

Горбич Ю.Л.¹, Костюк С.А.¹, Карпов И.А.², Полуян О.С.¹, Горбич О.А.², Сими́рский М.В.²
¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь
² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Gorbich Yu.¹, Kostiuk S.¹, Karpov I.², Poluyan O.¹, Gorbich O.², Simirski M.²
¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus
² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Поиск новых концепций сепсиса

Search for New Sepsis Concepts

Резюме

Сепсис – угрожающее нарушение функций органов, вызванное реакцией организма человека на инфекцию. В медицинской литературе широко обсуждаются вопросы и разногласия, связанные с показателями частоты сепсиса и летальности. Постоянно дискутируются вопросы о влиянии тех или иных факторов на эти показатели – внедрение новых определений, классификаций, критериев, сроков регистрации исходов заболевания и т. д. Однако также признаются угрожающие тенденции и необходимость поиска новых решений проблемы сепсиса.

Ключевые слова: сепсис, микроорганизмы, прокальцитонин, селективная деконтаминация, митохондриальная дисфункция, ароматические микробные метаболиты.

Abstract

Sepsis is a threatening organ dysfunction caused by the reaction of the human body to an infection. The medical literature has extensively discussed issues and controversies related to rates of sepsis and mortality. Questions about the influence of certain factors on these indicators are constantly being discussed – the introduction of new definitions, classifications, criteria, the timing of registration of disease outcomes, etc. However, threatening trends and the need to find new solutions to the problem of sepsis are also recognized.

Keywords: sepsis, microorganisms, procalcitonin, selective decontamination, mitochondrial dysfunction, aromatic microbial metabolites.

Огромное количество публикаций посвящено проблеме сепсиса. При запросе в базе данных научных публикаций PubMed сегодня открывается перечень из более 220 тысяч авторских статей о сепсисе и септическом шоке. Актуальность проблемы подтверждает тот факт, что Международным альянсом объявлен Всемирный день сепсиса – World Sepsis Day (WSD), который проводят ежегодно 13 сентября. Цель этой акции – общими усилиями всех стран и континентов информировать медицинскую общественность, всех людей и правительства всех стран о распространенности, опасности сепсиса, а также о необходимости поиска методов борьбы с данной проблемой.

Приведем несколько фактов и данные статистики, которые отражают актуальность проблемы сепсиса: от сепсиса умирает больше людей, чем от рака легких, рака простаты и СПИДа вместе; у пациента с сепсисом вероятность умереть в 5 раз выше, чем у пациентов с инфарктом миокарда или инсультом. Анализируя причины роста заболеваемости сепсисом, большинство авторов отмечают, что ведущими факторами являются увеличение продолжительности жизни при таких хронических заболеваниях, повышающих риск сепсиса, как сахарный диабет, почечная недостаточность и онкологические заболевания. Отдельную группу пациентов с высоким риском развития сепсиса составляют пациенты, постоянно получающие иммунодепрессанты или цитостатики [1, 2].

Высокие показатели летальности от сепсиса и септического шока подтверждают необходимость поиска новых концепций и альтернативных подходов к лечению сепсиса [1, 3]. Неудовлетворенность существующими представлениями нарастает по мере накопления данных, обобщающих отсутствие положительных результатов микробиологических исследований у пациентов с сепсисом.

Установлены следующие факты: по данным одномоментного эпидемиологического исследования EPIC II, у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии с клинической картиной инфекции результаты микробиологического обследования были положительными не более чем в 70% случаев, а по данным Европейского эпидемиологического исследования SOAP, у пациентов с подтвержденным сепсисом – всего в 60% случаев [4]. Важно подчеркнуть, что эти исследования проведены в экономически развитых странах с высоким уровнем оснащенности микробиологических лабораторий и современными четкими протоколами обследования пациентов. Это выглядит парадоксально: если главный этиологический агент при сепсисе – живая бактериальная клетка, то почему в 30–40% случаев этот агент не определяется у пациентов? Эти факты справедливо ставят под сомнение, во-первых, надежность классических методов микробиологической диагностики, направленных на выделение из клинических образцов жизнеспособных колониеобразующих бактерий, а во-вторых, правильность выбранной мишени.

Для достижения главной цели – снижения летальности от сепсиса – получено немало доказательств эффективности лечебных стратегий, основанных на изменении подходов к антибиотикотерапии. Периодически публикуются сообщения о локальных инициативах, направленных на снижение летальности от сепсиса, например, администрация и врачебный персонал в 21 госпитале штата Калифорния (США) после детального разбора 50 летальных случаев убедились в том, что именно сепсис является ведущей причиной госпитальной летальности [5]. Добиться еще более значительных успехов в повышении эффективности антибиотикотерапии удастся за счет внедрения в клинику новых лабораторных тестов (на примере прокальцитонина): мониторинг этого биомаркера позволяет быстро (уже в течение первых суток) и объективно оценить адекватность выбранного препарата, своевременно осуществить коррекцию терапии, сократить длительность лечения антибактериальными лекарственными средствами [6–8], снизить расходы на лечение [9], что доказано у разных категорий пациентов, включая онкологических пациентов самого высокого риска [10].

В последние несколько лет растет число исследований, выполненных в достаточно авторитетных клиниках Западной Европы, подтверждающих реальную возможность снизить число инфекций и летальность в отделениях реанимации при использовании стратегии антибиотикотерапии, которую называют «селективная деконтаминация». Суть ее проста: энтерально для деконтаминации кишечника и/или ротоглотки вводят антибактериальные лекарственные средства, селективно действующие на условно-патогенную аэробную флору и не влияющие на анаэробы. Краеугольным камнем в многолетней дискуссии за и против селективной деконтаминации был вопрос о потенциальной опасности роста антибиотикорезистентности при дополнительном введении пероральных антибактериальных лекарственных средств. Группой канадских ученых проведен детальный метаанализ более 64 оригинальных исследований (из них 47 – рандомизированные контролируемые), применявших стратегию селективной деконтаминации, и доказано, что развитие резистентности в отделениях интенсивной терапии не связано с селективной деконтаминацией [11, 12].

В последние два десятилетия в мире был предложен, экспериментально обоснован, разработан и апробирован в клинике целый ряд новых стратегий. В отличие от классической терапии, в этих стратегиях подразумевали изменение основной точки приложения лечебного воздействия (см. таблицу) в зависимости от выбранной мишени.

На предварительных этапах в экспериментах на животных новые лечебные препараты давали весьма обнадеживающие результаты, каждый раз исследователям казалось, что ключ к решению проблемы лечения сепсиса наконец найден. С целью объективной клинической оценки эффективности перечисленных выше препаратов для изучения каждого были организованы международные многоцентровые контролируемые исследования. Обязательным требованием к дизайну была рандомизация исследуемой и контрольной групп двойным слепым методом с применением плацебо. Однако в результате оказалось, что экспериментальные данные о снижении летальности не подтвердились в клинической практике, т. е. применение новых технологий не привело к достоверному повышению выживаемости пациентов с сепсисом.

Данные международных исследований о высокой частоте и растущей доли сепсиса в структуре летальности среди самых различных категорий пациентов свидетельствуют о его патоморфозе. Раньше клиническая картина сепсиса чаще всего была представлена септикопиемией с наличием гнойно-воспалительных очагов и метастазов в органах. В последние десятилетия в мире растет число летальных исходов от так называемого нехирургического сепсиса, протекающего с полиорганными повреждениями, при этом нарушения функций органов не связаны с гибелью клеток, а имеют функциональный характер. Такой вариант течения укладывается в описание скорее «синдрома» или «состояния», нежели «болезни», тем более этот процесс чаще развивается на фоне какого-то другого заболевания (инсульт, сахарный диабет) или повреждения (травма, ранение).

Симптомокомплекс манифестации инфекции, включающий стойкие системные нарушения – терморегуляцию, сердечно-сосудистую деятельность, функцию дыхания, обмена и др., указывает на вовлеченность

«Неантимикробные» стратегии в лечении сепсиса, прошедшие клинические испытания [13]

Стратегии по выбору «мишени»	Название
Антиэндотоксиновые	Моноклональные антитела Специфические антитела к эндотоксину Аналоги липополисахарида
Антицитокиновые	Антитела к фактору некроза опухолей Рецепторы к фактору некроза опухолей Антитела к рецепторам интерлейкина 1
Антикоагуляционные	Антитромбин III Активатор тканевого фактора свертывания Активированный протеин С
Иммуностимулирующие	Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор Интерферон Иммунное питание
Элиминационные	Гемофильтрация
Другие	Ингибиторы синтазы оксида азота Монометил-L-аргинин Метиленовый синий – ингибитор гуанилатциклазы Ацетилгидролаза, разрушающая тромбоцитарноактивирующий фактор Метаболиты арахидоновой кислоты

Clinically tested "non-antimicrobial" sepsis treatment strategies [13]

Targeting Strategies	Name
Antientotoxin	Monoclonal antibodies Specific antibodies to endotoxin Lipopolysaccharide analogs
Anticytokine	Antibodies to tumor necrosis factor Tumor necrosis factor receptors Antibodies to interleukin 1 receptors
Anticoagulation	Antitrombin III Tissue factor pathway activator Activated protein C
Immunostimulating	Granulocyte colony stimulating factor Interferon Immunonutrition
Elimination	Haemofiltration
Other	Nitric oxide synthase inhibitors Monomethyl-L-arginine Methylene blue – guanylate cyclase inhibitor Acetylhydrolase, which destroys platelet-activating factor Arachidonic acid metabolites

в процесс высших органов регуляции, отвечающих за постоянство внутренней среды организма. При прогрессировании септического процесса продолжительность и нередко необратимость нейрогормональных и органно-системных нарушений позволяют заподозрить высокую вероятность развития выраженной дисфункции не только периферических органов, но и гипоталамо-гипофизарных структур [3]. В прежние годы было принято считать, что основными медиаторами органных нарушений выступают цитокины, однако применение специально разработанных антицитокиновых препаратов в клинике не привело к снижению летальности от сепсиса.

Вполне логично появление концепции о ведущей роли митохондриальной дисфункции при сепсисе [14–18]. В последние годы получены доказательства того, что при сепсисе в условиях пролонгированного воспаления, тканевой гипоксии, эндокринной перестройки и др. происходят подавление активности митохондрий, их повреждение и

снижение синтеза протеинов. Как известно, митохондрии – это внутриклеточные органеллы размером с бактерию (около 1×2 мкм). Объемная доля митохондрий в клетке наряду с другими органеллами довольно значительна, а функциональное значение невозможно переоценить. Так, обычно в клетке содержится около 1000–2000 митохондрий, общий объем которых составляет до 25% от общего объема клетки.

Митохондрии покрыты двумя мембранами. Наружная мембрана гладкая, внутренняя имеет выросты внутрь – кристы, которые увеличивают площадь внутренней мембраны, чтобы расположить на ней как можно больше ферментов клеточного дыхания. Внутреннюю среду митохондрии называют матриксом. В нем находятся кольцевая ДНК и мелкие рибосомы, за счет них митохондрии самостоятельно синтезируют для себя часть белков, поэтому их называют полуавтономными органоидами. Основная функция митохондрий – обеспечение клеточного дыхания, так как они поставляют энергию для жизнедеятельности клетки и являются «энергетическими станциями клетки».

С учетом изложенного выше, понятно, что при воздействии факторов, приводящих к тотальной дисфункции митохондрий, вполне вероятно развитие полиорганной недостаточности даже при отсутствии видимых повреждений, некрозов органов и тканей. Именно такие нарушения наблюдаются при сепсисе. Можно привести перечень вероятных факторов, способствующих дисфункции митохондрий при сепсисе: гипоксия, медиаторы воспаления и т. д., однако окончательно природа этих повреждающих агентов пока не установлена.

Одна из новых концепций сепсиса условно названа «концепция гибернации». Полиорганную недостаточность при сепсисе возможно рассматривать как временное состояние снижения метаболизма клеток, схожее с известным в природе явлением гибернации. Этот адаптивный механизм, по мнению M. Singer [19], является своего рода защитной реакцией к меняющимся условиям существования и предотвращает массивную гибель клеток. Важно отметить, что на ранних стадиях это состояние является обратимым, т. е. благоприятный исход тем более вероятен, чем раньше сепсис будет распознан. При этом решающую роль соответственно играет адекватная цель-ориентированная терапия. Однако для выбора верной мишени нужны новые знания о механизмах развития этой «гибернации». Тот факт, что при сепсисе подвергаются дисфункции клетки различных органов, косвенно указывает на существование универсального механизма регуляции и универсальной мишени.

Как уже указывалось, ряд авторов предлагают рассматривать полиорганную недостаточность как своеобразную реакцию адаптации, сходную с явлением гибернации – через ингибицию митохондрий. Одна из версий следующая: прямое повреждающее действие на митохондрии могут оказывать такие эндогенные газообразные соединения, как оксид азота (NO), оксид углерода (CO), сероводород (H_2S), тем более что все три газа образуются при воспалении.

В литературе есть данные о способности этих газов ингибировать IV комплекс дыхательной цепи митохондрий, препятствуя передаче электронов и образованию супероксид-радикалов, которые ведут к формированию пероксинитритов, а более реактивные формы

ингибируют I комплекс обратимо через нитрозилирование или необратимо через нитрование [17, 20]. При истощении глутатиона, важного митохондриального антиоксиданта, возникает повреждение комплекса I дыхательной цепи митохондрий активными формами кислорода [21, 22].

Результаты научных исследований в области микробного метаболизма легли в основу нового направления в изучении сепсиса – изучения роли бактериальных экзотоксинов в развитии сепсиса, в том числе посредством влияния метаболитов микробного происхождения на функции митохондрий.

В настоящее время возрос интерес к микробиому человека и экзотоксинам бактерий. Известно, что в организме человека различают 4 группы тканей – эпителиальную, соединительную, нервную и мышечную. Сегодня можно говорить о реальном участии так называемой «пятой ткани» в метаболических процессах организма человека. «Пятой тканью» называют микробиом человека, т. е. совокупность клеток и коллективных геномов микроорганизмов, населяющих все биоценозы, наиболее значимым из которых является микробиота кишечника человека.

Микробиом здорового человека насчитывает до 500–1000 видов микроорганизмов и состоит из астрономического числа микробных клеток. Важно иметь в виду, что число генов у микробиоты кишечника в 100 раз больше, чем в геноме человека, что и объясняет значительно более высокую приспособляемость микробиоты к изменениям условий среды обитания по сравнению с организмом самого человека. Поскольку для микробиоты именно организм человека является средой обитания, критические состояния, сопровождающиеся изменениями параметров гомеостаза человека, бактериями будут переноситься лучше, чем клетками самого человека, за счет расширенных возможностей к экспрессии генов, обеспечивающих выживание бактерий в измененных условиях. Другими словами, прогрессирование любого тяжелого заболевания неизменно приводит к нарушениям метаболизма, а клетки и ткани организма человека имеют в сравнительном плане более ограниченные компенсаторные возможности в поддержании жизнедеятельности [20–22].

Важно отдавать себе отчет, что микробиом не просто выживает, а на определенных этапах заболевания при развитии органических нарушений (при критических состояниях) начинает функционировать против организма хозяина, в биологическом плане, возможно, воспринимая человека – его ткани, органы, клетки и субклеточные структуры – митохондрии – как конкурента в условиях ограниченных ресурсов.

Предложена принципиально новая гипотеза о механизме влияния бактерий с помощью низкомолекулярных экзотоксинов бактерий, а именно ароматических микробных метаболитов, на функцию митохондрий и гормональную регуляцию в организме человека [20–22]. Полномка этих механизмов играет роковую роль в развитии сепсиса.

В основе научного поиска лежат представления о том, что микробиом располагает системой сигнальных молекул, которые в норме направлены на регуляцию метаболической активности и численности различных (более 100) видов бактерий. В случае развития критического

состояния ряд сигнальных молекул проникают во внутреннюю среду человека (в кровь), а в качестве основной мишени «выбирают» клетки организма хозяина и/или митохондрии. Определена химическая структура низкомолекулярных микробных метаболитов, которые продуцируются и потребляются бактериями, составляющими микробиоту здорового организма. Наиболее значимые из них имеют ароматическое строение. Установлено, что их профиль, соотношение и уровни в крови человека претерпевают выраженные изменения при сепсисе. Так, содержание некоторых ароматических микробных метаболитов в крови повышается при сепсисе многократно – в 8–10 раз и более. Это позволяет использовать определенные микробные метаболиты для диагностики сепсиса, а их суммарное количество – для мониторинга эффективности лечения в качестве маркеров, отражающих степень микробной нагрузки [21, 22].

Следует отметить, что предложенная концепция о роли ароматических микробных метаболитов в патогенезе сепсиса не отрицает, а наоборот логично объединяет приведенные выше представления о роли митохондриальных и метаболических нарушений, а также объясняет загадочный механизм обратимости органных дисфункций на ранних стадиях септического процесса.

В ходе работы над проблемой сформировалось представление о существовании малоизученного явления интеграции метаболизма человека и его микробиоты, где ключевую роль играют именно ароматические метаболиты. Логично предположить, что некоторые ароматические микробные метаболиты способны проникать через гематоэнцефалический барьер и проявлять биологические эффекты непосредственно на клетки (например, через их рецепторный аппарат и внутриклеточные структуры – митохондрии) гипоталамо-гипофизарных центров регуляции гомеостаза.

В свете этой гипотезы момент манифестации инфекции, т. е. развития состояния под названием «сепсис», означает высшую степень метаболической дезадаптации и, как результат, последующее «перепрограммирование» гипоталамо-гипофизарной регуляции метаболизма под воздействием ароматических микробных метаболитов в пользу микробиоты.

В том случае, если гипотеза о роли ароматических микробных метаболитов найдет свое подтверждение в дальнейших исследованиях, это поможет ответить на многие вопросы. Например, почему при развитии сепсиса становится невозможной самокоррекция глубоких метаболических нарушений, но своевременная и адекватная терапия в большинстве случаев делает этот процесс обратимым, способствуя восстановлению жизненно важных функций в организме пациента? Выздоровление возможно, когда лечение, и в первую очередь антибиотикотерапия, как потенциально наиболее мощное средство воздействия на микробный метаболизм, реально оптимизирует профиль микробных метаболитов, достигая необходимого баланса.

Сепсис полиэтиологичен и развивается с участием как облигатно-патогенных, так и условно-патогенных микроорганизмов. Для излечения от сепсиса не требуется полной элиминации этих микроорганизмов из организма хозяина. Принципиальное значение имеет массивность

бактериальной нагрузки – именно она необходима для запуска системной воспалительной реакции и нарушения функционирования первичного звена иммунореактивности – фагоцитоза [23].

Для валидации микробной нагрузки многие ученые используют разные критерии, поскольку четкие единицы микробной нагрузки не определены [24]. Например, под микробной нагрузкой подразумевают и измеряют:

- число колониеобразующих бактерий в определенном объеме биологического материала;
- количественное содержание копий ДНК потенциального патогена;
- уровень провоспалительных цитокинов;
- концентрацию липополисахарида, пептидогликана или других структурных компонентов клеточной стенки бактерий;
- уровень ароматических микробных метаболитов и др.

Патофизиологические механизмы сепсиса окончательно не расшифрованы, и их продолжают углубленно изучать. Установлено, что основой генерализованного, или системного, воспаления является сложный многокомпонентный процесс, приводящий к активации клеток под действием провоспалительных медиаторов – цитокинов. Этот процесс не оканчивается активацией нейтрофилов, моноцитов, а вовлекает все органы и системы человека, включая нейроэндокринную регуляцию, фибринолиз и др. [25].

На молекулярном уровне под действием микробных факторов, связывающихся с рецепторами, индуцируется транскрипция генов воспалительного и иммунного ответа, что влечет за собой выброс медиаторов, неуправляемый каскад воспалительных реакций, клеточное повреждение и дисфункцию жизненно важных органов.

На данном этапе эволюции человечество имеет противостояние с бактериями, которые выработали многочисленные механизмы лекарственной устойчивости. Перечень высокоэффективных антибактериальных лекарственных средств иссякает, а создание новых антибиотиков позволяет решать проблему формирования у бактерий устойчивости к антимикробным лекарственным средствам.

Сепсис – это прогрессирующий патологический процесс, исключающий возможность самоизлечения. У пациента с сепсисом избежать летального исхода можно лишь при своевременном назначении комплексного этиопатогенетического лечения.

Мы считаем, что стоим на пороге принципиально новых диагностических и лечебных решений, основанных на концепции о роли микробных метаболитов в развитии сепсиса и метаболомном подходе к расшифровке механизмов его развития.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Горбич Ю.Л., Костюк С.А., Карпов И.А.; сбор материала – Горбич Ю.Л., Костюк С.А., Полуян О.С.; обработка материала, написание текста – Костюк С.А., Полуян О.С.; редактирование – Горбич О.А., Смирский М.В.

Authors' contribution: concept and design of the study – Gorbich Yu., Kostiuk S., Karpov I.; collection of material – Gorbich Yu., Kostiuk S., Poluyan O.; material processing, text writing – Kostiuk S., Poluyan O.; editing – Gorbich O., Simirski M.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vengerov Yu.Ya., Nagibina M.V., Ugrinova A.P. (2016) Sepsis. An analysis of modern concepts. *Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniya*, no 1, pp. 119–123. (in Russian)
2. Nikonov V.V., Sokolov A.S., Fes'kov A.E. (2017) Sepsis from arboreal to modern times. A look through the ages. *Medicina neotlozhnyh sostoyanij*, no 3 (82), pp. 73–78. (in Russian)
3. Gol'c M.A., Fazylov V.H. (2016) Clinical and diagnostic aspects of sepsis as a systemic inflammatory reaction in infectious pathology. *Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniya*, no 2, pp. 90–95. (in Russian)
4. Vincet J.L., Rello J., Marshall J. (2009) International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. EPIC II Group of Investigators. *JAMA*, vol. 302, no 3, pp. 2323–2329.
5. Crawford B., Skeath M., Kaiser W.A. (2012) Permanent Northern California sepsis mortality reduction initiative. *Critical Care*, vol. 16, suppl. 3, p. 12.
6. Riedel S. (2012) Procalcitonin and antibiotic therapy: Can we improve antimicrobial stewardship in the intensive care setting? *Care Med*, vol. 40, no 8, pp. 2499–2550.
7. Liu D., Xie L. (2016) Prognostic Value of Procalcitonin in Sepsis and Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*, vol. 149, no 4, p. 151.
8. Jensen J.V., Hein L., Lundgren B. (2011) Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit. *Crit. Care Med*, vol. 39, pp. 2048–2058.
9. de Jong E., van Oers J.A., Beishuizen A. (2016) Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect. Dis*, vol. 16, no 7, pp. 819–827.
10. Dumas B., Watek M., Wollny T. (2016) Utility of blood procalcitonin concentration in the management of cancer patients with infections. *Oncology Targets Ther.*, vol. 9, pp. 469–475.
11. Daneman N., Sarwar S., Fowler R.A. (2013) Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.*, vol. 13, no 4, pp. 328–341.
12. Vincent J.L., Abraham E. (2006) The last 100 Years of Sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, vol. 173, no 3, pp. 256–263.
13. Jacobs L., Wong H.R. (2016) Emerging infection and sepsis biomarkers: will they change current therapies? *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.*, vol. 14, no 10, pp. 929–941.
14. Frost M.T., Wang Q., Moncada S. (2005) Hypoxia accelerates nitric oxide-dependent inhibition of mitochondrial complex 1 in activated macrophages. *Am. J. Physiol*, vol. 288, no 2, pp. 394–400.
15. Singer M. (2008) Cellular Dysfunction in Sepsis. *Clin. Chest. Med*, vol. 29, no 4, pp. 655–660.
16. Fedotcheva N.I., Kazakov R.E., Kondrashova M.N. (2008) Toxic Effects of Microbial Phenolic Acids on the Functions of Mitochondria. *Toxicology Letters*, vol. 180, pp. 182–188.
17. Beloborodova N., Bairamov I., Olenin A. (2012) Effect of phenolic acids of microbial origin on production of reactive oxygen species in mitochondria and neutrophils. *J. Biomed. Sci*, vol. 19, p. 89.
18. Singer M. (2007) Mitochondrial function in sepsis: acute phase versus multiple organ failure. *Crit. Care Med*, vol. 35, suppl. 9, pp. 441–448.
19. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Sepsis Shock. *JAMA*, vol. 315, no 8, pp. 801–810.
20. Beloborodova N.V. (2013) Sepsis – a new look at the problem. *Terapevticheskij arhiv*, no 11, pp. 82–90. (in Russian)
21. Beloborodova N.V. (2012) Integration of human and microbiota metabolism in critical conditions. *Obshchaya reanimatol.*, no 4, pp. 42–54. (in Russian)
22. Beloborodova N.V., Teplova V.V., Fedotcheva N.I. (2013) *Role of microbial metabolites in mitochondrial dysfunction in sepsis*. Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing, 89 p. (in Russian)
23. Davydovskij I.V. (1996) *Doctrine of infection*. M.: Medgiz, 108 p. (in Russian)
24. Kostyuk S.A. (2012) *Clinical laboratory diagnosis of associated urogenital tract infections*. Minsk: BelMAPO, 306 p. (in Russian)
25. Abraham E. (2016) New Definitions for Sepsis and Sepsis Shock: Continuing Evolution but With Much Still to Be Done. *JAMA*, vol. 15, no 8, pp. 757–759.

Подана/Submitted: 29.11.2021

Принята/Accepted: 15.12.2021

Контакты/Contacts: y.gorbich@gmail.com