

© Коллектив авторов, 2018  
УДК 577.125.8:615.217.4+616.12-008.331.1

Белобородова Н.В., Мороз В.В., Бедова А.Ю.

## О роли ароматических микробных метаболитов

ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»,  
107031, г. Москва, Россия, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Интеграция метаболизма макроорганизма и его микробиоты, обеспечивающая в норме симбиоз и саногенез, нарушается при заболеваниях, травме, критическом состоянии, и вектор взаимодействия может изменяться в пользу прокариотов по принципу «метаболиты бактерий — против хозяина». Анализ литературы показал, что, с одной стороны, имеется живой интерес к ароматическим микробным метаболитам, с другой — отсутствует четкое представление об их роли в организме человека. Публикации, касающиеся ряда ароматических микробных метаболитов (фенилкарбоновых кислот, ФКК), как правило, не связаны между собой по тематике и направлены на решение тех или иных прикладных задач в разных областях биологии и медицины. Цель обзора — анализ информации о происхождении, биологических эффектах ФКК в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, и клинических наблюдениях. Обобщая результаты приведенных в обзоре исследований на клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях, логично предположить участие ароматических микробных метаболитов в патогенезе полиорганной недостаточности при сепсисе. Наиболее перспективным для раскрытия роли ароматических микробных метаболитов представляется изучение механизмов вторичной почечной недостаточности и септической энцефалопатии. Важным направлением для будущих исследований является изучение влияния продуктов микробной биodeградации ароматических соединений на развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, артериальной гипотензии и септического шока. Результаты дальнейших исследований будут иметь не только фундаментальное значение, но и обогатят практическую медицину новыми диагностическими и лечебными технологиями.

**Ключевые слова:** критические состояния; метаболомика; фенилкарбоновые кислоты; органная дисфункция; сепсис.

**Для цитирования:** Белобородова Н.В., Мороз В.В., Бедова А.Ю. О роли ароматических микробных метаболитов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2018; 62(1): 97–108.  
DOI: 10.25557/0031-2991.2018.01.97-108

**Для корреспонденции:** Белобородова Наталья Владимировна, доктор мед. наук, проф., руководитель лаб. метаболизма при критических состояниях ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», e-mail: nvbeloborodova@yandex.ru.

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке гранта Российского Научного Фонда №15-15-00110.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 28.10.2016

Beloborodova N.V., Moroz V.V., Bedova A.Yu.

## The role of aromatic microbial metabolites

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, 107031 Russian Federation, Moscow, Petrovka str., 25, bld. 2

Significant increases in blood concentrations of some aromatic metabolites (phenylcarboxylic acids, PhCAs) in patients with sepsis have been previously shown. Enhanced bacterial biodegradation of aromatic compounds has been demonstrated to considerably contribute to this process. Integration of macroorganism metabolism and its microbiota, which provides normal symbiosis and sanogenesis, is disturbed in diseases, trauma, and critical conditions. Direction of this interaction may change in favor of prokaryotes according to the principle, “bacterial metabolites are against the host”. Analysis of literature showed a particular interest of many investigators to aromatic microbial metabolites. However, there is no clear understanding of their role in the human body. Publications on PhCAs are generally not thematically interrelated and usually focus on solving applied tasks in different fields of biology and medicine. The aim of this work was to consolidate existing information about origin and biological effects of PhCAs in *in vitro/in vivo* experiments and some clinical findings. The presented summary of reported data from studies performed at cellular, sub-cellular, and molecular levels suggests participation of aromatic microbial metabolites in the pathogenesis of multiple organ failure in sepsis. Studying mechanisms of secondary renal failure and septic encephalopathy is most promising for discovering the function of aromatic microbial metabolites. Effects of microbial biodegradation products of aromatic substances on development of disseminated intravascular coagulation, hypotension, and septic shock are an important challenge for future studies. Results of further investigations will be not only fundamental, but will also enrich medical practice with new diagnostic and therapeutic technologies.

**Keywords:** critical condition; metabolomics; phenylcarboxylic acid; organ failure; sepsis.

**For citation:** Beloborodova N.V., Moroz V.V., Bedova A.Yu. The role of aromatic microbial metabolites. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2018; 62(1): 97–108. (in Russian). DOI: 10.25557/0031-2991.2018.01.97-108

**For correspondence:** Natalia V. Beloborodova, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, 107031 Russian Federation, Moscow, Petrovka str., 25, bld. 2, e-mail: nvbeloborodova@yandex.ru

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

**Acknowledgments.** This work was supported by Russian Science Foundation № 15-15-00110.

**Received** 28.10.2016

## Введение

В последние два десятилетия стремительное развитие так называемых постгеномных технологий (протеомика, транскриптомика, метаболомика и др.), обогатило биологические и медицинские науки новыми знаниями, которые нередко требуют анализа и переосмысления полученных ранее экспериментальных и клинических данных. В прикладном аспекте наиболее перспективными являются результаты метаболомных исследований, поскольку именно метаболиты отражают степень экспрессии генов, функциональную активность клеточных ферментов и т.д., тем самым с наибольшей вероятностью могут претендовать на роль биомаркеров и участников патологических процессов. Результаты метаболомного анализа позволили обнаружить ароматические микробные метаболиты в крови больных и здоровых людей. Так, ранее в крови больных с сепсисом обнаружено значительное повышение концентраций ряда ароматических метаболитов (фенилкарбоновых кислот — ФКК). Доказан существенный вклад бактерий в этот процесс вследствие усиленной микробной биодеградации ароматических соединений. В крови постоянно присутствуют ФКК в стабильно низких концентрациях (1–2 мкМ), что можно рассматривать в свете интеграции метаболизма человека и его микробиома [1–3].

Взаимодействия метаболитов бактерий с организмом человека, естественные и гармоничные в норме, приобретают искаженный характер при различных заболеваниях, что максимально проявляется при критических состояниях, а усугубление дезинтеграции эндогенных метаболических путей человека и микробиоты ведет к полиорганным нарушениям и фатальному исходу [3–5].

Среди разных групп низкомолекулярных природных соединений, таких, как жирные кислоты, альдегиды, кетоны, спирты и фенилсодержащие метаболиты, наиболее клинически значимыми при инфекции и сепсисе оказались ароматические моноциклические или фенольные метаболиты, а именно — ФКК [1–5].

*Цель обзора* — анализ информации о происхождении ФКК и их участии в общебиологических и патологических процессах.

## О происхождении фенилкарбоновых кислот

ФКК — это вторичные ароматические моноциклические метаболиты, широко распространенные в природе, где они могут быть синтезированы растениями и некоторыми бактериями по так называемому «шикиматному» пути из фосфоенолпирувата и эритрозо-4-фосфата [6, 7]. У животных и человека данный метаболический путь отсутствует, однако наличие микробиоты в организме млекопитающих компенсирует этот «недостаток»: многовидовое сообщество кишечных бактерий обеспечивает последовательную биодеградацию более сложных соединений — ароматических аминокислот [8, 9], в меньшей степени — полифенолов [10–12], с образованием ФКК [13]. Считается, что фенилуксусная (ФУК), фенилпропионовая (ФПК) и фенилмолочная (ФМК) кислоты являются продуктами метаболизма фенилаланина, а п-гидроксифенилуксусная (п-ГФУК) и п-гидроксифенилмолочная (п-ГФМК) кислоты — тирозина [8, 9, 14]. Микробный путь происхождения ФКК в крови людей подробно исследуется в работе 2009 года [14].

Во второй половине XX столетия публикации о ФКК были связаны с изучением таких заболеваний, как фенилкетонурия [15, 16] и тирозинемия [17, 18], при которых генетически обусловленные нарушения нормального эндогенного метаболизма фенилаланина и тирозина в печени и почках приводят к запуску альтернативных путей катаболизма этих аминокислот. У людей с фенилкетонурией или тирозинемией дефицит соответствующих ферментов (фенилаланин-4-гидроксилазы, фумарилацетоацетат гидроксилазы, тирозинаминотрансферазы) проявляется накоплением ряда ФКК в организме [15]. Так, при исследовании образцов мочи 44 больных фенилкетонурией выявлены метаболиты фенилаланина (в мкг/мкг креатинина): о-ГФУК (0,06–0,28), ФМК (0,6–1,7), фенилпировиноградная кислота (0,6–1,1); и метаболиты тирозина: п-ГФМК (0,01–0,17) и п-гидроксифенилпировиног-

радная кислота (0,01—0,05) [16]. У больных тирозинемией выявлена повышенная экскреция п-гидроксифенилпировиноградной кислоты, п-ГФМК и п-ГФУК [17]. Именно с высокими концентрациями перечисленных выше соединений авторы связывают проявление энцефалопатии у этого контингента больных, что не исключает возможного участия ароматических метаболитов в развитии энцефалопатий и другого генеза.

В последние годы интерес к ФКК претерпевает ренессанс, связанный с накоплением фактов об участии этих природных соединений в механизмах развития ряда заболеваний, в том числе жизнеугрожающих патофизиологических состояний [3, 19—23]. Современные технологии позволяют определять уровни ФКК практически во всех биологических средах организма, однако на сегодняшний день в справочниках по лабораторной диагностике нет данных о референсных значениях ФКК. Ряд работ посвящен исследованию их уровня в крови [15, 21, 24], спинномозговой жидкости [25, 26], моче [15, 17] и в фекальных водах [13, 27]. Представляется актуальным сделать срез современных знаний о биологических свойствах ФКК и их значении при различных заболеваниях. В обзоре будут освещены наиболее интересные работы, документирующие присутствие изучаемых ФКК у здоровых людей и существенное изменение их уровня в крови при патологических процессах и некоторых заболеваниях.

### Клинические исследования

#### *Сепсис и инфекционный процесс*

Доказано, что уровень изучаемых ФКК в крови септических больных значительно отличается от показателей здоровых добровольцев [24, 28]: уровни ФМК, п-ГФУК и п-ГФМК статистически значимо выше среди больных с неблагоприятным исходом по сравнению с показателями выживших септических больных [28]. Установлена прямая тесная корреляционная связь уровня ФКК с показателями тяжести состояния по шкалам APACHE II и SOFA; важно подчеркнуть, что такой эндогенный метаболит, как лактат уступает по своей прогностической значимости в сравнении с ароматическими микробными метаболитами [28]. Результаты наших работ подтверждаются данными Североамериканского исследования, опубликованного в 2014 г. С использованием методов газовой и жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием проанализировано более 400 низкомолекулярных веществ плазмы крови больных в критическом состоянии ( $n = 239$ ). Авторы обнаружили наибольший потенциал для прогноза 28-дневной летальности у 7 метаболитов, одним из

которых оказалась п-ГФМК (многофакторный анализ двух выборок:  $n_1 = 90$ ,  $\beta_1 1,09$ ,  $\rho_1 = 0,0003$  и  $n_2 = 149$ ,  $\beta_2 0,86$ ,  $\rho_2 = 0,00001$ ) [19]. При поиске механизмов потенциального влияния микробных метаболитов на иммунореактивность обнаружена способность гидроксированных ФКК подавлять фагоцитарную активность нейтрофилов [29], что может служить пусковым моментом в развитии неадекватного иммунного ответа у реанимационных больных при повышенной микробной нагрузке.

#### *Новообразования и онкология*

Сегодня активно работает несколько зарубежных проектов по метаболомике злокачественных опухолей, но доступ к результатам этих исследований ограничен. В частности, известно, что с целью поиска ранних маркеров аденокарциномы яичников проведено метаболическое профилирование экстрактов, полученных из биоптатов ткани яичников пациенток ( $n = 30$ ) Комплексного онкологического центра (Comprehensive Cancer Center) Университета Алабамы в Бирмингеме. По результатам гистологического исследования биоптаты подразделены на три подгруппы: 12 образцов с нормальной тканью яичников, 11 с первичной эпителиальной аденокарциномой яичников I—III стадии и 7 образцов метастатических опухолей в сальнике (III — IV стадия рака). Уровень фенилаланина и его метаболитов в группе с метастатическими опухолями практически не отличался от нормы. В группе с первичной эпителиальной аденокарциномой яичников (стадии I—III) ФУК увеличилась в 2 раза ( $p = 0,0203$ ), ФМК — 195 раз ( $p = 0,0023$ ) по сравнению с нормой, а п-ГФУК практически не отличалась. Авторы предполагают, что ФМК способствует росту онкологических новообразований, и метаболический путь фенилаланина в опухолях направлен на ее накопление [23].

#### *Высшая нервная деятельность и психиатрия*

ФУК является метаболитом фенилэтиламина — предшественника некоторых моноаминовых нейромедиаторов и нейромодуляторов [26]. При измерении концентраций ФУК в спинномозговой жидкости обнаружено, что уровень этого метаболита у больных с первичными депрессивными заболеваниями был статистически значимо ниже, чем у здоровых (20,8 и 28,7 нг/мл соответственно,  $p < 0,05$ ); причем у мужчин это различие было еще более выраженным,  $p < 0,005$  [26]. В другом исследовании отмечено статистически значимое снижение экскреции ФУК с мочой у больных с нелечеными депрессивными расстройствами ( $n = 48$ ) по сравнению с нормой ( $n = 42$ ):  $103 \pm 16$  мг/сутки и  $141 \pm 10$  мг/сутки соответственно [30].

Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) изучены образцы спинномозговой жидкости ( $n = 219$ ) от 202 пациентов с различными неврологическими и психическими расстройствами на содержание п-ГФУК — основного метаболита п-тирамина [25]. Обследовались больные в широком возрастном диапазоне — от 3 мес. до 77 лет. Результаты статистической обработки выявили, что уровень п-ГФУК в группе пациентов младше 15 лет ( $n = 105$ ) значительно выше, чем в старшей группе ( $n = 114$ ) — 9,9 и 7,2 нг/мл соответственно,  $p < 0,001$ . В связи с обнаруженным фактом дальнейший анализ различий содержания п-ГФУК в спинномозговой жидкости продолжен в группе обследованных старше 16 лет. Оценка психиатрического статуса проведена в соответствии с «Диагностическим и статистическим руководством по психическим расстройствам» (DSM III). Выявлено значительное снижение уровня п-ГФУК у больных с шизофренией ( $n = 26$ ) по сравнению с подгруппой контроля — пациенты без неврологических нарушений ( $n = 17$ ) — 5,3 и 8,5 нг/мл соответственно,  $p < 0,01$ . Кроме того, не выявлено различий между средними значениями п-ГФУК в подгруппе больных с эпилепсией по сравнению с контролем, но обнаружено значительное снижение уровня п-ГФУК у больных с тонико-клоническими судорогами в сравнении с контролем,  $p < 0,05$ . У 14 из 202 обследованных на анализ брали не только первые миллилитры ликвора (с 3-го по 4-й мл), но и последующие — с 8-го по 10-й мл. Во второй пробе уровень п-ГФУК оказался выше в среднем на 1,22 (1,04—1,58) нг/мл, что привлекло внимание авторов и позволило им предположить участие ЦНС в происхождении этого метаболита в ликворе [25]. Однако результаты этого исследования не позволили авторам подтвердить клиническую значимость уровня п-ГФУК в ликворе для дифференциальной диагностики различных психических и неврологических расстройств.

### *Пищеварение и питание*

Существует мнение, что изменение уровня ФКК в биологических жидкостях человека может быть связано с алиментарным фактором — использованием в пищу избыточного количества нативных ФКК или их предшественников — аминокислот и полифенолов, метаболизируемых микробиотой кишечника до моноклических соединений. Исследованию этого вопроса посвящен ряд работ. Так, в клиническом исследовании Henning S.M. с соавт. больные с раком простаты ( $n = 69$ ) пили черный ( $n = 22$ ) и зеленый ( $n = 23$ ) чай, а в группе контроля — пили воду ( $n = 24$ ). Авторы обнаружили, что прием зеленого чая, богатого полифенолами — предшественниками ФКК в метаболических путях бактерий, по 6 чашек в день на

протяжении 1 мес приводит к повышению уровня п-ГФУК, в сравнении с контролем [31]. В другой работе на 10 здоровых добровольцах продемонстрировано повышение уровня ряда монофенольных кислот в плазме крови через 30 мин и 1 ч после приема пива, содержащего свободные ФКК и полифенолы. Так, например, уровень свободной п-ГФУК повысился более чем в 3 раза через 30 мин после приема напитка [32].

Кишечник является богатым источником ФКК, что подтверждено хроматографическими исследованиями проб его содержимого. В фекальных водах пяти здоровых добровольцев уровень ФПК составил  $165 \pm 174$  мкМ, ФУК  $479 \pm 391$  мкМ, а п-ГФУК  $18 \pm 9$  мкМ [13]. У 10 здоровых мужчин с сохранением привычного питания после 4 дней приема малинового пюре по 200 г/день, содержащего большое количество полифенолов, было отмечено статистически значимое увеличение уровней ФУК в кишечнике у 7 из 10 (70%), а п-ГФУК и ФПК — у 6 из 10 человек (60%). Авторы вынуждены констатировать, что микробиота кишечника обследованных очень вариабельна, что не позволило им выявить общих тенденций в изменении состава бактерий кишечника, или хотя бы объединить индивидуальные показатели ФКК для общей статистической обработки [27]. Изменение качественного и количественного состава ФКК в кишечном содержимом, безусловно, зависит от состава пищи, но, как показано в нашем исследовании на примере 72 здоровых доноров, не придерживающихся каких-либо диет, практически не отражается на уровне ФКК в крови [2]. Этот факт свидетельствует о существовании механизмов, направленных на поддержание стабильно низких концентраций ФКК для сохранения гомеостаза.

При обследовании больных с хронической почечной недостаточностью, нуждающихся в гемодиализе, среди перенесших колэктомии, уровень глутамин-связанной ФУК в крови оказался в 14 раз ниже, чем у больных с сохраненным кишечником, что подтверждает роль микробиоты в образовании ФКК [33]. На микробном происхождении ФМК, п-ГФУК и п-ГФМК акцентировали внимание и другие исследователи, анализируя значительное снижение экскреции этих метаболитов с мочой у больных с синдромом укороченного кишечника [34]. Ситкин С.И. и соавт. обнаружили повышение уровня ФУК и п-ГФУК в сыворотке крови больных с язвенным колитом ( $n = 20$ ) по сравнению с показателями у больных с целиакией ( $n = 35$ ) и в группе контроля ( $n = 20$ ), в то время как уровень ФПК при колите был статистически значимо снижен. Авторы связывают изменение уровней ФКК с нарушением естественного микробиоценоза ЖКТ [21].

*Детоксикация и патология органов выведения*

Muting D. и соавт. методом газовой хроматографии измерили п-ГФМК в моче здоровых людей и больных с циррозом печени, осложненным и неосложненным печеночной энцефалопатией. В моче здоровых людей ( $n = 20$ ) и больных с циррозом печени без печеночной энцефалопатии ( $n = 50$ ) п-ГФМК не обнаружена, в то время как у больных с циррозом печени и печеночной энцефалопатией п-ГФМК присутствует, и ее количество нарастает в зависимости от стадии печеночной энцефалопатии. Также авторы подчеркнули, что, на их взгляд, обнаруженная п-ГФМК в первую очередь является продуктом метаболизма кишечных бактерий, и только во вторую очередь результатом некроза клеток печени [35]. При исследовании образцов суточной мочи 7 больных с циррозом печени и 3 здоровых добровольцев отмечено, что при циррозе печени наблюдается повышенная экскреция с мочой п-гидроксибензилпировиноградной, п-ГФУК, п-ГФМК и п-гидроксibenзойной кислот [36].

В другой работе измеряли уровни фенилаланина, тирозина и 13 ФМК в плазме и моче после приема фенилаланина (100 мг/кг) здоровыми добровольцами (5 человек), больными с хронической почечной недостаточностью (ХПН, 5 больных) и больными нуждающимися в гемодиализе (3). Уровни фенилаланина и тирозина в образцах суточной мочи в группах оказались сопоставимыми, в то время как у больных с ХПН и нуждающихся в гемодиализе наблюдался рост концентраций ФМК, п-ГФУК, п-гидроксibenзойной кислот и глутамин-связанной ФУК в плазме крови [37]. Другие исследователи также отмечают повышение концентраций п-ГФУК [38] и ФУК [20] в крови больных с ХПН и оценивают влияние процедуры гемодиализа на изменение содержания этих веществ в крови. В нашей работе оценены эффекты различных экстракорпоральных методов детоксикации на уровень ФМК в крови 10 больных с системным воспалительным ответом инфекционного или неинфекционного генеза. Выявлено, что ведущее значение в элиминации этих веществ играет диффузия через мембрану диализатора или гемофильтра [39].

*Экспериментальная терапия в клинике*

Из 5 клинически значимых кислот, рассматриваемых в обзоре, наиболее изученной является ФУК. Один из препаратов на ее основе применяется в клинической практике, а второй прошел несколько стадий клинических испытаний. В комплексе с бензойной кислотой ФУК используется в виде инфузионного препарата для лечения гипераммонемии, вызванной нарушениями орнитинового цикла. Снижение уровня свободного аммиака обусловлено образованием фени-

лацетилглутамина и гиппуровой кислоты с их последующим выведением [40, 41].

В связи со способностью ФУК тормозить пролиферацию опухолевых клеток проведено клиническое исследование по изучению фармакокинетики ее инфузионного препарата [42]. С этой целью обследовано 17 пациентов (16 мужчин и 1 женщина) с прогрессирующими солидными опухолями, для которых традиционная терапия была неэффективна. Критерии включения: статус Карновского более 60% (когда больной иногда нуждается в помощи, но в основном обслуживает себя сам), нормальный уровень печеночных трансаминаз, общего билирубина, креатинина, уровень лейкоцитов  $>3,5 \times 10^9/\text{л}$  и тромбоцитов  $>150 \times 10^3/\text{л}$ . В исследование включено 9 пациентов с прогрессирующим, метастатическим, гормонорезистентным раком простаты, 6 пациентов с анапластическими астроцитомами или мультиформными (множественными) глиобластомами, 1 пациент с ганглиоглиомой и 1 со злокачественной мезотелиомой плевры. При инфузии 150 мг/кг ФУК практически сразу начинался процесс ее конъюгации с глутамином, который продолжался около 10 ч; при этом 99% препарата выводилось с мочой в виде фенилацетилглутамината. Одновременное исследование образцов сыворотки крови и спинномозговой жидкости 2 больных выявило способность свободной ФУК легко преодолевать гематоэнцефалический барьер, в то время как связанная форма определялась в ликворе в значительно меньших концентрациях [42]. В 3 случаях при передозировке у больных наблюдалось токсическое действие на ЦНС, проявляющееся в виде вялости, спутанности сознания и рвоты [42]. В 3 из 9 случаев у пациентов с раком простаты простатспецифический антиген оставался стабильным в течение более чем 2 мес. У четвертого пациента, принимавшего 180 мг морфина ежедневно, в связи с болями в костях, удалось перейти от наркотической анальгезии к использованию нестероидных противовоспалительных средств. У одного из 6 пациентов с мультиформной (множественной) глиобластомой, рецидивирующей после операций, радио- и химиотерапий, наблюдалось улучшение статуса Карновского, интеллектуальной функции и выраженности афазии на протяжении более чем 9 мес. С помощью магнитно-резонансной томографии показано, что размеры опухоли у этого больного не изменились, однако документировано значительное уменьшение перитуморального отека, а количество стероидных препаратов, используемых в терапии, сохранялось неизменным на протяжении всего наблюдения [42]. На данном этапе исследования по оценке клинической эффективности ФУК в лечении онкологических заболеваний продолжаются [43, 44].

Результаты клинического изучения основных биологических эффектов ФМК обобщены в табл. 1.

**Экспериментальные исследования**

*Экспериментальные исследования на животных*

В экспериментальном исследовании на крысах Вистар (масса 300—350 г) изучен эффект трансдуо-

денального введения L и D изомеров ФМК в концентрации 10 и 100 мкг на животное. Оценка активности симпатического нерва почки и блуждающего нерва выполнялась на осциллографе с фиксацией результатов на магнитной ленте. В результате получены данные об изменении показателей электрической активности вегетативной нервной системы и артериаль-

Таблица 1

**Исследования фенолкарбоновых кислот в клинике**

ФМК	Группы больных vs. Контроль	Материал	Метод	Основной результат по сравнению с контролем	Авторы, год
ФМК, п-ГФУК, п-ГФМК	Больные с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости (n = 58) Здоровые (n = 25)	Сыворотка крови	ГХ-ПИД	п-ГФМК, п-ГФУК и ФМК прямо коррелируют с показателями тяжести состояния; динамика суммы трех ФМК тесно связана с прогнозом летальности	Мороз В.В. и др., 2016 [28]
ФУК, ФМК, п-ГФУК, п-ГФМК, ФПК	Сепсис (n = 22) Пневмония (n = 20) Периоперационный период (n = 36) Здоровые (n = 16)	Сыворотка крови	ГХ-МС	При сепсисе п-ГФМК, ФМК, п-ГФУК, ФУК выше, чем при пневмонии. ФМК и п-ГФМК выше у умерших по сравнению с выжившими больными	Белобородова Н.В. и др., 2012 [24]
ФУК, ФМК, п-ГФУК, п-ГФМК	Больные в критическом состоянии (n = 239)	Плазма	ГХ-МС, ВЭЖХ-МС	п-ГФМК и ФМК тесно связаны с прогнозом 28-дневной летальности	Rogers A.J. et al., 2014 [19]
ФУК, ФМК	Первичная аденокарцинома яичников (n = 11) Метастатические опухоли в сальнике (n = 7) Интактные яичники (n = 12)	Ткань яичников	ГХ-МС, ВЭЖХ-МС/МС	В биоптатах первичной аденокарциномы яичников ФУК и ФМК достоверно выше нормы	Fong M.Y. et al., 2011 [23]
ФУК	Депрессивные расстройства (n = 48) Здоровые (n = 42)	Моча	ГХ-МС	Экскреция ФУК с мочой достоверно ниже нормы	Gusovsky F. et al., 1984 [30]
ФУК	Депрессивные заболевания (n = 24) Психически здоровые (n = 30)	СМЖ*	ГХ-МС	Уровень ФУК достоверно ниже, чем у психически здоровых людей	Sandler M. et al., 1979 [26]
п-ГФУК	Неврологические и психические заболевания (n = 185) Больные без неврологических и психических заболеваний (n = 17)	СМЖ	ВЭЖХ-ЭХД	При шизофрении п-ГФУК ниже, чем у пациентов с нормальным психоневрологическим статусом	Kobayashi K. et al., 1984 [25]
ФУК, п-ГФУК, ФПК	Язвенный колит (n = 20) Целиакия (n = 35) Здоровые (n = 20)	Сыворотка крови	ГХ-МС	ФУК и п-ГФУК повышены, а ФПК снижен при язвенном колите по сравнению с нормой и с целиакией	Ситкин С.И. и др., 2013 [21]
п-ГФМК	Цирроз печени без энцефалопатии (n = 50) Цирроз печени с печеночной энцефалопатией (n = 79) Здоровые (n = 20)	Моча	ГХ-ПИД	п-ГФМК в моче — только при циррозе печени, осложненном печеночной энцефалопатией, уровень пропорционален степени тяжести энцефалопатии	Muting D. et al., 1985 [35]
п-ГФУК, п-ГФМК	Цирроз печени (n = 7) Здоровые (n = 3)	Моча	ГХ-МС	При циррозе печени отмечена повышенная экскреция с мочой п-ГФУК и п-ГФМК	Leibich H.M. et al. 1985 [36]
ФМК, п-ГФУК, ФУК	Больные ХПН** (n = 8) Здоровые (n = 5)	Плазма, моча	ГХ-МС	п-ГФУК и ФМК в плазме повышены	Jones M.R. et al., 1978 [37]
ФМК, п-ГФУК, п-ГФМК, ФПК	Сепсис / воспалительная реакция на фоне ХПН / ОПН*** (n = 10)	Сыворотка крови	ГХ-ПИД	Уровни ФМК, п-ГФУК, п-ГФМК достоверно снижались у больных после проведения гемодиализа и гемодильтрации	Хорошилов С.Е. и др., 2015 [39]
Внутри-венный препарат ФУК	Солитарные опухоли (n = 17)	Сыворотка крови, моча, СМЖ	ВЭЖХ-УФ	ФУК: выявлен противовоспалительный эффект, способность к преодолению гематоэнцефалического барьера; продукт метаболизма фенилацетилглутамин выводится почками	Thibault A. et al., 1994 [39]

Примечание. \* СМЖ — спинномозговая жидкость; \*\* ХПН — хроническая почечная недостаточность, \*\*\* ОПН — острая почечная недостаточность.

ного давления при введении обоих изомеров ФМК (табл. 2), в то время как в контрольной группе (трансдуоденальное введение аналогичного объема физиологического раствора) эффектов не наблюдалось. Авторы предлагают использовать ФМК в качестве гипотензивного средства при повышенном артериальном давлении [45]. В то же время, в клинике тенденция к жизнеугрожающей гипотензии при тяжелой инфекции (септический шок) на фоне высоких уровней ФМК (включая ФМК) указывает на потенциально негативный эффект этих метаболитов.

Было показано, что введение ФМК в концентрации 50 мг/кг кроликам перед экспериментальной окклюзией нисходящей ветви коронарной артерии приводит к уменьшению элевации S-T сегмента на ЭКГ в сравнении с контролем [46]. Также под действием ФМК отмечается ингибирование синтеза тромбосана А<sub>2</sub> (двукратное снижение уровня тромбосана А<sub>2</sub> в сравнении с контролем на 5-й мин после окклюзии) и отсутствие влияния на уровень продукции простаглицина [46]. Добавление ФМК в обогащенную тромбоцитами плазму кроликов способствует снижению агрегации, индуцированной коллагеном, при этом эффект является дозозависимым — снижение агрегации на 45 и 91% при дозировке ФМК 250 мкг/мл и 500 мкг/мл соответственно [47]. Введение ФМК крысам в дозировке 100 мг/кг снижает тромбообразование на 38% по сравнению с группой контроля [47]. Поскольку у больных с сепсисом регистрируются повышенные уровни ФМК в крови, приведенные данные позволяют предположить участие ФМК в развитии гипокоагуляции и синдрома диссеминиро-

ванного внутрисосудистого свертывания крови, что требует изучения в клинике.

В эксперименте при перфузии почек, печени и задней конечности крыс раствором ФМК выявлено, что только почки участвуют в переходе ФМК в фенилаланин через фенилпируват, при этом только в почках наблюдалось снижение глюконеогенеза из лактата на 28%, а реабсорбция Na и клубочковая фильтрация оставались неизменными [48].

При исследовании бластомогенных свойств ФМК и п-ГФМК в эксперименте на мышах выявлено, что введение 2,5 мг п-ГФМК дважды в неделю подкожно приводит к более частому развитию опухолей в сравнении с контролем, для ФМК такого эффекта не обнаружено [49]. Более того, противоположный эффект ФМК установлен в исследовании на клеточных культурах мышей — выявлена способность ФМК ингибировать рост клеток меланомы и в тех же концентрациях (2 мМ) не подавлять рост здоровых клеток сердца [50].

#### *Эксперименты in vitro на клетках и субклеточных структурах*

Экспериментально изучена способность ряда ФМК, субстратов тирозина подавлять активность тирозиназы. Для получения тирозиназы авторы использовали продуцирующую её культуру генетически модифицированных клеток почек эмбриона человека (HEK293-TYR). Под действием ФМК активность фермента практически не изменялась, однако ее гидроксиглицированная форма — п-ГФМК — оказывала сильный ингибирующий эффект в концентрации

Таблица 2

Эффект трансдуоденального введения фенилмолочной кислоты крысам [45]

Параметр	Изомер	Доза, мкг	Эффект*
Артериальное давление	D	10	—
		100	↓
	L	10	—
		100	↓
Электрическая активность симпатической нервной системы	D	10	↑
		100	↓
	L	10	—
		100	↓
Электрическая активность парасимпатической нервной системы	D	10	—
		100	—
	L	10	—
		100	↓ → ↑

\* Примечание. « — » — отсутствие эффекта, ↓, ↑ — уменьшение, увеличение значения показателя, ↓ ↑ — уменьшение с последующим увеличением показателя.

70 мкМ [51]. Нельзя исключить, что гидроксированные ФКК (п-ГФМК) в высоких концентрациях способны ингибировать и другие ферменты вовлеченные в метаболизм тирозина, например, тирозингидроксилазу, то есть влиять на синтез катехоламинов.

В экспериментальных условиях при изучении механизмов токсического действия ФКК показана способность негидроксированных кислот снижать скорость окисления NAD-зависимых субстратов, активируя открытие  $\text{Ca}^{2+}$  — и менадион-индуцированных циклоспорин-А чувствительных пор, и влиять на продукцию активных форм кислорода митохондриями печени крыс. Механизм этих митохондриальных нарушений аналогичен тому, который обнаруживается у больных с сепсисом [52]. В работе 2012 г. выявлена способность ФМК и п-ГФМК в концентрации 100 мкМ подавлять образование активных форм кислорода в нейтрофилах крыс [53].

Документировано подавление активности  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы, изолированной из эритроцитов человека при добавлении ФУК в концентрации 5—375 мкМ. Также этими авторами отмечено ингибирование активности  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы функционирующих лимфоцитов, изолированных из крови здоровых доноров, при ФУК равной 10 и 100 мкМ. При этом в обоих случаях эффект являлся дозозависимым [54]. Обнаружено неоднозначное действие ФУК и ФМК на активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы синапсом мозга крысы: наблюдался ингибирующий эффект при концентрации кислот 5—10 мкМ и 0,5—1,0 мМ и отсутствие эффекта в диапазоне 50—100 мкМ [55]. Теоретически нельзя исключить, что влияние ФКК на АТФазы может иметь значение в механизмах нарушения функций клеток, однако этой важной области посвящены лишь единичные работы.

Для ФУК в концентрации, превышающей 1000 мкМ, обнаружен ряд интересных эффектов: ингибирование экспрессии индуцибельной синтазы оксида азота мононуклеарными лейкоцитами [56], повышение экспрессии рецепторов CD11b и CD18 на поверхности нейтрофилов [22] и подавление пролиферации и дифференциации остеобластов [57], что, по мнению авторов, свидетельствует об участии ФУК в патогенезе атеросклероза и остеодистрофий, развивающихся у больных ХПН. Однако, столь высокие концентрации ФУК не характерны ни для здоровых людей [2], ни для больных ХПН [37], что затрудняет их клиническую интерпретацию.

Перечень основных биологических эффектов ФКК и краткое описание исследований приведены в табл. 3.

### Микробиологические эксперименты

Ряд работ указывает на способность ФКК участвовать в механизмах конкурентного взаимодействия в микробиоценозах. Например, показана противогрибковая и бактерицидная активность ФМК и п-ГФМК, активно продуцируемых лактобактериями [60—62]. Так, на 22 штаммах микроорганизмов, изолированных от пациентов больницы Университета Кан (Caen University hospital), оценена способность ФМК подавлять рост бактерий. При добавлении ФМК в концентрации 20 мг/мл рост 5 из 6 штаммов *Staphylococcus aureus* был подавлен полностью, а 6-й частично; при этом рост трех из них частично подавлялся и при более низкой концентрации ФМК (5 мг/мл). При добавлении 20 мг/мл ФМК наблюдалось также полное ингибирование роста *Staphylococcus epidermidis* и *Listeria monocytogenes* UCMAL205, частичное — *Enterococcus* sp. Group D, *Providencia stuartii*, *Klebsiella oxytoca*, *Aeromonas hydrophila* и *Enterobacter cloacae*. При помощи электронной микроскопии на примере *Listeria monocytogenes* авторы установили, что под действием 1 мг/мл ФМК изменялось поведение и структура бактерий: они агрегировали и секретировали полисахариды, в результате чего клеточные стенки теряли ригидность, клетки набухали, происходило нарушение целостности и гибель бактерий [60]. На 12 штаммах бактерий — представителей комменсалов, пробиотиков и патогенов, изолированных из грудного молока здоровых женщин, козьего сыра и коллекции Merck Culture Collection — изучено влияние ряда фенольных кислот на активность роста культивируемых штаммов. Показана способность ФУК, ФПК и в меньшей степени п-ГФУК ингибировать рост *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*, а также способность ФПК подавлять рост *Candida albicans* в концентрациях 1 мкг/мл [63]. Возможно, микростатические и бактерицидные свойства ФКК, обнаруженные в микробиологических экспериментах, участвуют в механизмах симбиоза, являются проявлением аллелопатии в биотопах человека в естественных условиях (слизистая полости рта, кишечника, дыхательных путей и т.д.).

### Заключение

Ароматические метаболиты бактерий постоянно присутствуют в крови здоровых и больных людей и обладают собственной биорегуляторной активностью. Эффекты их действия на животных и человека, активно изучаются, работы в данном направлении являются актуальными и перспективными. В экспериментах демонстрируется способность ФКК воздействовать на живые организмы на молекулярном [51], субклеточном [58, 59], клеточном [5, 24, 25, 50, 53, 54] и организменном [45, 49] уровнях. Большое значение для науки имеют не только результаты экспериментальных исследований, но и данные клинических на-



блюдений, которые позволяют шире взглянуть на роль этих метаболитов микробного происхождения в саногенезе, а также в развитии патологических состояний и заболеваний человека. На сегодняшний день показано, что профиль ФКК в сыворотке крови может быть использован для объективной оценки тяжести состояния больных и прогноза заболевания [19, 28, 29, 64], эффективности методов лечения

[20, 38, 39], для поиска предикторов полиорганной недостаточности [64]. Мы предполагаем участие ФКК в патогенезе клеточных и органных дисфункций (энцефалопатия, почечная недостаточность), в развитии гипокоагуляции и артериальной гипотензии. Роль ароматических метаболитов в жизнедеятельности организма недооценивается и может оказать более значимой при дальнейшем изучении.

Таблица 3

## Экспериментальное изучение биологических эффектов фенолкарбоновых кислот

Биологический эффект	В эксперименте — объект	ФКК, доза	Ссылка
Подавление активности тирозиназы	<i>in vitro</i> — культура модифицированных клеток почек эмбриона человека	ГФМК 70 мкМ	Kim M. 2011 [51]
Снижение скорости продукции АФК* и открытия менадион-индуцированных циклопорин-А чувствительных пор	<i>in vitro</i> — митохондрии печени крыс	ФМК, п-ГФУК, п-ГФМК 0,01–0,1 мМ	Белобородова, Н.В., 2013 [58]
Ингибирование активности сукцинат- и пируватдегидрогеназ	<i>in vitro</i> — митохондрии печени крыс	ФУК, ФПК 100 мкМ	Федотчева, Н.И. 2015 [59]
Снижение скорости продукции АФК нейтрофилами	<i>in vitro</i> — нейтрофилы крыс	ФМК, п-ГФМК 100 мкМ	Beloborodova N.V. 2012 [53]
Снижение фагоцитарной активности	<i>in vitro</i> — нейтрофилы человека	ФУК, ФМК, п-ГФУК, п-ГФМК 0,5–7 мкМ	Beloborodova N., 2016 [29]
Повышение экспрессии CD11b и CD18 на поверхности нейтрофилов	<i>in vitro</i> — нейтрофилы человека	ФУК 0,5–10 мМ	Cohen, G. 2013 [25]
Подавление активности Ca <sup>2+</sup> АТФазы	<i>in vitro</i> Ca <sup>2+</sup> АТФаза из эритроцитов человека; Ca <sup>2+</sup> АТФазы функционирующих лимфоцитов	ФУК 5–375 мкМ	Jankowski J. 1998 [54]
Ингибирующий эффект на активность Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -АТФазы	<i>in vitro</i> Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -АТФазы синапсом мозга крысы	ФУК и ФМК 5–10 мкМ и 0,5–1,0 мМ	Dwivedy A.K. 1982 [55]
Ингибирование синтеза тромбосана A <sub>2</sub>	<i>in vivo</i> — кролики	ФМК 50 мг/кг	Zhu L. 1986 [46]
Снижение тромбообразования	<i>in vivo</i> — крысы	ФМК 100 мг/кг	Zhu L. 1986 [46]
Снижение агрегации тромбоцитов	<i>in vitro</i> — обогащенная тромбоцитами плазма кроликов	ФМК 250 и 500 мкг/мл	Zhu L. 1988 [47]
Влияние на вегетативную нервную систему, показатели артериального давления	<i>in vivo</i> — крысы	D- и L-ФМК 10, 100 мкг на животное	Beppu Y. 2008 [45]
Снижение глюконеогенеза из лактата	<i>in vitro</i> — ткань почки крысы	Перфузия раствором L-ФМК	Zhu L. 1988 [47]
Ингибирование экспрессии индуцибельной синтазы оксида азота	<i>in vitro</i> — мононуклеарные лейкоциты крови человека	ФУК 0,5–2 мМ	Jankowski J. 2003 [54]
Подавление пролиферации и дифференциации остеобластов	<i>in vitro</i> — культура клеток остеобластов мыши	ФУК 0,5–5 мМ	Yano, S. 2007 [57]
Бластомогенное свойство	<i>in vivo</i> — мыши	п-ГФМК 2,5 мг дважды в неделю подкожно	Rauschenbach, M.O. 1975 [49]
Ингибирование роста клеток меланомы	<i>in vitro</i> — S-91 — клетки меланомы мыши	ФМК 2 мМ	Duke P.S. 1967 [50]

Примечание. \* АФК — активные формы кислорода.

## References

1. Beloborodova N.V., Osipov G.A. Small molecules originating from microbes (SMOM) and their role in microbe-host relationship. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2000; 12(1): 12-21
2. Beloborodova N.V., Moroz V.V., Osipov A.A., Bedova A.Yu., Olenin A.Yu., Getsina M.L. et al. Normal level of sepsis-associated phenylcarboxylic acids in human serum. *Biochemistry (Moscow)*. 2015; 80(3) 374-8.
3. Beloborodova N.V. Integration of metabolism in man and his microbiome in critical conditions. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8(4): 42-54. (in Russian)
4. Beloborodova N.V. Sepsis — a new look at the problem. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013; 11: 82-90. (in Russian)
5. Beloborodova N., Moroz V., Osipov A., Bedova A., Sarshor Y., Pautova A. et al. Disbalance of microbial metabolites of aromatic acids affects the severity in critically ill patients. *Critical Care*. 2016; 20(Suppl 2):P026
6. Herrmann K.M. The Shikimate Pathway: Early Steps in the Biosynthesis of Aromatic Compounds. *Plant Cell*. 1995; 7(7): 907-19.
7. Srinivasan P.R., Katagiri M., Sprinson D.B. The conversion of phosphoenolpyruvic acid and D-erythrose-4-phosphate to 5-de-hydroquinic acid. *J. Biol. Chem*. 1959; 234(4): 713-5.
8. Russell W.R., Duncan S.H., Scobbie L., Duncan G., Cantlay L., Calder A.G. Major phenylpropanoid-derived metabolites in the human gut can arise from microbial fermentation of protein. *Mol. Nutr. Food Res*. 2013; 57(3): 523-35.
9. Valerio F., Lavermicocca P., Pascale M., Visconti A. Production of phenyllactic acid by lactic acid bacteria: an approach to the selection of strains contributing to food quality and preservation. *FEMS Microbiology Letters*. 2004; 233(2): 289-95.
10. Gao K., Xu A., Krul C., Venema K., Liu Y., Niu Y. et al. Of the major phenolic acids formed during human microbial fermentation of tea, citrus, and soy flavonoid supplements, only 3,4-dihydroxyphenylacetic acid has antiproliferative activity. *J Nutr*. 2006; 136(1): 52-7.
11. Gonzalez-Barrio R., Edwards C.A., Crozier A. Colonic Catabolism of Ellagitannins, Ellagic Acid, and Raspberry Anthocyanins: In Vivo and In Vitro Studies. *Drug Metab. Dispos*. 2011; 39(9): 1680-8.
12. Lee H.C., Jenner A.M., Low C.S., Lee Y.K. Effect of tea phenolics and their aromatic fecal bacterial metabolites on intestinal microbiota. *Research in Microbiology*. 2006; 157(9): 876-84.
13. Jenner A.M., Raftar J., Halliwell B. Human fecal water content of phenolics: The extent of colonic exposure to phenolic compounds. *Free Radic. Biol. Med*. 2005; 38(6): 763-72.
14. Beloborodova N.V., Khodakova A.S., Bairamov I.T., Olenin A.Y. Microbial origin of phenylcarboxylic acids in the human body. *Biochemistry (Moscow)*. 2009. 74(12): 1350-5.
15. Clemens P.C., Schunemann M.H., Hoffman G.F., Kohlschutter A. Plasma concentrations of phenyllactic acid in phenylketonuria. *J. Inherit. Metab. Dis*. 1990; 13(2): 227-8.
16. Chalmers R.A., Watts R.W.E. Quantitative studies on the urinary excretion of unconjugated aromatic acids in phenylketonuria. *Clin. Chim. Acta*. 1974; 55(3): 281-94.
17. Crawhall J.C., Mamer O., Tjoa S., Claveau J.C. Urinary phenolic acids in tyrosinemia. identification and quantitation by gas chromatography-mass spectrometry. *Clin. Chim. Acta*. 1971; 34(1): 47-54.
18. Nakamura K., Tanaka Y., Mitsubuchi H., Endo F. Animal models of tyrosinemia. *J. Nutr*. 2007; 137(6 Suppl 1): 1556S-1560S.
19. Rogers A.J., McGeachie M., Baron R.M., Gazourian L., Haspel J.A., Nakahira K. et al. Metabolomic derangements are associated with mortality in critically ill adult patients. *PLoS One*. 2014; 9(1): e87538.
20. Scholze A., Jankowski V., Henning L., Haass W., Wittstock A., Suvd-Erdene S. et al. Phenylacetic acid and arterial vascular properties in patients with chronic kidney disease stage 5 on hemodialysis therapy. *Nephron Clin. Pract*. 2007; 107(1): 1-6.
21. Sitkin S., Tkachenko E., Vakhitov T., Oreshko L., Zhigalova T. Serum metabolome features in ulcerative colitis and celiac disease based on gas chromatography-mass spectrometry. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2013; 3-4: 2-10. (in Russian).
22. Cohen G., Raupachova J., Horl W.H. The uremic toxin phenylacetic acid contributes to inflammation by priming polymorphonuclear leucocytes. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2013; 28(2): 421-9.
23. Fong M.Y., McDunn J., Kakar S.S. Identification of metabolites in the normal ovary and their transformation in primary and metastatic ovarian cancer. *PLoS One*. 2011; 6(5): e19963.
24. Beloborodova N.V., Olenin A.Yu., Khodakova A.S., Chernevskaya E.A., Khabib O.N. Low-molecular phenol metabolites in blood serum: origin and clinical significance. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2012; 5: 37-41 (in Russian).
25. Kobayashi K., Imazu Y., Shohmori T. p-Hydroxyphenylacetic Acid Concentration in the CSF of Patients with Neurological and Psychiatric Disorders. In: *Neurobiology of the Trace Amines (eds Boulton A. A. et al.)* 543-8. (Humana Press, 1984).
26. Sandler M., Ruthven C.R., Goodwin B.L., Copen A. Decreased cerebrospinal fluid concentration of free phenylacetic acid in depressive illness. *Clin. Chim. Acta*. 1979; 93(1): 169-71.
27. Gill C.I., McDougall G.J., Glidewell S., Stewart D., Shen Q., Tuohy K. et al. Profiling of Phenols in Human Fecal Water after Raspberry Supplementation. *J. Agric. Food Chem*. 2010; 58(19): 10389-95.
28. Khodakova A., Beloborodova N. Khodakova, A. Microbial metabolites in the blood of patients with sepsis. *Crit. Care*. 2007; 11(Suppl 4): P5.
29. Beloborodova N., Moroz V., Bedova A., Sarshor Y., Osipov A., Chernevskaya K. High levels of phenylcarboxylic acids reflect the severity in ICU patients and affect phagocytic activity of neutrophils. *Critical Care* 2016, 20(Suppl 1): P3. DOI 10.1186/s13054-016-1204-x
30. Gusovsky F., Sabelli H., Fawcett J., Edwards J., Javid J.I. Gas-liquid chromatographic determination of total phenylacetic acid in urine. *Anal. Biochem*. 1984; 136(1): 202-7.
31. Henning S.M., Wang P., Abgaryan N., Vicinanza R., Oliveira D.M., Zhang Y. et al. Phenolic acid concentrations in plasma and urine from men consuming green or black tea and potential chemopreventive properties for colon cancer. *Mol. Nutr. Food Res*. 2013; 57(3): 483-93.
32. Nardini M., Natella F., Scaccini C., Ghiselli A. Phenolic acids from beer are absorbed and extensively metabolized in humans. *J Nutr Biochem*. 2006; 17(1): 14-22.
33. Aronov P.A., Luo F.J., Plummer N.S., Quan Z., Holmes S., Hostetter T.H. et al. Colonic contribution to uremic solutes. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2011; 22(9): 1769-76.

34. Haan E., Brown G., Bankier A., Mitchell D., Hunt S., Blakey J. et al. Severe illness caused by the products of bacterial metabolism in a child with a short gut. *Eur. J. Pediatr.* 1985; 144(1): 63-5.
35. Muting D., Wuzel H., Bucsis L., Flasshoff H.J. Urinary p-hydroxyphenyllactic acid as indicator of hepatic encephalopathy in patients with hepatic cirrhosis. *Lancet.* 1985; 2(8468): 1365-6.
36. Leibich H.M., Pickert A. Gas chromatographic profiling of phenolic acids in urine of patients with cirrhosis of the liver. *Journal of Chromatography.* 1985; 338(1): 25-32.
37. Jones M.R., Kopple J.D., Swendseid M.E. Phenylalanine metabolism in uremic and normal man. *Kidney Int.* 1978; 14(2): 169-79.
38. Niwa T., Ohki T., Maeda K., Saito A., Ohta K., Kobayashi K. A gas chromatographic-mass spectrometric assay for nine hydroxyphenolic acids in uremic serum. *Clin. Chim. Acta.* 1979; 96(3): 247-54.
39. Khoroshilov S.E., Beloborodova N.V., Nikulin A.V., Bedova A.Yu. Impact of extracorporeal detoxification on the serum levels of microbial aromatic acid metabolites in sepsis. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2015; 11(5): 6-14.
40. Bunchman T.E., Barletta G.M., Winters J.W., Gardner J.J., Crumb T.L., McBryde K.D. Phenylacetate and benzoate clearance in a hyperammonemic infant on sequential hemodialysis and hemofiltration. *Pediatr. Nephrol.* 2007; 22(7): 1062-5.
41. Shih V.E. Alternative-pathway therapy for hyperammonemia. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356(22): 2321-2.
42. Thibault A., Cooper M.R., Figg W.D., Venzon D.J., Sartor A.O., Tompkins A.C. A phase I and pharmacokinetic study of intravenous phenylacetate in patients with cancer. *Cancer Res.* 1994; 54(7): 1690-4.
43. Chang S.M., Kuhn J.G., Robins H.I., Schold S.C., Spence A.M., Berger M.S. et al. Phase II study of phenylacetate in patients with recurrent malignant glioma: a North American Brain Tumor Consortium report. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17(3): 984-90.
44. Chang S.M., Kuhn J.G., Ian Robins H., Clifford Schold S., Spence A.M., Berger M.S. et al. A study of a different dose-intense infusion schedule of phenylacetate in patients with recurrent primary brain tumors consortium report. *Invest. New Drugs.* 2003; 21(4): 429-33.
45. Beppu Y., Tsuruoka N., Komura H., Nagai K. *Medicinal composition, food or drink having effect on enhancing parasympathetic nervous activity.* Patent US 8492442 B2, US; 2008.
46. Zhu L., Shao Y.D., Dai H.J., Dong J.C., Xue F. Effects of sodium beta-3,4-dihydroxyphenyl lactate and beta-phenyl lactic acid on prostacycline and thromboxane A2 contents in the plasma of rabbits after coronary artery occlusion. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 1986; 7(6): 533-6.
47. Zhu L., Shao Y.D., Wang J.Y., Lin D.L., Gu C.L., Li Y.H. et al. Effect of beta-phenyl lactic acid on platelet aggregation, thrombosis, and plasma cAMP content. *Zhongguo Yao Li Xue Bao.* 1988; 9(3): 249-51.
48. Collier V.U., Butler D.O., Mitch W.E. Metabolic effects of L-phenyllactate in perfused kidney, liver, and muscle. *Am. J. Physiol.* 1980; 238(5): E450-7.
49. Rauschenbach M.O., Zharova E.I., Sergeeva T.I., Ivanova V.D., Probatova N.A. Blastomogenic Activity of p-Hydroxyphenyllactic Acid in Mice. *Cancer Res.* 1975; 35(3): 577-85.
50. Duke P.S., Yuen T.G., Demopoulos H.B. In Vitro Growth Inhibition of S-91 Mouse Melanomas by Tyrosinase. *Cancer Res.* 1967; 27(10): 1783-7.
51. Kim M., An S.M., Koh J.S., Jang D.I., Boo Y.C. Use of non-melanocytic HEK293 cells stably expressing human tyrosinase for the screening of anti-melanogenic agents. *J Cosmet Sci.* 2011; 62(5): 515-23.
52. Fedotcheva N.I., Kazakov R.E., Kondrashova M.N., Beloborodova N.V. Toxic effects of microbial phenolic acids on the functions of mitochondria. *Toxicology Letters.* 2008; 180(3): 182-8.
53. Beloborodova N., Bairamov I., Olenin A., Shubina V., Teplova V., Fedotcheva N. Effect of phenolic acids of microbial origin on production of reactive oxygen species in mitochondria and neutrophils. *Journal of Biomedical Science.* 2012; 19: 89.
54. Jankowski J., Luftmann H., Tepel M., Leibfritz D., Zidek W., Schluter H. Characterization of dimethylguanosi-ne, phenylethylamine, and phenylacetic acid as inhibitors of Ca<sup>2+</sup> ATPase in end-stage renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998; 9(7): 1249-57.
55. Dwivedy A.K., Shah S.N. Effects of phenylalanine and its deaminated metabolites on Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase activity in synaptosomes from rat brain. *Neurochem. Res.* 1982; 7(6): 717-25.
56. Jankowski J., van der Giet M., Jankowski V., Schmidt S., Hemeier M. Mahn B. et al. Increased plasma phenylacetic acid in patients with end-stage renal failure inhibits iNOS expression. *J. Clin. Invest.* 2003; 112(2): 256-64.
57. Yano S., Yamaguchi T., Kanazawa I., Ogawa N., Hayashi K., Yamauchi M. et al. The uraemic toxin phenylacetic acid inhibits osteoblastic proliferation and differentiation: an implication for the pathogenesis of low turnover bone in chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22(11): 3160-5.
58. Beloborodova N., Teplova V., Fedotcheva N. *The role of microbial metabolites in mitochondrial dysfunction in sepsis. [Rol' mikrobykh metabolitov v disfunktsii mitokhondriy pri sepsise].* Lambert Academic Publishing, 2013. (in Russian)
59. Fedotcheva N.I., Litvinova E.G., Ocipov A.A., Olenin A.Ju., Mopoz V.V., Belobopodova N.V. Influence of microbial metabolites of phenolic nature on the activity of mitochondrial enzymes. *Biofizika.* 2015; 60(6): 1118-24. (in Russian)
60. Dieuleveux V., Lemarinier S., Gueguen M. Antimicrobial spectrum and target site of D-3-phenyllactic acid. *Int. J. Food Microbiol.* 1998; 40(3): 177-83.
61. Lavermicocca P., Valerio F., Evidente A., Lazzaroni S., Corsetti A., Gobbetti M. Purification and characterization of novel antifungal compounds from the sourdough *Lactobacillus plantarum* strain 21B. *Appl. Environ. Microbiol.* 2000; 66(9): 4084-90.
62. Manu D.K. *Antimicrobial effectiveness of Phenyllactic acid against foodborne pathogenic bacteria and Penicillium and Aspergillus molds:* diss. Animal Science: Iowa; 2012.
63. Cueva C., Moreno-Arribas M.V., Martнn-Alvarez P.J., Bills G., Vicente M.F., Basilio A. et al. Antimicrobial activity of phenolic acids against commensal, probiotic and pathogenic bacteria. *Res Microbiol.* 2010; 161(5): 372-82.
64. Beloborodova N.V., Moroz V.V., Osipov A.A., Vlasenko A.V., Fateev K.M., Sarshor Y.N. et al. Prognostic value phenylcarboxylic acids in patients with acute abdomen. *Shock.* 2015; 44 (Suppl. 2) 13.

**Сведения об авторах:**

*Мороз Виктор Васильевич*, доктор мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, директор ФГБНУ «НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского»;

*Бедова Александра Юрьевна*, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. метаболизма критических состояний ФГБНУ «НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского», e-mail: abedova12@gmail.com