

Сепсис-ассоциированная энцефалопатия (обзор)

Н. В. Белобородова, И. В. Острова

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНЦ реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Sepsis-Associated Encephalopathy (Review)

Natalia B. Beloborodova, Irina V. Ostrova

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Build. 2, Moscow 107031, Russia

Результаты международных исследований указывают на ежегодный рост частоты и актуальности сепсиса в реанимационных отделениях. Одним из наиболее ранних признаков, а также частым осложнением сепсиса является дисфункция мозга или так называемая сепсис-ассоциированная энцефалопатия (SAE). До 70% больных с сепсисом имеют симптомы энцефалопатии [1, 2]. Особое беспокойство вызывает факт прямой связи SAE с повышенной летальностью, а среди выживших после сепсиса более половины имеют длительные когнитивные расстройства, нарушения памяти и концентрации внимания [3–5]. Диагностика дисфункции мозга при сепсисе часто затруднена из-за отсутствия специфических биомаркеров, а также в связи с частым применением седативных препаратов у критических больных. Клинические проявления SAE разнообразны, могут варьировать от простого недомогания и недостатка концентрации внимания до глубокой комы. В литературе обсуждаются предполагаемые механизмы формирования и развития септической энцефалопатии, такие как окислительный стресс, воспаление, митохондриальная и эндотелиальная дисфункция, увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера, нарушения макро- и микроциркуляции, изменение нейротрансмиссии, активация микроглии. Отсутствие четких данных и единого мнения о происхождении и механизмах SAE в настоящее время не позволяет прогнозировать ее развитие и проводить специальную терапию. В обзоре обсуждаются современные представления о причинах развития септической энцефалопатии, методах диагностики, рассмотрены основные клинические проявления, ключевые медиаторы, патофизиологические механизмы. Предложена гипотеза о роли ароматических микробных метаболитов (АММ) фенольной и индольной природы — продуктов бактериальной биodeградации тирозина и триптофана — в развитии дисфункции мозга, намечены направления поисковых исследований, открывающие перспективы в диагностике и новые подходы в лечении SAE.

Ключевые слова: сепсис; мозг; делирий; энцефалопатия; биомаркеры

International studies demonstrate an annual increase in the frequency and impact of sepsis in intensive care units (ICU). Cerebral dysfunction, or so-called sepsis-associated encephalopathy (SAE), is one of the earliest signs of sepsis, as well as its common complication. Up to 70% of patients with sepsis have symptoms of encephalopathy [1, 2]. A direct link between the SAE and an increased mortality rate is a major concern; more than a half of sepsis survivors experience continuous memory and concentration impairment [3–5]. Diagnosis of the cerebral dysfunction in sepsis is often difficult because of lack of specific biomarkers and frequent prescription of sedatives to critically ill patients. Clinical manifestations of SAE are diverse, may vary from simple malaise and lack of concentration to deep coma. The literature discusses probable mechanisms of formation and development of septic encephalopathy, such as oxidative stress, inflammation, mitochondrial and endothelial dysfunction, increased permeability of the blood-brain barrier, impairment of macro- and microcirculation, changes in neurotransmission, activation of microglia. The lack of clear data and consensus about the etiology and mechanisms of SAE at present does not permit predicting its development and prescribing a specific therapy. The review discusses current understanding of the causes of septic encephalopathy, methods of diagnosis, the main clinical manifestations, key mediators, and pathophysiological mechanisms. A hypothesis is proposed that poses a contribution of aromatic microbial metabolites (AMM) of phenol and indole nature (products of bacterial biodegradation of tyrosine and tryptophan) to the development of brain dysfunction. The fields of exploratory studies, which might open perspectives in the diagnosis, as well as new approaches in the treatment of SAE are outlined.

Keywords: sepsis; brain; delirium; encephalopathy; biomarkers

DOI:10.15360/1813-9779-2017-5-121-139

Адрес для корреспонденции:

Наталья Белобородова
E-mail: nvbeloborodova@yandex.ru

Correspondence to:

Natalia Beloborodova
E-mail: nvbeloborodova@yandex.ru

Введение

В XXI веке в реанимационных отделениях, оснащенных многокомпонентным мониторингом, в условиях использования мощных противомикробных препаратов и высокотехнологичных органозамещающих технологий, ведущей причиной летальности больных остается сепсис [6–8]. Одним из наиболее частых и грозных осложнений при сепсисе является сепсис-ассоциированная энцефалопатия (SAE), также именуемая септической энцефалопатией, сепсис-индуцированной энцефалопатией и сепсис-ассоциированным делирием [9, 10]. SAE — это диффузное или мультифокальное нарушение функций головного мозга, развивающееся у больных с инфекцией, сопровождающееся системным воспалительным ответом, но без клинических и/или лабораторных доказательств прямого инфицирования мозга [11]. Клиническое значение нарушения сознания как раннее проявление септического состояния трудно переоценить. Не случайно, согласно последнему международному консенсусу определения сепсиса и септического шока (Sepsis-3), этот симптом введен в состав новой клинической шкалы qSOFA в числе одного из трех важнейших критериев сепсиса, наряду с артериальной гипотензией и тахипноей [12]. Несмотря на отсутствие точных общепринятых клинических или биологических маркеров повреждения мозга, дисфункция мозга, связанная с сепсисом, признана как основная причина делирия или других изменений ментального статуса у больных в критическом состоянии [2]. Ключевая роль мозга при сепсисе обусловлена тем, что с одной стороны, он является мишенью для воздействия бактериальных и воспалительных факторов, а с другой стороны регулирует иммунную систему [13].

К сожалению, проблеме SAE уделяется недостаточно внимания. Между тем, по разным данным, до 70% больных с сепсисом имеют симптомы энцефалопатии [1]. При этом выявляемость SAE во многом зависит от методов оценки функции мозга. Например, использование электроэнцефалографии (ЭЭГ) значительно повышает диагностирование этого состояния [14].

Смертность среди септических больных прямо связана с выраженностью SAE [1, 15], поэтому очень важно как можно раньше выявить признаки поражения мозга. У больных в критическом состоянии разного генеза наиболее ранним проявлением SAE является нарушение сознания [15], что должно служить основанием для поиска источника инфекции и начала соответствующей терапии. В настоящее время не существует четких лабораторных критериев для SAE. Это могут быть изменения электроэнцефалограммы и соматосенсорных вызванных потенциалов, увеличе-

Introduction

In the 21st century, sepsis remains the leading cause of mortality in intensive care units (ICU) equipped with multi-component monitoring, despite the use of potent antimicrobial agents and hi-tech organ-replacement technologies [6–8]. Sepsis-associated encephalopathy (SAE), also known as septic encephalopathy, sepsis-induced encephalopathy and sepsis-associated delirium is one of the most frequent and severe complications of sepsis [9, 10]. SAE is diffuse or multifocal brain dysfunction developing in patients with infection associated with a systemic inflammatory response, but without clinical and/or laboratory evidence of a direct brain infection [11]. The clinical significance of the loss of consciousness as an early manifestation of septic condition cannot be overestimated. It is not a mere coincidence that according to the latest international consensus on the definition of sepsis and septic shock (Sepsis-3), this symptom is introduced into a new clinical scale qSOFA as one of three most important criteria for sepsis, along with arterial hypotension and tachypnea [12]. Despite the lack of precise, widely accepted clinical or biological markers of brain damage, the sepsis-associated brain dysfunction is recognized as the major cause of delirium or other changes in the mental status in critically ill patients [2]. The key role of the brain in sepsis is due to the fact that, on the one hand, it is a target for the effects of bacterial and inflammatory factors and, on the other hand, regulates the immune system [13].

Unfortunately, insufficient attention is paid to the SAE problem. Meanwhile, according to various estimates, up to 70% of patients with sepsis have symptoms of encephalopathy [1]. At that, detection SAE depends largely on methods for assessing brain functions. For example, the use of electroencephalography (EEG) significantly improves the diagnosis of this condition [14].

The mortality rate in septic patients is directly related to the severity of SAE [1, 15], so it is very important to identify early signs of brain lesions. In patients with critical illness of various etiology, impairment of consciousness is the earliest manifestation of SAE [15], which should serve the basis to search for the source of infection and the initiation of an appropriate therapy. There are currently no clear laboratory criteria for SAE. They may include abnormalities in the electroencephalogram and somatosensory evoked potentials, increased serum concentrations of some biomarkers (in particular, NSE, S-100 β protein), structural disorders detected using neuroimaging methods. But none of these methods is specific. SAE remains a «diagnosis by exclusion» and can be diagnosed only when other causes (infectious, metabolic and toxic) are ruled out [2].

Despite the fact, SAE is considered a reversible state, cognitive disorders, such as impaired memory,

ние сывороточной концентрации некоторых биомаркеров (в частности, NSE, белок S-100 β), структурные нарушения, выявляемые с помощью методов нейровизуализации. Но ни один из этих методов не является специфичным. SAE остается диагнозом исключения и может быть диагностирован только после того, как другие причины (инфекционные, метаболические и токсические) будут исключены [2].

Несмотря на то, что это SAE считается обратимым состоянием, у больных, перенесших сепсис, длительно (более года) сохраняются когнитивные расстройства, такие как нарушения памяти, внимания и концентрации [3, 5]. Этот факт дает серьезное основание считать SAE важной социальной проблемой.

Таким образом, проблема исследования SAE представляется чрезвычайно актуальной. Однако диагностика, механизмы возникновения, а также подходы к лечению этого состояния до сих пор остаются неясными.

Диагностика септической энцефалопатии.

Основной проблемой в настоящее время остается невозможность правильно идентифицировать признаки SAE. Связано это с тем, что большинство пациентов отделений интенсивной терапии находятся в состоянии медикаментозной седации, что не позволяет обнаружить у них нарушения функций головного мозга [1]. У таких больных сложно произвести оценку когнитивной дисфункции на основании клинических, электрофизиологических и биохимических данных. Тем не менее, для диагностики SAE в клинике используют следующие шкалы: The Confusion Assessment Method for the Intensive Care Medicine (CAM-ICU), Adaption to the Intensive Care Environment, Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC), шкалы ком, такие как FOUR (Full Outline of UnResponsiveness) или GCS (Glasgo Coma Scale) [10, 15, 16]. Однако все эти шкалы оцениваются как недостаточно чувствительные для выявления SAE [2, 10].

Для получения дополнительной информации о ментальном статусе пациента используют метод электроэнцефалографии. Преимущество данного метода состоит в том, что исследования можно проводить у больных, получающих седативные препараты. Показано, что нарушения, выявляемые на ЭЭГ, коррелируют с тяжестью SAE [17, 18].

В диагностике SAE также используются методы нейровизуализации, такие как компьютерная томография (КТ) головного мозга и магнитно-резонансная томография (МРТ). Для выявления структурных повреждений головного мозга наиболее часто применяется КТ мозга из-за простоты и удобства использования. Однако МРТ головного мозга позволяет получить существенно больше информации, в том числе, о первичных

attention and concentration, persist for a long period of time (more than a year) in patients with a history of sepsis [3, 5]. This fact provides serious reasons to consider SAE an important social problem.

Therefore, the problem of SAE studies seems extremely urgent. However, the diagnosis, mechanisms of development, and approaches to treatment of this condition still remain unclear.

Diagnosis of septic encephalopathy. The inability to correctly identify signs of SAE remains the main problem at present. This is due to the fact that the majority of intensive care patients are under drug sedation that does not allow to detect brain dysfunctions [1]. In such patients, it is difficult to assess the cognitive dysfunction based on clinical, electrophysiological and biochemical data. However, the following scales are used for the diagnosis of SAE in the clinic: The Confusion Assessment Method for the Intensive Care Medicine (CAM-ICU), Adaption to the Intensive Care Environment, Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC), coma scales, such as FOUR (Full Outline of UnResponsiveness) or GCS (Glasgo Coma Scale) [10, 15, 16]. However, all of these scales are considered insufficiently sensitive for detection of SAE [2, 10].

Electroencephalography is used to obtain additional information about patient's mental status. The advantage of this method is that you may carry out the test in patients receiving sedation. It has been demonstrated that abnormalities detected by EEG correlate with the severity of the SAE [17, 18].

Neuroimaging techniques such as computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) are also used in the diagnosis of SAE. To identify the structural damage of the brain, brain CT imaging is used most often due to the simplicity and ease of use of the procedure. However, the brain MRI permits to obtain significantly more information, including the primary mechanisms of sepsis associated with a brain injury (e.g., cytotoxic or vasogenic edema) or with the development of delayed encephalopathy. MRI helps identify brain infarction, leukoencephalopathy, vascular edema. However, these symptoms are not specific to SAE [19]. In a preliminary study, using this method, Sharshar(2007) found that white matter impairment was typical for sepsis-induced brain dysfunction [20].

It has been demonstrated that the MRI along with the EEG and the evoked potential method are very important for predicting coma [21]. In addition, new generation imaging techniques such as magnetic resonance spectroscopy, diffusion tensor imaging, positron emission computed tomography, as well as experimental methods of image processing are being developed. These tools provide new opportunities for the early detection of SAE and pathophysiological processes determining it. The state-of-the-art achievements in this field are discussed in detail in

механизмах сепсиса, связанных с травмой головного мозга (например, цитотоксический или вазогенный отек), или с развитием отдаленной энцефалопатии. С помощью МРТ можно выявить инфаркт мозга, лейкоэнцефалопатию, сосудистый отек. Однако эти признаки не являются специфичными для SAE [19]. В предварительном исследовании Sharshar (2007) с помощью данного метода было установлено, что для сепсис-индуцированной дисфункции мозга характерны повреждения белого вещества [20].

Показано, что метод МРТ, наряду с ЭЭГ и методом вызванных потенциалов, очень важен для прогнозирования комы [21]. Кроме того, разрабатываются методы визуализации нового поколения, такие как магнитно-резонансная спектроскопия, диффузионная тензорная томография, позитронно-эмиссионная компьютерная томография, а также методы экспериментальной обработки изображений. Эти инструменты предоставляют новые возможности для раннего выявления SAE и обуславливающих ее патофизиологических процессов. Последние достижения в этой области подробно рассматриваются в обзоре Stubbs (2013) [22]. Авторами предложены способы использования новых технологий визуализации для улучшения диагностики SAE.

Для мониторинга мозгового кровотока используют транскраниальную Doppler сонографию [21]. Нарушения сосудистой ауторегуляции, особенно на ранних стадиях SAE, указывают на то, что гемодинамические изменения играют существенную роль в ее течении [23, 24]. Было установлено [25], что ранние проявления септической энцефалопатии по типу гипоактивного делирия сочетаются с выраженными нарушениями центральной регуляции гемодинамики. При этом наиболее яркие различия получены в параметрах, характеризующих пульсацию периферических сосудов. Однако доплеровская сонография не может служить единственным диагностическим инструментом SAE, т.к. в некоторых случаях у больных с признаками SAE изменений перфузии мозга не обнаруживают [23, 24].

Еще одним диагностическим инструментом может служить выявление качественных и количественных изменений специфических веществ в ткани или крови, что может улучшить прогнозирование, помочь при выборе терапии, а также способствует разработке подходящих научных моделей для изучения механизмов болезни. В качестве перспективных маркеров септического процесса рассматривают белок S-100 β , нейрон-специфическую енолазу (NSE), прокальцитонин, интерлейкин-6 и др. Между тем, работы по исследованию диагностической значимости биомаркеров SAE единичны, в них особое внимание уделяется белку S100 β и NSE [19, 26, 27].

Stubbs' review (2013) [22]. The authors proposed ways to use new imaging technologies to improve diagnosis of SAE.

Transcranial Doppler Sonography is used for monitoring of the cerebral blood flow [21]. The impairment of vascular autoregulation, especially at the early stages of SAE, indicate that hemodynamic changes mostly contribute to its course [23, 24]. It was found [25] that early manifestations of septic encephalopathy in the form of hypoactive delirium were commonly associated with severe impairment of the central hemodynamic regulation. At that, the most striking differences were observed between the parameters characterizing the peripheral vascular pulsation. However, the Doppler sonography may not be the only diagnostic tool for SAE, because in some cases, in patients with signs of brain perfusion changes, SAE has not been observed [23, 24].

Identification of qualitative and quantitative changes of specific substances in the blood or tissue may serve as another diagnostic tool, which can improve prediction, help in choosing therapy, and also contributes to the development of appropriate scientific models to study disease mechanisms. S-100 β protein, neuron-specific enolase (NSE), procalcitonin, interleukin-6, etc. are considered promising markers of the septic process. Meanwhile, studies of diagnostic significance of biomarkers SAE are not numerous, and special attention is paid to S100 β protein and NSE [19, 26, 27].

S100 is a group acidic calcium-binding proteins some of them unique for the nervous tissue. Most S100 proteins (up to 85–90% of the total content in the nervous tissue) are concentrated in astrocytes, 10–15% of proteins are located in neurons, the minimum number of proteins is found in oligodendrocytes. S100 proteins are considered to be one of the key molecular components of complex intracellular systems providing functional homeostasis of the brain cells. They are synthesized by glial cells and then transported to neurons thus affecting metabolic processes and specific reception of neurotransmitters, changing the level of the specific binding of dopamine, serotonin, GABA, and norepinephrine with receptors. Experiments have confirmed the involvement of S100 group proteins in the regulation of neuron process oriented growth. Normally, the BBB is impermeable to S100 β , so elevated levels of this protein in the serum is a marker of neuronal tissue and BBB damage. However, the precise mechanism by which S100 β is released is still unknown [26].

Nonspecific enolase has been currently recognized one of the most specific markers of neuronal damage. NSE (2-phospho-D-glycerate-hydrolase) is an intracellular glycolytic enzyme of the CNS, which has a molecular weight of 78 kDa; it is found in neurons, neuroendocrine cells of the nervous system, as well as in erythrocytes and platelets. NSE $\gamma\gamma$ -isomer is the only

S100 — это группа уникальных для нервной ткани кислых кальций-связывающих белков. Большинство белков S100 (до 85–90% от общего содержания в нервной ткани) сосредоточены в астроцитах, 10–15% расположены в нейронах, минимальное их количество определяется в олигодендроцитах. Белки S100 рассматриваются в качестве одного из узловых молекулярных компонентов сложных внутриклеточных систем, обеспечивающих функциональный гомеостаз клеток мозга. Они синтезируются глиальными клетками, а затем транспортируются в нейроны, оказывают влияние на процессы обмена и специфической рецепции нейромедиаторов, изменяют уровень специфического связывания дофамина, серотонина, ГАМК, норадреналина с рецепторами. Экспериментально доказано участие белков группы S100 в регуляции процессов направленного роста отростков нейронов. В норме ГЭБ непроницаем для S100 β , поэтому повышенный уровень этого белка в сыворотке крови является маркером повреждения нейрональной ткани и ГЭБ. Однако точный механизм, с помощью которого выделяется S100 β , до сих пор неизвестен [26].

В настоящее время одним из наиболее специфичных маркеров повреждения нейронов, признана нейронспецифическая енолаза. NSE (2-фосфо-D-глицерат-гидролиаза) — внутриклеточный гликолитический фермент ЦНС, который имеет молекулярную массу 78 кДа выявляется в нейронах, нейроэндокринных клетках нервной системы, а также в эритроцитах и тромбоцитах. Единственным известным в настоящее время общим маркером всех дифференцированных нейронов является $\gamma\gamma$ -изомер NSE, он относится к внутриклеточным энзимам центральной нервной системы. В исследованиях доказана возможность применения показателя энзимной активности NSE как клинко-диагностического критерия для оценки степени повреждения нейронов головного мозга при ишемических и геморрагических инсультах, эпилепсии, травматической болезни головного мозга и других деструктивных заболеваний центральной нервной системы [28].

В ряде работ было показано повышение уровня NSE и S100 β у больных с SAE [19, 27, 29, 30]. Эффективность и чувствительность сывороточного S100 β в диагностировании SAE достаточно высоки. Однако, как S100 β , так и NSE недостаточно специфичны для выделения SAE среди других видов энцефалопатий, поскольку повышенный уровень этих белков отражает только патологические процессы в мозге, а не их природу [29]. Остается спорным вопрос о корреляции уровня S100 β с тяжестью септической энцефалопатии [26].

В качестве биомаркеров SAE рассматриваются и другие белки. Так, Tomasi (2017) был проведен сравнительный анализ содержания в крови у больных разных групп (с инфекцией, с

currently known common marker for all differentiated neurons, it is one of intracellular enzymes of the central nervous system. Studies confirmed the possibility of the use of the NSE enzyme activity parameter as a clinical diagnostic criterion for assessing the extent of the damage to the cerebral neurons due to ischemic and hemorrhagic strokes, epilepsy, traumatic diseases of the brain and other destructive diseases of the central nervous system [28].

A number of studies demonstrated increased levels of NSE and S100 β in patients with SAE [19, 27, 29, 30]. The efficiency and sensitivity of serum S100 β in diagnosing SAE are high enough. However, both S100 β and NSE are not specific enough to highlight SAE among other encephalopathies because elevated levels of these proteins reflect pathological processes in the brain only, but not their nature [29]. A correlation between the S100 β level and the severity of septic encephalopathy remains debatable [26].

Other proteins are also considered as SAE biomarkers. For example, Tomasi (2017) carried out a comparative analysis of the content of biomarkers of inflammation, endothelial activation, coagulation, and brain dysfunction in the blood of patients of different groups (with infection, or delirium, or SAE) [31]. It turned out that patients with SAE demonstrated elevated levels of BDNF (brain-derived neurotrophic factor), VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecules), ICAM-1 (intercellular adhesion molecule), PDGF (platelet-derived growth factor) as compared to a group of patients with noninfectious delirium. A relationship between elevated levels of C-reactive protein, S100 β , and cortisol and sepsis-associated delirium was found [23].

The BDNF protein may be of great importance in the development of SAE. For example, it has been demonstrated that impaired brain function in experimental sepsis is accompanied by decreased level of the BDNF expression in the hippocampus and prefrontal cortex [32–34]. In critically ill patients with sepsis, lower plasma levels of BDNF in sepsis were associated with mortality. At that, survivors presented a correlation between BDNF levels and the development of delirium, as well as between BDNF levels and the time of recovering from coma [35].

Therefore, the search for specific SAE markers remain one of the main tasks for future researches.

Clinical symptoms of sepsis-associated encephalopathy. The main signs of encephalopathy include impairment of consciousness, the deterioration of cognitive functions, personality changes, reduced concentration, and depression [1, 15]. According to various sources, clinical symptoms of SAE are identified in 8–70% of patients diagnosed with sepsis [2] and include distraction, confusion, overstimulation, which may further lead to stupor and coma. The first symptoms, such as fatigue, loss of ap-

делирием, с SAE) биомаркеров воспаления, активации эндотелия, коагуляции и дисфункции мозга [31]. Оказалось, что у больных с SAE был повышен уровень BDNF (мозговой нейротрофический фактор), VCAM-1 (молекулы адгезии сосудистого эндотелия), ICAM-1 (молекулы межклеточной адгезии), PDGF (тромбоцитарный фактор роста) в сравнении с группой пациентов с делирием неинфекционного генеза. Обнаружена взаимосвязь между повышенным уровнем С-реактивного белка, S100 β , а также кортизола с сепсис-ассоциированным делирием [23].

Белок BDNF может иметь важное значение при развитии SAE. Так, было показано, что нарушения функции мозга при экспериментальном сепсисе сопровождаются снижением уровня экспрессии BDNF в гиппокампе и префронтальной коре [32–34]. У больных с сепсисом, находящихся в критическом состоянии, более низкие уровни BDNF в плазме крови при сепсисе были связаны с летальностью. При этом у выживших больных выявлена корреляция между уровнем BDNF и развитием делирия, а также между уровнем BDNF и сроком выхода из комы [35].

Таким образом, поиск специфических маркеров SAE остается одной из главных задач будущих исследований.

Клинические симптомы сепсис-ассоциированной энцефалопатии. Основными признаками энцефалопатии являются нарушения сознания, ухудшение когнитивной функции, личностные изменения, снижение концентрации внимания, депрессия [1, 15]. Клинические симптомы SAE выявляются по разным данным у 8–70% пациентов с диагностированным сепсисом [2] и включают в себя рассеянность, спутанность сознания, перевозбуждение, что может в дальнейшем привести к ступору и коме. Первые симптомы, такие как слабость, отсутствие аппетита, недомогание и дефицит концентрации внимания, обычно появляются на ранней стадии сепсиса, часто до проявления других органных нарушений [1]. На поздних этапах у больных наблюдаются более тяжелые расстройства, такие как делирий и сильное возбуждение [1, 15]. Нарушение сознания в форме чрезмерной сонливости, ступора или комы чаще развивается при полиорганной дисфункции и септическом шоке. Появление делирия с острым нарушением сознания связывают с неблагоприятным прогнозом, который включает более высокий риск летального исхода, длительные сроки госпитализации, послеоперационные осложнения. Чем дольше сохраняется делирий, тем выше вероятность длительных когнитивных расстройств у выживших больных [36].

Важно помнить, что делирий может быть вызван разными патологическими состояниями, например, такими как абсцесс мозга, энцефалопа-

petite, malaise and poor concentration are usually detected at the early stage of sepsis, often prior to other organ impairments [1]. At the later stages, patients presented more severe disorders, such as delirium and severe excitation [1, 15]. Impairment of consciousness in the form of excessive drowsiness, stupor or coma often develops in multiple organ failure and septic shock. Development of delirium with acute impairment of consciousness is associated with unfavorable prognosis, which involves a higher risk of death, prolonged hospital stay, and postoperative complications. The longer delirium persists, the higher is the probability of long-term cognitive disorders in survivors [36].

It is important to remember that delirium may be caused by different pathological conditions, such as brain abscess, encephalopathy, meningitis, encephalitis, stroke, alcohol or drug intoxication, nonconvulsive status epilepticus and some others [37]. Therefore, when evaluating a patient with sepsis and delirium, the priority task should be to rule out the main disease of the central nervous system that can lead to delirium.

Study of SAE in experimental models of sepsis. The following experimental models of sepsis are commonly accepted:

- induction of endotoxemia after intravenous or intraperitoneal injection of lipopolysaccharide (LPS),
- parenteral inoculation of bacteria,
- CLP — cecal ligation and puncture.

The most simple method is induction of endotoxemia. Bacterial endotoxins, lipopolysaccharides, which are structural components of cell walls of gram-negative bacteria, introduced intravenously or intraperitoneally, cause symptoms of sepsis, mainly in the vascular system, which affects the nervous system. After induction of endotoxemia, concentration of proinflammatory cytokines increases, that allows to control body dysfunctions depending on the dose of LPS [1]. The disadvantage of this method is the difference in concentrations of endotoxin, which fundamentally differ in humans and different species of animals, for example, the human lethal dose of lipopolysaccharide is several orders lower than that in rats.

Introduction of cultures of living bacteria into the animal body is another method of modeling of sepsis. The disadvantage of this method is that the bacteria must be introduced in large doses, because the greatest portion of them is removed by the immune system; in addition, there are individual reactions to certain pathogens. On the other hand, one of the advantages of the method is the ability to induce specific pathogen infection in a specific organ, such as the lungs (inhalation) or the kidneys (injections) [38].

At present, the CLP model is the standard model for studying sepsis, septic shock and SAE. In

тия, менингит, инсульт, энцефалит, алкогольная или лекарственная интоксикация, неконвульсивный status epilepticus и некоторые другие [37]. Поэтому при оценке пациента с сепсисом и делирием первоочередной задачей должно быть исключение основного заболевания ЦНС, которое может обусловить делирий.

Изучение SAE на экспериментальных моделях сепсиса. Общеизвестными экспериментальными моделями сепсиса являются следующие:

- индукция эндотоксемии при внутривенном или внутривентральном введении липополисахарида (LPS),
- парентеральное введение (инокуляция) бактерий,
- перевязка и перфорация слепой кишки (CLP — cecal ligation and puncture).

Наиболее простой метод — это индукция эндотоксемии. Бактериальные эндотоксины — липополисахариды, являющиеся структурным компонентом клеточной стенки грамотрицательных бактерий, введенные внутривенно или внутривентрально, вызывают симптомы сепсиса, главным образом, в сосудистой системе, которая влияет на нервную систему. После индукции эндотоксемии концентрация провоспалительных цитокинов возрастает, что позволяет контролировать нарушения функций организма в зависимости от дозы LPS [1]. Недостатком данного метода является различие в концентрациях эндотоксина, которые принципиально различаются у людей и разных видов животных, так например, у человека летальные дозы липополисахарида на несколько порядков ниже, чем у крыс.

Другим методом моделирования септического состояния является введение культур живых бактерий в организм животного. Недостатком данного метода является то, что бактерии должны быть введены в больших дозах, так как значительная их часть удаляется иммунной системой; кроме того, существует индивидуальная реакция организма на определенные возбудители. С другой стороны, одним из преимуществ метода является возможность индуцировать инфекцию конкретным патогеном в определенном органе, например, легких (ингаляции) или почках (инъекции) [38].

В настоящее время стандартной моделью исследования сепсиса, септического шока и SAE, является модель CLP. В этой методике слепую кишку перевязывают, а затем прокалывают, тем самым вызывая развитие перитонита и обеспечивая постоянное дополнительное инфицирование бактериями из просвета кишки. CLP достаточно хорошо воспроизводит гемодинамические и метаболические изменения, наблюдаемые при сепсисе и SAE [39] и, по существу, имитирует их развитие у людей.

Многочисленные исследования направлены на изучение в эксперименте и в клинике потенци-

this technique, the cecum is ligated and then punctured, thereby causing development of peritonitis and ensuring constant additional infection with bacteria from the gut lumen. The CLP reproduces the hemodynamic and metabolic changes observed in sepsis and SAE [39] well enough and essentially simulates their development in humans.

Numerous studies are aimed at studying potential correction of impairments developed in the central nervous system in sepsis in the experimental and clinical setting. The main effects of medicinal products and procedures on the severity of pathological changes in the brain are summarized in Table.

Pathophysiology of septic encephalopathy. SAE was described several decades ago, but this phenomenon started relatively recently. Cognitive disorders, impairment of learning conduct, and emotional disorders were found in various models of sepsis in mice and rats using a series of behavioral tests (elevated plus maze, Morris water navigation task, etc.) [40–43]. Sepsis resulted in cognitive disorders, increased loss of pyramidal neurons of the hippocampus, activation of microglia (traumatic brain injury + CLP, Day 14), animal's weight loss and increased posttraumatic mortality [44]. Even 3 months after sepsis (intraperitoneal administration of LPS), rats experienced memory loss and decreased learning activity [45].

Few neuropathological studies indicate that the white matter and the hippocampus are damaged most in SAE [20, 46] that is generally consistent with the clinical picture of delirium. During morphological studies on models of experimental sepsis, severe brain damage, especially of the hippocampus, cortex, and the cerebellum was demonstrated [44, 45]. For example, the death of neurons by using a neuronal marker NeuN was determined in the prefrontal cortex and the hippocampus (fields CA1 and CA2) in rats 24 hours after administration of bacterial LPS [47]. Signs of severe neuronal degeneration, hyperchromic, wrinkled, pyknotic and electron-dense neurons were found in the brain of septic mice using optic and electronic microscopy [48]. Ischemic damages, mainly in the nuclei of the autonomic nervous system, are among the most frequent changes of the brain. Perivascular edema and swelling of astrocyte pedicles may be also observed. Neurons have wrinkled nuclei and damaged cell membranes [49]. There are signs of multifocal necrotizing leukoencephalopathy [50]. Histopathological and apoptotic changes in pyramidal neurons of the hippocampus and Purkinje cells in the cerebellum of mice in the CLP model of sepsis using different histological methods of staining and the TUNEL method [51, 52].

There is still no clarity in understanding the causes of formation and development of septic encephalopathy. Putative mechanisms include mi-

альных возможностей коррекции нарушений, развивающихся в ЦНС при сепсисе. Основные эффекты влияния лекарственных препаратов и процедур на выраженность патологических изменений в мозге суммированы в таблице.

Патофизиология септической энцефалопатии. SAE была описана несколько десятилетий назад, однако исследования этого феномена начались сравнительно недавно. На различных моделях сепсиса у мышей и крыс с помощью ряда поведенческих тестов (приподнятый крестообразный лабиринт, водный лабиринт Морриса и др.) выявлены когнитивные расстройства, нарушения исследовательского поведения, эмоционального состояния [40–43]. Сепсис приводил к когнитивным нарушениям, повышенной гибели пирамидных нейронов гиппокампа, активации микроглии (травма мозга + CLP, 14-е сутки), к потере веса животных и увеличению посттравматической смертности [44]. Даже спустя 3 месяца после перенесенного сепсиса (внутрибрюшинное введение ЛПС) у крыс обнаруживали дефицит памяти и снижение исследовательской активности [45].

Немногочисленные нейрпатологические исследования свидетельствуют о том, что при SAE в наибольшей степени повреждаются белое вещество и гиппокамп [20, 46], что в целом согласуется с клинической картиной делирия. В ходе морфологических исследований на моделях экспериментального сепсиса обнаружено существенное повреждение головного мозга, особенно — гиппокамп, коры мозга, мозжечка [44, 45]. Так, выявлена гибель нейронов (с помощью нейронального маркера NeuN) в префронтальной коре и гиппокампе (поля CA1 и CA2) у крыс через 24 часа после введения бактериального ЛПС [47]. В мозге септических мышей с помощью световой и электронной микроскопии обнаружены признаки выраженной нейрональной дегенерации, гиперхромные, сморщенные, пикнотичные и электронноплотные нейроны [48]. Среди наиболее частых изменений мозга встречаются ишемические повреждения, преимущественно, в ядрах автономной нервной системы. Также может наблюдаться периваскулярный отек, набухание ножек астроцитов. Нейроны имеют сморщенные ядра и поврежденные клеточные мембраны [49]. Наблюдаются признаки мультифокальной некротизирующей лейкоэнцефалопатии [50]. С помощью разных гистологических методов окраски, а также метода TUNEL наблюдали гистопатологические и апоптотические изменения пирамидных нейронов гиппокампа и клеток Пуркинье мозжечка мышей на модели с CLP [51, 52].

До сих пор нет ясности в понимании причин формирования и развития септической энцефалопатии. Предполагаемые механизмы включают митохондриальную и эндотелиальную дисфункцию,

тоchondrial and endothelial dysfunction, changes in the permeability of the blood-brain barrier (BBB), impairment of the macro- and micro-circulation, oxidative stress, inflammation, neurotransmission impairment, decreased cholinergic innervation of neurons in the cortex [45], activation of microglia [4, 47, 48, 53], changes in the level of neurotransmitters [54], and amino acids etc [55]. Development of mitochondrial dysfunction is associated with increased production of cytokines, reactive oxygen species (ROS) and NO in sepsis that leads to impairment of oxidative phosphorylation processes and decreased ATP synthesis [56]. On the other hand, the reverse causation cannot be excluded, when mitochondrial dysfunction is a primary cause in the chain of further impairments of metabolism [57].

BBB dysfunction. A physiological barrier between the blood and central nervous system (i.e. BBB) performs vital functions in the body: regulates the microenvironment in the nervous system, blood flow in the capillaries of the brain, protects against harmful substances circulating in the blood, maintains homeostasis in the brain. BBB is formed by endothelial cells of the cerebral capillaries associated with close contacts, as well as pericytes and astrocyte processes. The BBB permeability may be increased by overexpression of inducible nitric oxide synthase and NADPH-oxidase [48, 50]. The authors think that the loss of integrity of BBB occurs due to effect of peroxynitrite, which in turn is formed by the reaction of superoxide (produced with the involvement of NADPH-oxidase) with NO [48]. The penetration of a number of substances through BBB occurs due to increased pinocytosis [58] despite retained tight contacts between by the endothelial cells. Increased permeability of the BBB causes water imbalance in the brain, resulting in perivascular edema, destruction of astrocytes [49] and secondary damage to nervous tissue [20]. This leads to reduced diffusion through the walls of microvessels, reduced consumption of oxygen and nutrients, as well as impairment of the mechanisms of removal of harmful metabolites [49]. For example, it has been demonstrated that the cerebral blood flow in rats decreased following the injection of bacterial LPS, leading to a decreased glucose consumption in neocortex [47]. Hypoxia-ischemia-induced alterations in the nervous tissue represent common patterns of various brain diseases, although their occurrence in patients with SAE is not specific. Nevertheless, impairment of microcirculation in the brain that occur with the progression of sepsis significantly contributes to the pathogenesis of SAE. For instance, the failure of mechanisms of autoregulation of cerebral circulation results in brain tissue hypoperfusion, thus leading to degeneration of neurons caused by hypoxia/ischemia that is associated with the activation

Сводная таблица опубликованных работ по изучению влияния различных лекарственных препаратов и процедур в эксперименте и в клинике.

| Препараты/процедуры | Объект | Цель исследования | Результат | Ссылка |
|---|--------------------------------------|---|---|-----------|
| Экспериментальные исследования | | | | |
| Инъекция антиоксиданта (аскорбата) | Мыши (CLP) | Уменьшить повреждение микрососудов свободными радикалами | Снижение проницаемости сосудов | [96] |
| Агенты регуляции микроглии (eserine) | Крысы (LPS) | Уменьшить дисфункцию мозга, обусловленную нейровоспалением | Уменьшение функциональных нарушений мозга, противовоспалительный, антиоксидантный эффект | [97] |
| Введение ингибитора глутамата (riluzole) | Крысы (CLP) | Снизить эксайтотоксичность в мозге | Уменьшение проницаемости ГЭБ, отека мозга, повреждения мозга, снижение детальности | [98] |
| Агонисты β_2 -адренергических рецепторов | Свиньи (перитонит) | Оценить эффект воздействия на мозг | Уменьшение отека мозга | [99] |
| Низкомолекулярный гепарин | Мыши (LPS) | Уменьшить когнитивные нарушения, вызванные сепсисом | Уменьшение выраженности гипокампальных когнитивных нарушений, активации микроглии, продукции цитокинов, IL-1B, iNO synthase, \uparrow BDNF в гиппокампе | [100] |
| Блокада C5a или C5aR (Gao, 2004); В/в введение иммуноглобулинов | Крысы (CLP) | Уменьшить повреждение ГЭБ | Снижение смертности; Повышение целостности ГЭБ | [101] |
| Митохондриально-направленный пептид SS-31 | Мыши (CLP) | Исследовать действие SS-31 на функцию митохондрий и когнитивный дефицит | Снижение смертности, когнитивных нарушений | [43] |
| Клинические исследования | | | | |
| Гемоперфузия полимиксин В-имобилизованных волокон | Септические больные с энцефалопатией | Влияние на баланс аминокислот | Снижение уровня эндотоксина и IL-6 в плазме и увеличение соотношения разветвленных и ароматических аминокислот | [84] |
| Плазмаферез или плазмафильтрация | Больные с сепсисом | Снизить уровень воспалительных цитокинов в крови | Снижение детальности | [102] |
| Дексметомидин | Больные с сепсисом | Сравнить действие Дексметомидина и Лоразепам | Снижение количества дней с делирием/комой; снижение 28-дневной смертности | [103] |
| Summarized list of publications that evaluate SAE-related impact of different drugs and procedures in an experiment and clinical settings. | | | | |
| Drugs/procedures | Subject | Study objective | Result | Reference |
| Experimental studies | | | | |
| Injection of antioxidant (ascorbate) | Mice (CLP) | Reduce a damage of microvessels by free radicals | Reduction of vascular permeability | [96] |
| Microglia regulation agents (eserine) | Rats (LPS) | Reduce brain dysfunction caused by neuroinflammation | Reduction of functional disorders of the brain, anti-inflammatory, antioxidant effect | [97] |
| Introduction of glutamate inhibitor (riluzole) | Rats (CLP) | Reduce the excitotoxicity in the brain | Reduction of the permeability of BBB, brain edema, brain damage, reduction of the mortality rate | [98] |
| β_2 -adrenergic receptor agonists | Pigs (peritonitis) | Assess the effect on the brain | Reduction of brain edema | [99] |
| Low-molecular weight heparin | Mice (LPS) | Reduce the cognitive impairment caused by sepsis | Reduction of the severity of hippocampal cognitive disorders, \downarrow microglia activation, production of cytokines, IL-1B, iNO synthase, \uparrow BDNF in the hippocampus | [100] |
| Blockade of C5a or C5aR (Gao, 2004); i/v administration of immunoglobulins | Rats (CLP) | Reduce the BBB damage | Reduction of the mortality rate; Improving the integrity of the BBB | [101] |
| Mitochondria-directed peptide SS-31 | Mice (CLP) | Explore the effect of SS-31 on the mitochondrial function and cognitive deficit | Reduction of the mortality rate and cognitive impairment | [43] |
| Clinical trials | | | | |
| Hemoperfusion of polymyxin B-immobilized fibers | Septic patients with encephalopathy | Impact on the balance of amino acids | Reduction of the level of endotoxin and IL-6 in plasma and increase of the ratio of branched and aromatic amino acids | [84] |
| Plasmapheresis or plasmafiltration | Patients with sepsis | Reduce the level of inflammatory cytokines in the blood | Reduction of the mortality rate | [102] |
| Dexmedetomidine | Patients with sepsis | Compare the effect of dexmedetomidine and lorazepam | Reduction in number of days with delirium/coma; reduction of the 28-day mortality | [103] |

изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), нарушения макро- и микроциркуляции, окислительный стресс, воспаление, нарушение нейротрансмиссии, снижение холинэргической иннервации нейронов коры [45], активацию микроглии [4, 47, 48, 53], изменения уровня нейромедиаторов [54], аминокислот [55] и др. Развитие митохондриальной дисфункции связывают с повышенной продукцией цитокинов, активных форм кислорода (ROS) и NO при сепсисе, что приводит к нарушению процессов окислительного фосфорилирования и снижению выработки АТФ [56]. С другой стороны, нельзя исключить обратную причинно-следственную связь, когда дисфункция митохондрий первична в цепочке дальнейших нарушений [57].

Нарушение функции ГЭБ. Физиологический барьер между кровеносной и центральной нервной системой (или гематоэнцефалический барьер — ГЭБ) выполняет крайне важные функции в организме: регулирует микросреду в нервной системе, ток крови в капиллярах мозга, защищает от вредных веществ, циркулирующих в крови, обеспечивает поддержание гомеостаза мозга. ГЭБ образуют эндотелиальные клетки капилляров головного мозга, связанные плотными контактами, а также перициты и отростки астроцитов. К увеличению проницаемости ГЭБ может приводить избыточная экспрессия индуцибельной синтазы оксида азота и NADPH-оксидазы [48, 50]. По мнению авторов, потеря целостности ГЭБ происходит под действием пероксинитрита, который в свою очередь образуется в результате реакции супероксида (образующегося с участием NADPH-оксидазы) с NO [48]. Проникновению ряда веществ через ГЭБ способствует усиление процессов пиноцитоза [58], несмотря на сохранение плотных контактов между эндотелиальными клетками. Повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера вызывает нарушение водного равновесия в мозге, в результате чего развивается периваскулярный отек, разрушение астроцитов [49], и вторичное повреждение нервной ткани [20]. Это приводит к снижению диффузии через стенки микрососудов, уменьшению потребления кислорода и питательных веществ, а также нарушению механизмов удаления вредных метаболитов [49]. Так, было показано, что у крыс с введением бактериального ЛПС снижался мозговой кровоток, что приводило к уменьшению потребления глюкозы в неокортексе [47]. Гипоксически-ишемические изменения нервной ткани являются общей чертой для многих заболеваний головного мозга, их появление у пациентов с SAE не является специфичным. Тем не менее, нарушения микроциркуляции в мозге, которые наблюдаются при прогрессировании сепсиса, могут играть решающую роль в патогенезе SAE. Так, поломка механизмов ауторегуля-

of genes responsible for the production of proinflammatory (TNF α , IL-1 β , NOS) mediators [59, 60].

Changes in neurotransmission. It is believed that inflammation and metabolic disturbances alter the neurotransmission in the brain causing mental disorders in sepsis. This applies to β -adrenergic, cholinergic, and GABAergic systems, central regulation of muscarinic cholinergic receptors, corticotropin-releasing factor, adrenocorticotrophic hormone, vasopressin synthesis, monoaminergic, glutamatergic, and neurotropic systems [2, 9, 45]. Reduced consumption of glucose in some brain areas which are parts of serotonergic and noradrenergic systems is related to changes in the neurotransmitter concentrations [61]. There has been no clear understanding of the contribution of specific neurotransmitters in sepsis and SAE to date. It is believed that in the case of increased blood levels of aromatic amino acids they may play the role of «false» neurotransmitters resulting in lower concentrations of some neurotransmitters (norepinephrine, dopamine, serotonin) in the brain [2]. In a number of diseases and conditions, reduced serum serotonin levels (the so-called «syndrome of serotonin deficiency») is considered as unfavorable pattern that may be compensated by parenteral administration of serotonin adipinate [62]. At the same time, it is known that major deposits of serotonin in the human body are deposited in the enterochromaffin cells of the gastrointestinal tract, where it is adsorbed by platelet and enters the bloodstream, whereas serotonin injected intravenously does not cross the BBB. Literature data about the origin, changes in the levels of neurotransmitters in CSF, blood, brain tissue, and attempts of their correction are often contradictory, require detailed analysis and discussion in a separate review.

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Studies carried out over recent years have demonstrated that the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is important for SAE development. It has become recognized that BDNF significantly contributes to the learning and memory processes and also in the pathogenesis of various neuropsychiatric diseases. [35, 63, 64]. The experimental studies demonstrated that the impaired brain function in sepsis (Wistar rats, CLP) in the form of memory and learning impairment, accompanied by decreased level of the BDNF expression in the hippocampus and prefrontal cortex [32, 33]. Decreased BDNF level in the hippocampus was also found in another experimental sepsis that employed injection of bacterial lipopolysaccharide [34]. It was also shown, [63] that modeling of neonatal bacterial infection by injection of *Escherichia coli* to newborn rats led to severe memory impairment in adult animals, accompanied by changes in the BDNF expression in CA3 and CA1 of the hippocampus. It has been found that the exposure

ции мозгового кровообращения приводит к гипоперфузии тканей мозга и, как следствие, к дегенерации нейронов, вызванной гипоксией/ишемией, что связывают с активацией генов, ответственных за продукцию провоспалительных (TNF α , IL-1 β , NOS) медиаторов [59, 60].

Изменение нейротрансмиссии. Полагают, что воспаление и метаболические нарушения изменяют нейротрансмиссию в головном мозге, что может являться одной из причин ментальных нарушений при сепсисе. Это касается β -адренергической, холинэргической, ГАМК-эргической систем, центральной регуляции мускариновых холинэргических рецепторов, кортикотропин-рилизинг фактора, адренкортикотропного гормона, синтеза вазопрессина, моноаминэргической, глутаматэргической и нейротрофической систем [2, 9, 45]. С изменением концентраций нейротрансмиттеров связывают уменьшение потребления глюкозы в некоторых областях головного мозга, которые относятся к серотонинэргической и норадренэргической системам [61]. На сегодняшний день нет четких представлений о роли конкретных нейротрансмиттеров при сепсисе и SAE. Существует мнение, что роль «ложных» нейротрансмиттеров могут играть ароматические аминокислоты при повышении их уровня в крови, что приводит к снижению концентраций в мозге некоторых нейротрансмиттеров (норадреналина, дофамина, серотонина) [2]. При ряде заболеваний и состояний принято считать неблагоприятным признаком снижение сывороточного уровня серотонина (так называемый синдром серотониновой недостаточности), что предлагается компенсировать парентеральным введением препарата серотонина адипината [62]. В то же время известно, что основные запасы серотонина в организме человека депонированы в энтерохромаффинных клетках желудочно-кишечного тракта, откуда он адсорбируется тромбоцитами и поступает в кровеносное русло, тогда как серотонин, введенный внутривенно, не проходит через ГЭБ. Данные литературы о происхождении, изменении уровней нейротрансмиттеров в крови, ликворе, ткани мозга, и попытках их коррекции нередко противоречивы, требуют детального анализа и обсуждения в отдельном обзоре.

Мозговой нейротрофический фактор (BDNF). В исследованиях последних лет установлено, что при SAE большое значение может иметь мозговой нейротрофический фактор (BDNF). Известно, что BDNF играет важную роль в процессах обучения и памяти и также в патогенезе различных нейropsychических заболеваний [35, 63, 64]. В эксперименте показано, что нарушения функции мозга при сепсисе (крысы Вистар, CLP), выражающиеся в нарушениях памяти и способности к обучению, сопровождаются сни-

leading to increased expression of proinflammatory cytokine interleukin 1 beta in the hippocampus (LPS, social exclusion) or injection of Interleukin 1 beta into the hippocampus area during training leads to severe memory impairment in experimental animals [65]. At that, it has been found, that preliminary introduction of Interleukin 1 beta receptor antagonist prevented memory impairment and reduction of the BDNF level in the CA3 sector and dentate gyrus of the hippocampus. The involvement of the TNF alpha receptor 1 (TNFR1) in the memory impairment in sepsis has been demonstrated (CLP) [66]. It is essential, that no memory impairment in knockout mice (without TNFR1) is associated with increased BDNF expression. Results were obtained in the model of clinical death in rats indicating that the expression of BDNF protein is an important factor to increase the resistance of neurons to death in the postresuscitative period [67].

Prospects of application of BDNF and other neurotrophic factors for treatment of neurological diseases are intensively discussed in the literature. Different strategies to solve the problem of delivery of neurotrophic factors to the brain are currently being developed: transfer system using viral vectors, bone marrow stem cells, synthetic and natural polymers; synthetic peptide mimetics, etc. [68, 69]. This indicates that the use of BDNF to protect the brain against the sepsis-induced damage is promising.

The role of bacteria. The involvement of the microbial factors in the development of SAE is indisputable, however, the nature of these factors remains unknown. The absence of living bacteria in the cerebrospinal fluid and brain tissue indicates that SAE is not the result of direct infection of the brain by microorganisms. A number of authors list penetration of bacterial endotoxins in the central nervous system [4, 48, 53, 70] due to impairment of the BBB [4, 10] and damage of the endothelium of cerebral blood vessels [60, 71] as microbial factors potentially contributing to the development of SAE. It is believed that damage of neurons may be caused by increased synthesis of inflammatory mediators associated with microbial load, free-radical processes, production of nitric oxide, microthrombosis and ischemia [1, 72, 73]. There is no doubt that brain dysfunction in SAE is a result of numerous complex factors, when one factor triggers activation of the others.

The concept of the triggering role of bacteria is most often limited to bacterial endotoxins, namely to LPS which has a known ability to trigger the inflammatory response in the body. LPS forms a complex with a LPS-binding protein (LBP) in the blood; this complex binds to the membrane CD14 receptor on neutrophils and monocytes/macrophages, thus leading to the activation of the immune system. This type of receptors was found in microglia cells in the brain [74],

жением уровня экспрессии BDNF в гиппокампе и префронтальной коре [32, 33]. Уменьшение уровня BDNF в гиппокампе выявлено и на другой экспериментальной модели сепсиса — введение бактериального липополисахарида [34]. Показано также, [63], что неонатальная бактериальная инфекция (введение *Escherichia coli* новорожденным крысам) приводит к выраженным нарушениям памяти у взрослых животных, что сопровождается сдвигами экспрессии BDNF в CA1 и CA3 гиппокампа. Существенно, что воздействия, приводящие к увеличению экспрессии провоспалительного цитокина интерлейкина 1 бета в гиппокампе (LPS, социальная изоляция) или введение интерлейкина 1 бета в гиппокамп во время экспериментов по обучению, приводят к выраженным нарушениям памяти [65]. При этом установлено, что предварительное введение антагониста рецептора интерлейкина 1 бета предотвращало развитие нарушений памяти и снижение уровня BDNF в секторе CA3 и зубчатой фасции гиппокампа. Показана вовлеченность рецептора 1TNF альфа (TNFR1) в развитие нарушений памяти при сепсисе (модель CLP) [66]. Существенно, что отсутствие нарушений памяти у нокаутных мышей (без TNFR1) связывают с увеличением экспрессии BDNF. На модели клинической смерти у крыс были получены результаты, свидетельствующие о том, что способность к экспрессии белка BDNF является важным фактором, повышающим устойчивость нейронов к гибели в постреанимационном периоде [67].

В литературе широко обсуждаются перспективы применения BDNF и других нейротрофических факторов для лечения неврологических заболеваний. В настоящее время разрабатываются различные стратегии для решения проблемы доставки нейротрофинов в мозг: системы переноса с помощью вирусных векторов, стволовых клеток костного мозга, синтетических и натуральных полимеров; синтетические пептидные миметики и т.д. [68, 69]. Это указывает на перспективность использования BDNF для защиты мозга при его повреждении, вызванном сепсисом.

Роль бактерий. Участие микробного фактора в развитии SAE бесспорно, однако природа этого фактора остается неизвестной. Отсутствие живых бактерий в ликворе и ткани мозга указывает на то, что SAE не является следствием прямого инфицирования мозга микроорганизмами. К микробным факторам, потенциально играющим роль в развитии SAE, ряд авторов относят проникновение бактериальных эндотоксинов в центральную нервную систему [4, 48, 53, 70] в условиях нарушения гематоэнцефалического барьера [4, 10] и повреждения эндотелия сосудов мозга [60, 71]. Полагают, что к повреждению нейронов могут приводить повышенный синтез вос-

i.e. receptors can react to the appearance of LPS. Endothelial and smooth muscle cells do not express CD14 membrane-bound receptor; however, they are activated by soluble CD14 receptor circulating in the blood. The LPS-LBP-CD14 complex stimulates the synthesis of proinflammatory cytokines, such as interleukin 1 β , Interleukin-6 and tumor necrosis factor TNF α [77] via Toll-like receptors 2 and 4 [75, 76], initiates the synthesis and secretion of other inflammatory factors reactive oxygen radicals [77], and nitric oxide [78]. The influx of monocytes and neutrophils to inflamed tissues increases, and the inflammatory reaction spreads to adjacent tissues [77]. The serum concentration of acute phase proteins, such as C-protein, increases, and the complement system mobilization leads to appearance of C3a and C5a components [79], which, in turn, increase the production of proinflammatory cytokines [47, 80]. The coagulation system is activated leading to the disseminated intravascular coagulation (DIC-syndrome). As a result, hemodynamic balance is impaired, and thrombosis of microvessels develops [81, 82].

As it has been mentioned the brain dysfunction is one of the early symptoms of sepsis, and this illness often outstrips the classical presentation of generalization of a bacterial infection with the formation of pyo-inflammatory foci. This fact allows to suspect that not only structural components of the cell wall of bacteria (such as LPS), but also molecular microbial metabolites may contribute to the development of SAE. Products of microbial biotransformation of aromatic amino acids (phenylalanine, tryptophan, and tyrosine) are the most interesting study objects. On one hand, the septic patients with encephalopathy present an excess of aromatic amino acids in the blood as compared to branched-chain amino acid [83, 84]. At the same time, in sepsis, the level of aromatic microbial metabolites (AMM), in particular, phenyl carbonic acids in the blood increases significantly [86–89]. Previously, it has been shown that main potential septic pathogens (*Staphylococcus* and *coagulase-negative staphylococci*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* and other anaerobic bacteria) *in vitro* actively produce aromatic microbial metabolites (AMM), e.g. phenyl carbonic acids [57, 87, 89]. The summary of the above facts suggests that inhibition of endogenous metabolism of aromatic amino acids takes place in sepsis with simultaneous active involvement of bacteria in their biotransformation. This hypothesis has been confirmed in relation of tyrosine metabolites. It has been found that all patients with sepsis has a dramatically changed profile of phenyl carbonic acids towards the predominance of microbial metabolites, such as para-hydroxyphenyllactic (p-HPLA), phenyllactic (PLA), para-hydroxyphenylacetic (p-HPAA) acid. The levels of these AMM called «sepsis-associated» corre-

палительных медиаторов, связанный с микробной нагрузкой, свободно-радикальные процессы, продукция оксида азота, микротромбозы и ишемия [1, 72, 73]. Несомненно, дисфункция мозга при SAE является результатом комплексного действия многих факторов, когда появление одного фактора ведет к активации других.

Представления о пусковой роли бактерий чаще всего сводится к бактериальным эндотоксинам, а именно — к ЛПС, который обладает известной способностью инициировать воспалительную реакцию в организме. В крови ЛПС образует комплекс с ЛПС-связывающим белком (LBP), этот комплекс связывается с мембранным рецептором CD14 на нейтрофилах и моноцитах/макрофагах, что приводит к активации иммунной системы. В головном мозге этот тип рецептора был найден в клетках микроглии [74], то есть рецепторы могут реагировать на появление ЛПС. Клетки эндотелия и гладких мышц не экспрессируют мембрано-связанный рецептор CD14, однако активируются растворимым рецептором CD14, циркулирующим в крови. Комплекс ЛПС-LBP-CD14 через Toll-like рецепторы 2 и 4 [75, 76] стимулируют синтез провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 1β , интерлейкин-6, и фактор некроза опухоли $TNF\alpha$ [77], инициирует синтез и секрецию других воспалительных факторов, реактивных радикалов кислорода [77] и оксида азота [78]. Возрастает приток моноцитов и нейтрофилов к воспаленным тканям, и воспалительная реакция распространяется на прилегающие ткани [77]. Концентрация в сыворотке белков острой фазы, таких как протеин С, увеличивается, а мобилизация системы комплемента приводит к появлению компонентов С3а и С5а [79], которые, в свою очередь, повышают продукцию провоспалительных цитокинов [47, 80]. Активируется система свертывания, что приводит к диссеминированному сосудистому свертыванию (ДВС-синдром). В результате нарушается гемодинамическое равновесие, развивается тромбоз микрососудов [81, 82].

Как уже сказано выше, дисфункция мозга является одним из ранних симптомов сепсиса, то есть это патологическое состояние часто опережает классическую картину генерализации бактериальной инфекции с формированием гнойно-воспалительных очагов. Этот факт позволяет заподозрить, что в развитии SAE могут участвовать не только структурные компоненты клеточной стенки бактерий (такие как LPS), но и низкомолекулярные микробные метаболиты. Наиболее интересным объектом для исследования являются продукты микробной биотрансформации ароматических аминокислот (фенилаланина, тирозина, триптофана). С одной стороны, у септических больных с энцефалопатией в крови отмечается избыток ароматических аминокислот по сравне-

lated with the severity of patients' condition and the mortality rate [89–91].

There are various published data on a microbial metabolite of another amino acid, phenylalanine, the phenylacetic acid (PAA), which presents in the cerebrospinal fluid and serum of patients with signs of septic encephalopathy in higher concentration compared to normal values [92]. The toxic effect on the brain is also associated with the excess of phenylalanine [93] or its metabolites [94] in the case of severe symptoms of encephalopathy in patients with phenylketonuria. A number of other studies demonstrated that a severe brain injury and impairment of the mental development was observed in patients with elevated levels of phenyl pyruvic acid, PLA and PAA inside the body [95].

AMMs listed above have a phenolic nature. The results of preliminary studies suggest that AMMs of an indole nature, i.e. tryptophan metabolites, can also significantly contribute to the development of encephalopathy in sepsis, for example, based on their structural similarity with serotonin. Exploratory research is needed to identify features of the molecular profile of metabolites in CSF and blood in patients with SAE compared with encephalopathy of a different genesis (after trauma, surgery, ischemic stroke, etc.). At present, preparations for such a comparative study are arranged currently in the Federal Research and Clinical Center for Intensive Care Medicine and Rehabilitology. Comparison of the results obtained using the most up-to-date technologies in different groups of patients, primarily, help in shedding light on the actual involvement of bacteria in the mechanisms of development of encephalopathy and to identify metabolites as the potential markers SAE. A scientific research in this field will open new opportunities and new strategic approaches to treatment of brain dysfunction, in general, and SAE, in particular.

Therefore, there is a need in improving studies in the fields that might contribute to improving or developing novel treatment in patients with acute impairment of consciousness at the early stage of sepsis and minimize the consequences of brain dysfunction in sepsis survivors through: 1) clarifying the molecular mechanisms of development of septic encephalopathy, 2) searching for microbial metabolites as potential markers and contributors, 3) further development of the pathogenetic therapy of SAE (management of microcirculatory disorders, changes in the permeability of the blood-brain barrier, oxidative stress, impaired neurotransmission).

нию с аминокислотами с разветвленной цепью [55, 83, 84]. В то же время, при сепсисе уровень ароматических микробных метаболитов (АММ), в частности -фенилкарбоновых кислот, в крови

возрастает многократно [86–89]. Ранее показано, что основные потенциальные возбудители сепсиса (золотистый и коагулазо-отрицательный стафилококки, кишечная палочка, клебсиелла и другие энтеробактерии, анаэробные бактерии), *in vitro* активно продуцируют ароматические микробные метаболиты (АММ), например — фенилкарбоновые кислоты [57, 87, 89]. Обобщение приведенных выше фактов позволяет предположить, что при сепсисе происходит торможение эндогенного метаболизма ароматических аминокислот при одновременном активном участии бактерий в их биотрансформации. Эта гипотеза нашла подтверждение в отношении метаболитов тирозина. Установлено, что у всех больных с сепсисом резко изменен профиль фенилкарбоновых кислот в сторону преобладания таких микробных метаболитов, как пара-гидроксифенилмолочная (р-ГФМК), фенилмолочная (ФМК), пара-гидроксифенилуксусная (р-ГФУК) кислоты. Уровни этих АММ, названных «сепсис-ассоциированными», коррелировали с тяжестью состояния больных и летальностью [89–91].

В литературе имеются также данные о микробном метаболите другой аминокислоты — фенилаланина, а именно — о фенилуксусной кислоте (ФУК), который в значительно более высокой концентрации присутствует в цереброспинальной жидкости и сыворотке у больных с признаками септической энцефалопатии по сравнению с нормальными показателями [92]. Также токсическое действие на мозг связывают с избытком фенилаланина [93] или его метаболитов [94] при выраженных проявлениях энцефалопатии у больных фенилкетонурией. В ряде других работ показано, что тяжелое поражение головного мозга и нарушение умственного развития наблюдалось у больных с повышенным уровнем во внутренней среде организма фенилпировиноградной, ФМК и ФУК [95].

Перечисленные выше АММ имеют фенольную природу. Результаты предварительных ис-

следований позволяют предположить, что АММ индольной природы, то есть метаболиты триптофана, также могут вносить существенный вклад в развитие энцефалопатии при сепсисе, например, на основании их структурного сходства с серотином. Необходимы поисковые исследования, направленные на выявление особенностей профиля низкомолекулярных метаболитов ликвора и крови у больных с SAE по сравнению с энцефалопатией другого генеза (после травмы, операции, ишемического инсульта и т.д.). В настоящее время в ФНКЦ РР ведется подготовка к такому сравнительному исследованию. Сопоставление результатов, полученных с применением самых современных технологий в разных группах больных, помогут, прежде всего, пролить свет на реальное участие бактерий в механизмах развития энцефалопатии, и выявить метаболиты — потенциальные маркеры SAE. Научный поиск в этом направлении откроет новые возможности и новые стратегические подходы в лечении дисфункций мозга вообще и SAE — в частности.

Заключение

Таким образом, для улучшения результатов лечения больных с острыми нарушениями сознания на ранней стадии сепсиса, и минимизации последствий дисфункции мозга у больных, выживших после сепсиса, необходимо совершенствовать исследовательскую работу по следующим основным направлениям:

- 1) углубленное изучение механизмов развития септической энцефалопатии на молекулярном уровне;
- 2) поиск микробных метаболитов — потенциальных маркеров и участников процесса;
- 3) дальнейшая разработка патогенетической терапии SAE (борьба с микроциркуляторными нарушениями, изменением проницаемости гематоэнцефалического барьера, оксидативным стрессом, нарушениями нейротрансмиссии).

Литература

1. Zijsa M. Septic encephalopathy. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2013; 13 (10): 383. DOI: 10.1007/s11910-013-0383-y. PMID: 23954971
2. Chaudhry N., Duggal A.K. Sepsis associated encephalopathy. *Adv. Med.* 2014; 2014: 762320. DOI: 10.1155/2014/762320. PMID: 26556425
3. Pinheiro da Silva F., Machado M.C., Velasco I.T. Neuropeptides in sepsis: from brain pathology to systemic inflammation. *Peptides.* 2013; 44: 135-138. DOI: 10.1016/j.peptides.2013.03.029. PMID: 23583479
4. Annane D., Sharshar T. Cognitive decline after sepsis. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (1): 61-69. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70246-2. PMID: 25434614
5. Kaur J., Singhi P., Singhi S., Malhi P., Saini A.G. Neurodevelopmental and behavioral outcomes in children with sepsis-associated encephalopathy admitted to pediatric intensive care unit: a prospective case control study. *J. Child Neurol.* 2015; 31 (6): 683-690. DOI: 10.1177/0883073815610431. PMID: 26500243
6. Vincent J.L., Abraham E. The last 100 years of sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (3): 256-263. DOI: 10.1164/rccm.200510-1604OE. PMID: 16239619

References

1. Zijsa M. Septic encephalopathy. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2013; 13 (10): 383. DOI: 10.1007/s11910-013-0383-y. PMID: 23954971
2. Chaudhry N., Duggal A.K. Sepsis associated encephalopathy. *Adv. Med.* 2014; 2014: 762320. DOI: 10.1155/2014/762320. PMID: 26556425
3. Pinheiro da Silva F., Machado M.C., Velasco I.T. Neuropeptides in sepsis: from brain pathology to systemic inflammation. *Peptides.* 2013; 44: 135-138. DOI: 10.1016/j.peptides.2013.03.029. PMID: 23583479
4. Annane D., Sharshar T. Cognitive decline after sepsis. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (1): 61-69. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70246-2. PMID: 25434614
5. Kaur J., Singhi P., Singhi S., Malhi P., Saini A.G. Neurodevelopmental and behavioral outcomes in children with sepsis-associated encephalopathy admitted to pediatric intensive care unit: a prospective case control study. *J. Child Neurol.* 2015; 31 (6): 683-690. DOI: 10.1177/0883073815610431. PMID: 26500243
6. Vincent J.L., Abraham E. The last 100 years of sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (3): 256-263. DOI: 10.1164/rccm.200510-1604OE. PMID: 16239619

7. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., Sevransky J.E., Sprung C.L., Douglas I.S., Jaeschke R., Osborn T.M., Nunnally M.E., Townsend S.R., Reinhart K., Kleinpell R.M., Angus D.C., Deutschman C.S., Machado F.R., Rubenfeld G.D., Webb S.A., Beale R.J., Vincent J.L., Moreno R.; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (2): 580-637. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af. PMID: 23352941
8. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J., Clermont G., Carcillo J., Pinsky M.R. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit. Care Med.* 2001; 29 (7): 1303-1310. DOI: 10.1097/00003246-200107000-00002. PMID: 11445675
9. Jacob A., Brorson J.R., Alexander J.J. Septic encephalopathy: Inflammation in man and mouse. *Neurochem. Int.* 2011; 58 (4): 472-476. DOI: 10.1016/j.neuint.2011.01.004. PMID: 21219956
10. Piva S., McCreddie V.A., Latronico N. Neuroinflammation in sepsis: sepsis associated delirium. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets.* 2015; 15 (1): 10-18. DOI: 10.2174/1871529X15666150108112452. PMID: 25567339
11. Wilson J. X., Young G.B. Progress in clinical neurosciences: sepsis-associated encephalopathy: evolving concepts. *Can. J. Neurol. Sci.* 2003; 30 (2): 98-105. DOI: 10.1017/S031716710005335X. PMID: 12774948
12. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338
13. Zampieri F.G., Park M., Machado F.S., Azevedo L.C. Sepsis-associated encephalopathy: not just delirium. *Clinics (Sao Paulo).* 2011; 66 (10): 1825-1831. DOI: 10.1590/S1807-59322011001000024. PMID: 22012058
14. Ebersoldt M., Sharshar T., Annane D. Sepsis-associated delirium. *Intensive Care Med.* 2007; 33 (6): 941-950. DOI: 10.1007/s00134-007-0622-2. PMID: 17410344
15. Gofton T.E., Young G.B. Sepsis-associated encephalopathy. *Nat. Rev. Neurol.* 2012; 8 (10): 557-566. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.183. PMID: 22986430
16. Мальцева Л.А., Базиленко Д.В. Роль сепсис-ассоциированной энцефалопатии в формировании синдрома полиорганной недостаточности у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком. *Вестн. интенс. терапии.* 2015; 3: 11-15.
17. Young G.B. Encephalopathy of infection and systemic inflammation. *J. Clin. Neurophysiol.* 2013; 30 (5): 454-461. DOI: 10.1097/WNP.0b013e3182a73d83. PMID: 24084178
18. Hosokawa K., Gaspard N., Su F., Oddo M., Vincent J.-L., Taccone F.S. Clinical neurophysiological assessment of sepsis associated brain dysfunction: a systematic review. *Crit. Care.* 2014; 18 (6): 674. DOI: 10.1186/s13054-014-0674-y. PMID: 25482125
19. Piazza O., Cotena S., De Robertis E., Caranci F., Tufano R. Sepsis associated encephalopathy studied by MRI and cerebral spinal fluid S100B measurement. *Neurochem. Res.* 2009; 34 (7): 1289-1292. DOI: 10.1007/s11064-008-9907-2. PMID: 19132530
20. Sharshar T., Carlier R., Bernard F., Guidoux C., Brouland J.P., Nardi O., de la Grandmaison G.L., Aboab J., Gray F., Menon D., Annane D. Brain lesions in septic shock: a magnetic resonance imaging study. *Intensive Care Med.* 2007; 33 (5): 798-806. DOI: 10.1007/s00134-007-0598-y. PMID: 17377766
21. Oddo M., Taccone F.S. How to monitor the brain in septic patients? *Minerva Anestesiologica.* 2015; 81 (7): 776-788. PMID: 25812488
22. Stubbs D.J., Yamamoto A.K., Menon D.K. Imaging in sepsis-associated encephalopathy-insights and opportunities. *Nat. Rev. Neurol.* 2013; 9 (10): 551-561. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.177. PMID: 23999468
23. Pfister D., Siegemund M., Dell-Kuster S., Smielewski P., Rüegg S., Strebel S.P., Marsch S.C., Pargger H., Steiner L.A. Cerebral perfusion in sepsis-associated delirium. *Crit. Care.* 2008; 12 (3): R63. DOI: 10.1186/cc6891. PMID: 18457586
24. Szatmári S., Végh T., Csomós A., Hallay J., Takács I., Molnár C., Fülesdi B. Impaired cerebrovascular reactivity in sepsis-associated encephalopathy studied by acetazolamide test. *Crit. Care.* 2010; 14 (2): R50. DOI: 10.1186/cc8939. PMID: 20356365
25. Бусыгин С.Н., Клинк Ю.П., Бубнова И.Д. Регуляция гемодинамики и сывороточный протеин S100 при различных клинических формах септической энцефалопатии. *Уральский мед. журнал.* 2013; 3 (108): 53-57.
26. Zenaide P. V., Gusmao-Flores D. Biomarkers in septic encephalopathy: a systematic review of clinical studies. *Rev. Bras. Ter. Intensiva.* 2013; 25 (1): 56-62. PMID: 23887761
27. Yao B., Zhang L.N., Ai Y.H., Liu Z.Y., Huang L. Serum S100b is a better biomarker than neuron-specific enolase for sepsis-associated encephalopathy and determining its prognosis: a prospective and observational
7. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., Sevransky J.E., Sprung C.L., Douglas I.S., Jaeschke R., Osborn T.M., Nunnally M.E., Townsend S.R., Reinhart K., Kleinpell R.M., Angus D.C., Deutschman C.S., Machado F.R., Rubenfeld G.D., Webb S.A., Beale R.J., Vincent J.L., Moreno R.; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (2): 580-637. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af. PMID: 23352941
8. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J., Clermont G., Carcillo J., Pinsky M.R. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit. Care Med.* 2001; 29 (7): 1303-1310. DOI: 10.1097/00003246-200107000-00002. PMID: 11445675
9. Jacob A., Brorson J.R., Alexander J.J. Septic encephalopathy: Inflammation in man and mouse. *Neurochem. Int.* 2011; 58 (4): 472-476. DOI: 10.1016/j.neuint.2011.01.004. PMID: 21219956
10. Piva S., McCreddie V.A., Latronico N. Neuroinflammation in sepsis: sepsis associated delirium. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets.* 2015; 15 (1): 10-18. DOI: 10.2174/1871529X15666150108112452. PMID: 25567339
11. Wilson J. X., Young G.B. Progress in clinical neurosciences: sepsis-associated encephalopathy: evolving concepts. *Can. J. Neurol. Sci.* 2003; 30 (2): 98-105. DOI: 10.1017/S031716710005335X. PMID: 12774948
12. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338
13. Zampieri F.G., Park M., Machado F.S., Azevedo L.C. Sepsis-associated encephalopathy: not just delirium. *Clinics (Sao Paulo).* 2011; 66 (10): 1825-1831. DOI: 10.1590/S1807-59322011001000024. PMID: 22012058
14. Ebersoldt M., Sharshar T., Annane D. Sepsis-associated delirium. *Intensive Care Med.* 2007; 33 (6): 941-950. DOI: 10.1007/s00134-007-0622-2. PMID: 17410344
15. Gofton T.E., Young G.B. Sepsis-associated encephalopathy. *Nat. Rev. Neurol.* 2012; 8 (10): 557-566. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.183. PMID: 22986430
16. Maltseva L.A., Bazilenko D.V. The role of sepsis-associated encephalopathy in the formation of multiorgan insufficiency syndrome in patients with severe sepsis and septic shock. *Vestnik Intensivnoi Terapii.* 2015; 3: 11-15. [In Russ.]
17. Young G.B. Encephalopathy of infection and systemic inflammation. *J. Clin. Neurophysiol.* 2013; 30 (5): 454-461. DOI: 10.1097/WNP.0b013e3182a73d83. PMID: 24084178
18. Hosokawa K., Gaspard N., Su F., Oddo M., Vincent J.-L., Taccone F.S. Clinical neurophysiological assessment of sepsis associated brain dysfunction: a systematic review. *Crit. Care.* 2014; 18 (6): 674. DOI: 10.1186/s13054-014-0674-y. PMID: 25482125
19. Piazza O., Cotena S., De Robertis E., Caranci F., Tufano R. Sepsis associated encephalopathy studied by MRI and cerebral spinal fluid S100B measurement. *Neurochem. Res.* 2009; 34 (7): 1289-1292. DOI: 10.1007/s11064-008-9907-2. PMID: 19132530
20. Sharshar T., Carlier R., Bernard F., Guidoux C., Brouland J.P., Nardi O., de la Grandmaison G.L., Aboab J., Gray F., Menon D., Annane D. Brain lesions in septic shock: a magnetic resonance imaging study. *Intensive Care Med.* 2007; 33 (5): 798-806. DOI: 10.1007/s00134-007-0598-y. PMID: 17377766
21. Oddo M., Taccone F.S. How to monitor the brain in septic patients? *Minerva Anestesiologica.* 2015; 81 (7): 776-788. PMID: 25812488
22. Stubbs D.J., Yamamoto A.K., Menon D.K. Imaging in sepsis-associated encephalopathy-insights and opportunities. *Nat. Rev. Neurol.* 2013; 9 (10): 551-561. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.177. PMID: 23999468
23. Pfister D., Siegemund M., Dell-Kuster S., Smielewski P., Rüegg S., Strebel S.P., Marsch S.C., Pargger H., Steiner L.A. Cerebral perfusion in sepsis-associated delirium. *Crit. Care.* 2008; 12 (3): R63. DOI: 10.1186/cc6891. PMID: 18457586
24. Szatmári S., Végh T., Csomós A., Hallay J., Takács I., Molnár C., Fülesdi B. Impaired cerebrovascular reactivity in sepsis-associated encephalopathy studied by acetazolamide test. *Crit. Care.* 2010; 14 (2): R50. DOI: 10.1186/cc8939. PMID: 20356365
25. Busygin S.N., Klink Yu.P., Bubnova I.D. Hemodynamics regulation and serum level of protein S100 in septic encephalopathy. *Ural'sky Meditsinskyy Zhurnal.* 2013; 3 (108): 53-57. [In Russ.]
26. Zenaide P. V., Gusmao-Flores D. Biomarkers in septic encephalopathy: a systematic review of clinical studies. *Rev. Bras. Ter. Intensiva.* 2013; 25 (1): 56-62. PMID: 23887761
27. Yao B., Zhang L.N., Ai Y.H., Liu Z.Y., Huang L. Serum S100b is a better biomarker than neuron-specific enolase for sepsis-associated encephalopathy and determining its prognosis: a prospective and observational

Reviews

- study. *Neurochem. Res.* 2014; 39 (7): 1263-1269. DOI: 10.1007/s11064-014-1308-0. PMID: 24760429
28. Гашилова Ф.Ф., Жукова Н.Г. Нейрон-специфическая енолаза в сыворотке крови как диагностический маркер паркинсонизма. *Бюл. сибирской медицины.* 2005; 4 (3): 28-33.
 29. Nguyen D.N., Spapen H., Su F., Schiettecatte J., Shi L., Hachimi-Idrissi S., Huyghens L. Elevated serum levels of S-100 protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (7): 1967-1974. DOI: 10.1097/01.CCM.0000217218.51381.49. PMID: 16607230
 30. Hsu A.A., Fenton K., Weinstein S., Carpenter J., Dalton H., Bell M.J. Neurological injury markers in children with septic shock. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2008; 9 (3): 245-251. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181727b22. PMID: 18446104
 31. Tomasi C.D., Vuolo F., Generoso J., Soares M., Barichello T., Quevedo J., Ritter C., Dal-Pizzol F. Biomarkers of delirium in a low-risk community-acquired pneumonia-induced sepsis. *Mol. Neurobiol.* 2017; 54 (1): 722-726. DOI: 10.1007/s12035-016-9708-6. PMID: 26768428
 32. Comim C.M., Cassol-Jr O.J., Constantino L.C., Petronilho F., Constantino L.S., Stertz L., Kapczinski F., Barichello T., Quevedo J., Dal-Pizzol F. Depressive-like parameters in sepsis survivor rats. *Neurotox. Res.* 2010; 17 (3): 279-286. DOI: 10.1007/s12640-009-9101-6. PMID: 19705213
 33. Comim C.M., Silva N.C., Mina F., Domingui D., Scaini G., Morais M.O., Rosa D.V., Magno L.A., Streck E.L., Romano-Silva M.A., Quevedo J., Dal-Pizzol F. Evaluation of NCS-1, DARPP-32, and neurotrophins in hippocampus and prefrontal cortex in rats submitted to sepsis. *Synapse.* 2014; 68 (10): 474-479. DOI: 10.1002/syn.21760. PMID: 24978930
 34. Vasconcelos A.R., Yshii L.M., Viel T.A., Buck H.S., Mattson M.P., Scavone C., Kawamoto E.M. Intermittent fasting attenuates lipopolysaccharide-induced neuroinflammation and memory impairment. *J. Neuroinflammation.* 2014; 11: 85. DOI: 10.1186/1742-2094-11-85. PMID: 24886399
 35. Ritter C., Miranda A.S., Giombelli V.R., Tomasi C.D., Comim C.M., Teixeira A.L., Quevedo J., Dal-Pizzol F. Brain-derived neurotrophic factor plasma levels are associated with mortality in critically ill patients even in the absence of brain injury. *Crit. Care.* 2012; 16 (6): R234. DOI: 10.1186/cc11902. PMID: 23245494
 36. Girard T.D., Jackson J.C., Pandharipande P.P., Pun B.T., Thompson J.L., Shintani A.K., Gordon S.M., Canonico A.E., Dittus R.S., Bernard G.R., Ely E.W. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit. Care Med.* 2010; 38 (7): 1513-1520. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181e47be1. PMID: 20473145
 37. Sweis R., Ortiz J., Biller J. Neurology of sepsis. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2016; 16 (3): 21. DOI: 10.1007/s11910-016-0623-z. PMID: 26820754
 38. Tanaka T., Sunden Y., Sakoda Y., Kida H., Ochiai K., Umemura T. Lipopolysaccharide treatment and inoculation of influenza A virus results in influenza virus-associated encephalopathy-like changes in neonatal mice. *J. Neurovirol.* 2010; 16 (2): 125-132. DOI: 10.3109/13550281003682521. PMID: 20345319
 39. Flierl M.A., Stahel P.F., Rittirsch D., Huber-Lang M., Niederbichler A.D., Hoessel L.M., Touban B.M., Morgan S.J., Ward P.A., Iapktchi K. Inhibition of complement C5a prevents breakdown of the blood-brain barrier and pituitary dysfunction in experimental sepsis. *Crit. Care.* 2009; 13 (1): R12. DOI: 10.1186/cc7710. PMID: 19196477
 40. Barichello T., Machado R.A., Constantino L., Valvassori S.S., Réus G.Z., Martins M.R., Petronilho F., Ritter C., Quevedo J., Dal-Pizzol F. Antioxidant treatment prevented late memory impairment in an animal model of sepsis. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (9): 2186-2190. DOI: 10.1097/01.CCM.0000281452.60683.96. PMID: 17855835
 41. Calsavara A.C., Rodrigues D.H., Miranda A.S., Costa P.A., Lima C.X., Vilela M.C., Rachid M.A., Teixeira A.L. Late anxiety-like behavior and neuroinflammation in mice subjected to sublethal polymicrobial sepsis. *Neurotox. Res.* 2013; 24 (2): 103-108. DOI: 10.1007/s12640-012-9364-1. PMID: 23224747
 42. Gao R., Kan M.Q., Wang S.G., Yang R.H., Zhang S.G. Disrupted tryptophan metabolism induced cognitive impairment in a mouse model of sepsis-associated encephalopathy. *Inflammation.* 2016; 39 (2): 550-560. DOI: 10.1007/s10753-015-0279-x. PMID: 26508338
 43. Wu J., Zhang M., Hao S., Jia M., Ji M., Qiu L., Sun X., Yang J., Li K. Mitochondria-targeted peptide reverses mitochondrial dysfunction and cognitive deficits in sepsis-associated tncephalopathy. *Mol. Neurobiol.* 2015; 52 (1): 783-791. DOI: 10.1007/s12035-014-8918-z. PMID: 25288156
 44. Venturi L., Miranda M., Selmi V., Vitali L., Tani A., Margheri M., De Gaudio A.R., Adembris C. Systemic sepsis exacerbates mild post-traumatic brain injury in the rat. *J. Neurotrauma.* 2009; 26 (9): 1547-1556. DOI: 10.1089/neu.2008-0723. PMID: 19257801
 45. Semmler A., Frisch C., Debeir T., Ramanathan M., Okulla T., Klockgether T., Heneka M.T. Long-term cognitive impairment, neuronal loss and reduced cortical cholinergic innervation after recovery from sepsis in a rodent model. *Exp. Neurol.* 2007; 204 (2): 733-740. DOI: 10.1016/j.expneurol.2007.01.003. PMID: 17306796
 - study. *Neurochem. Res.* 2014; 39 (7): 1263-1269. DOI: 10.1007/s11064-014-1308-0. PMID: 24760429
 28. Gashilova F.F., Zhukova N.G. Neuron-specific enolase in the blood serum as a diagnostic marker of parkinsonism. *Byulleten Sibirskoi Meditsiny.* 2005; 4 (3): 28-33. [In Russ.]
 29. Nguyen D.N., Spapen H., Su F., Schiettecatte J., Shi L., Hachimi-Idrissi S., Huyghens L. Elevated serum levels of S-100 protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (7): 1967-1974. DOI: 10.1097/01.CCM.0000217218.51381.49. PMID: 16607230
 30. Hsu A.A., Fenton K., Weinstein S., Carpenter J., Dalton H., Bell M.J. Neurological injury markers in children with septic shock. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2008; 9 (3): 245-251. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181727b22. PMID: 18446104
 31. Tomasi C.D., Vuolo F., Generoso J., Soares M., Barichello T., Quevedo J., Ritter C., Dal-Pizzol F. Biomarkers of delirium in a low-risk community-acquired pneumonia-induced sepsis. *Mol. Neurobiol.* 2017; 54 (1): 722-726. DOI: 10.1007/s12035-016-9708-6. PMID: 26768428
 32. Comim C.M., Cassol-Jr O.J., Constantino L.C., Petronilho F., Constantino L.S., Stertz L., Kapczinski F., Barichello T., Quevedo J., Dal-Pizzol F. Depressive-like parameters in sepsis survivor rats. *Neurotox. Res.* 2010; 17 (3): 279-286. DOI: 10.1007/s12640-009-9101-6. PMID: 19705213
 33. Comim C.M., Silva N.C., Mina F., Domingui D., Scaini G., Morais M.O., Rosa D.V., Magno L.A., Streck E.L., Romano-Silva M.A., Quevedo J., Dal-Pizzol F. Evaluation of NCS-1, DARPP-32, and neurotrophins in hippocampus and prefrontal cortex in rats submitted to sepsis. *Synapse.* 2014; 68 (10): 474-479. DOI: 10.1002/syn.21760. PMID: 24978930
 34. Vasconcelos A.R., Yshii L.M., Viel T.A., Buck H.S., Mattson M.P., Scavone C., Kawamoto E.M. Intermittent fasting attenuates lipopolysaccharide-induced neuroinflammation and memory impairment. *J. Neuroinflammation.* 2014; 11: 85. DOI: 10.1186/1742-2094-11-85. PMID: 24886399
 35. Ritter C., Miranda A.S., Giombelli V.R., Tomasi C.D., Comim C.M., Teixeira A.L., Quevedo J., Dal-Pizzol F. Brain-derived neurotrophic factor plasma levels are associated with mortality in critically ill patients even in the absence of brain injury. *Crit. Care.* 2012; 16 (6): R234. DOI: 10.1186/cc11902. PMID: 23245494
 36. Girard T.D., Jackson J.C., Pandharipande P.P., Pun B.T., Thompson J.L., Shintani A.K., Gordon S.M., Canonico A.E., Dittus R.S., Bernard G.R., Ely E.W. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit. Care Med.* 2010; 38 (7): 1513-1520. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181e47be1. PMID: 20473145
 37. Sweis R., Ortiz J., Biller J. Neurology of sepsis. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2016; 16 (3): 21. DOI: 10.1007/s11910-016-0623-z. PMID: 26820754
 38. Tanaka T., Sunden Y., Sakoda Y., Kida H., Ochiai K., Umemura T. Lipopolysaccharide treatment and inoculation of influenza A virus results in influenza virus-associated encephalopathy-like changes in neonatal mice. *J. Neurovirol.* 2010; 16 (2): 125-132. DOI: 10.3109/13550281003682521. PMID: 20345319
 39. Flierl M.A., Stahel P.F., Rittirsch D., Huber-Lang M., Niederbichler A.D., Hoessel L.M., Touban B.M., Morgan S.J., Ward P.A., Iapktchi K. Inhibition of complement C5a prevents breakdown of the blood-brain barrier and pituitary dysfunction in experimental sepsis. *Crit. Care.* 2009; 13 (1): R12. DOI: 10.1186/cc7710. PMID: 19196477
 40. Barichello T., Machado R.A., Constantino L., Valvassori S.S., Réus G.Z., Martins M.R., Petronilho F., Ritter C., Quevedo J., Dal-Pizzol F. Antioxidant treatment prevented late memory impairment in an animal model of sepsis. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (9): 2186-2190. DOI: 10.1097/01.CCM.0000281452.60683.96. PMID: 17855835
 41. Calsavara A.C., Rodrigues D.H., Miranda A.S., Costa P.A., Lima C.X., Vilela M.C., Rachid M.A., Teixeira A.L. Late anxiety-like behavior and neuroinflammation in mice subjected to sublethal polymicrobial sepsis. *Neurotox. Res.* 2013; 24 (2): 103-108. DOI: 10.1007/s12640-012-9364-1. PMID: 23224747
 42. Gao R., Kan M.Q., Wang S.G., Yang R.H., Zhang S.G. Disrupted tryptophan metabolism induced cognitive impairment in a mouse model of sepsis-associated encephalopathy. *Inflammation.* 2016; 39 (2): 550-560. DOI: 10.1007/s10753-015-0279-x. PMID: 26508338
 43. Wu J., Zhang M., Hao S., Jia M., Ji M., Qiu L., Sun X., Yang J., Li K. Mitochondria-targeted peptide reverses mitochondrial dysfunction and cognitive deficits in sepsis-associated tncephalopathy. *Mol. Neurobiol.* 2015; 52 (1): 783-791. DOI: 10.1007/s12035-014-8918-z. PMID: 25288156
 44. Venturi L., Miranda M., Selmi V., Vitali L., Tani A., Margheri M., De Gaudio A.R., Adembris C. Systemic sepsis exacerbates mild post-traumatic brain injury in the rat. *J. Neurotrauma.* 2009; 26 (9): 1547-1556. DOI: 10.1089/neu.2008-0723. PMID: 19257801
 45. Semmler A., Frisch C., Debeir T., Ramanathan M., Okulla T., Klockgether T., Heneka M.T. Long-term cognitive impairment, neuronal loss and reduced cortical cholinergic innervation after recovery from sepsis in a rodent model. *Exp. Neurol.* 2007; 204 (2): 733-740. DOI: 10.1016/j.expneurol.2007.01.003. PMID: 17306796

46. Janz D.R., Abel T.W., Jackson J.C., Gunther M., Heckers S., Ely E.W. Brain autopsy findings in intensive care unit patients previously suffering from delirium: a pilot study. *J. Crit. Care.* 2010; 25 (3): 538.e7-538.e12. DOI: 10.1016/j.jcrc.2010.05.004. PMID: 20580199
47. Semmler A., Hermann S., Mormann F., Weberpals M., Paxian S.A., Okulla T., Schäfers M., Kummer M.P., Klockgether T., Heneka M.T. Sepsis causes neuroinflammation and concomitant decrease of cerebral metabolism. *J. Neuroinflammation.* 2008; 5: 38. DOI: 10.1186/1742-2094-5-38. PMID: 18793399
48. Yokoo H., Chiba S., Tomita K., Takashina M., Sagara H., Yagisita S., Takano Y., Hattori Y. Neurodegenerative evidence in mice brains with cecal ligation and puncture-induced sepsis: preventive effect of the free radical scavenger edaravone. *PLoS One.* 2012; 7 (12): e51539. DOI: 10.1371/journal.pone.0051539. PMID: 23236515
49. Papadopoulos M.C., Lamb F.J., Moss R.F., Davies D.C., Tighe D., Bennett E.D. Faecal peritonitis causes oedema and neuronal injury in pig cerebral cortex. *Clin. Sci. (Lond.)*. 1999; 96 (5): 461–466. DOI: 10.1042/CS19980327. PMID: 10209077
50. Sharshar T., Gray F., Poron F., Raphael J.C., Gajdos P., Annane D. Multifocal necrotizing leukoencephalopathy in septic shock. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (10): 2371–2375. DOI: 10.1097/00003246-200210000-00031. PMID: 12394971
51. Messaris E., Memos N., Chatzigianni E., Konstadoulakis M.M., Menenakos E., Katsaragakis S., Voumvourakis C., Androulakis G. Time-dependent mitochondrial-mediated programmed neuronal cell death prolongs survival in sepsis. *Crit. Care Med.* 2004; 32 (8): 1764–1770. DOI: 10.1097/01.CCM.0000135744.30137.B4. PMID: 15286556
52. Liu L., Xie K., Chen H., Dong X., Li Y., Yu Y., Wang G., Yu Y. Inhalation of hydrogen gas attenuates brain injury in mice with cecal ligation and puncture via inhibiting neuroinflammation, oxidative stress and neuronal apoptosis. *Brain Res.* 2014; 1589: 78–92. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.09.030. PMID: 25251596
53. Bozza F.A., D'Avila J.C., Ritter C., Sonnevile R., Sharshar T., Dal-Pizzol F. Bioenergetics, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress in the pathophysiology of septic encephalopathy. *Shock.* 2013; 39 (Suppl 1): 10–16. DOI: 10.1097/SHK.0b013e31828fade1. PMID: 23481496
54. Green R., Scott L.K., Minagar A., Conrad S. Sepsis associated encephalopathy (SAE): a review. *Front. Biosci.* 2004; 9: 1637–1641. DOI: 10.2741/1250. PMID: 14977574
55. Basler T., Meier-Hellmann A., Bredle D., Reinhart K. Amino acid imbalance early in septic encephalopathy. *Intensive Care Med.* 2002; 28 (3): 293–298. DOI: 10.1007/s00134-002-1217-6. PMID: 11904658
56. Azevedo L.C. Mitochondrial dysfunction during sepsis. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* 2010; 10 (3): 214–223. PMID: 20509844
57. Белобородова Н.В., Теплова В.В., Федотчева Н.И. Роль микробных метаболитов в дисфункции митохондрий при сепсисе. Саарбрюккен: Lambert Academic Publishing; 2013: 96.
58. Nico B., Ribatti D. Morphofunctional aspects of the blood–brain barrier. *Curr. Drug Metab.* 2012; 13 (1): 50–60. PMID: 22292807
59. Taccone F.S., Castanares-Zapatero D., Peres-Bota D., Vincent J.L., Berre J., Melot C. Cerebral autoregulation is influenced by carbon dioxide levels in patients with septic shock. *Neurocrit. Care.* 2010; 12 (1): 35–42. DOI: 10.1007/s12028-009-9289-6. PMID: 19806473
60. Taccone F.S., Scolletta S., Franchi F., Donadello K., Oddo M. Brain perfusion in sepsis. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2013; 11 (2): 170–186. PMID: 23506496
61. Soejima Y., Fujii Y., Ishikawa T., Takeshita H., Maekawa T. Local cerebral glucose utilization in septic rats. *Crit. Care Med.* 1990; 18 (4): 423–427. DOI: 10.1097/00003246-199004000-00015. PMID: 2318053
62. Симоенков А.П., Ключев В.М. Синдром серотониновой недостаточности. М.: Бином; 2013: 96.
63. Bilbo S.D., Barrientos R.M., Eads A.S., Northcutt A., Watkins L.R., Rudy J.W., Maier S.F. Early-life infection leads to altered BDNF and IL-1beta mRNA expression in rat hippocampus following learning in adulthood. *Brain Behav. Immun.* 2008; 22 (4): 451–455. DOI: 10.1016/j.bbi.2007.10.003. PMID: 17997277
64. Ertugrul A., Ozdemir H., Vural A., Dalkara T., Meltzer H.Y., Saka E. The influence of N-desmethylclozapine and clozapine on recognition memory and BDNF expression in hippocampus. *Brain Res. Bull.* 2011; 84 (2): 144–150. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2010.11.014. PMID: 21134422
65. Barrientos R.M., Sprunger D.B., Campeau S., Higgins E.A., Watkins L.R., Rudy J.W., Maier S.F. Brain-derived neurotrophic factor mRNA downregulation produced by social isolation is blocked by intrahippocampal interleukin-1 receptor antagonist. *Neuroscience.* 2003; 121 (4): 847–853. DOI: 10.1016/S0306-4522(03)00564-5. PMID: 14580934
66. Calsavara A.C., Soriani F.M., Vieira L.Q., Costa P.A., Rachid M.A., Teixeira A.L. TNFR1 absence protects against memory deficit induced by sepsis possibly through over-expression of hippocampal BDNF. *Metab. Brain Dis.* 2015; 30 (3): 669–678. DOI: 10.1007/s11011-014-9610-8. DOI: 10.1007/s11011-014-9610-8. PMID: 25148914
67. Острова И.В., Аврущенко М.Ш. Экспрессия мозгового нейротрофического фактора (BDNF) повышает устойчивость нейронов к
46. Janz D.R., Abel T.W., Jackson J.C., Gunther M., Heckers S., Ely E.W. Brain autopsy findings in intensive care unit patients previously suffering from delirium: a pilot study. *J. Crit. Care.* 2010; 25 (3): 538.e7-538.e12. DOI: 10.1016/j.jcrc.2010.05.004. PMID: 20580199
47. Semmler A., Hermann S., Mormann F., Weberpals M., Paxian S.A., Okulla T., Schäfers M., Kummer M.P., Klockgether T., Heneka M.T. Sepsis causes neuroinflammation and concomitant decrease of cerebral metabolism. *J. Neuroinflammation.* 2008; 5: 38. DOI: 10.1186/1742-2094-5-38. PMID: 18793399
48. Yokoo H., Chiba S., Tomita K., Takashina M., Sagara H., Yagisita S., Takano Y., Hattori Y. Neurodegenerative evidence in mice brains with cecal ligation and puncture-induced sepsis: preventive effect of the free radical scavenger edaravone. *PLoS One.* 2012; 7 (12): e51539. DOI: 10.1371/journal.pone.0051539. PMID: 23236515
49. Papadopoulos M.C., Lamb F.J., Moss R.F., Davies D.C., Tighe D., Bennett E.D. Faecal peritonitis causes oedema and neuronal injury in pig cerebral cortex. *Clin. Sci. (Lond.)*. 1999; 96 (5): 461–466. DOI: 10.1042/CS19980327. PMID: 10209077
50. Sharshar T., Gray F., Poron F., Raphael J.C., Gajdos P., Annane D. Multifocal necrotizing leukoencephalopathy in septic shock. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (10): 2371–2375. DOI: 10.1097/00003246-200210000-00031. PMID: 12394971
51. Messaris E., Memos N., Chatzigianni E., Konstadoulakis M.M., Menenakos E., Katsaragakis S., Voumvourakis C., Androulakis G. Time-dependent mitochondrial-mediated programmed neuronal cell death prolongs survival in sepsis. *Crit. Care Med.* 2004; 32 (8): 1764–1770. DOI: 10.1097/01.CCM.0000135744.30137.B4. PMID: 15286556
52. Liu L., Xie K., Chen H., Dong X., Li Y., Yu Y., Wang G., Yu Y. Inhalation of hydrogen gas attenuates brain injury in mice with cecal ligation and puncture via inhibiting neuroinflammation, oxidative stress and neuronal apoptosis. *Brain Res.* 2014; 1589: 78–92. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.09.030. PMID: 25251596
53. Bozza F.A., D'Avila J.C., Ritter C., Sonnevile R., Sharshar T., Dal-Pizzol F. Bioenergetics, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress in the pathophysiology of septic encephalopathy. *Shock.* 2013; 39 (Suppl 1): 10–16. DOI: 10.1097/SHK.0b013e31828fade1. PMID: 23481496
54. Green R., Scott L.K., Minagar A., Conrad S. Sepsis associated encephalopathy (SAE): a review. *Front. Biosci.* 2004; 9: 1637–1641. DOI: 10.2741/1250. PMID: 14977574
55. Basler T., Meier-Hellmann A., Bredle D., Reinhart K. Amino acid imbalance early in septic encephalopathy. *Intensive Care Med.* 2002; 28 (3): 293–298. DOI: 10.1007/s00134-002-1217-6. PMID: 11904658
56. Azevedo L.C. Mitochondrial dysfunction during sepsis. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* 2010; 10 (3): 214–223. PMID: 20509844
57. Beloborodova N.V., Teplova V.V., Fedotcheva N.I. The role of microbial metabolites in mitochondrial dysfunction in sepsis. Saarbrücken: Lambert Academic Publishing; 2013: 96. [In Russ.]
58. Nico B., Ribatti D. Morphofunctional aspects of the blood–brain barrier. *Curr. Drug Metab.* 2012; 13 (1): 50–60. PMID: 22292807
59. Taccone F.S., Castanares-Zapatero D., Peres-Bota D., Vincent J.L., Berre J., Melot C. Cerebral autoregulation is influenced by carbon dioxide levels in patients with septic shock. *Neurocrit. Care.* 2010; 12 (1): 35–42. DOI: 10.1007/s12028-009-9289-6. PMID: 19806473
60. Taccone F.S., Scolletta S., Franchi F., Donadello K., Oddo M. Brain perfusion in sepsis. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2013; 11 (2): 170–186. PMID: 23506496
61. Soejima Y., Fujii Y., Ishikawa T., Takeshita H., Maekawa T. Local cerebral glucose utilization in septic rats. *Crit. Care Med.* 1990; 18 (4): 423–427. DOI: 10.1097/00003246-199004000-00015. PMID: 2318053
62. Simonenkov A.P., Klyuzhev V.M. Syndrome of serotonin deficiency. Moscow: Binom; 2013: 96. [In Russ.]
63. Bilbo S.D., Barrientos R.M., Eads A.S., Northcutt A., Watkins L.R., Rudy J.W., Maier S.F. Early-life infection leads to altered BDNF and IL-1beta mRNA expression in rat hippocampus following learning in adulthood. *Brain Behav. Immun.* 2008; 22 (4): 451–455. DOI: 10.1016/j.bbi.2007.10.003. PMID: 17997277
64. Ertugrul A., Ozdemir H., Vural A., Dalkara T., Meltzer H.Y., Saka E. The influence of N-desmethylclozapine and clozapine on recognition memory and BDNF expression in hippocampus. *Brain Res. Bull.* 2011; 84 (2): 144–150. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2010.11.014. PMID: 21134422
65. Barrientos R.M., Sprunger D.B., Campeau S., Higgins E.A., Watkins L.R., Rudy J.W., Maier S.F. Brain-derived neurotrophic factor mRNA downregulation produced by social isolation is blocked by intrahippocampal interleukin-1 receptor antagonist. *Neuroscience.* 2003; 121 (4): 847–853. DOI: 10.1016/S0306-4522(03)00564-5. PMID: 14580934
66. Calsavara A.C., Soriani F.M., Vieira L.Q., Costa P.A., Rachid M.A., Teixeira A.L. TNFR1 absence protects against memory deficit induced by sepsis possibly through over-expression of hippocampal BDNF. *Metab. Brain Dis.* 2015; 30 (3): 669–678. DOI: 10.1007/s11011-014-9610-8. DOI: 10.1007/s11011-014-9610-8. PMID: 25148914
67. Ostrova I.V., Avrushchenko M.Sh. Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) increases the resistance of neurons to death in

Reviews

- гибели в постреанимационном периоде. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (3): 45-53. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-3-45-53
68. Chen A., Xiong L.J., Tong Y., Mao M. The neuroprotective roles of BDNF in hypoxic ischemic brain injury (review). *Biomed. Rep.* 2013; 1 (2): 167-176. DOI: 10.3892/br.2012.48. PMID: 24648914
 69. G  ral C., Angelova   ., Lesieur S. From molecular to nanotechnology strategies for delivery of neurotrophins: emphasis on brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmaceutics*. 2013; 5 (1): 127-167. DOI: 10.3390/pharmaceutics5010127. PMID: 24300402
 70. Kondo S., Kohsaka S., Okabe S. Long-term changes of spine dynamics and microglia after transient peripheral immune response triggered by LPS *in vivo*. *Mol. Brain*. 2011; 4: 27. DOI: 10.1186/1756-6606-4-27. PMID: 21682853
 71. Sharshar T., Polito A., Checinski A., Stevens R.D. Septic-associated encephalopathy-everything starts at a microlevel. *Crit. Care*. 2010; 14 (5): 199. DOI: 10.1186/cc9254. PMID: 21067627
 72. De Backer D. Hemodynamic management of septic shock. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2006; 8 (5): 366-372. DOI: 10.1007/s11908-006-0047-z. PMID: 16934195
 73. Jeremias I.C., Victorino V.J., Machado J.L., Barroso W.A., Ariga S.K., Lima T.M., Soriano F.G. The severity of cecal ligature and puncture-induced sepsis correlates with the degree of encephalopathy, but the sepsis does not lead to acute activation of spleen lymphocytes in mice. *Mol. Neurobiol.* 2016; 53 (5): 3389-3399. DOI: 10.1007/s12035-015-9290-3. PMID: 26081155
 74. Nadeau S., Rivest S. Endotoxemia prevents the cerebral inflammatory wave induced by intraparenchymal lipopolysaccharide injection: role of glucocorticoids and CD14. *J. Immunol.* 2002; 169 (6): 3370-3381. DOI: 10.4049/jimmunol.169.6.3370. PMID: 12218159
 75. Han F., Yu H., Tian C., Li S., Jacobs M.R., Benedict-Alderfer C., Zheng Q.Y. Role for Toll-like receptor 2 in the immune response to Streptococcus pneumoniae infection in mouse otitis media. *Infect. Immun.* 2009; 77 (7): 3100-3108. DOI: 10.1128/IAI.00204-09. PMID: 19414550
 76. Ock J., Jeong J., Choi W.S., Lee W.H., Kim S.H., Kim I.K., Suk K. Regulation of Toll-like receptor 4 expression and its signaling by hypoxia in cultured microglia. *J. Neurosci. Res.* 2007; 85 (9): 1989-1995. DOI: 10.1002/jnr.21322. PMID: 17461416
 77. Riedemann N.C., Guo R.F., Ward P.A. The enigma of sepsis. *J. Clin. Invest.* 2003; 112 (4): 460-467. DOI: 10.1172/JCI19523. PMID: 12925683
 78. Zi  ja M., Pyka J., Ciombor J., Plonka P. Kinetics of nitric oxide release in neonatal and mature rat brain during endotoxemia, as studied by diethylthiocarbamate spin trapping. *Curr. Top Biophys.* 2005; 29 (1-2): 73-82.
 79. Guo R.F., Riedemann N.C., Ward P.A. Role of C5a-C5aR interaction in sepsis. *Shock*. 2004; 21 (1): 1-7. DOI: DOI: 10.1097/01.shk.0000105502.75189.5e. PMID: 14676676
 80. Kunze K. Metabolic encephalopathies. *J. Neurol.* 2002; 249 (9): 1150-1159. DOI: 10.1007/s00415-002-0869-z. PMID: 12242532
 81. Kushimoto S., Gando S., Saitoh D., Ogura H., Mayumi T., Koseki K., Ikeda T., Ishikura H., Iba T., Ueyama M., Eguchi Y., Otomo Y., Okamoto K., Endo S., Shimazaki S.; Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group. Clinical course and outcome of disseminated intravascular coagulation diagnosed by Japanese Association for Acute Medicine criteria. Comparison between sepsis and trauma. *Thromb. Haemost.* 2008; 100 (6): 1099-1105. DOI: 10.1160/TH08-05-0306. PMID: 19132236
 82. Weon Y.C., Marsot-Dupuch K., Ducreux D., Lasjaunias P. Septic thrombosis of the transverse and sigmoid sinuses: imaging findings. *Neuroradiology*. 2005; 47 (3): 197-203. DOI: 10.1007/s00234-004-1313-0. PMID: 15778836
 83. Sprung C.L. The role of amino acid changes in septic encephalopathy. In: Vincent J.L. (ed.). Update 1990. Update in Intensive Care and Emergency Medicine. vol 10. Berlin, Heidelberg: Springer Link; 1990: 60-68. DOI: 10.1007/978-3-642-84125-5_6
 84. Nakamura T., Kawagoe Y., Matsuda T., Ebihara I., Koide H. Effects of polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion on amino acid imbalance in septic encephalopathy. *Blood Purif.* 2003; 21 (4-5): 282-286. DOI: 10.1159/000072546. PMID: 12944727
 85. Khodakova A., Beloborodova N.V. Microbial metabolites in the blood of patients with sepsis. *Crit. Care*. 2007; 11 (Suppl 4): P5. DOI: 10.1186/cc5984.
 86. Белобородова Н.В., Хо  акова А.С., Байрамов И.Т., Оленин А.Ю. Микробный путь образования фенилкарбоновых кислот в организме человека. *Биохимия*. 2009; 74 (12): 1657-1663. PMID: 19961416
 87. Beloborodova N., Bairamov I., Olenin A., Shubina V., Teplova V., Fedotcheva N. Effect of phenolic acids of microbial origin on production of reactive oxygen species in mitochondria and neutrophils. *J. Biomed. Sci.* 2012; 19: 89. DOI: 10.1186/1423-0127-19-89. PMID: 23061754
 - the postresuscitation period. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2015; 11 (3): 45-53. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-3-45-53. [In Russ., In Engl.]
 68. Chen A., Xiong L.J., Tong Y., Mao M. The neuroprotective roles of BDNF in hypoxic ischemic brain injury (review). *Biomed. Rep.* 2013; 1 (2): 167-176. DOI: 10.3892/br.2012.48. PMID: 24648914
 69. G  ral C., Angelova   ., Lesieur S. From molecular to nanotechnology strategies for delivery of neurotrophins: emphasis on brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmaceutics*. 2013; 5 (1): 127-167. DOI: 10.3390/pharmaceutics5010127. PMID: 24300402
 70. Kondo S., Kohsaka S., Okabe S. Long-term changes of spine dynamics and microglia after transient peripheral immune response triggered by LPS *in vivo*. *Mol. Brain*. 2011; 4: 27. DOI: 10.1186/1756-6606-4-27. PMID: 21682853
 71. Sharshar T., Polito A., Checinski A., Stevens R.D. Septic-associated encephalopathy-everything starts at a microlevel. *Crit. Care*. 2010; 14 (5): 199. DOI: 10.1186/cc9254. PMID: 21067627
 72. De Backer D. Hemodynamic management of septic shock. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2006; 8 (5): 366-372. DOI: 10.1007/s11908-006-0047-z. PMID: 16934195
 73. Jeremias I.C., Victorino V.J., Machado J.L., Barroso W.A., Ariga S.K., Lima T.M., Soriano F.G. The severity of cecal ligature and puncture-induced sepsis correlates with the degree of encephalopathy, but the sepsis does not lead to acute activation of spleen lymphocytes in mice. *Mol. Neurobiol.* 2016; 53 (5): 3389-3399. DOI: 10.1007/s12035-015-9290-3. PMID: 26081155
 74. Nadeau S., Rivest S. Endotoxemia prevents the cerebral inflammatory wave induced by intraparenchymal lipopolysaccharide injection: role of glucocorticoids and CD14. *J. Immunol.* 2002; 169 (6): 3370-3381. DOI: 10.4049/jimmunol.169.6.3370. PMID: 12218159
 75. Han F., Yu H., Tian C., Li S., Jacobs M.R., Benedict-Alderfer C., Zheng Q.Y. Role for Toll-like receptor 2 in the immune response to Streptococcus pneumoniae infection in mouse otitis media. *Infect. Immun.* 2009; 77 (7): 3100-3108. DOI: 10.1128/IAI.00204-09. PMID: 19414550
 76. Ock J., Jeong J., Choi W.S., Lee W.H., Kim S.H., Kim I.K., Suk K. Regulation of Toll-like receptor 4 expression and its signaling by hypoxia in cultured microglia. *J. Neurosci. Res.* 2007; 85 (9): 1989-1995. DOI: 10.1002/jnr.21322. PMID: 17461416
 77. Riedemann N.C., Guo R.F., Ward P.A. The enigma of sepsis. *J. Clin. Invest.* 2003; 112 (4): 460-467. DOI: 10.1172/JCI19523. PMID: 12925683
 78. Zi  ja M., Pyka J., Ciombor J., Plonka P. Kinetics of nitric oxide release in neonatal and mature rat brain during endotoxemia, as studied by diethylthiocarbamate spin trapping. *Curr. Top Biophys.* 2005; 29 (1-2): 73-82.
 79. Guo R.F., Riedemann N.C., Ward P.A. Role of C5a-C5aR interaction in sepsis. *Shock*. 2004; 21 (1): 1-7. DOI: DOI: 10.1097/01.shk.0000105502.75189.5e. PMID: 14676676
 80. Kunze K. Metabolic encephalopathies. *J. Neurol.* 2002; 249 (9): 1150-1159. DOI: 10.1007/s00415-002-0869-z. PMID: 12242532
 81. Kushimoto S., Gando S., Saitoh D., Ogura H., Mayumi T., Koseki K., Ikeda T., Ishikura H., Iba T., Ueyama M., Eguchi Y., Otomo Y., Okamoto K., Endo S., Shimazaki S.; Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group. Clinical course and outcome of disseminated intravascular coagulation diagnosed by Japanese Association for Acute Medicine criteria. Comparison between sepsis and trauma. *Thromb. Haemost.* 2008; 100 (6): 1099-1105. DOI: 10.1160/TH08-05-0306. PMID: 19132236
 82. Weon Y.C., Marsot-Dupuch K., Ducreux D., Lasjaunias P. Septic thrombosis of the transverse and sigmoid sinuses: imaging findings. *Neuroradiology*. 2005; 47 (3): 197-203. DOI: 10.1007/s00234-004-1313-0. PMID: 15778836
 83. Sprung C.L. The role of amino acid changes in septic encephalopathy. In: Vincent J.L. (ed.). Update 1990. Update in Intensive Care and Emergency Medicine. vol 10. Berlin, Heidelberg: Springer Link; 1990: 60-68. DOI: 10.1007/978-3-642-84125-5_6
 84. Nakamura T., Kawagoe Y., Matsuda T., Ebihara I., Koide H. Effects of polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion on amino acid imbalance in septic encephalopathy. *Blood Purif.* 2003; 21 (4-5): 282-286. DOI: 10.1159/000072546. PMID: 12944727
 85. Khodakova A., Beloborodova N.V. Microbial metabolites in the blood of patients with sepsis. *Crit. Care*. 2007; 11 (Suppl 4): P5. DOI: 10.1186/cc5984.
 86. Beloborodova N.V., Khodakova A.S., Bairamov I.T., Olenin A.Y. Microbial origin of phenylcarboxylic acids in the human body. *Biochemistry (Mosc.)*. 2009; 74 (12): 1350-1355. DOI: 10.1134/S0006297909120086. PMID: 19961416. [In Russ., In Engl.]
 87. Beloborodova N., Bairamov I., Olenin A., Shubina V., Teplova V., Fedotcheva N. Effect of phenolic acids of microbial origin on production of reactive oxygen species in mitochondria and neutrophils. *J. Biomed. Sci.* 2012; 19: 89. DOI: 10.1186/1423-0127-19-89. PMID: 23061754

88. Белобородова Н.В., Байрамов И.Т., Оленин А.Ю., Федотчева Н.И. Экзометаболиты некоторых анаэробных микроорганизмов микрофлоры человека. *Биомед. химия*. 2011; 57 (1): 95-105. PMID: 21516781
89. Sarshor Y., Beloborodova N., Moroz V., Osipov A., Bedova A., Chernevskaya E. Getsina M. Value of microbial metabolites in blood serum as criteria for bacterial load in the pathogenesis of hemodynamic disorders in critically ill patients. *Crit. Care*. 2014; 18 (Suppl 1): P208. DOI: 10.1186/cc13398
90. Beloborodova N., Moroz V., Osipov A., Bedova A., Sarshor Y., Vlasenko A., Olenin A. Tyrosine metabolism disorder and the potential capability of anaerobic microbiota to decrease the value of aromatic metabolites in critically ill patients. *Crit. Care*. 2014; 18 (Suppl 2): P60. DOI: 10.1186/cc14063
91. Белобородова Н.В., Мороз В.В., Бедова А.Ю., Осипов А.А., Саршор Ю.Н., Черневская Е.А. Участие ароматических микробных метаболитов в развитии тяжелой инфекции и сепсиса. *Анестезиология и реаниматология*. 2016; 61 (3): 201-209.
92. Mizock B.A., Sabelli H.C., Dubin A., Javaid J.I., Poulos A., Rackow E.C. Septic encephalopathy. Evidence for altered phenylalanine metabolism and comparison with hepatic encephalopathy. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150 (2): 443-449. PMID: 2302019
93. Hörster F., Schwab M.A., Sauer S.W., Pietz J., Hoffmann G.F., Okun J.G., Kölker S., Kins S. Phenylalanine reduces synaptic density in mixed cortical cultures from mice. *Pediatr. Res.* 2006; 59 (4 Pt 1): 544-548. DOI: 10.1203/01.pdr.0000203091.45988.8d. PMID: 16549526
94. Robain O., Wisniewski H.M., Loo Y.H., Wen G.Y. Experimental phenylketonuria: Effect of phenylacetate intoxication on number of synapses in the cerebellar cortex of the rat. *Acta Neuropathol.* 1983; 61 (3-4): 313-315. DOI: 10.1007/BF00692004. PMID: 6685965
95. Williams R.A., Mamotte C.D.S., Burnett J.R. Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. *Clin. Biochem. Rev.* 2008; 29 (1): 31-41. PMID: 18566686
96. Zhou G., Kamenos G., Pendem S., Wilson J.X., Wu F. Ascorbate protects against vascular leakage in cecal ligation and puncture-induced septic peritonitis. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2012; 302 (4): R409-R416. DOI: 10.1152/ajpregu.00153.2011. PMID: 22116513
97. Gamal M., Moawad J., Rashed L., El-Eraky W., Saleh D., Lehmann C., Sharawy N. Evaluation of the effects of Eserine and JWH-133 on brain dysfunction associated with experimental endotoxemia. *J. Neuroimmunol.* 2015; 281: 9-16. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2015.02.008. PMID: 25867462
98. Toklu H.Z., Uysal M.K., Kabasakal L., Sirvanci S., Ercan F., Kaya M. The effects of riluzole on neurological, brain biochemical, and histological changes in early and late term of sepsis in rats. *J. Surg. Res.* 2009; 152 (2): 238-248. DOI: 10.1016/j.jss.2008.03.013. PMID: 18718604
99. Moss R.F., Parmar N.K., Tighe D., Davies D.C. Adrenergic agents modify cerebral edema and microvessel ultrastructure in porcine sepsis. *Crit. Care Med.* 2004; 32 (9): 1916-1921. PMID: 15343022
100. Li R., Tong J., Tan Y., Zhu S., Yang J., Ji M. Low molecular weight heparin prevents lipopolysaccharide induced-hippocampus-dependent cognitive impairments in mice. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015; 8 (8): 8881-8891. PMID: 26464629
101. Esen F., Senturk E., Ozcan P.E., Ahishali B., Arican N., Orhan N., Ekizoglu O., Kucuk M., Kaya M. Intravenous immunoglobulins prevent the breakdown of the blood-brain barrier in experimentally induced sepsis. *Crit. Care Med.* 2012; 40 (4): 1214-1220. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31823779ca. PMID: 22202704
102. Busund R., Koukline V., Utrobin U., Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med.* 2002; 28 (10): 1434-1439. DOI: 10.1007/s00134-002-1410-7. PMID: 12373468
103. Pandharipande P.P., Sanders R.D., Girard T.D., McGrane S., Thompson J.L., Shintani A.K., Herr D.L., Maze M., Ely E.W. MENDS investigators. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an *a priori*-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit. Care*. 2010; 14 (2): R38. DOI: 10.1186/cc8916. PMID: 20233428
88. Beloborodova N.V., Bairamov I.T., Olenin A.Yu., Fedotcheva N.I. Экзометаболиты некоторых анаэробных микроорганизмов микрофлоры человека. *Biomed. Khim.* 2011; 57 (1): 95-105. PMID: 21516781. [In Russ., In Engl.]
89. Sarshor Y., Beloborodova N., Moroz V., Osipov A., Bedova A., Chernevskaya E. Getsina M. Value of microbial metabolites in blood serum as criteria for bacterial load in the pathogenesis of hemodynamic disorders in critically ill patients. *Crit. Care*. 2014; 18 (Suppl 1): P208. DOI: 10.1186/cc13398
90. Beloborodova N., Moroz V., Osipov A., Bedova A., Sarshor Y., Vlasenko A., Olenin A. Tyrosine metabolism disorder and the potential capability of anaerobic microbiota to decrease the value of aromatic metabolites in critically ill patients. *Crit. Care*. 2014; 18 (Suppl 2): P60. DOI: 10.1186/cc14063
91. Sarshor Y., Moroz V.V., Bedova A.Yu., Osipov A.A., Sarshor Yu.N., Chernevskaya E.A. Participation of aromatic microbial metabolites in the development of severe infection and sepsis. *Anesteziology i Reanimatologiya*. 2016; 61 (3): 202-208. [In Russ.]
92. Mizock B.A., Sabelli H.C., Dubin A., Javaid J.I., Poulos A., Rackow E.C. Septic encephalopathy. Evidence for altered phenylalanine metabolism and comparison with hepatic encephalopathy. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150 (2): 443-449. PMID: 2302019
93. Hörster F., Schwab M.A., Sauer S.W., Pietz J., Hoffmann G.F., Okun J.G., Kölker S., Kins S. Phenylalanine reduces synaptic density in mixed cortical cultures from mice. *Pediatr. Res.* 2006; 59 (4 Pt 1): 544-548. DOI: 10.1203/01.pdr.0000203091.45988.8d. PMID: 16549526
94. Robain O., Wisniewski H.M., Loo Y.H., Wen G.Y. Experimental phenylketonuria: Effect of phenylacetate intoxication on number of synapses in the cerebellar cortex of the rat. *Acta Neuropathol.* 1983; 61 (3-4): 313-315. DOI: 10.1007/BF00692004. PMID: 6685965
95. Williams R.A., Mamotte C.D.S., Burnett J.R. Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. *Clin. Biochem. Rev.* 2008; 29 (1): 31-41. PMID: 18566686
96. Zhou G., Kamenos G., Pendem S., Wilson J.X., Wu F. Ascorbate protects against vascular leakage in cecal ligation and puncture-induced septic peritonitis. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2012; 302 (4): R409-R416. DOI: 10.1152/ajpregu.00153.2011. PMID: 22116513
97. Gamal M., Moawad J., Rashed L., El-Eraky W., Saleh D., Lehmann C., Sharawy N. Evaluation of the effects of Eserine and JWH-133 on brain dysfunction associated with experimental endotoxemia. *J. Neuroimmunol.* 2015; 281: 9-16. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2015.02.008. PMID: 25867462
98. Toklu H.Z., Uysal M.K., Kabasakal L., Sirvanci S., Ercan F., Kaya M. The effects of riluzole on neurological, brain biochemical, and histological changes in early and late term of sepsis in rats. *J. Surg. Res.* 2009; 152 (2): 238-248. DOI: 10.1016/j.jss.2008.03.013. PMID: 18718604
99. Moss R.F., Parmar N.K., Tighe D., Davies D.C. Adrenergic agents modify cerebral edema and microvessel ultrastructure in porcine sepsis. *Crit. Care Med.* 2004; 32 (9): 1916-1921. PMID: 15343022
100. Li R., Tong J., Tan Y., Zhu S., Yang J., Ji M. Low molecular weight heparin prevents lipopolysaccharide induced-hippocampus-dependent cognitive impairments in mice. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015; 8 (8): 8881-8891. PMID: 26464629
101. Esen F., Senturk E., Ozcan P.E., Ahishali B., Arican N., Orhan N., Ekizoglu O., Kucuk M., Kaya M. Intravenous immunoglobulins prevent the breakdown of the blood-brain barrier in experimentally induced sepsis. *Crit. Care Med.* 2012; 40 (4): 1214-1220. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31823779ca. PMID: 22202704
102. Busund R., Koukline V., Utrobin U., Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med.* 2002; 28 (10): 1434-1439. DOI: 10.1007/s00134-002-1410-7. PMID: 12373468
103. Pandharipande P.P., Sanders R.D., Girard T.D., McGrane S., Thompson J.L., Shintani A.K., Herr D.L., Maze M., Ely E.W. MENDS investigators. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an *a priori*-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit. Care*. 2010; 14 (2): R38. DOI: 10.1186/cc8916. PMID: 20233428

Поступила 20.07.17

Received 20.07.17