

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Затевалов А.М., Гудова Н.В., Оганесян А.С., Селькова Е.П., Миронов А.Ю., Гречишникова О.Г.

РЕФЕРЕНСНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В СЛЮНЕ У ПАЦИЕНТОВ ОРИТ БЕЗ РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ

ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия

Изучены биохимические показатели слюны у 47 пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) нейрохирургического стационара с разной степенью тяжести заболевания. Методом газо-жидкостной хроматографии (ГЖХ) подкисленного субстрата фильтрата слюны определены концентрации короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) и их референсные значения для пациентов без заболеваний респираторного тракта. Пороговые значения концентраций КЖК и значений их расчетных показателей определяли ROC – анализом с построением ROC-кривой, расчётом площади под кривой (AUC) и порога отсечения CutOff. Полученные референсные значения КЖК в слюне позволяют оценивать риски развития неблагоприятного течения болезни, оптимизировать тактику лечения и улучшить прогноз заболевания.

Ключевые слова: короткоцепочечные жирные кислоты; функциональная активность микробиоценоза; газовая хроматография; микробиоценоз ротоглотки; острые респираторные заболевания.

Для цитирования: Затевалов А.М., Гудова Н.В., Оганесян А.С., Селькова Е.П., Миронов А.Ю., Гречишникова О.Г. Референсные значения короткоцепочечных жирных кислот в слюне у пациентов ОРИТ без респираторной патологии. Клиническая лабораторная диагностика 2019; 64 (3): 153-157. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-3-153-157>
Zatevalov A.M., Gudova N.V., Oganesyanyan A.S., Selkova E.P., Mironov A. Yu., Grechishnikova O.G.

REFERENCE VALUES OF SHORT-CELLULAR FATTY ACIDS IN SALIVA IN INTENSIVE CARE UNIT PATIENTS WITHOUT RESPIRATORY PATHOLOGY

G. N. Gabrichevsky research institute for epidemiology and microbiology, Rospotrebnadzor, 125212, Moscow, Russia

Biochemical indicators of saliva were studied in 47 patients of the intensive care unit and intensive care unit of a neurosurgical hospital with varying degrees of severity of the disease. The method of gas-liquid chromatography of the acidified substrate of the saliva filtrate determined the concentrations of short-chain fatty acids (SCFA) and their reference values for patients without respiratory tract diseases. The threshold values of the concentrations of SCFA and the values of their calculated indices were determined by ROC analysis with the construction of the ROC curve, calculation of the area under the curve (AUC) and the cutoff threshold CutOff. The method of determining reference values of HFA in saliva developed as a result of the study makes it possible to assess the risks of developing an unfavorable course of the disease, optimize treatment tactics and improve the prognosis of the disease.

Key words: short-chain fatty acids; functional activity of microbiocenosis; gas chromatography; oropharyngeal microbiocenosis; acute respiratory infections.

For citation: Zatevalov A.M., Gudova N.V., Oganesyanyan A.S., Selkova E.P., Mironov A. Yu., Grechishnikova O.G. Substantion of the reference Values of SCFA in saliva in patients without upper respiratory tract diseases. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2019; 64 (3): 153-157 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-3-153-157>

For correspondence: Zatevalov Alexander Mikhaylovich; e-mail: 89057149114@mail.ru

Information about authors:

Zatevalov A.M. <https://orcid.org/0000-0002-1460-4361>

Gudova N.V. <https://orcid.org/0000-0002-9579-1102>

Oganesyanyan A.S. <https://orcid.org/0000-0002-9038-3687>

Selkova E.P. <https://orcid.org/0000-0002-8534-8932>

Mironov A. Yu. <https://orcid.org/0000-0002-8544-5230>

Grechishnikova O.G. <https://orcid.org/0000-0002-0999-836X>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

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

Received 12.02.2019
Accepted 20.02.2019

Введение. Перспективным направлением медицины XXI века признана персонифицированная медицина. «Реактивная» медицина реагирует на болезнь и борется с её симптомами, а персонифицированная

медицина направлена на предотвращение заболеваний, ключевое место в ней выделяется профилактике, индивидуализированному подходу к пациенту, активному участию самого пациента в лечении и профилактике заболеваний. Особое место в персонифицированной медицине занимает предиктивная медицина – поиск биомаркёров заболеваний и выявление синдромов – предвестников заболеваний [1].

Для корреспонденции: Затевалов Александр Михайлович, д-р биол. наук, гл. науч. сотр. лаб. диагностики и профилактики инфекционных заболеваний; e-mail: 89057149114@mail.ru

Микробиота человека по совокупности клеточных форм микроорганизмов превосходит количество клеток организма в 10 раз [2]. Количество генов микробиоты превышает генома человека в 100 раз. Нормальная микробиота находится в симбиозе с организмом хозяина, выполняя ряд жизненно важных функций [2]. Важной функцией микробиоценоза является информационная составляющая микробиоты [3].

Количество видов микроорганизмов колонизирующих полость рта варьирует от 500 до 3500, большинство из которых ещё не описаны и полностью не изучены [2, 4]. Состав микробиоценозов слизистых оболочек определяется рецепторными особенностями эпителиоцитов конкретного биотопа и контролируется клеточными и гуморальными факторами мукозального иммунитета. Нормальная микрофлора включает сотни разнообразных видов, с общим численным составом 10^{13} клеток и выполняет ряд жизненно важных функций, обеспечивает колонизационную резистентность, детоксикацию, поддерживает оптимальный уровень метаболических процессов, иммунный статус организма и др. [2, 5–8].

Бактериальные и вирусные патогены способны преодолевать барьеры мукозального иммунитета, проникать во внутреннюю среду организма и вызывать инфекционный процесс. Зев имеет важное эпидемиологическое значение, поскольку бактерии из ротоглотки могут попадать в окружающую среду аэрогенно. В полости рта на микроорганизмы действует слюна, механически смывающая бактерии и содержащая антимикробные вещества (лизозим, муцин, sIgA). В полости рта имеются области, легко колонизируемые микроорганизмами. В состав микрофлоры полости рта входят различные микробные сообщества, многие из которых некультивируемые [9]. Культуральным методом можно изолировать не более 1% всех видов микроорганизмов микробиоценоза полости рта. Характеристика микробиоценоза на основании столь малого количества микроорганизмов не учитывает многих аспектов симбиотических взаимоотношений микроорганизмов, что отражается на эффективности лечения. Для оценки состояния микробиоценоза необходим системный подход, основанный на новых, более объективных физико-химических методах исследования, таких как: газо-жидкостная хроматография (ГЖХ), применяемая для изучения метаболического профиля микробиома ротоглотки [10–12].

ГЖХ для определения функционального состояния микробиоценозов по концентрациям короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), в парадигме персонализированной медицины приобретает популярность у исследователей из-за высокой чувствительности и специфичности метода, возможности интегральной характеристики реактивности микробно-тканевого комплекса. Комплексный подход к оценке микробиологической системы организма за счёт дополнения культурального метода исследования биохимическими показателями, позволяет оптимизировать раннюю диагностику инфекционных заболеваний.

Цель исследования – определить референсные значения короткоцепочечных жирных кислот в слюне

пациентов без заболеваний респираторного тракта, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Материал и методы. Определены концентрации КЖК в слюне, рассчитаны структурный индекс, индекс изокилот, суммарная концентрация, профили концентраций КЖК у 47 пациентов с различными видами поражения ЦНС в возрасте 25–60 лет, находящихся в ОРИТ нейрохирургического стационара с различной степенью тяжести заболевания. Пациенты проходили лечение, соответствующее профилю лечебного учреждения. Отбор пациентов проводился на основании клинической картины болезни и данных лабораторного обследования. Гендерные различия не учитывались. Аналит (слюна, ротовая жидкость) отбирался при помощи одноразового шприца, доставлялся в лабораторию в течение 2-х часов. Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора.

По типу питания, пациенты распределены на две группы. Пациенты, находящиеся на парентеральном питании отнесены к 1 группе – функциональное состояние микробиоценоза «неактивное», пациенты, принимавшие пищу самостоятельно, отнесены ко 2 группе – функциональное состояние микробиоценоза ротоглотки «активное».

Концентрации КЖК (уксусной, пропионовой, масляной, валериановой, капроновой кислот) и их изомеров в слюне определены методом ГЖХ подкисленного супернатанта фильтрата слюны. Концентрации КЖК в слюне имеют высокую дисперсию, зависящую от активности секреции слюнных желез, поэтому для исследования рассчитывались значения концентраций приведённых к суммарной концентрации КЖК в слюне. Рассчитаны относительные величины – структурный индекс (отношение суммы пропионовой, масляной, валериановой, капроновой кислот и их изомеров к концентрации уксусной кислоты), индекс изокилот (отношение суммы изомасляной, изовалериановой, изокапроновой кислоты к сумме масляной, валериановой, капроновой кислот). Структурный индекс характеризует активность облигатных анаэробов микрофлоры, индекс изокилот - протеолитическую активность микробиоценоза.

Хроматография проводилась на газовом хроматографе Кристалл 5000.2 методом прямого ввода подкисленного супернатанта слюны в испаритель. Использована капиллярная кварцевая металлизированная колонка с неподвижной фазой FFPA. Газ-носитель – азот, детектор – пламенно-ионизационный, режим изотерма 150°С. Расчёт концентраций проводился по методу внутреннего стандарта. Идентификация КЖК проводилась по временам удержания пиков [9].

Метод прямого ввода пробы в испаритель хроматографа позволяет определить спектр КЖК, состоящий из уксусной, пропионовой, масляной, валериановой, капроновой кислот и их изомеров. Из всего спектра КЖК, 90% массы приходится на уксусную, пропионовую, масляную кислоты. Соотношение концентраций уксусной, пропионовой, масляной кислот в их сумме служит индикатором целостности микробного

Функциональная активность микробиоценоза ротоглотки пациентов

Показатель	Функциональное состояние микробиоценоза ротоглотки		Уровень значимости, $p < 0,05$
	неактивное	активное	
Концентрации КЖК в слюне, ммоль/г			
Суммарная концентрация КЖК	0,6 (0,15-1,3)	1,15 (0,4-4,49)	0,441419
Уксусная	0,43 (0,13-0,99)	0,69 (0,21-1,66)	0,700312
Пропионовая	0,07 (0,01-0,13)	0,1 (0,04-0,68)	0,335925
Изомасляная	0,02 (0-0,05)	0,23 (0,09-0,66)	0,026886
Масляная	0,03 (0,01-0,03)	0,04 (0,02-0,36)	0,248214
Изовалериановая	0,01 (0-0,01)	0,03 (0,02-0,09)	0,026886
Валериановая	0,01 (0-0,01)	0,04 (0,01-0,07)	0,210963
Изокапроновая	0 (0-0)	0,01 (0-0,01)	0,018398
Капроновая	0 (0-0)	0,01 (0-0,01)	0,018398
Расчётные индексы, ед.			
Структурный индекс	0,29 (0,24-0,32)	0,75 (0,54-0,82)	0,000532
Индекс изокислот	1,03 (0,74-1,25)	2 (1,6-2,86)	0,001069
Соотношение уксусной-пропионовой-масляной кислот, %			
Уксусная	85 (82-87)	79 (74-81)	0,010774
Пропионовая	11 (10-13)	14 (13-17)	0,023742
Масляная	4 (3-5)	7 (5-8)	0,023742
Концентрации КЖК в слюне, приведённые к их сумме, ед.			
Уксусная	0,77 (0,76-0,81)	0,57 (0,55-0,65)	0,000532
Пропионовая	0,1 (0,1-0,12)	0,11 (0,1-0,13)	0,500582
Изомасляная	0,03 (0,02-0,05)	0,14 (0,1-0,24)	0,000532
Масляная	0,04 (0,03-0,04)	0,05 (0,04-0,07)	0,210963
Изовалериановая	0,01 (0,01-0,02)	0,04 (0,02-0,06)	0,054293
Валериановая	0,01 (0,01-0,02)	0,02 (0,02-0,04)	0,289840
Изокапроновая	0 (0-0,01)	0,01 (0-0,02)	0,123659
Капроновая	0 (0-0,01)	0,01 (0-0,02)	0,123659

Примечание. Полужирным курсивом отмечены значения $p < 0,05$, указывающие на статистически значимые различия групп.

сообщества ротоглотки [13]. Характеристикой функциональной активности симбионтной микробиоты служит структурный индекс, который рассчитывается как отношение суммы концентраций пропионовой, масляной, валериановой, капроновой кислот и их изомеров к концентрации уксусной кислоты. Протеолитическая активность микробиоты ротоглотки оценивается по индексу изокислот, который рассчитывается как отношение суммы концентраций изомасляной, изовалериановой, изокапроновой кислот к сумме концентраций масляной, валериановой, капроновой кислот в слюне [14].

Полученные выборки для исследуемых групп оценивались на наличие нормального распределения по критерию Шапиро-Уилка. В связи с отсутствием нормального распределения различия медианных средних значений выборок и интерквартильный размах сравнивали по U-критерию Манна-Уитни. Пороговые значения концентраций КЖК и значений их расчётных показателей определяли ROC-анализом с построением ROC-кривой, расчётом площади под кривой (AUC) и порога отсечения CutOff. Пороговое значение концентрации каждого показателя определяли по значению CutOff. При анализе значение $p < 0,05$ принималось как статистически значимое различие.

Результаты и обсуждение. Определены концентрации уксусной, пропионовой, масляной, валериановой,

капроновой, изомасляной, изовалериановой, изокапроновой кислот в слюне. Для оценки состояния микробиоценоза использованы суммарные концентрации КЖК. Метаболическую активность микробиоценоза оценивали по сумме концентраций КЖК. Состояние анаэробного компонента микробиоценоза оценивали по структурному индексу. Протеолитическую активность микробиоценоза оценивали по индексу изокислот.

Вся выборка и подгруппы оценивались на наличие нормального распределения по критерию Шапиро-Уилка. Нормальное распределение не наблюдалось ни в одной из подгрупп. Для статистического описания групп использованы медианные значения для оценки средних и интерквартильный интервал для оценки разброса. Концентраций КЖК в слюне представлены в табл. 1.

Концентрации КЖК в слюне активного микробиоценоза имеют более высокие значения. Уровень достоверности, позволяющий подтвердить статистическую значимость изменений, подтверждает увеличение концентраций изомасляной, изовалериановой, изокапроновой, капроновой кислот в слюне. Высокий уровень статистической значимости отмечается для структурного индекса и индекса изокислот. Для активного микробиоценоза характерна более высокая протеолитическая активность микроорганизмов

Референсные значения концентраций КЖК в слюне и их прогностическая значимость

Показатель	Площадь под кривой ROC area (AUC)	Направленность значения	Пороговое значение
Структурный индекс, ед.	1,000	не менее	0,436
Индекс изокилот, ед	0,972	не менее	1,578
Соотношение уксусная: пропионовая: масляная			
Уксусная, %	0,875	не более	82,4
Пропионовая, %	0,813	не менее	13,3
Масляная, %	0,833	не менее	5,0
Приведенные концентрации КЖК, ед.			
Уксусная	1,000	не более	0,714
Пропионовая	0,597	не менее	0,112
Изомасляная	1,000	не менее	0,070
Масляная	0,681	не менее	0,042
Изовалериановая	0,771	не менее	0,022
Валериановая	0,660	не менее	0,017
Изокапроновая	0,729	не менее	0,006
Капроновая	0,729	не менее	0,006

и высокая функциональная активность индигенной микрофлоры.

Соотношения уксусной – пропионовой – масляной кислот в слюне характеризуются статистически значимыми различиями исследуемых групп. Приведённые к суммарной концентрации КЖК не имеют статистически значимых отличий для всех компонентов, кроме уксусной и изомасляной кислот.

Для определения пороговых значений концентраций КЖК, приведённых к их сумме, структурного индекса, индекса изокилот, значения в соотношении уксусной, пропионовой, масляной кислот проведён ROC-анализ. Пороговые значения вычислялись по значению CutOff, прогностическая значимость оценивалась по значению площади под кривой AUC. Результаты ROC-анализа представлены в табл. 2.

Из данных, представленных в табл. 2 следует, что критерии функциональной активности микрофлоры ротоглотки – структурный индекс и индекс изокилот имеют очень высокие показатели прогностической значимости. Из данных табл. 1 следует, что для данных показателей интерквартильные интервалы не пересекаются, уровень значимости существенно ниже значения 0,05. Структурный индекс, характеризующий функциональную активность индигенной микрофлоры, и индекс изокилот, характеризующий протеолитическую активность микрофлоры ротоглотки, являются приоритетными критериями для оценки микробиоценоза ротоглотки.

Для соотношения концентраций уксусной – пропионовой – масляной кислот отмечаются высокие значения AUC, между выборками групп имеются статистически значимые отличия, что позволяет использовать данные показатели в качестве критериев оценки функциональной активности микробиоценоза.

Концентрации КЖК характеризуются значениями AUC выше 0,5, что указывает на их положительную прогностическую значимость. Классификатором с наименьшей прогностической значимостью является концентрация пропионовой кислоты в слюне. Низкие

значения прогностической значимости у концентраций валериановой, масляной, изокапроновой, капроновой кислот.

Заключение. Нарушения микробиоценоза слизистых оболочек создают условия для снижения местного иммунитета, клиническими проявлениями которого является воспалительные процессы, частый их переход в хроническое течение, рецидивы, низкая эффективность общепринятых схем противовоспалительной терапии [15]. Для оценки функционального состояния микробиоценоза ротоглотки целесообразно использовать профили концентраций КЖК, поскольку значения имеют наименьшую дисперсию. Интегральным показателем оценки микробиоценоза ротоглотки является структурный индекс. При его значении менее 0,436 ед. отмечается нарушение функциональной целостности микробного сообщества микробиоценоза ротоглотки.

Для прогноза течения заболевания и коррекции лечения пациентов ОРВИ, значение структурного индекса по концентрациям КЖК слюны служит критерием оценки функционального состояния микробиоценоза ротоглотки.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 8 см. REFERENCES)

1. Лазебник Л. Б., Стефанюк О. В. Концепция развития европейского здравоохранения до 2040 года — взгляд в будущее. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015; 117 (5):51-7.
2. Миронов А. Ю. Основы клинической микробиологии и иммунологии. Воробьев А.А., ред. М.: ММА им. И. М. Сеченова; 1997.
3. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб.: СпецЛит; 2006.
4. Зеленова Е. Г., Заславская М. И., Салина Е. В., Рассанов С. П. Маянский А. Н. , Микрофлора полости рта: норма и патология. Н. Новгород: Изд-во НГМА; 2004.
5. Горелов А.В., Плоскирева А.А., Бондарева А.В., Каннер Е.В.

- Пробиотики в комплексной профилактике респираторных инфекций. *Вопросы практической педиатрии*. 2014; 9 (5): 77-83.
6. Николаева С.В., Усенко Д.В., Эффективность пробиотиков и пробиотических продуктов в профилактике острых респираторных инфекций у детей и взрослых. *Лечащий врач*. 2015; 2: 36-8.
 7. Шендеров Б.А. Медицинская микробиология и функциональное питание. М.: Грантъ; 2001.
 9. Борисова О.Ю., Алешкин В.А., Пименова А.С., Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В. и др. Микробный состав микрофлоры ротоглотки у больных с тонзиллярной патологией. *Инфекция и иммунитет*. 2015;5(3):225-32.
 10. Мескина Е.Р., Медведева Е.А., Е.В. Русанова, Затевалов А.М. Респираторные инфекции у часто болеющих детей: новый взгляд на проблему. *Лечение и профилактика*. 2015; 16 (4): 47-54.
 11. Миронов А. Ю., Зур Н. В. Молекулярные маркеры патогенов. М.: ООО «Тираж»; 2013.
 12. Акайзин Э.С., Гагуа А.К., Метелев А.С. Показатели летучих жирных кислот для дифференциальной диагностики гнойных осложнений панкреонекроза. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018; 62 (12): 750-5.
 13. Алешкин В.А., Ардатская М.Д., Бабин В.Н., Дубинин А.В., Иконников Н.С., Кондракова О.А., Минушкин О.Н. Способ разделения смеси жирных кислот, фракций C2 – C7 методом газожидкостной хроматографии. Патент РФ 2145511; 2000.
 14. Затевалов А.М., Алешкин В.А., Селькова Е.П., Гренкова Т.А. Определение критической для функциональной активности нормальной микрофлоры кишечника и ротоглотки величины концентрации масляной кислоты в кале пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии, находящихся на зондовом питании. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2017; 2(1): 14-22.
 15. Хорошилова Н.В. Пробиотики и бактериальные иммуномодуляторы для профилактики респираторной инфекции. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 4: 93-5.
 - yansky A.N. Oral microflora: norm and pathology. [Mikroflora polosti rta: norma i patologiya.]. Nizhny Novgorod: Nizhegorodskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya; 2004. (in Russian)
 5. Gorelov A.V. Ploskireva A.A., Bondareva A.V., Kanner E.V. Probiotics in the complex prevention of respiratory infections. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2014; 9 (5): 77-83. (in Russian)
 6. Nikolaev S.V., Usenko D.V., Nikolaev S.V. The effectiveness of probiotics and probiotic products in the prevention of acute respiratory infections in children and adults. *Lechashchiy vrach*. 2015; 2: 36-8. (in Russian)
 7. Shenderov B. A. Medical microbiology and functional nutrition [Meditsinskaya mikrobiologiya i funktsionalnoe pitaniye]. Moscow: Grant; 2001. (in Russian)
 8. Collins M.D., Gibson G.R. Probiotics, prebiotics and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut. *J. Clin. Nutr*. 1999; 69: 1052-7.
 9. Borisova O.Yu., Aleshkin V.A., Pimenova A.S., Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Gurov A.V., Shadrin G.B., Tovmasyan A.S. Efimov B.A., Kafarskaya L.I. The microbial composition of the oropharyngeal microflora in patients with tonsillary pathology. *Infektsiya i immunitet*. 2015; 5 (3): 225-32. (in Russian)
 10. Meskina E.R. Medvedeva E.A., Rusanova E.V., Zatevalov A.M. Respiratory infections in infants with frequent illnesses: a new look at the problem. *Lechenie i profilaktika*. 2015; 16 (4): 47 - 54. (in Russian)
 11. Mironov A. Yu., Zur N. V. Molecular markers of pathogens. [Molekulyarnye markyory patogenov]. Moscow: ООО Tirazh; 2013. (in Russian)
 12. Akayzin E.S., Gagua A.K., Metelev A.S. Indicators of volatile fatty acids for the differential diagnosis of purulent complications of pancreatonecrosis *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2018; 12; 750 - 5. (in Russian)
 13. Aleshkin V.A., Ardatskaya M.D., Babin V.N., Dubinin A.V., Ikonnikov N.S., Kondrakova O.A., Minushkin O.N. A method for separating a mixture of fatty acids, C2 - C7 fractions by gas-liquid chromatography. Patent RF 214551; 2000. (in Russian)
 14. Zatevalov A.M., Aleshkin V.A., Selkova E.P., Grenkova T.A. Determination of the concentration of butyric acid in the feces of patients of the intensive care unit and intensive therapy who are on the probe nutrition, critical for the functional activity of the normal microflora of the intestine and oropharynx. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2017; 2 (1): 14-22. (in Russian)
 15. Khoroshilova N.V. Probiotics and bacterial immunomodulators for the prevention of respiratory infections. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2014; 4; 93-5. (in Russian)

REFERENCES

1. Lazebnik L. B., Stefanyuk O. V. The concept of the development of European health care until 2040 - a look into the future. *Experimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2015; 117 (5): 51-7. (in Russian)
2. Mironov A. Yu. Fundamentals of clinical microbiology and immunology. [Osnovy klinicheskoy mikrobiologii i immunologii]. Vorob'yov A.A., ed. Moscow: Moskovskaya meditsinskaya akademiya imeni I.M. Sechenova; 1997. (in Russian)
3. Tkachenko E.I., Assumption Yu.P. Nutrition, microbiocenosis and human intelligence. [Pitanie mikrobiotsenoz i intellekt cheloveka]. St.Petersburg: SpetsLit; 2006. (in Russian)
4. Zelenova E. G., Zaslavskaya M. I., Salina E. V., Rassanov S. P. Ma-

Поступила 12.02.18
Принята к печати 20.02.18