

## Роль общих для человека и микробиоты метаболитов триптофана при тяжелых заболеваниях и критических состояниях (обзор)

М.Л. Гецина, Е.А. Черневская, Н.В. Белобородова

Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Российская Федерация

*Растущий интерес к метаболитам, циркулирующим в крови, связан с накоплением фактологического материала об участии низкомолекулярных соединений, в том числе микробного происхождения, в развитии ряда тяжелых заболеваний и состояний. В данном обзоре прослежено влияние большого класса природных химических соединений — метаболитов триптофана — на различные патологические процессы. Для поиска научных статей по ключевым словам, включающим названия индольных соединений и методы их детекции, а также нозологию ряда заболеваний и критических состояний, использованы базы данных PubMed за последние 10 лет. Научный материал представлен по разделам, в которых приведены данные об изучении метаболитов триптофана при самых разных группах заболеваний, таких как рак, сердечно-сосудистая патология, заболевания почек, кишечника, психические расстройства, атеросклероз и др. Особое внимание уделено роли индольных соединений, попадающих в системный кровоток в результате микробной биотрансформации триптофана, серотонина и других, которые можно отнести к общим метаболитам человека и микробиоты. Наиболее интересные клинические исследования, в которых анализируется связь метаболитов с тяжестью и исходом заболевания, обобщены в сводных таблицах и рисунках. Ряд индольных метаболитов расценивается в статьях в качестве потенциальных биомаркеров. Авторы обзора обосновывают метаболомный подход к изучению ряда онкологических, септических, психических и других трудноизлечимых заболеваний, что открывает новые возможности воздействия на патологический процесс путем целенаправленной регуляции в системе метаболом–микробиом.*

**Ключевые слова:** обзор, триптофан, индольные метаболиты, уремия, колоректальный рак, атеросклероз, воспаление кишечника, шизофрения, депрессивные расстройства, метаболомный подход, биомаркеры, критическое состояние.

**(Для цитирования:** Гецина М.Л., Черневская Е.А., Белобородова Н.В. Роль общих для человека и микробиоты метаболитов триптофана при тяжелых заболеваниях и критических состояниях (обзор). *Клиническая практика*. 2019;00(0):00–00. doi: [10.17816/clinpract19068](https://doi.org/10.17816/clinpract19068))

## **The role of human and microbial metabolites of triptophane in severe diseases and critical ill (review)**

**M.L. Getsina, E.A. Chernevskaya, N.V. Beloborodova**

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russian Federation

*The growing interest in metabolite circulating in the blood is associated with the accumulation of factual material on the involvement of low-molecular compounds in the development of a number of serious diseases. This review reveals the effect of a whole class of chemical compounds — tryptophan metabolites — on various pathological processes. The following keywords were used to find papers published in the PubMed database for the last 10 years: names of natural indole compounds, methods for their detection, nosology of diseases and critical ill patients. The data is presented in sections, which provide data on the study of tryptophan metabolites in a variety of groups of diseases, such as cancer, cardiovascular disease, kidney disease, bowel, mental disorders, atherosclerosis, etc. Particular attention is paid to the role of indole compounds that enter the systemic circulation as a result of microbial biotransformation of tryptophan, serotonin and other indole metabolites, which can be attributed to the "common metabolites" of humans and microbiota. The most interesting clinical studies are summarized in summary tables and figures. A number of indole metabolites are considered as potential biomarkers. The authors of the review substantiate the metabolomic approach to the study of a number of oncological, septic, mental and other intractable diseases, which opens up new possibilities of influence on the pathological process by targeted regulation in the metabolome/microbiome system.*

**Keywords:** review, tryptophan, indole metabolites, uremia, colorectal cancer, atherosclerosis, intestinal inflammation, schizophrenia, depressive disorders, metabolic approach, biomarkers, critical ill.

**(For citation:** Getsina ML, Chernevskaya EA, Beloborodova NV. The Role of Human and Microbial Metabolites of Triptophane in Severe Diseases and Critical Ill (Review). *Journal of Clinical Practice*. 2019; 2019;00(0):00–00. doi: [10.17816/clinpract19068](https://doi.org/10.17816/clinpract19068))

## **ВВЕДЕНИЕ**

Низкомолекулярные метаболиты являются промежуточными и конечными продуктами основных метаболических путей, отражают степень экспрессии генов, функциональную активность клеточных ферментов и другое, что позволяет рассматривать их в качестве вероятных участников патологических процессов и нередко как кандидатные биомаркеры различных состояний. Современные лабораторные технологии позволили установить, что ряд классов низкомолекулярных соединений в крови человека имеет исключительно микробное происхождение, то есть являются продуктами метаболизма микробиоты [1], а ряд других соединений имеет общую структуру как у человека, так и у бактерий, то есть являются общими метаболитами [2]. В здоровом организме низкомолекулярные соединения, представляющие собой метаболиты нормальной микрофлоры кишечника, определяются в крови в относительно стабильных концентрациях, что свидетельствует об адекватности биохимических процессов, направленных на поддержание гомеостаза. При этом многие метаболиты непосредственно вовлечены в механизмы жизнедеятельности человека. При избыточном поступлении микробных метаболитов из кишечника во внутреннюю среду организма человека они подвергаются нейтрализации в печени с формированием сульфатов, конъюгатов и других водорастворимых компонентов для выведения с мочой. При различных заболеваниях естественные взаимодействия метаболитов бактерий с организмом человека приобретают искаженный характер, гармоничная в норме интеграция эндогенных метаболических путей человека и микробиоты разрушается, что может приобретать патологическую картину со стороны разных органов и систем. Большое внимание в литературе уделено таким метаболитам микробиоты, как летучие короткоцепочечные жирные кислоты (short chain fatty acids, SCFA). Доказано, что они являются важным энергетическим субстратом для энтероцитов, обеспечивают функционирование локального иммунологического барьера, препятствуют развитию воспаления кишечной стенки и др. [3]. Микробные метаболиты ароматической структуры, продукты микробной биodeградации аминокислоты тирозина играют важную роль в развитии септического шока и полиорганной недостаточности [4].

Особого внимания при ряде заболеваний заслуживают серотонин и другие индольные метаболиты, обладающие собственной биологической активностью, попадающие в системный кровоток, в том числе в результате микробной биотрансформации триптофана и других индольных соединений. Триптофан является одной из незаменимых аминокислот, индольное кольцо триптофана синтезируется в природе микроорганизмами и растениями, и не может быть синтезировано организмом человека. В организм человека триптофан поступает с пищей, поэтому считается, что содержание триптофана можно регулировать с помощью диеты [5]. Однако, оказалось, что управлять метаболизмом триптофана и его производными значительно сложнее.

## **ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О МЕТАБОЛИЗМЕ ТРИПТОФАНА**

Триптофан играет важную роль в метаболизме человека. Образование производных триптофана происходит двумя основными путями, которые могут быть названы индольным и кинурениновым (рис. 1) [6]. Индольный путь превращения триптофана (условно делится на серотониновый и микробный) ведет к образованию нейротрансмиттера серотонина, «гормона сна» — мелатонина, а также целого ряда других метаболитов, содержащих индольное кольцо, например триптамина, который подвергается дальнейшей биотрансформации с образованием индолуксусной, индолпропановой кислот, индола и индоксила. Кинурениновый путь сопровождается разрушением индольного кольца триптофана и приводит к образованию L-кинуренина, кинуреновой и хинолиновой кислот или кофермента никотинамидадениндинуклеотид

(НАД+). На образование кинуренина расходуется бóльшая часть поступающего триптофана, и лишь 5–10% идет на образование серотонина и мелатонина [5]. Часть поглощенного с пищей триптофана уходит на бактериальную деградацию (4–6%), в результате чего образуются индольные кислоты (например, 3-индолпропановая) и индол. В результате метаболизма серотонина появляется в частности 5-гидроксииндолуксусная кислота [7].

Несмотря на растущий интерес к клинической значимости индольных соединений, в международной базе данных метаболома человека [8] достаточно скудно представлены сведения об изменениях концентраций в крови тех или иных метаболитов триптофана при различных заболеваниях. Даны лишь сведения преимущественно о шизофрении и уремии, что суммировано в табл. 1.

Таблица 1

**Концентрации индольных соединений (метаболитов триптофана) в норме и при различных заболеваниях по базе данных Humane Metabolom Data Base (HMDB) [8]**

Индольные соединения / метаболиты триптофана	Норма, кровь, мкМ	Источники	Заболевания	Отклонения от нормы при заболеваниях, кровь, мкМ	Источники
Триптофан	54,5±9,7 81,3±3,36	[9] [10]	Шизофрения Эпилепсия	101±4,48 37,2 (34,3–40,1)	[10] [11]
Серотонин	0,85±0,077	[10]	Шизофрения	0,61±0,096	[10]
Кинуренин	1,6±0,1 1,74±0,121	[12] [10]	Шизофрения	2,35±0,162	[10]
Индолуксусная кислота	2,85 0,05	[13] [14]	Уремия	13,7	[13]
Индол-3-пропановая кислота	0,481	[15]	Нет данных	-	-
5-гидроксииндолуксусная кислота	0,0516	[16]	Шизофрения	0,0475	[16]
Индоксил сульфат	2,49±1,36	[13]	Уремия	21,11±12,20	[13]

Соотношение уровней кинуренина и триптофана в сыворотке позволяет оценивать продукцию и активность ключевого фермента индоламин-2,3-диоксигеназы. Этот внутриклеточный несекретируемый фермент способен индуцировать катаболизм триптофана с образованием целого ряда продуктов, оказывающих существенное влияние на функции иммунной системы. Изменение активности индоламин-2,3-диоксигеназы может рассматриваться как информативный биомаркер, имеющий прогностическую значимость при оценке течения и исхода для целого ряда заболеваний и состояний, таких как сепсис, внебольничная пневмония, стенокардия, острый инфаркт миокарда и др. [17].

Нарушение метаболизма триптофана приводит к образованию иммуноактивных кинуренинов, что влияет на работу Т-клеток и связано с развитием аутоиммунных реакций [18]. В качестве последствий могут рассматриваться не только уменьшение содержания триптофана, но и производство иммуноактивных кинуренинов, которые

могут действовать как лиганды арилуглеводородного рецептора [19]. Изменение уровней метаболитов кинуренинового пути связывают с психическими расстройствами и нарушениями функций желудочно-кишечного тракта [20]. Таким образом, регуляция биодоступности циркулирующего триптофана и его метаболитов может зависеть от состава микробиоты кишечника, что в свою очередь отражается на состоянии иммунореактивности и влияет на работу различных органов и систем.

### **Сердечно-сосудистые заболевания**

Эффекты серотонина в организме определяются его взаимодействием с различными типами центральных и периферических 5-гидрокситриптаминовых рецепторов (5-НТ-рецепторы). В настоящее время выделено 7 основных видов серотониновых рецепторов и множество подвидов, причем активация этих рецепторных структур может вызывать как снижение, так и повышение сосудистого тонуса, т.е. серотонин является модулятором тонуса гладкой мускулатуры. Серотонинергическая сигнальная система участвует в регуляции некоторых жизненно важных функций организма и является мишенью множества фармакологически активных веществ — антидепрессантов, анксиолитиков, ноотропов, противорвотных, прокинетики, противомигренозных и других групп лекарственных средств. Изучаются возможности коррекции сосудистой недостаточности с помощью аналога эндогенного серотонина — отечественного фармакопейного препарата серотонина адипината, показано его стойкое нормализующее действие на сосудистый тонус [21].

К негативным эффектам серотонина относятся тахикардия с предшествующей краткой рефлекторной брадикардией, повышение сократимости предсердий, развитие предсердных аритмий [22] и легочной артериальной гипертензии через воздействие на сократимость гладких мышц и ремоделирование сосудов [23]. Кроме того, повышенный уровень серотонина в плазме крови выявлен при синдроме внезапной детской смерти. В образцах сыворотки крови, взятых у детей, умерших в результате развития этого синдрома ( $n=61$ ), уровни серотонина были достоверно выше, чем у других детей ( $n=15$ ), которые умерли от других причин (177 и 91 нг/мл соответственно,  $p=0,014$ ). При сравнении этих же групп детей обнаружены также различия в сывороточных концентрациях 5-гидроксииндолуксусной кислоты (70 и 36 нг/мл соответственно,  $p=0,09$ ). Полученные данные могут иметь потенциальное клиническое значение, позволяя заблаговременно оценить риск синдрома внезапной детской смерти [24].

Но не только серотонин можно использовать в качестве маркера, отражающего состояние сердечно-сосудистой системы. Исследователи использовали потенциально связанные с температурными изменениями ключевые воспалительные пути, оцениваемые по уровню триптофана, катаболитов триптофана (включая кинуренины) и активности индоламин-2,3-диоксигеназы у пациентов, выживших после остановки сердца. Известно, что управляемая гипотермия у таких пациентов значительно улучшает неврологический прогноз, однако повышает риск возникновения инфекционных осложнений. Отмечено, что снижение сывороточных уровней триптофана и повышение активности индоламин-2,3-диоксигеназы при гипотермии связано с неблагоприятным исходом, вероятно, по причине увеличения чувствительности к инфекционным осложнениям и сепсису под воздействием низких температур, в то время как у пациентов с благоприятным исходом сохранялась тенденция к более высоким значениям триптофана и низкой активности индоламин-2,3-диоксигеназы [25].

Содержание триптофана и индольных производных существенно уменьшается и в случаях осложненного атеросклероза, коррелируя с лодыжечно-плечевым индексом — показателем, отражающим состояние кровообращения в нижних конечностях. Была найдена обратная корреляция с прогрессирующим атеросклерозом

для индола, индол-3-пропионовой кислоты и концентрации индол-3-альдегида, в то время как для соотношения кинуренина к триптофану — положительная корреляция. При многофакторном анализе соотношение кинуренин–триптофан достоверно ассоциировалось с послеоперационными кардиальными осложнениями (отношение шансов 44,1; 95% доверительный интервал 3,3–587,1;  $p=0,004$ ) [26].

### **Заболевания кишечника**

Отличительной особенностью метаболомных исследований в гастроэнтерологии является их фокус на микробных метаболитах. Показано, что метаболиты триптофана 3-индолуксусная и индолпропановая кислоты имеют преимущественно бактериальное происхождение и в незначительных концентрациях присутствуют не только в сыворотке, но и моче здоровых людей. У пациентов с язвенным колитом и целиакией в крови обнаружено достоверное повышение 3-индолуксусной кислоты, что может быть обусловлено повышением метаболической активности клостридий в отношении ароматических аминокислот. Выявленное повышение 3-индолпропановой кислоты у пациентов с целиакией, по сравнению с пациентами с язвенным колитом и здоровыми добровольцами, авторы объясняют возможной разницей в количестве/метаболической активности *Clostridium sporogenes* у пациентов этих двух групп [27].

Еще одним метаболитом кишечной микробиоты является 5-гидроксииндолуксусная кислота (5-НИАА). Повышенные ( $>20$  мкМ) уровни 5-НИАА в моче наблюдаются при аппендиците и гастроэнтерите [28]. Источником 5-НИАА в данных ситуациях является вазоспастический медиатор 5-гидрокситриптамин, который во время воспалительных процессов выделяется из энтерохромаффинных клеток и метаболизируется до конечного продукта [29]. Некоторые авторы считают, что если содержание 5-НИАА не увеличивается, аппендицит может быть исключен с высокой степенью достоверности [30]. Показано, что содержание 5-НИАА снижается при гангренозном аппендиците и в случае перфорации червеобразного отростка [31], при этом ряд авторов отмечает, что уменьшение концентрации 5-НИАА может быть предупреждающим признаком перфорации [32]. Однако другие авторы не поддерживают эту идею и считают, что диагностическая значимость при остром аппендиците не столь велика, приводя данные сравнения 5-НИАА с другими показателями воспаления (уровень лейкоцитов/нейтрофилов и С-реактивного белка) в крови [33].

### **Колоректальный и другие виды рака**

В патогенезе онкологических заболеваний лежат нарушения различных метаболических путей — гликолиза, цикла трикарбоновых кислот, мочевины, аргинина, пролина, метаболизма жирных кислот, а также нарушения метаболизма, связанные с микробиотой кишечника. При изучении диагностической значимости и корреляции с диагнозом объектом исследования чаще служит сыворотка крови. Например, у пациентов с диагнозом колоректального рака было исследовано 249 метаболитов сыворотки крови, из которых только 72 значимо различались у пациентов по сравнению со здоровыми добровольцами, из них 5 относились к метаболитам триптофана — 5-гидрокситриптамин, триптофан, индоксил сульфат, индоксил, N-ацетил-5-гидрокситриптамин — и имели тенденцию к уменьшению концентрации по сравнению со здоровыми [34]. Предметом исследования могут быть метаболиты и других биологических субстратов, например кишечного содержимого, однако авторы отмечают, что эти данные сложнее интерпретировать, так как количественный и качественный состав фекальных метаболитов отличается большей вариабельностью [35]. В моче метаболит триптофана 5-гидроксииндолуксусная кислота расценена как хороший биомаркер для ранней диагностики опухолей тонкой кишки [36]. При

колоректальном раке снижение индолпропановой кислоты в кишечном содержимом находится в сильной корреляционной связи с ростом актинобактерий в кишечной микробиоте [37].

Метаболомный анализ может быть информативен не только для ранней диагностики, но и для мониторинга онкологического процесса. В зависимости от стадии колоректального рака содержание метаболитов в сыворотке крови меняется. Так, для бензойной кислоты выявлена самая сильная статистически значимая обратная корреляция со стадией заболевания. Показано, что содержание 3-индолуксусной кислоты также снижалось по мере прогрессирования заболевания [38].

У пациентов с диагнозом лейкоплакии и рака полости рта в качестве исследуемого материала использовали слюну, из которой было выделено пять прогностически значимых метаболитов — с-аминомасляная кислота, фенилаланин, валин, н-эйкозановая и молочная кислота. Среди метаболитов отмечали существенное увеличение концентрации 3-индолпропановой кислоты [39]. В табл. 2 отражена динамика метаболитов триптофана при раковых заболеваниях.

Таблица 2

**Изменение метаболитов триптофана при раковых заболеваниях  
пищеварительного тракта**

Вещество	Диагноз	Изменение	Источник
Индоксилсульфат	Колоректальный рак	↓	[34]
Триптофан	Колоректальный рак	↓	
3-Индолпропановая кислота	Лейкоплакия и рак полости рта	↑	[39]
3-Индолуксусная кислота	Колоректальный рак	↓	[38]
Тирозин			
Триптофан			
3-Индоксил сульфат			

**Примечание.** ↓/↑ — понижение/повышение показателя.

**Критические состояния, травма, сепсис**

Обсуждается необходимость разработки индивидуального подхода к коррекции метаболизма, приводящего к более эффективному лечению пациентов, находящихся в критических состояниях [40]. У пациентов с внебольничной пневмонией с неблагоприятным клиническим исходом изучали отношения концентраций триптофана к серотонину и триптофана к кинуренину в корреляции с С-реактивным белком, прокальцитонином, qSOFA и шкалой оценки тяжести пневмонии, но пришли к выводу, что данных о значимости изменения индоламин-2,3-диоксигеназы для прогнозирования исхода пока недостаточно [41].

Изучение метаболомного профиля сыворотки при черепно-мозговой травме позволило выявить снижение концентрации индол-3-пропановой кислоты в сыворотке крови [42], в то время как содержание другого индольного производного серотонина, а именно мелатонина, повышалось в крови после черепно-мозговой травмы у детей, что, возможно, связано с ответом на окислительный стресс или воспаление, вызванного травмой [43]. Уровень мелатонина в крови впоследствии умерших пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой был выше, чем у выживших, и найдена корреляция его с уровнями малонового диальдегида (показателя перекисного окисления липидов) и общей антиоксидантной активности, отражающая тяжесть повреждения головного мозга [44]. Ранее также была обнаружена связь повышенных концентраций мелатонина

в крови с показателем смертности у септических пациентов [45]. Однако в экспериментальной работе на мышах показано, что мелатонин способствует удалению поврежденных митохондрий с помощью аутофагии, что подавляет индуцированное черепно-мозговой травмой воспаление и ослабляет секрецию воспалительных цитокинов [46]. Прием экзогенного мелатонина после черепно-мозговой травмы способствовал улучшению показателей сна и не оказывал побочных эффектов [47], у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии усиливал общую антиоксидантную активность крови благодаря своим иммуномодулирующим и антиоксидантным свойствам [48].

### **Нарушение функции почек, уремия**

Микроорганизмы толстого кишечника продуцируют соединения, которые обычно выводятся почками. Нарушение функции почек приводит к накоплению в организме большого количества соединений, которые оказывают токсическое влияние на жизненно важные органы, поэтому их часто называют потенциальными уремическими токсинами [49]. В число уремических токсинов входят фенилацетил-L-глутамин, 5-гидроксииндол, индоксилглиукуронид, п-крезолсульфат, индоксил сульфат. Некоторые из них, например индоксил сульфат, п-крезилсульфат и триметиламин-N-оксид, участвуют в разрушении эпителиального барьера кишечника, тем самым облегчая попадание токсинов в кровоток. Часть триптофана под действием триптофаназы — фермента кишечной микробиоты, в частности *Escherichia coli*, — превращается в индол. Далее часть индола удаляется вместе с каловыми массами, а часть всасывается и с током крови попадает в печень, где после окисления и сульфатирования превращается в индоксилсульфат. При хронической болезни почек концентрация индоксилсульфата в крови постепенно повышается [50]. Попадание уремических токсинов в кровоток сказывается на состоянии сердечно-сосудистой системы. Так, при сердечно-сосудистых заболеваниях увеличение в крови концентрации 3-индолуксусной кислоты выше 3,73 мкМ/л коррелирует с более высокой смертностью [51]. В эксперименте на крысах показано, что индол и индоксил вызывают значительные гемодинамические изменения, действие которых нивелируются через центральный и периферические механизмы с участием серотониновых рецепторов [52].

Один из основных методов борьбы с хронической почечной недостаточностью — это проведение гемодиализа с целью уменьшения количества токсинов в крови. Для оценки эффективности проводят метаболомный анализ сыворотки до и после процедуры гемодиализа, оценивая содержание таких уремических токсинов как индоксил сульфат, 3-индолуксусная кислота и гиппуровая кислота [53].

### **Заболевания центральной нервной системы и депрессивные расстройства**

Метаболическая активность микробиома кишечника может влиять на развитие депрессивного расстройства [54]. Влияние метаболитов триптофана на психическое здоровье человека можно оценить лабораторными методами по их уровню в моче пациентов. Например, тяжелая форма депрессивного расстройства характеризуется снижением триметиламинооксида, индоксилсульфата, м-гидроксифенилацетата, 3-гидроксифенилуксусной кислоты, а также повышением уровней п-гидроксифенилацетата, изобутирата, пальмитиновой кислоты, лактата и глицина. При умеренном депрессивном расстройстве были обнаружены только два соединения — изобутират и триметиламинооксид. При шизофрении наблюдается нарушение метаболизма триптофана по кинурениновому пути: в плазме крови отмечают уменьшение концентрации кинурениновой кислоты, а после терапии нормализацию ее

уровня [55]. Для оценки вероятности возникновения острой дисфункции головного мозга показан прогностический потенциал концентрации серотонина в плазме или активности ацетилхолинэстеразы при поступлении в отделение интенсивной терапии [56]. Уменьшение концентрации тромбоцитарного серотонина является дифференциальным признаком шизофрении с симптомами депрессии [57]. У женщин с послеродовой депрессией отмечают снижение уровня нейротрансмиттеров (серотонин, дофамин, норэпинефрин), но, по мнению авторов, развитие депрессии у этих пациентов может быть следствием других причин, не связанных с родами [58].

У пациентов с рассеянным склерозом выявлены молекулярные механизмы, с помощью которых микробиота регулирует иммунный ответ, а именно: триптофан метаболизируется кишечной микробиотой в агонисты рецептора ароматических углеводов, которые воздействуют на астроциты, ограничивают воспаление в центральной нервной системе [59].

### **ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ НА ПРОНИЦАЕМОСТЬ КИШЕЧНИКА**

Интересно, что продукты биодegradации ароматических аминокислот тирозина, фенилаланина и триптофана, регулируют непосредственно степень проницаемости кишечника. В частности, индолпропановая кислота, продукт метаболизма *Clostridium sporogenes*, при уменьшении концентрации в системном кровотоке повышает проницаемость кишечного барьера с последующими нарушениями в иммунной системе человека [60, 1]. Однако даже острая нехватка самого триптофана не нарушает проницаемость кишечника и не влияет значительно на содержание метаболитов в крови [61].

Коррекцию метаболической активности микробиоты кишечника предлагают использовать для восстановления психического здоровья. Термин «психобиотики» появился не так давно, и выделяет группу пробиотиков, обладающих способностью к коррекции психического состояния [62]. Ряд экспериментальных работ показывает эффективность приема различных штаммов микроорганизмов (*Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium longum* и др.) для снижения уровня стресса, тревожности, улучшения эмоционального состояния [63]. Необходимы большие плацебо-контролируемые исследования, позволяющие оценить психобиотический потенциал различных штаммов, их эффективность и безопасность для человека.

Арилуглевородный рецептор (AHR) является основным регулятором иммунной функции в желудочно-кишечном тракте. Резидентная микробиота способна влиять на пути AHR-зависимой передаче сигналов через производство множества биологически активных молекул, которые действуют как агонисты арилуглевородного рецептора, такие как индол или индол-3-альдегид [64]. Индолпировиноградная кислота рассматривается как предшественник индол-3-ацетальдегида, индол-3-альдегида и индол-3-уксусной кислоты, агонистов арилуглевородного рецептора. На модели колита у мышей показана способность данной кислоты снижать воспаление, активируя работу AHR рецептора [65]. При хроническом заболевании почек уремические токсины индоксил сульфат (IS) и индол-3-уксусная кислота микробного происхождения могут быть вовлечены в воспалительный сигнальный путь [66]. Так, индолуксусная кислота влияет на функцию арилуглевородного рецептора, что приводит к экспрессии тканевого фактора в эндотелиальных клетках и повышает риск тромбоза [67].

### **О МЕТОДАХ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИНДОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

Основными методами скринингового метаболомного анализа являются газовая хромато-масс-спектрометрия и жидкостная хромато-масс-спектрометрия [68; 69], также используют ядерно-магнитную резонансную спектроскопию и другие аналитические

методы [70]. Важную роль в трактовке результатов играют методы подготовки пробы к анализу [71–74]. Экстракцию анализируемых компонентов проводят методом жидкость-жидкостной экстракции с применением диэтилового эфира или методом твердофазной экстракции [75, 76].

Методы масс-спектрометрии не так широко распространены в клинической лабораторной практике. Ряд индольных соединений (серотонин, мелатонин, 5-гидроксииндолуксусную кислоту, триметиламиноксид) можно определять методом иммуноферментного анализа, однако на сегодняшний день тест-системы в основном валидированы только для научных исследований.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, в системном кровотоке обнаруживается целый ряд индольных соединений, играющих важную роль в патогенезе и диагностике ряда заболеваний. Представленные в обзоре основные закономерности по изменению содержания индольных соединений в крови обобщены на рис. 2. Немаловажно, что большая часть их является метаболитами микробиоты. Целенаправленная регуляция в системе метаболом/микробиом открывает новые перспективы для лечебного воздействия на патологический процесс через микробиоту человека. До сих пор доказательная база не столь велика, исследования в этом направлении продолжаются и открывают огромное поле для дальнейшего научного поиска.

## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Wikoff W.R., Anfora A.T., Liu J., Schultz P.G., Lesley S.A., Peters E.C. et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *PNAS* 2009; March 10; 106(10): 3698-3703. DOI:10.1073/pnas.0812874106
2. Beloborodova N.V., Olenin A.Y., Pautova A.K. Metabolomic findings in sepsis as a damage of host-microbial metabolism integration. *J Crit Care*. 2018; Feb; 43: 246-255. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.09.014. Epub 2017 Sep 15.
3. Cani P.D., Van Hul M., Lefort Ch., Depommier C., Rastelli M., Everard A. Microbial regulation of organismal energy homeostasis. *Nature metabolism*. 2019; January; (1): 34–46, [www.nature.com/natmetab](http://www.nature.com/natmetab). Review Article <https://doi.org/10.1038/s42255-018-0017-4>].
4. Beloborodova N.V., Sarshor Y.N., Bedova A.Y., Chernevskaya E.A., Pautova A.K. Involvement of Aromatic Metabolites in the Pathogenesis of Septic Shock. *SHOCK*, 2018; 50(3): 273–279. doi:10.1097/shk.0000000000001064.
5. Palego L., Betti L., Rossi A., Giannaccini G. Tryptophan Biochemistry: Structural, Nutritional, Metabolic, and Medical Aspects in Humans. *Journal of Amino Acids*. Volume 2016; Article ID 8952520, 13 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8952520>
6. Beloborodova N. V., Grechko A. V., Olenin A. Yu. Metabolomic Discovery of Microbiota Dysfunction as the Cause of Pathology DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.87176>
7. Keszthelyi D., Troost F. J., Masclee A.A.M. Understanding the role of tryptophan and serotonin metabolism in gastrointestinal function. *Neurogastroenterol Motil*. 2009; 21: 1239–1249.
8. Humane Metabolom Data Base – HMDB. Available at: <http://www.hmdb.ca/metabolites/HMDB0000929>
9. Psychogios N., Hau D.D., Peng J., Chi Guo A., Mandal R., Bouatra1 S., et al. The Human Serum Metabolome. *PLoS ONE*; [www.plosone.org](http://www.plosone.org) 1 February 2011; 6 (2), e16957: 1-23.

10. Fukushima T., Iizuka H., Yokota A., Suzuki T., Ohno Ch., Kono Yu., et al. Quantitative Analyses of Schizophrenia-Associated Metabolites in Serum: Serum D-Lactate Levels Are Negatively Correlated with Gamma-Glutamylcysteine in Medicated Schizophrenia Patients. *PLOS ONE*. [www.plosone.org](http://www.plosone.org) 1 July 2014; 9(7); e101652: 1-8.
11. Rainesalo S., Keränen T., Palmio J., Peltola J., Oja S. S., Saransaari P. Plasma and Cerebrospinal Fluid Amino Acids in Epileptic Patients. *Neurochemical Research*, January 2004; 29 (1): 319–324.
12. Fujigaki S., Saito K., Takemura M., Fujii H., Wada H., Noma A., et al. Species Differences in L-Tryptophan–Kynurenine Pathway Metabolism: Quantification of Anthranilic Acid and Its Related Enzymes. *Archives of biochemistry and biophysics* 1998; 358 (2): 329–335.
13. Duranton F., Cohen G., De Smet R., Rodriguez M., Jankowski J., Vanholder R., et al. Normal and Pathologic Concentrations of Uremic Toxins. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23: 1–13. doi: 10.1681/ASN.2011121175.
14. Carling R.S., Oegg T.J., Allen K.R., Bax N.O.S., Barth J.H. Evaluation of whole blood serotonin and plasma and urine 5-hydroxyindole acetic acid in diagnosis of carcinoid disease. *Ann Clin Biochem*. 2002; 39: 577-582.
15. Danaceau J.P., Anderson G.M., McMahon W.M., Crouch D.J., A Liquid Chromatographic-Tandem Mass Spectrometric Method for the Analysis of Serotonin and Related Indoles in Human Whole Blood. *Journal of Analytical Toxicology*. 2003; October; 27: 440-444.
16. Alfredsson G., Wiesel F.A. Monoamine metabolites and amino acids in serum from schizophrenic patients before and during sulphiride treatment. *Psychopharmacology (Berl)*. 1989; 99(3): 322-7.
17. Козлов В.А., Демина Д.В. Триптофан и indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO) в патогенезе иммунокомпрометированных заболеваний. *Медицинская иммунология*. 2017; 19 (3): 225-240. doi: 10.15789/1563-0625-2017-3-225-240
18. Grohmann U., Fallarino F., Bianchi R., Orabona C., Vacca C., Fioretti M. C., et al. A Defect in Tryptophan Catabolism Impairs Tolerance in Nonobese Diabetic Mice. *J. Exp. Med.* The Rockefeller University Press 0022-1007/2003/07/153/8; July 7; 2003; 198(1): 153–160 <http://www.jem.org/cgi/doi/10.1084/jem.20030633>
19. Grohmann U. and Puccetti P. The coevolution of IDO1 and AhR in the emergence of regulatory T-cells in mammals. [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org) 2015; February; 6; Article 58: 1-4; doi: 10.3389/fimmu.2015.00058
20. Kennedy P.J., Cryan J.F., Dinan T.G., Clarke G. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology*. 2017; 112: 399e412
21. Козлов И.А., Клыпа Т.В., Рыбаков В.Ю., Матвеев Ю.Г. Первый опыт назначения серотонина адипината для коррекции сосудистой недостаточности у кардиохирургических больных. *Вестник интенсивной терапии. Интенсивная терапия в кардиологии* 2006; 1: 7-9.
22. Kaumann A. J., Levy F. O. 5-Hydroxytryptamine receptors in the human cardiovascular system. *Pharmacology & Therapeutics*. 2006; 111: 674–706; doi:10.1016/j.pharmthera.2005.12.004
23. Dahan D., Thi Hien T., Tannenber Ph., Ekman M., Rippe C., Boettger Th., et al. MicroRNA-Dependent Control of Serotonin-Induced Pulmonary Arterial Contraction. *J Vasc Res* 2017; 54: 246–256. DOI: 10.1159/000478013
24. Haynes R.L., Frelinger A.L., Giles E.K., Goldstein R.D., Tran H., Kozakewich H. P., et al. High serum serotonin in sudden infant death syndrome. *PNAS*, 2017; doi:10.1073/pnas.1617374114

25. Schefold J.C., Fritschia N., Fusch G., Bahonjic A., Doehnerd W., Von Haehlinge S., et al. Influence of core body temperature on Tryptophan metabolism, kynurenines, and estimated IDO activity in critically ill patients receiving target temperature management following cardiac arrest. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.07.239>
26. Cason C.A., Dolan K.T., Sharma G., Tao M., Kulkarni R., Helenowski I.B., et al. Plasma microbiome-modulated indole- and phenyl-derived metabolites associate with advanced atherosclerosis and postoperative outcomes. Chicago and Rockford, Ill; and Boston, Mass, *Journal of Vascular Surgery*. 2017. Published by Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.09.029>
27. Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я., Орешко Л.С., Жигалова Т.Н., Метаболом сыворотки крови по данным газовой хроматографии — масс-спектрометрии (ГХ-МС) у пациентов с язвенным колитом и больных целиакией. *Гастроэнтерология*. 2013; 12: 44-57.
28. Ilkhanizadeh B., Owji A.A., Tavangar S.M., Vasei M., Tabei S.M. Spot urine 5-hydroxy indole acetic acid and acute appendicitis. *Hepatogastroenterology*. 2001. May-Jun; 48(39): 609-13. PMID:11462886
29. Jangjoo A., Varasteh A.R., Mehrabi Bahar M., Tayyebi Meibodi N., Esmaili H., Nazeri N., Aliakbarian M., et al. Is urinary 5-hydroxyindoleacetic acid helpful for early diagnosis of acute appendicitis? *Am. J. Emerg. Med*. 2012. May; 30(4): 540-4. doi: 10.1016/j.ajem.2011.01.027
30. Menten O., Eryilmaz M., Harlak A., Yaman H., Yigit T., Ongoru O., et al. The importance of urine 5-hydroxyindoleacetic acid levels in the early diagnosis of acute appendicitis. *Am J Emerg Med*. 2009. May; 27(4): 409-12. doi: 10.1016/j.ajem.2008.03.016
31. Oruc M.T., Kulah B., Ozozan O., Ozer V., Kulacoglu H., Turhan T., et al. The value of 5-hydroxy indole acetic acid measurement in spot urine in diagnosis of acute appendicitis. *East Afr Med J*. 2004. Jan; 81(1): 40-1. PMID:15080514
32. Bolandparvaz S., Vasei M., Owji A.A., Ata-Ee N., Amin A., Daneshbod Y., et al. Urinary 5-hydroxy indole acetic acid as a test for early diagnosis of acute appendicitis. *Clin Biochem*. 2004. Nov; 37(11): 985-9. PMID:15498526, DOI: [10.1016/j.clinbiochem.2004.07.003](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2004.07.003)
33. Rao A., Wilson M., Kennedy G., Mittapalli D., Tait I., Alijani A. Spot urinary 5-hydroxyindoleacetic acid is not an ideal diagnostic test for acute appendicitis. *American Journal of Emergency Medicine*. 2016; 34: 1750–1753.
34. Tan B., Qiu Yu., Xia Zou, Chen T., Xie G., Yu Cheng, et al. Metabonomics Identifies Serum Metabolite Markers of Colorectal Cancer. *J. Proteome Res*. 2013; 12: 3000–3009. [dx.doi.org/10.1021/pr400337b](http://dx.doi.org/10.1021/pr400337b)
35. Goedert J. J., Sampson J. N., Moore S.C., Xiao Q., Xiong X., Hayes R.B., et al. Fecal metabolomics: assay performance and association with colorectal cancer. *Carcinogenesis*. 2014; 35 (9): 2089–2096. doi:10.1093/carcin/bgu131
36. Ardill J.E.S., Armstrong L., Smye M., Doherty R., McCance D.R., Johnston B.T. Neuroendocrine tumours of the small bowel: interpretation of raised circulating chromogranin A, urinary 5 hydroxy indole acetic acid and neurokinin A. *QJM*. 2016 Feb; 109(2): 111-5. doi: 10.1093/qjmed/hcv095.
37. Sinha R., Ahn J., Sampson J.N., Shi J., Yu G., Xiong X., et al., Fecal Microbiota, Fecal Metabolome, and Colorectal Cancer Interrelations. *PLOS ONE*. 2016; March 25. DOI: 10.1371/journal.pone.0152126
38. Uchiyama K., Yagi N., Mizushima K., Higashimura Y., Hirai Y., Okayama T., et al. Serum metabolomics analysis for early detection of colorectal Cancer. *Japanese Society of Gastroenterology*. 2016. DOI 10.1007/s00535-016-1261-6

39. Wei J., Xie G., Zhou Z., Shi P., Qiu Y., Zheng X., et al. Salivary metabolite signatures of oral cancer and leukoplakia. *Int. J. Cancer*. 2011; 129: 2207–2217. VC 2010 UICC. DOI: 10.1002/ijc.25881
40. Englert J.A., Rogers A.J., Metabolism, Metabolomics, and Nutritional Support of Patients with Sepsis. *Clin. Chest. Med.* 2016. doi: 10.1016/j.ccm.2016.01.011
41. Meier M.A., Ottiger M., Vegeli A., Steuer Ch., Bernasconi L., Thomann R., et al. Activation of the tryptophan/serotonin pathway is associated with severity and predicts outcomes in pneumonia: results of a long-term cohort study. *Clin Chem Lab Med* 2017; 1-10. DOI 10.1515/cclm-2016-0912
42. Orešič M., Posti J.P., Kamstrup-Nielsen M.H., Takala R.S.K., Lingsma H.F., Mattila I., et al. Human Serum Metabolites Associate With Severity and Patient Outcomes in Traumatic Brain Injury. *EBioMedicine*. 2016; 12: 118–126, doi: 10.1016/j.ebiom.2016.07.015
43. Marseglia L., D'Angelo G., Manti S., Rulli I., Salvo V., Buonocore G., et al. Melatonin Secretion Is Increased in Children with Severe Traumatic Brain Injury. *International Journal of Molecular Sciences — Open Access Journal*. 2017; 18: 1053. doi:10.3390/ijms18051053
44. Lorente L., Martín M.M., Abreu-González P., Pérez-Cejas A., Ramos L., Argueso M., et al. Serum melatonin levels in survivor and non-survivor patients with traumatic brain injury *BMC Neurology*. 2017; 17: 138. DOI 10.1186/s12883-017-0922-2
45. Lorente L., Martín M.M., Abreu-González P., de la Cruz Th., Ferreres J., Solé-Violán J., et al. Serum melatonin levels are associated with mortality in severe septic patients. *Journal of Critical Care*. 2015; 30: 860.e1–860.e6.
46. Chao L., Honglu Ch., Zheng Li, Xiupeng Xu, Yinlong L., Lijun H., et al. Melatonin attenuates traumatic brain injury-induced inflammation: a possible role for mitophagy. *Journal of Pineal Research*. 2016; 1-10.
47. Grima N.A., Rajaratnam Sh.M.W., Mansfield D., Sletten T.L., Spitz G., Ponsford J.L. Efficacy of melatonin for sleep disturbance following traumatic brain injury: a randomised controlled trial. Grima et al. *BMC Medicine*. 2018; 16: 8. DOI 10.1186/s12916-017-0995-1
48. Mistraletti G., Paroni R., Umbrello M., D'Amato L., Sabbatini G., Taverna M., et al. Melatonin Pharmacological Blood Levels Increase Total Antioxidant Capacity in Critically Ill Patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18: 759. doi:10.3390/ijms18040759
49. Сивков А.В., Синюхин В.Н., Арзуманов С.В., Стецюк Е.А., Коробова Т.А. Уремические токсины в крови больных с терминальной стадией почечной недостаточности при дисбиозе кишечника. Экспериментальная и клиническая урология. [www.ecuro.ru](http://www.ecuro.ru); 2014; 2: 94-97.
50. Лукичѳв Б.Г., Подгаецкая О.Ю., Карунная А.В., Румянцев А.Ш. Индоксил сульфат при хронической болезни почек. *Нефрология*. 2014; 18(1): 25-32.
51. Lau W.L., Savoj J., Nakata M.B., Vaziri N.D. Altered microbiome in chronic kidney disease: systemic effects of gut-derived uremic toxins. *Clinical Science*. 2018; 132: 509–522. <https://doi.org/10.1042/CS20171107>
52. Hu c T., Nowinski A., Drapala A., Konopelski P., Ufnal M. Indole and indoxyl sulfate, gut bacteria metabolites of tryptophan, change arterial blood pressure via peripheral and central mechanisms in rats. *Pharmacological Research*. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.12.025>
53. Etinger A, Kumar, Ackley W, Soiefer L, Chun J, Singh P, et al. The effect of isohydric hemodialysis on the binding and removal of uremic retention solutes. *PLOS ONE*. 2018; 13(2): e0192770. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192770>

54. Chen J.-J., Zhou Ch.-J., Zheng P., Cheng K., Wang H.-Y., Li J., et al. Differential urinary metabolites related with the severity of major depressive disorder. *Behavioural Brain Research*, 2017; 9-6; DOI: 10.1016/j.bbr.2017.06.012
55. Шилов Ю.Е., Безруков М.В. Кинуренины в патогенезе эндогенных психических заболеваний. Актуальные вопросы неврологии и психиатрии. *Вестник РАМН*. 2013; 1: 35-41.
56. Tomasi C.D., Salluh J., Soares M., Vuolo F., Zanatta F., de Souza Constantino L., Zugno A.I., Ritter C., Dal-Pizzol F., Baseline acetylcholinesterase activity and serotonin plasma levels are not associated with delirium in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015; 27(2):170-177. DOI: 10.5935/0103-507X.20150029
57. Peitl V., Vidrih B., Karlović Z., Getaldić B., Peitl M., Karlović D. Platelet serotonin concentration and depressive symptoms in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*. 2016; 239:105–110. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2016.03.006>
58. Rihua X., Haiyan X., Krewski D., Guoping H. Plasma concentrations of neurotransmitters and postpartum depression. *J Cent South Univ (Med Sci)* 2018; 43(3): 274-281. [www.csuimed.org/xbwk/fileup/PDF/201803274.pdf](http://www.csuimed.org/xbwk/fileup/PDF/201803274.pdf), DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2018.03.007
59. Rothhammer V., Mascanfroni I.D., Bunse L., Takenaka M.C., Kenison J.E., Mayo L., et al. Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor. Received 7 December 2015; accepted 9 April 2016; published online 9 May 2016; doi:10.1038/nm.4106
60. Dodd D., Spitzer M.H., Van Treuren W., Merrill B.D., Hryckowian A.J., Higginbottom S.K., et al. A gut bacterial pathway metabolizes aromatic amino acids into nine circulating metabolites. *Nature*. 2017; 1. doi:10.1038/nature24661
61. Keszthelyi D., Troost F.J., Jonkers D.M., van Donkelaar E.L., J. Dekker, W.A. Buurman, et al. Does acute tryptophan depletion affect peripheral serotonin metabolism in the intestine? *Am J Clin Nutr*. 2012; 95: 603–8. <http://ajcn.nutrition.org/content/suppl/2012/02/27/ajcn.111.0>
62. Dinan, T. G., Stanton, C., Cryan, J. F. Psychobiotics: A Novel Class of Psychotropic. *Biological Psychiatry*. 2013; 74(10): 720–726. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.05.001
63. Roman P., Carrillo-Trabalón F., Sánchez-Labraca N., Cañadas F., Estévez A.F., Cardona D. Are probiotic treatments useful on fibromyalgia syndrome or chronic fatigue syndrome patients? systematic review. *Benefits Microbes*. 2018; 9(4): 603-611. doi: 10.3920/BM2017.0125.
64. Hubbard T.D., Liu Q., Murray I.A., Dong F., Miller Ch., Smith, et al. Microbiota metabolism promotes synthesis of the human Ah receptor agonist 2,8-dihydroxyquinoline. *J. Proteome Res*. Downloaded from <http://pubs.acs.org> on February 21, 2019; DOI: 10.1021/acs.jproteome.8b00946
65. Aoki R., Aoki-Yoshida A., Suzuki Ch., Takayama Y. Indole-3-Pyruvic acid, an Aryl Hydrocarbon Receptor Activator, Suppresses Experimental J Immunol published online 14 November 2018; <http://www.jimmunol.org/content/early/2018/11/13/jimmunol.1701734>
66. Brito J., Borges N.A., Anjos J.S., Nakao L.S., Stockler-Pinto M.B., Paiva B.R., et al. Aryl hydrocarbon receptor and uremic toxins from gut microbiota in chronic kidney disease patients: Is there a relationship? *Biochemistry*. Downloaded from <http://pubs.acs.org> on March 27, 2019.
67. Addi T., Poitevin S., McKay N., Eddine K., Mecherfi E., Kheroua O. et al. Mechanisms of tissue factor induction by the uremic toxin indole-3 acetic acid through aryl hydrocarbon receptor/nuclear factor-kappa B signaling pathway in human

- endothelial cells. Part of Springer Nature 2018. Archives of Toxicology. doi: 10.1007/s00204-018-2328-3
68. de Loor H., Poesen R., De Leger W., Dehaen W., Augustijns P., Evenepoel P. et al.. A liquid chromatography - tandem mass spectrometry method to measure a selected panel of uremic retention solutes derived from endogenous and colonic microbial metabolism. *Analytica Chimica Acta*. 2016; 5 April; ACA 234681, 10.1016/j.aca.2016.06.057
69. Danaceau J.P., Anderson G.M., McMahon W.M., Crouch D.J., A Liquid Chromatographic-Tandem Mass Spectrometric Method for the Analysis of Serotonin and Related Indoles in Human Whole Blood. *Journal of Analytical Toxicology*. 2003; October, 27: 440-444.
70. Шевченко В.Е. Современные масс-спектрометрические методы в ранней диагностике рака. *Масс-спектрометрия*. 2004; 1(2): 103-126.
71. Паутова А.К., Бедова А.Ю., Саршор Ю.Н., Белобородова Н.В. Определение ароматических микробных метаболитов в сыворотке крови методом газовой хромато-масс-спектрометрии. *Журнал аналитической химии*. 2018; 73(2): 121–128. doi: 10.7868/S0044450218020044
72. HaoWu, Ruyi Xue, Ling Dong, Taotao Liu, Chunhui Deng, Huazong Zeng, et al. Metabolomic profiling of human urine in hepatocellular carcinoma patients using gas chromatography/mass spectrometry *Analytica Chimica Acta*. 2009; 648: 98–104.
73. Jiang G., Shen X., Kang H., Lib K., Zheng J., Yu Y. Serum metabolite profiling of cutaneous T-cell lymphoma based on a multiplatform approach. *Journal of Chromatography B*. 2018; 1077–1078: 71–76. doi: 10.1016/j.jchromb.2018.01.034
74. Struck-Lewicka W., Kordalewska M., Bujaka R., Yumba A.Mpangaa, Markuszewski M., Jacyna J. Urine metabolic fingerprinting using LC–MS and GC–MS reveals metabolite changes in prostate cancer: A pilot study. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2015; 111: 351–361.
75. Pavlenko D., Giasafaki D., Charalambopoulou G., van Geffen E., Gerritsen K. G. F., Steriotis T. et al. Carbon adsorbents with dual porosity for efficient removal of uremic toxins and cytokines from human plasma. Published online: 02 November 2017, [www.nature.com/scientificreports](http://www.nature.com/scientificreports)
76. Phonchaia A., Wilairatb P., Chantiwasa R. Development of a solid-phase extraction method with simple MEKC-UV analysis for simultaneous detection of indole metabolites in human urine after administration of indole dietary supplement. *Talanta*. 2017; 174: 314–319.

***Белобородова Наталья Владимировна***

д.м.н., зав. лабораторией метаболизма при критических состояниях Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии;

**адрес:** 107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2; **тел.:** **e-mail:** nvbeloborodova@yandex.ru, **SPIN-код:** , **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2328-1610>

For correspondence: Beloborodova Natalia V., Dr. of medical science, Federal research and clinical center of intensive care medicine and rehabilitology, Moscow, Russia

E-mail: nvbeloborodova@yandex.ru

Information about authors:

Getsina M.L. <https://orcid.org/0000-0001-7222-4140>

Chernevskaya E.A. <https://orcid.org/0000-0002-9316-8907>

Article in Press