

ДИСФУНКЦИЯ МИКРОБИОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ПОВРЕЖДЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА, НАХОДЯЩИХСЯ В ХРОНИЧЕСКОМ КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

Гречко А.В., Буякова И.В., Белобородова Н.В.

ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия

Резюме

У пациентов с тяжелым повреждением головного мозга тяжесть течения/исхода хронического критического состояния связана с дисфункцией микробиоты кишечника, что можно оценить по уровню циркулирующих в крови микробных метаболитов.

Цель исследования. Установить связь динамики хронического критического состояния, развившегося вследствие тяжелого повреждения головного мозга, с дисфункцией микробиоты.

Пациенты и методы. В исследование включены 83 пациента, из них в хроническом критическом состоянии (ХКС) с последствиями ишемического/геморрагического инсульта ($n = 34$), черепно-мозговой травмы ($n = 18$), гипоксического повреждения головного мозга ($n = 7$), нейрохирургических вмешательств ($n = 7$), менингита ($n = 3$), и 30 здоровых людей (группа контроля).

Для оценки неврологического статуса в динамике использовали шкалы инсульта Национального института здоровья (NIHSS), шкалы FOUR, Рэнкина, индекса мобильности Ривермида. Таксономический состав микробиоты оценивали методом секвенирования по 16S рРНК и ПЦР. Дважды в неделю осуществляли мониторинг биомаркеров (ELISA Kit) и ароматических микробных метаболитов (ГХ-МС).

Результаты. Выявлены особенности таксономического состава микробиоты кишечника у длительно болеющих пациентов с повреждением головного мозга, преобладание условно-патогенных факультативных анаэробов (*Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Staphylococcus aureus*) над пулом строгих анаэробов. Установлена связь динамики микробных метаболитов в крови и кишечнике пациентов с течением и исходом заболевания. Для пациентов с положительной клинической динамикой ХКС был характерен стабильный уровень или снижение микробных метаболитов на фоне лечения. В группе пациентов с отрицательной клинической динамикой выявлен рост уровня микробных метаболитов, особенно гидроксильированных фенолкарбоновых кислот.

Заключение. У пациентов с повреждением головного мозга уровни циркулирующих в крови микробных метаболитов (*n*-гидроксифенилуксусной, фенолмолочной, *n*-гидроксифенилмолочной кислот) отражают степень дисфункции микробиоты и тяжесть течения ХКС, что имеет прогностическое значение.

Ключевые слова: повреждение головного мозга, хроническое критическое состояние, инсульт, черепно-мозговая травма, микробиота, микробные метаболиты, биомаркеры

Для цитирования: Гречко А.В., Буякова И.В., Белобородова Н.В. Дисфункция микробиоты у пациентов с повреждением головного мозга, находящихся в хроническом критическом состоянии. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(1):94–104. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-1-94-104

Для корреспонденции: Буякова Ирина Владимировна — врач-невролог, научный сотрудник лаборатории метаболизма при критических состояниях ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», e-mail: bivbiv72@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Гречко А.В., <https://orcid.org/0000-0003-3318-796X>; e-mail: agrechko@fncrr.ru

Буякова И.В., <https://orcid.org/0000-0003-2642-8542>; e-mail: bivbiv72@yandex.ru

Белобородова Н.В., <https://orcid.org/0000-0003-2328-1610>, e-mail: nvbeloborodova@yandex.ru

MICROBIOTA DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH BRAIN DAMAGE IN CHRONIC CRITICAL CONDITION

Grechko A.V., Buyakova I.V., Beloborodova N.V.

Federal Research and Clinical Center of Resuscitation and Rehabilitation, Moscow, Russia

Abstract

In patients with severe brain damage, the severity of the course/outcome of a chronic critical condition is associated with dysfunction of the intestinal microbiota, which can be assessed by the level of microbial metabolites circulating in the blood.

The purpose of the study. To establish a connection between the dynamics of a chronic critical condition developed as a result of severe brain damage and microbiota dysfunction.

Patients and methods. The study included 83 patients in chronic critical state (CCS) with the consequences of ischemic/hemorrhagic stroke ($n = 34$), traumatic brain injury ($n = 18$), hypoxic brain damage ($n = 7$), neurosurgical interventions ($n = 7$), meningitis ($n = 3$); and 30 healthy people (control group). To assess the neurological status in dynamics, the stroke scales of the National Institutes of Health (NIHSS), the FOUR, Rankin scales, and the Rivermead Mobility Index were used. The taxonomic composition of the microbiota was evaluated by 16S rRNA sequencing and PCR. Biomarkers (by ELISA Kit) and aromatic microbial metabolites (by GC-MS) were monitored twice a week.

Results. The peculiarities of the taxonomic composition of the intestinal microbiota in long-term ill patients with brain damage, the predominance of conditionally pathogenic facultative anaerobes (*Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Staphylococcus aureus*) over the pool of strict anaerobes were revealed. The relationship between the dynamics of microbial metabolites in blood and gut of patients with the course and outcome of the disease has been established. Patients with positive clinical dynamics of CCS were characterized by a stable level or decrease in microbial metabolites during treatment. In the group of patients with negative clinical dynamics, an increase in the level of microbial metabolites, especially hydroxylated phenyl carboxylic acids, was revealed.

Conclusion. In patients with brain damage, the levels of microbial metabolites circulating in the blood (*p*-hydroxyphenylacetic, phenyl-lactic, *p*-hydroxyphenyl-lactic acids) reflect the degree of microbiota dysfunction and the severity of the course of CCS, which is of prognostic importance.

Key words: brain damage, chronic critical condition, stroke, traumatic brain injury, microbiota, microbial metabolites, biomarkers

For citation: Grechko A.V., Buyakova I.V., Beloborodova N.V. Microbiota dysfunction in patients with brain damage in chronic critical condition. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(1):94–104. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-1-94-104

For correspondence: Buyakova Irina Vladimirovna — neurologist, researcher at the Laboratory of Metabolism in Critical Conditions of the Federal Research and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation, e-mail: bivbiv72@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Grechko A.V., <https://orcid.org/0000-0003-3318-796X>; e-mail: agrechko@fnkcr.ru

Buyakova I.V., <https://orcid.org/0000-0003-2642-8542>; e-mail: bivbiv72@yandex.ru

Beloborodova N.V., <https://orcid.org/0000-0003-2328-1610>, e-mail: nvbeloborodova@yandex.ru

Received 25.01.2022
Accepted 13.02.2022

Актуальность темы исследования. Современное развитие науки позволило значительно снизить летальность среди пациентов с тяжелым повреждением головного мозга, что привело к увеличению количества пациентов, которым необходима длительная реабилитация, направленная на коррекцию утраченных функций.

Хроническое критическое состояние (ХКС) — существующая реальность современной интенсивной терапии. Термин «хроническое критическое состояние» объединяет группу больных, переживших первичное воздействие пускового этиологического фактора критического состояния и оставшихся длительно зависимыми от методов интенсивной терапии. Среди критериев этого состояния лечение в отделении реанимации более 21 сут, потребность в искусственной вентиляции легких более 96 ч, длительность иммобилизации не менее 30 сут и др. [1]. Восстановление сознания — главная цель у данных пациентов, но это происходит спонтанно при адекватном симптоматическом лечении [2]. Следовательно, важно правильно подобрать реабилитационные мероприятия, опираясь на эффективные методы диагностики с применением биомаркеров.

В научном поиске перспективными представляются исследования связи «микробиота кишечника — головной мозг» с поиском новых биомаркеров для прогнозирования течения и исхода ХКС. Известно, что таксономический состав микробиоты кишечника связан с патогенезом многих патологических процессов, определяется также преморбидным состоянием пациента, может способствовать

декомпенсации механизмов адаптации и активации процесса апоптоза [3].

У пациентов в критическом состоянии фоновое состояние микробиоты может играть ключевую роль в течении заболевания. На фоне декомпенсации функционирования всех систем, истощения компенсаторных механизмов, массивной антибактериальной терапии так называемые условно-патогенные микроорганизмы способны вытеснять других представителей кишечной микробиоты, что значительно изменяет метаболизм [4]. Грубое нарушение баланса в составе микроорганизмов способно искажать метаболические процессы в кишечнике, оказывать дестабилизирующее действие на метаболизм человека, снижать его адаптационные возможности и способность к восстановлению утраченных функций [5]. В последние годы уделяется большое внимание метаболическим нарушениям у пациентов, находящихся в ХКС с повреждением головного мозга, обусловленным последствиями черепно-мозговой травмы, нарушением мозгового кровообращения, нейроинфекцией, осложнениям после нейрохирургических операций.

Результаты исследований в отделениях анестезиологии-реаниматологии (ОАР) подтвердили, что развитие дисбиоза является предиктором продолжительного пребывания пациента в стационаре, это определяет потенциальную клиническую значимость кишечного микробиома в отделениях интенсивной терапии. Особое внимание уделяется изменению содержания микробных метаболитов как отражению дисфункции микробиоты. Так, уровень

фенилкарбоновых кислот в крови многократно возрастает при сепсисе [6, 7], что можно объяснить нарушением метаболизма микробиоты в условиях снижения ее биоразнообразия. Установлено, что у больных с сепсисом резко изменен профиль фенилкарбоновых кислот в сторону преобладания таких микробных метаболитов, как гидроксифенилмолочная (п-ГФМК), фенилмолочная (ФМК), гидроксифенилуксусная (п-ГФУК) кислоты. Уровни этих ФМК, названных «сепсис-ассоциированными», коррелировали с тяжестью состояния больных и летальностью [8]. Избыточное образование метаболитов происходит в результате микробной биотрансформации тирозина, что играет важную роль в нарушении обмена веществ. Метаболизм микробиоты способен быстро перестраиваться в направлении, способствующем поддержанию гомеостаза при умеренных отклонениях, и декомпенсируется на фоне критических состояний, особенно вследствие массивной антимикробной терапии, после тяжелых отравлений, гипоксии, кровопотери. При ХКС в условиях грубых нарушений состава микробиоты так называемые условнопатогенные и патогенные бактерии активизируют другие метаболические пути, что не может не отражаться на состоянии пациентов в ХКС [9].

Для коррекции таксономического состава микробиоты с ожидаемым улучшением ее метаболической функции в настоящее время применяются пробиотики, пребиотики, метабиотики. Пробиотики являются живыми микроорганизмами, что требует нормальной работы желудочно-кишечного тракта и определенных условий для их колонизации, нарушенных у пациентов в ХКС. Пребиотики — это вещества, которые стимулируют рост микроорганизмов, содержат в том числе фруктоолигосахариды и инулин, которые перевариваются бифидобактериями [10]. Таким образом, у пациентов, находящихся в ХКС, особое внимание уделяется применению метабиотиков, содержащих продукты метаболизма или структурные компоненты пробиотических микроорганизмов, что создает положительные условия для развития адекватного микробиома у пациентов в ХКС.

Молекулярные биомаркеры перспективны для прогнозирования неврологических исходов, учитывая возможность выполнить их количественную оценку, а также независимость результатов от седативных препаратов [11]. Среди значимых биомаркеров повреждения выделяются белок S100 и антитела к белку S100 — прямые индикаторы повреждения клеток нервной системы, опережающие клинические и радиологические методы оценки. Прокальцитонин (РСТ) является наиболее специфичным маркером бактериальной инфекции, отражает степень бактериальной нагрузки при возникновении септических осложнений. Тест на РСТ включен в протоколы для оценки выраженности инфекционно-воспалительного процесса при поступлении в ОРИТ, а у пациентов неврологического профиля — в динамике для объективного мониторинга эффективности лечения. Среди биомаркеров значимыми в ОАР являются также лейкоцитарная эластаза (ЛЭ) и протеазный

ингибитор (α_1 -ПИ), отражающие воспалительные изменения и антипротеолитическую активность сыворотки крови [12].

Несмотря на результаты приведенных выше работ, основанием для проведения настоящего исследования послужило отсутствие данных об уровне микробных метаболитов в крови и кишечнике у пациентов с повреждением головного мозга, находящихся в ХКС, об их связи с воспалительными биомаркерами; остаются неясными диагностическая и прогностическая значимость мониторинга циркулирующих микробных метаболитов для оценки тяжести и исхода критического состояния у этого тяжелого контингента пациентов.

Цель работы. Установить связь динамики хронического критического состояния, развившегося вследствие тяжелого повреждения головного мозга, с дисфункцией микробиоты.

Пациенты и методы исследования

Общий план исследования. В ходе выполнения работы общее число обследованных взрослых людей составило $n = 113$, включая пациентов с повреждением головного мозга ($n = 83$) и здоровых добровольцев (группа контроля, $n = 30$).

В основную группу исследования включены пациенты, находящиеся в хроническом критическом состоянии (ХКС), с последствиями ишемического или геморрагического инсульта ($n = 34$), черепно-мозговой травмы ($n = 18$), гипоксического повреждения головного мозга ($n = 7$), после нейрохирургических вмешательств по поводу новообразований головного мозга ($n = 7$), менингита ($n = 3$).

При оценке динамики хронического критического состояния пациентов с повреждением головного мозга за основу взята классическая триада изменения соматоневрологического статуса за весь период лечения в стационаре: улучшение, без перемен, ухудшение. Динамическая оценка неврологического статуса проведена с применением шкал NIHSS, FOUR, Рэнкина, индекса мобильности Ривермид. У пациентов, включенных в данное исследование, ввиду тяжести общего состояния и неврологического дефицита, такие критерии, как зависимость от посторонней помощи и отсутствие способности к самостоятельному передвижению, оставались без изменения, поэтому более информативными служили шкала NIHSS (уменьшение на 1–2 балла при положительной динамике и, напротив, увеличение баллов при отрицательной динамике) и/или увеличение индекса мобильности по шкале Ривермид, связанное с адаптацией пациента к вертикализации. В результате были выделены следующие группы пациентов: А — с положительной клинической динамикой, $n = 24$ (34,8%), В — без клинической динамики, $n = 37$ (53,6%), С — с отрицательной динамикой, $n = 8$ (11,6%). На рис. 1 представлены группы обследованных пациентов и контрольная группа.

Проведено исследование таксономического состава микробиоты. В каждой группе с разными вариантами течения и исхода повреждения головного мозга в динамике определен уровень циркулирующих

метаболитов в сыворотке крови. В этих же группах пациентов изучен профиль метаболитов кишечной микробиоты; проведено сравнение с уровнем циркулирующих микробных метаболитов в крови, выявлены диагностически значимые особенности и потенциальные механизмы вклада дисфункции микробиоты в патогенез и тяжесть течения заболевания. В группах с разным течением и исходом ХКС выявлена связь микробных метаболитов с рядом биомаркеров (белком S-100, нейронспецифической енолазой, антителами к основному белку миелина, прокальцитонину, С-реактивным белком).

Образцы крови и кишечного содержимого. Забор образцов сыворотки крови и кишечного содержимого у пациентов осуществляли в динамике дважды в неделю на протяжении всего периода стационарного лечения. Для исследования сывороточного содержания искомым метаболитов и биомаркеров использовали образцы венозной крови, набранной для выполнения плановых лабораторных анализов; 0,3 мл сыворотки замораживали и сохраняли коллекцию образцов в морозильной камере при температуре

минус 20 °С; размораживали непосредственно перед исследованием.

Образцы кишечного содержимого (фекалий) были собраны при естественной дефекации шпателем по 2–3 г. Далее образцы распределялись по 1 г в 2 пробирки типа эппендорф и подвергались заморозке при минус 20 °С.

Методы оценки состояния микробиоты. Для оценки таксономического состава и видового разнообразия использован метод 16S рРНК секвенирования на платформе Illumina MiSeq. Секвенирование по 16S рРНК позволяет оценить состав прокариотического микробного сообщества, включая некультивируемые виды. Выявленные последовательности сравнили с имеющимися в базах данных и идентифицировали вид бактерии или определили ее принадлежность к некультивируемому виду.

Также применялась тест-система «Колонофлор-16», разработанная в России на основе количественной ПЦР с флуоресцентным детектированием, которая позволила идентифицировать ряд некультивируемых видов бактерий из состава

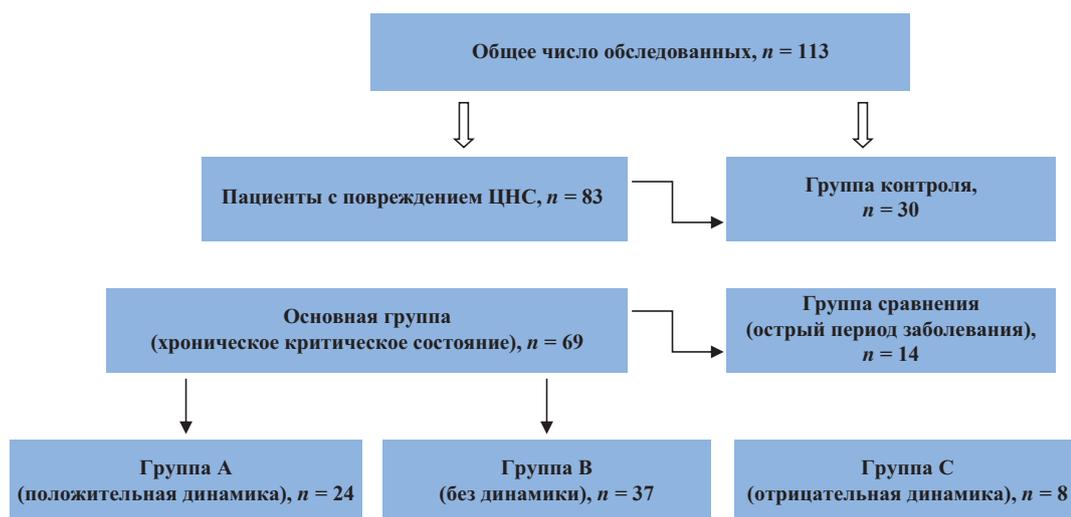


Рис. 1. Группы обследованных пациентов и группа контроля (n)

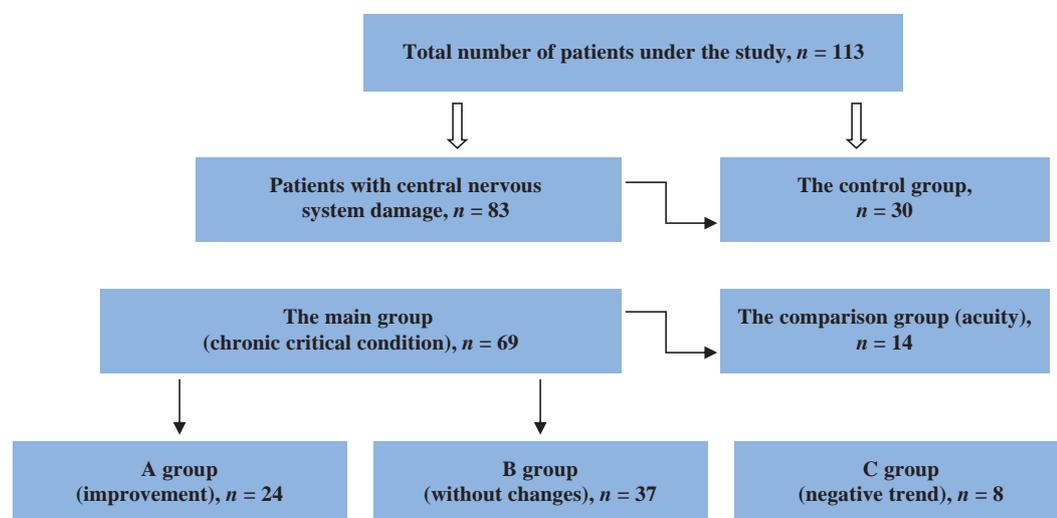


Fig. 1. Groups of patients under the study and the control group (n)

Таблица 1

Пациенты основной группы ($n = 69$): характеристика неврологического статуса, оценка по шкалам, динамика и исход заболевания

Клиническая характеристика	Число случаев (n)	Частота встречаемости (%)
Тетрапарез	19	27,5
Гемипарез	50	72,5
Сенсомоторная афазия	29	42
Вегетативное состояние, мутизм, состояние минимального сознания	17	24,6
Балльная оценка по шкалам		
Оценка по шкале NIHSS > 15 баллов:		
при поступлении	31	44,9
при выписке	27	39,1
Оценка по шкале комы Глазго < 8 баллов:		
при поступлении	11	18,3
при выписке	11	18,3
Динамика и исход		
положительная динамика	24	34,8
отрицательная динамика, из них летальный исход	8	11,6
	6	8,7
без клинической динамики	37	53,6

кишечной микробиоты, включая *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides thetaiotaomicron*.

Определение уровня ароматических микробных метаболитов. Уровень ароматических микробных метаболитов определяли с использованием газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС). В образцах сыворотки крови и кишечного содержимого определяли концентрации бензойной (БК), фенилпропионовой (ФПК), фенилмолочной (ФМК), гидроксифенилмолочной (п-ГФМК), гидроксифенилуксусной (п-ГФУК) кислот.

Газохроматографический анализ сыворотки крови осуществляли в лаборатории метаболизма при критических состояниях ФНКЦ РР на газовом хромато-масс-спектрометре Thermo Scientific, включающем газовый хроматограф Trace GC 1310 и масс-спектрометрический детектор ISQ LT (Thermo Electron Corporation, США). Разработана и адаптирована к условиям клинической лаборатории методика газохроматографического определения фенилкарбонновых кислот в сыворотке крови, описанная ранее [13, 14]. В образцах сыворотки венозной крови определяли концентрации фенилмолочной (ФМК), гидроксифенилмолочной (п-ГФМК), гидроксифенилуксусной (п-ГФУК) кислот, рассчитывали их сумму.

Мониторинг уровня биомаркеров. У пациентов всех групп измеряли уровни биомаркеров 2 раза в неделю с применением тест-систем производства Cloud-Clone Corp. Для определения биомаркеров использовали такие наборы, как SEA012Hu — набор для определения кальций-связывающего белка S100 (S100), AEA012Hu — набор для определения антител к кальций-связывающему белку S100 (anti-S100), SEA537Hu — набор для определения нейронспецифической енолазы (NSE), AEA539Hu — набор для

Table 1

Patients of the main group ($n = 69$). Characteristics of neurological status, scaling, dynamics and the outcome of the disease ($n, \%$)

Clinical characteristic	Number of cases (n)	Occurrence frequency (%)
Quadripareisis	19	27.5
Hemiparesis	50	72.5
Sensorimotor aphasia	29	42
PVS, mutism, MCS	17	24.6
Scaling, score		
NIHSS scale, > 15 points: on admission to the hospital	31	44.9
on discharge from the hospital	27	39.1
Glasgow Coma Scale < 8 points:		
on admission to the hospital	11	18.3
on discharge from the hospital	11	18.3
Dynamics and outcome		
improvement	24	34.8
negative trend	8	11.6
including lethal effect	6	8.7
without changes	37	53.6

определения антител к основному белку миелина (Anti-MBP), SEA821Hu — набор для определения С-реактивного белка (CRP), SEA689Hu — набор для определения прокальцитонина (PCT).

Статистический анализ. Для хранения и статистической обработки данных использовались программа Statistica 10 (TIBCO Software Inc., США), IBM SPSS Statistics 17 (IBM, США) и программа Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США). Обработку данных проводили с использованием непараметрических методов статистики. Описательная статистика в тексте представлена в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (ИР, 25–75%). Для оценки различий между малыми независимыми группами применяли U-критерий Манна–Уитни. При определении корреляционной связи рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена (r). При значениях $r < 0,3$ корреляционную связь считали слабой, при $0,3–0,69$ умеренной, при $> 0,7$ тесной. Для всех перечисленных статистических критериев значение $p < 0,05$ принималось статистически значимым.

Результаты исследования

Оценка неврологического статуса исследованных пациентов. По шкале FOUR пациенты в группе исследования в отделении ОАР оценены от 8 до 14 баллов. Как правило, они находились на ИВЛ или другой респираторной поддержке, реже были переведены на самостоятельное дыхание через трахеостомическую трубку. Большинство пациентов ($n = 42, 61\%$) получали пищу через назогастральный зонд или гастростому. Оценка по шкале NIHSS у этих пациентов превышала 16 баллов, что соответствовало выраженному неврологическому дефициту. По шкале Рэнкина пациенты оценивались в 4–5 баллов, все они полностью нуждались в посторонней помощи. На этапе включения в исследование все пациенты

были без возможности самостоятельного перехода в положение сидя, соответственно, оценка по шкале Ривермид не превышала 0–1 балл. В процессе проведения реабилитационных мероприятий 21 (30,4%) пациента удалось адаптировать к пассивной вертикализации, что оценивалось как положительная динамика. У 63 (93%) пациентов имелись выраженные нарушения речи, до афазии, лишь 23 пациента (33%) были способны понимать обращенную речь. Вследствие речевых нарушений или психоорганического синдрома продуктивному контакту они были недоступны, лишь 9 (13%) из них «отвечали» движением глазных яблок «да» или «нет». Выявлены также различные глазодвигательные нарушения, гемипарезы/плегии и тетрапарезы. Повышение мышечного тонуса превалировало в конечностях по спастическому типу у 46 пациентов (67%). Координаторные и чувствительные нарушения оценить было невозможно из-за отсутствия продуктивного контакта с пациентами. Функции тазовых органов не контролировал 61 пациент (88%). Клиническая характеристика исследованных пациентов представлена в табл. 1.

Особенности таксономического состава микробиоты. У пациентов, находящихся в ХКС, выявлены различия таксономического состава микробиоты кишечника по сравнению с контролем. Наиболее характерным и ожидаемым изменением в составе микробиоты пациентов было преобладания условно-патогенных бактерий, относящихся к факультативным анаэробам, особенно *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Staphylococcus aureus*, над пулом строгих анаэробов. Найденные изменения можно объяснить следствием многократных курсов антибиотикотерапии, которые назначаются пациентам при длительном лечении в условиях ОАР в связи с рецидивирующими пневмониями, пролежнями, уроинфекциями и др. Обнаружено также нарушение баланса в таксономическом разнообразии самих анаэробов, а именно — драматическое снижение *Faecalibacterium prausnitzii* и тенденция к снижению *Bacteroides thetaiotaomicron* при нормальных уровнях бифидо- и лактобактерий.

Важно отметить, что некоторые виды анаэробных бактерий, такие как *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra*, *Clostridium difficile*, в группе здоровых людей не обнаруживались, но были найдены у пациентов в ХКС. Из литературы известно, что значительное увеличение количества *F. nucleatum* было связано с более короткими сроками выживания, так как *F. nucleatum* создает провоспалительную среду, которая способствует прогрессированию колоректальной неоплазии [15]. *Parvimonas micra* описывается как микроорганизм зубного налета у пациентов с воспалительными заболеваниями ротовой полости, но этот анаэроб часто выделяется при тяжелых смешанных анаэробных инфекциях, например у длительно болеющих пациентов с внутрибрюшными абсцессами и абдоминальным сепсисом [16].

На рис. 2 представлены основные отклонения от нормы таксономического состава микробиоты пациентов в ХКС. У пациентов в ХКС выявлен выраженный дисбиоз: повышение *Klebsiella oxytoca*

до 10^{11} – 10^{14} , *Staphylococcus aureus* до 10^8 , *Candida spp.* до 10^7 . Также обращает на себя внимание большое количество *Enterobacter spp./Citrobacter spp.* (до 10^8 при норме 10^4) у пациентов в ХКС, что может способствовать риску развития внутрибольничной инфекции, в том числе ИВЛ-ассоциированной пневмонии. Выбор антибактериальной терапии во многих случаях затруднен, учитывая исходную (уже при поступлении) антибиотикорезистентность энтеробактерий [17, 18]. Кроме того, у пациентов в ХКС выявлено относительное снижение муколитических бактерий *Akkermansia muciniphila* (до 10^8 при норме 10^{11}), что характерно для развития воспалительного процесса в кишечнике [19] и в целом определяет риск прогрессирования воспалительных осложнений.

Таким образом, обнаруженные проявления выраженного дисбиоза у пациентов в ХКС значительно увеличивают риск септических осложнений и прогрессирования атеросклеротического процесса, что подчеркивает значимость сохранения и восстановления микробиоты для стабилизации критического состояния, а также в дальнейшем — для успешной реабилитации этих пациентов.

Микробные метаболиты в сыворотке крови. Дисфункция микробиоты у пациентов при ХКС с повреждением мозга характеризовалась не только таксономическими изменениями, но и нарушением метаболических процессов, происходящих с ее участием, что проявлялось в изменении содержания фенолкарбоновых кислот (ФКК) в сыворотке крови. Выявлен характерный профиль микробных метаболитов у пациентов, находящихся в ХКС, что расценено как дисфункция микробиоты у данных пациентов, принципиально отличающийся от профиля в группе контроля (здоровые добровольцы).

Профиль ФКК, характерный для пациентов в критическом состоянии, характеризовался значительным уменьшением концентрации ФПК, метаболита здоровой микробиоты, по сравнению с группой контроля, что характеризует состояние дисбиоза с нарушением микробного метаболизма у этих пациентов. При сравнении с группой контроля выявлено также значительное увеличение концентраций гидроксированных кислот п-ГФУК (1,1 мкМ и 0,05 мкМ соответственно) и п-ГФМК (0,9 мкМ и 0,6 мкМ соответственно), что отражает выраженную дисфункцию микробиоты в группе пациентов в ХКС. Описанные выше особенности наглядно демонстрирует рис. 3.

Интересно, что при сравнении групп пациентов в хроническом и остром критическом состоянии профиль микробных метаболитов ФМК, п-ГФМК, п-ГФУК был однотипным. Полученные результаты указывали на сходство нарушений функции микробиоты у пациентов с повреждением мозга, которые не зависели от стадии заболевания. Суммарный уровень ФКК у пациентов с повреждением мозга был существенно более высоким по сравнению с группой контроля, причем это повышение было как в группе ХКС, так и в группе ОКС.

Микробные метаболиты в кишечном содержимом. При анализе содержания ароматических микробных метаболитов в кишечном содержимом получен профиль ФКК, характерный для пациентов в хроническом критическом состоянии с повреждением головного мозга, который принципиально отличался от уровня метаболитов кишечника здоровых людей. На рис. 4 показано, что в норме в кишечнике преобладает ФПК, ее доля максимальна и достигает 55% по отношению ко всем другим фенилкарбоновым кислотам. А в группе ХКС, напротив, ФПК вытесняется появлением гидроксированных метаболитов п-ГФМК, п-ГФУК, ФМК (рис. 4). Таким образом, можно констатировать, что представительство гидроксированных кислот п-ГФУК и п-ГФМК значительно выше в группе пациентов в ХКС, что отражает выраженную метаболическую дисфункцию таксономически измененной микробиоты.

При сопоставлении результатов профиля циркулирующих в крови микробных метаболитов (рис. 3) с данными о процентном содержании ФКК в кишечном содержимом (рис. 4) легко убедиться, что характерные изменения профиля метаболитов, отражающие отличия ХКС от контрольной группы, являются однонаправленными. Так, у пациентов, находящихся в хроническом критическом состоянии, значительно снижено количество ФПК (метаболита здоровой микробиоты) как в крови, так и в кишечнике. В отношении гидроксированных кислот (п-ГФУК,

п-ГФМК) следует отметить, что в группе пациентов в ХКС они представлены в достоверно более высоких количествах, чем в норме, данная тенденция также одинакова как в крови, так и в кишечнике. Полученные данные служат дополнительным подтверждением того, что по нарушению баланса названных выше метаболитов в крови можно судить о степени метаболической дисфункции микробиоты кишечника, что указывает на целесообразность мониторинга циркулирующих ароматических микробных метаболитов у пациентов в ХКС.

Связь дисфункции микробиоты с динамикой и исходом ХКС. Выявлены особенности профиля циркулирующих микробных метаболитов в группе пациентов в ХКС, характерные для разных вариантов течения и исхода.

Показательно изменение уровня п-ГФМК в зависимости от исхода ХКС. Так, в группе пациентов с положительной клинической динамикой п-ГФМК снизилась с 0,8 мкМ до 0,7 мкМ; в группе с отрицательной динамикой возросла с 0,7 мкМ до 2,9 мкМ ($p < 0,05$). Сумма фенилкарбоновых кислот в группе пациентов с отрицательной клинической динамикой была достоверно выше, чем в группе с благоприятным течением ($p = 0,02$), и увеличилась с 3,99 мкМ до 16,8 мкМ ($p < 0,05$).

Из рис. 5 видно, что в группе пациентов А за весь период наблюдения достоверных изменений в динамике циркулирующих метаболитов не наблюдалось.

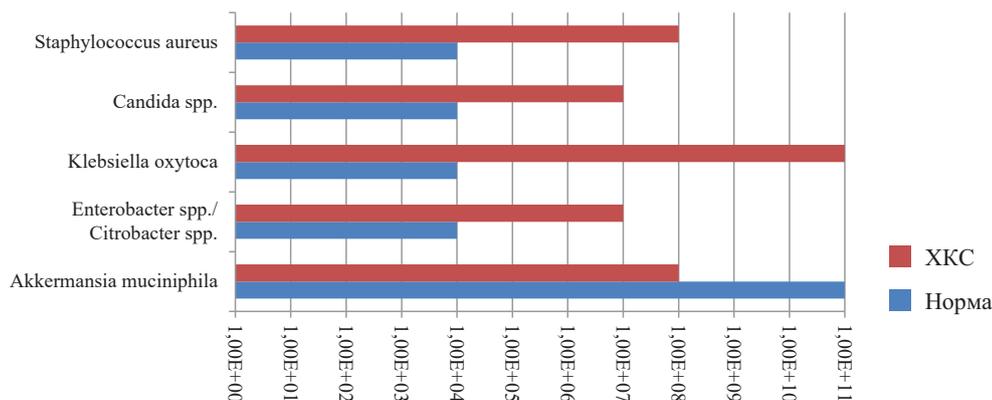


Рис. 2. Основные таксономические отличия состава микробиоты у пациентов в ХКС по сравнению со здоровыми людьми

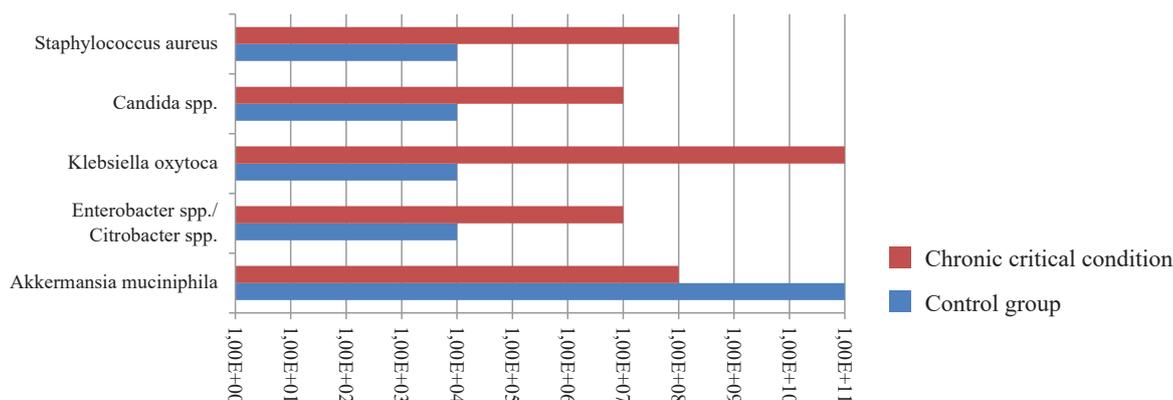


Fig. 2. The main taxonomic differences in microbiota composition in patients with chronic critical condition compared to healthy people

Учитывая, что динамика состояния этих пациентов характеризовалась как положительная, можно сделать вывод, что для тенденции к выздоровлению нужна как минимум стабильность метаболических процессов микробиоты.

В группе В (без клинической динамики) выявлено достоверное снижение гидроксилированных кислот п-ГФУК и п-ГФМК, что по крайней мере отражает отсутствие негативных тенденций в составе и метаболической функции микробиоты у пациентов этой группы и обеспечивает стабилизацию их состояния, оставляя надежду на положительное течение ХКС в ближайшем будущем.

В группе С (пациенты с отрицательной клинической динамикой) выявлено достоверное нарастание уровней гидроксилированных кислот п-ГФУК и п-ГФМК, что отражает нарастание дисфункции микробиоты с прогрессированием метаболических нарушений и клинически проявляется неблагоприятным течением ХКС. В итоге из 8 пациентов этой группы у 6 имел место летальный исход.

Таким образом, характерный профиль ФКК в сыворотке крови обследованных пациентов с повреждением головного мозга отражает дисфункцию микробиоты, связан с динамикой и исходом ХКС, что в перспективе может быть использовано для разработки микробиота-ориентированной терапии у пациентов в ХКС на основе мониторинга микробных метаболитов [20].

Особенности биомаркеров и микробных метаболитов у пациентов в хроническом критическом состоянии с повреждением мозга. В ходе изучения изменений воспалительных и специфических биомаркеров у пациентов, находящихся в хроническом критическом состоянии с повреждением мозга, получены важные результаты. Так, уровень С-реактивного белка острой фазы, являющегося маркером воспалительных процессов, и активность $\alpha 1$ -ПИ — регулятора активности протеолитических ферментов были значительно повышены у пациентов с повреждением мозга по сравнению с нормальными значениями ($p < 0,001$). При этом у подавляющего большинства пациентов в ХКС концентрация прокальцитонина (РСТ) в сыворотке крови оставалась низкой, лишь в редких случаях достигая верхней границы референсных значений. Сопоставление этих двух фактов (высокий СРБ и низкий РСТ) является основанием для важного вывода о том, что воспаление при хроническом критическом состоянии имеет иную, не бактериальную природу, что крайне важно для отказа от избыточного применения антибиотиков у этого тяжелого контингента больных.

Интересно, что в ходе исследования выявлена отрицательная корреляционная связь метаболита здоровой микробиоты ФПК с уровнем прокальцитонина ($r = -0,31, p < 0,05$). Это означает, что повышение РСТ (как признак присоединения бактериальной инфекции) реализуется в условиях снижения ФПК,

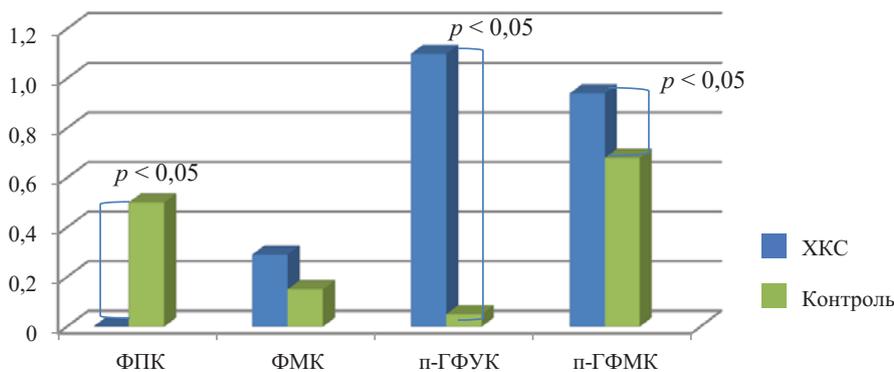


Рис. 3. Сывороточные уровни циркулирующих микробных метаболитов (мМ): сравнение группы пациентов в ХКС с контрольной

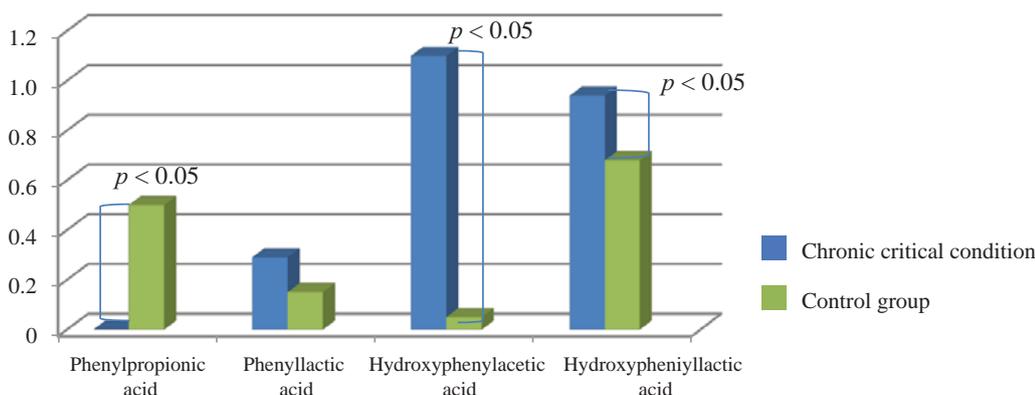


Fig. 3. Levels of circulating microbial metabolites (μM): a group of patients in chronic critical condition compared to a control group

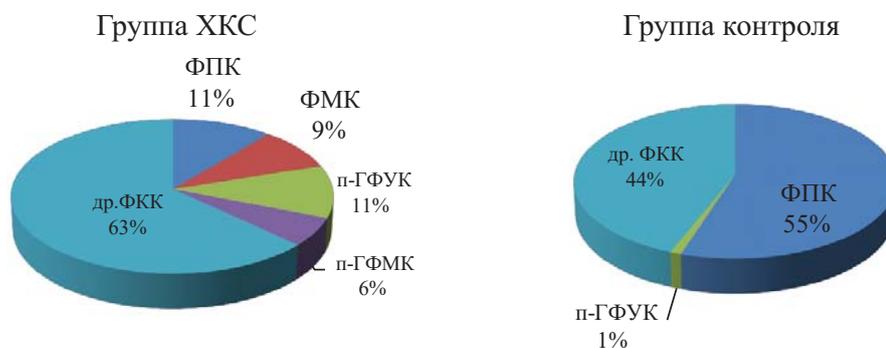
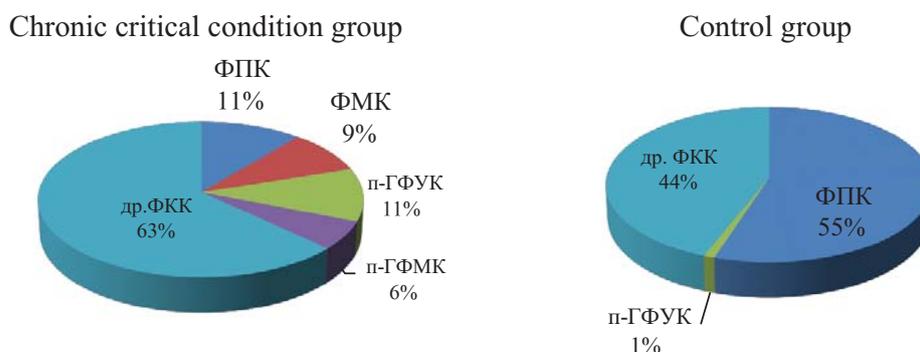


Рис. 4. Доля фенилкарбоновых кислот (ФКК) в составе кишечного содержимого у пациентов группы ХКС по сравнению с группой контроля (представлены только достоверные различия при $p < 0,05$)



* п-ГФМК — hydroxyphenyllactic acid; ФМК — phenyllactic acid; п-ГФУК — hydroxyphenylacetic acid; ФПК — phenylpropionic acid

Fig. 4. The proportion of phenylcarboxylic acid (ФКК) in the composition of bulk in the group of patients with chronic critical condition compared to the control group (only significant differences are shown at $p < 0.05$)

то есть при нарушении нормальной метаболической функции микробиоты, что тем самым подтверждает целесообразность разработки микробиота-ориентированного подхода к терапии у таких тяжелых пациентов. Выявлена положительная корреляционная связь гидроксированной кислоты п-ГФМК с СРБ ($r = 0,52, p < 0,05$), что подтверждает связь этого микробного метаболита с негативными тенденциями и развитием осложнений [21].

Выявленная обратная связь антител к белку S-100 с суммарным содержанием ФКК ($r = -0,35, p < 0,05$) требует дальнейшего изучения; обратная связь лейкоцитарной эластазы с п-ГФМК ($r = -0,37, p < 0,05$) в сочетании с клиническими данными и биомаркерами повреждения головного мозга подтверждает влияние метаболической дисфункции микробиоты на течение, риск септических осложнений и исход ХКС.

Заключение

У пациентов с повреждением головного мозга течение ХКС существенно различается, что позволило выделить три группы пациентов для детального обследования. При динамическом клиническом наблюдении в сочетании с одновременным изучением таксономического состава микробиоты, биомаркеров, а также профиля микробных метаболитов в кишечнике и сыворотке крови пациентов выявлены выраженные нарушения видового разнообразия

и метаболизма кишечной микробиоты. Установлено, что качественно-количественный состав циркулирующих в крови микробных метаболитов, а именно фенилпропионовой, п-гидроксифенилуксусной, фенилмолочной, п-гидроксифенилмолочной кислот, отражает выраженность дисфункции кишечной микробиоты, коррелирует с биомаркерами, связан с динамикой соматоневрологического статуса, влияет на течение и исход заболевания. Например, снижение п-ГФМК сопровождается положительной клинической динамикой, а нарастание уровня п-ГФУК указывает на отрицательную динамику и плохой прогноз.

Таким образом, можно заключить, что интегральная оценка пациентов на основе клинико-неврологических диагностических шкал, дополненная мониторингом уровня циркулирующих микробных метаболитов и биомаркеров, позволяет прогнозировать течение и исход ХКС. Выявленные закономерности могут быть использованы для оптимизации лечебно-диагностического процесса путем реализации микробиота-ориентированного подхода у наиболее тяжелого контингента неврологических пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

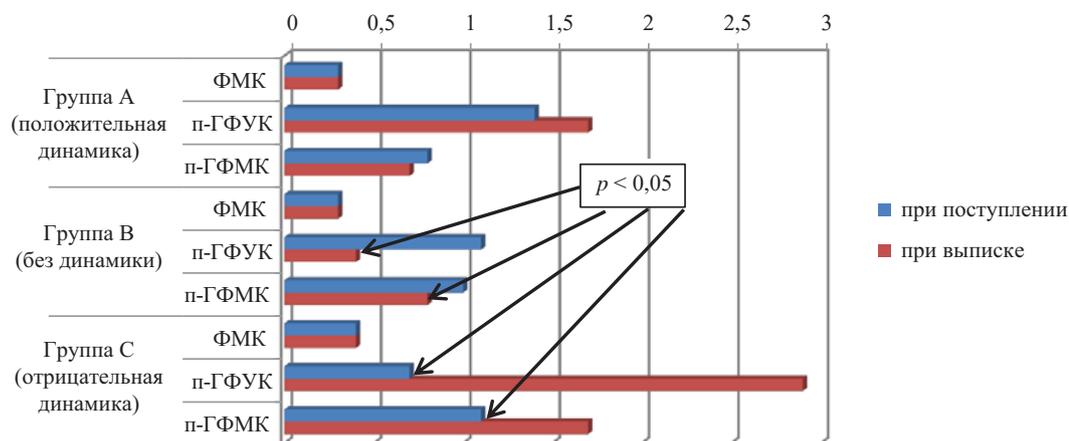
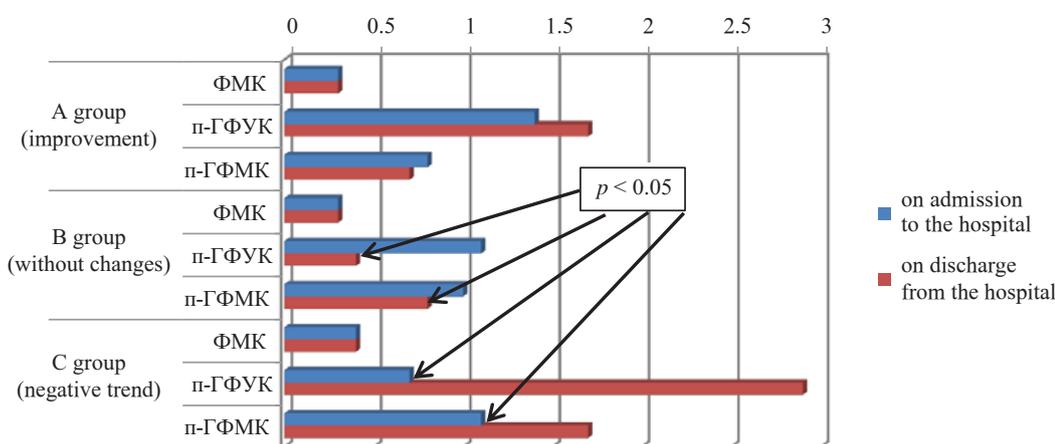


Рис. 5. Динамика циркулирующих микробных метаболитов (µM) в зависимости от исхода ХКС



* п-ГФМК — hydroxyphenyllactic acid; ФМК — phenyllactic acid; п-ГФУК — hydroxyphenylacetic acid

Fig. 5. Dynamics of circulating microbial metabolites (µM) depending on the outcome of chronic critical condition

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Петрова М.В., Сергеев И.В., Шестопапов А.Е., Лукьянец О.Б. Метаболические нарушения у пациентов, находящихся в ХКС, обусловленных последствиями черепно-мозговой травмы. *Физиология и биохимия питания*. 2021;90(4). [Petrova M.V., Sergeev I.V., Shestopalov A.E., Luk'yanec O.B. Metabolicheskie narusheniya u pacientov, nachodyashchih'sya v HKS, obuslovlennyh posledstviyami cherepno-mozgovoy travmy. *Fiziologiya i biokhimiya pitaniya*. 2021;90(4). (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-103-111>
- Гречко А.В., Молчанов И.В., Петрова М.В., Прыников И.В. Реабилитация пациентов в хронических критических состояниях вследствие повреждений головного мозга в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии: опыт федерального научно-клинического центра. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2018;21(1–2):22–29. [Grechko A.V., Molchanov I.V., Petrova M.V., Pryanikov I.V. Reabilitatsiya pacientov v hronicheskikh kriticheskikh sostoyaniyah vsledstvie povrezhdenij golovnogo mozga v usloviyah otdelenij reanimatsii i intensivnoj terapii: opyt federal'nogo nauchno-klinicheskogo centra. *Mediko-social'naya ekspertiza i reabilitatsiya*. 2018;21(1–2):22–29. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/1560-9537-2018-21-1-22-29>
- Carabotti M., Scirocco A., Maselli M.A., Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann. Gastroenterol.* 2015;28(2):203–209. PMID: 25830558
- Beloborodova N.V., Grechko A.V., Olenin A.Yu. Metabolomic discovery of microbiota dysfunction as the cause of pathology. *Metabolomics — New Insights into Biology and Medicine*. 2019. <https://doi.org/10.5772/intechopen.87176>
- Beloborodova N., Grechko A. "Dialogue" between the Human Microbiome and the Brain. *Human Microbiome*. London: IntechOpen 2021; June 16:27–41. <https://doi.org/10.5772/intechopen.94431>
- Белобородова Н.В., Мороз В.В., Бедова А.Ю., Осипов А.А., Саршор Ю.Н., Черневская Е.А. Участие ароматических микробных метаболитов в развитии тяжелой инфекции и сепсиса. *Анестезиология и реаниматология*. 2016;61(3):202–208. [Beloborodova N.V., Moroz V.V., Bedova A.Yu., Osipov A.A., Sarshor Yu.N., Chernevskaya E.A. Uchastie aromaticeskikh mikrobnyh metabolitov v razvitiy tyazheloy infekcii i sepsisa. *Anesteziologya i reanimatologiya*. 2016;61(3):202–208. (In Russ.)].
- 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 сыворотке крови человека. *Биохимия*. 2015;80(3):449–455. [Beloborodova N.V., Moroz V.V., Osipov A.A., Bedova A.Yu., Olenin A.Yu., Gecina M.L., Karpova O.V., Olenina E.G. Normal'nyj uroven' sepsis -associirovannyh fe-

- nilkarbonovyh kislot v syvorotke krovi cheloveka. *Biohimiya*. 2015;80(3):449–455. (In Russ.).
8. Белобородова Н.В., Острова И.В. Сепсис-ассоциированная энцефалопатия (обзор). *Общая реаниматология*. 2017;13(5):121–139. [Beloborodova N.V., Ostrova I.V. Sepsis-associirovannaya encefalopatiya (obzor). *Obshchaya reanimatologiya*. 2017;13(5):121–139. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2017-5-121-139>
 9. Белобородова Н.В. Метаболизм микробиоты при критических состояниях (обзор и постулаты). *Общая реаниматология*. 2019;15(6):62–79. [Beloborodova N.V. Metabolizm mikrobioty pri kriticheskikh sostoyaniyakh (obzor i postulyaty). *Obshchaya reanimatologiya*. 2019;15(6):62–79. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-6-62-79>
 10. Шендеров Б.А., Ткаченко Е.И., Лазебник Л.Б., Ардатская М.Д., Сеница А.В., Захарченко М.М. Метабиотики — новая технология профилактики и лечения заболеваний, связанных с микробиологическими нарушениями в организме человека. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;151(3):83–92. [Shenderov B.A., Tkachenko E.I., Lazebnik L.B., Ardatskaya M.D., Sinica A.V., Zaharchenko M.M. Metabiotiki — novaya tekhnologiya profilaktiki i lecheniya zabolevaniy, svyazannyh s mikroekologicheskimi narusheniyami v organizme cheloveka. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2018;151(3):83–92. (In Russ.)]. <https://e-library/ID: 35351920>
 11. Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Антонова В.В., Захарченко В.Е., Петрова М.В., Гречко А.В. Молекулярные биомаркеры прогнозирования неврологического исхода после внезапной остановки кровообращения (обзор). *Общая реаниматология*. 2018;14(3):68–81. [Golubev A.M., Kuzovlev A.N., Antonova V.V., Zakharchenko V.E., Petrova M.V., Grechko A.V. Molecular biomarkers for prediction of neurological outcome after sudden circulatory arrest. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2018;14(3):68–81. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-3-68-81>
 12. Зозуля С.А., Олейчик И.В., Андросова Л.В., Отман И.Н., Сарманова З.В., Столяров С.А., Бизяева А.С., Юнилайнен О.А., Ключник Т.П. Мониторинг течения эндогенных психозов по иммунологическим показателям. *Психическое здоровье*. 2017;6:12–17. [Zozulya S.A., Olejchik I.V., Androsova L.V., Otman I.N., Sarmanova Z.V., Stolyarov S.A., Bizyaeva A.S., Yunilajnen O.A., Klyushnik T.P. Monitoring techeniya endogenykh psihozov po immunologicheskim pokazatelyam. *Psihicheskoe zdorov'e*. 2017;6:12–17. (In Russ.)]. <https://e-library/ID: 28371975>
 13. Мороз В.В., Белобородова Н.В., Бедова А.Ю., Ревельский А.И., Гецина М.Л., Осипов А.А. Разработка и адаптация к условиям клинической лаборатории методик газохроматографического определения фенолкарбоновых кислот в сыворотке крови. *Журнал аналитической химии*. 2015;70(4):418–425. [Moroz V.V., Beloborodova N.V., Bedova A.Yu., Revel'skij A.I., Gecina M.L., Osipov A.A. Razrabotka i adaptaciya k usloviyam klinicheskoy laboratorii metodik gazohromatograficheskogo opredeleniya fenilkarbonovyh kislot v syvorotke krovi. *Zhurnal analiticheskoy khimii*. 2015;70(4):418–425. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.7868/5004445021504012X>
 14. 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. [Moroz V.V., Beloborodova N.V., Osipov A.A., Vlasenko A.V., Bedova A.Yu., Pautova A.K. Fenilkarbonovyh kisloty v ocenke tyazhesti sostoyaniya i effektivnosti intensivnogo lecheniya bol'nyh v reanimatologii. *Obshchaya reanimatologiya*. 2016;12(4):37–48. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2016-4-37-48>
 15. Mima K., Nishihara R., Qian Z.R., Cao Y., Sukawa Y., Nowak J.A. et al. Fusobacterium nucleatum in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis. *Gut*. 2016;65(12):1973–80. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310101
 16. Ploton M.C., Caseris M., Bendavid M., Jost C., Picard Y., Gaschignard J., Pierron C., Canivez S., Le Dalour R., Carol A., Bidet P., Bonacorst S. Likely false-positive pneumococcal antigen test BinaxNOW due to parvimonas micra: a four-case series. *Chest*. 2018;153(4):71–73. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.12.026>
 17. Черневская Е.А., Меглей А.Ю., Буюкова И.В., Ковалева Н.Ю., Горшков К.М., Захарченко В.Е., Белобородова Н.В. Таксономический дисбиоз микробиоты и сывороточные биомаркеры как отражение тяжести поражения центральной нервной системы. *Вестник Российской государственной медицинской университета, издательство РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)*. 2020;5:58–65. [Chernevskaya E.A., Meglej A.Yu., Buyakova I.V., Kovaleva N.Yu., Gorshkov K.M., Zaharchenko V.E., Beloborodova N.V. Taksonomicheskij disbioz mikrobioty i syvorotochnye biomarkery kak otrazhenie tyazhesti porazheniya central'noj nervnoj sistemy. *Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta, izdatel'stvo RN-IMU im. N.I. Pirogova (Moskva)*. 2020;5:58–65. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2020.053>
 18. Chernevskaya E., Klimenko N., Pautova A., Buyakova I., Tyakht A., Beloborodova N. Host-Microbiome Interactions Mediated by Phenolic Metabolites in Chronically Critically Ill Patients. *Metabolites*. 2021;11(2):122. <https://doi.org/10.3390/metabo11020122>
 19. Шендеров Б.А., Юдин С.М., Загайнова А.В., Шевырева М.П. Роль комменсальной кишечной микробиоты в этиопатогенезе хронических воспалительных заболеваний: Akkermansia muciphila. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;11(159):4–13. [Shenderov B.A., Yudin S.M., Zagajnova A.V., Shevyreva M.P. Rol' kommensal'noj kishechnoj mikrobioty v etiopatogeneze hronicheskikh vospalitel'nyh zabolevaniy: Akkermansia muciphila. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2018;11(159):4–13. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-159-11-4-13>
 20. Белобородова Н.В., Черневская Е.А. Перспективы микробиота-ориентированной терапии в нейрореабилитологии. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2020;1(2):79–85. [Beloborodova N.V., Chernevskaya E.A. Perspektivy mikrobiota-orientirovannoj terapii v nejroreabilitologii. *Fizicheskaya i reabilitacionnaya medicina, medicinskaya reabilitaciya*. 2020;1(2):79–85. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.36425/rehab19432>
 21. Черневская Е.А., Зозуля С.А., Белобородова Н.В., Ключник Т.П., Буюкова И.В. Связь ароматических микробных метаболитов, воспалительных и аутоиммунных биомаркеров с клинической динамикой при тяжелых заболеваниях центральной нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(7):78–85. [Chernevskaya E.A., Zozulya S.A., Beloborodova N.V., Klyushnik T.P., Buyakova I.V. Svyaz' aromatcheskikh mikrobnovyh metabolitov, vospalitel'nyh i autoimmunnyh biomarkerov s klinicheskoy dinamikoj pri tyazhelyh zabolevaniyakh central'noj nervnoj sistemy. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(7):78–85. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012007178>



БелкиАнтитела  **РФ**

Официальный дистрибьютор в России

+7 (495) 798-02-48, сайт: БелкиАнтитела.РФ

Получите
достоверный результат эксперимента
и сэкономьте Ваши деньги



CellPress



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

nature
International journal of science

nature
biotechnology

JOURNAL OF
CLINICAL
ONCOLOGY



Более 20000 научных
публикаций

Реагенты: рекомбинантные белки,
антитела и наборы для ИФА
Методики: вестерн-блоттинг, ИГХ, ИФ,
проточная цитометрия, ИФА и др.



Более 100 публикаций
в журналах "Nature"

Цели исследований: IL6, MCP1, DKK2,
EP300, FNDC5 и др.
Организмы: человек, мышь, крыса,
свинья, обезьяна и др.



Импакт-фактор >70

Журнал: New England Journal of Medicine
Цели исследований: FBLN3
Организмы: человек, мышь, крыса

