. Сдерживание избыточного роста и целенаправленная коррекция метаболизма бактерий.

Новые технологии, культурально — независимые, позволяющие быстро, точно и всеобъемлюще оценивать микробиом, ближайшие годы

будут адаптированы для практического применения, широкого использования и внедрения. Характеристика изменений микробиома у пациента ОРИТ позволит продвинуться в разработке диагностических и терапевтических вмешательств, основанных на изменении не только состава микробиоты, но и ее метаболической активности.

#### Литература

1. Белобородова Н.В. Сепсис – метаболомный подход. М.: МИА; 2018: 272. ISBN 978-5-9986-0350-1
2. Schmidt K., Mwaigwisya S., Crossman L.C., Doumith M., Munroe D., Pires C., Khan A.M., Woodford N., Saunders N.J., Wain J., O'Grady J., Livermore D.M. Identification of bacterial pathogens and antimicrobial resistance directly from clinical urines by nanopore-based metagenomic sequencing. *J. Antimicrob. Chemother.* 2017; 72 (1): 104–114. DOI: 10.1093/jac/dkw397. PMID: 27667325
3. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012; 486 (7402): 207–214. DOI: 10.1038/nature11234. PMID: 22699609
4. Berg R.D. The indigenous gastrointestinal microflora. *Trends Microbiol.* 1996; 4 (11): 430–435. DOI: 10.1016/0966-842X(96)10057-3. PMID: 8950812
5. Kelly D., Mulder I.E. Microbiome and immunological interactions. *Nutr. Rev.* 2012; 70 (Suppl 1): S18-S30. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2012.00498.x. PMID: 22861803
6. Proctor L.M. The Human Microbiome Project in 2011 and beyond. *Cell Host. Microbe.* 2011; 10 (4): 287-291. DOI:10.1016/j.chom.2011.10.001. PMID: 22018227
7. Franzosa E.A., Huang K., Meadow J.F., Gevers D., Lemon K.P., Bohannon B.J., Huttenhower C. Identifying personal microbiomes using metagenomic codes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015; 112 (22): E2930-E2938. DOI: 10.1073/pnas.1423854112. PMID: 25964341
8. Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunenko T., Cantarel B.L., Duncan A., Ley R.E., Sogin M.L., Jones W.J., Roe B.A., Affourtit J.P., Egholm M., Henrissat B., Heath A.C., Knight R., Gordon J.I. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009; 457 (7228): 480–484. DOI: 10.1038/nature07540. PMID: 19043404
9. Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C., Finlay B.B. Gut microbiota in health and disease. *Physiol. Rev.* 2010; 90 (3): 859–904. DOI: 10.1152/physrev.00045.2009. PMID: 20664075
10. Cho I., Blaser M.J. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat. Rev. Genet.* 2012; 13 (4): 260-270. DOI: 10.1038/nrg3182. PMID: 22411464
11. Lepage P., Leclerc M.C., Joossens M., Mondot S., Blottière H.M., Raes J., Ehrlich D., Doré J. A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut.* 2013; 62 (1): 146-158. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301805. PMID: 22525886
12. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006; 444 (7122): 1027–1031. DOI: 10.1038/nature05414. PMID: 17183312
13. Mariat D., Firmesse O., Levenez F., Guimaraes V., Sokol H., Doré J., Cortier G., Furet J.P. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol.* 2009; 9: 123. DOI: 10.1186/1471-2180-9-123. PMID: 19508720
14. Tyakht A.V., Kostryukova E.S., Popenko A.S., Belenikin M.S., Pavlenko A.V., Larin A.K., Karpova I.Y., Selezneva O.V., Semashko T.A., Ospanova E.A., Babenko V.V., Maev I.V., Cheremushkin S.V., Kucheryavyy Y.A., Shcherbakov P.L., Grinevich V.B., Efimov O.I., Sas E.I., Abdulkhakov R.A., Abdulkhakov S.R., Lyalyukova E.A., Livzan M.A., Vlassov V.V., Sagdeev R.Z., Tsukanov V.V., Osipenko M.F., Kozlova I.V., Tkachev A.V., Sergienko V.I., Alexeev D.G., Govorun V.M. Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia. *Nat. Commun.* 2013; 4: 2469. DOI: 10.1038/ncomms3469. PMID: 24036685
15. Insoft R.M., Sanderson I.R., Walker W.A. Development of immune function in the intestine and its role in neonatal diseases. *Pediatr. Clin. North Am.* 1996; 43 (2): 551-571. DOI: 10.1016/S0031-3955(05)70420-X. PMID: 8614615
16. Tamburini S., Shen N., Wu H.C., Clemente J.C. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat. Med.* 2016; 22 (7): 713-722. DOI: 10.1038/nm.4142. PMID: 27387886
17. Schirmer M., Smeekens S.P., Vlamakis H., Jaeger M., Oosting M., Franzosa E.A., Horst R.T., Jansen T., Jacobs L., Bonder M.J., Kurilshikov A., Fu J., Joosten L., Zhemakova A., Huttenhower C., Wijmenga C., Netea M.G., Xavier

#### References

1. Beloborodova N.V. Sepsis - metabolomic approach. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2018: 272. ISBN 978-5-9986-0350-1. [In Russ.]
2. Schmidt K., Mwaigwisya S., Crossman L.C., Doumith M., Munroe D., Pires C., Khan A.M., Woodford N., Saunders N.J., Wain J., O'Grady J., Livermore D.M. Identification of bacterial pathogens and antimicrobial resistance directly from clinical urines by nanopore-based metagenomic sequencing. *J. Antimicrob. Chemother.* 2017; 72 (1): 104–114. DOI: 10.1093/jac/dkw397. PMID: 27667325
3. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012; 486 (7402): 207–214. DOI: 10.1038/nature11234. PMID: 22699609
4. Berg R.D. The indigenous gastrointestinal microflora. *Trends Microbiol.* 1996; 4 (11): 430–435. DOI: 10.1016/0966-842X(96)10057-3. PMID: 8950812
5. Kelly D., Mulder I.E. Microbiome and immunological interactions. *Nutr. Rev.* 2012; 70 (Suppl 1): S18-S30. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2012.00498.x. PMID: 22861803
6. Proctor L.M. The Human Microbiome Project in 2011 and beyond. *Cell Host. Microbe.* 2011; 10 (4): 287-291. DOI:10.1016/j.chom.2011.10.001. PMID: 22018227
7. Franzosa E.A., Huang K., Meadow J.F., Gevers D., Lemon K.P., Bohannon B.J., Huttenhower C. Identifying personal microbiomes using metagenomic codes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015; 112 (22): E2930-E2938. DOI: 10.1073/pnas.1423854112. PMID: 25964341
8. Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunenko T., Cantarel B.L., Duncan A., Ley R.E., Sogin M.L., Jones W.J., Roe B.A., Affourtit J.P., Egholm M., Henrissat B., Heath A.C., Knight R., Gordon J.I. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009; 457 (7228): 480–484. DOI: 10.1038/nature07540. PMID: 19043404
9. Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C., Finlay B.B. Gut microbiota in health and disease. *Physiol. Rev.* 2010; 90 (3): 859–904. DOI: 10.1152/physrev.00045.2009. PMID: 20664075
10. Cho I., Blaser M.J. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat. Rev. Genet.* 2012; 13 (4): 260-270. DOI: 10.1038/nrg3182. PMID: 22411464
11. Lepage P., Leclerc M.C., Joossens M., Mondot S., Blottière H.M., Raes J., Ehrlich D., Doré J. A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut.* 2013; 62 (1): 146-158. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301805. PMID: 22525886
12. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006; 444 (7122): 1027–1031. DOI: 10.1038/nature05414. PMID: 17183312
13. Mariat D., Firmesse O., Levenez F., Guimaraes V., Sokol H., Doré J., Cortier G., Furet J.P. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol.* 2009; 9: 123. DOI: 10.1186/1471-2180-9-123. PMID: 19508720
14. Tyakht A.V., Kostryukova E.S., Popenko A.S., Belenikin M.S., Pavlenko A.V., Larin A.K., Karpova I.Y., Selezneva O.V., Semashko T.A., Ospanova E.A., Babenko V.V., Maev I.V., Cheremushkin S.V., Kucheryavyy Y.A., Shcherbakov P.L., Grinevich V.B., Efimov O.I., Sas E.I., Abdulkhakov R.A., Abdulkhakov S.R., Lyalyukova E.A., Livzan M.A., Vlassov V.V., Sagdeev R.Z., Tsukanov V.V., Osipenko M.F., Kozlova I.V., Tkachev A.V., Sergienko V.I., Alexeev D.G., Govorun V.M. Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia. *Nat. Commun.* 2013; 4: 2469. DOI: 10.1038/ncomms3469. PMID: 24036685
15. Insoft R.M., Sanderson I.R., Walker W.A. Development of immune function in the intestine and its role in neonatal diseases. *Pediatr. Clin. North Am.* 1996; 43 (2): 551-571. DOI: 10.1016/S0031-3955(05)70420-X. PMID: 8614615
16. Tamburini S., Shen N., Wu H.C., Clemente J.C. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat. Med.* 2016; 22 (7): 713-722. DOI: 10.1038/nm.4142. PMID: 27387886
17. Schirmer M., Smeekens S.P., Vlamakis H., Jaeger M., Oosting M., Franzosa E.A., Horst R.T., Jansen T., Jacobs L., Bonder M.J., Kurilshikov A., Fu J., Joosten L., Zhemakova A., Huttenhower C., Wijmenga C., Netea M.G., Xavier

- R.J. Linking the human gut microbiome to inflammatory cytokine production capacity. *Cell*. 2016; 167 (7): 1897. DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.046. PMID: 27984736
18. *Ohnmacht C.* Microbiota, regulatory T cell subsets, and allergic disorders. *Allergo J. Int.* 2016; 25 (5): 114–123. DOI: 10.1007/s40629-016-0118-0. PMID: 27656354
  19. *Donia M.S., Fischbach M.A.* Small molecules from the human microbiota science. *Science*. 2015; 349 (6246): 1254766. DOI: 10.1126/science.1254766. PMID: 26206939
  20. *Thorburn A.N., Macia L., Mackay C.R.* Diet, metabolites, and «western-lifestyle» inflammatory diseases. *Immunity*. 2014; 40 (6): 833-842. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.05.014. PMID: 24950203
  21. *Wikoff W.R., Anfora A.T., Liu J., Schultz P.G., Lesley S.A., Peters E.C., Siuzdak G.* Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009; 10; 106 (10): 3698-3703. DOI: 10.1073/pnas.0812874106. PMID: 19234110
  22. *Blaser M.J., Falkow S.* What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nat. Rev. Microbiol.* 2009; 7 (12): 887-894. DOI: 10.1038/nrmicro2245. PMID: 19898491
  23. *Biedermann L., Rogler G.* The intestinal microbiota: its role in health and disease. *Eur. J. Pediatr.* 2015; 174 (2): 151-167. DOI: 10.1007/s00431-014-2476-2. PMID: 25563215
  24. *Beloborodova N.V.* Интеграция метаболизма человека и его микробиома при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 42-54. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-4-42
  25. *Haak B.W., Levi M., Wiersinga W.J.* Microbiota-targeted therapies on the intensive care unit. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2017; 23 (2): 167-174. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000389. PMID: 28092309
  26. *Marshall J.C.* Gastrointestinal flora and its alterations in critical illness. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 1999; 2 (5): 405-411. DOI: 10.1097/00075197-199909000-00009. PMID: 10589383
  27. *Alverdy J.C., Laughlin R.S., Wu L.* Influence of the critically ill state on host-pathogen interactions within the intestine: gut-derived sepsis redefined. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (2): 598-607. DOI: 10.1097/01.CCM.0000045576.55937.67. PMID: 12576972
  28. *Lapichino G., Callegari M.L., Marzorati S., Cigada M., Corbella D., Ferrari S., Morelli L.* Impact of antibiotics on the gut microbiota of critically ill patients. *J. Med. Microbiol.* 2008; 57 (Pt 8): 1007-1014. DOI: 10.1099/jmm.0.47387-0. PMID: 18628503
  29. *Zaborin A., Smith D., Garfield K., Quensen J., Shakhsher B., Kade M., Tirrell M., Tiedje J., Gilbert J.A., Zaborina O., Alverdy J.C.* Membership and behavior of ultra-low-diversity pathogen communities present in the gut of humans during prolonged critical illness. *MBio*. 2014; 5 (5): e01361-14. DOI: 10.1128/mBio.01361-14. PMID: 25249279
  30. *Stiefel U., Donskey C.J.* The role of the intestinal tract as a source for transmission of nosocomial pathogens. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2004; 6 (6): 420-425. DOI: 10.1007/s11908-004-0060-z. PMID: 15538978
  31. *Ojima M., Motooka D., Shimizu K., Gotoh K., Shintani A., Yoshiya K., Nakamura S., Ogura H., Iida T., Shimazu T.* Metagenomic analysis reveals dynamic changes of whole gut microbiota in the acute phase of intensive care unit patients. *Dig. Dis. Sci.* 2016; 61 (6): 1628-1634. DOI: 10.1007/s10620-015-4011-3. PMID: 26715502
  32. *McDonald D., Ackermann G., Khailova L., Baird C., Heyland D., Kozar R., Lemieux M., Derenski K., King J., Vis-Kampen C., Knight R., Wischmeyer P.E.* Extreme dysbiosis of the microbiome in critical illness. *mSphere*. 2016; 1 (4): e00199-16. DOI: 10.1128/mSphere.00199-16. PMID: 27602409
  33. *Chernevskaya E., Beloborodova N., Bedova A., Pautova A., Klimenko N., Tyakht A., Gusarov V.* The gut microbiota disturbances in ICU patients with nosocomial pneumonia. *Infection*. 2017; 45 (Suppl 1): 37-38. DOI: 10.1007/s15010-017-1046-8. PMID: 28799000
  34. *Säemann M.D., Böhmig G.A., Zlabinger G.J.* Short-chain fatty acids: bacterial mediators of a balanced host-microbial relationship in the human gut. *Wien Klin. Wochenschr.* 2002; 114 (8-9): 289–300. PMID: 12212362
  35. *Blottière H.M., Buecher B., Galmiche J.P., Cherbut C.* Molecular analysis of the effect of short-chain fatty acids on intestinal cell proliferation. *Proc. Nutr. Soc.* 2003; 62 (1): 101-106. DOI: 10.1079/PNS2002215. PMID: 12740064
  36. *Yin L., Laevisky G., Giardina C.* Butyrate suppression of colonocyte NF-kappa B activation and cellular proteasome activity. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (48): 44641–44646. DOI: 10.1074/jbc.M105170200. PMID: 11572859
  37. *Heerdt B.G., Houston M.A., Augenlicht L.H.* Short-chain fatty acid-initiated cell cycle arrest and apoptosis of colonic epithelial cells is linked to mitochondrial function. *Cell Growth Differ.* 1997; 8 (5): 523–532. PMID: 9149903
  38. *Shimizu K., Ogura H., Goto M., Asahara T., Nomoto K., Morotomi M., Yoshiya K., Matsushima A., Sumi Y., Kuwagata Y., Tanaka H., Shimazu T., Sugimoto H.* Altered gut flora and environment in patients with severe SIRS. *J. Trauma*. 2006; 60 (1): 126-133. DOI: 10.1097/01.ta.0000197374.99755.fe. PMID: 16456446
  - R.J. Linking the human gut microbiome to inflammatory cytokine production capacity. *Cell*. 2016; 167 (7): 1897. DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.046. PMID: 27984736
  18. *Ohnmacht C.* Microbiota, regulatory T cell subsets, and allergic disorders. *Allergo J. Int.* 2016; 25 (5): 114–123. DOI: 10.1007/s40629-016-0118-0. PMID: 27656354
  19. *Donia M.S., Fischbach M.A.* Small molecules from the human microbiota science. *Science*. 2015; 349 (6246): 1254766. DOI: 10.1126/science.1254766. PMID: 26206939
  20. *Thorburn A.N., Macia L., Mackay C.R.* Diet, metabolites, and «western-lifestyle» inflammatory diseases. *Immunity*. 2014; 40 (6): 833-842. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.05.014. PMID: 24950203
  21. *Wikoff W.R., Anfora A.T., Liu J., Schultz P.G., Lesley S.A., Peters E.C., Siuzdak G.* Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009; 10; 106 (10): 3698-3703. DOI: 10.1073/pnas.0812874106. PMID: 19234110
  22. *Blaser M.J., Falkow S.* What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nat. Rev. Microbiol.* 2009; 7 (12): 887-894. DOI: 10.1038/nrmicro2245. PMID: 19898491
  23. *Biedermann L., Rogler G.* The intestinal microbiota: its role in health and disease. *Eur. J. Pediatr.* 2015; 174 (2): 151-167. DOI: 10.1007/s00431-014-2476-2. PMID: 25563215
  24. *Beloborodova N.V.* Integration of metabolism in man and his microbiome in critical conditions. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2012; 8 (4): 42-54. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-4-42. [In Russ., In Engl.]
  25. *Haak B.W., Levi M., Wiersinga W.J.* Microbiota-targeted therapies on the intensive care unit. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2017; 23 (2): 167-174. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000389. PMID: 28092309
  26. *Marshall J.C.* Gastrointestinal flora and its alterations in critical illness. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 1999; 2 (5): 405-411. DOI: 10.1097/00075197-199909000-00009. PMID: 10589383
  27. *Alverdy J.C., Laughlin R.S., Wu L.* Influence of the critically ill state on host-pathogen interactions within the intestine: gut-derived sepsis redefined. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (2): 598-607. DOI: 10.1097/01.CCM.0000045576.55937.67. PMID: 12576972
  28. *Lapichino G., Callegari M.L., Marzorati S., Cigada M., Corbella D., Ferrari S., Morelli L.* Impact of antibiotics on the gut microbiota of critically ill patients. *J. Med. Microbiol.* 2008; 57 (Pt 8): 1007-1014. DOI: 10.1099/jmm.0.47387-0. PMID: 18628503
  29. *Zaborin A., Smith D., Garfield K., Quensen J., Shakhsher B., Kade M., Tirrell M., Tiedje J., Gilbert J.A., Zaborina O., Alverdy J.C.* Membership and behavior of ultra-low-diversity pathogen communities present in the gut of humans during prolonged critical illness. *MBio*. 2014; 5 (5): e01361-14. DOI: 10.1128/mBio.01361-14. PMID: 25249279
  30. *Stiefel U., Donskey C.J.* The role of the intestinal tract as a source for transmission of nosocomial pathogens. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2004; 6 (6): 420-425. DOI: 10.1007/s11908-004-0060-z. PMID: 15538978
  31. *Ojima M., Motooka D., Shimizu K., Gotoh K., Shintani A., Yoshiya K., Nakamura S., Ogura H., Iida T., Shimazu T.* Metagenomic analysis reveals dynamic changes of whole gut microbiota in the acute phase of intensive care unit patients. *Dig. Dis. Sci.* 2016; 61 (6): 1628-1634. DOI: 10.1007/s10620-015-4011-3. PMID: 26715502
  32. *McDonald D., Ackermann G., Khailova L., Baird C., Heyland D., Kozar R., Lemieux M., Derenski K., King J., Vis-Kampen C., Knight R., Wischmeyer P.E.* Extreme dysbiosis of the microbiome in critical illness. *mSphere*. 2016; 1 (4): e00199-16. DOI: 10.1128/mSphere.00199-16. PMID: 27602409
  33. *Chernevskaya E., Beloborodova N., Bedova A., Pautova A., Klimenko N., Tyakht A., Gusarov V.* The gut microbiota disturbances in ICU patients with nosocomial pneumonia. *Infection*. 2017; 45 (Suppl 1): 37-38. DOI: 10.1007/s15010-017-1046-8. PMID: 28799000
  34. *Säemann M.D., Böhmig G.A., Zlabinger G.J.* Short-chain fatty acids: bacterial mediators of a balanced host-microbial relationship in the human gut. *Wien Klin. Wochenschr.* 2002; 114 (8-9): 289–300. PMID: 12212362
  35. *Blottière H.M., Buecher B., Galmiche J.P., Cherbut C.* Molecular analysis of the effect of short-chain fatty acids on intestinal cell proliferation. *Proc. Nutr. Soc.* 2003; 62 (1): 101-106. DOI: 10.1079/PNS2002215. PMID: 12740064
  36. *Yin L., Laevisky G., Giardina C.* Butyrate suppression of colonocyte NF-kappa B activation and cellular proteasome activity. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (48): 44641–44646. DOI: 10.1074/jbc.M105170200. PMID: 11572859
  37. *Heerdt B.G., Houston M.A., Augenlicht L.H.* Short-chain fatty acid-initiated cell cycle arrest and apoptosis of colonic epithelial cells is linked to mitochondrial function. *Cell Growth Differ.* 1997; 8 (5): 523–532. PMID: 9149903
  38. *Shimizu K., Ogura H., Goto M., Asahara T., Nomoto K., Morotomi M., Yoshiya K., Matsushima A., Sumi Y., Kuwagata Y., Tanaka H., Shimazu T., Sugimoto H.* Altered gut flora and environment in patients with severe SIRS. *J. Trauma*. 2006; 60 (1): 126-133. DOI: 10.1097/01.ta.0000197374.99755.fe. PMID: 16456446



39. Zoetendal E.G., Raes J., van den Bogert B., Arumugam M., Booijink C.C., Troost F.J., Bork P., Wels M., de Vos W.M., Kleerebezem M. The human small intestinal microbiota is driven by rapid uptake and conversion of simple carbohydrates. *ISME J.* 2012; 6 (7): 1415-1426. DOI: 10.1038/ismej.2011.212. PMID: 22258098
40. Levy M., Blacher E., Elinav E. Microbiome, metabolites and host immunity. *Curr. Opin. Microbiol.* 2017; 35: 8–15. DOI: 10.1016/j.mib.2016.10.003. PMID: 27883933
41. Beloborodova N.V., Olenin A.Y., Pautova A.K. Metabolomic findings in sepsis as a damage of host-microbial metabolism integration. *J. Crit. Care.* 2018; 43: 246-255. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.09.014. PMID: 28942199
42. Agus A., Planchais J., Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Host. Microbe.* 2018; 23 (6): 716-724. DOI: 10.1016/j.chom.2018.05.003. PMID: 29902437
43. Fedotcheva N.I., Kazakov R.E., Kondrashova M.N., Beloborodova N.V. Toxic effects of microbial phenolic acids on the functions of mitochondria. *Toxicol. Lett.* 2008; 180 (3): 182-188. DOI: 10.1016/j.toxlet.2008.06.861. PMID: 18634861
44. Белобородова Н.В., Мороз В.В., Бедова А.Ю., Осипов А.А., Саршор Ю.Н., Черневская Е.А. Участие ароматических микробных метаболитов в развитии тяжелой инфекции и сепсиса. *Анестезиология и реаниматология.* 2016; 61 (3): 202-208. DOI: 10.18821/0201-7563-2016-3-202-208. PMID: 29465205
45. Fedotcheva N.I., Chernevskaya E.A., Beloborodova N.V. The role of bacterial phenolic metabolites in mitochondrial dysfunction. *Crit. Care.* 2016; 20 (Suppl 1): P4. DOI: 10.1186/s13054-016-1204-x. PMID: 26996981
46. Мороз В.В., Белобородова Н.В., Осипов А.А., Власенко А.В., Бедова А.Ю., Пautova A.K. Фенилкарбоновые кислоты в оценке тяжести состояния и эффективности интенсивного лечения больных в реаниматологии. *Общая реаниматология.* 2016; 12 (4): 37-48. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-4-37-48
47. Khodakova A.S., Beloborodova N.V. Microbial metabolites in the blood of patients with sepsis. *Crit. Care.* 2007; 11 (Suppl 4): 5. DOI: 10.1186/cc5150
48. Valerio F., Lavermicocca P., Pascale M., Visconti A. Production of phenyl-lactic acid by lactic acid bacteria: an approach to the selection of strains contributing to food quality and preservation. *FEMS Microbiol. Lett.* 2004; 233 (2): 289-295. DOI: 10.1016/j.femsle.2004.02.020. PMID: 15063498
49. Zhao H., Jiang Z., Chang X., Xue H., Yahefu W., Zhang X. 4-Hydroxyphenylacetic acid prevents acute APAP-induced liver injury by increasing phase II and antioxidant enzymes in mice. *Front. Pharmacol.* 2018; 9: 653. DOI: 10.3389/fphar.2018.00653. PMID: 29973881
50. Jenner A.M., Rafter J., Halliwell B. Human fecal water content of phenolics: the extent of colonic exposure to aromatic compounds. *Free Radic. Biol. Med.* 2005; 38 (6): 763-772. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.11.020. PMID: 15721987
51. Белобородова Н.В., Мороз В.В., Осипов А.А., Бедова А.Ю., Оленин А.Ю., Гецина М.Л., Карпова О.В., Оленина Е.Г. Нормальный уровень сепсис-ассоциированных фенилкарбоновых кислот в сыворотке крови человека. *Биохимия.* 2015; 80 (3): 449-455. DOI: 10.1134/S0006297915030128. PMID: 25761691
52. Beloborodova N., Moroz V., Osipov A., Bedova A., Sarshor Y., Vlasenko A., Olenin A. Tyrosine metabolism disorder and the potential capability of anaerobic microbiota to decrease the value of aromatic metabolites in critically ill patients. *Crit. Care.* 2014; 18 (Suppl 2): 42-44. DOI: 10.1186/cc14063
53. Rogers A.J., McGeachie M., Baron R.M., Gazourian L., Haspel J.A., Nakahira K., Fredenburgh L.E., Hunninghake G.M., Raby B.A., Matthay M.A., Otero R.M., Fowler V.G., Rivers E.P., Woods C.W., Kingsmore S., Langley R.J., Choi A.M. Metabolomic derangements are associated with mortality in critically ill adult patients. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e87538. DOI: 10.1371/journal.pone.0087538. PMID: 24498130
54. Dovrolis N., Kolios G., Spyrou G.M., Maroulakou I. Computational profiling of the gut-brain axis: microflora dysbiosis insights to neurological disorders. *Brief Bioinform.* 2017; Nov 27. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/bib/bbx154. PMID: 29186317
55. Carabotti M., Scirocco A., Maselli M.A., Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann. Gastroenterol.* 2015; 28 (2): 203-209. PMID: 25830558
56. Singh V., Roth S., Llovera G., Sadler R., Garzetti D., Stecher B., Dichgans M., Liesz A. Microbiota dysbiosis controls the neuroinflammatory response after stroke. *J. Neurosci.* 2016; 36 (28): 7428–7440. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1114-16.2016. PMID: 27413153
57. Stanley D., Mason L.J., Mackin K.E., Srikhanta Y.N., Lyras D., Prakash M.D., Nurgali K., Venegas A., Hill M.D., Moore R.J., Wong C.H. Translocation and dissemination of commensal bacteria in poststroke infection. *Nat. Med.* 2016; 22 (11): 1277–1284. DOI: 10.1038/nm.4194. PMID: 27694934
58. Benakis C., Brea D., Caballero S., Faraco G., Moore J., Murphy M., Sita G., Racchumi G., Ling L., Pamer E.G., Iadecola C., Anrather J. Commensal mic-
39. Zoetendal E.G., Raes J., van den Bogert B., Arumugam M., Booijink C.C., Troost F.J., Bork P., Wels M., de Vos W.M., Kleerebezem M. The human small intestinal microbiota is driven by rapid uptake and conversion of simple carbohydrates. *ISME J.* 2012; 6 (7): 1415-1426. DOI: 10.1038/ismej.2011.212. PMID: 22258098
40. Levy M., Blacher E., Elinav E. Microbiome, metabolites and host immunity. *Curr. Opin. Microbiol.* 2017; 35: 8–15. DOI: 10.1016/j.mib.2016.10.003. PMID: 27883933
41. Beloborodova N.V., Olenin A.Y., Pautova A.K. Metabolomic findings in sepsis as a damage of host-microbial metabolism integration. *J. Crit. Care.* 2018; 43: 246-255. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.09.014. PMID: 28942199
42. Agus A., Planchais J., Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Host. Microbe.* 2018; 23 (6): 716-724. DOI: 10.1016/j.chom.2018.05.003. PMID: 29902437
43. Fedotcheva N.I., Kazakov R.E., Kondrashova M.N., Beloborodova N.V. Toxic effects of microbial phenolic acids on the functions of mitochondria. *Toxicol. Lett.* 2008; 180 (3): 182-188. DOI: 10.1016/j.toxlet.2008.06.861. PMID: 18634861
44. Beloborodova N.V., Moroz V.V., Bedova A.Yu., Osipov A.A., Sarshor Yu.N., Chernevskaya E.A. Participation of aromatic microbial metabolites in the development of severe infection and sepsis. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2016; 61 (3): 202-208. DOI: 10.18821/0201-7563-2016-3-202-208. PMID: 29465205. [In Russ.]
45. Fedotcheva N.I., Chernevskaya E.A., Beloborodova N.V. The role of bacterial phenolic metabolites in mitochondrial dysfunction. *Crit. Care.* 2016; 20 (Suppl 1): P4. DOI: 10.1186/s13054-016-1204-x. PMID: 26996981
46. Moroz V.V., Beloborodova N.V., Osipov A.A., Vlasenko A.V., Bedova A.Y., Pautova A.K. Phenylcarboxylic acids in the assessment of the severity of patient condition and the efficiency of intensive treatment in critical care medicine. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2016; 12 (4): 37-48. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-4-37-48. [In Russ., In Engl.]
47. Khodakova A.S., Beloborodova N.V. Microbial metabolites in the blood of patients with sepsis. *Crit. Care.* 2007; 11 (Suppl 4): 5. DOI: 10.1186/cc5150
48. Valerio F., Lavermicocca P., Pascale M., Visconti A. Production of phenyl-lactic acid by lactic acid bacteria: an approach to the selection of strains contributing to food quality and preservation. *FEMS Microbiol. Lett.* 2004; 233 (2): 289-295. DOI: 10.1016/j.femsle.2004.02.020. PMID: 15063498
49. Zhao H., Jiang Z., Chang X., Xue H., Yahefu W., Zhang X. 4-Hydroxyphenylacetic acid prevents acute APAP-induced liver injury by increasing phase II and antioxidant enzymes in mice. *Front. Pharmacol.* 2018; 9: 653. DOI: 10.3389/fphar.2018.00653. PMID: 29973881
50. Jenner A.M., Rafter J., Halliwell B. Human fecal water content of phenolics: the extent of colonic exposure to aromatic compounds. *Free Radic. Biol. Med.* 2005; 38 (6): 763-772. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.11.020. PMID: 15721987
51. Beloborodova N.V., Moroz V.V., Osipov A.A., Bedova A.Y., Olenin A.Y., Gecina M.L., Karpova O.V., Olenina E.G. Normal level of sepsis-associated phenylcarboxylic acids in human serum. *Biochemistry (Mosc.)* 2015; 80 (3): 374-378. DOI: 10.1134/S0006297915030128. PMID: 25761691. [In Russ., In Engl.]
52. Beloborodova N., Moroz V., Osipov A., Bedova A., Sarshor Y., Vlasenko A., Olenin A. Tyrosine metabolism disorder and the potential capability of anaerobic microbiota to decrease the value of aromatic metabolites in critically ill patients. *Crit. Care.* 2014; 18 (Suppl 2): 42-44. DOI: 10.1186/cc14063
53. Rogers A.J., McGeachie M., Baron R.M., Gazourian L., Haspel J.A., Nakahira K., Fredenburgh L.E., Hunninghake G.M., Raby B.A., Matthay M.A., Otero R.M., Fowler V.G., Rivers E.P., Woods C.W., Kingsmore S., Langley R.J., Choi A.M. Metabolomic derangements are associated with mortality in critically ill adult patients. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e87538. DOI: 10.1371/journal.pone.0087538. PMID: 24498130
54. Dovrolis N., Kolios G., Spyrou G.M., Maroulakou I. Computational profiling of the gut-brain axis: microflora dysbiosis insights to neurological disorders. *Brief Bioinform.* 2017; Nov 27. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/bib/bbx154. PMID: 29186317
55. Carabotti M., Scirocco A., Maselli M.A., Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann. Gastroenterol.* 2015; 28 (2): 203-209. PMID: 25830558
56. Singh V., Roth S., Llovera G., Sadler R., Garzetti D., Stecher B., Dichgans M., Liesz A. Microbiota dysbiosis controls the neuroinflammatory response after stroke. *J. Neurosci.* 2016; 36 (28): 7428–7440. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1114-16.2016. PMID: 27413153
57. Stanley D., Mason L.J., Mackin K.E., Srikhanta Y.N., Lyras D., Prakash M.D., Nurgali K., Venegas A., Hill M.D., Moore R.J., Wong C.H. Translocation and dissemination of commensal bacteria in poststroke infection. *Nat. Med.* 2016; 22 (11): 1277–1284. DOI: 10.1038/nm.4194. PMID: 27694934
58. Benakis C., Brea D., Caballero S., Faraco G., Moore J., Murphy M., Sita G., Racchumi G., Ling L., Pamer E.G., Iadecola C., Anrather J. Commensal mic-

- robiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal  $\gamma\delta$  T cells. *Nat. Med.* 2016; 22 (5): 516-523. DOI: 10.1038/nm.4068. PMID: 27019327
59. Braniste V, Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M, Korecka A, Bakocevic N, Ng L.G., Kundu P, Gulyás B, Halldin C, Hultenby K., Nilsson H., Hebert H., Volpe B.T., Diamond B., Pettersson S. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci. Transl. Med.* 2014; 6 (263): 263ra158. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009759. PMID: 25411471
  60. Fung T.C., Olson C.A., Hsiao E.Y. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat. Neurosci.* 2017; 20 (2): 145-155. DOI: 10.1038/nn.4476. PMID: 28092661
  61. Kau A.L., Ahern P.P., Griffin N.W., Goodman A.L., Gordon J.I. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature.* 2011; 474 (7351): 327-336. DOI: 10.1038/nature10213. PMID: 21677749
  62. Bravo J.A., Forsythe P., Chew M.V., Escaravage E., Savignac H.M., Dinan T.G., Bienenstock J., Cryan J.F. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108 (38): 16050-16055. DOI: 10.1073/pnas.1102999108. PMID: 21876150
  63. Foster J.A., McVey Neufeld K.A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013; 36 (5): 305-312. DOI: 10.1016/j.tins.2013.01.005. PMID: 23384445
  64. DeLegge M.H., Smoke A. Neurodegeneration and inflammation. *Nutr. Clin. Pract.* 2008; 23 (1): 35-41. DOI: 10.1177/011542650802300135. PMID: 18203962
  65. Chaudhry N., Duggal A.K. Sepsis associated encephalopathy. *Adv. Med.* 2014; 2014: 762320. DOI: 10.1155/2014/762320. PMID: 26556425
  66. Белобородова Н.В., Острова И.В. Сепсис-ассоциированная энцефалопатия (обзор). *Общая реаниматология.* 2017; 13 (5): 121-139. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-121-139
  67. Oleskin A.V., Shenderov B.A. Neuromodulatory effects and targets of the SCFAs and gasotransmitters produced by the human symbiotic microbiota. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2016; 27: 30971. DOI: 10.3402/mehd.v27.30971. PMID: 27389418
  68. DaSilva N.A., Nahar P.P., Ma H., Eid A., Wei Z., Meschwitz S., Zawia N.H., Slitt A.L., Seeram N.P. Pomegranate ellagitannin-gut microbial-derived metabolites, urolithins, inhibit neuroinflammation *in vitro*. *Nutr. Neurosci.* 2017; 7: 1-11. DOI: 10.1080/1028415X.2017.1360558. PMID: 28784051
  69. Yissachar N., Zhou Y., Ung L., Lai N.Y., Mohan J.F., Ehrlicher A., Weitz D.A., Kasper D.L., Chiu I.M., Mathis D., Benoist C. An intestinal organ culture system uncovers a role for the nervous system in microbe-immune crosstalk. *Cell.* 2017; 168 (6): 1135-1148. e12. DOI: 10.1016/j.cell.2017.02.009. PMID: 28262351
  70. Annane D., Sharshar T. Cognitive decline after sepsis. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (1): 61-69. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70246-2. PMID: 25434614
  71. Basler T., Meier-Hellmann A., Bredle D., Reinhart K. Amino acid imbalance early in septic encephalopathy. *Intensive Care Med.* 2002; 28 (3): 293-298. DOI: 10.1007/s00134-002-1217-6. PMID: 11904658
  72. Белобородова Н.В., Ходакова А.С., Байрамов И.Т., Оленин А.Ю. Микробный путь образования фенилкарбоновых кислот в организме человека. *Биохимия.* 2009; 74 (12): 1657-1663. PMID: 19961416
  73. Белобородова Н.В., Байрамов И.Т., Оленин А.Ю., Федотчева Н.И. Экзометаболиты некоторых анаэробных микроорганизмов микрофлоры человека. *Биомедицинская химия.* 2011; 57 (1): 95-105. DOI: 10.18097/pbmc20115701095. PMID: 21516781
  74. Mizock B.A., Sabelli H.C., Dubin A., Javaid J.I., Poulos A., Rackow E.C. Evidence for altered phenylalanine metabolism and comparison with hepatic encephalopathy. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150 (2): 443-449. PMID: 2302019
  75. Williams R.A., Mamotte C.D., Burnett J.R. Phenylketonuria: an inborn error of phenyl-alanine metabolism. *Clin. Biochem. Rev.* 2008; 29 (1): 31-41. PMID: 18566668
  76. O'Mahony S.M., Clarke G., Borre Y.E., Dinan T.G., Cryan J.F. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav. Brain Res.* 2015; 277: 32-48. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.07.027. PMID: 25078296
  77. Budden K.F., Gellatly S.L., Wood D.L., Cooper M.A., Morrison M., Hugenholtz P., Hansbro P.M. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat. Rev. Microbiol.* 2017; 15 (1): 55-63. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.142. PMID: 27694885
  78. Deitch E.A., Xu D.Z., Lu Q. Gut lymph hypothesis of early shock and traumainduced multiple organ dysfunction syndrome: a new look at gut origin sepsis. *J. Organ Dysfunct.* 2006; 2: 70-79. DOI: 10.1080/17471060600551772
  79. Reino D.C., Pisarenko V., Palange D., Doucet D., Bonitz R.P., Lu Q., Colorado I., Sheth S.U., Chandler B., Kannan K.B., Ramanathan M., Xu D.Z., Deitch E.A., Feinman R. Trauma hemorrhagic shock-induced lung injury involves a gut-lymph-induced TLR4 pathway in mice. *PLoS One.* 2011; 6 (8): e14829. DOI: 10.1371/journal.pone.0014829. PMID: 21829592
  - robiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal  $\gamma\delta$  T cells. *Nat. Med.* 2016; 22 (5): 516-523. DOI: 10.1038/nm.4068. PMID: 27019327
  59. Braniste V, Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M, Korecka A, Bakocevic N, Ng L.G., Kundu P, Gulyás B, Halldin C, Hultenby K., Nilsson H., Hebert H., Volpe B.T., Diamond B., Pettersson S. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci. Transl. Med.* 2014; 6 (263): 263ra158. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009759. PMID: 25411471
  60. Fung T.C., Olson C.A., Hsiao E.Y. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat. Neurosci.* 2017; 20 (2): 145-155. DOI: 10.1038/nn.4476. PMID: 28092661
  61. Kau A.L., Ahern P.P., Griffin N.W., Goodman A.L., Gordon J.I. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature.* 2011; 474 (7351): 327-336. DOI: 10.1038/nature10213. PMID: 21677749
  62. Bravo J.A., Forsythe P., Chew M.V., Escaravage E., Savignac H.M., Dinan T.G., Bienenstock J., Cryan J.F. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108 (38): 16050-16055. DOI: 10.1073/pnas.1102999108. PMID: 21876150
  63. Foster J.A., McVey Neufeld K.A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013; 36 (5): 305-312. DOI: 10.1016/j.tins.2013.01.005. PMID: 23384445
  64. DeLegge M.H., Smoke A. Neurodegeneration and inflammation. *Nutr. Clin. Pract.* 2008; 23 (1): 35-41. DOI: 10.1177/011542650802300135. PMID: 18203962
  65. Chaudhry N., Duggal A.K. Sepsis associated encephalopathy. *Adv. Med.* 2014; 2014: 762320. DOI: 10.1155/2014/762320. PMID: 26556425
  66. Beloborodova N.V., Ostrova I.V. Sepsis-associated encephalopathy (review). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2017; 13 (5): 121-139. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-121-139. [In Russ., In Engl.]
  67. Oleskin A.V., Shenderov B.A. Neuromodulatory effects and targets of the SCFAs and gasotransmitters produced by the human symbiotic microbiota. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2016; 27: 30971. DOI: 10.3402/mehd.v27.30971. PMID: 27389418
  68. DaSilva N.A., Nahar P.P., Ma H., Eid A., Wei Z., Meschwitz S., Zawia N.H., Slitt A.L., Seeram N.P. Pomegranate ellagitannin-gut microbial-derived metabolites, urolithins, inhibit neuroinflammation *in vitro*. *Nutr. Neurosci.* 2017; 7: 1-11. DOI: 10.1080/1028415X.2017.1360558. PMID: 28784051
  69. Yissachar N., Zhou Y., Ung L., Lai N.Y., Mohan J.F., Ehrlicher A., Weitz D.A., Kasper D.L., Chiu I.M., Mathis D., Benoist C. An intestinal organ culture system uncovers a role for the nervous system in microbe-immune crosstalk. *Cell.* 2017; 168 (6): 1135-1148. e12. DOI: 10.1016/j.cell.2017.02.009. PMID: 28262351
  70. Annane D., Sharshar T. Cognitive decline after sepsis. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (1): 61-69. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70246-2. PMID: 25434614
  71. Basler T., Meier-Hellmann A., Bredle D., Reinhart K. Amino acid imbalance early in septic encephalopathy. *Intensive Care Med.* 2002; 28 (3): 293-298. DOI: 10.1007/s00134-002-1217-6. PMID: 11904658
  72. Beloborodova N.V., Khodakova A.S., Bairamov I.T., Olenin A.Yu. Microbial origin of phenylcarboxylic acids in the human body. *Biochemistry (Mosc.)* 2009; 74 (12): 1350-1355. PMID: 19961416. [In Russ., In Engl.]
  73. Beloborodova N.V., Bairamov I.T., Olenin A.Yu., Fedotcheva N.I. Exometabolites of some anaerobic microorganisms of human microflora. *Biomeditsinskaya Khimiya.* 2011; 57 (1): 95-105. DOI: 10.18097/pbmc20115701095. PMID: 21516781. [In Russ.]
  74. Mizock B.A., Sabelli H.C., Dubin A., Javaid J.I., Poulos A., Rackow E.C. Evidence for altered phenylalanine metabolism and comparison with hepatic encephalopathy. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150 (2): 443-449. PMID: 2302019
  75. Williams R.A., Mamotte C.D., Burnett J.R. Phenylketonuria: an inborn error of phenyl-alanine metabolism. *Clin. Biochem. Rev.* 2008; 29 (1): 31-41. PMID: 18566668
  76. O'Mahony S.M., Clarke G., Borre Y.E., Dinan T.G., Cryan J.F. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav. Brain Res.* 2015; 277: 32-48. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.07.027. PMID: 25078296
  77. Budden K.F., Gellatly S.L., Wood D.L., Cooper M.A., Morrison M., Hugenholtz P., Hansbro P.M. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat. Rev. Microbiol.* 2017; 15 (1): 55-63. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.142. PMID: 27694885
  78. Deitch E.A., Xu D.Z., Lu Q. Gut lymph hypothesis of early shock and traumainduced multiple organ dysfunction syndrome: a new look at gut origin sepsis. *J. Organ Dysfunct.* 2006; 2: 70-79. DOI: 10.1080/17471060600551772
  79. Reino D.C., Pisarenko V., Palange D., Doucet D., Bonitz R.P., Lu Q., Colorado I., Sheth S.U., Chandler B., Kannan K.B., Ramanathan M., Xu D.Z., Deitch E.A., Feinman R. Trauma hemorrhagic shock-induced lung injury involves a gut-lymph-induced TLR4 pathway in mice. *PLoS One.* 2011; 6 (8): e14829. DOI: 10.1371/journal.pone.0014829. PMID: 21829592

80. Schuijt T.J., Lankelma J.M., Scicluna B.P., de Sousa e Melo F., Roelofs J.J., de Boer J.D., Hoogendijk A.J., de Beer R., de Vos A., Belzer C., de Vos W.M., van der Poll T., Wiersinga W.J. The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia. *Gut*. 2016; 65 (4): 575–583. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309728. PMID: 26511795
81. Gray J., Oehrle K., Worthen G., Alenghat T., Whitsett J., Deshmukh H. Intestinal commensal bacteria mediate lung mucosal immunity and promote resistance of newborn mice to infection. *Sci. Transl. Med.* 2017; 9 (376): eaaf9412. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf9412. PMID: 28179507
82. Dickson R.P., Singer B.H., Newstead M.W., Falkowski N.R., Erb-Downward J.R., Standiford T.J., Huffnagle G.B. Enrichment of the lung microbiome with gut bacteria in sepsis and the acute respiratory distress syndrome. *Nat. Microbiol.* 2016; 1 (10): 16113. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.113. PMID: 27670109
83. Jacobs M.C., Haak B.W., Hugenholtz F., Wiersinga W.J. Gut microbiota and host defense in critical illness. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2017; 23 (4): 257–263. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000424. PMID: 28548992
84. Rogler G., Rosano G. The heart and the gut. *Eur. Heart J.* 2014; 35 (7): 426–430. DOI: 10.1093/eurheartj/eh271. PMID: 23864132
85. Pathan N., Burmester M., Adamovic T., Berk M., Ng K.W., Betts H., Macrae D., Waddell S., Paul-Clark M., Nuamah R., Mein C., Levin M., Montana G., Mitchell J.A. Intestinal injury and endotoxemia in children undergoing surgery for congenital heart disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (11): 1261–1269. DOI: 10.1164/rccm.201104-0715OC. PMID: 21868501
86. Lam V., Su J., Hsu A., Gross G.J., Salzman N.H., Baker J.E. Intestinal microbial metabolites are linked to severity of myocardial infarction in rats. *PLoS One.* 2016; 11 (8): e0160840. DOI: 10.1371/journal.pone.0160840. PMID: 27505423
87. Vincent J.L., Rello J., Marshall J., Silva E., Anzueto A., Martin C.D., Moreno R., Lipman J., Gomersall C., Sakr Y., Reinhart K.; EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009; 302 (21): 2323–2329. DOI: 10.1001/jama.2009.1754. PMID: 19952319
88. Wischmeyer P.E., McDonald D., Knight R. Role of the microbiome, probiotics, and “dysbiosis therapy” in critical illness. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2016; 22 (4): 347–353. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000321. PMID: 27327243
89. Dethlefsen L., Relman D.A. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108 (Suppl 1): 4554–4561. DOI: 10.1073/pnas.1000087107. PMID: 20847294
90. Isaac S., Scher J.U., Djukovic A., Jiménez N., Littman D.R., Abramson S.B., Pamer E.G., Ubeda C. Short- and long-term effects of oral vancomycin on the human intestinal microbiota. *J. Antimicrob. Chemother.* 2017; 72 (1): 128–136. DOI: 10.1093/jac/dkw383. PMID: 27707993
91. Buffie C.G., Jarchum I., Equinda M., Lipuma L., Gouborne A., Viale A., Ubeda C., Xavier J., Pamer E.G. Profound alterations of intestinal microbiota following a single dose of clindamycin results in sustained susceptibility to *Clostridium difficile*-induced colitis. *Infect. Immun.* 2012; 80 (1): 62–73. DOI: 10.1128/IAI.05496-11. PMID: 22006564
92. Deshmukh H.S., Liu Y., Menkiti O.R., Mei J., Dai N., O’Leary C.E., Oliver P.M., Kolls J.K., Weiser J.N., Worthen G.S. The microbiota regulates neutrophil homeostasis and host resistance to *Escherichia coli* K1 sepsis in neonatal mice. *Nat. Med.* 2014; 20 (5): 524–530. DOI: 10.1038/nm.3542. PMID: 24747744
93. Singer M., Glynn P. Treating critical illness: the importance of first doing no harm. *PLoS Med.* 2005; 2 (6): e167. DOI: 10.1371/journal.pmed.0020167. PMID: 15971943
94. Manzanares W., Langlois P.L., Wischmeyer P.E. Restoring the microbiome in critically ill patients: are probiotics our true friends when we are seriously ill? *JPEN. J. Parenter. Enteral Nutr.* 2017; 41 (4): 530–533. DOI: 10.1177/0148607117700572. PMID: 28445681
95. Lankelma J.M., Cranendonk D.R., Belzer C., de Vos A.F., de Vos W.M., van der Poll T., Wiersinga W.J. Antibiotic-induced gut microbiota disruption during human endotoxemia: a randomised controlled study. *Gut*. 2017; 66 (9): 1623–1630. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312132. PMID: 27307305
96. Panigrahi P., Chandel D.S., Hansen N.I., Sharma N., Kandefer S., Parida S., Satpathy R., Pradhan L., Mohapatra A., Mohapatra S.S., Misra P.R., Banaji N., Johnson J.A., Morris J.G.Jr., Gewolb I.H., Chaudhry R. Neonatal sepsis in rural India: timing, microbiology and antibiotic resistance in a population-based prospective study in the community setting. *J. Perinatol.* 2017; 37 (8): 911–921. DOI: 10.1038/jp.2017.67. PMID: 28492525
97. Manzanares W., Lemieux M., Langlois P.L., Wischmeyer P.E. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care.* 2016; 19: 262. DOI: 10.1186/s13054-016-1434-y. PMID: 27538711
98. Kasatpibal N., Whitney J.D., Saokaew S., Kengkla K., Heitkemper M.M., Apisarnthanarak A. Effectiveness of probiotic, prebiotic, and synbiotic therapies in reducing postoperative complications: a systematic review and network meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2017; 64 (Suppl 2): S153–S160. DOI: 10.1093/cid/cix114. PMID: 28475793
80. Schuijt T.J., Lankelma J.M., Scicluna B.P., de Sousa e Melo F., Roelofs J.J., de Boer J.D., Hoogendijk A.J., de Beer R., de Vos A., Belzer C., de Vos W.M., van der Poll T., Wiersinga W.J. The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia. *Gut*. 2016; 65 (4): 575–583. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309728. PMID: 26511795
81. Gray J., Oehrle K., Worthen G., Alenghat T., Whitsett J., Deshmukh H. Intestinal commensal bacteria mediate lung mucosal immunity and promote resistance of newborn mice to infection. *Sci. Transl. Med.* 2017; 9 (376): eaaf9412. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf9412. PMID: 28179507
82. Dickson R.P., Singer B.H., Newstead M.W., Falkowski N.R., Erb-Downward J.R., Standiford T.J., Huffnagle G.B. Enrichment of the lung microbiome with gut bacteria in sepsis and the acute respiratory distress syndrome. *Nat. Microbiol.* 2016; 1 (10): 16113. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.113. PMID: 27670109
83. Jacobs M.C., Haak B.W., Hugenholtz F., Wiersinga W.J. Gut microbiota and host defense in critical illness. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2017; 23 (4): 257–263. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000424. PMID: 28548992
84. Rogler G., Rosano G. The heart and the gut. *Eur. Heart J.* 2014; 35 (7): 426–430. DOI: 10.1093/eurheartj/eh271. PMID: 23864132
85. Pathan N., Burmester M., Adamovic T., Berk M., Ng K.W., Betts H., Macrae D., Waddell S., Paul-Clark M., Nuamah R., Mein C., Levin M., Montana G., Mitchell J.A. Intestinal injury and endotoxemia in children undergoing surgery for congenital heart disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (11): 1261–1269. DOI: 10.1164/rccm.201104-0715OC. PMID: 21868501
86. Lam V., Su J., Hsu A., Gross G.J., Salzman N.H., Baker J.E. Intestinal microbial metabolites are linked to severity of myocardial infarction in rats. *PLoS One.* 2016; 11 (8): e0160840. DOI: 10.1371/journal.pone.0160840. PMID: 27505423
87. Vincent J.L., Rello J., Marshall J., Silva E., Anzueto A., Martin C.D., Moreno R., Lipman J., Gomersall C., Sakr Y., Reinhart K.; EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009; 302 (21): 2323–2329. DOI: 10.1001/jama.2009.1754. PMID: 19952319
88. Wischmeyer P.E., McDonald D., Knight R. Role of the microbiome, probiotics, and “dysbiosis therapy” in critical illness. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2016; 22 (4): 347–353. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000321. PMID: 27327243
89. Dethlefsen L., Relman D.A. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108 (Suppl 1): 4554–4561. DOI: 10.1073/pnas.1000087107. PMID: 20847294
90. Isaac S., Scher J.U., Djukovic A., Jiménez N., Littman D.R., Abramson S.B., Pamer E.G., Ubeda C. Short- and long-term effects of oral vancomycin on the human intestinal microbiota. *J. Antimicrob. Chemother.* 2017; 72 (1): 128–136. DOI: 10.1093/jac/dkw383. PMID: 27707993
91. Buffie C.G., Jarchum I., Equinda M., Lipuma L., Gouborne A., Viale A., Ubeda C., Xavier J., Pamer E.G. Profound alterations of intestinal microbiota following a single dose of clindamycin results in sustained susceptibility to *Clostridium difficile*-induced colitis. *Infect. Immun.* 2012; 80 (1): 62–73. DOI: 10.1128/IAI.05496-11. PMID: 22006564
92. Deshmukh H.S., Liu Y., Menkiti O.R., Mei J., Dai N., O’Leary C.E., Oliver P.M., Kolls J.K., Weiser J.N., Worthen G.S. The microbiota regulates neutrophil homeostasis and host resistance to *Escherichia coli* K1 sepsis in neonatal mice. *Nat. Med.* 2014; 20 (5): 524–530. DOI: 10.1038/nm.3542. PMID: 24747744
93. Singer M., Glynn P. Treating critical illness: the importance of first doing no harm. *PLoS Med.* 2005; 2 (6): e167. DOI: 10.1371/journal.pmed.0020167. PMID: 15971943
94. Manzanares W., Langlois P.L., Wischmeyer P.E. Restoring the microbiome in critically ill patients: are probiotics our true friends when we are seriously ill? *JPEN. J. Parenter. Enteral Nutr.* 2017; 41 (4): 530–533. DOI: 10.1177/0148607117700572. PMID: 28445681
95. Lankelma J.M., Cranendonk D.R., Belzer C., de Vos A.F., de Vos W.M., van der Poll T., Wiersinga W.J. Antibiotic-induced gut microbiota disruption during human endotoxemia: a randomised controlled study. *Gut*. 2017; 66 (9): 1623–1630. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312132. PMID: 27307305
96. Panigrahi P., Chandel D.S., Hansen N.I., Sharma N., Kandefer S., Parida S., Satpathy R., Pradhan L., Mohapatra A., Mohapatra S.S., Misra P.R., Banaji N., Johnson J.A., Morris J.G.Jr., Gewolb I.H., Chaudhry R. Neonatal sepsis in rural India: timing, microbiology and antibiotic resistance in a population-based prospective study in the community setting. *J. Perinatol.* 2017; 37 (8): 911–921. DOI: 10.1038/jp.2017.67. PMID: 28492525
97. Manzanares W., Lemieux M., Langlois P.L., Wischmeyer P.E. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care.* 2016; 19: 262. DOI: 10.1186/s13054-016-1434-y. PMID: 27538711
98. Kasatpibal N., Whitney J.D., Saokaew S., Kengkla K., Heitkemper M.M., Apisarnthanarak A. Effectiveness of probiotic, prebiotic, and synbiotic therapies in reducing postoperative complications: a systematic review and network meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2017; 64 (Suppl 2): S153–S160. DOI: 10.1093/cid/cix114. PMID: 28475793



99. *Klingensmith N.J., Coopersmith C.M.* The gut as the motor of multiple organ dysfunction in critical illness. *Crit. Care Clin.* 2016; 32 (2): 203–212. DOI: 10.1016/j.ccc.2015.11.004. PMID: 27016162
100. *Brenner T., Decker S.O., Grumaz S., Stevens P., Bruckner T., Schmoekel T., Pletz M.W., Bracht H., Hofer S., Marx G., Weigand M.A., Sohn K.; TIFOnet Critical Care Trials Group.* Next-generation sequencing diagnostics of bacteremia in sepsis (Next GeneSiS-Trial): study protocol of a prospective, observational, noninterventive, multicenter, clinical trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (6): e9868. DOI: 10.1097/MD.0000000000009868. PMID: 29419698
101. *Besselink M.G., van Santvoort H.C., Buskens E., Boermeester M.A., van Goor H., Timmerman H.M., Nieuwenhuijs V.B., Bollen T.L., van Ramshorst B., Witteman B.J., Rosman C., Ploeg R.J., Brink M.A., Schaapherder A.F., Dejong C.H., Wahab P.J., van Laarhoven C.J., van der Harst E., van Eijck C.H., Cuesta M.A., Akkermans L.M., Gooszen H.G.; Dutch Acute Pancreatitis Study Group.* Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008; 371 (9613): 651–659. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60207-X. PMID: 18279948
102. *Bongaerts G.P., Severijnen R.S.* A reassessment of the PROPATRIA study and its implications for probiotic therapy. *Nat. Biotechnol.* 2016; 34 (1): 55–63. DOI: 10.1038/nbt.3436. PMID: 26744983
103. *van Nood E., Speelman P., Nieuwdorp M., Keller J.* Fecal microbiota transplantation: facts and controversies. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2014; 30 (1): 34–39. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000024. PMID: 24241245
104. *Han S., Shannahan S., Pellig R.* Fecal microbiota transplant: treatment options for *Clostridium difficile* infection in the intensive care unit. *J. Intensive Care Med.* 2015; 31 (9): 577–586. DOI: 10.1177/0885066615594344. PMID: 26141116
105. *Moayyedi P., Yuan Y., Baharath H., Ford A.C.* Faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review of randomised controlled trials. *Med. J. Aust.* 2017; 207 (4): 166–172. DOI: 10.5694/mja17.00295. PMID: 28814204
106. *McClave S.A., Patel J., Bhutiani N.* Should fecal microbial transplantation be used in the ICU? *Curr. Opin. Crit. Care.* 2018; 24 (2): 105–111. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000489. PMID: 29432297
107. *Price R., MacLennan G., Glen J.; SuDDICU Collaboration.* Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2014; 348: g2197. DOI: 10.1136/bmj.g2197. PMID: 24687313
108. *Buelow E., Bello González T.D.J., Fuentes S., de Steenhuijsen Pijters W.A.A., Lahti L., Bajjanov J.R., Major E.A.M., Braat J.C., van Mourik M.S.M., Oostdijk E.A.N., Willems R.J.L., Bonten M.J.M., van Passel M.W.J., Smidt H., van Schaik W.* Comparative gut microbiota and resistome profiling of intensive care patients receiving selective digestive tract decontamination and healthy subjects. *Microbiome.* 2017; 5 (1): 88. DOI: 10.1186/s40168-017-0309-z. PMID: 28803549
109. *Dickson R.P.* The microbiome and critical illness. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (1): 59–72. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00427-0. PMID: 26700442
99. *Klingensmith N.J., Coopersmith C.M.* The gut as the motor of multiple organ dysfunction in critical illness. *Crit. Care Clin.* 2016; 32 (2): 203–212. DOI: 10.1016/j.ccc.2015.11.004. PMID: 27016162
100. *Brenner T., Decker S.O., Grumaz S., Stevens P., Bruckner T., Schmoekel T., Pletz M.W., Bracht H., Hofer S., Marx G., Weigand M.A., Sohn K.; TIFOnet Critical Care Trials Group.* Next-generation sequencing diagnostics of bacteremia in sepsis (Next GeneSiS-Trial): study protocol of a prospective, observational, noninterventive, multicenter, clinical trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (6): e9868. DOI: 10.1097/MD.0000000000009868. PMID: 29419698
101. *Besselink M.G., van Santvoort H.C., Buskens E., Boermeester M.A., van Goor H., Timmerman H.M., Nieuwenhuijs V.B., Bollen T.L., van Ramshorst B., Witteman B.J., Rosman C., Ploeg R.J., Brink M.A., Schaapherder A.F., Dejong C.H., Wahab P.J., van Laarhoven C.J., van der Harst E., van Eijck C.H., Cuesta M.A., Akkermans L.M., Gooszen H.G.; Dutch Acute Pancreatitis Study Group.* Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008; 371 (9613): 651–659. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60207-X. PMID: 18279948
102. *Bongaerts G.P., Severijnen R.S.* A reassessment of the PROPATRIA study and its implications for probiotic therapy. *Nat. Biotechnol.* 2016; 34 (1): 55–63. DOI: 10.1038/nbt.3436. PMID: 26744983
103. *van Nood E., Speelman P., Nieuwdorp M., Keller J.* Fecal microbiota transplantation: facts and controversies. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2014; 30 (1): 34–39. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000024. PMID: 24241245
104. *Han S., Shannahan S., Pellig R.* Fecal microbiota transplant: treatment options for *Clostridium difficile* infection in the intensive care unit. *J. Intensive Care Med.* 2015; 31 (9): 577–586. DOI: 10.1177/0885066615594344. PMID: 26141116
105. *Moayyedi P., Yuan Y., Baharath H., Ford A.C.* Faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review of randomised controlled trials. *Med. J. Aust.* 2017; 207 (4): 166–172. DOI: 10.5694/mja17.00295. PMID: 28814204
106. *McClave S.A., Patel J., Bhutiani N.* Should fecal microbial transplantation be used in the ICU? *Curr. Opin. Crit. Care.* 2018; 24 (2): 105–111. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000489. PMID: 29432297
107. *Price R., MacLennan G., Glen J.; SuDDICU Collaboration.* Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2014; 348: g2197. DOI: 10.1136/bmj.g2197. PMID: 24687313
108. *Buelow E., Bello González T.D.J., Fuentes S., de Steenhuijsen Pijters W.A.A., Lahti L., Bajjanov J.R., Major E.A.M., Braat J.C., van Mourik M.S.M., Oostdijk E.A.N., Willems R.J.L., Bonten M.J.M., van Passel M.W.J., Smidt H., van Schaik W.* Comparative gut microbiota and resistome profiling of intensive care patients receiving selective digestive tract decontamination and healthy subjects. *Microbiome.* 2017; 5 (1): 88. DOI: 10.1186/s40168-017-0309-z. PMID: 28803549
109. *Dickson R.P.* The microbiome and critical illness. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (1): 59–72. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00427-0. PMID: 26700442

Поступила 19.08.18

Received 19.08.18

**Диссертации на соискание ученой степени доктора наук без опубликования основных научных результатов в ведущих журналах и изданиях, перечень которых утвержден Высшей аттестационной комиссией, будут отклонены в связи с нарушением п. 10 Положения о порядке присуждения ученых степеней.**

Перечень журналов ВАК, издаваемых в Российской Федерации по специальности 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология», в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук:

- *Анестезиология и реаниматология;*
- *Общая реаниматология.*