

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ТАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗУЧЕНИЯ КОРотКОЦЕПОЧЕЧНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В РАЗНЫХ БИОСУБСТРАТАХ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, РАКОМ ЛЕГКОГО И ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, РАЗВИВШЕЙСЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Ардатская М.Д.¹, Пономарева Е.В.², Шевцов В.В.³, Евдокимова С.А.², Одинцов С.В.^{2,4}

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ

² ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ

³ ГБУ Московская городская онкологическая больница № 62

⁴ ГМУ Управления делами Президента РФ

DIAGNOSTIC AND TACTICAL IMPORTANCE OF STUDYING SHORT CHAIN FATTY ACIDS IN DIFFERENT BIOLOGICAL SUBSTRATES TOOK PLACE IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE, LUNG CANCER AND COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA DEVELOPED AFTER ANTICANCER THERAPY

Ardatskaya M. D.¹, Ponomareva E. V.², Shevtsov V. V.³, Evdokimova S. A.², Odintsov S. V.^{2,4}

¹ GBU DPO "Central State Medical Academy," the Russian President Administration

² FGBU "CCH Polyclinic" the Russian President Administration

³ GBU Moscow City Oncology Hospital № 62

⁴ GMU RF President Administration

Ардатская М.Д. — д.м.н., профессор кафедры терапии и гастроэнтерологии

Пономарёва Е.В. — Врач, отделение пульмонологии

Шевцов В.В. — Врач

Евдокимова С.А. — к.м.н., заведующий отделением пульмонологии

Одинцов С.В. — д.м.н., проф., заместитель главного онколога ГМУ Управления делами Президента РФ, заведующий онкологическим отделением.

Ардатская

Мария Дмитриевна

Ardatskaya Mariya D.

ma@uni-med.ru

Резюме

Цель: Изучить состояние микробиоценоза нижних дыхательных путей и кишечника у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), раком легкого (РЛ), РЛ с внебольничной пневмонией (ВП) и определить их значение в этиологической диагностике инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП), в том числе развившихся при проведении противоопухолевой химиотерапии (ПХТ), обсудить возможность оптимизации лечебной тактики.

Материалы и методы: Для решения поставленной задачи было проведено обследование 147 пациентов и 30 практически здоровых лиц, разделенных на 4 группы, согласно нозологии. Количество пациентов в группе ХОБЛ было 38 человек, м/ж — 35/3, медиана возраста 63(57;69) лет, в группе РЛ — 60 человек, м/ж — 56/4, медиана возраста 65(58;71) год; в группе РЛ с ВП — 21 человек, м/ж — 17/4, медиана возраста 73(69;75) лет, в группе РЛ с ВП, развившейся в период до 30 дней после окончания курса ПХТ (РЛ с ВП/ПХТ) — 28 человек, м/ж — 22/6, медиана возраста 70(67;73) года, группа нормы — 30 практически здоровых лиц, м/ж — 26/4, медиана возраста 48(40;69) лет. Проведено изучение спектра короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) мокроты (бронхоальвеолярный лаваж в группе нормы) и кала исследуемых групп методом газожидкостного хроматографического анализа (ГЖХ-анализа).

Результаты исследования. В группе нормы суммарное абсолютное содержание КЖК (Σ) в мокроте составило 0,032 мг/г, относительное содержание уксусной кислоты (pC2) 0,906 ед., пропионовой кислоты (pC3) 0,085 ед., масляной кислоты (pC4) 0,009 ед., анаэробный индекс (АИ) — 0,104 ед. По результатам анализа суммарное абсолютное содержание КЖК в мокроте может быть выражено следующим образом: Σ КЖК (C2–C4) норма (0,032) < Σ КЖК (C2–C4) ХОБЛ (0,201) < Σ КЖК (C2–C4) РЛ (0,463) < Σ КЖК (C2–C4) РЛ с ВП (0,510) < Σ КЖК (C2–C4) РЛ с ВП/ПХТ (0,612) (мг/г), различия статистически значимы по сравнению с нормой. Результаты исследования относительного содержания C2–C4 демонстрируют статистически значимое повышение относительного содержания пропионовой и масляной кислот: pC3 (0,085), pC4 (0,009) норма < pC3 (0,127), pC4 (0,027) ХОБЛ <, pC3 (0,174), pC4 (0,031) РЛ < pC3 (0,198), pC4 (0,037) РЛ с ВП < pC3 (0,232), pC4 (0,049) РЛ с ВП/ПХТ (ед.) при снижении содержания уксусной кислоты: pC2 (0,906) норма > pC2 (0,846) ХОБЛ > pC2 (0,792) РЛ > pC2 (0,765) РЛ с ВП > pC2 (0,719) РЛ с ВП/ПХТ (ед.) у больных всех исследуемых групп по сравнению с нормой и между группами. Причем более выраженные изменения содержания КЖК как в мокроте констатируются при РЛ с ВП при проведении ПХТ. Значения АИ в исследуемых группах смещены в область более отрицательных значений: АИ (– 0,104) норма > АИ (– 0,190) ХОБЛ > АИ (– 0,257) РЛ > АИ (– 0,307) РЛ с ВП > АИ (– 0,391) РЛ с ВП/ПХТ (ед.) по сравнению с группой нормы и между группами. Результаты исследования КЖК в кале в группе нормы: Σ КЖК 10,51 мг/г, pC2 0,634 ед., pC3 0,189 ед., pC4 0,176 ед., АИ – 0,576 ед. Суммарное абсолютное содержание КЖК в кале может быть выражено следующим образом: Σ КЖК (C2–C4) РЛ (4,11) < Σ КЖК (C2–C4) ХОБЛ (4,81) < Σ КЖК (C2–C4) норма (10,51) (мг/г), различия статистически значимы по сравнению с нормой; в зависимости от ПХТ, предшествующего развитию ВП: Σ КЖК (C2–C4) норма (10,51) > Σ КЖК (C2–C4) РЛ с ВП/ПХТ

(5,54) > Σ КЖК (C2-C4) РЛ ВП (4,96) > Σ КЖК (C2-C4) РЛ (4,11) (мг/г). Результаты исследования относительного содержания C2-C4 также демонстрируют статистически значимое повышение относительного содержания пропионовой и масляной кислот: pC3 (0,189), pC4 (0,176) норма < pC3 (0,219), pC4 (0,191) ХОБЛ < pC3 (0,239), pC4 (0,201) РЛ < pC3 (0,250), pC4 (0,221) РЛ с ВП < pC3 (0,264), pC4 (0,233) РЛ с ВП/ПХТ (ед.) при снижении содержания уксусной кислоты: pC2 (0,634) норма > pC2 (0,590) ХОБЛ > pC2 (0,560) РЛ > pC2 (0,529) РЛ с ВП > pC2 (0,503) РЛ с ВП/ПХТ (ед.) у больных всех исследуемых групп по сравнению с нормой. Причем более выраженные изменения содержания КЖК как в кале констатируются при РЛ с ВП при проведении ПХТ. Значения АИ биоценоза кишечника всех групп смещены в область более отрицательных значений по сравнению с нормой: АИ (– 0,576) норма > АИ (– 0,695) ХОБЛ > АИ (– 0,786) РЛ > АИ (– 0,890) РЛ с ВП > АИ (– 0,988) РЛ с ВП/ПХТ (ед.), при этом наиболее значимые изменения наблюдаются в группе РЛ с ВП при проведении ПХТ.

Заключение. Повышение абсолютной концентрации КЖК у больных ХОБЛ, РЛ, РЛ с ВП, РЛ с ВП/ПХТ по сравнению с нормой свидетельствует о повышении численности и активизации анаэробной микрофлоры, при этом наиболее значимые изменения наблюдаются у больных РЛ с ВП, развившейся в период до 30 дней после окончания курса ПХТ. Однонаправленные изменения параметров КЖК в мокроте и кале демонстрируют зависимость биоценозов макроорганизма. Полученные сведения могут применяться в этиологической диагностике ИНДП, а также разработке лечебно-профилактического мероприятий инфекционных осложнений течения и лечения данной категории больных.

Ключевые слова: ХОБЛ, рак легких, внебольничная пневмония, короткоцепочечные жирные кислоты.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 135 (11): 17–25

Summary

The main aim of the study is to examine microbiocenosis of lower respiratory tract and intestine in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), lung cancer (LC), lung cancer with community-acquired pneumonia (CAP) and to determine their role in the etiological diagnosis of lower respiratory tract infections (LRTI), including those that develop during cancer chemotherapy (CC), to discuss the possibility of optimizing the treatment tactics.

Materials and Methods: To solve this task were examined 147 patients and 30 healthy individuals were divided into 4 groups, according to nosology. The number of patients in the COPD group was 38 people, m / f — 35/3, median age 63 (57; 69) years, in the LC group — 60 people, m / f — 56/4, with a median age of 65 (58; 71) year; LC group with CAP — 21 persons m / f — 17/4, with a median age of 73 (69; 75) years, in the LC group with CAP developed in the period up to 30 days after the end of chemotherapy (LC with CAP / CC) — 28 persons m / f — 22/6, with a median age of 70 (67; 73) years, the norm group — 30 healthy persons m / f — 26/4, median age 48 (40, 69) years. The spectrum of short-chain fatty acids (SCFA) sputum (in bronchoalveolar lavage standards group) and test groups of feces were studied by gas-liquid chromatographic analysis (GLC analysis).

Results of the study. In the norm group: total absolute content of SCFA (Σ) in sputum was 0.032 mg / g, the relative content of acetic acid (pC2) 0.906 u, propionic acid (pC3) 0.085 u, butyric acid (pC4) 0.009 u, anaerobic index (AI) –0.104 units. According to the analysis the total absolute content of SCFA in the sputum may be expressed as follows: Σ SCFA (C2-C4) norm (0,032) < Σ SCFA (C2-C4) COPD (0,201) < Σ SCFA (C2-C4) RL (0,463) < Σ SCFA (C2-C4) LC with CAP (0,510) < RCMP Σ (C2-C4) LC with CAP / CC (0,612) (mg / g), the differences are statistically significant when compared with the norm. The findings of the relative content of C2-C4 show a statistically significant increase of the relative content of propionic and butyric acids: pC3 (0,085) pC4 (0,009) norm < pC3 (0,127), pC4 (0,027) COPD < pC3 (0,174), pC4 (0,031) LC < pC3 (0,198), pC4 (0,037) LC with CAP < pC3 (0,232) pC4 (0,049) LC with CAP / CC (units). While reducing the content of acetic acid: pC2 (0,906) norm > pC2 (0,846) COPD > pC2 (0,792) LC > pC2 (0,765) LC with CAP > pC2 (0,719) LC with CAP / CC (u) in patients of all study groups compared to the norm, and between groups. And the more pronounced changes in the content of SCFA in the sputum are ascertained in lung cancer with CAP during chemotherapy.

The values of AI in the studied groups are displaced to more negative values: AI (– 0.104) rate > AI (– 0.190) COPD > AI (– 0.257) RL > AI (– 0.307) LC with CAP > AI (– 0.391) LC with CAP / CC (sing.) compared with the norm and between groups. The findings of SCFA in feces in the group norm: Σ SCFA 10.51 mg / g, 0.634 units pC2, pC3 0,189 units, 0,176 units pC4, —0.576 AI units. The total absolute content of SCFA in feces can be expressed as follows: Σ SCFA (C2-C4) LC (4,11) < Σ SCFA (C2-C4) COPD (4,81) < Σ SCFA (C2-C4) norm (10,51) (mg / g), the differences were statistically significant when compared with the norm; depending on the chemotherapy, preceding the development of the CAP: Σ SCFA (C2-C4) norm (10,51) > Σ SCFA (C2-C4) LC with CAP / chemotherapy (5,54) > Σ SCFA (C2-C4) LC CAP (4,96) > Σ SCFA (C2-C4) LC (4,11) (mg / g). Results of the study of the relative content of C4-C2 also demonstrate a statistically significant increase of the relative content of propionic and butyric acids: pC3 (0,189), pC4 (0,176) norm < pC3 (0,219), pC4 (0,191) COPD < pC3 (0,239), pC4 (0,201) LC < pC3 (0,250) pC4 (0,221) LC with CAP < pC3 (0,264), pC4 (0,233) LC with CAP / chemotherapy (u), while reducing the content of acetic acid: pC2 (0,634) norm > pC2 (0,590) COPD > pC2 (0,560) LC > pC2 (0,529) LC with CAP > pC2 (0,503) LC with CAP / chemotherapy (u) in patients of all study groups in comparison with the norm. And the more pronounced changes in the content of SCFA in feces are ascertained at LC with CAP during chemotherapy. The values of AI intestinal ecological community of all groups are displaced to more negative values when compared with the norm: AI (– 0.576) norm > AI (– 0.695) COPD > AI (– 0.786) LC > AI (– 0.890) LC with CAP > AI (– 0.988) LC with CAP / chemotherapy (u), with the most significant changes were observed in the group of LC with CAP during chemotherapy.

Conclusion. Increased absolute SCFA concentration in patients with COPD, lung cancer, lung cancer with CAP, LC with CAP / CC in comparison with the norm indicates increased number and activity of anaerobic flora, the most significant changes observed in patients with lung cancer with CAP, developed in the period up to 30 days after the end of chemotherapy. The unidirectional changes in SCFA parameters in the sputum and stool demonstrate the dependence of microorganism biocenosis. The resulting information can be used in the etiological diagnosis of LRTI, as well as the development of therapeutic and preventive measures of the flow of infectious complications and treatment of these patients.

Keywords: COPD, lung cancer, community-acquired pneumonia, short chain fatty acids.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 135 (11): 17–25

Актуальность темы

Одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности онкологических больных занимает рак легкого (РЛ). Ежегодно в мире регистрируется более 1 млн новых случаев РЛ и около 900 тыс. летальных исходов от этого заболевания. Около 60 тыс. человек в год в России погибает от РЛ, что составляет почти 20% от всех онкологических летальных исходов [1,2,3,4].

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) часто ассоциирована с РЛ [5]. По данным Минздрава России в стране зарегистрировано около 1 млн больных ХОБЛ, что составляет 1698 на 100000 населения. Истинная распространенность ХОБЛ среди взрослого населения России по экспертной оценке академика РАМН А.Г. Чучалина превышает 11 млн человек [6]. Таким образом, хронические воспалительные бронхолегочные процессы предрасполагают к развитию РЛ.

В России 70% больных на момент постановки диагноза РЛ имеют III–IV стадии заболевания, которые ассоциируются с крайне неблагоприятным прогнозом [7]. Медиана продолжительности жизни больных с метастатическим процессом при проведении симптоматической терапии составляет всего 4 месяца. Современная противоопухолевая химиотерапия (ПХТ) РЛ позволяет добиваться стабилизации процесса и частичной регрессии вторичных изменений, при этом медиана продолжительности жизни увеличивается до 8–10 месяцев [8]. Однако в условиях проведения ПХТ повышается риск развития инфекционных осложнений. Пусковым моментом в развитии инфекционных осложнений у онкологических больных является усугубление иммунодефицитного состояния макроорганизма, что влечет за собой изменение микробиоценозов различных биотопов.

Известно, что микрорейсх дыхательных путей здорового человека более чем в 50% случаев представлен *Streptococcus viridans*, *Moraxella catarrhalis*, *Corynebacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, фузобактерии, *Candida albicans*, *Haemophilus influenzae*, примерно у 10% удается высеять *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, очень редко (менее 1%) — *Klebsiella pneumoniae*, а у недавно подвергавшихся антибактериальной терапии могут быть выявлены *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli* [9]. В случае развития заболевания резко нарушается биоценоз населяющих данный биотоп микроорганизмов. Установлена значительная корреляция между ХОБЛ и наличием *Haemophilus influenza* [10]. Приводятся исследования о наличии и анаэробных популяций микроорганизмов [11]. Изучение профиля потенциально патогенных бактерий колонизирующих нижние дыхательные пути (НДП) у пациентов РЛ показало, что у 30% пациентов НДП колонизированы различными видами микроорганизмов. Среди микроорганизмов доминировали грамположительные кокки, такие как *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* [5].

Определенный интерес представляют работы, в которых приведены результаты наблюдений за состоянием кишечной микрофлоры у больных с патологией респираторного тракта. Так, было установлено, что у 100% больных ХОБЛ был выявлен дисбиоз кишечника, коррелировавший с тяжестью течения

бронхолегочного заболевания. В фазе обострения у больных ХОБЛ у 49% выявлены идентичные штаммы условно-патогенных бактерий в микробиотопах кишечника и бронхолегочного аппарата [12]. Такая зависимость объясняется феноменом транслокации, для проявления которого имеет значение нарушение целостности эпителиальных барьеров вследствие дефектов клеточных и гуморальных иммунных механизмов специфической и неспецифической защиты. Следует отметить, что реализация патологического процесса осуществляется при условиях преобладания инфицирующей дозы оппортунистического патогена над компенсаторными механизмами макроорганизма. Также существенным моментом их развития является приобретение микроорганизмами различных факторов патогенности.

Таким образом, в процессе лечения пациента, страдающего РЛ, чрезвычайно важно знать состояние микрофлоры дыхательной системы и кишечника.

Необходимо отметить, что микробиологический метод, являясь «золотым стандартом» верификации таксономической принадлежности микроорганизмов, обладает рядом издержек. В первую очередь к ним можно отнести длительность получения результатов. Необходимо также помнить о вероятности получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов, объясняющихся невозможностью воссоздания естественных условий обитания микроорганизмов при проведении исследования, трудностью культивирования анаэробных микроорганизмов и т.д.

В последнее время широкое распространение получило исследование короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в различных биологических субстратах. КЖК, являясь продуктами жизнедеятельности аэробных и анаэробных популяций микроорганизмов [13,14], могут быть использованы для диагностики состояния микробиоценоза различных биотопов макроорганизма [15]. Исследование КЖК методом газожидкостного хроматографического анализа (ГЖХ-анализа) обладает высокой чувствительностью и специфичностью в отношении верификации родовой принадлежности микроорганизмов, простотой воспроизведения, возможностью быстрого получения данных [15,16].

Мы полагаем, что изучение данных метаболитов микрофлоры в различных биологических субстратах у больных ХОБЛ, РЛ, РЛ с внебольничными пневмониями поможет выявить возможные нарушения биоценозов, определяющих особенности течения заболевания, в том числе развившихся при проведении ПХТ. Полученная информация откроет возможности улучшения диагностики и тактики ведения данной категории больных.

Цель исследования: изучить состояние микробиоценоза нижних дыхательных путей и кишечника на основании исследования короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) мокроты и кала методом газожидкостного хроматографического анализа у больных ХОБЛ, РЛ, РЛ с ВП и определить их значение в этиологической диагностике пневмоний, в том числе развившихся при проведении противоопухолевой химиотерапии.

Материал и методы исследования

Проведено обследование 147 пациентов, которые были разделены на 4 группы: 1 группа — больные с ХОБЛ, 2 группа — больные РЛ, 3 группа — больные РЛ с ВП, 4 группа — больные РЛ с ВП, развившейся в период 30 дней после окончания курса ПХТ (далее РЛ с ВП/ПХТ).

Количество пациентов в группе ХОБЛ было 38 человек, м/ж — 35/3, медиана возраста 63(57;69) лет, в группе РЛ — 60 человек, м/ж — 56/4, медиана возраста 65(58;71) год; в группе РЛ с ВП — 21 человек, м/ж — 17/4, медиана возраста 73(69;75) лет, в группе РЛ с ВП/ПХТ- 28 человек, м/ж — 22/6, медиана возраста 70(67;73) года.

Группа нормы была сформирована из 30 практически здоровых лиц, м/ж — 26/4, медиана возраста составила 48(40;69)лет, у которых в результате полного клинического обследования не было выявлено патологии.

В таблице 1 представлено распределение стадий РЛ в исследуемых группах.

Разнонаправленное распределение стадий в группе РЛ относительно групп РЛ с ВП, обусловлено первоначальными критериями отбора в группы исследования по принципу проведения радикальной (хирургической) и консервативной (ПХТ) стратегии лечения РЛ.

Диагноз РЛ был верифицирован современными методами обследования, диагноз ХОБЛ и внебольничной пневмонии установлен согласно современным представлениям.

Было проведено микробиологическое исследование мокроты и кала у больных групп ХОБЛ и РЛ. При исследовании мокроты в группе ХОБЛ из общего количества штаммов микроорганизмов грамположительные бактерии составили 73,1%, грамотрицательные бактерии — 7,7%, *Candida albicans* — 19,2%, при РЛ грамположительные бактерии составили 49,5%, грамотрицательные бактерии — 22,7%, *Candida albicans* — 27,8%. В свою очередь микробиологическом исследовании мокроты в группах РЛ с ВП и РЛ с ВП/ПХТ из общего числа штаммов микроорганизмов грамположительные бактерии составили 61,5% и 23,7%,

грамотрицательные бактерии 19,25% и 43,7%, *Candida albicans* 19,25 и 32,5% соответственно.

При микробиологическом исследовании кала у пациентов групп ХОБЛ, РЛ, РЛ с ВП, РЛ с ВП/ПХТ выявлены изменения в составе главной, факультативной и остаточной микрофлоры толстой кишки. Бактериологически фиксировалось снижение количества бифидо- и лактобактерий, преобладала кишечная палочка с измененными свойствами (лактозонегативная, гемолитическая), выявлялись факультативные и условно-патогенные энтерококки, золотистый и эпидермальный стафиллокок, В-гемолитический стрептококк, синегнойная палочка, отмечалось повышение количества клостридиальной флоры и грибов рода кандида. Согласно степени выраженности дисбактериоза больные распределились следующим образом: в группе ХОБЛ — 0 ст. — у 12,3% больных, 1 ст. — у 39%, 2 ст. — 34%, 3 — у 14,7% больных; в группе РЛ 0ст. дисбактериоза констатирована у 1,7% больных, 1ст. — у 25,3%, 2ст. — у 38%, 3ст. — у 35%. В группах РЛ с ВП и РЛ с ВП/ПХТ 0 ст. дисбактериоза кишечника не выявлялась, 1 ст. — у 14,2 и 10,7% больных, 2 ст. — 47,6 и 32,2%, 3 ст. 38,2 и 57,1% соответственно.

Методом ГЖХ-анализа были определены КЖК (уксусная (С2), пропионовая (С3), изомасляная (изо-С4), масляная (С4), изовалериановая (изо-С5), валериановая (С5), изокапроновая (изо-С6) и капроновая (С6) кислоты) в мокроте и кале у больных ХОБЛ, РЛ, РЛ с ВП. У практически здоровых лиц исследования КЖК выполнены в смывах бронхов, полученных при проведении диагностической бронхоскопии у 20 человек, исследования КЖК в кале выполнены у 30 человек.

Статистическая обработка результатов: для сравнения средних показателей относительного содержания отдельных короткоцепочечных жирных кислот (pCn) между изучаемыми группами и подтверждения их статистически значимых различий использовали линейный регрессионный анализ с вычислением доверительных интервалов угла наклона (а) и свободного члена (b) в уравнениях регрессии.

Таблица 1.
Распределение стадий рака легкого у больных РЛ.
Примечание:
* р<0,05 — по сравнению между группой РЛ и группами РЛ с ВП, РЛ с ВП при проведении ПХТ.

Стадия	РЛ n (%)	РЛ с ВП n (%)	РЛ с ВП/ПХТ n (%)
I стадия	28(46,7%)*	1(5%)	0(0%)
II стадия	13(21,6%)*	1(5%)	1(3,5%)
III стадия	19(31,7%)*	6(28%)	6(21,5%)
IVстадия	0(0%)*	13(62%)	21(75%)
Итого:	60(100%)	21(100%)	28(100%)

Результаты исследования

Результаты изучения абсолютной концентрации КЖК, относительного содержания С2-С4 (уксусной, пропионовой, масляной) кислот (т.е. долевого участия кислоты в общем пуле кислот с длиной цепи атомов углерода C2-C4: $pCn=Cn\backslash C2+C3+C4$) и значений анаэробного индекса (АИ) [8],

отражающего окислительно-восстановительный потенциал внутриполостной среды, в мокроте у больных ХОБЛ, РЛ и у практически здоровых лиц представлены в таблице 2.

В группе нормы суммарное абсолютное содержание КЖК (Σ) в мокроте составило 0,032 мг/г,

Группа	Σ	pC2	pC3	pC4	АИ	iC5/C5	SiCn
Норма N20	0,032±0,012	0,906±0,011	0,085±0,007	0,009±0,003	-0,104±0,009	1,35±0,21	0,031±0,008
ХОБЛ N38	0,201±0,045**,*	0,846±0,0014**,*	0,127±0,009**,*	0,027±0,005*	-0,190±0,012**,*	1,76±0,37	0,059±0,010
РЛ N60	0,463±0,119**,*	0,792±0,013**,*	0,174±0,011**,*	0,031±0,006*	-0,257±0,020**,*	5,01±2,13**,*	0,082±0,019**,*

относительное содержание уксусной кислоты (pC2) 0,906 ед., пропионовой кислоты (pC3) 0,085 ед., масляной кислоты (pC4) 0,009 ед., анаэробный индекс (АИ) -0,104 ед., суммарное относительное содержания изокилот (SiCn) 0,031 ед., отношение изокилот к кислотам с неразветвленной цепью (iC5/C5) 1,35. Как видно из таблицы 2 у больных ХОБЛ и РЛ отмечается повышение абсолютной концентрации КЖК по сравнению с группой нормы и между группами ХОБЛ, РЛ (p<0,05): Σ КЖК (C2-C6) норма (0,032) < Σ КЖК (C2-C6) ХОБЛ (0,201) < Σ КЖК (C2-C6) РЛ (0,463) (мг/г).

Результаты относительного содержания C2-C4 демонстрируют статистически значимое повышение относительного содержания пропионовой и масляной кислот (pC3 ХОБЛ = 0,127, pC4 ХОБЛ = 0,027, pC3 РЛ = 0,174, pC4 РЛ = 0,031) (ед.) при снижении содержания уксусной кислоты pC2 ХОБЛ = 0,846, pC2 РЛ = 0,792) (ед.) у больных ХОБЛ и РЛ по сравнению с нормой, а также между группами по содержанию уксусной и пропионовой кислот (p<0,05). Причем более выраженные изменения констатируются при РЛ.

Значения АИ в группе ХОБЛ и РЛ смещены в область более отрицательных значений: АИ норма = -0,104 > АИ ХОБЛ = -0,190 > АИ РЛ = -0,257 (ед.) по сравнению с группой нормы и между группами (p<0,05). При этом значения АИ при РЛ отклоняются в более отрицательную область по сравнению с группой ХОБЛ: ΔАИ ХОБЛ — АИ РЛ = -0,067ед.

Были изучены суммарное относительное содержание изокилот (SiCn) и отношение содержания изовалериановой кислоты к валериановой кислоте (iC5/C5) (таблица 2). У больных ХОБЛ отмечается тенденция к повышению данных показателей по сравнению с нормой. Статистически значимое повышение данных показателей отмечено в группе РЛ, где SiCn ср. РЛ = 0,082ед., iC5/C5 ср. РЛ = 5,01ед. при сравнении с нормой и между группами (p<0,05).

Мы изучили параметры КЖК в мокроте у больных РЛ с ВП и РЛ с ВП, развившейся в период 30 дней от окончания ПХТ (РЛ с ВП/ПХТ) (таблица 3). Как видно из таблицы, суммарное абсолютное

содержание КЖК мокроты может быть выражено следующим образом: Σ КЖК (C2-C4) норма (0,032) < Σ КЖК (C2-C4) РЛ (0,463) < Σ КЖК (C2-C4) РЛ с ВП (0,510) < Σ КЖК (C2-C4) РЛ с ВП/ПХТ (0,612) (мг/г) по сравнению с нормой и между группами ХОБЛ, РЛ и РЛ с ВП/ПХТ (p<0,05).

В профиле C2-C4 кислот в мокроте у больных РЛ с ВП в зависимости от факта ПХТ отмечается различной выраженности снижение относительного содержания уксусной кислоты: pC2 норма (0,906) > pC2 РЛ (0,792) > pC2 РЛ с ВП (0,765) > pC2 РЛ с ВП/ПХТ (0,719) (ед.) (p<0,05 по сравнению с нормой и между всеми группами), при нарастании уровней пропионовой и масляной кислот: pC3 (0,085), pC4 (0,009) норма < pC3 (0,174), pC4 (0,031) РЛ < pC3 (0,198), pC4 (0,037) РЛ с ВП < pC3 (0,232), pC4 (0,049) РЛ с ВП/ПХТ (ед.) (p<0,05 по сравнению с нормой, по уровню пропионовой кислоты также между группами, по уровню масляной кислоты между группой РЛ и РЛ с ВП/ПХТ), что сказывается на отклонении значений АИ в область более отрицательных значений: АИ РЛ с ВП/ХТ (-0,391) < АИ РЛ с ВП (-0,307) < АИ РЛ (-0,257) < АИ норма (-0,104) (p<0,05 по сравнению с нормой и между всеми группами).

Показатели суммарного относительного содержания изокилот и отношения iC5/C5 повышены в группах РЛ с ВП: SiCn (0,031), iC5/C5 (1,35) норма < SiCn (0,082), iC5/C5 (5,01) РЛ < SiCn (0,083), iC5/C5 (6,09) РЛ с ВП < SiCn (0,085), iC5/C5 (7,21) РЛ с ВП/ПХТ (p<0,05 по сравнению с нормой).

Результаты исследования КЖК в кале в группе нормы: Σ КЖК 10,51 мг/г, pC2 0,634 ед., pC3 0,189 ед., pC4 0,176 ед., АИ -0,576 ед., SiCn 0,059 ед., iC5/C5 2,1.

Нами были изучены параметры КЖК в кале в зависимости от характера заболевания (ХОБЛ и РЛ) и факта наличия ПХТ при развитии ВП у больных РЛ (таблицы 4, 5).

Как видно из таблицы 4,5 у больных исследуемых отмечается тенденция к понижению абсолютной концентрации КЖК по сравнению с нормой. Суммарное абсолютное содержание КЖК в кале в зависимости от изучаемых связей может быть выражено следующим образом:

Группа	Σ	pC2	pC3	pC4	АИ	iC5/C5	SiCn
Норма N20	0,032±0,012	0,906±0,011	0,085±0,007	0,009±0,003	-0,104±0,009	1,35±0,21	0,031±0,008
РЛ N60	0,463±0,119*	0,792±0,013**,*	0,174±0,011**,*	0,031±0,006*	-0,257±0,020**,*	5,1±2,13*	0,082±0,019*
РЛ с ВП N21	0,510±0,066*	0,765±0,019**,*	0,198±0,010**,*	0,037±0,006*	-0,307±0,019**,*	6,09±1,6*	0,083±0,013*
РЛ с ВП/ПХТ N28	0,612±0,089**,*	0,719±0,023**,*	0,232±0,025**,*	0,049±0,011**,*	-0,391±0,024**,*	7,21±2,4*	0,085±0,016*

Таблица 2.

Результаты изучения абсолютного содержания КЖК, профилей C2-C4 кислот, значения АИ, суммарного относительного содержания изокилот и отношение изокилот к кислотам с неразветвленной цепью, а также iC5/C5 в мокроте у исследуемых групп больных (ХОБЛ, рак легкого (РЛ) и норма).

Примечание:

М±м, где * — p<0,05 при сравнении с группой нормы, ** — p<0,05 при сравнении между группами. N- количество пациентов.

Таблица 3.

Результаты изучения абсолютного содержания КЖК, профилей C2-C4 кислот, значения АИ, суммарного относительного содержания изокилот и отношение изокилот к кислотам с неразветвленной цепью, а также iC5/C5 в мокроте у исследуемых групп больных (РЛ, РЛ с ВП, РЛ с ВП/ПХТ).

Примечание:

М±м, где * — p<0,05 при сравнении с группой нормы, ** — p<0,05 при сравнении между группами. N- количество пациентов.

Таблица 4.
Результаты изучения абсолютного содержания КЖК, профилей C2-C4 кислот, значения АИ, суммарного относительного содержания изокилот и отношение изо-кислот к кислотам с нераз-ветвленной цепью, а также iC5/C5 в кале у исследуемых групп больных (ХОБЛ, РЛ и норма).

Примечание:
М±м, где * — p<0,05 при сравнении с группой нормы, ** — p<0,05 при сравнении между группами. N- количество пациентов.

Группа	Σ	pC2	pC3	pC4	АИ	iC5/C5	SiCn
Норма N30	10,51±2,50	0,634±0,009	0,189±0,006	0,176±0,005	-0,576±0,0112	2,1	0,059±0,009
ХОБЛ N38	4,81±1,29*	0,590±0,014*	0,219±0,009*,**	0,191±0,007*	-0,695±0,018*,**	3,3±1,2	0,065±0,011
РЛ N60	4,11±1,39*	0,560±0,019*	0,239±0,013*,**	0,203±0,010*	-0,786±0,021*,**	4,5±2,3*	0,071±0,013*

- в зависимости от характера заболевания: Σ КЖК (C2-C6) норма (10,51) > Σ КЖК (C2-C6) ХОБЛ (4,81 мг/г) > Σ КЖК (C2-C6) РЛ (4,11) (мг/г) по сравнению с группой нормы (p<0,05);
- в зависимости развития ВП от связи с ПХТ у больных РЛ: Σ КЖК (C2-C6) норма (10,51) > Σ КЖК (C2-C6) РЛ с ВП/ПХТ (5,54) > Σ КЖК (C2-C6) РЛ с ВП (4,96) > Σ КЖК (C2-C6) РЛ (4,11) (мг/г) по сравнению с группой нормы (p<0,05).

В профиле C2-C4 кислот в кале у больных групп РЛ и ХОБЛ отмечается различной выраженности повышение относительного содержания пропионовой и масляной кислот (pC3 ХОБЛ = 0,219, pC4 ХОБЛ = 0,191, pC3 РЛ = 0,239, pC4 РЛ = 0,201) (ед.) при снижении содержания уксусной кислоты (pC2 ХОБЛ = 0,590, pC2 РЛ = 0,560) (ед.) по сравнению с нормой, по уровню содержания пропионовой кислоты также по сравнению между группами (p<0,05). Это сказывается на отклонении значений АИ в область более отрицательных значений: АИ норма = -0,576 < АИ ХОБЛ = -0,695 < АИ РЛ = -0,786 (ед.) по сравнению с нормой и между группами (p<0,05).

Показатели суммарного относительного содержания изокилот (SiCn) и отношения содержания изовалериановой кислоты к валериановой кислоте (iC5/C5) повышены в группе ХОБЛ и РЛ по отношению к нормальным значениям: SiCn РЛ (0,071) >

SiCn ХОБЛ (0,065) > SiCn норма (0,059), iC5/C5 РЛ (4,5) > iC5/C5 ХОБЛ (3,3) > iC5/C5 норма (2,1) (ед.). При этом статистически значимые изменения выявлены в группе РЛ по сравнению с нормой (p<0,05). В профиле C2-C4 кислот в кале у больных РЛ с ВП в зависимости от факта ПХТ отмечается различной выраженности снижение относительного содержания уксусной кислоты: pC2 норма (0,634) > pC2 РЛ (0,560) > pC2 РЛ с ВП (0,529) > pC2 РЛ с ВП/ПХТ (0,503) (ед.) (p<0,05 по сравнению с нормой), при нарастании уровней пропионовой и масляной кислот: pC3 (0,189), pC4 (0,176) норма < pC3 (0,239), pC4 (0,201) с РЛ < pC3 (0,250), pC4 (0,221) РЛ с ВП < pC3 (0,264), pC4 (0,233) РЛ с ВП/ПХТ (ед.) (p<0,05 по сравнению с нормой, по уровню пропионовой кислоты по сравнению между группами РЛ и РЛ с ВП/ПХТ), что сказывается на отклонении значений АИ в область более отрицательных значений: АИ РЛ с ВП/ПХТ (-0,988) < АИ РЛ с ВП (-0,890) < АИ РЛ (-0,786) < АИ норма (-0,576) (p<0,05 по сравнению с нормой и между группами). Показатели суммарного относительного содержания изокилот и отношения iC5/C5 статистически значимо повышены во всех группах: SiCn (0,059), iC5/C5 (2,1) норма < SiCn (0,071), iC5/C5 (4,5) РЛ < SiCn (0,084), iC5/C5 (5,9) РЛ с ВП < SiCn (0,098), iC5/C5 (7,1) с ВП/ПХТ (p<0,05 по сравнению с нормой, по показателю iC5/C5 между группами РЛ с ВП/ПХТ и РЛ).

Таблица 5.
Результаты изучения абсолютного содержания КЖК, профилей C2-C4 кислот, значения АИ, суммарного относительного содержания изокилот и отношение изо-кислот к кислотам с нераз-ветвленной цепью, а также iC5/C5 в кале у исследуемых группы больных (РЛ, РЛ с ВП, РЛ с ВП/ПХТ).

Примечание:
М±м, где * — p<0,05 при сравнении с группой нормы, ** — p<0,05 при сравнении между группами. N- количество пациентов.

Группа	Σ	pC2	pC3	pC4	АИ	iC5/C5	SiCn
Норма N30	10,51±2,50	0,634±0,009	0,189±0,006	0,176±0,005	-0,576±0,012	2,1	0,059±0,009
РЛ N60	4,11±1,39*	0,560±0,019*	0,239±0,013*	0,201±0,010*	-0,786±0,021*,**	4,5±2,3*	0,071±0,013*
РЛ с ВП N21	4,96±1,18*	0,529±0,015*	0,250±0,009*	0,221±0,009*	-0,890±0,025*,**	5,9±1,4*	0,084±0,010*
РЛ с ВП/ПХТ N28	5,54±1,46*	0,503±0,014*	0,264±0,013*,**	0,233±0,011*	-0,988±0,031*,**	7,1±1,5*,**	0,098±0,013*

Обсуждение полученных результатов

Изменения содержания и спектра КЖК у больных исследуемых групп ХОБЛ и РЛ в различных биологических субстратах можно обсудить со следующими позициями.

Как известно, короткоцепочечные жирные кислоты, являясь метаболитами сахаролитической и протеолитической индигенной аэробной и анаэробной микрофлоры [13,17,18], могут служить отражением состояния микробиоценоза различных биотопов макроорганизма, а также использоваться для оценки возможной транслокации микрофлоры в нерезидентные ниши [14,15,17].

Установленное повышение абсолютной концентрации КЖК в мокроте у больных ХОБЛ и РЛ свидетельствуют об увеличении численности и активности микроорганизмов в трахеобронхиальном дереве. Анализ качественного содержания КЖК, свидетельствующий о повышении пропионовой и масляной кислот, указывает на активизацию анаэробных микроорганизмов, в частности родов бактероидов, клостридий и фузобактерий, продуцирующих данные кислоты. К этому же выводу приводит анализ значений АИ, свидетельствующий о смещении окислительно-восстановительного

потенциала внутриполостной среды в область резко отрицательных значений, при котором жизнедеятельность облигатных анаэробов угнетается (за счет блокирования терминальных ферридоксинсодержащих ферментов) и происходит активизация факультативных анаэробов. Причем более значительные изменения отмечаются при РЛ и отмечаются практически у всех больных с данной патологией.

Разнообразные изменения микробиоценоза нижних дыхательных путей при ХОБЛ были отмечены в работах зарубежных авторов, свидетельствующих о разнообразии видов а- и анаэробных бактерий, которые включали *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Firmicutes*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Moraxella*, *Haemophilus*, *Acinetobacter*, *Fusobacterium*, *Neisseria* [11,19], что согласуется с результатами исследования, в т.ч. микробиологического, мокроты у наших пациентов.

Нами проведен анализ суммарного относительного содержания изокилот и отношения изовалериановой кислоты к валериановой у больных ХОБЛ и РЛ, и выявлено статистически значимое повышение показателей во втором случае.

Известно, что аэробные микроорганизмы — кишечные палочки, стрептококки, некоторые бациллы, другие условно-патогенные микроорганизмы рассматриваются как сильнейшие протеолитики. Некоторые виды анаэробов (*Bacteroides spp.*), также предпочитают белок в качестве источника азота, но обладают более низкой способностью к протеолизу. Таким образом, с одной стороны, это связано с повышением активности условно-патогенной флоры, в первую очередь, аэробной, сохраняющей свою жизнеспособность при низких значениях окислительно-восстановительного потенциала среды, что согласуется с результатами микробиологического исследования мокроты у наших пациентов. С другой стороны, данный факт (повышения указанных параметров изоСн и изоС5/С5) может быть объяснен с позиции деструкции приэпителиального и эпителиального слоя кишечной стенки. Известно, что эпителиальная слизь представляет собой молекулы, в которых к полипептидному остову прикреплены боковые поли- и олигосахаридные звенья, что является метаболическим субстратом для протеолитической микрофлоры. Увеличение кровоточивости при наличии опухоли приводит к повышению активности аэробных и анаэробных микроорганизмов, способных к гемолизу (гемолитические штаммы аэробов — *E.coli* и анаэробов — некоторые штаммы клостридий, бактероидов и др.) [13]. Это также согласуется с результатами микробиологического исследования мокроты у наших пациентов.

Рассмотрение изменений содержания и спектра КЖК в мокроте у пациентов РЛ только с позиции оценки изменений микробиоценоза данного биотопа будет не полным без обсуждения биохимической сущности изучаемых метаболитов.

Как известно, КЖК задействованы в местных и системных метаболических и синтетических процессах макроорганизма: участвуют в регуляции ионного обмена, микроциркуляции, секреции слизи, влияют на адгезию и размножение патогенной

и условно-патогенной флоры, активируют местный иммунитет, восполняют энергетические потребности эпителия (все КЖК), влияют на пролиферацию и дифференцировку эпителиоцитов (в частности пропионовая и масляная кислоты) и др.

Таким образом, изменение количественного и качественного содержания КЖК в данном биотопе указывает на резкое изменение метаболических, иммунологических и физических процессов, происходящих в нижних дыхательных путях.

Изменение абсолютных концентраций КЖК при наличии опухолевого процесса, возможно, связано с особенностями метаболизма опухолей. Для опухолевых клеток типичен аэробный гликолиз — гликолитическое расщепление глюкозы до лактата в присутствии кислорода. Дефицит АТФ, связанный с нарушением образования конденсата пируват-ацетил-коА, компенсируется ускорением распада глюкозы. Гликолиз в опухолевых клетках служит основным источником энергии, и, т.о., все вышеуказанное сказывается на изменениях абсолютного содержания КЖК [21].

Изменение качественного содержания пропионовой и масляной кислот в мокроте при РЛ можно объяснить следующим образом.

Как известно, к факторам регулирующим пролиферацию, относятся циклические нуклеотиды, причем цАМФ подавляет пролиферацию и способствует дифференцировке клеток, а цГМФ стимулирует пролиферацию [22]. Учитывая факт сопряженности содержания пропионовой кислоты и цАМФ [15,18], повышение ее долевого участия может объясняться изменением пролиферации и дифференцировки эпителиальных тканей, в частности эндобронхиального эпителия.

Повышение масляной кислоты в мокроте у больных РЛ, возможно, связано с уменьшением утилизации бутирата эпителиоцитами (подобные изменения наблюдаются при аденокарциноме толстой кишки за счет формирования «метаболического блока окисления» масляной кислоты [15]) в условиях изменения метаболизма в опухолевых клетках. Установлено, что этот процесс инициируется и/или усугубляется в условиях нарушения микробиоценоза того или иного биотопа.

Повышение уровня изокилот при наличии опухолевого процесса, по-видимому, связано, с одной стороны, с разрушением пристеночного слоя в области опухоли и нарушением муцинообразования, а, с другой стороны, с активизацией белкового синтеза, особенно ядерных белков гистоновой и негистоновой природы. В экспериментах установлено, что вокруг опухоли идет процесс воспалительной пролиферации, которая сопровождается ростом уровня альфа-1 — гликопротеинов, участвующих в фибриллогенезе коллагена [21].

Мы изучили параметры КЖК в мокроте пациентов РЛ с ВП в зависимости от факта проведения ПХТ и выявили наиболее значимые изменения у пациентов с ВП, развившейся в период 30 дней после окончания курса ПХТ. Это указывает на увеличение значения анаэробной микрофлоры в качестве этиологии ИНДП, что, вероятно, обусловлено дальнейшим усугублением иммунодефицитного состояния вследствие иммунодепрессии

как в рамках распространенности (стадийности) РЛ, так и побочного действия ПХТ.

Нами были изучены параметры КЖК в кале у изучаемых групп больных, а также у больных РЛ с ВП в зависимости от проведения ПХТ. Было установлено снижение абсолютной концентрации КЖК в кале во всех случаях, что свидетельствовало об угнетении метаболической активности толстокишечной микрофлоры. Динамика параметров КЖК (относительного содержания C2-C4 кислот, значений АИ, суммарного относительного содержания изокилот, отношения изоC5/C5) в кале была аналогичной динамике в мокроте, что свидетельствовало об идентичных изменениях микробиоценоза в исследуемых биотопах, возможно, за счет транслокации микроорганизмов.

С другой стороны, однонаправленные изменения параметров КЖК в мокроте и кале могут быть

объяснены и с позиций стрессового воздействия (влияния) заболевания на организм. Особенность метаболической организации эпителиальных клеток состоит в том, что они чувствительны к воздействию неблагоприятных факторов. При этом происходит переключение метаболизма эпителиоцитов с цикла Кребса на анаэробный вариант гликолиза [13,20,23,24]. Такое изменение стратегии метаболизма приводит к тому, что меняется трофическая база эпителиоцитов. Последние перестают всасывать и утилизировать КЖК, в первую очередь пропионат и бутират. Происходит «автономизация» эпителиальной подсистемы от микробов-сахаролитиков, а затем и разрыв метаболических взаимосвязей внутри микроценоза [14,20,24].

Однако эти факты требуют дальнейшего исследования и обсуждения.

Таким образом:

1. Исследование содержания и профиля короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) у больных ХОБЛ и раком легких (РЛ) в различных биосубстратах (в мокроте и кале) указывает на выраженные изменения микробиоценоза биотопов (бронхо-легочного и кишечного), характеризующихся доминированием в спектре факультативных и остаточных анаэробных микроорганизмов. Причем более выраженные изменения констатируются при РЛ.
Кроме того, изменения параметров КЖК в мокроте могут свидетельствовать об изменении метаболизма эпителиоцитов нижних отделов дыхательных путей (НДП).
2. Определение короткоцепочечных жирных кислот методом ГЖХ-анализа в различных биологических субстратах может быть использовано в обследовании больных РЛ с диагностической целью (для объективизации микрораспределения нарушений), а также в случае развития пневмонии — уточнения групповой этиологической принадлежности возбудителя.
3. Учитывая феномен транслокации, целесообразно обсудить вопрос введения в схему лечения больных ХОБЛ и РЛ препаратов, воздействующих на микробиоценоз кишечника с целью проведения профилактики инфекционных осложнений течения заболеваний, в особенности у категории больных РЛ, получающих ПХТ.

Литература

1. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, т. 21, приложение № 1. — 2010.
2. Тюляндин С. А., Полоцкий Б. Е. Тактика лечения немелкоклеточного рака легкого III стадии // Практическая онкология. 2006. Т. 7, № 3. С. 161–169.
3. Чиссов В. И., Трахтенберг А. Х. Первично-множественные злокачественные опухоли: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2000. — С. 7–39.
4. Bray F., Weiderpass E. Lung cancer mortality trends in 36 European countries: secular trends and birth cohort patterns by sex and region 1970–2007 // Int. J. Cancer. 2009. Vol. 126. P. 1454–1466.
5. Danciewicz M., Szymankiewicz M., Bella M., Swiniarska J., Kowalewski J. Bronchial bacterial colonization in patients with lung cancer. Pneumonol Alergol Pol. 2009;77(3):242–7.
6. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких / под редакцией А.Г. Чучалина. — М. — Атмосфера, 2003.
7. Давыдов М. И., Полоцкий Б. Е. Современные принципы выбора лечебной тактики и возможность хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого. // Сб. «Новое в терапии рака легкого» под редакцией Н.И. Переводчиковой, М., — 2003. — С. 41–53.
8. Тюляндин С. А., Носов Д. А. Ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста у больных немелкоклеточным раком легкого: 10 лет спустя. // The Journal Malignant Tumours. — 2012. — Т. 1, № 2. — С. 6–14.
9. Сепсис и септический шок. 9-й Европейский конгресс анестезиологов. Актуальные проблемы анестезиологии и реанимации. Архангельск-Тромсе: 1995; 125–39.
10. Hilty M., Burke C., Pedro H. et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways // PLoS One. — 2010. — V. 5: e8578
11. Cabrera-Rubio R., Garcia-Núñez M., Setó L. et al. // J Clin Microbiol. Microbiome diversity in the bronchial tracts of patients with chronic obstructive pulmonary disease. — 2012- Nov; 50(11):3562–8. Epub 2012 Aug 22.
12. Осипов П. Ю. Клинико-эпидемиологические сопоставления при различных видах дисбиоза у больных хроническим бронхитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Самара. — 2003. — 24 с
13. Готтшалк Г. Метаболизм бактерий. // Перевод с английского, М., Мир. 1982., С. 230
14. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Москва, 1998, в 3 томах.

15. Ардатская М. Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта. Докт. дис., М., 2003., С. 299.
16. Патент 2220755 Российская Федерация МПК 7B01D15/08, G01N30/48. Способ разделения смеси жирных кислот фракции C2-C6 методом газожидкостной хроматографии. (текст) / Иконников Н. С., Ардатская М. Д., Минушкин О. Н. Заявители и патентообладатели «Учебно-научный медицинский центр» УД ПРФ Ардатская М. Д., Иконников Н. С., Минушкин О. Н., (RU) / № 2002119447, заявл. 23.07.2002, опубл. 10.01.2004 Бюл. № 1–28с.: илл.
17. Минушкин О. Н., Ардатская М. Д., Бабин В. Н., Домарадский И. В., Дубинин А. В. Дисбактериоз кишечника. //Российский Медицинский журнал, № 3, 1999, с 40–45
18. Short Chain Fatty Acides.// Congress Short Report Falk Symposium, comp. by Scheppach W. — Strasbourg, 1993. — 50 p.
19. Erb-Downward J. R., Thompson D. L., Han M. K. *et al.* Analysis of the lung microbiome in the «healthy» smoker and in COPD // PLoS ONE. — 2011/ — V. 6. — e16384. DOI: 10.1371 / journal.pone.0016384
20. Бабин В. Н., Домарадский И. В., Дубинин А. В., Кондракова О. А. Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры. // Росс. хим. журн. (ЖРХО им. Менделеева). — 1994. — Т. 38. — № 6. — С. 66–78.
21. Бышевский А. Ш., Терсенов О. А. Биохимия для врача. Екатеринбург, «Уральский рабочий», 1994.
22. Федоров Н. А. Циклические пуриновые нуклеотиды 3,5-АМФ и 3,5-ГМФ как факторы регуляции пролиферации и дифференцировки гемопоэтических клеток. //Успехи современной биологии, 1975, Т. 79, вып.2, с. 225–240.
23. Дубинин А. В., Бабин В. Н., Раевский П. М. Трофические, регуляторные связи кишечной микрофлоры и макроорганизма (к патогенезу синдрома раздраженной толстой кишки) // Клиническая медицина. — 1991 — N7 — с. 24–28.
24. Метаболизм бактерий. Пер. с англ., под редакцией И. Гунзалус, Р. Стайнер., Москва, Издательство, 1963, 450 с.