

© АКАЙЗИН Э.С., АКАЙЗИНА А.Э., 2017

УДК 616.361-053.2-07:616.316-008.83:577.115.3

Акайзин Э.С., Акайзина А.Э.

ЛЕТУЧИЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ У ДЕТЕЙ С ДИСФУНКЦИЕЙ БИЛИАРНОГО ТРАКТА

ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, 153012, Иваново, Российская Федерация

Летучие жирные кислоты — метаболиты бактерий, отражающие состояние и дисбиотические изменения микрофлоры желудочно-кишечного тракта. Цель исследования — количественное определение летучих жирных кислот в слюне детей с дисфункцией билиарного тракта и практически здоровых. Проанализированы показатели летучих жирных кислот у 46 детей в возрасте 7—17 лет с дисфункцией билиарного тракта. Группа сравнения сформирована из 34 практически здоровых детей в возрасте 7—17 лет. Газо-жидкостную хроматографию для количественного определения уксусной, пропионовой, масляной, изовалериановой кислот (летучих жирных кислот) выполняли на автоматизированном газовом хроматографе «Кристал люкс-4000» с капиллярной колонкой «HP-FFAP» и пламенно-ионизационным детектором. Установлено снижение анаэробного индекса, увеличение уксусной, пропионовой кислот, суммы летучих жирных кислот в слюне детей основной группы в отличие от детей группы сравнения. Обсуждается возможная роль бактериальных метаболитов и бактерий в патогенезе дисфункции билиарного тракта у детей. Описан один из возможных механизмов увеличения летучих жирных кислот в слюне при дисфункции билиарного тракта. Интегральные показатели летучих жирных кислот слюны — новые дополнительные критерии для диагностики дисфункции билиарного тракта у детей.

Ключевые слова: летучие жирные кислоты; слюна; дисфункция билиарного тракта.

Для цитирования: Акайзин Э.С., Акайзина А.Э. Летучие жирные кислоты у детей с дисфункцией билиарного тракта. Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62(2): 112-115. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-2-112-115>
Akaizin E.S., Akaizina A.E.

THE VOLATILE FATTY ACIDS IN CHILDREN WITH DYSFUNCTION OF BILIARY TRACT

The Ivanovskaia state medical academy of Minzdrav of Russia, 153012 Ivanovo, Russia

The volatile fatty acids are metabolites of bacteria reflecting condition and disbiotic alterations of microflora of gastrointestinal tract. The study was carried out to determine qualitatively volatile fatty acids in saliva of children with dysfunction of biliary tract and healthy ones. The indices of volatile fatty acids were analyzed in 46 children aged 7-17 years and with dysfunction of biliary tract. The comparison group included 34 healthy children aged from 7 to 17 years. The gas-liquid chromatography was applied to qualitatively detect acetic, butyric, isovaleric acids (volatile fatty acids). The automated gas chromatograph "Crystal deluxe 4000" with capillary column "HP-FFAP" and flame ionizing detector was used. The study established decreasing of anaerobic index, increasing of acetic, propionic acids and sum of volatile fatty acids in saliva of children of main group as opposed to children of comparison group. The possible role of bacterial metabolites and bacteria in pathogenesis of dysfunction of biliary tract in children. The description is made of one of possible mechanisms of increasing of volatile fatty acids in saliva under dysfunction of biliary tract. The integral indices of volatile fatty acids of saliva are the new additional criteria for diagnostic of dysfunction of biliary tract in children.

Key words: volatile fatty acids; saliva; dysfunction; biliary tract

For citation: Akaizin E.S., Akaizina A.E. The volatile fatty acids in children with dysfunction of biliary tract. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2017; 62 (2): 112-115. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-2-112-115>

For correspondence: Akaizin E.S., doctor of medical sciences, senior researcher of the the research center. e-mail: ed.s.a@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support

Received 31.05.2016
Accepted 15.06.2016

Современная медицина нуждается в новых неинвазивных лабораторных технологиях, позволяющих объективно оценить степень участия микрофлоры и микробных метаболитов в патогенезе заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Летучие жирные кислоты (ЛЖК) — метаболиты факультативно-анаэробных и облигатно-анаэробных бактерий, отражающие состояние и дисбиотические изменения микрофлоры ЖКТ [1—3]. ЛЖК вырабатываются в просвете толстой кишки при ферментации углеводов, пищевых и эндогенных белков [4, 5]. Уксусную кислоту продуцируют

факультативно-анаэробные и облигатно-анаэробные бактерии; пропионовая, масляная, изомаляная, валериановая, изовалериановая, капроновая, изокапроновая кислоты — специфические метаболиты облигатно-анаэробной микрофлоры [6, 7]. Анализ ЛЖК в качестве специфических метаболитов облигатных анаэробов используют для экспресс-диагностики возбудителей неклостридиальной анаэробной инфекции, оценки степени интоксикации, а также для быстрой оценки эффективности лечения [1, 6—14]. Исследование содержания ЛЖК с определением суммарной массовой концентрации и содержанием отдельных ЛЖК в фекалиях методом газо-жидкостной хроматографии применяют для оценки состояния и дисбиотических изменений микрофлоры при патологии ЖКТ [1—3, 15], для анализа микрофлоры

Для корреспонденции: Акайзин Эдуард Семенович, д-р мед. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательского центра Ивановской медицинской академии, e-mail: ed.s.a@yandex.ru

различных биотопов при заболеваниях бронхолегочной системы [16, 17]. Предложено использовать изменение содержания летучих жирных кислот в крови в качестве критерия экомодифицирующего влияния неблагоприятных экологических факторов на течение хронического гастроудоденита [18]. Анализ количественного содержания ЛЖК использован нами для диагностики степени тяжести и оценки полноты выздоровления при острых кишечных инфекциях [19], для определения эффективности antimicrobial терапии у больных острыми кишечными инфекциями [20], для оценки интоксикации при сальмонеллезе [21], для диагностики и прогнозирования течения перитонита [22, 23]. Исследование ЛЖК слюны предложено для определения нарушений микрофлоры ротоглотки [24]. По данным проведенных ранее исследований установлена информативность показателей ЛЖК слюны и крови при заболеваниях ЖКТ у детей [2, 25, 26], при функциональных нарушениях ЖКТ у новорожденных с перинатальным поражением центральной нервной системы, особенно осложненных энтероколитом [27]. Разработаны способы диагностики: хронического гастроудоденита и функциональной диспепсии у детей путем обследования больного с определением уксусной, пропионовой, масляной кислот в слюне [25], дисфункции билиарного тракта (ДБТ) путем обследования с определением уксусной и пропионовой кислот в слюне или крови [26]. Информативность показателей ЛЖК в слюне при ДБТ исследована не достаточно.

Цель исследования — количественное определение ЛЖК в слюне у детей с дисфункцией билиарного тракта и практически здоровых.

Материал и методы. Проанализированы показатели ЛЖК у 45 детей в возрасте 7—17 лет с ДБТ — пациентов Детской городской клинической больницы № 1 Иванова [26]. Критерии исключения: любые острые заболевания, обострения хронических воспалительных заболеваний ЖКТ и гепатобилиарной системы, желчнокаменная болезнь. Группа сравнения сформирована из 34 практически здоровых детей в возрасте 7—17 лет.

Подготовка образцов слюны для хроматографии выполнена методом жидкостной экстракции диэтиловым эфиром. Газо-жидкостную хроматографию (ГЖХ) для количественного определения уксусной, пропионовой, масляной, изовалериановой кислот (ЛЖК) выполняли на автоматизированном газовом хроматографе «Кристал люкс-4000» с капиллярной колонкой «HP-FFAP» Agilent Technologies (длина — 50 м; диаметр — 0,32 мм; толщина фазы — 0,5 мкм) и пламенно-ионизационным детектором; газ-носитель — гелий [6, 28]. Идентификацию и количественное определение концентраций ЛЖК осуществляли при помощи аналитических стандартов и программного комплекса для обработки хроматографических данных «МультиХром».

Для статистического анализа использовали специализированный пакет программ Statistica версия 6.1. Применяли следующие методы анализа: проверка нормальности распределения количественных признаков с использованием критерия Шапиро—Уилка; оценка значимости различий с использованием непараметрического U-критерия Манна—Уитни. Различия между основной группой и группой сравнения считали значимыми при $p < 0,05$. В таблице приведены непараметрические статистические показатели: медиана, нижний и верхний квартили.

Результаты. Распределение концентраций ЛЖК отличается от нормального, поэтому для описания данных использованы непараметрические статистические показатели, для оценки значимости различий использован непараметриче-

Содержание летучих жирных кислот в слюне детей с ДБТ и здоровых детей

Показатели, ммоль/л	Основная группа; n = 46			Группа сравнения; n = 34		
	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Уксусная кислота*	0,05300	0,02300	0,08800	0,00400	0,00200	0,01300
Пропионовая кислота**	0,00615	0,00290	0,00810	0,00360	0,00150	0,00450
Масляная кислота	0,00140	0,00056	0,00340	0,00145	0,00040	0,00230
Изовалериановая кислота	0,00008	0,00003	0,00019	0,00005	0,00002	0,00014
Сумма летучих жирных кислот *	0,09409	0,03846	0,09870	0,01148	0,00659	0,01809
Анаэробный индекс*	0,14678	0,07361	0,26040	0,82553	0,41107	1,96522

Примечание. * — различия значимы: $p < 0,000001$; ** — различия значимы: $p = 0,004844$.

ский U-критерий Манна—Уитни. В таблице представлены: сумма ЛЖК, анаэробный индекс, содержание уксусной, пропионовой, масляной, изовалериановой кислот в слюне детей с ДБТ и практически здоровых детей.

Установлено статистически значимое снижение анаэробного индекса, увеличение содержания уксусной, пропионовой и суммы летучих жирных кислот в слюне у детей с дисфункцией билиарного тракта по сравнению со здоровыми детьми. В слюне детей основной группы в отличие от слюны детей группы сравнения выявлено увеличение медиан (непараметрических средних значений) концентраций: уксусной кислоты в 13,3 раза, пропионовой кислоты в 1,7 раза, изовалериановой кислоты в 1,6 раза, суммы ЛЖК в 8,2 раза, снижение анаэробного индекса в 5,6 раза.

Обсуждение. Газовая хроматография позволяет с высокой степенью достоверности определять молекулярные маркеры различных заболеваний и патологических состояний на ранних стадиях [17]. Одним из совершенных физико-химических методов анализа ЛЖК в биологических жидкостях служит капиллярная ГЖХ с пламенно-ионизационным детектором. ЛЖК — метаболиты анаэробов — представителей нормальной микрофлоры ЖКТ. Оценка состояния микрофлоры организма по содержанию ЛЖК на ранних этапах — более чувствительный метод по сравнению с бактериологическим анализом кала [15]. При этом величина количественного содержания каждой ЛЖК отражает суммарный вклад всех представителей микробиоценоза в общий метаболический пул каждой ЛЖК. Содержание уксусной кислоты и сумма ЛЖК — интегральные показатели метаболической активности факультативных и облигатных анаэробов, доминирующих в нормальной микрофлоре ЖКТ. При дисфункции билиарного тракта наблюдается избыточная продукция уксусной кислоты — метаболита условно-патогенных факультативно-анаэробных микроорганизмов, сумма ЛЖК возрастает за счет увеличения продукции уксусной кислоты. Уменьшение анаэробного индекса у детей с ДБТ связано с более выраженным увеличением концентрации уксусной кислоты по сравнению с другими ЛЖК. Наиболее информативными оказались концентрация уксусной кислоты и сумма концентраций ЛЖК. Полученные данные свидетельствуют о возможной роли бактериальных метаболитов и

бактерий в патогенезе дисфункции билиарного тракта у детей. Это позволяет использовать показатели ЛЖК в слюне в качестве маркера эффекта и неинвазивного метода оценки дисбиотических изменений микрофлоры ЖКТ у детей с ДБТ.

Ведущим регуляторным механизмом организма считается изменение секреции и моторно-эвакуаторных отношений в ЖКТ [29]. Один из механизмов увеличения ЛЖК при ДБТ можно представить следующим образом: нарушение поступления желчи в ЖКТ ведет к снижению бактериостатического действия желчи на микрофлору кишечника. Это в свою очередь, ведет к дисбиозу кишечника и гиперколонизации условно-патогенной микрофлорой, что влечет за собой увеличение концентрации уксусной кислоты и суммы ЛЖК в кишечнике. Это обуславливает увеличение поступления ЛЖК в печень. Дополнительную роль может играть нарушение функции гепатоцитов по окислению ЛЖК в пероксиосомах. Все перечисленное повышает уровень ЛЖК в крови и слюне, что и выявлено в настоящем исследовании. Положительное о возможной роли микробного фактора в патогенезе ДБТ согласуется с тем, что при анализе соотношений провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в крови детей с ДБТ выявлено выраженное преобладание эндогенной продукции провоспалительных цитокинов над противовоспалительными [30]. Ранее получены данные об увеличении концентрации уксусной кислоты у детей с функциональной диспепсией — функциональным заболеванием ЖКТ [2, 25]. В настоящем исследовании установлено увеличение концентраций уксусной, пропионовой кислот, суммы ЛЖК у детей с ДБТ — функциональным заболеванием ЖКТ. При этом забор слюны неинвазивный, она более доступна для анализа по сравнению с кровью.

Выводы

1. Установлено снижение анаэробного индекса и увеличение уксусной, пропионовой кислот, суммы ЛЖК в слюне детей с ДБТ в отличие от детей группы сравнения.

2. Анализ интегральных показателей ЛЖК слюны — неинвазивная технология для получения новых дополнительных лабораторных критериев для диагностики ДБТ у детей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 4—5, 29 с м. REFERENCES)

1. Воробьев А.А., Миронов А.Ю., Пашков Е.П., Быков А.С., Кочеровец В.И., Дратвин С.А. и др. Состояние проблемы инфекций, вызываемых непорочнообразующими анаэробными бактериями. *Вестник РАМН*. 1996; (2): 3—8.
2. Краснова Е.Е., Акайзин Э.С., Чемоданов В.В., Егорова Е.Ю. Летучие жирные кислоты в крови и слюне детей с гастродуоденальными заболеваниями. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2005; (8): 38—40.
3. Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Караулов А.В., Воропаева Е.А., Афанасьев М.С., Алешкин А.В. и др. *Микробиоценозы и здоровье человека*. М.: Династия; 2015.
4. Акайзин Э.С., Кулагин В.Ф., Слюсар С.Г. Экспресс-диагностика возбудителей гнойной инфекции и быстрая оценка эффективности лечения у больных с осложненной травмой. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 1997; 2(4): 17—20.
5. Акайзин Э.С., Булыгина В.В. Новые диагностики экспресс-диагностики возбудителей гнойной инфекции и быстрой оценки эффективности лечения. *Клиническая лабораторная диагностика*. 1999; (6): 45—7.
6. Герасименко С.С., Шилев Р.Р., Акайзин Э.С. Диагностика омфалитов у новорожденных, протекающих с участием анаэробной микрофлоры. *Вестник новых медицинских технологий*. 2008; 15(2): 112—3.
7. Белобородова Н.В. Интеграция метаболизма человека и его микробиома при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2012; VIII(4): 42—54.
8. Миронов А.Ю. Газовая хроматография и масс-спектрометрия в диагностике анаэробов. *Альманах клинической медицины*. 2012; (26): 45—51.
9. Миронов А.Ю., Зур Н.В. *Молекулярные маркеры патогенов*. М.: ООО Тираж; 2013.
10. Бекбауов С.А., Липницкий Е.М., Истратов В.Г. Хроматографическая оценка степени интоксикации у больных с механической желтухой. *Вестник Национального медико-хирургического центра имени Н.И. Пирогова*. 2013; 8(3): 74—6.
11. Буткевич А.Ц., Истратов В.Г., Бровкин А.Е., Наливайский А.А., Рябков М.Г., Клычникова Е.В. Комплексная оценка тяжести и эффективности интенсивной терапии панкреонекроза. *Московский хирургический журнал*. 2014; (3): 28—32.
12. Иваненков И.М., Гагуа А.К., Акайзин Э.С. Возможности постоянной вено-венозной гемодиализации в комплексном лечении инфицированного панкреонекроза. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2014; 19(4): 84—5.
13. Алешкин В.А., Селькова Е.П., Затевалов А.М., Миронов А.Ю., Волчецкий А.Л., Гудова Н.Н. Федеральные клинические рекомендации. Определение дисбиотических изменений желудочно-кишечного тракта по маркерам содержимого кишечника. Нижний Новгород: Ремедиум Приволжье; 2016.
14. Ардатская М.Д., Шевцов В.В., Жакот А.Н., Феданков И.Н., Митрохин С.Д., Миронов А.Ю. и др. Метаболиты микрофлоры различных биотопов при заболеваниях бронхолегочной системы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014; 103(3): 46—54.
15. Миронов А.Ю., Митрохин С.Д., Ардатская М.Д., Шевцов В.В., Жакот А.Н. Диагностическое и прогностическое значение метаболитов микрофлоры в различных биосубстратах у больных раком легкого и ХОБЛ. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; (9): 83—4.
16. Зайцева Н.В., Уланова Т.С., Нурисламова Т.В., Попова Н.А., Аминова А.И. Определение летучих жирных кислот в крови для оценки многофакторного внешнесредового воздействия. *Гигиена и санитария*. 2010; (3): 75—7.
17. Баликин В.Ф., Федотова Н.Н., Акайзин Э.С. Короткоцепочечные жирные кислоты в оценке тяжести и выздоровления при кишечных инфекциях. *Детские инфекции*. 2009; 8(2): 22—6.
18. Баликин В.Ф., Федотова Н.Н., Акайзин Э.С. Короткоцепочечные жирные кислоты в оценке эффективности антимикробной терапии у больных острыми кишечными инфекциями. *Инфекционные болезни*. 2011; 9(4): 40—4.
19. Акайзин Э.С., Баликин В.Ф., Дудина Н.Н. Способ оценки степени интоксикации у больных сальмонеллезом. Патент РФ № 2363952; 2009.
20. Покровский Е.Ж., Станкевич А.М., Акайзин Э.С. Диагностическое значение содержания летучих жирных кислот в крови и экссудате брюшной полости при распространенном перитоните. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2012; 16(2): 40—4.
21. Покровский Е.Ж., Акайзин Э.С., Станкевич А.М., Балагуров Б.А., Киселев А.В. Способ прогнозирования течения послеоперационного осложнения у больных с перитонитом. Патент РФ № 2480756; 2013.
22. Затевалов А.М., Селькова Е.П., Афанасьев С.С., Алешкин А.В., Миронов А.Ю., Гусарова М.П. и др. Оценка степени микробиологических нарушений микрофлоры ротоглотки и кишечника с помощью методов математического моделирования. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(2): 117—21.
23. Акайзин Э.С., Краснова Е.Е., Егорова Е.Ю., Чемоданов В.В. Способ диагностики хронического гастродуоденита и функциональной диспепсии у детей. Патент РФ № 2270610; 2006.
24. Акайзин Э.С., Шлыкова О.П., Краснова Е.Е., Чемоданов В.В., Акайзина А.Э. *Способ диагностики дисфункции билиарного тракта у детей*. Патент РФ № 2463961; 2012.
25. Урсу Т.Н., Чемоданов В.В., Шниткова Е.В., Акайзин Э.С. Особенности моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта у новорожденных детей. *Практическая медицина*. 2012; (5): 62—4.

28. Акайзина А.Э., Стародумов В.Л. Летучие жирные кислоты слюны как биологические маркеры для оценки воздействия загрязняющих веществ питьевой воды. *Гигиена и санитария*. 2015; 94(5): 111—4.
30. Кирнус Н.И., Артамонов Р.Г., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Бекташянц Е.Г., Куйбышева Е.В. и др. Клиническое значение оксида азота и цитокинов при хронических болезнях верхних отделов пищеварительного тракта у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2008; 87(6): 14—8.

REFERENCES

1. Vorob'yev A.A., Mironov A.Yu., Pashkov E.P., Bykov A.S., Kocherovets V.I., Dratvin S.A. et al. Condition infection problems caused by anaerobic bacteria asporogenous. *Vestnik RAMN*. 1996; (2): 3—8. (in Russian)
2. Krasnova E.E., Akayzin E.S., Chemodanov V.V., Egorova E.Yu. Volatile fatty acids in the blood and saliva of children with gastroduodenal diseases. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2005; (8): 38—40. (in Russian)
3. Aleshkin V.A., Afanas'ev S.S., Karaulov A.V., Voropaeva E.A., Afanas'ev M.S., Aleshkin A.V. et al. Microbiocenosis and Human Health [Mikrobiotsenozy i zdorov'e cheloveka]. Moscow: Dinastiya; 2015. (in Russian)
4. Hamer H.M., Jonkers D., Venema K., Vanhoutvin S., Troost F.J., Brummer R.J. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2008; 27(2): 104—19.
5. Den Besten G., van Eunen K., Groen A.K., Venema K., Reijngoud D.J., Bakker B.M. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J. Lipid Res*. 2013; 54(9): 2325—40.
6. Akayzin E.S., Kulagin V.F., Slyusar S.G. Rapid diagnosis of pathogens of purulent infection and rapid assessment of the effectiveness of treatment in patients with complicated trauma. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii*. 1997; 2(4): 17—20. (in Russian)
7. Akayzin E.S., Bulygina V.V. New diagnostic rapid diagnosis of pathogens of purulent infection and rapid assessment of the effectiveness of treatment. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 1999; (6): 45—7. (in Russian)
8. Gerasimenko S.S., Shilyaev R.R., Akayzin E.S. Diagnosis of omphalites in newborns taking an anaerobic microflora. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2008; 15(2): 112—3. (in Russian)
9. Beloborodova N.V. Integration of human metabolism and its microbiota in critical conditions. *Obshchaya reanimatologiya*. 2012; VIII(4): 42—54. (in Russian)
10. Mironov A.Yu. Gas chromatography and mass spectrometry in diagnosis anaerobes. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2012; (26): 45—51. (in Russian)
11. Mironov A.Yu., Zur N.V. Molecular Markers of Pathogens [Molekul'yarnye markery patogenov]. Moscow: OOO Tirazh; 2013. (in Russian)
12. Bekbauov S.A., Lipnitskiy E.M., Istratov V.G. Chromatographic evaluation of the degree of intoxication in patients with obstructive jaundice. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra imeni N.I. Pirogova*. 2013; 8(3): 74—6. (in Russian)
13. Butkevich A.Ts., Istratov V.G., Brovkin A.E., Nalivayskiy A.A., Ryabkov M.G., Klychnikova E.V. Comprehensive assessment of the severity and the effectiveness of intensive therapy of pancreatic necrosis. *Moskovskiy khirurgicheskoy zhurnal*. 2014; (3): 28—32. (in Russian)
14. Ivanenkov I.M., Gagau A.K., Akayzin E.S. The possibilities of permanent veno-venous hemodiafiltration in complex treatment for infected pancreonecrosis. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii*. 2014; 19(4): 84—5. (in Russian)
15. Aleshkin V.A., Sel'kova E.P., Zatevalov A.M., Mironov A.Yu., Volchetskiy A.L., Gudova N.N. Federal Clinical Guidelines. De-termination Dysbiotic Changes in the Gastrointestinal Tract by Intestinal Contents Markers [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Opredelenie disbioticheskikh izmeneniy zheludочно-kishechnogo trakta po markeram soderzhimogo kishechnika]. Nizhny Novgorod: Remedium Privolzh'e; 2016. (in Russian)
16. Ardatskaya M.D., Shevtsov V.V., Zhakot A.N., Fedankov I.N., Mitrokhin S.D., Mironov A.Yu. et al. Metabolites of microflora of different habitats at the diseases of respiratory system. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2014; 103(3): 46—54. (in Russian)
17. Mironov A.Yu., Mitrokhin S.D., Ardatskaya M.D., Shevtsov V.V., Zhakot A.N. Diagnostic and prognostic value of various metabolites biosubstrates microflora in patients with lung cancer and COPD. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012; (9): 83—4. (in Russian)
18. Zaytseva N.V., Ulanova T.S., Nurislamova T.V., Popova N.A., Aminova A.I. Determination of volatile fatty acids in the blood to assess multivariate externally environmental exposures. *Gigiena i sanitariya*. 2010; (3): 75—7. (in Russian)
19. Balikin V.F., Fedotova N.N., Akayzin E.S. Short-chain fatty acids in the evaluation of severity and recovery in case of intestinal infections. *Detskije infektsii*. 2009; 8(2): 22—6. (in Russian)
20. Balikin V.F., Fedotova N.N., Akayzin E.S. Short-chain fatty acids in assessment of the efficacy of antimicrobial therapy in patients with acute enteric infections. *Infektsionnye bolezni*. 2011; 9(4): 40—4. (in Russian)
21. Akayzin E.S., Balikin V.F., Dudina N.N. Way of Estimation of Intoxication Degree of Patients with Salmonellosis. Patent RF № 2363952; 2009. (in Russian)
22. Pokrovskiy E.Zh., Stankevich A.M., Akayzin E.S. Diagnostic significance of volatile fatty acids content in blood and abdominal cavity exudate in disseminated peritonitis. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii*. 2012; 16(2): 40—4. (in Russian)
23. Pokrovskiy E.Zh., Akayzin E.S., Stankevich A.M., Balagurov B.A., Kiselev A.V. A Method of Predicting the Course of Postoperative Complications in Patients with Peritonitis. Patent RF № 2480756; 2013. (in Russian)
24. Zatevalov A.M., Sel'kova E.P., Afanas'ev S.S., Aleshkin A.V., Mironov A.Yu., Gusarova M.P. et al. Assessment of microbiological disorders oropharyngeal and intestinal microflora using methods of mathematical modeling. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016; 61(2): 117—21. (in Russian)
25. Akayzin E.S., Krasnova E.E., Egorova E.Yu., Chemodanov V.V. Method of Diagnosing Chronic Gastroduodenitis and Functional Dyspepsia in Children. Patent RF № 2270610; 2006. (in Russian)
26. Akayzin E.S., Shlykova O.P., Krasnova E.E., Chemodanov V.V., Akayzina A.E. Method of Diagnosing Biliary Tract Dysfunction in Children. Patent RF № 2463961; 2012. (in Russian)
27. Ursu T.N., Chemodanov V.V., Shnitkova E.V., Akayzin E.S. The peculiarities of motor and evacuator function of digestive tract in neonates. *Prakticheskaya meditsina*. 2012; (5): 62—4. (in Russian)
28. Akayzina A.E., Starodumov V.L. Volatile fatty acids in saliva — biological markers for assessment of drinking water pollutants on children. *Gigiena i sanitariya*. 2015; 94(5): 111—4. (in Russian)
29. Elkon R., Vesterman R., Amit N., Ulitsky I., Zohar I., Weisz M. et al. SPIKE — a database, visualization and analysis tool of cellular signaling pathways. *BMC Bioinformatics*. 2008; 9: 110.
30. Kirnus N.I., Artamonov R.G., Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Bektashyants E.G., Kuybysheva E.V. et al. The clinical significance of nitric oxide and cytokines in chronic diseases of the upper gastrointestinal tract in children. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2008; 87(6): 14—8. (in Russian)

Поступила 31.05.16

Принята к печати 15.06.16