

Метаболизм микробиоты при критических состояниях (обзор и постулаты)

Н. В. Белобородова

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

Metabolism of Microbiota in Critical Illness (Review and Postulates)

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., Build. 2, 107031 Moscow, Russia

В данном обзоре обсуждается вопрос, почему нужно изучать механизмы действия и учитывать метаболизм микробиоты в организме тяжелобольного пациента, и каким образом специалисты в области клинического питания могут принять в этом самое активное участие

При критических состояниях дисрегуляция эндогенных обменных процессов и белково-энергетический дефицит усугубляются изменением направленности метаболических процессов микробиоты. Растет понимание важности изучения микробного метаболизма в общем метаболическом процессе. Перспективность развития этого направления для повышения эффективности лечения в реаниматологии и успешной реабилитации пациентов очевидна.

Существующие международные рекомендации по интенсивной терапии со временем могут быть пересмотрены в связи с появлением новых научных данных о механизмах критических состояний, связанных с метаболической активностью микробиоты человека. Идет поиск способов активного управления метаболическими процессами через подчинение метаболизма бактерий интересам хозяина. И антимикробные, и биопрепараты (пребиотики, метабиотики) в перспективе будут применяться целенаправленно, под контролем ключевых микробных метаболитов, с использованием доступных методов лабораторного мониторинга.

На основе данных литературы и результатов собственных исследований автор формулирует постулаты о метаболизме микробиоты при критических состояниях, вводит понятия «дисфункции невидимого органа» и «сигнальных молекул бактерий», отвечает на вопрос «что делать?» и в качестве интегрального показателя предлагает использовать ряд микробных метаболитов ароматических аминокислот.

Ключевые слова: критическое состояние; метаболизм бактерий; микробиота; митохондриальная дисфункция; антимикробная терапия; биопрепараты

This article discusses the importance of eliciting the mechanisms of action and the metabolism of microbiota in the critically ill patients, as well as the role of nutrition specialist in the management of these patients.

In critically ill patients the impaired regulation of endogenous metabolic processes and protein-energy deficiency are aggravated by abnormal microbiota metabolic processes. There is growing awareness of the importance of studying microbial metabolism in the general metabolic process. Its implications for the improved efficacy of treatment in critical care and rehabilitation are obvious.

Current international intensive care guidelines are being constantly revised in response to the new research data available on the mechanisms of critical illness. The course of the latter may significantly associate with the metabolic activity of human microbiota. Active management of metabolic processes is being sought through the subordination of bacterial metabolism to the interests of the host. Both antimicrobial and bioformulations (prebiotics, metabiotics) will be used in the long term in a targeted manner with the control of key microbial metabolites through available laboratory monitoring tools.

Based on the literature data and the original research, the author formulates postulates of the microbiota metabolism in critical illness, introduces the concepts of «invisible organ dysfunction» and «signaling bacterial molecules», offers answers to the eternal «what is to be done?» question and suggests using a number of microbial aromatic amino acids metabolites as an integral indicator of a course of critical illness.

Keywords: critical states; metabolism of bacteria; microbiota; mitochondrial dysfunction; antimicrobial therapy; bio-drugs

DOI:10.15360/1813-9779-2019-6-62-79

Адресс для корреспонденции:

Наталья Владимировна Белобородова
E-mail: nvbeloborodova@yandex.ru

Correspondence to:

Natalia V. Beloborodova
E-mail: nvbeloborodova@yandex.ru

Микробный метаболизм и гомеостаз.

Постоянное присутствие в организме человека огромного числа сапрофитных и условно-патогенных микроорганизмов сопряжено с их метаболической активностью, что вызывает естественный интерес в связи с возможным вмешательством продуктов жизнедеятельности бактерий в метаболические процессы хозяина [1–5]. Особую важность этот вопрос приобретает, когда речь идет о реанимационных пациентах, выживаемость которых напрямую зависит от адекватной коррекции метаболических нарушений. Сложившиеся в онтогенезе механизмы участия микробиоты в регуляции и поддержании постоянства внутренней среды человека изучаются с растущим интересом, но на сегодняшний день все еще остаются без должного внимания и не учитываются в протоколах интенсивной терапии при критических состояниях [5]. Международные проекты по изучению микробиома человека подтвердили, что бактерии населяют все открытые эпителиальные поверхности, но основное их сообщество локализуется в кишечнике. Общее число бактерий в микробиоме в 10–100 раз превышает число клеток самого человека, а количество генов микробиоты кишечника в 150 раз превосходит число генов человека [2, 3]. В организме здорового человека представлены около 1000 видов микробов, 70% из которых не поддается микробиологическому культивированию, то есть не могут быть выделены в чистой культуре на питательных средах. Сегодня Состав микробиоты кишечника доступен детальному изучению путем метагеномного секвенирования с использованием 16S рибосомальных РНК (рРНК) по 16S рРНК [6]. Парадокс состоит в том, что с углублением наших знаний о микробиоме усугубляется впечатление необъятности и непознаваемости «микро-вселенной», живущей внутри человека. Иногда клиницистов отпугивает сложность и громоздкость исследований микробиома, что на практике не способствует новым решениям. В качестве одной из задач наших исследований является достижение простоты в понимании процессов интеграции метаболизма и максимальное приближение методов исследования ключевых микробных метаболитов к решению практических вопросов, в том числе — в области оптимизации клинического питания.

Метаболизм нутриентов в желудочно-кишечном тракте — многостадийный процесс, зависящий от многих факторов, которые в свою очередь в значительной степени изменены и принципиально отличаются у реанимационных пациентов по сравнению со здоровыми людьми (рис. 1).

Microbial metabolism and homeostasis. The constant presence of a huge number of saprophytic and opportunistic microorganisms in the human body is associated with their metabolic activity, prompting natural interest due to the possible interference of bacterial products with the metabolic processes of the host [1–5]. This issue becomes especially important when dealing with intensive care patients whose survival directly depends on adequate correction of metabolic disorders. The ontogenetic mechanisms of microbiota participation in regulation and maintenance of the human internal environment have been intensely studied, but still are underestimated in the protocols of intensive treatment of critical conditions [5]. International projects for studying the human microbiome have confirmed that bacteria inhabit all open epithelial surfaces, but the main bacterial community resides in the gut. The total number of bacteria in the microbiome is 10–100 times higher than that of human cells, and the number of intestinal microbiota genes is 150 times higher than that of human genes [2, 3]. Currently, the intestinal microbiota can be studied in detail by metagenomic sequencing using 16S ribosomal RNA (rRNA) determination [6]. Ironically, the deeper is our knowledge of the microbiome, the more is the impression of the immensity and incomprehensibility of the «micro-universe» residing inside a human being. Sometimes clinicians are scared away by the complexity of microbiome research, which in practice does not encourage new solutions. Our aims were to simplify the understanding of metabolic integration processes and to maximize the practical implications of key microbial metabolites detection, including their use in the optimization of clinical nutrition.

The nutrient metabolism in the gastrointestinal tract is a multistage process depending on many factors, which are significantly altered and fundamentally different in the critically ill patients as compared to healthy people (Fig. 1).

More interestingly, the blood concentration of microbial metabolites in healthy persons is quite stable regardless of sex, age, season and diet. This has been demonstrated with aromatic microbial metabolites (phenylcarboxylic acids) in a study with over 70 healthy donors [7]. This fact supports the existence of mechanisms maintaining the stable concentrations of microbial metabolites in the systemic blood flow and, consequently, their significance for the macroorganism.

Microbial metabolites are actively involved in maintaining homeostasis of a healthy human, including endocrine regulation and immune adaptation to microbial loads [8–13]. The role of microbiota metabolites in various diseases has been intensively studied in recent years. This issue has been brought to the attention of specialists in various fields of medicine due to the potential possibility of control-

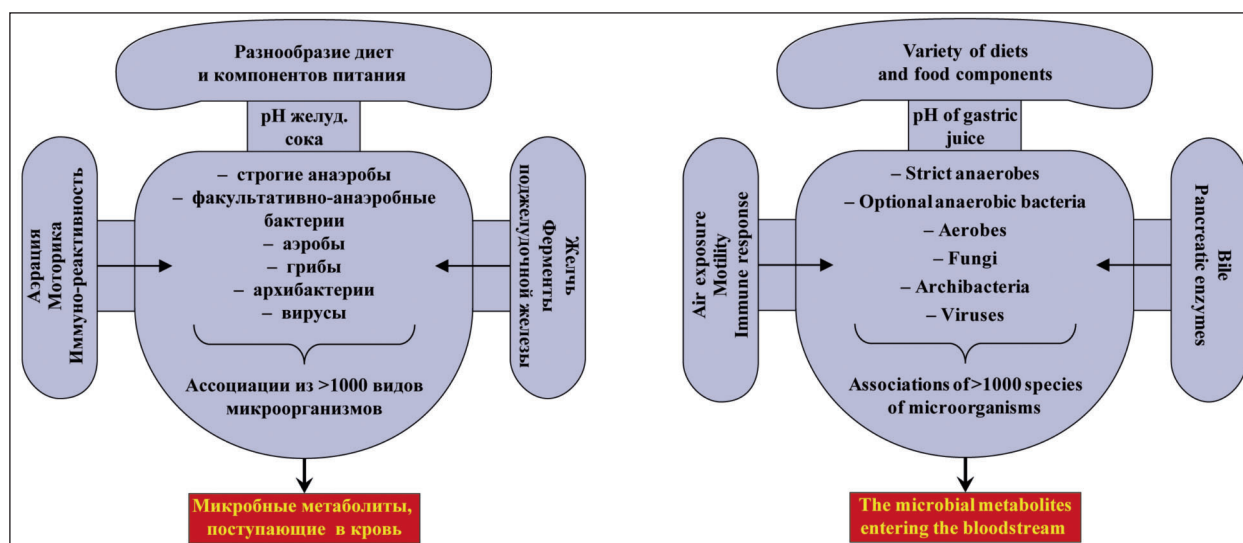


Рис. 1. Факторы, влияющие на метаболизм микробиоты в желудочно-кишечном тракте человека.
Fig. 1. Factors affecting microbiota metabolism in the human gut.

Тем более интересно, что в крови здоровых людей концентрации микробных метаболитов достаточно стабильны у разных людей, независимо от пола, возраста, времени года и характера питания. Мы убедились в этом на примере ароматических микробных метаболитов — фенилкарбоновых кислот — при обследовании более 70 здоровых доноров [7]. Этот факт указывает на существование механизмов, обеспечивающих в норме стабильные концентрации микробных метаболитов в системном кровотоке, и, следовательно, на их значимость для макроорганизма.

Микробные метаболиты активно участвуют в поддержании гомеостаза организма здорового человека, включая эндокринную регуляцию и иммунную адаптацию к микробным нагрузкам [8–13]. Роль метаболитов микробиоты при различных заболеваниях интенсивно изучается в последние годы. Внимание специалистов в разных областях медицины к этому вопросу связано потенциальной возможностью управлять патологическим процессом опосредовано через микробиоту, с новыми возможностями в лечении [14].

В данной статье обсуждается вопрос, почему нужно изучать механизмы действия и учитывать метаболизм микробиоты в организме тяжело-больного пациента, и каким образом специалисты в области клинического питания могут принять в этом самое активное участие.

В качестве введения предлагается рассмотреть рис. 2, который условно можно назвать иерархией метаболитов. Не нем показаны единицы измерения метаболитов, концентрации которых в крови человека различаются на порядки.

ling the pathological process indirectly through microbiota, with new treatment options [14].

This article provides rationale for exploring the mechanisms of action and metabolism of the microbiota in critically ill patients, as well as the role of clinical nutrition experts in the patient management.

The basic information is shown in Fig. 2, depicting the hierarchy of metabolites and different magnitudes of metabolite concentration values in human blood.

Obviously, hormones are found in the blood at very low concentrations (in $\mu\text{g/l}$, ng/l , pg/l), compared to other metabolites. Apparently, other compounds measured in micrograms and nanograms should not be considered as substrates, but as signal molecules with more regulatory functions. Looking ahead, we would like to draw attention to the fact that aromatic microbial metabolites (AMMs) also belong to this group, which will be discussed in more detail below.

This article is not a classic topic-specific review of literature. The text includes postulates based, in particular, on the results of our own research. The readers' attention is drawn to the facts and contradictions that have become quite common in the critical medicine, but remain unexplained from the traditional human biochemistry viewpoint.

On hypermetabolic-hypercatabolic syndrome. Undoubtedly, treatment of critical conditions associated with organ dysfunction and life-threatening metabolic disorders is complex and multifaceted. There are more questions than answers in the debate about nutrient support in sepsis and multiple organ failure [15]. In the fundamental intensive care manuals, the authors often make apparently contradictory statements. For example, in monographs or textbooks on intensive care

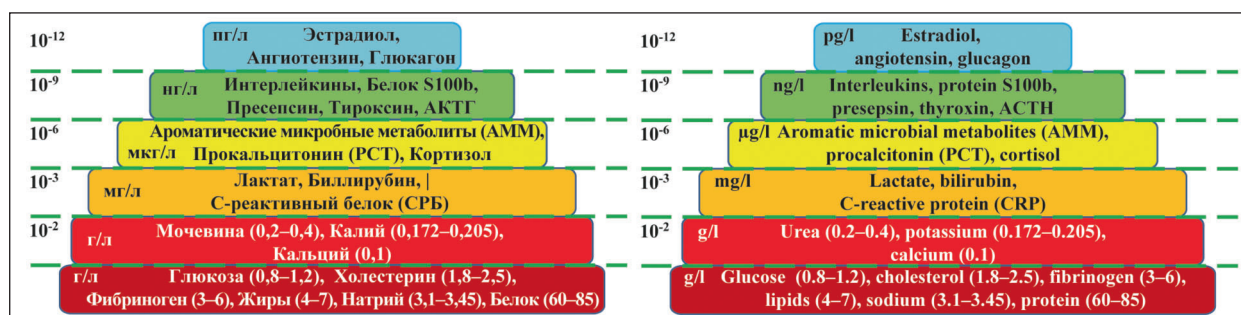


Рис. 2. Сравнение некоторых биохимических показателей, метаболитов и гормонов по уровню измерения в крови.
Fig. 2. Comparison of blood levels of some clinical chemistry parameters, metabolites and hormones.

Наглядно показано, что, по сравнению с другими метаболитами, гормоны обнаруживаются в крови в очень низких концентрациях (в мкг/л, нг/л, пг/л). По-видимому, и другие соединения, измеряемые в микрограммах и нанограммах, следует рассматривать не как субстраты, а как сигнальные молекулы, обладающие скорее регуляторными функциями. Несколько забегаая вперед, хочется обратить внимание, что к этой группе принадлежат и ароматические метаболиты микробного происхождения (АММ), о чем подробнее будет сказано ниже.

Данная статья не является классическим тематическим обзором литературы. В текст включены постулаты, сформулированные, в том числе, на основе результатов собственных исследований. Внимание читателей сфокусировано на явлениях и противоречиях, которые стали практически привычными в медицине критических состояний, но остались необъясненными с позиций традиционной биохимии человека.

О синдроме гиперметаболизма — гиперкатаболизма. Безусловно, проблема лечения критических состояний, сопровождающихся органными дисфункциями и жизнеугрожающими метаболическими нарушениями, сложна и многогранна. В дискуссии о нутритивной поддержке при сепсисе и полиорганной недостаточности больше вопросов чем ответов [15]. В фундаментальных трудах по реаниматологии авторы нередко констатируют на первый взгляд довольно противоречивые явления. Например, в монографиях или учебниках по интенсивной терапии стала привычной такая формулировка метаболических процессов как синдром гиперметаболизма — гиперкатаболизма.

Такая противоположная (можно сказать — взаимоисключающая) направленность метаболических процессов, которая регистрируется у пациентов как ответ на повреждения различной этиологии, объясняется дисрегуляторными изменениями в системе «анаболизм-катаболизм», резким увеличением потребности в

metabolic processes in critical illness are commonly called «hypermetabolic-hypercatabolic syndrome».

This contrasting (if not mutually exclusive) orientation of metabolic processes seen in patients as a response to various injuries, can be explained by dysregulatory changes in the system of «anabolism-catabolism», a sharp increase in the need for energy and plastic material donors, an increase in energy demand combined with the pathological tolerance of the tissues to «common» nutrients [16, 17]. Severe protein-energy deficit resistant to standard nutritive therapy develops, which can lead to cachexia and death of the patient [18, 19].

If we consider this process from the standpoint of microbiota concept, we should postulate that in critical conditions of abnormal microcirculation, temperature, and gas exchange of mucous membranes, enterocytes and adhesive symbiotes suffer from malnutrition, and numerous types of bacteria can be lost [5, 20, 21]. The abrupt reduction of the microbiota species composition leads to the breakdown of the «metabolic conveyor» of normal biodegradation of substrates (nutrients) [22].

Postulate 1. *The development of critical illness along with the other disorders is accompanied by a dramatic deterioration of the microbiotic environment. Bacteria have much more developed adaptation mechanisms than eukaryotes, they «switch» metabolic processes to meet their needs, which leads to the anabolic-catabolic imbalance in the host.*

Notably, nothing of the kind happens in case of simple starvation, when the organism simply does not get the necessary nutrients. In case of starvation (with preserved microbiota!), an adequate adaptation reaction of the organism is implemented: the resting energy consumption is reduced, gluconeogenesis processes are slowed down, protein catabolism is reduced. In a common starvation case, lipids are the main sources of energy, and the body weight decreases gradually, without the dramatic disturbances in systems and organs, to reasonable limits, naturally.

QUESTION: What is the fundamental difference between these two examples: simple starvation and critical illness?

донаторах энергии и пластического материала, ростом энергопотребности с параллельным развитием патологической толерантности тканей организма к «обычным» нутриентам [16, 17]. Развивается тяжелая белково-энергетическая недостаточность, резистентная к стандартной нутритивной терапии, что может привести к кахексии и гибели пациента [18, 19].

Если рассмотреть этот процесс с позиций знаний о микробиоте, следует постулировать, что при критических состояниях в условиях нарушения микроциркуляции, температуры и газообмена слизистых страдает питание энтероцитов и адгезированных симбионтов, происходит выпадение многочисленных видов бактерий [5, 20, 21]. Резкое упрощение видового состава микробиоты приводит к поломке «метаболического конвейера» нормальной биодеградации субстратов (нутриентов) [22].

Постулат первый. Развитие критического состояния наряду с известными нарушениями в организме человека сопровождается резким ухудшением среды обитания для микробиоты. Бактерии обладают значительно более развитыми механизмами адаптации по сравнению с эукариотами, они «переключают» метаболические процессы для удовлетворения своих потребностей, что приводит к дисбалансу процессов анаболизма и катаболизма в организме хозяина.

Важно отметить, что ничего подобного не происходит при простом голодании, когда организм просто не получает необходимые ему нутриенты. При голодании (в условиях сохраненной микробиоты!) реализуется адекватная адаптационная реакция организма: снижается энергопотребность покоя, замедляются процессы глюконеогенеза, уменьшаются распад белков. При обычном голодании в качестве основных источников энергии выступают липиды, происходит постепенное снижение массы тела — без катастрофических нарушений в системах и органах, разумеется — до разумных пределов.

ВОПРОС: Чем же принципиально различаются эти два примера — простое голодание от критического состояния?

ОТВЕТ: дефицит нутриентов при сохраненной микробиоте приводит лишь к «перестройка» метаболического реактора в интересах организма хозяина. При критическом состоянии в условиях гибели нормальной микробиоты выжившие, метаболически-чужеродные виды бактерий (всем известные так называемые возбудители инфекционных осложнений — псевдомонады, ацинетобактеры, клебсиеллы и др.), пытаясь колонизировать слизистые, активируют другие метаболические пути, инициируют распад белков, биотрансформацию аминокис-

ANSWER: Nutrient deficiency with the preserved microbiota leads only to «rearrangement» of the metabolic reactor according to the host's interests. In a critical illness, when the normal microbiota is lost, the surviving, metabolically aggressive types of bacteria (the infectious agents such as *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Klebsiella* spp., etc.), while trying to colonize the mucous membranes, activate other metabolic pathways, initiate the protein catabolism, biotransformation of amino acids (glutamine, alanine, glycine, etc.) for the synthesis of polysaccharide matrix (biofilm). Biofilms are vital for bacteria to control the host organism through biologically active metabolites and survive the antibacterial therapy [14, 23].

On hyperglycemia. Another controversial metabolic abnormality in critical conditions is hyperglycemia, when, against logic, both glycogenolysis and gluconeogenesis increase simultaneously. The increased production of glucose by hepatocytes (from lactate, glutamine, alanine, glycine, serine, glycerol) is not accompanied by insulin synthesis [16]. Hyperglycemia is spontaneous, unstable, and difficult to correct, and its high variability may increase mortality, even in patients with average glucose levels [24]. The administration of exogenous glucose with insulin does not affect the rate of biochemical reactions [25–27], whereas intensive control of glucose is associated with almost 4-fold increase in the risk of hyperglycemia [28–30].

This phenomenon cannot be attributed to the compensatory reactions of the macroorganism, especially since hyperglycemia is associated with serious complications [31], and severe hypoglycemia is an independent risk factor of death [32, 33]. The failure of regulation mechanisms, interference of «outside force», namely, a huge starving army of bacteria, for which glucose is the most important substrate (see above), can clearly be seen. To prove and find ways to eliminate this failure, it is necessary to identify those microbial metabolites which specifically block certain enzymes and disrupt the coordinated work of biochemical cycles in the liver. This is a matter of the nearest future [34, 35].

On amino acids. In critical illness, due to the activation of the alanine-glucose-6-phosphate cycle, amino acids are mobilized from skeletal muscles and transported to the liver for glucose synthesis [16, 36, 37]. Since in hyperglycemia (see above) the patient's body is not «interested» in activation of gluconeogenesis, the microbiota again acts as a «client» ordering the accelerated muscle proteolysis [38–40]. As indirect evidence, the non-uniform utilization of amino acids from the blood can be expected, i.e. the level of those amino acids that are of particular interest to bacteria will decrease most intensively. This can be easily confirmed by studying the aminograms of patients with sepsis. The decrease in the levels of such

лот (глутамин, аланин, глицин и др.) для синтеза полисахаридного матрикса (биопленок). Биопленки жизненно необходимы бактериям для реализации механизмов влияния на организм хозяина через биологически-активные метаболиты, в том числе — для выживания под давлением антибактериальной терапии [14, 23].

О гипергликемии. Еще одним противоречивым фактом нарушения обмена при критических состояниях является развитие гипергликемии, когда вопреки логике одновременно увеличивается активность и гликогенолиза, и глюконеогенеза. Повышенная продукция гепатоцитами глюкозы (из таких субстратов глюконеогенеза как лактат, глутамин, аланин, глицин, серин, глицерол) не сопровождается синтезом инсулина [16]. Гипергликемия носит спонтанный, нестабильный характер, трудно поддается коррекции, а высокая вариабельность гликемии может увеличить смертность, даже у пациентов со средним уровнем глюкозы [24]. Ведение экзогенной глюкозы с инсулином не влияет на скорость биохимических реакций [25–27], а интенсивный контроль уровня глюкозы почти 4-кратно увеличивает риск развития гипергликемии [28–30].

Невозможно объяснить это явление целесообразностью компенсаторных реакций макроорганизма, тем более что гипергликемия чревата развитием серьезных осложнений [31], а тяжелая гипогликемия независимо связана с риском летального исхода [32, 33]. Явно просматривается сбой механизмов регуляции, вмешательство «сторонней силы», а именно — огромной голодающей армии бактерий, для которой глюкоза является важнейшим субстратом (см выше). Чтобы доказать и найти способы устранения этого сбоя, необходимо выявить те микробные метаболиты, которые точно блокируют определенные ферменты и нарушают слаженную работу биохимических циклов в печени; это дело самого ближайшего будущего [34, 35].

Об аминокислотах. Описано, что при критических состояниях вследствие активации цикла аланин-глюкоза-6-фосфат аминокислоты мобилизуются из скелетной мускулатуры и транспортируются в печень для синтеза глюкозы [16, 36, 37]. Поскольку в условиях гипергликемии (см выше) большой организм пациента совсем «не заинтересован» в активации глюконеогенеза, в качестве «заказчика» прогрессирующего мышечного протеолиза снова выступает микробиота [38–40]. В качестве косвенного доказательства можно ожидать, что при этом из крови аминокислоты будут утилизироваться неравномерно, то есть наиболее интенсивно будет снижаться уровень тех аминокислот, в которых особенно заинтересованы бактерии. В

amino acids as glutamine, alanine, glycine, etc. is invariably registered in sepsis, while blood concentrations of aromatic amino acids remain unchanged and even tend to rise [36, 41, 42].

On catecholamines. When the normal microbiota is lost and replaced by opportunistic bacteria, the microbial biotransformation of tyrosine is disturbed, and at the same time intermediate metabolites are accumulated in the blood, which negatively affects the metabolic pathway of catecholamine synthesis. Interference of bacterial metabolites into the host metabolism contributes to the development of arterial hypotension and septic shock, which was previously described in detail in our paper [43].

On mitochondria and energy deficiency. The condition of these intracellular organelles determines the energy supply of organ cells and their performance. The abnormal function of organs in critical conditions was found to be largely determined by mitochondrial dysfunction [44–46]. However, the research has shown that low molecular weight biologically active substances produced by bacteria can affect the activity of mitochondria, their shape, size, and function. Data on the effect of microbial metabolites on the activity of enzymes involved in the regulation of protein expression and modification in the human body have been accumulating. Short-chain fatty acids and phenolic acids were found to act as inhibitors of deacetylation reactions, causing hyperacetylation, and thus inhibiting the functions of a number of proteins and enzymes [47,48]. Reversible acetylation of proteins and enzymes is one of the mechanisms for controlling the metabolic activity of cells, which is responsible for both deterioration and restoration of the organ functions. Sixty three percent of proteins localized in mitochondria are known to contain acetylated sites. In addition to activity modulation, acetylation affects such properties as protein interactions, stabilization, conformation, and subcellular protein localization. Among the mitochondrial enzymes which undergo acetylation, succinate dehydrogenase (SDH), glutamate dehydrogenase, isocitrate dehydrogenase, fatty acid oxidation enzymes, and some respiratory chain complexes subunits have been identified [49, 50]. As already mentioned, these reactions involve microbial metabolites, i.e. short-chain fatty and phenolic acids.

The «invisible organ» concept. A simple mathematical calculation gives an idea of the significance of the microbiota in the human body in numerical terms, regardless of its functional value. The total weight of trillions of bacteria that make up the human microbiota is comparable, if not greater, to that of the main vital organs (Table 1).

The significance of microbiota metabolism cannot be overestimated if their collaboration with mitochondria is admitted. Each cell contains hundreds and thousands of mitochondria, which represent up to 25% of the total volume of the cell. The

этом легко убедиться, анализируя аминокрамы пациентов с сепсисом: при сепсисе неизменно регистрируется снижение уровней таких аминокислот как глутамин, аланин, глицин и др., при этом концентрации ароматических аминокислот сохраняются и даже имеют тенденцию к накоплению в крови [36, 41, 42].

О катехоламинах. Показано, что в условиях деструкции нормального состава микробиоты и ее замещения условно-патогенными бактериями микробная биотрансформация тирозина нарушается, при этом в крови накапливаются образуются промежуточные метаболиты, которые негативно влияют на метаболический путь синтеза катехоламинов. Такое вмешательство метаболитов бактерий в метаболизм макроорганизма способствует развитию артериальной гипотензии и септического шока, что ранее детально описано в нашей статье [43].

О митохондриях и энергетической недостаточности. От состояния этих внутриклеточных органелл зависит энергетическое обеспечение клеток органов и выполнение ими соответствующих функций. Оказалось, что нарушения функции органов при критических состояниях во многом определяются митохондриальной дисфункцией [44–46]. В то же время, исследования показали, что продуцируемые бактериями низкомолекулярные биологически активные соединения способны влиять на активность митохондрий, их форму, размеры и функции. Накапливаются данные о влиянии микробных метаболитов на активность ферментов, участвующих в регуляции экспрессии и модификации белков в организме человека. Обнаружено, что короткоцепочечные жирные кислоты и фенольные кислоты действуют как ингибиторы реакций деацетилирования, вызывая гиперацетилирование, и тем самым ингибирование функций ряда белков и ферментов [47, 48]. Обратимое ацетилирование белков и ферментов является одним из механизмов контроля метаболической активности клеток, следовательно — одним из механизмов развития органных дисфункций и, напротив, восстановления функции органов. Известно, что 63% белков, локализованных в митохондриях, содержат ацетилированные сайты. Кроме модуляции активности, ацетилирование влияет на такие свойства как межбелковые взаимодействия, стабилизация, конформация и субклеточная локализация белка. Среди митохондриальных ферментов, которые подвергаются ацетилированию, известны сукцинатдегидрогеназа (СДГ), глутаматдгидрогеназа, изоцитратдегидрогеназа, ферменты окисления жирных кислот, некоторые субъединицы комплексов

total weight of trillions of mitochondria is apparently impossible to estimate, since mitochondria are extremely lively and mobile organelles that are rapidly dividing and being destroyed in response to changes in the cell's energy demand [51–53].

Postulate 2. *Human microbiota and mitochondria are functionally interrelated. Together they form an «invisible organ» responsible for the metabolic and energetic homeostasis of the body as a whole.*

This «invisible organ» has a number of distinct differences from other human organs, namely: both mitochondria and bacteria have their own unique genetic apparatus (DNA) and protein-synthetic system (ribosomes). These characteristics make it possible to switch the metabolism «to itself and against the host» both for bacteria and mitochondria under unfavorable conditions and in case of severe homeostasis disturbances [14].

The functional unification of trillions of microbial cells and intracellular organelles into a single organ is associated with their common ontogenetic origin [54]. The progenitors of mitochondria were found to be related to bacteria that integrated into eukaryotic cells in prehistoric times. Presumably, these were alpha-proteobacteria of the Rickettsia, Ehrlichia or Anaplasma spp. During the evolution process, they lost their autonomy by transferring some of their genes to the nucleus of the cell and became a cellular organelle [55]. The existing functional relation between mitochondria and microbiota is assured by bacterial exometabolites, which selectively, under strict liver control, enter the systemic blood flow and act as signal molecules [44].

On organ dysfunction. The organ dysfunction in a critical patient most often indicates a septic process [56]. Abnormal function of an organ is determined by individual features, hereditary predisposition, preexisting illnesses, etc. In sepsis, one or multiple organs with numerous variants can be involved in the pathological process. Many authors, emphasizing the role of intestinal microbiota, call the intestine «a motor» of multiple organ dysfunction [56–59].

According to the current (2016) international classification «SEPSIS-3» [60], the dysfunction of two or more organs must be documented for the diagnosis of sepsis.

However, the microbiota is not even mentioned in the list of organs and systems either in the Sepsis 3 classification or in the organ dysfunction severity assessment scales (SOFA, MODS, etc.). Meanwhile, this «invisible organ» dysfunction is the most important pathogenetic component in the development of sepsis. In the last few years, the understanding of significance of the microbiota has led to an overwhelming growth of publications in various medical areas [12, 13, 40, 61–67]. Despite the fact that the term «microbiota» is a relatively

дыхательной цепи [49, 50]. Как уже было сказано, в этих реакциях участвуют метаболиты микробного происхождения — короткоцепочечные жирные и фенольные кислоты.

Концепция о «невидимом органе». Простой математический подсчет дает представление о значимости микробиоты в организме человека в числовом выражении, даже если опустить за скобки ее функциональное значение. Совокупность триллионов бактерий, составляющих микробиоту человека, по своему весу сопоставима и даже превышает вес основных жизненно-важных органов (табл. 1).

Трудно переоценить, насколько значимость метаболизма микробиоты возрастает, если допустить их совместное функционирование с митохондриями. В каждой клетке содержится сотни и тысячи митохондрий, объем которых составляет до 25% от общего объема клетки. Суммарный вес триллионов митохондрий, по-видимому, невозможно оценить, так как митохондрии — чрезвычайно живые и подвижные органеллы, быстро делящиеся и разрушающиеся в ответ на изменения энергетической потребности клетки [51–53].

Постулат второй. *Микробиота и митохондрии человека функционально взаимосвязаны. Вместе они формируют «невидимый орган», ответственный за метаболический и энергетический гомеостаз организма в целом.*

Этот «невидимый орган» обладает рядом выраженных отличий от других органов человека, а именно: и у митохондрий, и у бактерий имеется собственный, отличный от организма хозяина, генетический аппарат (ДНК) и собственная белок-синтезирующая система (рибосомы). Такие особенности позволяют в неблагоприятных условиях, при грубых нарушениях гомеостаза переключать метаболизм «на себя — против хозяина» как бактериям, так и митохондриям [14].

Функциональное объединение в единый орган триллионов микробных клеток и внутриклеточных органелл-митохондрий связано с их общим происхождением в онтогенезе [54]. Установлено, что предки митохондрий относились к бактериям, которые в доисторические времена внедрились в эукариотические клетки. Предположительно, это были альфа-протеобактерии родов *Rickettsia*, *Ehrlichia* или *Anaplasma*. В процессе эволюции они потеряли автономность, передав часть своих генов в ядро клетки, и стали клеточной органеллой [55]. Функциональная связь митохондрий с микробиотой сохранилась и обеспечивается экзосометаболитами бактерий, которые избирательно, под строгим контролем печени, поступают в системный кровоток, выполняя роль сигнальных молекул [44].

Таблица 1. Весовая доля жизненно-важных органов и микробиоты в % от массы тела взрослого человека весом 70 кг (расчетные данные автора).

Table 1. Weight portion of vital organs and microbiota, % of adult body weight of 70 kg (author's estimates).

Parameters	Values of parameters, % of body weight
Kidneys	0.4
Heart	0.5
Lungs	1.4
Brain	2.1
Liver	2.4
Microbiota	1.4–2.9

Примечание. Parameters — параметры; values of — значения; body weight — вес тела; data from the reference literature — данные справочной литературы; of body weight — от массы тела; kidneys — почки; heart — сердце; lungs — легкие; brain — мозг; liver — печень; microbiota — микробиота.

new for scientists and physicians, more than 50,000 full-text articles on microbiota, including the results of randomized double-blind trials, are now available online through the PubMed query. The papers not only deal with the microbiota composition in various diseases, but also frequently address the global significance of its metabolic activity, its relation to antimicrobial therapy, complications, and adverse outcomes [68–79].

What is to be done? Postulate 3. *Treatment of a critical patient at least should not aggravate existing microbiotic abnormalities. A positive treatment result is best achieved when all the components are used to reach a balance of signal molecules of microbial origin. The treatment which does not promote the restoration of metabolomic host-microbiota balance is considered inappropriate, organ dysfunction progresses and the pathological process becomes irreversible. To ensure patient survival, control (monitoring) of the microbiota metabolic activity and its proper correction are necessary.*

Correction of the microbiotic metabolism in the critically ill patients can be challenging. First of all, it is necessary to override the long-established policy of bacterial eradication from the human body. Most international studies show that more than 70% of ICU patients receive antibiotics, and in every third case the prescribed antibiotic is either inadequate in terms of the spectrum (dose, regimen) or not indicated at all [80].

There is an intensive search for effective ways to «manage» the microbial metabolism.

The study of the metabolic activity of different types of bacteria *in vitro* has shown that some of the anaerobes in human microbiota can actively utilize intermediate (toxic) products of aromatic amino acids metabolism to the final metabolites [81]. Apparently, the deficiency of this necessary bacteria in intestinal microbiota in critical patients is one of the factors leading to excessive accumulation of «sepsis-associated» phenylcarboxylic acids in blood [82].

Об органной дисфункции. Развитие органных дисфункций у реанимационного больного чаще всего указывает на септический процесс [56]. Нарушение функции того или иного органа определяется индивидуальными особенностями, наследственной предрасположенностью, преморбидным фоном и др. При сепсисе число органов, вовлеченных в патологический процесс, а также варианты сочетаний органных дисфункций могут быть любыми. Многие авторы, подчеркивая роль микробиоты кишечника, называют кишечник мотором полиорганной дисфункции [56–59].

Согласно современной международной классификации «Сепсис-3» 2016 года [60], для постановки диагноза сепсис должна быть документирована дисфункция не менее двух органов.

Однако микробиота даже не упоминается в перечне органов и систем организма человека ни в классификации «Сепсис-3», ни в шкалах оценки тяжести органных дисфункций (SOFA, MODS и др), а ведь именно дисфункция этого «невидимого органа» — важнейшая патогенетическая составляющая в развитии сепсиса. В последние несколько лет понимание значимости микробиоты привело к лавинообразному росту публикаций в самых разных областях медицины [12, 13, 40, 61–67]. Несмотря на то, что термином «микробиота» ученые и врачи стали пользоваться сравнительно недавно, сегодня в ответ на запрос в PubMed предлагается более 50 тыс. полнотекстовых статей о микробиоте, включая результаты рандомизированных двойных слепых исследований. В работах не только обсуждается фактологический материал об особенностях состава микробиоты при различных заболеваниях, но все чаще ставится вопрос о глобальном значении ее метаболической активности, связь с антимикробной терапией, развитием осложнений и неблагоприятным исходом [68–79].

Что делать? Постулат третий. *Лечение реанимационного пациента (как минимум) не должно усугублять имеющиеся нарушения микробиоты. Положительный результат в лечении наиболее достигим при условии, когда все составляющие в терапии направлены на достижение баланса сигнальных молекул микробного происхождения. Если терапия не способствует восстановлению метаболомного баланса макроорганизма с микробиотой, она неадекватна, органые дисфункции прогрессируют и патологический процесс становится необратимым. Для выживаемости пациентов необходимы способы контроля (мониторинга) метаболической активности микробиоты и ее адекватная коррекция.*

Методы коррекции метаболизма микробиоты в организме критически больного чело-

At the beginning of the 20th century, Ilya Mechnikov pointed out the impact of substances produced by normal microflora on human life and health. Further development of his ideas has led to the creation of a group of drugs based on living normal human bacterial cultures or probiotic products. So-called useful bacteria have made their way into our lives as drugs and supplements, which is extensively covered in the literature. As for intensive care patients, the number of studies of bio preparations in ICU was significantly restricted for several objective reasons, including

- difficulty of conducting the randomized blind clinical trials in the ICU (where the risk of death is high) due to issues with gaining informed consent and other ethical aspects,
- necessity of comparable homogeneous patient groups for obtaining the objective results, which is also difficult in intensive care
- reasonable doubts about the appropriateness of using live probiotic cultures combined with antibiotic therapy
- high probability of intestinal barrier failure in critical conditions, translocation of the enterally administered probiotic bacteria into the blood with unpredictable consequences.

An additional «obstacle» for progress in this area was created by negative results of a randomized double-blind controlled trial of a lactobacillus preparation (in combination with prebiotic) in patients with pancreatic necrosis: the mortality rate in the group receiving the biologic drug was higher than in the controls [83]. This fact suggests that the prescription of biodrugs in ICU requires serious consideration and objective control.

In the last few years, the growing number of publications on the efficacy of biologics (prebiotics, probiotics, synbiotics, and metabiotics) in the ICU became available [84–88]. The literature discusses various ways, the most obvious of which is replacement therapy with probiotics, prebiotics and/or metabiotics. These approaches indeed can be considered as a component of replacement therapy, but the results obtained with the use of biologics can only be trusted if the requirements for a comparative randomized trial are met. One of the most recent meta-analyses done in 2017 [65] on the use of microbiome-oriented therapy in the perioperative period summarizes the data from 31 randomized trials with more than 3,000 participants. The best results were obtained using the so-called synbiotic therapy (probiotics together with prebiotics). A significant decrease in the frequency of wound infection, postoperative pneumonia and sepsis was shown, but none of the studies managed to alter the mortality rate. Other authors suggest the use of plant polyphenols as a substrate for the bacterial transformation into biologically active metabolites [89].

The significant abnormalities of intestinal microbiota species diversity in ICU patients obviously

века — задача не из легких. Прежде всего, нужно преодолеть устоявшуюся за многие годы установку на эрадикацию бактерий из организма человека. В большинстве международных исследований показано, что в ОРИТ более 70% пациентов получают антибиотики, при этом в каждом третьем случае назначенный антибиотик неадекватен по спектру/дозе/режиму, либо вообще не показан [80].

Идет интенсивный процесс поиска эффективных способов «дирижирования» микробным метаболизмом.

При изучении метаболической активности разных видов бактерий *in vitro* показано, что отдельные анаэробы из состава микробиоты человека способны активно утилизировать промежуточные (токсичные) продукты метаболизма ароматических аминокислот до конечных метаболитов [81]. По-видимому, дефицит таких нужных бактерий в составе микробиоты кишечника у реанимационных пациентов — один из факторов, приводящий к избыточному накоплению «сепсис-ассоциированных» фенолкарбоновых кислот в крови [82].

Еще в начале XX века И. И. Мечников обратил внимание на влияние веществ, продуцируемых нормальной микрофлорой, на жизнедеятельность и состояние здоровья организма человека. Дальнейшее развитие этих идей привело к созданию целой группы препаратов на основе живых культур бактерий нормальной микрофлоры человека или продуктов — пробиотиков. Так называемые полезные бактерии активно вошли в нашу жизнь в виде препаратов и биологических добавок, им посвящена обширная литература. Что касается реанимационных пациентов, число исследований биопрепаратов в ОРИТ было существенно лимитировано по ряду объективных причин, таких как:

- в реаниматологии при высоком риске летальности проведение сравнительных рандомизированных слепых исследований связано с трудностями получения информированного согласия и другими этическими проблемами;
- для объективизации результатов требуются сопоставимые однородные группы пациентов, что также затруднено в реаниматологии;
- правомерные сомнения в целесообразности применения живых культур пробиотиков на фоне антибиотикотерапии;
- высокая вероятность несостоятельности кишечного барьера при критических состояниях, транслокация в кровь введенных энтерально бактерий-пробиотиков с непредсказуемыми последствиями.

Дополнительным «тормозом» в развитии этого направления послужил негативный результат одного из зарубежных исследований (рандомизированное, двойное, слепое, контролируе-

need to be corrected, but how can this be done most effectively? Experts sometimes completely disagree on this issue, suggesting that efforts should be made in two quite different directions, as e.g. fecal transplantation or selective decontamination. The discussion of this problem should be revisited some time later, after the new data become available, since the effectiveness of selective decontamination has already been well studied [90–95], while the technologies of fecal transplantation are still very controversial and require a time check [96–98]. The FDA has already warned openly about the risk of transmitting dangerous bacteria with multiple antibiotic resistance to the recipient from the donor [99].

On novel antimicrobial therapy options. Traditionally, the main goal of systemic antibacterial therapy in sepsis is to eliminate the so-called pathogens that are currently dominating the infection site and directly activating the inflammatory cascade. However, it is now understood that the real goal is not limited to controlling the number of bacteria. The primary goal is to minimize the functional (metabolic) activity of dominating microbes in order to reduce the entry of «toxic» metabolites into the systemic blood flow [14]. Antimicrobial therapy aimed at the dominating pathogen should not aggravate the current abnormal function of the «invisible organ», but, on the contrary, should promote its normalization. The prospects for antibiotic therapy are to develop new treatment regimens and combinations for achieving this goal using preferably the «old» antibiotics.

The majority of antibiotics used in intensive care are beta-lactams (semi-synthetic and combined penicillins, cephalosporins of all generations, carbapenems, monobactams), and their main action mechanism is the disruption of the bacterial cell wall synthesis. The choice of antibiotics today is based solely on their ability to prevent bacterial growth/proliferation. The clinical principles of antibiotic selection today do not take into account their ability to influence the metabolic activity of specific pathogens and microbiota of the patient in general.

The metabolomic approach to sepsis and the possibility to evaluate the evolution of the process using an integral index (the level of aromatic metabolites) will make it possible to use the antimicrobial therapy regimens based on antibiotics with different mechanisms of action in the treatment of septic patients [14, 100–102]. For example, to regulate the metabolic activity of bacteria, one would need antibiotics that interfere primarily with the synthesis of microbial cell proteins, since metabolic pathways are switched with the help of enzymes of protein origin. Aminoglycosides, macrolides, tetracyclines, and levomycetin are known to have this mechanism of action, but these groups of antibi-

мое) по применению препарата на основе лакто-бактерий (в комбинации с пребиотиком) у пациентов с панкреонекрозом: летальность в группе, получающей биопрепарат, оказалась выше, чем в контроле [83]. Этот факт указывает, что назначение биопрепаратов в ОРИТ требует серьезного отношения и объективного контроля.

В последние несколько лет растет число публикаций в зарубежной литературе о положительных эффектах применения биопрепаратов: пребиотиков, пробиотиков и синбиотиков и метабиотиков в ОРИТ [84–88]. В литературе обсуждаются разные пути, наиболее очевидный из которых — заместительная терапия с применением пробиотиков, пребиотиков и/или метабиотиков. Эти технологии можно рассматривать как элемент заместительной терапии, но к результатам, полученным при использовании биопрепаратов, можно относиться с доверием лишь при условии соблюдения требований сравнительного рандомизированного исследования. В одном из последних мета-анализов 2017 г. [65] по применению микробиом-ориентированной терапии в периоперационном периоде обобщены данные 31 рандомизированного исследования, общее число включенных пациентов — более трех тысяч. Показано, что наилучшие результаты получены при использовании так называемой синбионтной терапии (пробиотики вместе с пребиотиками). Показано достоверное снижение частоты раневой инфекции, послеоперационных пневмоний и сепсиса, однако ни в одном из исследований не удалось повлиять на показатель летальности. Другие авторы предлагают применение растительных полифенолов как субстрата для трансформации бактериями в биологически-активные метаболиты [89].

Выраженные нарушения видового разнообразия кишечной микробиоты у пациентов ОРИТ, безусловно, нуждаются в коррекции, но как это сделать наиболее эффективно? В этом вопросе мнения экспертов иногда расходятся кардинально, предлагая направить усилия в двух очень разных направлениях, например, таких как фекальная трансплантация или селективная деконтаминация. К обсуждению этой проблемы целесообразно вернуться через некоторое время, после появления новых данных, так как эффективность селективной деконтаминации уже хорошо изучена [90–95], в то время как технологии фекальной трансплантации пока очень спорны, требуют проверки временем [96–98], а FDA уже открыто предупреждает о риске передачи реципиенту от донора опасных бактерий с множественной антибиотикорезистентностью [99].

О новых возможностях антимикробной терапии. Традиционно задача системной антибактериальной терапии при сепсисе направле-

otics are not popular today either in surgery or in intensive care.

We have described a novel approach to antimicrobial therapy as a targeted regulation of microbial signaling molecules. The new antibiotic therapy regimens will be oriented towards organoprotection, as the treatment guided by the monitoring of the aromatic metabolites level will allow preventing the progression and development of the organ dysfunction. Antibiotic therapy regimens for targeted regulation of microbial signaling molecules are under development and stand ready for clinical testing.

Postulate 4. *The severity of metabolic disorders associated with «invisible organ» dysfunction (microbiota and mitochondria) in intensive care patients can be evaluated objectively using blood profile of the aromatic signaling metabolites, which can be utilized as an integral indicator of metabolomic condition in sepsis.*

The strict specialization of microbiota for various biological areas (gut, oropharynx, skin, urogenital tract, etc.) and incredible variability in response to many factors (concentration of oxygen, nutrients, pH, etc.) make the study of the metabolic process particularly challenging. The study of metabolomics in sepsis revealed the most significant metabolites for sepsis [102], which can be measured as an integral indicator in the blood serum and helps control the direction of the septic process and treatment efficacy using the degree of deviation from the reference values.

Table 2 presents a brief description of four key aromatic metabolites that proved to be the most clinically, pathogenetically, and diagnostically significant among hundreds of other low-molecular substances of different classes studied [101].

Thus, microbiota dysfunction manifests, on the one hand, as an increased output of certain microbial products being a result of high microbial load combined with pathological colonization of gut by bacteria involved into the septic process. On the other hand, the microbial biodegradation of the excess hormones and other endogenous biologically active substances necessary for the homeostasis maintenance is impaired. The reason for this is a defect in the species diversity of intestinal bacteria, particularly the lack of indigenous anaerobes. The altered profile of aromatic metabolites in the blood representing multiple impaired functions of the «invisible organ» is indeed an integral indicator.

Conclusion

A novel understanding of the role of human microbiota will soon lead to a major revision of approaches to adequate compensation for energy loss and nutrient deficiencies in critical conditions. In order to increase the efficiency of patient manage-

Table 2. Key aromatic microbial metabolites used for monitoring in ICU.

Name	Abbreviation	Function under normal conditions	Changes in sepsis
Aromatic microbial metabolites	AMM	Always present in the blood, maintains the microbiome-metabolome balance	Severely impaired AMM profile
Phenylpropionic acid	PhPA	The final product of phenylalanine metabolism by anaerobic bacteria of microbiota. Lipophilic, easily penetrates into the cells and mitochondria, regulates the activity of mitochondria, increasing the active oxygen species production, modifies the thiol groups of proteins and enzymes	Absent in the blood of patients with sepsis
p-Hydroxyphenyllactic acid	pHPhLA	Hydrophilic, in low concentrations is constantly present in the blood, indicates tyrosine metabolism. Intermediate metabolite of intestinal microbiota. Maintains the microbiome-metabolome balance, has a «useful» anti-inflammatory effect similar to antiprostaglandins in the gastrointestinal tract lumen.	Significantly elevated in blood, interacts with the cell membrane, disrupts the metabolism of arachidonic acid, reduces the phagocytic activity of neutrophils, correlates with mortality.
p-Hydroxyphenylacetic acid	p-HPPhAA	Hydrophilic, the final product of the alternative pathway of tyrosine endogenous metabolism. Usually absent in the blood.	Together with the metabolites of its microbial biotransformation it suppresses the activity of enzymes (tyrosine hydroxylase), disrupts the synthesis of catecholamines and contributes to the development of septic shock.
Phenyllactic acid	PhLA	Lipophilic, biotransformed by intestinal microbiota into PhPA. Its excess is metabolized in the liver by conjugation.	Its elevation in the blood is a bad prognostic sign (development of liver dysfunction?)

на на элиминацию так называемых возбудителей, лидирующих в данный момент в очаге инфекции, и непосредственно реализующих активацию воспалительного каскада. Однако в настоящее время приходит понимание, что реальная цель состоит не только (а вернее, не столько) в том, чтобы повлиять на количество бактерий. Задача номер один — минимизировать функциональную (метаболическую) активность микробов-лидеров, чтобы уменьшить поступление в системный кровоток «токсичных» метаболитов [14]. Важно, чтобы антимикробная терапия, направленная на лидирующего возбудителя, не усугубляла имеющуюся дисфункцию «невидимого органа», а напротив — способствовала нормализации. Перспективы антибиотикотерапии состоят в разработке новых режимов и комбинаций, применение которых обеспечит выполнение этой задачи. В том числе — на основе «старых» антибиотиков.

Известно, что большинство антибиотиков, применяемых в реаниматологии, относятся к бета-лактамам (полусинтетические и комбинированные пенициллины, цефалоспорины всех поколений, карбапенемы, монобактамы), а основной точкой приложения их антибактериальной активности является нарушение синтеза клеточной стенки бактерий. Выбор антибиотиков сегодня строится исключительно на основе их способности предотвращать рост/размножение бактерий. При выборе антибиотиков сегодня в клинике никак не учитывается их способность влиять на метаболическую активность конкретных возбудителей и микробиоты пациента в целом.

ment and rehabilitation, the new solutions will be found for active control of metabolic processes through subordination of bacterial metabolism to the benefit of the host [103, 104]. Antibiotics and bio-drugs will be used in a targeted manner, guided by key microbial metabolites levels and using available laboratory monitoring methods. Developments in this area in the intensive care setting will have a crucial impact on the future critical care medicine.

Метаболомный подход к проблеме сепсиса и возможность оценивать динамику процесса с применением интегрального показателя (уровня ароматических метаболитов) позволит в перспективе применять в лечении септических пациентов режимы антимикробной терапии, построенные на антибиотиках с другими механизмами действия [14, 100–102]. Например, для регуляции метаболической активности бактерий понадобятся антибиотики, нарушающие прежде всего синтез белков микробной клетки, так как переключение метаболических путей происходит с участием ферментов, то есть соединений белковой природы. Как известно, этим механизмом действия обладают аминогликозиды, макролиды, тетрациклины, левомицетин, но эти группы антибиотиков сегодня как раз не популярны ни в хирургии, ни в реаниматологии.

Новый подход к антимикробной терапии назван нами целенаправленной регуляцией сигнальных молекул микробного происхождения. Новые режимы антибиотикотерапии будут направлены на реализацию принципа органопротекции, так как лечение под мониторингом

Таблица 2. Ключевые ароматические микробные метаболиты для мониторинга в ОРИТ.

Название	Аббревиатура		Функция в норме	Особенности при сепсисе
	Русск.	Англ.		
Ароматические микробные метаболиты	АММ	АММ	Всегда присутствуют в крови, обеспечивают баланс микробиома и метаболома	Профиль АММ грубо нарушен
Фенил-пропионовая кислота	ФПК	PhPA	Конечный продукт метаболизма фенилаланина анаэробными бактериями микробиоты. Липофильная — легко проникает внутрь клеток и митохондрий, регулирует активность митохондрий, повышает продукцию активных форм кислорода, способна к модификации тиоловых групп белков и ферментов	При сепсисе практически отсутствует в крови
п-Гидроксифенил-молочная кислота	п-ГФМК	p-NPhLA	Гидрофильная. В низких концентрациях всегда присутствует в крови, отражает нормальный метаболизм тирозина. Является промежуточным метаболитом при биодegradации тирозина кишечной микробиотой. Поддерживает баланс микробиома и метаболома, в просвете ЖКТ оказывает «полезный» противовоспалительный эффект по типу «анти-простагландинного»	Значительно повышена в крови, взаимодействует с мембраной клеток, нарушает метаболизм арахидоновой кислоты, снижает фагоцитирующую активность нейтрофилов, коррелирует с летальностью
п-Гидроксифенил-уксусная кислота	п-ГФУК	p-NPhAA	Гидрофильная. Конечный продукт альтернативного пути эндогенного метаболизма тирозина. Обычно отсутствует в крови.	П-ГФУК и метаболиты ее микробной биотрансформации подавляют активность ферментов (тирозин-гидроксилазу), нарушают синтез катехоламинов, способствуют развитию септического шока
Фенилмолочная кислота	ФМК	PhLA	Липофильная. Подвергается биотрансформации микробиотой кишечника до ФПК. Избыток конъюгируется в печени.	Повышение в крови — плохой прогностический признак (например, присоединение дисфункции печени)

уровня ароматических метаболитов позволит предотвратить прогрессирование уже имеющих и присоединение новых органических дисфункций у пациента. Режимы антибиотикотерапии для целенаправленной регуляции уровня сигнальных молекул микробного происхождения находятся в стадии разработки и ждут результатов клинической апробации.

Постулат четвертый. *Степень метаболических нарушений, связанных с дисфункцией «невидимого органа» (микробиоты и митохондрий) у реаниматологических пациентов можно объективно оценить по профилю сигнальных метаболитов ароматического строения в крови пациента, используя его в качестве интегрального показателя состояния метаболома при сепсисе.*

Трудность изучения метаболического процесса усугубляется строгой специализацией микробиоты для разных биологических ниш (кишечник, ротоглотка, кожа, урогенитальный тракт и др.) и невероятной изменчивостью в зависимости от многих факторов (концентрация кислорода, нутриентов, pH и др.). Изучение особенностей метаболома при сепсисе позволило выявить наиболее значимые для сепсиса метаболиты [102], которые можно измерять в качестве интегрального показателя дистанционно — в сыворотке крови, а по степени отклонения от референсных значений контролировать направленность септического процесса и эффективность терапии.

В табл. 2 приведена краткая характеристика четырех ключевых ароматических метаболитов, которые среди сотни изученных нами других низкомолекулярных соединений разных классов оказались наиболее клинически, патогенетически и диагностически значимыми [101].

Таким образом, дисфункция микробиоты проявляется, с одной стороны, избыточной продукцией определенных продуктов микробного происхождения — как отражение высокой микробной нагрузки (несанированный очаг) в сочетании с патологической колонизацией кишечника бактериями-участниками септического процесса. С другой стороны, нарушается такая важная функция микробиоты, необходимая для поддержания гомеостаза, как микробная биодegradация избытка гормонов и других эндогенных биологически-активных соединений. Причина — дефект видовой разнообразия бактерий в кишечнике, прежде всего — дефицит индигенных анаэробов. Измененный профиль ароматических метаболитов в крови отражает нарушение и тех, и других функций «невидимого органа» — то есть действительно является интегральным показателем.

Заключение

Новый уровень знаний о роли микробиоты в организме человека уже в ближайшее время приведет к серьезному пересмотру под-

ходов к адекватной компенсации энергетических потерь и дефицита нутриентов при критических состояниях. Для повышения эффективности лечения, выхаживания и успешной реабилитации пациентов будут найдены способы активного управления метаболическими процессами через подчинение метаболизма

бактерий интересам хозяина [103, 104]. Антибиотики и биопрепараты будут применяться целенаправленно, под контролем ключевых микробных метаболитов, с использованием доступных методов лабораторного мониторинга. Перспективность развития этого направления для реаниматологии трудно переоценить.

Литература

1. *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
2. *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
3. *Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I.* Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006; 444 (7122): 1022–1023. DOI: 10.1038/4441022a. PMID: 17183309
4. *Porras D., Nistal E., Martínez-Flórez S., González-Gallego J., García-Mediavilla M.V., Sánchez-Campos S.* Intestinal Microbiota Modulation in Obesity-Related Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Physiol.* 2018; 9: 1813. DOI: 10.3389/fphys.2018.01813. PMID: 30618824
5. Чернеуская Е.А., Белобородова Н.В. Микробиота кишечника при критических состояниях (обзор). *Общая реаниматология.* 2018; 14 (5): 96–119. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-96-119.
6. *Tringe S.G., Hugenholtz P.* A renaissance for the pioneering 16S rRNA gene. *Curr. Opin. Microbiol.* 2008; 11: 442–446. DOI: 10.1016/j.mib.2008.09.011. PMID: 18817891
7. 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 фенолкарбоновых кислот в сыроворотке крови человека. *Биохимия.* 2015; 80 (3): 449–455. JCR IF-1,303 DOI: 10.1134/S0006297915030128. PMID: 25761691
8. *Clarke G., Stilling R.M., Kennedy P.J., Stanton C., Cryan J.F., Dinan T.G.* Minireview: Gut Microbiota: The Neglected Endocrine Organ. *Mol. Endocrinol.* 2014; 28 (8): 1221–1238. DOI: 10.1210/me.2014-1108. PMID: 24892638
9. *Hooper L.V., Macpherson A.J.* Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10 (3): 159–169. DOI: 10.1038/nri2710. PMID: 20182457
10. *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
11. *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
12. *Hornung B., dos Santos V.A.P.M., Smidt H., Schaap P.J.* Studying microbial functionality within the gut ecosystem by systems biology. *Genes and Nutrition.* 2018; 13: 5. DOI: 10.1186/s12263-018-0594-6.
13. *Kim C.H.* Immune regulation by microbiome metabolites. *Immunology.* 2018; 154 (2): 220. DOI: 10.1111/imm.12930. PMID: 29569377
14. Белобородова Н.В. СЕПСИС. Метаболомный подход (монография). М.: МИА; 2018: 272 с. ISBN 978-5-9986-0350-1
15. *Vincent J.L.* Metabolic support in sepsis and multiple organ failure: More questions than answers. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (9 Suppl): S436–440. DOI: 10.1097/01.CCM.0000278601.93369.72. PMID: 17713390
16. *Гельфанд Б.Р., Салтанов А.И.* Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2 т. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 1744 с. ISBN 978-5-9704-0939-8
17. *Mtaweh H., Soto Aguero M.J., Campbell M.* Systematic review of factors associated with energy expenditure in the critically ill. *Clin. Nutr. ESPEN.* 2019; 33: 111–124. DOI: 10.1016/j.clnesp.2019.06.009
18. *Alverdy J.C.* Hypermetabolism and Nutritional Support in Sepsis. *Surg. Infect. (Larchmt).* 2018; 19 (2): 163–167. DOI: 10.1089/sur.2017.313. PMID: 29394142
19. *Viana M.V., Pantet O., Bagnoud G., Martinez A., Favre E., Charrière M., Favre D., Eckert P., Berge M.M.* Metabolic and Nutritional Characteristics of Long-Stay Critically Ill Patients. *J. Clin. Med.* 2019; 8 (7): 985. DOI: 10.3390/jcm8070985.
20. *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
21. *Blum H.E.* The human microbiome. *Adv. Med. Sci.* 2017; 62: 414–420. DOI: 10.1016/j.advms.2017.04.005. PMID: 28711782
22. *Beloborodova N.V.* Chapter 1. Interaction of host-microbial metabolism in sepsis In: Kumar V. (Ed.) *Sepsis*. Rijeka, Croatia: InTech; 2017: 3–19. DOI: 10.5772/68046 ISBN 978-953-51-3395-7. <https://www.intechopen.com/books/sepsis>
23. *Бухарин О.В., Гинзбург А.Л., Романова Ю.М., Эль-Регистан Г.И.* Механизмы выживания бактерий. М.: Медицина; 2005: 367.
24. *Hsu C.-W.* Glycemic control in critically ill patients. *World J. Crit. Care Med.* 2012; 1 (1): 31–39. DOI: 10.5492/wjccm.v1.i1.31.
25. *van den Berghe G., Wilmer A., Hermans G.* Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 449–461. DOI: 10.1016/s0084-3741 (08)70038-6

References

1. *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
2. *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
3. *Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I.* Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006; 444 (7122): 1022–1023. DOI: 10.1038/4441022a. PMID: 17183309
4. *Porras D., Nistal E., Martínez-Flórez S., González-Gallego J., García-Mediavilla M.V., Sánchez-Campos S.* Intestinal Microbiota Modulation in Obesity-Related Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Physiol.* 2018; 9: 1813. DOI: 10.3389/fphys.2018.01813. PMID: 30618824
5. *Чернеуская Е.А., Белобородова Н.В.* Gut Microbiome in Critical Illness (Review). *Obshchaya Reanimatologiya—General Reanimatology.* 2018; 14(5): 96–119. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-96-119.
6. *Tringe S.G., Hugenholtz P.* A renaissance for the pioneering 16S rRNA gene. *Curr. Opin. Microbiol.* 2008; 11: 442–446. DOI: 10.1016/j.mib.2008.09.011. PMID: 18817891
7. *Beloborodova N.V., Moroz V.V., Osipov A.A., Bedova A.Yu., Olenin A.Yu., Getsina M.L., Karpova O.V., Olenina E.G.* Normal level of sepsis-associated phenylcarboxylic acids in human serum. *Biokhimiya.* 2015; 80 (3): 449–455. [In Russ.] JCR IF-1,303 DOI: 10.1134/S0006297915030128. PMID: 25761691
8. *Clarke G., Stilling R.M., Kennedy P.J., Stanton C., Cryan J.F., Dinan T.G.* Minireview: Gut Microbiota: The Neglected Endocrine Organ. *Mol. Endocrinol.* 2014; 28 (8): 1221–1238. DOI: 10.1210/me.2014-1108. PMID: 24892638
9. *Hooper L.V., Macpherson A.J.* Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10 (3): 159–169. DOI: 10.1038/nri2710. PMID: 20182457
10. *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
11. *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
12. *Hornung B., dos Santos V.A.P.M., Smidt H., Schaap P.J.* Studying microbial functionality within the gut ecosystem by systems biology. *Genes and Nutrition.* 2018; 13: 5. DOI: 10.1186/s12263-018-0594-6.
13. *Kim C.H.* Immune regulation by microbiome metabolites. *Immunology.* 2018; 154 (2): 220. DOI: 10.1111/imm.12930. PMID: 29569377
14. *Beloborodova N.V.* SEPSIS. The metabolomic approach. (monography). M.: MIA; 2018: 272 p [In Russ.]. ISBN 978-5-9986-0350-1
15. *Vincent J.L.* Metabolic support in sepsis and multiple organ failure: More questions than answers. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (9 Suppl): S436–440. DOI: 10.1097/01.CCM.0000278601.93369.72. PMID: 17713390
16. *Gelfand B.R., Saltanov A.I.* Intensive therapy: national guideline: in 2 vol. M.: GEOTAR-Media; 2009: 1744 p. [In Russ.]. ISBN 978-5-9704-0939-8
17. *Mtaweh H., Soto Aguero M.J., Campbell M.* Systematic review of factors associated with energy expenditure in the critically ill. *Clin. Nutr. ESPEN.* 2019; 33: 111–124. DOI: 10.1016/j.clnesp.2019.06.009
18. *Alverdy J.C.* Hypermetabolism and Nutritional Support in Sepsis. *Surg. Infect. (Larchmt).* 2018; 19 (2): 163–167. DOI: 10.1089/sur.2017.313. PMID: 29394142
19. *Viana M.V., Pantet O., Bagnoud G., Martinez A., Favre E., Charrière M., Favre D., Eckert P., Berge M.M.* Metabolic and Nutritional Characteristics of Long-Stay Critically Ill Patients. *J. Clin. Med.* 2019; 8 (7): 985. DOI: 10.3390/jcm8070985.
20. *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
21. *Blum H.E.* The human microbiome. *Adv. Med. Sci.* 2017; 62: 414–420. DOI: 10.1016/j.advms.2017.04.005. PMID: 28711782
22. *Beloborodova N.V.* Chapter 1. Interaction of host-microbial metabolism in sepsis In: Kumar V. (Ed.) *Sepsis*. Rijeka, Croatia: InTech; 2017: 3–19. DOI: 10.5772/68046 ISBN 978-953-51-3395-7. <https://www.intechopen.com/books/sepsis>
23. *Bukharin O. V., Ginzburg A. L., Romanova Yu. M., El-Registan G. I.* Mechanisms of bacterial survival. M.: Medicina; 2005: 367 [In Russ.].
24. *Hsu C.-W.* Glycemic control in critically ill patients. *World J. Crit. Care Med.* 2012; 1 (1): 31–39. DOI: 10.5492/wjccm.v1.i1.31.
25. *van den Berghe G., Wilmer A., Hermans G.* Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 449–461. DOI: 10.1016/s0084-3741 (08)70038-6

26. Orford N.R. Intensive insulin therapy in septic shock. *Crit. Care Resusc.* 2006; 8 (3): 230–234. PMID: 16930111
27. Farrokhi F, Smiley D, Umpierrez G.E. Glycemic control in non-diabetic critically ill patients. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 25 (5): 813–824. DOI: 10.1016/j.beem.2011.05.004. PMID: 21925080
28. Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadouaki T. Glycemic control, mortality, and hypoglycemia in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med.* 2017; 43: 1–15. DOI: 10.1007/s00134-016-4523-0.
29. Yatabe T, Inoue S, Sakaguchi M, Egi M. The optimal target for acute glycemic control in critically ill patients: a network meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2017; 43: 16–28. DOI: 10.1007/s00134-016-4558-2.
30. Fu Y, Sun Y, Zhang J, Cheng Y. Intensive glucose control for critically ill patients: an updated meta-analysis. *Endocr. Connect.* 2018; 7 (12): 1288–1298. DOI: 10.1530/EC-18-0393. PMID: 30352416
31. Krinsley J. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin. Proc.* 2003. 78 (12): 1471–1478. DOI: 10.4065/78.12.1471. PMID: 14661676
32. Krinsley J.S., Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit. Care Med.* 2007; 35: 2262–2267. DOI: 10.1097/01.CCM.0000282073.98414.4B. PMID: 17717490
33. Clain J, Ramar K, Surani S.R. Glucose control in critical care. *World J Diabetes.* 2015; 6 (9): 1082–1091. DOI: 10.4239/wjd.v6.i9.1082. PMID: 26265994
34. Han H, Li Y, Fang J, Liu G, Yin J, Li T, Yin Y. Gut microbiota and type 1 diabetes. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (4): 995. DOI: 10.3390/ijms19040995. PMID: 29584630
35. Zhao L, Zhang F, Ding X, Wu G, Lam Y.Y., Wang X, Fu H, Xue X, Lu C, Ma J, Yu L, Xu C, Ren Z, Xu Y, Xu S, Shen H, Zhu X, Shi Y, Shen Q, Dong W, Liu R, Ling Y, Zeng Y, Wang X, Zhang Q, Wang J, Wang L, Wu Y, Zeng B, Wei H, Zhang M, Peng Y, Zhang C. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science.* 2018; 359 (6380): 1151. DOI: 10.1126/science.aao5774. PMID: 29590046
36. Hirose T, Shimizu K, Ogura H, Tasaki O, Hamasaki T, Yamano S, Ohnishi M, Kuwagata Y, Shimazu T. Altered balance of the amino-gram in patients with sepsis – the relation to mortality. *Clin. Nutr.* 2014; 33 (1): 179–182. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.11.017. PMID: 24377412
37. Carro M.L.F. Proteins, Catabolism and Sepsis: A Literature Review. *EC Nutrition.* 2018; 13.3: 126–134.
38. Nyangale E.P., Mottram D.S., Gibson G.R. Gut microbial activity, implications for health and disease: The potential role of metabolite analysis. *J. Proteome Res.* 2012; 11 (12): 5573. DOI: 10.1021/pr300637d. PMID: 23116228
39. Bröer S., Bröer A. Amino acid homeostasis and signalling in mammalian cells and organisms. *Biochem J.* 2017; 474 (12): 1935–1963. DOI: 10.1042/BCJ20160822. PMID: 28546457
40. Sitkin S.I., Vakhitov T.Y., Demyanova E.V. Microbiome, gut dysbiosis and inflammatory bowel disease: That moment when the function is more important than taxonomy. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018; 46 (5): 396. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-396-425.
41. Su L, Li H, Xie A, Liu D, Rao W, Lan L, Li X, Li F, Xiao K, Wang H, Yan P, Li X, Xie L. Dynamic changes in amino acid concentration profiles in patients with sepsis. *PLoS One.* 2015; 10 (4): e0121933. DOI: 10.1371/journal.pone.0121933. PMID: 25849571
42. Gunst J., Vanhorebeek L, Thiessen S.E., Van den Berghe G. Amino acid supplements in critically ill patients. *Pharmacol. Res.* 2018; 130: 127–131. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.12.007. PMID: 29223645
43. Beloborodova N.V., Sarshor Yu.N., Bedova A.Yu., Chernevskaya E.A., Pautova A.K. Involvement of Aromatic Metabolites in the Pathogenesis of Septic Shock. *Shock.* 2018; 50 (3): 273–279. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001064. PMID: 29189605
44. Федотчева Н.И., Литвинова Е.Г., Осипов А.А., Оленин А.Ю., Мороз В.В., Белобородова Н.В. Влияние микробных метаболитов фенольной природы на активность митохондриальных ферментов. *Биофизика.* 2015; 60 (6): 1118–1124.
45. Mottauea W., Chiang C.-K., Mühlbauer M., Starr A.E., Butcher J., Abujamel T., Deeke S.A., Brandel A., Zhou H., Shokralla S., Hajibabaei M., Singleton R., Benchimol E.L., Jobin C., Mack D.R., Figeys D., Stintzi A. Altered intestinal microbiota–host mitochondria crosstalk in new onset Crohn's disease. *Nat. Commun.* 2016; 7: 13419. DOI: 10.1038/ncomms13419.
46. Franco-Obregon A., Gilbert J.A. The Microbiome-Mitochondrion connection: Common Ancestries, Common Mechanisms, Common Goals. *mSystems.* 2017; 2 (3): e00018-17. DOI: 10.1128/mSystems.00018-17. PMID: 28497122
47. Waldecker M., Kautenburger T., Daumann H., Busch C., Schrenk D. Inhibition of histone-deacetylase activity by short-chain fatty acids and some polyphenol metabolites formed in the colon. *J. Nutr. Biochem.* 2008; 19 (9): 587–593. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2007.08.002. PMID: 18061431
48. Kaelin W.G.Jr., McKnight S.L. Influence of metabolism on epigenetics and disease. *Cell.* 2013; 153 (1): 56–69. DOI: 10.1016/j.cell.2013.03.004. PMID: 23540690
49. Baeza J., Smallegan M.J., Denu J.M. Mechanisms and Dynamics of Protein Acetylation in Mitochondria. *Trends Biochem. Sci.* 2016; 41 (3): 231–244. DOI: 10.1016/j.tibs.2015.12.006. PMID: 26822488
50. Menzies K.J., Zhang H., Katsyuba E., Auwerx J. Protein acetylation in metabolism — metabolites and cofactors. *Nat Rev Endocrinol.* 2016; 12 (1): 43–60. DOI: 10.1038/nrendo.2015.181. PMID: 26503676
26. Orford N.R. Intensive insulin therapy in septic shock. *Crit. Care Resusc.* 2006; 8 (3): 230–234. PMID: 16930111
27. Farrokhi F, Smiley D, Umpierrez G.E. Glycemic control in non-diabetic critically ill patients. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 25 (5): 813–824. DOI: 10.1016/j.beem.2011.05.004. PMID: 21925080
28. Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadouaki T. Glycemic control, mortality, and hypoglycemia in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med.* 2017; 43: 1–15. DOI: 10.1007/s00134-016-4523-0.
29. Yatabe T, Inoue S, Sakaguchi M, Egi M. The optimal target for acute glycemic control in critically ill patients: a network meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2017; 43: 16–28. DOI: 10.1007/s00134-016-4558-2.
30. Fu Y, Sun Y, Zhang J, Cheng Y. Intensive glucose control for critically ill patients: an updated meta-analysis. *Endocr. Connect.* 2018; 7 (12): 1288–1298. DOI: 10.1530/EC-18-0393. PMID: 30352416
31. Krinsley J. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin. Proc.* 2003. 78 (12): 1471–1478. DOI: 10.4065/78.12.1471. PMID: 14661676
32. Krinsley J.S., Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit. Care Med.* 2007; 35: 2262–2267. DOI: 10.1097/01.CCM.0000282073.98414.4B. PMID: 17717490
33. Clain J, Ramar K, Surani S.R. Glucose control in critical care. *World J Diabetes.* 2015; 6 (9): 1082–1091. DOI: 10.4239/wjd.v6.i9.1082. PMID: 26265994
34. Han H, Li Y, Fang J, Liu G, Yin J, Li T, Yin Y. Gut microbiota and type 1 diabetes. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (4): 995. DOI: 10.3390/ijms19040995. PMID: 29584630
35. Zhao L, Zhang F, Ding X, Wu G, Lam Y.Y., Wang X, Fu H, Xue X, Lu C, Ma J, Yu L, Xu C, Ren Z, Xu Y, Xu S, Shen H, Zhu X, Shi Y, Shen Q, Dong W, Liu R, Ling Y, Zeng Y, Wang X, Zhang Q, Wang J, Wang L, Wu Y, Zeng B, Wei H, Zhang M, Peng Y, Zhang C. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science.* 2018; 359 (6380): 1151. DOI: 10.1126/science.aao5774. PMID: 29590046
36. Hirose T, Shimizu K, Ogura H, Tasaki O, Hamasaki T, Yamano S, Ohnishi M, Kuwagata Y, Shimazu T. Altered balance of the amino-gram in patients with sepsis – the relation to mortality. *Clin. Nutr.* 2014; 33 (1): 179–182. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.11.017. PMID: 24377412
37. Carro M.L.F. Proteins, Catabolism and Sepsis: A Literature Review. *EC Nutrition.* 2018; 13.3: 126–134.
38. Nyangale E.P., Mottram D.S., Gibson G.R. Gut microbial activity, implications for health and disease: The potential role of metabolite analysis. *J. Proteome Res.* 2012; 11 (12): 5573. DOI: 10.1021/pr300637d. PMID: 23116228
39. Bröer S., Bröer A. Amino acid homeostasis and signalling in mammalian cells and organisms. *Biochem J.* 2017; 474 (12): 1935–1963. DOI: 10.1042/BCJ20160822. PMID: 28546457
40. Sitkin S.I., Vakhitov T.Y., Demyanova E.V. Microbiome, gut dysbiosis and inflammatory bowel disease: That moment when the function is more important than taxonomy. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018; 46 (5): 396. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-396-425.
41. Su L, Li H, Xie A, Liu D, Rao W, Lan L, Li X, Li F, Xiao K, Wang H, Yan P, Li X, Xie L. Dynamic changes in amino acid concentration profiles in patients with sepsis. *PLoS One.* 2015; 10 (4): e0121933. DOI: 10.1371/journal.pone.0121933. PMID: 25849571
42. Gunst J., Vanhorebeek L, Thiessen S.E., Van den Berghe G. Amino acid supplements in critically ill patients. *Pharmacol. Res.* 2018; 130: 127–131. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.12.007. PMID: 29223645
43. Beloborodova N.V., Sarshor Yu.N., Bedova A.Yu., Chernevskaya E.A., Pautova A.K. Involvement of Aromatic Metabolites in the Pathogenesis of Septic Shock. *Shock.* 2018; 50 (3): 273–279. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001064. PMID: 29189605
44. Fedotcheva N. I., Litvinova E. G., Osipov A. A., Olenin A. Yu., Moroz V. V., Beloborodova N. V. The effect of microbial metabolites of phenolic nature on the activity of mitochondrial enzymes. *Biofizika.* 2015; 60 (6): 1118–1124 [In Russ.].
45. Mottauea W., Chiang C.-K., Mühlbauer M., Starr A.E., Butcher J., Abujamel T., Deeke S.A., Brandel A., Zhou H., Shokralla S., Hajibabaei M., Singleton R., Benchimol E.L., Jobin C., Mack D.R., Figeys D., Stintzi A. Altered intestinal microbiota–host mitochondria crosstalk in new onset Crohn's disease. *Nat. Commun.* 2016; 7: 13419. DOI: 10.1038/ncomms13419.
46. Franco-Obregon A., Gilbert J.A. The Microbiome-Mitochondrion connection: Common Ancestries, Common Mechanisms, Common Goals. *mSystems.* 2017; 2 (3): e00018-17. DOI: 10.1128/mSystems.00018-17. PMID: 28497122
47. Waldecker M., Kautenburger T., Daumann H., Busch C., Schrenk D. Inhibition of histone-deacetylase activity by short-chain fatty acids and some polyphenol metabolites formed in the colon. *J. Nutr. Biochem.* 2008; 19 (9): 587–593. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2007.08.002. PMID: 18061431
48. Kaelin W.G.Jr., McKnight S.L. Influence of metabolism on epigenetics and disease. *Cell.* 2013; 153 (1): 56–69. DOI: 10.1016/j.cell.2013.03.004. PMID: 23540690
49. Baeza J., Smallegan M.J., Denu J.M. Mechanisms and Dynamics of Protein Acetylation in Mitochondria. *Trends Biochem. Sci.* 2016; 41 (3): 231–244. DOI: 10.1016/j.tibs.2015.12.006. PMID: 26822488
50. Menzies K.J., Zhang H., Katsyuba E., Auwerx J. Protein acetylation in metabolism — metabolites and cofactors. *Nat Rev Endocrinol.* 2016; 12 (1): 43–60. DOI: 10.1038/nrendo.2015.181. PMID: 26503676

51. Henze K, Martin W. Evolutionary biology: essence of mitochondria. *Nature*. 2003; 426 (6963): 127–128. DOI: 10.1038/426127a.
52. McBride H.M., Neuspiel M., Wasiak S. Mitochondria: more than just a powerhouse. *Curr. Biol.* 2006; 16 (14): R551–560. DOI: 10.1016/j.cub.2006.06.054. PMID: 16860735
53. Sanchis-Gomar F, García-Giménez J.L., Gómez-Cabrera M.C., Pallardó F.V. Mitochondrial biogenesis in health and disease. Molecular and therapeutic approaches. *Curr. Pharm. Des.* 2014; 20 (35): 5619–5633. DOI: 10.2174/1381612820666140306095106. PMID: 24606801
54. Chandel N.S. Evolution of mitochondria as signaling organelles. *BMC Biol.* 2014; 12 (1): 34. DOI: 10.1186/1741-7007-12-34. PMID: 24884669
55. Вахитов Т.Я., Ситкин С.И. Концепция суперорганизма в биологии и медицине. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2014; 7 (107): 72–85.
56. 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
57. Carrico C.J., Meakins J.L., Marshall J.C., Fry D., Maier R.V. Multiple-organ-failure syndrome. The gastrointestinal tract: the «motor» of MOF. *Arch Surg.* 1986; 121 (2): 196–208.
58. Mittal R., Coopersmith C.M. Redefining the gut as the motor of critical illness. *Trends Mol. Med.* 2014; 20 (4): 214–223. DOI: 10.1016/j.molmed.2013.08.004. PMID: 24055446
59. Clark J.A., Coopersmith C.M. Intestinal crosstalk: a new paradigm for understanding the gut as the «motor» of critical illness. *Shock*. 2007; 28 (4): 384–393. DOI: 10.1097/shk.0b013e31805569df. PMID: 17577136
60. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338
61. 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. DOI: 10.1523/jneurosci.1114-16.2016. PMID: 27413153
62. Dovrolis N., Kolios G., Spyrou G.M., Maroulakou I. Computational profiling of the gut-brain axis: Microflora dysbiosis insights to neurological disorders. *Brief. Bioinform.* 2019; 20 (3): 825–841. DOI: 10.1093/bib/bbx154. PMID: 29186317
63. Averina O.V., Danilenko V.N. Human intestinal microbiota: Role in development and functioning of the nervous system. *Microbiology*. 2017; 86 (1): 1–18. DOI: 10.1134/S0026261717010040.
64. 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. DOI: 10.1016/j.cell.2017.02.009. PMID: 28262351
65. 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): S.153–1606. DOI: 10.1093/cid/cix114. PMID: 28475793
66. Villéger R., Lopès A., Carrier G., Veziat J., Billard E., Barnich N., Gagnière J., Vazeille E., Bonnet M. Intestinal Microbiota: A Novel Target to Improve Anti-Tumor Treatment? *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (18): E4584. DOI: 10.3390/ijms20184584. PMID: 31533218
67. Ruppé É., Lisboa T., Barbier F. The gut microbiota of critically ill patients: first steps in an unexplored world. *Int. Care Med.* 2018; 44 (9): 1561–1564. DOI: 10.1007/s00134-018-5309-3.
68. Белобородова Н. Интеграция метаболизма человека и его микробиома при критических состояниях. *Общая реаниматология*, 2012; 8 (4): 42–54. DOI: 10.15360/1813-9779-2102-4-42
69. Ilinkaya O.N., Ulyanova V.V., Yarullina D.R., Gataullin I.G. Secretome of intestinal bacilli: A natural guard against pathologies. *Front. Microbiol.* 2017; 8: 1666. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01666. PMID: 28919884
70. Wilson I.D., Nicholson J.K. Gut microbiome interactions with drug metabolism, efficacy, and toxicity. *Trans. Res.* 2017; 179: 204–222. DOI: 10.1016/j.trsl.2016.08.002. PMID: 27591027
71. 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.
72. Schroeder B.O., Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nat. Med.* 2016; 22 (10): 1079–1089. DOI: 10.1038/nm.4185. PMID: 27711063
73. Zhou C.B., Fang J.Y. The regulation of host cellular and gut microbial metabolism in the development and prevention of colorectal cancer. *Crit. Rev. Microbiol.* 2018; 44 (4): 436. DOI: 10.1080/1040841X.2018.1425671.
74. Omotayo O., Erejuwa, Siti A. Sulaiman, Mohd S. Ab Wahab Modulation of Gut Microbiota in the Management of Metabolic Disorders: The Prospects and Challenges *Int J Mol Sci.* 2014; 15 (3): 4158–4188. DOI: 10.3390/ijms15034158. PMID: 24608927
75. Beloborodova N.V., Chernenkaya E.A., Pautova A.K., Bedova A.Y., Sergeev A.A. Altered serum profile of aromatic metabolites reflects the biodiversity reduction of gut microbiota in critically ill patients. *Crit. Care*. 2018; 22 (Suppl 1): 82. DOI: 10.1186/s13054-018-1973-5.
51. Henze K, Martin W. Evolutionary biology: essence of mitochondria. *Nature*. 2003; 426 (6963): 127–128. DOI: 10.1038/426127a.
52. McBride H.M., Neuspiel M., Wasiak S. Mitochondria: more than just a powerhouse. *Curr. Biol.* 2006; 16 (14): R551–560. DOI: 10.1016/j.cub.2006.06.054. PMID: 16860735
53. Sanchis-Gomar F, García-Giménez J.L., Gómez-Cabrera M.C., Pallardó F.V. Mitochondrial biogenesis in health and disease. Molecular and therapeutic approaches. *Curr. Pharm. Des.* 2014; 20 (35): 5619–5633. DOI: 10.2174/1381612820666140306095106. PMID: 24606801
54. Chandel N.S. Evolution of mitochondria as signaling organelles. *BMC Biol.* 2014; 12 (1): 34. DOI: 10.1186/1741-7007-12-34. PMID: 24884669
55. Vakhitov T.Ya., Sitkin S.I. The concept of a superorganism in biology and medicine. *Eksperim. i klin. gastroenterologiya*. 2014; 7 (107): 72–85 [In Russ.]
56. 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
57. Carrico C.J., Meakins J.L., Marshall J.C., Fry D., Maier R.V. Multiple-organ-failure syndrome. The gastrointestinal tract: the «motor» of MOF. *Arch Surg.* 1986; 121 (2): 196–208.
58. Mittal R., Coopersmith C.M. Redefining the gut as the motor of critical illness. *Trends Mol. Med.* 2014; 20 (4): 214–223. DOI: 10.1016/j.molmed.2013.08.004. PMID: 24055446
59. Clark J.A., Coopersmith C.M. Intestinal crosstalk: a new paradigm for understanding the gut as the «motor» of critical illness. *Shock*. 2007; 28 (4): 384–393. DOI: 10.1097/shk.0b013e31805569df. PMID: 17577136
60. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338
61. 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. DOI: 10.1523/jneurosci.1114-16.2016. PMID: 27413153
62. Dovrolis N., Kolios G., Spyrou G.M., Maroulakou I. Computational profiling of the gut-brain axis: Microflora dysbiosis insights to neurological disorders. *Brief. Bioinform.* 2019; 20 (3): 825–841. DOI: 10.1093/bib/bbx154. PMID: 29186317
63. Averina O.V., Danilenko V.N. Human intestinal microbiota: Role in development and functioning of the nervous system. *Microbiology*. 2017; 86 (1): 1–18. DOI: 10.1134/S0026261717010040.
64. 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. DOI: 10.1016/j.cell.2017.02.009. PMID: 28262351
65. 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): S.153–1606. DOI: 10.1093/cid/cix114. PMID: 28475793
66. Villéger R., Lopès A., Carrier G., Veziat J., Billard E., Barnich N., Gagnière J., Vazeille E., Bonnet M. Intestinal Microbiota: A Novel Target to Improve Anti-Tumor Treatment? *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (18): E4584. DOI: 10.3390/ijms20184584. PMID: 31533218
67. Ruppé É., Lisboa T., Barbier F. The gut microbiota of critically ill patients: first steps in an unexplored world. *Int. Care Med.* 2018; 44 (9): 1561–1564. DOI: 10.1007/s00134-018-5309-3.
68. Beloborodova N.V. Integration of Metabolism in Man and His Microbiome in Critical Conditions. *Obshchaya Reanimatologiya—General Reanimatology*. 2012; 8 (4): 42. (In Russ.) DOI: 10.15360/1813-9779-2012-4-42
69. Ilinkaya O.N., Ulyanova V.V., Yarullina D.R., Gataullin I.G. Secretome of intestinal bacilli: A natural guard against pathologies. *Front. Microbiol.* 2017; 8: 1666. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01666. PMID: 28919884
70. Wilson I.D., Nicholson J.K. Gut microbiome interactions with drug metabolism, efficacy, and toxicity. *Trans. Res.* 2017; 179: 204–222. DOI: 10.1016/j.trsl.2016.08.002. PMID: 27591027
71. 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.
72. Schroeder B.O., Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nat. Med.* 2016; 22 (10): 1079–1089. DOI: 10.1038/nm.4185. PMID: 27711063
73. Zhou C.B., Fang J.Y. The regulation of host cellular and gut microbial metabolism in the development and prevention of colorectal cancer. *Crit. Rev. Microbiol.* 2018; 44 (4): 436. DOI: 10.1080/1040841X.2018.1425671.
74. Omotayo O., Erejuwa, Siti A. Sulaiman, Mohd S. Ab Wahab Modulation of Gut Microbiota in the Management of Metabolic Disorders: The Prospects and Challenges *Int J Mol Sci.* 2014; 15 (3): 4158–4188. DOI: 10.3390/ijms15034158. PMID: 24608927
75. Beloborodova N.V., Chernenkaya E.A., Pautova A.K., Bedova A.Y., Sergeev A.A. Altered serum profile of aromatic metabolites reflects the biodiversity reduction of gut microbiota in critically ill patients. *Crit. Care*. 2018; 22 (Suppl 1): 82. DOI: 10.1186/s13054-018-1973-5.

76. Bhalodi A.A., van Engelen T.S.R., Virk H.S., Wiersinga W.J. Impact of antimicrobial therapy on the gut microbiome. *J. Antimicrob. Chemother.* 2019; 74 (Supplement_1): i6–i15. DOI: 10.1093/jac/dky530. PMID: 30690540
77. Lamarche D., Johnstone J., Zytaruk N., Clarke F., Hand L., Loukov D., Szamosi J.C., Rossi L., Schenck L.P., Verschoor C.P., McDonald EB., Meade M.O., Marshall J.C., Bowdish D.M.E., Karachi T., Heels-Ansell D., Cook D.J., Surette M.G.; PROSPECT Investigators; Canadian Critical Care Trials Group; Canadian Critical Care Translational Biology Group. Microbial dysbiosis and mortality during mechanical ventilation: a prospective observational study. *Respir Res.* 2018; 19 (1): 245. DOI: 10.1186/s12931-018-0950-5. PMID: 30526610
78. Xu R., Tan C., Zhu J., Zeng X., Gao X., Wu Q., Chen Q., Wang H., Zhou H., He Y., Pan S., Yin J. Dysbiosis of the intestinal microbiota in neurocritically ill patients and the risk for death. *Crit. Care.* 2019; 23 (1): 195. DOI: 10.1186/s13054-019-2488-4.
79. Yin L., Wan Y.D., Pan X.T., Zhou C.Y., Lin N., Ma C.T., Yao J., Su Z., Wan C., Yu Y.W., Zhu R.X. Association Between Gut Bacterial Diversity and Mortality in Septic Shock Patients: A Cohort Study. *Med. Sci. Monit.* 2019; 25: 7376–7382. DOI: 10.12659/MSM.916808.
80. Davison J.M., Wischmeyer P.E. Probiotic and symbiotic therapy in the critically ill: State of the art. *Nutrition.* 2019; 59: 29–36. DOI: 10.1016/j.nut.2018.07.017. PMID: 30415160
81. 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): P60. DOI: 10.1186/cc14063 <http://ccforum.com/content/18/S2/P60>
82. Мороз В.В., Белобородова Н.В., Осипов А.А., Власенко А.В., Бедова А.Ю., Паутова А.К. 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
83. 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
84. Morrow L.E., Wischmeyer P. Blurred Lines: Dysbiosis and Probiotics in the ICU. *Chest.* 2017; 151 (2): 492–499. DOI: 10.1016/j.chest.2016.10.006. PMID: 27771302
85. 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
86. 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.
87. Mukherjee S., Joardar N., Sengupta S., Babu S.P.S. Gut microbes as future therapeutics in treating inflammatory and infectious diseases: Lessons from recent findings. *J. Nutr. Biochem.* 2018; 61: 111. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2018.07.010. PMID: 30196243
88. Шендеров Б.А., Ткаченко Е.И., Лазебник Л.Б., Ардатская М.Д., Синица А.В., Захарченко М.М. Метабиотики — новая технология профилактики и лечения заболеваний, связанных с микрорекологическими нарушениями в организме человека. *Экспер. и клин. гастроэнтерология.* 2018; 151 (3): 83–92.
89. Espin J.C., Gonzalez-Sarrias A., Tomas-Barberan F.A. The gut microbiota: A key factor in the therapeutic effects of (poly) phenols. *Biochem. Pharmacol.* 2017; 139: 82–93. DOI: 10.1016/j.bcp.2017.04.033. PMID: 28483461
90. Spreadborough P., Lort S., Pasquali S., Popplewell M., Owen A., Kreis I., Tucker O., Vohra R.S. and on behalf of the Preventing Postoperative Pneumonia Study Group and the West Midlands Research Collaborative. A systematic review and meta-analysis of perioperative oral decontamination in patients undergoing major elective surgery. *Perioper. Med.* 2016; 5: 6. DOI: 10.1186/s13741-016-0030-7.
91. Resino E., San-Juan R., Aguado J.M. Selective intestinal decontamination for the prevention of early bacterial infections after liver transplantation. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22 (26): 5950–5957. DOI: 10.3748/wjg.v22.i26.5950. PMID: 27468189
92. Zandstra D.F., Van Saene H.K. Selective decontamination of the digestive tract as infection prevention in the critically ill. A level 1 evidence-based strategy. *Minerva Anesthesiol.* 2011; 77 (2): 212–219. PMID: 21102395
93. Sánchez-Ramírez C., Hipola-Escalada S., Cabrera-Santana M., Hernández-Viera M.A., Caipe-Balcázar L., Saavedra P., Artilles-Campelo F., Sangil-Monroy N., Lübbe-Vázquez C.F., Ruiz-Santana S. Long-term use of selective digestive decontamination in an ICU highly endemic for bacterial resistance. *Critical Care.* 2018; 22: 141 DOI: 10.1186/s13054-018-2057-2
94. 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:
76. Bhalodi A.A., van Engelen T.S.R., Virk H.S., Wiersinga W.J. Impact of antimicrobial therapy on the gut microbiome. *J. Antimicrob. Chemother.* 2019; 74 (Supplement_1): i6–i15. DOI: 10.1093/jac/dky530. PMID: 30690540
77. Lamarche D., Johnstone J., Zytaruk N., Clarke F., Hand L., Loukov D., Szamosi J.C., Rossi L., Schenck L.P., Verschoor C.P., McDonald EB., Meade M.O., Marshall J.C., Bowdish D.M.E., Karachi T., Heels-Ansell D., Cook D.J., Surette M.G.; PROSPECT Investigators; Canadian Critical Care Trials Group; Canadian Critical Care Translational Biology Group. Microbial dysbiosis and mortality during mechanical ventilation: a prospective observational study. *Respir Res.* 2018; 19 (1): 245. DOI: 10.1186/s12931-018-0950-5. PMID: 30526610
78. Xu R., Tan C., Zhu J., Zeng X., Gao X., Wu Q., Chen Q., Wang H., Zhou H., He Y., Pan S., Yin J. Dysbiosis of the intestinal microbiota in neurocritically ill patients and the risk for death. *Crit. Care.* 2019; 23 (1): 195. DOI: 10.1186/s13054-019-2488-4.
79. Yin L., Wan Y.D., Pan X.T., Zhou C.Y., Lin N., Ma C.T., Yao J., Su Z., Wan C., Yu Y.W., Zhu R.X. Association Between Gut Bacterial Diversity and Mortality in Septic Shock Patients: A Cohort Study. *Med. Sci. Monit.* 2019; 25: 7376–7382. DOI: 10.12659/MSM.916808.
80. Davison J.M., Wischmeyer P.E. Probiotic and symbiotic therapy in the critically ill: State of the art. *Nutrition.* 2019; 59: 29–36. DOI: 10.1016/j.nut.2018.07.017. PMID: 30415160
81. 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): P60. DOI: 10.1186/cc14063 <http://ccforum.com/content/18/S2/P60>
82. Мороз В.В., Белобородова Н.В., Осипов А.А., Власенко А.В., Бедова А.Ю., Паутова А.К. Фенилкарбоновые кислоты в оценке тяжести состояния и эффективности интенсивного лечения больных в реаниматологии. *Общая реаниматология.* 2016; 12 (4): 37–48. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-4-37-48
83. 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
84. Morrow L.E., Wischmeyer P. Blurred Lines: Dysbiosis and Probiotics in the ICU. *Chest.* 2017; 151 (2): 492–499. DOI: 10.1016/j.chest.2016.10.006. PMID: 27771302
85. 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
86. 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.
87. Mukherjee S., Joardar N., Sengupta S., Babu S.P.S. Gut microbes as future therapeutics in treating inflammatory and infectious diseases: Lessons from recent findings. *J. Nutr. Biochem.* 2018; 61: 111. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2018.07.010. PMID: 30196243
88. Shenderov B.A., Tkachenko E.I., Lazebnik L.B., Ardatkaya M.D., Sinitsa A.V., Zakharchenko M.M. Metabiotics - a new technology for the prevention and treatment of diseases associated with microecological disorders in the human body. *Eksp. i klin. gastroenterologiya.* 2018; 151 (3): 83–92. [In Russ.]
89. Espin J.C., Gonzalez-Sarrias A., Tomas-Barberan F.A. The gut microbiota: A key factor in the therapeutic effects of (poly) phenols. *Biochem. Pharmacol.* 2017; 139: 82–93. DOI: 10.1016/j.bcp.2017.04.033. PMID: 28483461
90. Spreadborough P., Lort S., Pasquali S., Popplewell M., Owen A., Kreis I., Tucker O., Vohra R.S. and on behalf of the Preventing Postoperative Pneumonia Study Group and the West Midlands Research Collaborative. A systematic review and meta-analysis of perioperative oral decontamination in patients undergoing major elective surgery. *Perioper. Med.* 2016; 5: 6. DOI: 10.1186/s13741-016-0030-7.
91. Resino E., San-Juan R., Aguado J.M. Selective intestinal decontamination for the prevention of early bacterial infections after liver transplantation. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22 (26): 5950–5957. DOI: 10.3748/wjg.v22.i26.5950. PMID: 27468189
92. Zandstra D.F., Van Saene H.K. Selective decontamination of the digestive tract as infection prevention in the critically ill. A level 1 evidence-based strategy. *Minerva Anesthesiol.* 2011; 77 (2): 212–219. PMID: 21102395
93. Sánchez-Ramírez C., Hipola-Escalada S., Cabrera-Santana M., Hernández-Viera M.A., Caipe-Balcázar L., Saavedra P., Artilles-Campelo F., Sangil-Monroy N., Lübbe-Vázquez C.F., Ruiz-Santana S. Long-term use of selective digestive decontamination in an ICU highly endemic for bacterial resistance. *Critical Care.* 2018; 22: 141 DOI: 10.1186/s13054-018-2057-2
94. 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
95. Buelow E., Bello González T.D.J., Fuentes S., de Steenhuijsen Piters W.A.A., Lahti L., Bayjanov J.R., Majoer 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 resistance 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
96. 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.000000000000024. PMID: 24241245
97. Han S., Shannahan S., Pellish 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
98. 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
99. FDA In Brief: Important Safety Alert Regarding Use of Fecal Microbiota for Transplantation and Risk of Serious Adverse Reactions Due to Transmission of Multi-Drug Resistant Organisms. 13 June 2019. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/fda-brief/fda-brief-fda-warns-about-potential-risk-serious-infections-caused-multi-drug-resistant-organisms>
100. Beloborodova N., Sarshor Y. The first experience of targeted antibiotics for the regulation of the metabolic activity of the gut microbiota (MAGM) in critically ill patients with pneumonia or abdominal infection. *Intensive Care Med. Experimental*. 2018; 6 (Suppl 2): 0399. DOI: 10.1186/s40635-018-0201-6.
101. Белобородова Н.В., Мороз В.В., Бедова А.Ю. О роли ароматических микробных метаболитов. *Пат. физиология и экспериментальная терапия*. 2018; 62 (1): 97–108. DOI: 10.25557/0031-2991.2018.01.97-108.
102. Beloborodova N.V., Olenin A.Yu., Pautova A.K. Metabolomic findings in sepsis as a damage of host-microbial metabolism integration. *J. Crit. Care*. 2018; 43: 246. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.09.014. PMID: 28942199
103. Chernevskaya E., Beloborodova N. Microbiota-Oriented Diagnostics and Therapy in Sepsis: Utopia or Necessity? [Open access peer-reviewed chapter — Online First]. In: *Sepsis*. London, United Kingdom: IntechOpen; 2019. DOI: 10.5772/intechopen.89187.
104. Beloborodova N.V., Grechko A.V., Olenin A.Yu. Metabolomic Discovery of Microbiota Dysfunction as the Cause of Pathology. [Online First]. In: *Metabolomics — New Insights into Biology and Medicine*. London, United Kingdom: IntechOpen; 2019: 21. ISBN: 978-1-78985-127-4. DOI: 10.5772/intechopen.87176
- systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2014; 348: g2197. DOI: 10.1136/bmj.g2197. PMID: 24687313
95. Buelow E., Bello González T.D.J., Fuentes S., de Steenhuijsen Piters W.A.A., Lahti L., Bayjanov J.R., Majoer 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 resistance 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
96. 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.000000000000024. PMID: 24241245
97. Han S., Shannahan S., Pellish 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
98. 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
99. FDA In Brief: Important Safety Alert Regarding Use of Fecal Microbiota for Transplantation and Risk of Serious Adverse Reactions Due to Transmission of Multi-Drug Resistant Organisms. 13 June 2019. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/fda-brief/fda-brief-fda-warns-about-potential-risk-serious-infections-caused-multi-drug-resistant-organisms>
100. Beloborodova N., Sarshor Y. The first experience of targeted antibiotics for the regulation of the metabolic activity of the gut microbiota (MAGM) in critically ill patients with pneumonia or abdominal infection. *Intensive Care Med. Experimental*. 2018; 6 (Suppl 2): 0399. DOI: 10.1186/s40635-018-0201-6.
101. Beloborodova N.V., Moroz V.V., Bedova A.Yu. On the role of aromatic microbial metabolites. *Pat. fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2018; 62 (1): 97–108 [In Russ.]. DOI: 10.25557/0031-2991.2018.01.97-108.
102. Beloborodova N.V., Olenin A.Yu., Pautova A.K. Metabolomic findings in sepsis as a damage of host-microbial metabolism integration. *J. Crit. Care*. 2018; 43: 246. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.09.014. PMID: 28942199
103. Chernevskaya E., Beloborodova N. Microbiota-Oriented Diagnostics and Therapy in Sepsis: Utopia or Necessity? [Open access peer-reviewed chapter — Online First]. In: *Sepsis*. London, United Kingdom: IntechOpen; 2019. DOI: 10.5772/intechopen.89187.
104. Beloborodova N.V., Grechko A.V., Olenin A.Yu. Metabolomic Discovery of Microbiota Dysfunction as the Cause of Pathology. [Online First]. In: *Metabolomics — New Insights into Biology and Medicine*. London, United Kingdom: IntechOpen; 2019: 21. ISBN: 978-1-78985-127-4. DOI: 10.5772/intechopen.87176

Поступила 28.06.19

Received 28.06.19