

на правах рукописи

ТОПЧИЙ СЕРГЕЙ НИКОЛАЕВИЧ

**РОЛЬ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕТАБОЛИТОВ КИШЕЧНОЙ
МИКРОФЛОРЫ В ОЦЕНКЕ ДИСБИОЗА, ПРОГНОЗЕ И ЛЕЧЕНИИ
БОЛЬНЫХ С ХИРУРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ТОЛСТОЙ КИШКИ**

14.00.27-Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва-2006

Работа выполнена в Московской Медицинской Академии им. И.М. Сеченова.

Научные руководители

доктор медицинских наук, профессор **Липницкий Евгений Михайлович**

доктор медицинских наук, доцент **Ардатская Мария Дмитриевна**

Официальные оппоненты

доктор медицинских наук, профессор

Сергей Саулович Харнас

доктор медицинских наук, профессор

Евгений Иванович Брехов

Ведущая организация

Государственный Научный Центр Колопроктологии Министерства Здравоохранения РФ.

Защита состоится «___» _____ 2006 г. в «___» часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.040.03 при Московской Медицинской Академии им. И.М. Сеченова (119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр.2)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московской Медицинской Академии им. И.М. Сеченова (117998, г.Москва, Нахимовский проспект, д.49).

Автореферат разослан «___» _____ 2006 года

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.040.03

доктор медицинских наук, профессор

Шулутко Александр Михайлович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В последние десятилетия отмечается тенденция к повышению частоты хирургических заболеваний толстой кишки (ТК), среди которых основное место занимают опухоли, в частности, рак толстой кишки (РТК), травмы толстой кишки (ТТК), спаечная болезнь (СБ) и др. (Е.М. Аксель, М.И. Давыдов и др., 2001, Г.И.Воробьев, 2001, В.Л. Ривкин и соавт., 2001).

Наиболее эффективным методом диагностики хирургических заболеваний ТК является эндоскопическое исследование с морфологическим исследованием биоптатов. Однако, получение данных этих исследований не всегда возможно вследствие инвазивности используемых методов, сложности, как подготовки больных, так и проведения исследования (Г.Фромм, М.Роберт, 1998). Ранняя диагностика опухолей ТК затруднена из-за отсутствия доступных скрининговых методов. Поэтому, в настоящее время идет активный поиск простых неинвазивных способов раннего выявления групп риска, определяющих показания к проведению эндоскопического исследования.

Несмотря на совершенствование хирургической тактики и техники, появление новых мощных антибиотиков частота возникновения гнойно-септических осложнений после операций на ТК достигает 15-40% (Сидоренко С.В., Яковлев С.В., 2003, Ханевич М.Д. и соавт., 2003). Летальность при возникновении этих осложнений составляет 30-70% (Султанов Г.А,1998, Латыпов Р.З., 1999, Григорьев Е.Г, 1999). Одной из серьезных причин неэффективности антибиотикопрофилактики и лечения гнойно-септических осложнений является изменение микробиоценоза ТК, вследствие какого-либо патологического процесса, явившегося фоном или следствием основного заболевания. (Кныш В.И., 1997, Зубков М.И., 2003, В.П. Яковлев, С.В. Яковлев, 2003). Остается неизученным состояние микрофлоры ТК в динамике пред- и послеоперационного периода. Диагностика этих расстройств не проводится из-за длительности, низкой чувствительности методик микробиологических исследований, а также их дороговизны (Шендеров Б.А., 1998, Ардатская М.Д., 2004).

В последнее время широкое распространение получило исследование короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в различных биологических субстратах.

КЖК, продуцируемые микрофлорой ТК, оказывают многофакторное влияние на физиологию клеток кишечника. Доказано их участие в энергообеспечении эпителия, процессах роста и дифференцировки колоноцитов, поставке субстратов липо- и глюконеогенеза, поддержании ионного обмена, осуществлении антибактериального эффекта и блокировке адгезии патогенов, активации местного иммунитета, и др. (Бабин В.И., 1999, Ардатская М.Д., 2004). Исследование КЖК методом газожидкостного хроматографического анализа (ГЖХ-анализа) обладает высокой чувствительностью и специфичностью, простотой воспроизведения, возможностью быстрого получения данных, отображает не только состояние микробиоценоза и патологию ТК, но и может использоваться в качестве теста оценки эффективности проводимого лечения и индивидуального подбора терапии (Ардатская М.Д., 2004). Это открывает возможности ранней диагностики и коррекции выявленных нарушений у больных с хирургическими заболеваниями ТК.

Цель исследования: улучшить результаты диагностики и хирургического лечения больных раком толстой кишки, травмой толстой кишки и спаечной болезнью брюшной полости.

Задачи исследования:

1. Изучить содержание и профиль КЖК у больных раком толстой кишки, травмами толстой кишки и спаечной болезнью в слизистой оболочке толстой кишки (СОТК) и фекалиях; оценить их патогенетическое и диагностическое значение.
2. Оценить состояние микробиоценоза ТК в пред – и послеоперационном периоде у больных раком толстой кишки, травмой толстой кишки и спаечной болезнью в слизистой оболочке толстой кишки (СОТК) и фекалиях. Оценить возможность использования КЖК в качестве критерия прогноза развития послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений в хирургии ТК.
3. Изучить содержание и профиль КЖК в фекалиях на фоне проведения антибактериальной терапии и установить возможность их использования в качестве критериев оценки эффективности проводимой профилактики гнойно-воспалительных осложнений и подбора оптимальных антибактериальных препаратов.
4. Изучить возможности ранней диагностики рака толстой кишки с помощью определения КЖК в фекалиях методом ГЖХ-анализа.

Научная новизна. В работе впервые изучено содержание КЖК у пациентов с хирургическими заболеваниями ТК в СОТК и фекалиях методом ГЖХ-анализа.

Установлены специфические изменения КЖК в СОТК и фекалиях при наличии патологии ТК (РТК, СБ), а также в зависимости от локализации опухоли, глубины прорастания опухолью кишечной стенки и степени дифференцировки опухоли.

Установлены качественные изменения спектра КЖК в фекалиях, характеризующие нарушения толстокишечного микробиоценоза у больных раком толстой кишки, травмами толстой кишки и спаечной болезнью в предоперационном периоде. Доказана возможность использования метаболитов кишечной микрофлоры для прогнозирования послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений. На основе определения КЖК показана возможность их использования в качестве тест-контроля эффективности проводимой терапии и выбора оптимального антибактериального препарата.

Практическая значимость работы. На основе полученных данных показана возможность использования исследования КЖК в качестве неинвазивного скринингового метода диагностики органической патологии ТК и состояния микробиоценоза у больных с хирургическими заболеваниями ТК. Предложенное исследование дает возможность прогнозировать развитие послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений и осуществлять индивидуальный подбор антибактериальных препаратов для их профилактики и контроль эффективности проводимого лечения. Это позволяет снизить их частоту, улучшить ближайшие послеоперационные результаты лечения больных, оперированных на ТК.

Апробация работы проведена на совместной научной конференции сотрудников кафедры хирургии медико-профилактического факультета ММА им. И.М. Сеченова, кафедры гастроэнтерологии УНМЦ УДПРФ и 1-го и 2-го хирургических отделений городской клинической больницы скорой помощи № 71 г. Москвы.

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены в практическую работу кафедры хирургии медико-профилактического факультета ММА им. И.М. Сеченова (на базе 1-го и 2-го хирургических отделений городской клинической больницы скорой помощи № 71 г. Москвы) и кафедры гастроэнтерологии УНМЦ УДПРФ.

Основные положения диссертации используются при чтении лекций, проведении практических занятий и научно-практических конференций студентами, интернами-хирургами и клиническими ординаторами на кафедрах хирургии медико-

профилактического факультета ММА им. И.М. Сеченова и кафедры гастроэнтерологии УНМЦ УДПРФ.

Структура и объем работы: диссертация изложена на 127 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 162 отечественных и зарубежных источников. Материалы диссертации представлены в 21 таблице, иллюстрированы 26 рисунками.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 1 в центральной печати.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Изменения показателей КЖК в СОТК и фекалиях имеют характерные особенности при различных хирургических заболеваниях ТК и характеризуют состояние толстокишечного микробиоценоза.
2. Изменения качественного состава КЖК в СОТК и фекальных образцах у больных РТК имеют характерные особенности при различной локализации опухоли и коррелируют со степенью инвазии опухолью стенки ТК и степенью ее дифференцировки. Качественные изменения КЖК в СОТК и кале имеют однонаправленные изменения, что позволяет предложить исследования метаболитов в фекалиях в качестве неинвазивного скринингового метода диагностики РТК.
3. Спектр КЖК в кале в предоперационном периоде служит предиктором возникновения гнойно-воспалительных осложнений и позволяет провести индивидуальный подбор оптимального антибактериального препарата для их профилактики и оценить эффективность проводимой терапии.

Диссертационное исследование является фрагментом комплексной плановой научно-исследовательской работы кафедры хирургии медико-профилактического факультета ММА им. И.М. Сеченова на тему: «Улучшение результатов хирургического лечения больных пожилого и старческого возраста» (Государственный регистрационный номер: 01.200.110414).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика больных.

Для решения поставленных задач под наблюдением находились 153 пациентов с хирургическими заболеваниями ТК, находившихся в 1 и 2 хирургических отделениях ГКБ №71 г. Москвы. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц. Распределение больных по нозологии, возрасту и полу представлено в таблице 1, из которой видно, что все больные были сопоставимы по возрасту и полу.

Таблица 1. Общая характеристика групп больных.

Группы	Кол-во (N)	%	Мужчины		Женщины		Средний возраст
			N	%	N	%	
Рак толстой кишки	101	66,1	38	37,6	63	62,4	67,3±7,5
Спаечная болезнь	18	11,7	7	38,9	11	61,1	62,1±7,4
Травма толстой кишки	34	22,2	14	41,2	20	58,8	64,4±2,5
Группа нормы	30		16	53,3	14	46,7	61,9±5,75

В структуре хирургических заболеваний ТК преобладал РТК, выявленный у 101 (66,1%) пациентов. У исследуемых больных опухоль чаще локализовалась в левых отделах толстой кишки – 69 (68,3%), в сигмовидной кишке - 44 (43,6%). В правой половине рак выявлен в 32 случаях (31,7%), чаще в восходящем отделе толстой кишки 18 (17,8%). Распределение по стадиям по системе TNM было следующим: T2N0M0 - 4 (4,0%), T3N0M0 – 34 (33,7%), T3N1M1– 28 (27,7%), T3N2M0 – 7 (6,9%), T4N0M0 - 10 (9,9%), T4N1M0 – 11 (10,9%), T4N2M0 – 7 (6,9%). При гистологическом исследовании выявлялся железистый рак различной степени дифференцировки: высокодифференцированная аденокарцинома – 52 (51,6%), умереннодифференцированная - 37 (36,6%), низкодифференцированная в 12 (11,8%). Больные были оперированы в срочном порядке через 3-5 суток от момента поступления в связи с развитием или имеющейся перемежающейся кишечной непроходимостью, а также рецидивом кишечного кровотечения. Распределение больных в зависимости от локализации опухоли и вида операции представлено в таблице 2.

Таблица 2. Характеристика больных в зависимости от локализации опухоли и вида выполненного оперативного вмешательства.

Вид хирургического вмешательства	Локализация опухоли					Всего
	Слепая	Восходящая	Нисходящая	Сигмовидная	Ректосигмовидный отдел	
Правосторонняя гемиколэктомия	14(13,9%)	18(17,8%)	-	-	-	32 (31,7%)
Левосторонняя гемиколэктомия	-	-	15(14,8%)	4(4%)	-	19 (18,8%)
Резекция сигмы	-	-	-	28(27,7%)	-	28 (27,7%)
Операция Гартмана	-	-	-	7(6,9%)	-	7 (6,9%)
Передняя резекция прямой кишки	-	-	-	5(5%)	10(9,9%)	15 (14,9%)
Итого...	14(13,9%)	18(17,8%)	15(14,8%)	44(43,6%)	10(9,9%)	101 (100%)

Послеоперационные осложнения отмечены у 18 больных 17,8 %. Нагноение послеоперационной раны было у 10 больных (9,9%). Несостоятельность швов анастомоза отмечена у 2 (1,98%) больных. У одного больного осложнение развилось на 5-е сутки и проявилось клиникой перитонита, у второго привела к формированию толстокишечного свища. Во всех случаях несостоятельность отмечена после левосторонней гемиколэктомии. Внутрибрюшные абсцессы наблюдались у 3 (2,97%) больных, у двух межпетельный, у одного - абсцесс Дугласова пространства. Эвентрация имела место у 2 (1,98%) больных, острая спаечная непроходимость также у одного пациента (0,99%). В исследуемой группе умерло 2 больных (1,98%). У обоих имело место развитие гнойно-септических осложнений: несостоятельность толстокишечного анастомоза и параколостомическая флегмона. Причина смерти – сепсис, полиорганная недостаточность.

18 (11,7%) больных были госпитализированы с клинической картиной острой спаечной кишечной непроходимости, которая разрешилась в результате проводимых консервативных мероприятий. В анамнезе у этих больных были отмечены различные операции на органах брюшной полости. В дальнейшем пациенты были обследованы

и диагноз СБ был подтвержден. Оперативное лечение пациентам этой группы не проводилось.

С травмой толстой кишки было 34 пациента (22,2%). Более половины 22 (64,7%) случаев составила травма левых отделов ТК. В структуре травмы преобладали закрытые повреждения – 21 (62%). Изолированная травма ТК наблюдалась у 11 (32%) больных, в остальных случаях было множественное повреждение органов брюшной полости. В 19 (54%) случаях отмечены сочетанные повреждения органов брюшной полости и черепно-мозговая травма, переломы костей конечностей, ребер, повреждение органов грудной клетки. Все больные оперированы в экстренном порядке в течение 1-4 часов от момента получения травмы. При этом отмечены обширные разрушения (разрывы), множественные ранения и отрывы кишки от брыжейки, что явилось показанием к резекции ТК. Выполнены следующие оперативные вмешательства: правосторонняя гемиколэктомия – 13 (38,2%), левосторонняя гемиколэктомия – 17 (50%) и резекция сигмы - 4 (11,8%). В структуре послеоперационных осложнений 11 (32,4%) случаев отмечены: нагноение раны у 6 (17,6%), несостоятельность швов анастомоза у 2 (5,9%) с развитием перитонита, внутрибрюшной абсцесс в 2 (5,9%) случаях, эвентрация у 1 (2,9%). В этой группе зафиксирована наибольшая летальность 14 случаев (41,2%), причиной которой явилась тяжелая сочетанная травма и тяжелая черепно-мозговая травма.

Одним из критериев отбора больных для исследования микробиоценоза ТК, наряду с другими, являлось отсутствие в анамнезе приема антибактериальных препаратов, эу-пре-пробиотиков в течение, по крайней мере, последних 2-х недель до госпитализации.

Методы исследования.

Для решения поставленных задач больным проводилось обследование с помощью общепринятых клинико-лабораторных и инструментальных методов для верификации заболевания, гистологического варианта опухоли и степени ее дифференцировки, стадии болезни.

Всем больным для установления специфичности и чувствительности метода проводилось бактериологическое исследование кала, при котором в 100% случаев исходно выявлен дисбактериоз кишечника 1-3 степени тяжести (по классификации Эпштейн-Литвак Р.В., Вильшанской Ф.Л., 1977), выражавшийся в снижении облигатных микроорганизмов, в частности бифидо- и лактобактерий, и повышении

численности факультативных и условно-патогенных аэробных и анаэробных микроорганизмов, в частности, стафилококков, стрептококков, *E. coli* с измененными свойствами, клостридий и бактериоидов.

Исследование КЖК в СОТК и кале было проведено на кафедре гастроэнтерологии УНЦ УДП РФ.

В предоперационном периоде забор фекалий проводили однократно. В послеоперационном периоде первый забор фекалий осуществляли после появления первого стула, следующий – на 6-7 сутки после операции. При отсутствии самостоятельного стула после операции, а также в случае экстренных операций, фекалии получали из прямой кишки при ректальном исследовании. У больных, перенесших резекцию ТК, с наложением колостомы, фекалии брали из противоестественного заднего прохода. Фекалии собирали в стерильные одноразовые пластиковые флаконы с резьбовыми, плотно закрывающимися крышками.

КЖК в СОТК изучали на биоптатах из опухоли и интактной слизистой выше и ниже опухоли, полученных интраоперационно, интактной СОТК у больных с резекциями ТК по поводу травмы и СОТК у больных СБ, полученной при колоноскопии.

При взятии биоптатов СОТК при колоноскопии с целью исключения попадания в биоптаты просветной микрофлоры использовали методику, предложенную М.Ф. Нестеровой и В.В. Сергейчуком (1988).

Биоптаты собирались и хранились также как фекальные образцы.

Методика определения короткоцепочечных жирных кислот (С2-С6) методом ГЖХ-анализа.

Методика определения КЖК (Ардатская М.Д., Иконников Н.С., Минушкин О.Н., 2002) в СОТК и кале, складывается из двух этапов: процесса пробоподготовки и непосредственно газожидкостного хроматографического анализа (ГЖХ). В качестве эталонов в работе были использованы коммерческие уксусная, пропионовая, масляная, изо-масляная, валериановая, изо-валериановая, капроновая, изо-капроновая кислоты.

КЖК образуются при ферментации субстрата бактериями определенного рода (Готтшалк Г., 1982, Нове-Н., 1999, Ардатская М.Д. и соавт., 2004). Некоторые роды микроорганизмов представлены в таблице 3.

Таблица 3. Микроорганизмы кишечника, продуцирующие КЖК

Бактерии кишечника	Основные карбоновые кислоты	Дополнительно продуцируемые кислоты
<u>Bifidobacterium, Lactobacillus, (Actinomyces), Ruminococcus</u>	Уксусная кислота	+ <u>молочная</u>
<u>Veillonella, Propionibacterium, Arachnia, Anaerovibrio (polar flagella), Bacteroides,</u>	Пропионовая кислота	+ <u>уксусная</u>
<u>Acidaminococcus, Bacteroides, Clostridium, Eubacterium, Lachnospira, Butyrivibrio(polar flagella), Gemmiger, Coprococcus, Fusobacterium</u>	Масляная кислота	+ <u>уксусная</u> без изомасляной
Streptococcus, Leptotrichia buccalis, Peptococcus	Молочная кислота	
Megasphaera, Clostridium	Масляная, изомасляная, валериановая, изовалериановая, капроновая, изокапроновая кислоты	

Анализ образца методом ГЖХ проводится на хроматографе с детектором ионизации в пламени, используя кварцевую капиллярную колонку длиной 32 м, внутренним диаметром 0,25 мм, с неподвижной фазой типа FFAP толщиной пленки 0,27 мкм. Режим работы – изотермический с температурой термостата 140С°, температурой испарителя и детектора 235 С°. Газ-носитель - азот, с давлением на входе в колонку 1,8 атм. Расход газа-носителя 2 мл/ мин, водорода 25 мл/ мин, и воздуха 300 мл/ мин. Соотношение потоков газа-носителя на сброс и в колонку – 50:1. Время анализа – 10 мин.

Достоверность методики подтверждена в контрольных опытах на модельных смесях кислот. Ошибка не превышала 2-4%. Чувствительность методики 96±2%. Воспроизводимость результатов 98±2%. Определение КЖК в кале методом ГЖХ-анализа обладает более высокой воспроизводимостью результатов по сравнению с бактериологическим исследованием ($\chi^2=6,56$ для p 0,05, $DF=4$ и $\chi^2=3,74$ для p 0,05, $DF=4$, соответственно).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием интегрированной системы статистической обработки и графической визуализации данных "Statgraf" и Microsoft Excel для вероятности 95%.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Результаты изучения КЖК в СОТК и фекалиях у исследуемых групп

пациентов.

Изучение абсолютного содержания КЖК в СОТК и фекалиях у пациентов с хирургическими заболеваниями ТК демонстрирует снижение концентраций кислот по сравнению с нормой. Абсолютные концентрации КЖК в СОТК и фекалиях имеют однонаправленные изменения и могут быть выражены следующим рядом: в СОТК - Норма>ТТК>РТК>СБ (0,986±0,002>0,915±0,004>0,831±0,003>0,558±0,001мг/г), в фекалиях - Норма>ТТК>РТК>СБ (10,51±2,5>10,09±1,9>6,75±1,50>5,138±1,12мг/г).

Вышеуказанные изменения могут быть связаны как с количественным и качественным изменением состава микроорганизмов (снижении активности и количества анаэробной микрофлоры), так и с изменением среды их обитания (истончение и разрушение гликокаликса), уменьшением количества функционирующих колоноцитов, особенностями метаболизма в опухолевых клетках (у больных РТК).

Для объективизации полученных данных нами были рассчитаны профили уксусной (С2), пропионовой (С3) и масляной (С4) кислот, вносящих основной вклад в общий пул кислот (т.е. относительное содержание отдельных кислот в общем пуле, в норме не зависящее ни от количества продуцирующих и утилизирующих метаболиты микроорганизмов, ни от числа эпителиоцитов):

$$rC_n = \frac{C_n}{C_2 + C_3 + iC_4 + C_4 + iC_5 + C_5 + iC_6 + C_6},$$

а также отношение суммы изокилот к кислотам с неразветвленной углеродной цепью ($\sum iC_n/C_n$, iC_5/C_5) и анаэробный индекс (АИ), отражающий окислительно-восстановительный потенциал внутрипросветной среды (АИ= отношение содержания суммы более восстановленных кислот (С3 и С4) к содержанию менее восстановленной уксусной кислоты).

Результаты изучения данных параметров у больных с хирургическими заболеваниями толстой кишки представлены в таблице 4.

Таблица 4. Профили КЖК С2-С4, отношение содержания изокилот к кислотам ($\sum iC_n/C_n$, iC_5/C_5), и значения анаэробного индекса у больных исследуемых групп в СОТК и фекалиях и у практически здоровых лиц (мг/г).

Группа	Субстрат	С2	С3	С4	$\sum iC_n/C_n$	iC_5/C_5	АИ
Норма N=30	СОТК	0,767±0,006	0,156±0,003	0,077±0,004	1,302±0,046	6,74±0,019	-
	Фекалии	0,634±0,005	0,189±0,004	0,176±0,004	0,430±0,011	1,471±0,033	-0,576 ±0,012
СБ N=18	СОТК	0,798±0,004*	0,143±0,003	0,059±0,004*	1,811±0,051	6,81±0,059	-
	Фекалии	0,711±0,004*	0,154±0,003*	0,135±0,002*	0,622±0,011*	1,923±0,058	-0,406±0,002
РТК N=101	СОТК	0,731±0,004*	0,170±0,005*	0,099±0,002*	2,211±0,034*	7,49±0,081*	-
	Фекалии	0,533±0,003*	0,216±0,001*	0,251±0,004*	0,624±0,020*	2,549±0,110*	-0,675±0,012
ТТК N=34	СОТК	0,768±0,004	0,159±0,005	0,073±0,004	1,306±0,039	6,79±0,068	-
	Фекалии	0,625±0,002	0,196±0,005	0,179±0,002	0,492±0,011	1,480±0,031	-0,601±0,004

Примечание: М±м, где p<0,05; * - p<0,05 при сравнении с группой нормы и между группами.

Таблица 5. Профили КЖК С2-С4, отношение содержания изокилот к кислотам ($\sum iC_n/C_n$, iC_5/C_5) у больных РТК в СОТК в зависимости от степени дифференцировки опухоли (мг/г) (N=101).

	С2	С3	С4	$\sum iC_n/C_n$	iC_5/C_5
Высокодифференцированная	0,763±0,011*	0,152±0,010*	0,085±0,011*	2,189±0,010	7,514±0,011
Умереннодифференцированная	0,670±0,020*	0,209±0,010*	0,120±0,011*	2,103±0,010	7,296±0,011
Низкодифференцированная	0,580±0,020*	0,224±0,010*	0,168±0,011*	2,093±0,010	7,006±0,011

Примечание: М±m для p<0,05; * - p<0,05 при сравнении между группами.

Анализ профилей КЖК с числом углеродных атомов C2-C4 у больных СБ в СОТК и фекалиях свидетельствует о резком увеличении доли уксусной кислоты и долей изокислот при сниженных показателях содержания пропионовой и масляной кислоты и смещении АИ (отношение суммы концентраций пропионовой и масляной кислот к уксусной кислоте) в область слабоотрицательных значений. Повышение концентрации уксусной кислоты в СОТК и кале свидетельствует об увеличении активности аэробного звена микрофлоры при хроническом колостазе. Это связано с переключением метаболизма колоноцитов с цикла Кребса на активацию гексозомонофосфатного шунтирования (ГМШ), что приводит к увеличению продукции токсических метаболитов кислорода и аэробизации среды, подтвержденной смещением значений АИ в область слабоотрицательных значений, благоприятных для роста аэробной условно-патогенной микрофлоры. Полученные повышенные значения изокислот ($\Sigma iC_n/C_n$, $iC5/C5$) у больных со СБ свидетельствуют о нарушении процессов протеолиза, связанные с усилением метаболической активности аэробной микрофлоры в условиях длительного кишечного транзита, обладающей наибольшей протеолитической активностью (кишечные палочки, фекальные стрептококки рассматриваются как сильнейшие протеолитики). Полученные однонаправленные изменения концентраций КЖК у больных СБ в СОТК и кале свидетельствуют о том, что в условиях хронического толстокишечного стаза происходит изменение как пристеночного, так и просветного микробиоценоза. Это выражается в повышении количества и метаболической активности сапрофитных и условно-патогенных аэробов, обладающих протеолитической активностью и снижении активности молочнокислой флоры (бифидо-и лактобактерий).

У больных РТК в СОТК и фекалиях регистрируются однонаправленные изменения изучаемых показателей, выражающиеся в одновременном повышении долей пропионовой и масляной кислот и значительном повышении долей изокислот и отдельно $iC5/C5$.

Повышение уровня пропионовой и масляной кислот в СОТК, возможно, связано с уменьшением утилизации бутирата колоноцитами («метаболический блок окисления» масляной кислоты) в условиях изменения метаболизма в опухолевых клетках, а также изменении их пролиферации, о чем свидетельствует изменение содержания пропионовой кислоты. Полученные данные подтверждаются

исследованиями, изучающими протективную роль бутирата при РТК (Emenaker N.J., 2001).

Полученные изменения КЖК в кале свидетельствуют о качественных изменениях микрофлоры у больных РТК, обусловленных наличием патологического процесса. Происходит изменение стратегии метаболизма, приводящее к нарушению трофической базы колоноцитов. Последние перестают всасывать и утилизировать КЖК, в первую очередь, пропионат и бутират, и начинают использовать для своего дыхания эндогенный метаболит глюкозу. Это приводит к изменению внутрипросветного редокс-потенциала, при котором жизнедеятельность облигатных анаэробов угнетается (за счет блокирования терминальных ферридоксинсодержащих ферментов) и активизируются условно-патогенные штаммы анаэробов, в частности бактериоидов, клостридий и др. Повышенный уровень изокислот и отдельно изовалериановой кислоты в кале может быть объяснен с позиции изменения протеолитической активности микроорганизмов. 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, утилизирующей белки и продуцирующей изомеры КЖК. Увеличение кишечной кровоточивости приводит к повышению активности аэробных и анаэробных микроорганизмов, способных к гемолизу (гемолитические штаммы аэробов-*E.coli* и анаэробов- некоторые штаммы клостридий, бактериоидов и др.) (Ардатская М.Д., 2003).

Профили C2-C4, отношение изокислот к кислотам ($\sum iC_n/C_n$, iC_5/C_5) в СОТК и фекалиях у больных с ТТК достоверно не отличаются от соответствующих показателей нормы. Отсутствие достоверных различий в изучаемых показателях КЖК в СОТК и кале у больных этой группы, по сравнению с нормой, свидетельствует об отсутствии у пациентов этой группы выраженных дисбиотических расстройств как пристеночной, так и просветной микрофлоры.

Нами был изучен качественный состав КЖК в СОТК и фекалиях у больных РТК в зависимости от локализации опухоли. Результаты представлены в рисунках 1-4. Как видно из рисунков, при левосторонней локализации в профиле КЖК C2-C4 в СОТК и фекалиях достоверно повышен уровень пропионовой и масляной кислот, при правосторонней – изолированно уровень масляной кислоты (рисунки 1-4).

Рисунок 1-2. Профиль С2-С4 у больных РТК в СОТК и фекалиях при левосторонней локализации опухоли.

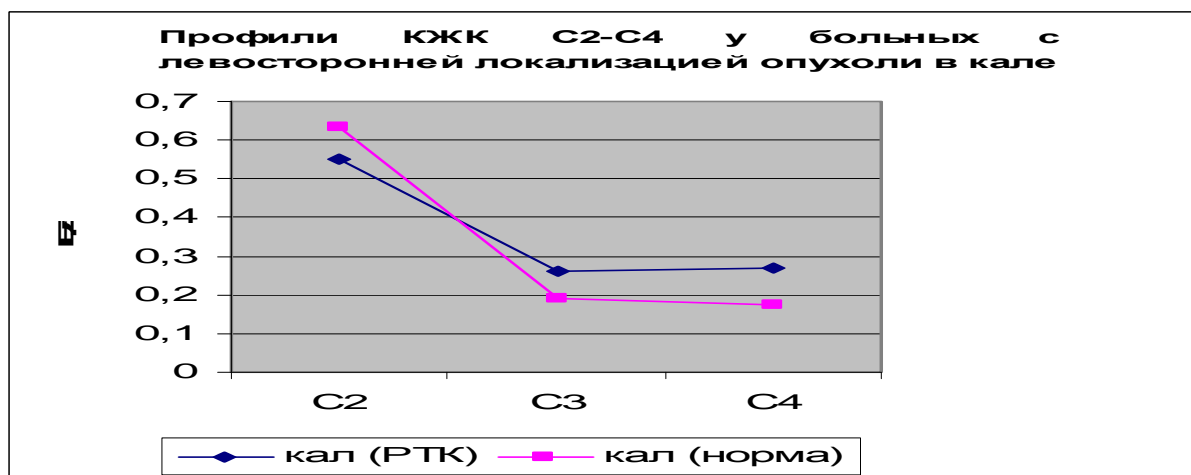
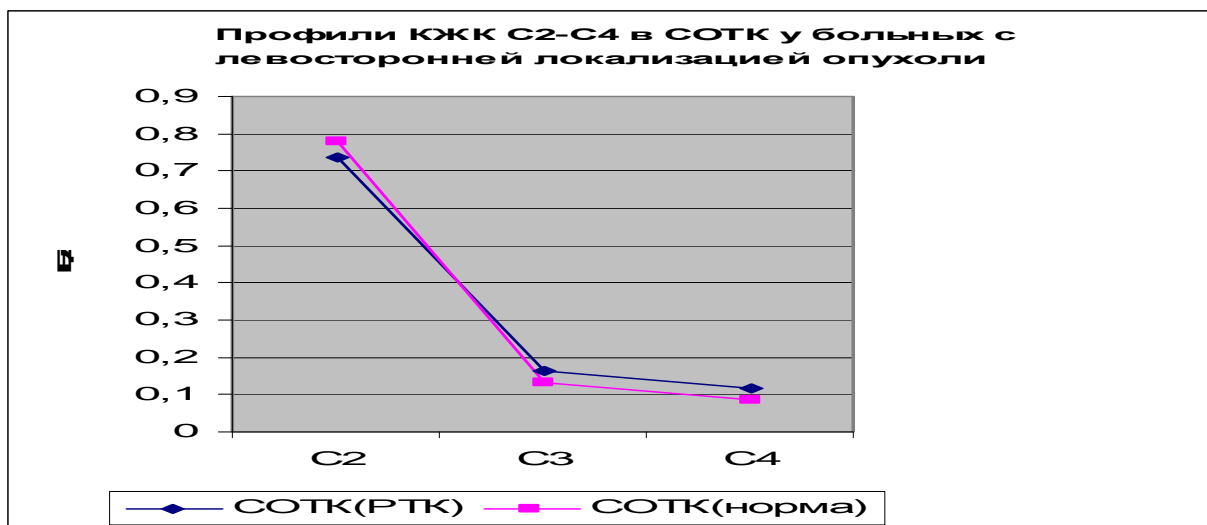
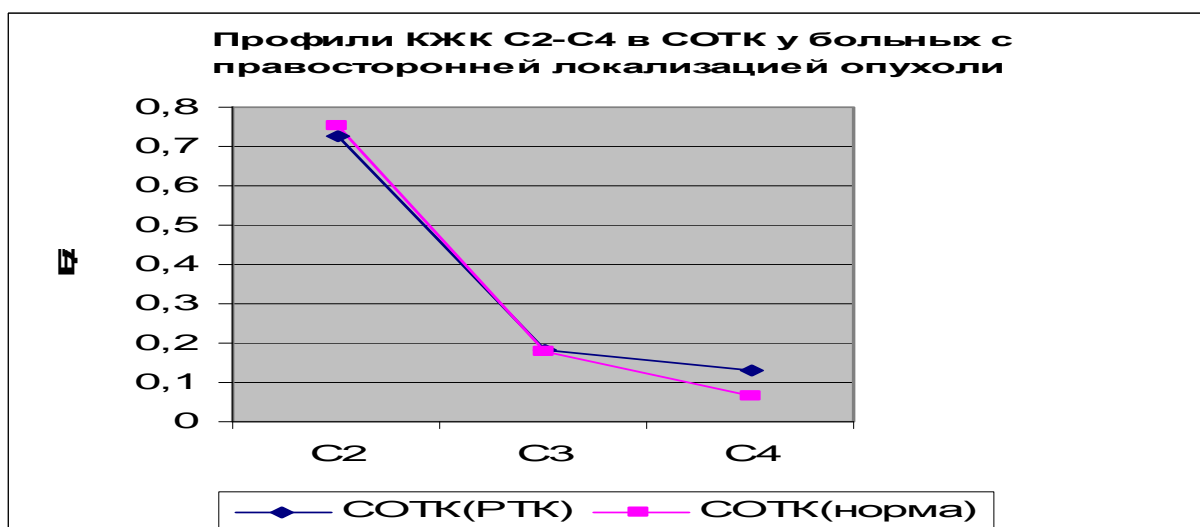
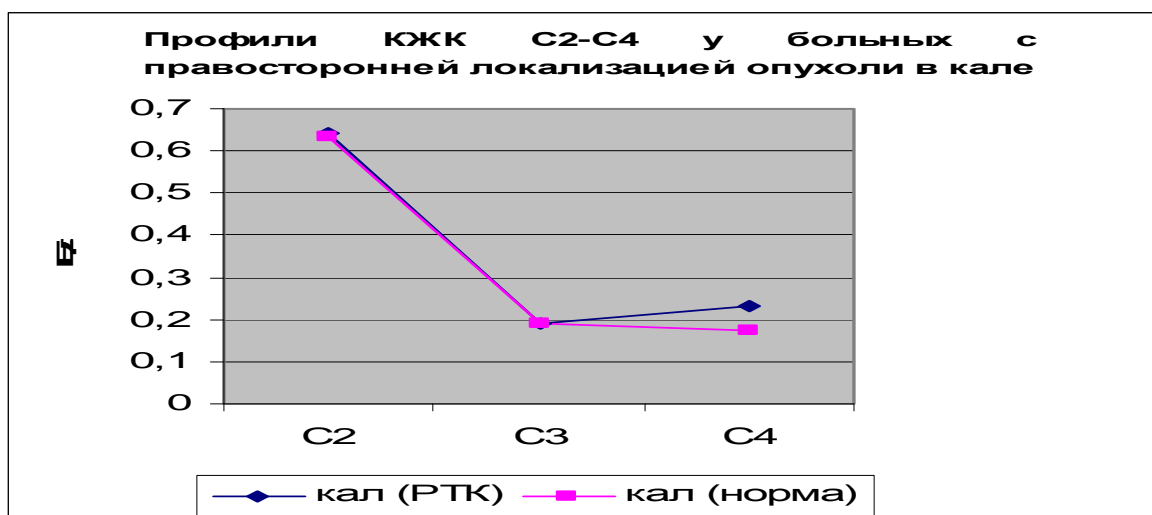


Рисунок 3-4. Профиль С2-С4 у больных РТК в СОТК и фекалиях при правосторонней локализации опухоли.

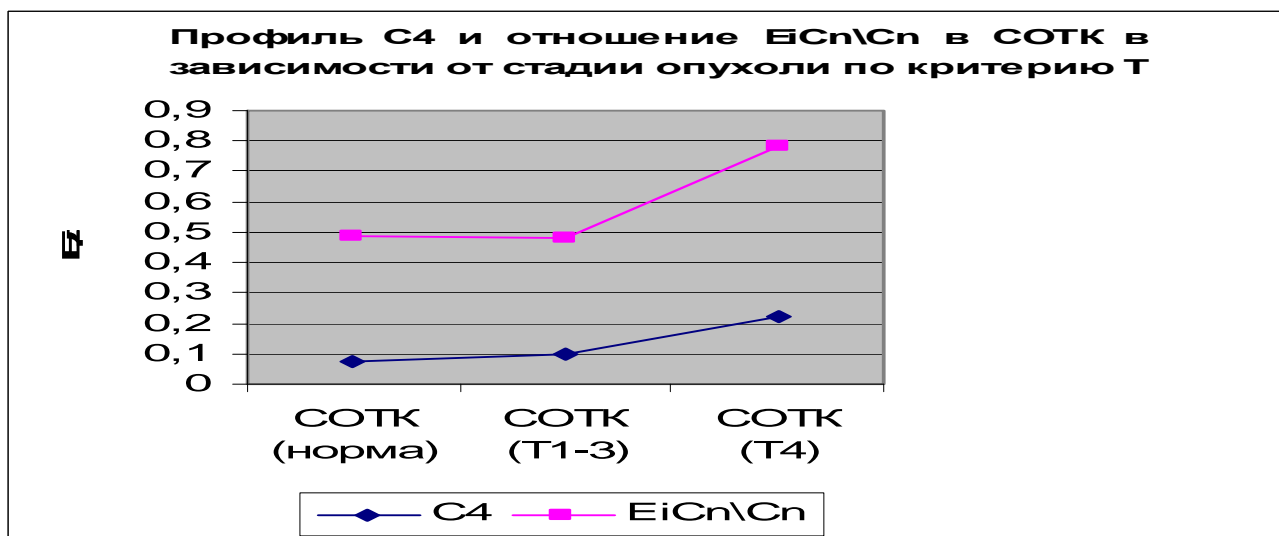


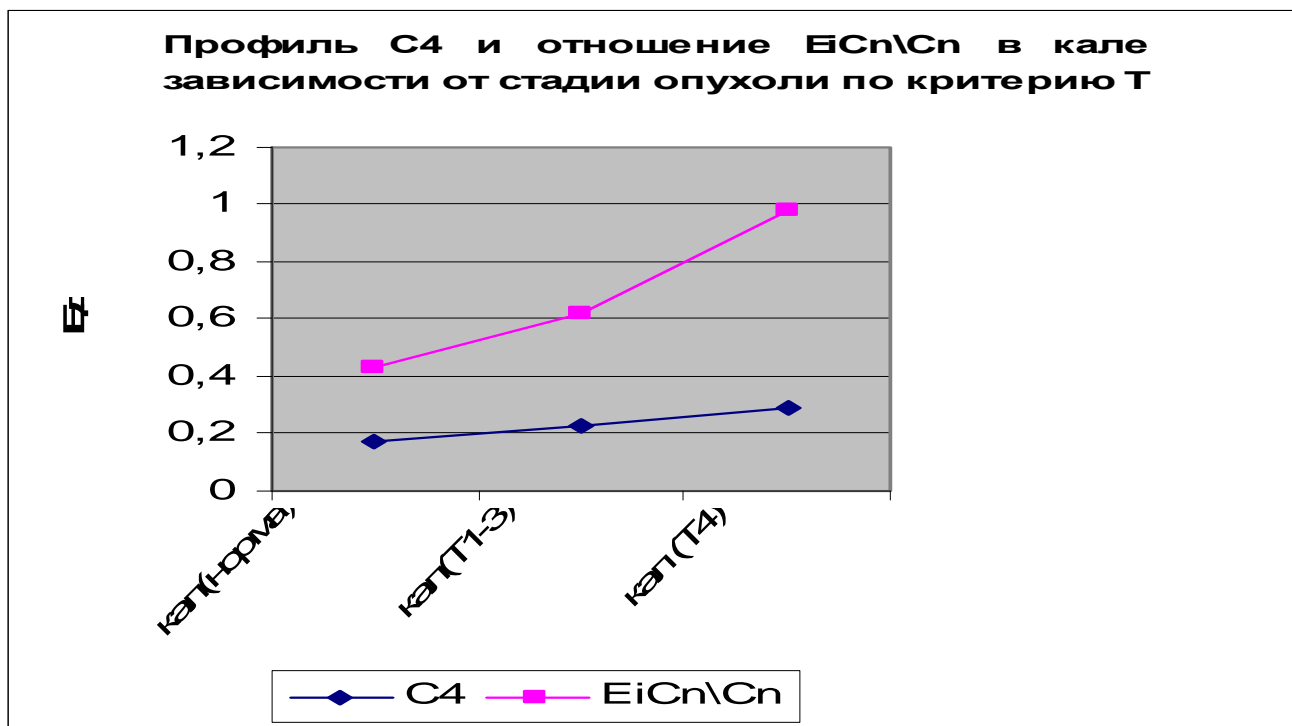


Это, по-видимому, обусловлено, тем, что различные отделы ТК заселены разными популяциями микроорганизмов и утилизация и абсорбция КЖК также различны (Short Chain Fatty Acids, 1993, Осина В.А., 2002).

Нами были изучены профили КЖК C2-C4 и отношение содержания изокилот к кислотам ($\sum iCn/Cn$, $iC5/C5$) в СОТК и фекалиях у больных РТК в зависимости от глубины прорастания опухолью кишечной стенки (критерий Т по системе TNM, международная классификация, 1997). Мы выделили 2 группы больных: в 1 группе – при гистологическом исследовании опухоль не выходила за пределы кишечной стенки (Т1-3), во второй группе – инфильтрировала все слои кишки и прорастала соседние органы (Т4) (рисунки 5-6).

Рисунок 5-6. Профиль C4 и отношение содержания изокилот к кислотам ($\sum iCn/Cn$) у больных РТК в фекалиях и СОТК в зависимости от стадии опухоли по критерию Т (мг/г).





Как видно из представленных данных, с увеличением степени прорастания опухолью стенки ТК в СОТК и кале отмечается нарастание уровня масляной кислоты и показателей соотношения изокислот к кислотам, коррелирующее с нарастанием инвазии опухоли.

Как указывалось выше, изменение содержания масляной кислоты связано с уменьшением утилизации ее колоноцитами, усугубляющееся с нарастанием инвазии опухоли. Повышение уровня изокислот при нарастании степени инвазии опухоли, 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 (Бышевский А.Ш., Терсенов О.А., 1994). Кроме того, резкое повышение продукции изокислот и особенно изовалериановой кислоты у больных со стадией T4 могут характеризовать деструкцию приэпителиального и эпителиального слоя кишечной стенки. Полученные данные КЖК в СОТК и кале четко соотносятся между собой.

Таким образом, полученные нами данные демонстрируют характерные особенности изучаемых показателей при различной локализации опухоли, а также их корреляцию со степенью прорастания опухолью стенки ТК. С практической точки зрения, учитывая однонаправленные изменения КЖК в СОТК и кале, можно предложить исследование КЖК в качестве скринингового неинвазивного теста,

позволяющего косвенно судить о наличии опухолевого процесса, его локализации и степени прорастания стенки кишки опухолью.

Нами были изучены профиль КЖК С2-С4, отношение содержания изокилот к кислотам ($\sum iC_n/C_n$, iC_5/C_5) у больных РТК в СОТК в зависимости от степени дифференцировки опухоли. Результаты представлены в таблице 5, из которой видно, что у больных РТК в СОТК при снижении степени дифференцировки опухоли отмечается повышение в основном доли пропионовой кислоты.

Как известно, к факторам, регулирующим пролиферацию, относятся циклические нуклеотиды, причем цАМФ подавляет пролиферацию и способствует дифференцировке клеток, а цГМФ стимулирует пролиферацию (De Rubertis F.R., 1976, Федоров Н.А., 1975). В литературе имеются данные о более низком содержании цАМФ в опухоли ТК (De Rubertis F.R., 1976, Блохина Н.Г., 1985). Учитывая факт сопряженности содержания пропионовой кислоты и цАМФ (Short Chain Fatty Acides, 1993, Белоусова Е.А., 1999), повышение доли пропионовой кислоты может свидетельствовать о снижении степени дифференцировки опухоли.

2. КЖК в фекалиях у больных РТК до и после оперативного лечения на фоне антибактериальной терапии.

Мы провели оценку возможности использования КЖК в качестве критерия прогноза развития послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений в хирургии ТК. В качестве модели нами выбрана группа больных РТК, как самая многочисленная, наиболее однородная и сопоставимая по характеру предоперационной подготовки, объему оперативного вмешательства и течению послеоперационного периода. Проведен сравнительный анализ профилей КЖК С2-С4 и отношение изокилот к кислотам ($\sum iC_n/C_n$, iC_5/C_5) в фекалиях в предоперационном периоде у больных без осложнений и с гнойно-септическими осложнениями. Результаты представлены в таблице 6.

Как видно из таблицы, у больных, с развившимися осложнениями исходно отмечается значительное повышение долей пропионовой и масляной кислот при резком снижении доли уксусной кислоты и изокилот, АИ смещается в сторону отрицательных значений, по сравнению с нормой и группой больных с неосложненным течением послеоперационного периода.

Таблица 6. Профили КЖК С2-С4, отношение содержания изокислот к кислотам ($\sum iC_n/C_n$, iC_5/C_5) и значение анаэробного индекса (АИ) у больных РТК в фекалиях до операции в зависимости от возникновения послеоперационных гнойных осложнений (мг/г).

	С2	С3	С4	Σ	$\sum iC_n/C_n$	iC_5/C_5	АИ
Норма	0,634±0,004	0,189±0,001	0,176±0,004	9,420±1,350	0,430±0,04	1,471±0,13	0,576 ±0,012
Без осложнений	0,590±0,003* **	0,224±0,001* **	0,219±0,002* **	5,509±0,001 *	0,832±0,03 *	3,895±0,12 *	0,733±0,011*
С осложнениями	0,538±0,003* **	0,249±0,002* **	0,238±0,002* **	4,189±0,001 *	0,822±0,02 *	2,984±0,11 *	0,858±0,012*

*Примечание: $M \pm m$ для $p < 0,05$; * - $p < 0,05$ при сравнении с группой нормы и ** $p < 0,05$ при сравнении между группами.*

Полученные данные спектра КЖК характеризуют состояние микробиоценоза ТК у больных с возникшими осложнениями, которое выражается в резком снижении количества и метаболической активности облигатной молочнокислой флоры, и повышении численности и активности условно-патогенных анаэробов, продуцирующих пропионовую и масляную кислоту, обладающих протеолитической и гемолитической активностью (клостридии, бактероиды, фузобактерии).

Для решения задачи о возможности использования КЖК в качестве критерия оценки эффективности и подбора оптимальных антибактериальных препаратов для профилактики гнойно-воспалительных осложнений нами проведен анализ спектра КЖК у 76 больных РТК в фекалиях, которым проводилась антибиотикопрофилактика по следующим схемам: 1 группа 12 (11,9%) пациентов - амоксициллин в дозе 1,0 в/в болюсно в комбинации с гентамицином 0,08 за 15-30 мин до операции (кожного разреза) с последующим в/в введением амоксициллина по 1,0 3 раза в сутки и гентамицина 0,08 3 раза в сутки в течение 6-8 дней; 2 группа 28 (27,7%) пациентов - амоксиклав (амоксициллин/клавуланат) в дозе 1,2 в/в за 30-40 мин до операции (до кожного разреза) и далее 1,2 x3 раза в сутки в/в в течение 3 дней; 3 группа 42 (41,6%) пациента - цефазолин в дозе 1,0 в/в с комбинации

метронидазолом 0,5 за 30-40 мин до операции (до кожного разреза) с последующим в/в введением цефазолина 1,0 и метронидазола 0,5 3 раза в день в течение 3 дней.

4 группу составили больные 19 (18,8%), у которых антибиотикопрофилактика по вышеуказанным схемам была неэффективна. Данные больные получали тиамам 1,0 2 раза в сутки в/м.

На фоне эффективной антибиотикопрофилактики и лечения показатели КЖК претерпевали изменения в сторону нормопрофиля, значения АИ отклонялись в область нормальных значений. Также происходило снижение отношения изокилот к кислотам с неразветвленной углеродной цепью и отдельно iC5/C5. У пациентов с неэффективной антибиотикопрофилактикой качественный состав КЖК не менялся или отмечалось усугубление имеющихся нарушений.

Для объективизации полученных данных ретроспективно были оценены спектры изменений КЖК в зависимости от эффективности терапии.

Полученные результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7. Профили КЖК С2-С4, отношение содержания изокилот к кислотам ($\sum iCn/Cn$) и значение анаэробного индекса (АИ) у больных РТК в фекалиях в пред- и послеоперационном периоде на фоне антибактериальной терапии (76 больных) (ретроспективная оценка) (мг/г).

Группа	С2	С3	С4	АИ	$\sum iCn/Cn$
Норма	0.634±0.004	0.189±0.001	0.176±0.004	-0.576±0.01)	0.430± 0.011
1 гр. до лечения	0,553±0.007*	0,226±0.007 *	0,221±0.005*	-0,808±0.015 *	0,769±0,012*
1гр. после лечения	0,531±0.004**	0,231±0.004**	0,238±0.002**	-0,883±0.012**	1,514± 0.015**
2 гр. до лечения	0,661±0.005*	0,229±0.006*	0,116±0.002	-0,513±0.009*	0,511±0,013*
2 гр. после лечения	0,638±0.006**	0,196±0.002**	0,170±0.006**	-0,588±0.012**	0.435± 0.014**
3 гр. до лечения	0,526±0.005*	0,229±0.006*	0,245±0.005 *	-0,901±0.014 *	2,910±0,012*
3 гр. после лечения	0,604±0.006**	0,201±0.002**	0,195±0.003**	-0,656±0.012**	0.540± 0,014**
4 гр. до лечения	0,510±0.003*	0,251±0.005*	0,239±0.002*	-0,96±0.009*	1,211±0,013*
4 гр. после лечения	0,628±0.002**	0,199±0.003**	0,173±0.003**	-0,592±0.012**	0.410± 0,014**

Примечание: М±м, где p<0,05; * - p<0,05 при сравнении с группой нормы и между группами и ** -- p<0,05 при сравнении показателей до и после лечения.

Жирным шрифтом выделены опорные критерии выбора группы антибиотиков.

Как видно из таблицы, у больных 1 группы с изменением спектра КЖК, характеризующемся равнодолевым повышением уровня пропионовой и масляной кислот, повышением содержания изокилот, отклонение значения АИ в область отрицательных значений, на фоне лечения амоксициллином с гентамицином происходит дальнейшее усугубление вышеуказанных параметров. С клинической точки зрения это свидетельствует о еще большем подавлении облигатных микроорганизмов (бифидо- и лактобактерий) и более значительном повышении численности и активности факультативной и условно-патогенной анаэробной флоры (условно-патогенных штаммов бактероидов, клостридий и т.д.). Данный факт объясняется спектром действия амоксициллина и аминогликозидов, которые преимущественно воздействуют на аэробные грамположительные и грамотрицательные аэробные бактерии и неактивны в отношении анаэробных микроорганизмов. Мы считаем, что назначение данной схемы антибиотиков является не целесообразным для профилактики гнойно-воспалительных осложнений у данной категории больных.

У больных 2 группы со спектром КЖК, характеризующемся доминированием в профиле кислот содержания уксусной и пропионовой кислоты, терапия амоксиклавом была эффективна для профилактики гнойно-воспалительных осложнений. Это объясняется тем, что данный препарат влияет как на аэробное звено микрофлоры (стрепто-, стафилококки, кишечная палочка), так и на анаэробных микроорганизмов, в частности бактероидов, пропионобактерий и т.д.

В 3 группе у больных со спектром КЖК, характеризующемся в повышении доли масляной кислоты и уровня изокилот, было эффективным использование комбинации цефазолина с метронидазолом, активных в отношении а- и анаэробных микроорганизмов, в частности, обладающих протеолитической активностью..

У больных 4 группы, спектр КЖК характеризовался исходным резким повышением доли пропионовой, масляной кислоты и уровня изокилот, что свидетельствовало о более выраженных нарушениях микробиоценоза у данных пациентов. Это потребовало назначение антибактериального препарата резервной группы - тиенама, проявляющего активность в отношении большинства представителей условно-патогенных и патогенных штаммов как аэробных, так и анаэробных микроорганизмов.

Выделенные типы КЖК и эффективность проводимой терапии четко соотносятся с клиническими данными: в 1 группе пациентов отмечен наибольший процент гнойно-воспалительных осложнений – 16%, во второй группе осложнения составили – 5%, в третьей группе – 3%.

Для оценки возможности использования дифференцированного назначения антибактериальных препаратов для профилактики и лечения гнойно-воспалительных осложнений 25 больным РТК антибиотики назначались в предоперационном периоде согласно выявленному у них спектру КЖК, характеризующим состав аэробно- анаэробных популяций микроорганизмов. Так, при исходном повышении уксусной и пропионовой кислоты назначался амоксиклав (11 чел.,44%); при исходном повышении доли масляной кислоты и изокилот проводилась антибиотикопрофилактика цефазолином в сочетании с метронидазолом (9 чел.,36%). При значительном повышении пропионовой и масляной кислот и уровня изокилот назначали тиенам (5 чел.,20%).

Применение индивидуального подбора антибактериального препарата позволило снизить число гнойно-воспалительных осложнений с 17,8% до 4,2%. При этом отмечено значительное снижение гнойных раневых осложнений с 9,9% до 3,2%.

Выводы.

1. У пациентов с хирургическими заболеваниями толстой кишки (спаечная болезнь, рак толстой кишки) выявляются качественные и количественные изменения короткоцепочечных жирных кислот в слизистой оболочке толстой кишки и фекальных образцах, характеризующие дисбиотические расстройства пристеночного и просветного толстокишечного микробиоценоза.
2. Спектр короткоцепочечных жирных кислот в кале в предоперационном периоде служит предиктором возникновения гнойно-воспалительных осложнений, а также позволяет оценить эффективность проводимой терапии и провести индивидуальный подбор оптимального антибактериального препарата для их профилактики, что позволило снизить количество гнойно-воспалительных, особенно раневых осложнений.
3. Изменения качественного состава короткоцепочечных жирных кислот в слизистой оболочке и кале у больных раком толстой кишки имеют характерные особенности при различной локализации опухоли, степени инвазии опухолью стенки толстой кишки и ее дифференцировки. При левосторонней локализации отмечается

сочетанное повышение уровня пропионовой и масляной кислот, при правосторонней – изолированно уровня масляной кислоты; при нарастании степени инвазии отмечается повышение уровня масляной кислоты и показателей соотношения изокилот к кислотам; при снижении степени дифференцировки опухоли отмечается повышение уровней пропионовой (в большей степени) и масляной кислот. Изменения качественного состава КЖК указывают на специфические изменения метаболизма опухолевых клеток.

4. Качественные изменения короткоцепочечных жирных кислот в слизистой оболочке и кале у больных раком толстой кишки имеют однонаправленные изменения, выражающиеся в повышении долей пропионовой и масляной кислот, увеличении уровня отношения изокилот к кислотам и отдельно изовалериановой кислоты к валериановой, что позволяет предложить исследования метаболитов в кале в качестве скринингового метода диагностики рака толстой кишки.

Практические рекомендации.

1. Способ определения метаболитов толстокишечной микрофлоры (КЖК) методом ГЖХ-анализа в кале, относится к скрининговым и его целесообразно использовать для массового обследования больных с целью ранней диагностики патологии ТК, прогнозирования послеоперационных осложнений и выбора адекватной антибактериальной терапии.

2. Исследование КЖК необходимо проводить в до- и раннем послеоперационном периоде. Выявление изменений содержания КЖК в кале, выражающихся в увеличении содержания пропионовой (0,246 ед. и выше), масляной (0,232 ед. и выше) кислот и повышении соотношения изокилот к кислотам с неразветвленной цепью (0,822 ед. и выше) является прогностически неблагоприятным критерием, свидетельствующем о возможности возникновения гнойно-септических осложнений с целью назначения последующего обязательного лечения.

3. Применение амоксициллина/клавуланата целесообразно при сочетанном повышении уровня уксусной (0,661 ед. и выше) и пропионовой (0,229 ед. и выше) кислот. Назначение цефазолина в комбинации с метронидазолом целесообразно при изменении спектра КЖК, характеризующемся увеличением уровня масляной кислоты (0,245 ед. и выше) и повышением соотношения изокилот к кислотам (2,91 ед. и выше). Тиенам целесообразно использовать при изменении спектра КЖК, характеризующемся резким повышением уровня пропионовой (0,251 ед. и выше) и

масляной (0,239 ед. и выше) кислот и увеличения отношения изокилот к кислотам (1,198 ед). Антибактериальные препараты широкого спектра действия, действующие только на аэробные микроорганизмы не целесообразно использовать, так как они приводят к усугублению дисбаланса между анаэробно/аэробными популяциями микрофлоры и способствуют росту условно-патогенных и патогенных микроорганизмов.

4. Исследование КЖК следует проводить на фоне антибактериальной терапии. При этом изменение показателей КЖК в кале на фоне лечения в сторону формирования нормопрофиля свидетельствует об эффективности проводимой антибиотикофилактики и антибактериальной терапии.

5. Изменения состава КЖК в кале, выражающиеся в увеличении содержания пропионовой (с 0,215 ед и выше), масляной (с 0,247 ед и выше) кислот, повышении уровня отношения изокилот к кислотам (свыше 0,580 ед) и отношения содержания изовалериановой кислот к валериановой (с 2,439 ед и выше), может являться ранним симптомом РТК и требует эндоскопического дообследования.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Н.А. Башанкаев, Э.Г. Щербакова, Я.А. Соломка, Н.Е. Кондакова, С.Н. Топчий // Профилактика инфекционных осложнений у больных старше 60 лет с острой кишечной обтурационной непроходимостью. Всероссийская конференция хирургов "Инфекции в хирургии", Пятигорск, 2001, С.78.
2. Е.М. Липницкий, О.Н. Минушкин, Э.Г. Щербакова, М.Д. Ардатская, Н.А. Башанкаев, Я.А. Соломка, С.Н. Топчий // Изменения пристеночной микрофлоры толстой кишки у больных старше 60 лет с острой кишечной обтурационной непроходимостью. Проблемы колопроктологии, вып.18, Москва, 2002, с. 678-680.
3. Е.М. Липницкий, О.Н. Минушкин, М.Д. Ардатская, Н.А. Башанкаев, Я.А. Соломка, С.Н. Топчий // Изменения пристеночной микрофлоры толстой кишки у больных с острой кишечной обтурационной непроходимостью. Актуальные проблемы современной хирургии. Труды международного хирургического конгресса, Москва, 2003, с. 299-300.
4. Башанкаев Н.А, Соломка Я.А., Топчий С.Н., Башанкаев Б.Н. //Изменения пристеночной микрофлоры толстой кишки у больных пожилого и старческого возраста с острой кишечной обтурационной непроходимостью. Клиническая геронтология, том 9, №9, 2003, с.94.
5. Топчий С.Н., Липницкий Е.М., Башанкаев Н.А., Соломка Я.А. //Изучение короткоцепочечных жирных кислот в слизистой оболочке толстой кишки у больных колоректальным раком. Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины. Материалы III конференции молодых ученых России с международным участием, Москва, 2004, с. 402.

6. Топчий С.Н., Ардатская М.Д., Липницкий Е.М., Минушкин О.Н. //Патогенетические и диагностические аспекты изучения короткоцепочечных жирных кислот в слизистой оболочке толстой кишки и кале у больных раком толстой кишки. Материалы 7-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург-Гастро-2005», Гастроэнтерология Санкт-Петербурга № 1-2, 2005, с 144.
7. Топчий С.Н., Ардатская М.Д., Башанкаев Н.А., Липницкий Е.М., Минушкин О.Н.// Изучение короткоцепочечных жирных кислот в слизистой оболочке толстой кишки и кишечном содержимом у больных раком толстой кишки: патогенетические и диагностические аспекты. Российский Журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2005, том VIII, №3, С.79-82.
8. Липницкий Е.М., Ардатская М.Д., Топчий С.Н., Башанкаев Н.А., Минушкин О.Н.// Патогенетические и диагностические аспекты изучения низкомолекулярных метаболитов толстокишечной микрофлоры у больных раком толстой кишки. Материалы VI научно-практической конференции поликлинических хирургов Москвы и Московской области «Проблемы амбулаторной хирургии», Москва, 2005, с 146-148.

Список сокращений и условных обозначений.

ТК - толстая кишка

СОТК - слизистая оболочка толстой кишки

ГЖХ - газо-жидкостная хроматография

КЖК – короткоцепочечные жирные кислоты

РТК – рак толстой кишки

ТТК – травма толстой кишки

СБ – спаечная болезнь

АИ – анаэробный индекс

С₂ – уксусная кислота

С₃ – пропионовая кислота

С₄ – масляная кислота

IS₅ – изовалериановая кислота

С₅ – валериановая кислота

$\sum_i C_n/C_n$ – отношение суммарной концентрации изокилот к кислотам с неразветвленной цепью