

Взаимосвязь между нарушениями состава микробиоты, моторикой кишечника и развитием белково-энергетической недостаточности у пациентов в хроническом критическом состоянии после тяжелого повреждения головного мозга

Е. А. Черневская¹, А. Е. Шестопалов^{1,2}, А. В. Яковлева¹, М. Я. Ядгаров^{1,3,*},
Л. Б. Берикашвили¹, П. А. Поляков¹, И. В. Сергеев¹, И. В. Кузнецов¹,
В. Е. Захарченко¹, А. Б. Лисицын³, А. А. Яковлев¹, В. В. Лихванцев¹

¹ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России,
Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

³ Федеральный научный центр пищевых систем им. В. М. Горбатова РАН,
Россия, 109316, г. Москва, ул. Талалихина, д. 26

Для цитирования: Е. А. Черневская, А. Е. Шестопалов, А. В. Яковлева, М. Я. Ядгаров, Л. Б. Берикашвили, П. А. Поляков, И. В. Сергеев, И. В. Кузнецов, В. Е. Захарченко, А. Б. Лисицын, А. А. Яковлев, В. В. Лихванцев. Взаимосвязь между нарушениями состава микробиоты, моторикой кишечника и развитием белково-энергетической недостаточности у пациентов в хроническом критическом состоянии после тяжелого повреждения головного мозга. *Общая реаниматология*. 2025; 21 (6): 35–44. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-6-2607> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Михаил Яковлевич Ядгаров, myadgarov@fnkcr.ru

Резюме

Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) остается одной из наиболее актуальных проблем у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с тяжелой черепно-мозговой травмой, поскольку имеет высокую распространенность, трудно поддается коррекции и имеет не до конца изученные причины развития.

Цель исследования: определить влияние нарушений микробиоценоза и моторной функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на формирование БЭН у пациентов в хроническом критическом состоянии с тяжелым повреждением головного мозга.

Материалы и методы. В одноцентровое проспективное обсервационное исследование включили 31 пациента (медиана возраста — 52 года; мужчин — 68%) в возрасте 18–74 лет с черепно-мозговой травмой или инсультом, находившихся в ОРИТ более 5 суток и получавших зондовое энтеральное питание. Исключали пациентов с сахарным диабетом, острой полиорганной недостаточностью, шоком, имплантированными устройствами или трахеопищеводным свищом. Нутритивный статус оценивали в день включения в исследование и на 20-е сутки по российской шкале БЭН и критериям Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM). В эти же сроки регистрировали клинические исходы, антропометрические показатели, биомаркеры ЖКТ, состав кишечной микробиоты и параметры электрогастроэнтерографии (ЭГЭГ), функциональных шкал.

Результаты. БЭН средней и тяжелой степени по критериям GLIM выявили исходно у 29,1% пациентов и у 27,7% — на 20-е сутки ($p=0,9$). По российской шкале эти показатели составили 61,3 и 78,6%, соответственно ($p=0,8$). За период наблюдения клинически значимых изменений динамики показателей клинических шкал, функциональных показателей и биомаркеров ЖКТ не фиксировали. На обоих этапах наблюдения выявляли выраженные и стойкие отклонения состава микробиоты (снижение содержания *E. coli*, $p=0,026$; увеличение — *Enterobacter* spp. $p=0,020$), и параметров ЭГЭГ от референсных значений. Наличие БЭН ассоциировалось также с нарушениями моторики ЖКТ.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о статистически значимой связи между БЭН, изменениями микробиоты кишечника и моторики ЖКТ, что подтверждает важную роль этих факторов в патогенезе БЭН у пациентов в хроническом критическом состоянии с тяжелым повреждением головного мозга.

Ключевые слова: белково-энергетическая недостаточность; ОРИТ; микробиота; электрогастроэнтерография; инсульт; черепно-мозговая травма

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования: исследование выполнили при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2024-483).

Casual Relationship between the GUT Microbiota Dysbiosis, Intestinal Motility, and Development of Protein-Energy Malnutrition in Patients in a Chronic Critical State after Severe Brain Damage

Ekaterina A. Chernevskaya¹, Alexander E. Shestopalov^{1,2}, Alexandra V. Yakovleva¹,
Mikhail Ya. Yadgarov^{1,3}, Levan B. Berikashvili¹, Petr A. Polyakov¹,

Ivan V. Sergeev¹, Ivan V. Kuznetsov¹, Vladislav E. Zacharchenko¹,
Andrey B. Lisitsyn³, Alexey A. Yakovlev¹, Valery V. Likhvantsev¹

¹ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
Ministry of Education and Science of Russia,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia,
2/1 Barricadnaya Str., Bldg. 1, 125993 Moscow, Russia

³ V. M. Gorbatoev Federal Research Center for Food Systems, RAS,
26 Talalikhina Str., 109316 Moscow, Russia

Summary

Protein-energy malnutrition (PEM) remains one of the most pressing issues in patients with severe traumatic brain injury in intensive care units (ICUs), as it is highly prevalent, difficult to manage, and its causes are not fully understood.

The aim of the study was to assess the influence of gut microbial imbalance and gastrointestinal motility on the development of malnutrition in patients in a chronic critical state and severe brain damage.

Materials and methods. A single-center prospective observational study included 31 patients (median age 52 years; 68% males) aged 18–74 years with traumatic brain injury or stroke requiring ICU stay for more than 5 days and enteral tube feeding. Patients with diabetes mellitus, acute multiple organ failure (MOF), shock, implanted devices, or tracheoesophageal fistula were excluded. Nutritional status was assessed at baseline and on Day 20 using the Russian malnutrition scale and the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) criteria. Additionally, clinical outcomes, anthropometric data, gastrointestinal biomarkers, gut microbiota composition, electrogastroenterography (EGEG) and functional scales parameters were recorded.

Results. Moderate and severe malnutrition according to the GLIM criteria was found at baseline in 29.1% of patients, and in 27.7% of patients on Day 20 ($p=0.9$), while according to the Russian scale these numbers were 61.3% and 78.6%, respectively ($p=0.8$). Dynamics of clinical scales, functional indicators, and gastrointestinal biomarkers during the follow-up revealed no clinically significant changes. Significant and persistent deviations 2 from reference values in gut microbiota composition (decrease in the content of *E. coli*, $p=0.026$; increase in *Enterobacter* spp., $p=0.020$) and EGEG parameters were recorded at both evaluation time-points. Identified PEM was also associated with impaired gastrointestinal motility.

Conclusion. The data indicate a statistically significant relationship between PEM, changes in the gut microbiota and gastrointestinal motility, which confirms the important role of these factors in PEM pathogenesis in patients with severe brain damage in a chronic critical state.

Keywords: protein-energy malnutrition; ICU; microbiota; electrogastrography; stroke; traumatic brain injury

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

Funding: This work was supported by the Ministry of Science and Education of the Russian Federation (Grant Agreement 075-15-2024-483).

Информация об авторах/Information about the authors:

Екатерина Александровна Черневская/Ekaterina A. Chernevskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9316-8907>

Александр Ефимович Шестопалов/Alexander E. Shestopalov: <https://orcid.org/0000-0002-5278-7058>

Александра Витальевна Яковлева/Alexandra V. Yakovleva: <https://orcid.org/0000-0001-9903-7257>

Михаил Яковлевич Ядгаров/Mikhail Ya. Yadgarov: <https://orcid.org/0000-0003-3792-1682>

Леван Бондоевич Берикашвили/Levan B. Berikashvili: <https://orcid.org/0000-0001-9267-3664>

Петр Алексеевич Поляков/Petr A. Polyakov: <https://orcid.org/0009-0009-6185-349X>

Иван Владимирович Сергеев/Ivan V. Sergeev: <https://orcid.org/0000-0003-3792-1682>

Иван Валерьевич Кузнецов/Ivan V. Kuznetsov: <https://orcid.org/0009-0000-7776-9537>

Андрей Борисович Лисицын/Andrey B. Lisitsyn: <https://orcid.org/0000-0002-4079-6950>

Алексей Александрович Яковлев/Alexey A. Yakovlev: <https://orcid.org/0000-0002-8482-1249>

Валерий Владимирович Лихванцев/Valery V. Likhvantsev: <https://orcid.org/0000-0002-5442-6950>

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Тяжелое повреждение головного мозга, будь это черепно-мозговая травма (ЧМТ) или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), представляет собой серьезную патологию, способную вызывать выраженный неврологический дефицит и развитие продленного/хронического критического состояния, что требует длительной нейрореабилитации [1–3]. Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) (или недостаточность питания, или мальнутриция) является широко распростра-

ненным и клинически значимым осложнением у пациентов с тяжелой ЧМТ, ассоциированным с неблагоприятными исходами и повышенной летальностью [4, 5]. Это многофакторное состояние, формирующееся в результате взаимодействия различных патогенетических факторов, нарушающих регуляцию метаболических процессов [6]. Кишечная дисфункция при критических состояниях характеризуется комплексом патологических изменений, включающих синдром повышенной кишечной проницаемости, дисбиоз кишечной микробиоты и наруше-

ния моторной функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [7, 8]. Тяжесть заболевания, высокие энергозатраты, интенсивный катаболизм и дисфункция желудочно-кишечного тракта обуславливают недостаточность энтерального питания для достижения энергетического и субстратного баланса у таких пациентов [9].

Появляется все больше доказательств того, что нарушение микробиоты кишечника влияет на другие органы и прогрессирование критических заболеваний [10, 11]. Ранее нами была выявлена связь между неврологическим статусом пациентов с тяжелым повреждением головного мозга и выраженными нарушениями состава и метаболической активности микробиоты [12]. Показано, что снижение барьерной функции кишечника, проявляющееся в повышенной кишечной проницаемости, ассоциировано с высоким риском развития сепсиса и синдрома полиорганной недостаточности [13].

Нарушение моторики желудочно-кишечного тракта является распространенным и существенным осложнением у пациентов в критическом состоянии, приводящим к различным неблагоприятным последствиям, ограничивающим процесс восстановления витальных функций [14]. Дисфункция моторики желудочно-кишечного тракта играет существенную роль в формировании клинической картины заболевания и может служить перспективной терапевтической мишенью у пациентов с нарушениями связи кишечник — мозг, выявляемой при тяжелых повреждениях головного мозга [15].

Электрогастроэнтерография (ЭГЭГ) представляет собой современный неинвазивный метод диагностики, основанный на регистрации миоэлектрической активности желудочно-кишечного тракта. Метод позволяет количественно оценивать электрическую активность и демонстрирует высокую эффективность в оценке неврологической дисфункции [16–19]. Несмотря на имеющиеся данные, взаимосвязь между различными проявлениями синдрома кишечной недостаточности и нутритивным статусом требует дальнейшего изучения. Цель исследования заключалась в комплексной оценке дисфункции желудочно-кишечного тракта и ее связи со степенью БЭН у пациентов в хроническом критическом состоянии после тяжелого повреждения головного мозга.

Материал и методы

Характеристика исследования. Провели одноцентровое проспективное наблюдательное клиническое исследование. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии

(№ 2/24/6 от 18 июня 2024 г.) и зарегистрирован на платформе ClinicalTrials.gov (NCT06545825). Исследование начали 9 сентября 2024 г. Поскольку оно носило пилотный, поисковый и наблюдательный характер, формальный расчет объема выборки и мощности не выполняли. Планирование и дизайн исследования проводили в соответствии с положениями Хельсинкской декларации [20]. Протокол разработали с учетом рекомендаций «SPIRIT 2013» [21]. Подготовку рукописи осуществляли в соответствии с руководством по стандартизации отчетов об наблюдательных исследованиях — STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) [20]. Чек-лист STROBE представили в дополнительной таблице A1 (дополнительные материалы к статье опубликованы в Mendeley Data, doi: 10.17632/76hzzg54t7.1; <https://data.mendeley.com/datasets/76hzzg54t7/1>).

Критерии отбора и популяция исследования. В период с сентября по ноябрь 2024 г. все пациенты, поступившие в Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР) проходили скрининг относительно критериев соответствия. Критериями включения были: возраст от 18 до 74 лет; наличие ЧМТ или ОНМК; длительность пребывания в ОРИТ более 5 суток на момент скрининга (продленное или хроническое критическое состояние [22]; возможность проведения энтерального питания.

Все пациенты были переведены из других медицинских учреждений и ранее уже получали лечение в ОРИТ, в том числе антибактериальную терапию с использованием одного антимикробного препарата или их комбинации.

Критериями исключения являлись: наличие сахарного диабета, острого повреждения почек, острой печеночной недостаточности или шока любой этиологии; наличие имплантируемого электронного сердечного устройства или нейростимулятора, или трахеопищеводного свища. Также исключали пациентов, которые нуждались в поддержании положительного давления конца выдоха более 12 мБар, а также тех, кто ранее уже был включен в данное исследование.

При удовлетворении всех критериев соответствия проводили процедуру получения добровольного письменного информированного согласия, либо, при ее невозможности, решение о включении принималось врачебным консилиумом учреждения в соответствии с нормативными требованиями.

Сбор данных и исходы. Для каждого включенного в исследование пациента на основании комплексной клинической оценки заполняли электронную индивидуальную регистрацион-

ную форму. Собираемые данные включали демографические характеристики (возраст, пол, рост, массу тела), анамнез заболевания, сведения о сопутствующей патологии, сопутствующей терапии, а также исходы госпитализации: летальность, необходимость проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), продолжительность ИВЛ, использование вазоактивных препаратов, длительность энтерального питания и наличие отдельных осложнений.

Нутритивный статус оценивали в день включения (0-е сутки) и на 20-е сутки по критериям Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) [23] и по национальной российской шкале оценки БЭН (дополнительная таблица А2). Риск развития БЭН определяли с использованием прогностического нутритивного индекса (Prognostic Nutritional Index, PNI), рассчитываемого по формуле: $[10 \times \text{альбумин сыворотки (г/дл)}] + [0,005 \times \text{абсолютное число лимфоцитов (в мм}^3\text{)}]$ [24].

В 0-й и 20-й дни регистрировали показатели витальных функций и антропометрические данные. Неврологический и функциональный статус оценивали с использованием модифицированной шкалы Рэнкина (mRS), индекса Бартел и шкалы функциональной независимости (Functional Independence Measure, FIM). В те же сроки определяли биомаркеры кишечной экскреции (выделение азота, концентрацию фекального зонулина и фекального α -1-антитрипсина). Дополнительно исследовали состав микробиоты кишечника и параметры ЭГЭГ.

Оценка микробиоты. Образцы кала собирали в одноразовые стерильные контейнеры. Контейнеры немедленно транспортировали в лабораторию и замораживали. Анализ состава кишечной микробиоты проводили методом ПЦР-РВ с использованием тест-систем Колонофлор-16 (ООО «АльфаЛаб», Санкт-Петербург, Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Состав кишечной микрофлоры оценивали, используя амплификатор ДТ-прайм (ООО «ДНК-Технология», Москва, Россия).

Электрогастроэнтерография. ЭГЭГ проводили натошак, используя систему Гастроскан-ГЭМ (АО «Исток-Система», Россия) с программным обеспечением Gastro-Scan, версия 20.8. Спектральный анализ включал расчет коэффициента ритма ($K_{ritm} = \text{пиковая частота} / \text{доминантная мощность}$), относительной сегментарной мощности ($P(i) / PS$) и коэффициента межсегментарного пространства ($P(i) / P(i+1)$) [19, 25].

Статистический анализ. Данные обрабатывали статистически с использованием программы IBM SPSS Statistics for Windows, версия 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Количественные показатели представляли в виде медианы и меж-

квартильного размаха (IQR), категориальные — в виде абсолютных значений и процентов. Тип распределения данных оценивали с применением критерия Шапиро–Уилка и анализа гистограмм.

Количественные переменные, распределение которых не соответствовало нормальному закону, сравнивали с использованием критерия Манна–Уитни. Для парных количественных данных применяли парный ранговый критерий Уилкоксона. Категориальные переменные сравнивали с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера (в зависимости от условий применимости); для парных бинарных данных использовали критерий Мак-Немара. Для корреляционного анализа использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Все статистические тесты были двусторонними, статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

Визуализацию данных осуществляли с использованием языка программирования Python (версия 3.10) и библиотек Matplotlib (версия 3.10) и Pandas (версия 2.2.3).

Результаты

Характеристика пациентов. В период с сентября по ноябрь 2024 г. на соответствие критериям включения обследовали 39 пациентов, поступивших в ОРИТ. После применения критериев исключения исключили 8 пациентов; в итоговый анализ включили 31 пациента (21 мужчина) с медианой возраста 52 года (IQR 40; 68). Блок-схему отбора пациентов представили на рис. 1.

Исходные демографические и клинические характеристики, включая сведения о сопутствующих заболеваниях, проводимой сопутствующей терапии и исходах, связанных с пребыванием в ОРИТ, представили в табл. 1. У 9 пациентов диагностировали ЧМТ, 21 пациент поступил с ишемическим или геморрагическим инсультом, у 1 пациента наблюдали сочетание ЧМТ и инсульта. Артериальную гипертензию выявили у 22 пациентов (71%).

Все пациенты требовали проведения поддержки функции дыхания (низко — либо высокопоточной оксигенации, или ИВЛ в различных режимах). Всем пациентам также продолжили назначенную на предыдущем этапе антимикробную терапию, либо выполнили смену антибактериальных препаратов. В неврологическом статусе пациентов отмечали нарушения уровня сознания различной степени выраженности, а при наличии сознания — когнитивные, либо речевые нарушения, а также выраженную дисфагию, обуславливающую кормление через назогастральный зонд или гастростому.



Рис. 1. Блок-схема отбора пациентов в исследование.

В течение периода наблюдения один пациент умер, еще одного — перевели в другое медицинское учреждение до завершения исследования. Проведение ИВЛ потребовалось 20 пациентам (65%), медиана ее продолжительности составила 17 сут. Вазопрессорную или инотропную поддержку применяли у 6 пациентов (19%). Сепсис, определенный в соответствии с критериями Sepsis-3, в исходе развился у 7 пациентов (22,6%), синдром полиорганной недостаточности — у 8 пациентов (25,8%).

Характеристика БЭН в динамике наблюдения. При исходном обследовании показатели российской шкалы оценки БЭН соответствовали средней и тяжелой степени у 19 пациентов (61,3%), к 20-м суткам доля таких пациентов имела тенденцию к увеличению (78,6%, $p=0,8$; табл. 2).

При исходной оценке по критериям GLIM БЭН средней и тяжелой степени тяжести выявили у 9 пациентов (29,1%). К 20-м суткам лечения общая доля пациентов с БЭН средней и тяжелой степени значимо не изменилась (27,7%; $p=0,9$; табл. 2).

Изменения антропометрических и ряда клинических показателей. Антропометрические данные в динамике не менялись, за исключением уменьшения длины окружности мышц плеча (медиана: 24,5 см против 23,3 см; $p=0,004$, табл. 2).

Клинические шкалы, включая mRS, индекс Бартел и FIM, также не продемонстрировали различий (табл. 2). Статистически значимых изменений экскреции азота и концентрации фекального $\alpha 1$ -антитрипсина за период наблюдения не выявили ($p=0,4$ и $p=0,9$ соответственно). При этом несмотря на то, что концентрация фекального зонулина статистически значимо увеличилась от медианных значений 7,5 до 11,5 нг/мл ($p=0,028$), они оставались в пределах референсного диапазона.

Таблица 1. Инициальные и клинические характеристики пациентов, сопутствующая терапия и клинические исходы.

Параметр	Значения параметров
Общее число пациентов	$n=31$
Пол	
М	21 (68%)
Ж	10 (32%)
Возраст, лет	52 (IQR 40; 68)
ИМТ, кг/м ²	26,0 (IQR 21,6; 29,4)
Частота встречаемости различной патологии при поступлении, n (%)	
Инсульт	22 (71,0)
Артериальная гипертензия	22 (71,0)
Черепно-мозговая травма	10 (32,3)
Плевральный выпот	5 (16,1)
Сепсис	4 (12,9)
Хроническая сердечная недостаточность (NYHA II, III, IV)	3 (9,7)
Фибрилляция предсердий	2 (6,5)
Инфаркт миокарда	2 (6,5)
Хроническая болезнь почек (стадия С3b)	1 (3,2)
Почечная заместительная терапия	1 (3,2)
Частота применения препаратов для сопутствующей терапии, n (%)	
Антикоагулянты	27 (87,1)
Антибактериальные препараты	22 (71,0)
Бета-блокаторы	18 (58,0)
Ингибиторы АПФ/БРА	16 (51,6)
Диуретики	13 (41,9)
Статины	11 (35,5)
Блокаторы кальциевых каналов	7 (22,6)
Антиагреганты	5 (16,1)
Противорвотные средства	3 (9,7)
Альфа-адреноблокаторы	2 (6,5)
Антиаритмические препараты	1 (3,2)
Противогрибковые препараты	1 (3,2)
Исходы	
Летальность	1 (3,2%)
Использование ИВЛ	20 (64,5%)
Продолжительность ИВЛ, сутки	17,0 (IQR 5,5; 18,0), $n=20$ (64,5%)
Использование вазопрессоров / инотропов	6 (19,4%)
Продолжительность применения вазопрессоров / инотропов, сутки	3,5 (IQR 2,0; 12,0), $n=6$ (19,4%)
Продолжительность энтерального питания, сутки	18 (IQR 17; 20), $n=31$ (100%)
Синдром полиорганной недостаточности	8 (25,8%)
Сепсис	7 (22,6%)
Аритмии	2 (6,5%)
Острое повреждение почек	2 (6,5%)
Почечная заместительная терапия	2 (6,5%)
Кровотечение	1 (3,2%)
Дыхательная недостаточность	1 (3,2%)
Тромбоз глубоких вен	1 (3,2%)
Нефатальная остановка сердца	1 (3,2%)
Судороги	1 (3,2%)
Инсульт	0
Инфаркт миокарда	0

Примечание. АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; ИМТ — индекс массы тела; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ОРП — отделение реанимации и интенсивной терапии; IQR — межквартильный размах; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация.

Таблица 2. Динамика клинических, нутритивных показателей и биомаркеров желудочно-кишечного тракта.

Параметры	Значения параметров в различные сроки		p*
	день 0, n= 31	день 20, n= 29	
Степень БЭН			
GLIM	Нет: 22 (71,0%)	Нет: 21 (72,4%)	0,9
	Средней тяжести: 6 (19,4%)	Средней тяжести: 5 (17,4%)	
	Тяжелая: 3 (9,7%)	Тяжелая: 3 (10,3%)	
Российская шкала БЭН	Легкая: 12 (38,7%)	Легкая: 6 (21,4%)	0,8
	Средней тяжести: 16 (51,6%)	Средней тяжести: 21 (75,0%)	
	Тяжелая: 3 (9,7%)	Тяжелая: 1 (3,6%)	
PNI	37,8 (30,6; 42,0)	36,0 (28,2; 40,4)	0,4
Клинические и антропометрические параметры			
Частота сердечных сокращений (уд/мин)	83 (75; 94)	80 (74; 90)	0,7
Температура тела (°C)	36,6 (36,5; 36,8)	36,6 (36,5; 36,8)	0,6
Рост (см)	171 (170; 178)	171 (170; 176)	0,9
Масса тела (кг)	75,0 (67,5; 87,0)	75,0 (63,5; 80,0)	0,3
ИМТ, кг/м²	26,0 (21,6; 29,4)	25,1 (21,3; 27,5)	0,3
Окружность плеча (см)	27,5 (25,4; 29,3)	26,5 (23,7; 28,6)	0,07
Толщина кожно-жировой складки над трицепсом (мм)	9,0 (7,0; 12,0)	10,0 (8,0; 11,5)	0,7
Окружность мышц плеча (см)	24,5 (22,6; 25,6)	23,2 (20,3; 24,6)	0,004
Показатели шкал			
Модиф. шкала Рэнкина	5 (5; 5)	5 (5; 5)	0,9
Индекс Бартел	0 (0; 0) от 0 до 20	0 (0; 0) от 0 до 75	0,3
FIM	19 (19; 19)	19 (19; 19)	0,1
Показатель экскреции азота и биомаркеры желудочно-кишечного тракта			
Экскреция азота (г/сут)	n=27, 8,8 (4,6; 12,3)	n=27, 8,7 (3,9; 12,8)	0,4
Фекальный зонулин (нг/мл) референс: 0–83,15	n=23, 7,5 (4,5; 13,3)	n=23, 11,5 (6,5; 36,2)	0,028
Фекальный α-1-антитрипсин (мг/л) референс: < 250 (отриц.)	n=23, 17,3 (8,6; 80,9)	n=23, 25,1 (15,1; 74,4)	0,9

Примечание. БЭН — белково-энергетическая недостаточность; GLIM — Global Leadership Initiative on Malnutrition; PNI — прогностический нутритивный индекс; ИМТ — индекс массы тела; FIM — Functional Independence Measure; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии. * — Критерий Мак-Немара, парный ранговый критерий Уилкоксона.

Статистически значимых изменений состава микробиоты толстой кишки не выявили (рис. 2, доп. табл. А3). Однако, наблюдали выраженные отклонения от референсных значений на обоих этапах наблюдения. Более чем у 50% пациентов регистрировали повышение титра патогенных бактерий, включая *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris/mirabilis*, *Enterobacter* spp. и *Acinetobacter* spp. и увеличение соотношения *Bacteroides* spp. / *Faecalibacterium prausnitzii*; при этом более чем у половины когорты отметили снижение содержания «полезных» бактерий, включая *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Faecalibacterium prausnitzii*, *Blautia* spp., *Eubacterium rectale* и *Roseburia inulinivorans*.

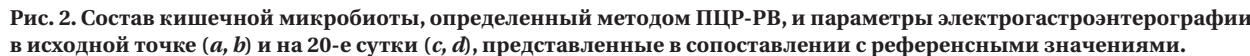
Значительная доля (для некоторых параметров — более 70%) пациентов имела выраженные отклонения от физиологических референсных значений параметров ЭГЭГ на обоих этапах наблюдения (рис. 2, доп. табл. А3). У большинства отмечали дискоординацию работы ЖКТ: повышение абсолютной ритмической активности верхних отделов (желудок, двенадцатиперстная кишка) на фоне снижения активности нижних отделов (тощая кишка, подвздошная кишка, толстая кишка). При этом выявляли выраженные изменения соотношения сократительной активности желудка и двенадцатиперстной кишки, подвздошной кишки

и толстой кишки. Со временем отметили тенденцию к нормализации этих показателей.

Изменения, сопровождавшие БЭН. Сравнительный анализ пациентов с нормальным нутритивным статусом и пациентов с белково-энергетической недостаточностью средней и тяжелой степени по критериям GLIM показал статистически значимо более низкие антропометрические показатели у пациентов с БЭН, включая ИМТ и толщину кожно-жировой складки над трицепсом на 20-е сутки ($p=0,006$ и $p=0,015$ соответственно). Кроме того, у пациентов с БЭН на этапах наблюдения регистрировали меньшую окружность плеча и окружность мышц плеча (доп. табл. А4).

Не выявили также значимых различий показателей клинических шкал, биомаркеров кишечной экскреции и исходов госпитализации. Однако наличие БЭН коррелировало с выраженными изменениями состава микробиоты толстой кишки к 20-м суткам. В частности, у пациентов с БЭН регистрировали более низкий титр *Escherichia coli* ($p=0,026$) и более высокий — *Enterobacter* spp. ($p=0,020$).

К 20-м суткам у пациентов с белково-энергетической недостаточностью средней и тяжелой степени выявляли более высокую моторную активность двенадцатиперстной и тощей кишки относительно общей моторики (P (i) / PS (%)) для двенадцатиперстной кишки — $p=0,003$, для то-



Посредством корреляционного анализа выявили несколько статистически значимых взаимосвязей между PNI, составом кишечной микробиоты и параметрами ЭГЭГ. На 0-е сутки установили умеренную обратную корреляцию между PNI и титром *Klebsiella pneumoniae* (коэффициент Спирмена $R = -0,50$, $p < 0,001$), а также титром *Acinetobacter* spp. ($R = -0,40$, $p = 0,001$). Кроме того, — умеренную обратную корреляцию между отдельными параметрами ЭГЭГ и титром ряда микроорганизмов (доп. рис. A1–A2).

Умеренное или тяжелое нарушение нутритивного статуса выявили примерно у трети пациентов с тяжелой ЧМТ/ОНМК. В течение периода наблюдения отмечали выраженные отклонения состава микробиоты кишечника от референтных значений и показателей ЭГЭГ, в то время как биохимические маркеры проницаемости кишечника (зонулин и альфа-1-анти-

Результаты предыдущих исследований указывают на то, что частота БЭН у пациентов с тяжелым повреждением головного мозга составляет от 6,1 до 62% [26]. Этиология БЭН обусловлена множеством факторов, в то же время ее основные причины остаются на сегодняшний день недостаточно изученными [27]. Выявлено, что у пациентов в хроническом критическом состоянии наиболее уязвимым компонентом нутритивного статуса является нарушение белкового обмена [9].

В ряде исследований отмечено, что факт повреждения головного мозга является статистически значимым фактором повышенного риска саркопении и БЭН [28, 29]. У мышей при моделировании ЧМТ, в отличие от контрольной группы, наблюдалось повышение проницаемости тонкой кишки, которое сохранялось до 28 дней [30]. В то же время мы не выявили нарушения проницаемости кишечника у обследованных пациентов: концентрация фекального зонгулина и альфа-1-

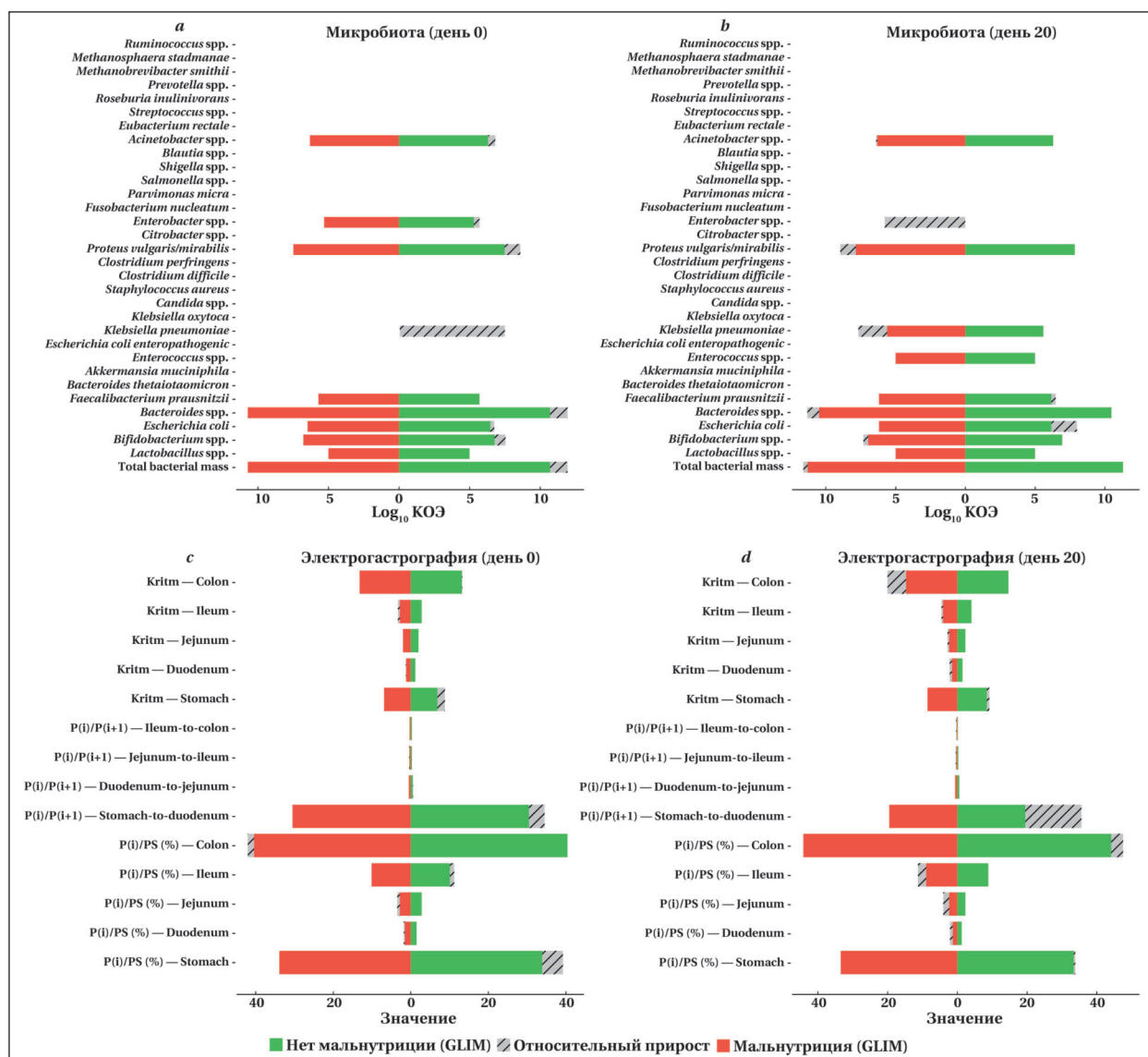


Рис. 2. Сравнительный анализ состава кишечной микробиоты (ПЦР-РВ) и параметров электрогастроэнтерографии исходно (а, в) и на 20-е сутки (б, г) у пациентов, стратифицированных по нутритивному статусу в соответствии с критериями GLIM. Представили медианные значения.

анти трипсина оставалась в пределах референтных значений. Ранее было показано повышение концентрации зонулина у пациентов в критических состояниях при развитии сепсиса [31, 32]. Вместе с тем, чрезмерное снижение активности зонулина может отражать попытку организма компенсировать потерю целостности кишечного барьера, как это показано, например, у детей в послеоперационном периоде [33].

Нарушение транзита химуса может быть еще одной причиной возникновения БЭН. Мы предполагаем, что БЭН у пациентов в хроническом критическом состоянии может быть также связана с нарушением координации моторики ЖКТ. Кишечник является ключевым органом-мишенью в развитии осложнений после тяжелого повреждения головного мозга и играет решающую роль в поддержании гомеостаза [34].

Дисбактериоз кишечника может быть следствием нерационального питания в ОРИТ. В частности, K. Shimizu и соавт. продемонстрировали, что у пациентов при затрудненном энтеральном питании значительно снижался общий титр облигатных анаэробов, включая *Bacteroidaceae* и *Bifidobacterium*, при одновременном увеличении титра стафилококков [35]. Результаты исследования K. Schmidt показали, что при переходе с введения энтеральной смеси на питание естественными продуктами через гастростому наблюдалось снижение частоты эпизодов диареи. Логично предположить, что такие положительные изменения могли быть связаны с видоизменением микробиологического состава кишечной микробиоты [36].

В нашем исследовании для быстрой оценки содержания клинически значимых микроорганизмов кишечной микробиоты методом ПЦР ис-

пользовали тест-систему. Полученные результаты соответствуют изменениям, выявленным у пациентов с тяжелыми ЧМТ [37–39], включая увеличение титра *Enterobacteraceae* и снижение — сапрофитов. У пациентов с БЭН отмечали более низкий титр *Escherichia coli* и более высокий — *Enterobacter* spp. Уменьшение титра *E. coli* (типичного представителя здоровой микробиоты) и увеличение титра условно-патогенных *Enterobacter* spp. указывают на дисбаланс микробиоты, что подтверждает гипотезу о связи БЭН с тяжелыми нарушениями микробиоты. *E. coli* играет важную роль в синтезе витаминов (К, В12) и ферментации клетчатки [40]. Дефицит этих бактерий может усугублять нарушения всасывания питательных веществ, формируя порочный круг при БЭН. Это обуславливает необходимость персонализированного лечения, включая коррекцию микробиоты (пробиотики, пребиотики) параллельно с нутритивной поддержкой для восстановления метаболических и иммунных процессов.

Особый интерес представляют выявленные корреляции между титрами отдельных микроорганизмов и ЭГЭГ параметрами. Изменения времени транзита пищи как по всему ЖКТ, так и по его отделам существенно влияют на состав микробиоты [41]. В свою очередь кишечная микробиота, влияя на моторику кишечника, находится во взаимозависимости с ней, что в свою очередь, регулирует процессы колонизации микроорганизмов в кишечной экосистеме [42]. Мы выявили не только снижение перистальтической активности, но и значимый дисбаланс моторики кишечника, что также может нарушать рост кишечной микрофлоры. Однако детальные механизмы этой сложной регуляторной системы остаются недостаточно изученными, особенно у пациентов в критическом состоянии, что требует дополнительных исследований.

Выявили статистически значимую связь между развитием БЭН у пациентов в хроническом критическом состоянии после ЧМТ и ОНМК и нарушениями кишечной микробиоты в сочетании с двигательной дисфунк-

цией ЖКТ. Даже при проведении комплексной терапии нутритивного статуса в соответствии с утвержденными протоколами лечения статистически значимого улучшения показателей, характеризующих состояние микробиоты и моторики кишечника, не наблюдали. Доказанная высокая прогностическая значимость БЭН в развитии неблагоприятных клинических исходов [5] стимулирует поиск и внедрение инновационных технологий коррекции кишечной дисфункции в клиническую практику.

Ограничения исследования. Отсутствие расчета размера выборки может ограничивать статистическую мощность для выявления клинически значимых различий. Одноцентровой наблюдательный дизайн не позволяет распространить результаты на другие популяции пациентов и клинические условия, установить характер причинно-следственной связи между дисфункцией ЖКТ и развитием БЭН. Кроме того, следует учитывать недостаточную полноту оценки метаболических процессов и микробиологического состава кишечника из-за невыполнения метагеномного секвенирования. Устранение этого методологического пробела, а также проведение многоцентровых клинических исследований обогатит интерпретацию результатов и расширит понимание изучаемых процессов.

Заключение

Развитие БЭН у пациентов с тяжелыми повреждениями головного мозга связано как с выраженным дисбиозом кишечника, так и с нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта. Характерные изменения микробиоты включали снижение титра *E. coli* и полезных микроорганизмов (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*), рост титра условно-патогенных штаммов (*Enterobacter* spp., *Klebsiella*, *Proteus*, *Acinetobacter*), а также изменение соотношения титра *Bacteroides* spp. / *Faecalibacterium prausnitzii*. Эти результаты подтверждают необходимость учета состояния микробиоты и моторной функции ЖКТ при нутритивной поддержке в комплексе интенсивной терапии.

Литература

1. Polcz V. E., Barrios E. L., Larson S. D., Efron P. A., Rincon J. C. Charting the course for improved outcomes in chronic critical illness: therapeutic strategies for persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome (PICS). *Br J Anaesth*. 2024; 133 (2): 260–263. DOI: 10.1016/j.bja.2024.05.005. PMID: 38902117.
2. Morris R., Al Tannir A. H., Chipman J., Charles A., Ingraham N. E., Kalinoski M., Bolden L., et al. Deriving a definition of chronic critical illness: ICU stay of 10 days. *Am J Surg*. 2024; 237: 115767. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2024.05.008.
3. Berikashvili L. B., Shestopalov A. E., Polyakov P. A., Yakovleva A. V., Yadgarov M. Y., Kuznetsov I. V., Said M. T. S. M., et al. The Neurological metabolic phenotype in prolonged/chronic critical illness: propensity score matched analysis of nutrition and outcomes. *Nutr*. 2025; 17 (14). DOI: 10.3390/nu17142302.
4. Ko S.-H., Shin Y.-I. Nutritional supplementation in stroke rehabilitation: a narrative review. *Brain Neurorehabil*. 2022; 15 (1): e3. DOI: 10.12786/bn.2022.15.e3. PMID: 36743847.
5. Shestopalov A. E., Yakovleva A. V., Yadgarov M. Y., Sergeev I. V., Kuzovlev A. N. Prevalence and impact of malnutrition risk on outcomes in critically ill patients with traumatic brain injury and stroke: a retrospective cohort study using electronic health records. *Nutrients*. 2024; 16 (15): 2396. DOI: 10.3390/nu16152396. PMID: 39125277.
6. Powers J., Samaan K. Malnutrition in the ICU patient population. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2014; 26 (2): 227–242. DOI: 10.1016/j.ccell.2014.01.003. PMID: 24878208.
7. Oami T., Shimazui T., Yumoto T., Otani S., Hayashi Y., Coopersmith C. M. Gut integrity in intensive care: alterations in

- host permeability and the microbiome as potential therapeutic targets. *J Intensive Care*. 2025; 13 (1): 16. DOI: 10.1186/s40560-025-00786-y. PMID: 40098052.
8. Jung C. Y., Bae J. M. Pathophysiology and protective approaches of gut injury in critical illness. *Yeungnam Univ J Med*. 2021; 38 (1): 27–33. DOI: 10.12701/yujm.2020.00703. PMID: 33022904.
 9. Сергеев И. В., Петрова М. В., Шестопалов А. Е., Канарский М. М., Лукьянец О. Б., Яроцкая И. А., Некрасова Ю. Ю. Нутритивный статус пациентов в длительном критическом состоянии. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (4): 4–11. Sergeev I. V., Petrova M. V., Shestopalov A. E., Kanarsky M. M., Lukyanets O. B., Yarotskaya I. A., Nekrasova Y. Y. Nutritional status of patients with chronic critical illness. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2023; 19 (4): 4–11. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-4-2329.
 10. Ziaka M., Exadaktylos A. Pathophysiology of acute lung injury in patients with acute brain injury: the triple-hit hypothesis. *Crit Care*. 2024; 28 (1): 71. DOI: 10.1186/s13054-024-04855-w. PMID: 38454447.
 11. Wozniak H., Beckmann T. S., Fröhlich L., Soccorsi T., Le Terrier C., de Waele A., Schrenzel J., et al. The central and biodynamic role of gut microbiota in critically ill patients. *Crit Care*. 2022; 26 (1): 250. DOI: 10.1186/s13054-022-04127-5. PMID: 35982499.
 12. Chernenkaya E., Klimenko N., Pautova A., Buyakova I., Tyakht A., Beloborodova N. Host-microbiome interactions mediated by phenolic metabolites in chronically critically ill patients. *Metabolites*. 2021; 11 (2): 1–16. DOI: 10.3390/metabo11020122. PMID: 33672777.
 13. Tatu-Babet O. A., Forsyth A., Udy A., Radcliffe J., Benheim D., Calkin C., Ridley E. J., et al. Use of a sensitive multisugar test for measuring segmental intestinal permeability in critically ill, mechanically ventilated adults: a pilot study. *JPEN J Parenter Enter Nutr*. 2022; 46 (2): 454–461. DOI: 10.1002/jpen.2110. PMID: 33760268.
 14. Pachisia A. V., Pal D., Govil D. Gastrointestinal dysmotility in the ICU. *Curr Opin Crit Care*. 2025; 31 (2): 179–88. DOI: 10.1097/MCC.0000000000001252. PMID: 39991794.
 15. Camilleri M. Abnormal gastrointestinal motility is a major factor in explaining symptoms and a potential therapeutic target in patients with disorders of gut–brain interaction. *Gut*. 2023; 72 (12): 2372–2380. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330542. PMID: 37666657.
 16. Wang Y., Chen J. D. Z., Nofkova B. Diagnostic methods for evaluation of gastric motility—a mini review. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 13 (4): 803. DOI: 10.3390/diagnostics13040803. PMID: 36832289.
 17. Matsuura Y., Yamamoto T., Takada M., Shiozawa T., Takada H. [Application of electrogastrography to public health]. *Nihon Eiseigaku Zasshi*. 2011; 66 (1): 54–63. DOI: 10.1265/jjh.66.54.
 18. Elahmadany M. A., El-Ayadi M., Ahmed S., Refaat A., Eltaoudy M. H., Maher E., Taha H., et al. F18-FET PET in pediatric brain tumors: integrative analysis of image derived parameters and clinico-pathological data. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2023; 67 (1): 46–56. DOI: 10.23736/S1824-4785.20.03267-7. PMID: 33300749.
 19. Yin J., Chen J. D. Z. Electrogastrography: methodology, validation and applications. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013; 19 (1): 5–17. DOI: 10.5056/jnm.2013.19.1.5. PMID: 23350042.
 20. von Elm E., Altman D. G., Egger M., Pocock S. J., Göttsche P. C., Vandenbroucke J. P. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med*. 2007; 147 (8): 573–577. DOI: 10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010.
 21. Chan A.-W., Tetzlaff J. M., Göttsche P. C., Altman D. G., Mann H., Berlin J. A., Dickersin K., et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ*. 2013; 346: e7586. DOI: 10.1136/bmj.e7586.
 22. Likhvantsev V. V., Berikashvili L. B., Yadgarov M. Y., Yakovlev A. A., Kuzovlev A. N. The Tri-Steps Model of Critical Conditions in Intensive Care: Introducing a New Paradigm for Chronic Critical Illness. *J Clin Med*. 2024; 13 (13): . DOI: 10.3390/jcm13133683.
 23. de van der Schueren M. A. E., Keller H., GLIM Consortium, Cederholm T., Barazzoni R., Compher C., Correia M. I. T. D., et al. Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM): guidance on validation of the operational criteria for the diagnosis of protein-energy malnutrition in adults. *Clin Nutr*. 2020; 39 (9): 2872–80. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.12.022. PMID: 32563597.
 24. Shirakabe A., Hata N., Kobayashi N., Okazaki H., Matsushita M., Shibata Y., Nishigori S., et al. The prognostic impact of malnutrition in patients with severely decompensated acute heart failure, as assessed using the Prognostic Nutritional Index (PNI) and Controlling Nutritional Status (CONUT) score. *Heart Vessels*. 2018; 33 (2): 134–144. DOI: 10.1007/s00380-017-1034-z. PMID: 28803356.
 25. Бутов М. А., Шурпо Е. М., Кузнецов П. С., Джуржевич М. Д. Нормативные показатели периферической электрогастроэнтерографии. *Терапевтический архив*. 2015; 2: 45–48. Butov M. A., Shurpo E. M., Kuznetsov P. S., Dzhurzhovich M. D. Normative values for peripheral electrical gastroenterocolonography. *Ter Arkh*. 2015; 87 (2): 45–48. (in Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201587245-48. PMID: 25864348.
 26. Di Vincenzo O., Luisi M. L. E., Alicante P., Ballarin G., Biffi B., Gheri C. F., Scalfi L. The assessment of the risk of malnutrition (undernutrition) in stroke patients. *Nutrients*. 2023; 15 (3). DOI: 10.3390/nu15030683. PMID: 36771390.
 27. Verheul E. A. H., Koole D., Dijkink S., Krijnen P., Hoogendoorn J. M., Arbous S., Peters R., et al. Association of modified NUTRIC score for nutritional risk and in-hospital developed malnutrition in adults with severe injuries: a prospective observational cohort study. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2025; 51 (1): 214. DOI: 10.1007/s00068-025-02887-7. PMID: 40394257.
 28. Liu P., Tian H., Ji T., Zhong T., Gao L., Chen L. Predictive value of malnutrition, identified via different nutritional screening or assessment tools, for functional outcomes in patients with stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2023; 15 (14): 3280. DOI: 10.3390/nu15143280. PMID: 37513698.
 29. Wei Y.-C., Chen C.-K., Lin C., Shyu Y.-C., Chen P.-Y. Life after traumatic brain injury: effects on the lifestyle and quality of life of community-dwelling patients. *Neurotrauma Rep*. 2024; 5 (1): 159–171. DOI: 10.1089/neur.2023.0113. PMID: 38463415.
 30. Ma E. L., Smith A. D., Desai N., Cheung L., Hanscom M., Stoica B. A., Loane D. J., et al. Bidirectional brain-gut interactions and chronic pathological changes after traumatic brain injury in mice. *Brain Behav Immun*. 2017; 66: 56–69. DOI: 10.1016/j.bbi.2017.06.018. PMID: 28676351.
 31. Klaus D. A., Motal M. C., Burger-Klepp U., Marschalek C., Schmidt E. M., Leberer-Eichinger D., Krenn C. G., et al. Increased plasma zonulin in patients with sepsis. *Biochem Medica (Zagreb)*. 2013; 23 (1): 107–111. DOI: 10.11613/bm.2013.013. PMID: 23457771.
 32. Greis C., Rasuly Z., Janosi R. A., Kordelas L., Beelen D. W., Liebrechts T. Intestinal T lymphocyte homing is associated with gastric emptying and epithelial barrier function in critically ill: a prospective observational study. *Crit Care*. 2017; 21 (1): 70. DOI: 10.1186/s13054-017-1654-9. PMID: 28327177.
 33. Martinez E. E., Zurkowski D., Pereira L., Freire R., Emans J. B., Nurko S., Duggan C. P., et al. Interleukin-10 and zonulin are associated with postoperative delayed gastric emptying in critically ill surgical pediatric patients: a prospective pilot study. *JPEN J Parenter Enter Nutr*. 2020; 44 (8): 1407–16. DOI: 10.1002/jpen.1874. PMID: 32386238.
 34. Potrykus M., Czaja-Stolc S., Stankiewicz M., Kaska L., Malgorzewicz S. Intestinal microbiota as a contributor to chronic inflammation and its potential modifications. *Nutrients*. 2021; 13 (11): 3839. DOI: 10.3390/nu13113839. PMID: 34836095.
 35. Shimizu K., Ogura H., Asahara T., Nomoto K., Morotomi M., Nakahori Y., Osuka A., et al. Gastrointestinal dysmotility is associated with altered gut flora and septic mortality in patients with severe systemic inflammatory response syndrome: a preliminary study. *Neurogastroenterol Motil*. 2011; 23 (4): 330–5, e157. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01653.x. PMID: 21199173.
 36. Schmidt S. B., Kulig W., Winter R., Vasold A. S., Knoll A. E., Rollnik J. D. The effect of a natural food based tube feeding in minimizing diarrhea in critically ill neurological patients. *Clin Nutr*. 2019; 38 (1): 332–340. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.01.007. PMID: 29358002.
 37. Ghaemi M., Kheradmand D. The gut-brain axis in neuroinflammation brain injury: literature review. *J Clin Neurosci*. 2025; 136: 111258. DOI: 10.1016/j.jocn.2025.111258. PMID: 40250160.
 38. Cotoia A., Charitos I. A., Corriero A., Tamburrano S., Cinnella G. The role of macronutrients and gut microbiota in neuroinflammation post-traumatic brain injury: a narrative review. *Nutr*. 2024; 16 (24): 4359. DOI: 10.3390/nu16244359. PMID: 39770985.
 39. Chiu L. S., Anderton R. S. The role of the microbiota–gut–brain axis in long-term neurodegenerative processes following traumatic brain injury. *Eur J Neurosci*. 2023; 57 (2): 400–18. DOI: 10.1111/ejn.15892. PMID: 36494087.
 40. Tripathi A., Pandey V. K., Panesar P. S., Taufeeq A., Mishra H., Rustagi S., Malik S., et al. Fermentative production of vitamin B12 by *Propionibacterium shermanii* and *Pseudomonas denitrificans* and its promising health benefits: a review. *Food Sci Nutr*. 2024; 12 (11): 8675–91. DOI: 10.1002/fsn.34428. PMID: 39619983.
 41. Procházková N., Falony G., Dragsted L. O., Licht T. R., Raes J., Roager H. M. Advancing human gut microbiota research by considering gut transit time. *Gut*. 2023; 72 (1): 180–91. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-328166. PMID: 36171079.
 42. Wacławiková B., Codutti A., Alim K., El Aidy S. Gut microbiota-motility interregulation: insights from *in vivo*, *ex vivo* and *in silico* studies. *Gut Microbes*. 2022; 14 (1): 1997296. DOI: 10.1080/19490976.2021.1997296. PMID: 34978524.

Поступила 14.08.2025
Принята 15.10.2025