

Сепсис как конфликт метаболизм человека и патобиоты при критических состояниях

Н. В. Белобородова^{1*}, О. Е. Заборина², Н. И. Федотчева^{1, 3}

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского
Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии Минобрнауки России,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² Чикагский университет, Отдел изучения хирургической инфекции,
5801 Южная Эллис авеню, Чикаго, штат Иллинойс, 60637, США

³ Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН,
Россия, 142290, Московская область, г. Пущино, ул. Институтская, д. 3, стр. 1

Для цитирования: Н. В. Белобородова, О. Е. Заборина, Н. И. Федотчева. Сепсис как конфликт метаболизм человека и патобиоты при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2026; 22 (5). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2026-5-2706> [На русск. и англ.]

***Адрес для корреспонденции:** Наталья Владимировна Белобородова, nbeloborodova@fnkcr.ru; nvbeloborodova@yandex.ru

Резюме

Согласно современной концепции, сепсис является жизнеугрожающей полиорганной дисфункцией вследствие дисрегуляции иммунного ответа организма на инфекцию. В существующих представлениях о причинах и механизмах развития сепсиса без внимания остается роль метаболизма патобиоты.

Цель работы: акцентировать внимание на этиологической и патогенетической значимости патобиоты в развитии метаболических нарушений, энергетической недостаточности и органной дисфункции при сепсисе; обосновать целесообразность метаболомного подхода к мониторингу критических состояний и антимикробной терапии сепсиса.

Материалы и методы. Анализ данных литературы, обобщение клинических и экспериментальных результатов исследований последних лет, включая авторские.

Результаты. Представили концепцию сепсиса, в которой метаболиты патобиоты рассмотрели как прямые медиаторы метаболического стресса, системного воспаления, митохондриальной и органной дисфункции. В пяти Положениях авторской концепции показали, что метаболомный подход к изучению сепсиса позволяет объяснить реальный вклад бактерий в развитие полиорганной недостаточности, независимо от наличия / отсутствия документированной бактериемии и локальных очагов инфекции. Наряду с теоретическим обоснованием концепции сепсиса, основанной на клиническом материале, осветили результаты экспериментальных исследований дисрегуляции иммунологического ответа при нарушениях микробного метаболизма триптофана; влияния промежуточных микробных метаболитов на активность циклооксигеназы и передачу воспалительных сигналов. Привели доказательства участия ароматических микробных метаболитов в дисфункции митохондрий; показали роль ацетилфосфата при сепсисе, особое внимание уделили метаболическому перепрограммированию патобиоты.

Заключение. Авторская концепция сепсиса позволяет обосновать и инициировать поиск новых диагностических и терапевтических мишеней для целенаправленного управления метаболизмом патобиоты, что будет способствовать выживанию пациентов с высоким риском летального исхода.

Ключевые слова: сепсис; метаболизм патобиоты; авторская концепция сепсиса; антибиотикотерапия; микробиота; митохондрии; макрофаги; воспаление; AhR; ацетилфосфат; гидроксифениллактат

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sepsis as a Conflict between Human and the Pathobiota Metabolisms in Critical Illness

Natalia V. Beloborodova^{1*}, Olga E. Zaborina², Nadezhda I. Fedotcheva^{1, 3}

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Ministry of Education and Science of Russia,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

² Chicago University, Surgical Infection Research Section,
5801 S Ellis Avenue, Chicago, IL 60637, USA

³ Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences,
3 Institutskaya Str., Bldg. 1, 142290 Pushchino, Moscow Region, Russia

Summary

According to the current concept, sepsis is a life-threatening multi-organ dysfunction resulting from a dys-regulated host immune response to infection. Existing models regarding the causes and mechanisms of sepsis development overlook the role of pathobiota metabolism.

The aim of the study is to focus on the etiological and pathogenetic significance of pathobiota in the development of metabolic disorders, energy deficiency, and organ dysfunction during sepsis, and to substantiate the rationale for a metabolomic approach to monitoring critical conditions and antimicrobial therapy for sepsis.

Materials and methods. Analysis of literature data and synthesis of clinical and experimental research results from recent years, including the authors' own findings.

Results. We presented a concept of sepsis in which the metabolites of the pathobiota were considered as direct mediators of metabolic stress, systemic inflammation, mitochondrial and organ dysfunction. Five tenets of the authors' concept demonstrate that a metabolomic approach to studying sepsis makes it possible to explain the actual contribution of bacteria to the development of multiple organ failure, regardless of the presence or absence of documented bacteremia and local foci of infection. Alongside the theoretical rationale of the concept of sepsis based on clinical data, the authors presented results from experimental studies on immune response dysregulation associated with altered microbial tryptophan metabolism, and the effects of microbial intermediate metabolites on cyclooxygenase activity and inflammatory signaling. Evidence was provided regarding the involvement of aromatic microbial metabolites in mitochondrial dysfunction and the role of acetyl phosphate in sepsis, with particular attention paid to the metabolic reprogramming of the pathobiota.

Conclusion. The author's concept of sepsis makes it possible to substantiate and initiate the search for new diagnostic and therapeutic targets aimed at the specific modulation of pathobiota metabolism, which will contribute to the survival of patients at high risk of a fatal outcome.

Keywords: *sepsis; pathobiota metabolism; author's concept of sepsis; antibiotic therapy; microbiota; mitochondria; macrophages; inflammation; AhR; acetyl phosphate; hydroxyphenyl lactate.*

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

Информация об авторах / Information about the authors:

Наталья Владимировна Белобородова / Natalia V. Beloborodova, <https://orcid.org/0000-0003-2328-1610>

Ольга Евгеньевна Заборина / Olga E. Zaborina, <https://orcid.org/0000-0002-9316-7496>

Надежда Ивановна Федотчева / Nadezhda I. Fedotcheva, <https://orcid.org/0000-0001-5446-2460>

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

Введение

Проблема сепсиса продолжает оставаться в центре внимания из-за сохраняющейся высокой летальности. По данным международного исследовательского проекта «Глобальное бремя болезней» («Global Burden of Disease», GBD), в котором участвуют ученые более чем из 200 стран, сепсис ежегодно поражает около 48,9 млн человек, из которых 11 млн умирают [1]. При неблагоприятном течении самых разных заболеваний, травм, хирургических вмешательств и др., все чаще именно сепсис становится причиной смерти.

Концепция «SEPSIS-3», 2016 г., получила мировое признание и была положена в основу новых протоколов ранней диагностики и лечения сепсиса. В то же время, за последние 10 лет не обнаружено доказательств, подтверждающих снижение смертности при сепсисе [2, 3], более того, международные исследования 2021–2025 гг. свидетельствуют о тенденции к росту летальности при сепсисе [4–6]. Не менее удручают показатели летальности «после сепсиса»: 24 % пациентов умирают в течение года после выписки из стационара [4]. Этот факт является серьезным основанием для пересмотра патогенеза и определения сепсиса [7], для поиска новых закономерностей и причинно-следственных связей на фазе «пре-сепсиса», до значительного повреждения органов [8, 9].

Традиционные и наиболее распространенные представления о патогенезе сепсиса кратко можно описать так: микроорганизм из очага инфекции внедряется в ткани / в кровь, развивается

бактериемия, активация воспаления, при прогрессирующем течении — дисрегуляция иммунологического каскада — от гипервоспалительного ответа до иммуносупрессии. Регистрируется избыток медиаторов воспаления с повреждением эндотелия сосудов, нарушение микроциркуляции и перфузии, гипоксия тканей, повреждение клеток, полиорганная недостаточность.

Трудно объяснить, почему сегодня при диагностике сепсиса и лечении пациентов остается без внимания наличие в организме огромного количества бактерий в составе микробиоты. Не учитывается известный факт, что бактериальные клетки (прокариоты) могут демонстрировать более высокую скорость метаболических процессов по сравнению с эукариотическими клетками [10], а в кишечнике бактерий десятки триллионов, что сопоставимо с числом клеток самого человека [8]. При тяжелом заболевании / операции / травме воздействие на микробиоту антибиотиков широкого спектра действия способствует трансформации микробиоты пациента в патобиоту, что может оказаться ключевым фактором ухудшения прогноза при сепсисе.

Анализ данных литературы и результаты собственных исследований показывают, что настало время для поиска новых возможностей управления механизмами развития сепсиса.

Цель работы — акцентировать внимание на этиологической и патогенетической значимости патобиоты в развитии метаболических нарушений, энергетической недостаточности и органной дисфункции при сепсисе; обосновать целесообразность метаболомного подхода к мо-

нитрингу критических состояний и антимикробной терапии сепсиса.

В статье систематизировали сведения источников литературы и результаты собственных исследований, подтверждающие участие микробных метаболитов патобиоты в развитии нарушений клеточной энергетики и метаболизма клеток организма человека.

Искусственный интеллект при подготовке статьи не применяли.

Операционализация терминов

Сепсис — жизнеугрожающая органная дисфункция вследствие дисрегуляции ответа на инфекцию. Сепсис связан с инфицированием крови, органов, тканей, но сепсис не является инфекционным заболеванием. Сепсис принципиально отличается от любого инфекционного заболевания своей «универсальностью», а именно: имеет любые входные ворота и любую локализацию очага инфекции; при этом не имеет типичного возбудителя, не заразен, отсутствует инкубационный период, специфическая вакцинация и т. д. Поэтому, даже при документированной бактериемии, для лечения при сепсисе недостаточно назначения антибиотика с подтвержденной чувствительностью гемокультуры и, как правило, априори применяют комбинацию антибактериальных препаратов.

Ведущая роль очага инфекции в развитии сепсиса весьма дискутабельна [11]. Современные достижения визуализации позволяют обнаружить очаги инфекции практически любой локализации. Многолетний опыт показал, что дренирование, резекция, санация и др. способы устранения очага инфекции не гарантируют излечения, поэтому часто используют выражение «сепсис отрывается от очага». Более того, известно, что сепсис может прогрессировать и при отсутствии документированных локальных очагов, с развитием септического шока, вплоть до летального исхода [1].

В статье М. Singer и соавт. 2026 г. представлена картина тотальной органной дисфункции, которая наблюдается при сепсисе, и затрагивает все органы и клетки организма человека [12]. Для передачи факторов патогенности и резистентности к антибиотикам с использованием многочисленных механизмов горизонтального переноса генов (ГПГ), необходимы условия высокой плотности бактериальных популяций.

Важно отметить, что именно в кишечнике (реже — в очагах инфекции) бактерии находятся в тесном контакте, что облегчает конъюгацию и другие формы ГПГ. О кишечнике как «недренированном абсцессе» [13], «моторе полиорганной дисфункции» [14] и его проницаемости [15] реаниматологам и хирургам известно уже более

30 лет. Тем не менее, по-прежнему, в соответствии с рекомендациями и практикой, при подозрении на сепсис усилия направлены на поиск и санацию очага инфекции, а микробиота (патобиота) остается вне зоны внимания.

Эти данные послужили основой новой авторской концепции сепсиса, где в центре внимания — не конкретный «возбудитель», а микробиом (точнее — патобиом) и его метаболиты.

Микробиом (совокупность микроорганизмов) человека называют отдельным органом. Через систему лимфо- и кровоснабжения он тесно участвует в метаболизме и жизнедеятельности макроорганизма. Метаболические пути микробиома, а также совокупность промежуточных и конечных продуктов его метаболизма (метаболома) имеют значимые различия по сравнению с клетками макроорганизма. Микробный метаболит в норме активно участвует в патологических процессах, минимизируя издержки возникших метаболических нарушений в организме хозяина, в направлении поддержания симбиоза [15]. Взаимодействие осуществляется на уровне низкомолекулярных соединений (прежде всего — метаболитов). Другими словами, оба метаболома (человека и микробиоты) «заинтересованы» друг в друге для выживания.

Патобиота. При серьезном заболевании и/или критическом состоянии метаболические изменения макроорганизма сопровождаются перестройкой его микробиоты [16]. Этот процесс может проявляться активацией иммунного ответа, воспалением, образованием микробных биопленок, появлением симптомов нарушения функции ЖКТ, локальными инфекциями; повышается риск развития осложнений и сопутствующих заболеваний, поэтому нарушенную микробиоту называют патобиотой.

Определение сепсиса, предложенное авторами. Сепсис — это жизнеугрожающее патологическое состояние, когда микробиота (патобиота) вступает в конкуренцию за выживание с клетками организма хозяина, используя древние прокариотические механизмы для управления клеточной энергетикой и критически нарушая метаболизм эукариотических клеток, что ведет к полиорганной недостаточности и летальному исходу.

Основные положения метаболомной концепции сепсиса

Положение 1. Фокус на факультативные анаэробы — энтеробактерии, энтерококки и стафилококки.

Развитию сепсиса предшествует и способствует колонизация тонкой кишки факультативно-анаэробными бактериями с формированием патобиоты.

Факультативные анаэробы — микроорганизмы, обладающие метаболической гибкостью, они способны размножаться как в присутствии, так и в отсутствии кислорода. К ним относятся грамотрицательные энтеробактерии (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Serratia marcescens* и др.) и грамположительные кокки (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp.), а также *Pseudomonas aeruginosa*, которые известны как наиболее частые участники септического процесса [17].

В норме в анаэробных условиях кишечника доминируют строгие индигенные анаэробы (бифидо-, лактобактерии, бактероиды, зубактерии, клостридии и др.), составляющие более 95 % кишечной микробиоты (рис. 1, а). При тяжелых заболеваниях и критических состояниях, вследствие изменения условий среды (рН, дефицит питательных субстратов, др.), и, особенно — под действием антибиотиков сверхширокого спектра, происходит элиминация анаэробов, резкое истончение их пристеночного слоя, повреждение защитного гликокаликса. В этих условиях факультативные анаэробы, чаще всего грам(–) энтеробактерии и грам(+) энтерококки (реже — стафилококки), получают доступ к слизистой оболочке кишечника и активно проникают в кровь (рис. 1, б) [18].

Естественной экологической нишей для энтеробактерий и энтерококков является просвет кишечника. Но, как известно, аэробное дыхание энергетически более выгодно, поэтому факультативные анаэробы предпочитают аэробные условия. При наличии кислорода они переключаются с анаэробного метаболизма на аэробное дыхание, меняется их метаболизм, и это позволяет им получать кратно больше энергии (АТФ). Более того, энтеробактерии и энтерококки обладают многоуровневой защитой от токсичных продуктов

окислительного стресса, используя ферменты (супероксиддисмутаза, каталаза), пероксид водорода, гидроксильный радикал, пероксинитрит и др. для выживания в условиях активации фагоцитов, нейтрофилов и других защитных факторов иммунной системы хозяина [19].

Таким образом, в организме больного вместо «микробиоты» формируется «патобиота». Массивная транслокация бактерий и продуктов их измененного метаболизма в условиях несостоятельности кишечного барьера превышает возможности адекватного ответа со стороны организма хозяина, что способствует развитию сепсиса.

Положение 2. Особенности метаболизма патобиоты.

Подавление кишечных анаэробов и доминирование патобиоты превращает кишечник в накопитель промежуточных микробных метаболитов и источник (поставщик) антибиотикорезистентных грамотрицательных и грамположительных штаммов бактерий.

О глубоких нарушениях микробного метаболизма при сепсисе свидетельствуют данные об отсутствии конечных продуктов метаболизма нормальной анаэробной микробиоты и о накоплении промежуточных микробных метаболитов патобиоты [20].

В организме здорового человека бактерии из состава микробиоты обладают особой метаболической активностью, конечные продукты их метаболизма необходимы для нормального функционирования органов и систем. Так, в норме короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) являются важным энергетическим субстратом для энтероцитов. КЦЖК содержатся в кишечнике здорового человека в высоких (миллимолярных) концентрациях, они продуци-

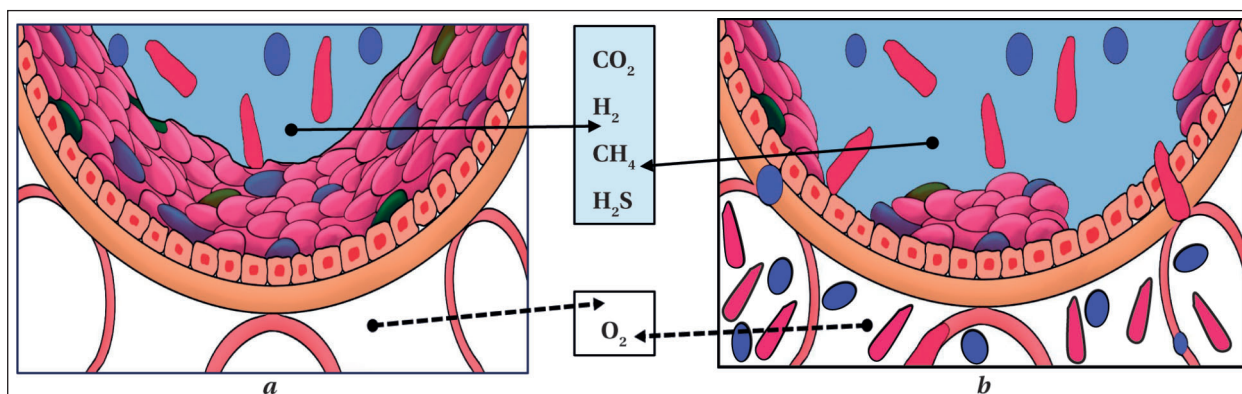


Рис. 1. «Анаэробный щит» в здоровом кишечнике (а) и его разрушение при сепсисе (б).

Примечание. а — анаэробная среда в кишечнике создается и поддерживается строгими анаэробами, выстилающими стенку кишечника, создавая многослойный «анаэробный щит». В этих условиях метаболизм факультативных анаэробов (энтеробактерий, энтерококков) ослаблен, и они относительно безопасны для организма хозяина. б — когда анаэробы подавлены и «анаэробный щит» разрушен, энтеробактерии и энтерококки легко преодолевают барьер слизистой кишечника, активно устремляясь в кровь и ткани хозяина, так как кислородная среда активирует их метаболизм и дает значительные энергетические преимущества для роста и размножения. Рисунок авторский.

руются анаэробными бактериями, но при сепсисе практически полностью отсутствуют [21]. В таких условиях не работают механизмы колонизационной резистентности, кишечник легко колонизируется антибиотико-резистентными бактериями из клинического окружения.

Изучение особенностей метаболизма незаменимых ароматических аминокислот фенилаланина и тирозина показало, что при сепсисе в крови обнаруживаются только промежуточные (названные нами «сепсис-ассоциированные») метаболиты, а такие важные для иммунореактивности конечные метаболиты, например, фенилпропионовая (ФПК) и индолпропионовая (ИПК) кислоты отсутствуют, и появляются в крови лишь у пациентов, выздоравливающих от сепсиса [20, 21].

Нами получены данные о том, что промежуточные продукты микробного метаболизма могут непосредственно регулировать (нарушать) передачу воспалительных сигналов с помощью окислительно-восстановительных механизмов, например, благодаря способности влиять на активность циклооксигеназы (COX) [22]. COX является одним из ключевых ферментов воспалительного процесса, управляя синтезом простагландинов из арахидоновой кислоты. Для измерения активности COX мы использовали колориметрический анализ окисления TMPD. В нашем эксперименте ароматический микробный метаболит ГФМК (4-гидроксифенилмолочная кислота), известный как маркер сепсиса [16, 20], ассоциировался с дозозависимым снижением активности COX в моноцитах человека. Таким образом, ГФМК в крови пациента с сепсисом имеет тенденцию «работать против хозяина», препятствуя адекватному воспалительному ответу путем снижения активности COX.

В норме индольные метаболиты микробиоты, конечные продукты микробного метаболизма триптофана, индолуксусная (ИУК) и ИПК, выполняют важные сигнальные функции, являются лигандом арилгидрокарбонового рецептора (AhR), участвуют в активации целевых генов иммунореактивности и регуляции воспалительного процесса [23]. Один из сигнальных путей с участием индольных метаболитов реализуется через активацию ядерного прегнан X-рецептора (PXR). Он способствует индукции синтеза белков плотных контактов (клаудинов и муцина), что снижает проницаемость кишечного эпителия, укрепляя барьерную функцию кишечника [24].

Таким образом, сепсис в организме человека развивается в условиях нарушения состава и функционирования микробного микробиома в целом. Дефицит полезных конечных продуктов метаболизма нормальной анаэробной микробиоты можно объективно оценить по сывор-

точному содержанию таких метаболитов, как SCFA, ФПК, ИУК, ИПК. Угнетение анаэробов кишечника, в том числе, может быть следствием применения антибиотиков избыточно широкого спектра действия. Все больше единомышленников доказывают это, и поэтому призывают коллег: «сохраните анаэробную микробиоту» [25].

Положение 3. Митохондриальная и полиорганная дисфункция.

Избыточное накопление продуктов метаболизма патобиоты способствует появлению энергетического дефицита клеток жизненно важных органов: прогрессирует митохондриальная дисфункция, нарушается синтез АТФ, нарастает клеточная дисфункция и полиорганная недостаточность, развивается сепсис.

Как было отмечено выше, факультативные анаэробы (энтеробактерии и кокки) массово транслоцируют в аэробные условия макроорганизма (в лимфу, кровь и ткани). Их метаболизм вместо гликолиза переключается на более энергетически выгодное окислительное фосфорилирование. В условиях метаболической интерференции и конкуренции за субстраты особого внимания заслуживает ацетилфосфат (АцФ) как ключевой промежуточный микробный метаболит и фактор регуляции жизнеспособности микробных клеток. АцФ функционирует как сигнальная молекула при массивном бактериальном росте, наряду с множеством других эффектов. АцФ, как сильный ацетилирующий агент, модифицирует ключевые ферменты метаболизма (ферменты гликолиза, цикла трикарбоновых кислот), подавляя их активность и снижая общую скорость роста бактерий [26–28].

В клетках хозяина в этот период прогрессирует митохондриальная дисфункция. Можно ли такое совпадение объяснить реакцией митохондрий на АцФ? На текущий момент нет прямых доказательств, что митохондрии наряду с бактериями могут воспринимать сигналы АцФ. Однако в науке признано, что митохондрии возникли в результате симбиоза с древними грам-отрицательными бактериями, имеют общие ферменты цикла Кребса [29]. Учитывая, что АцФ участвует в регуляции неспецифической проницаемости мембран, логично предположить его роль в открытии митохондриальной поры, а это — главное условие митохондриально-зависимой гибели клеток [30]. То есть, нарушение энергообеспечения клеток при снижении синтеза АТФ может стать основой для развития полиорганной недостаточности (ПОН), и с высокой вероятностью привести к летальному исходу.

Положение 4. Антибиотикотерапия с модуляцией метаболизма патобиоты.

Антибиотики представляют собой уникальную группу лекарственных препаратов,

которые способны модулировать метаболизм патобиоты. Выбор адекватного антибиотика означает достижение баланса метаболизма патобиота и организма пациента, что способствует предотвращению развития сепсиса. Но если антибиотик усугубляет дисбаланс метаболизма — такая терапия неадекватна, и может способствовать развитию сепсиса.

Парадокс состоит в том, что сегодня, при большом разнообразии антибиотиков и их доступности, мир снова обеспокоен ростом летальности от сепсиса [4, 6].

Протоколы антибиотикотерапии сепсиса традиционно рекомендуют использовать бактерицидные антибиотики (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы), основной механизм действия которых — нарушение синтеза клеточной стенки бактерий. Но есть и другие антибиотики, так называемые бактериостатики, которые способны подавлять синтез белков и ферментов в микробной клетке. К ним относятся препараты таких групп как тетрациклины, макролиды, линкозамиды, хлорамфеникол, нитрофурантоин), а также аминогликозиды [31, 32]. Теоретически их применение могло бы модулировать микробный метаболизм, препятствовать реализации факторов патогенности, в том числе тормозить запуск механизмов антибиотикорезистентности у потенциальных патогенов. Однако из-за отсутствия бактериостатиков в протоколах лечения сепсиса оценить их потенциальную пользу в клинике пока очень сложно.

В настоящее время при выборе лечебной тактики, по-прежнему, определяющую роль играет поиск так называемого «возбудителя сепсиса» и оценка его чувствительности к антибиотикам. Более того, все большую популярность завоевывает выявление генетической предрасположенности выделенного микроорганизма к развитию тех или иных механизмов резистентности к антибиотикам, с целью «опередить» реализацию резистентности путем назначения все более мощных антибиотиков и их комбинаций. Такую лечебную тактику можно назвать «гонкой вооружений», что нередко сопровождается потерей управляемости ответа организма на микробную инвазию, прогрессированию органных повреждений, и проявляется ростом летальности от сепсиса [4–6].

В эксперименте *in vitro* мы показали, что такие бактерицидные антибиотики сверхширокого спектра как, например, меропенем, индуцируют метаболическую активность госпитальных грамотрицательных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, а значительно менее используемые клиницистами антибиотики из группы бактериостатиков, напротив, подавляют продукцию сеп-

сис-ассоциированных метаболитов [33]. Обнаруженное явление представляет значительный интерес и нуждается в дальнейшем изучении.

В последние годы среди клиницистов нарастает понимание призыв отказаться от эмпирического применения антибиотиков, подавляющих нормальную анаэробную микробиоту, и, прежде всего, не назначать антибиотики группы карбапенемов [25], однако врачи в отделениях интенсивной терапии обязаны следовать утвержденным протоколам лечения, в которых сегодня карбапенемы лидируют.

Положение 5. Дисрегуляция и мониторинг.

В условиях избыточной эскалации антибиотикотерапии создаются неблагоприятные условия для бактерий. Патобиота в борьбе за выживание вынуждена активировать новые способы защиты, что на уровне макроорганизма проявляется как дисрегуляция гомеостаза.

Развитая за миллиарды лет адаптивность бактерий к любым условиям представляет собой эволюционно закреплённый серьёзный фактор патогенности. Экспериментально доказано, что в организме человека бактерии способны очень быстро переключать метаболические пути как для использования доступных субстратов, так и для активации альтернативных путей получения энергии. Так, например, показано, что для метаболического перепрограммирования *Klebsiella pneumoniae* с цикла трикарбоновых кислот на глиоксилатный цикл достаточно всего от 1-го до 4-х часов [34]. В современных условиях «форсирования» режимов антибиотикотерапии продолжительными курсами, с тенденцией использовать комбинации на основе карбапенемов, растёт вероятность запуска новых микробных механизмов защиты, включая ещё не известные человеку, а значит — ещё более опасных.

Дисрегуляция при сепсисе носит системный характер, организм больного человека теряет способность поддерживать гомеостаз. Каскад метаболических изменений в макроорганизме и в его патобиоте происходят синхронно: чем критичнее отклоняются от нормы показатели тяжёлобольного пациента, тем сильнее меняется метаболизм патобиоты, и наоборот.

Характерная для сепсиса картина дисрегуляции вполне обосновано может быть связана с «эффектом неадекватного антибиотика», что схематично по принципу «Компаса» изобразили на рис. 2: адекватная антибиотикотерапия (АБ-Х) может способствовать восстановлению равновесия, а неадекватная (АБ-У), наоборот — усугубить нарушения и привести к неблагоприятному исходу.

На рис. 2 показали, что повысить предсказуемость, а значит — регулируемость патологического процесса — можно, управляя мета-

болизмом патобиоты с применением антимикробных препаратов.

Степень отклонения показателей состояния пациента может быть охарактеризована динамикой SOFA, PCT, CRP, гематологических индексов и других биомаркеров, а направленность процесса определена по доминированию провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IFN- γ) или противовоспалительных медиаторов (IL-10, IL-4, IL-13, растворимых рецепторов к TNF, IL-1Ra). Для оценки степени нарушения метаболизма патобиоты сегодня предложены сывороточные концентрации таких микробных метаболитов как КЦЖК, ароматические фенольные и индольные, АсР, а в перспективе, вероятно, появятся новые показатели, например, характеристики доминирующих провоспалительных таксонов патобиоты, полученные методом метагеномного секвенирования (NGS).

По мере накопления данных наиболее информативные показатели дополняют рис. 2, они будут нанесены на шкалу-лимбу условного «Компаса» и позволят управлять антимикробной терапией сепсиса «с открытыми глазами».

Важно подчеркнуть, что метаболизм патобиоты и его негативное вмешательство в гомеостаз пациента может корректироваться антибиотиками. Быстро оценив направленность метаболизма патобиоты, в случае отрицательной динамики, можно своевременно провести коррекцию антибиотикотерапии, не дожидаясь окончания условных курсов (5–7–10–14...? дней). Такой мониторинг необходим пациентам, поступающим в ОРИТ с высоким риском развития

сепсиса, например, после сложной операции, травмы, ранения, перфорации полого органа, или уже находящихся в состоянии сепсиса.

Метаболомный подход к проблеме сепсиса обосновывает необходимость регулярного мониторинга и коррекции не только метаболизма пациента, но и метаболизма патобиоты. Сейчас эффективность лечения сепсиса традиционно оценивается по Шкале SOFA, что позволяет объективно оценить ПОН в динамике. Но в SOFA не предусмотрен мониторинг биомаркеров сепсиса, и отсутствует балльная оценка степени метаболических нарушений патобиоты.

Возможности лабораторного контроля патобиоты в клинических условиях пока весьма ограничены. В то же время, высокая потребность и интенсивная разработка новых методов мониторинга патобиоты и микробного метаболизма свидетельствуют о неизбежной перспективе внедрения в практику ОРИТ использования методов ПЦР, ГХ-МС, ВЭЖХ и др.

Обсуждение экспериментальных исследований метаболизма патобиоты при сепсисе

Воспаление — основной патогенетический фактор сепсиса. Метаболиты микробиома в норме обеспечивают иммунологическое равновесие в организме хозяина для поддержания здоровья в окружающей нестерильной среде. Полномка этих механизмов с развитием системного воспаления, переходящего в иммуносупрессию, что характерно для сепсиса, свиде-

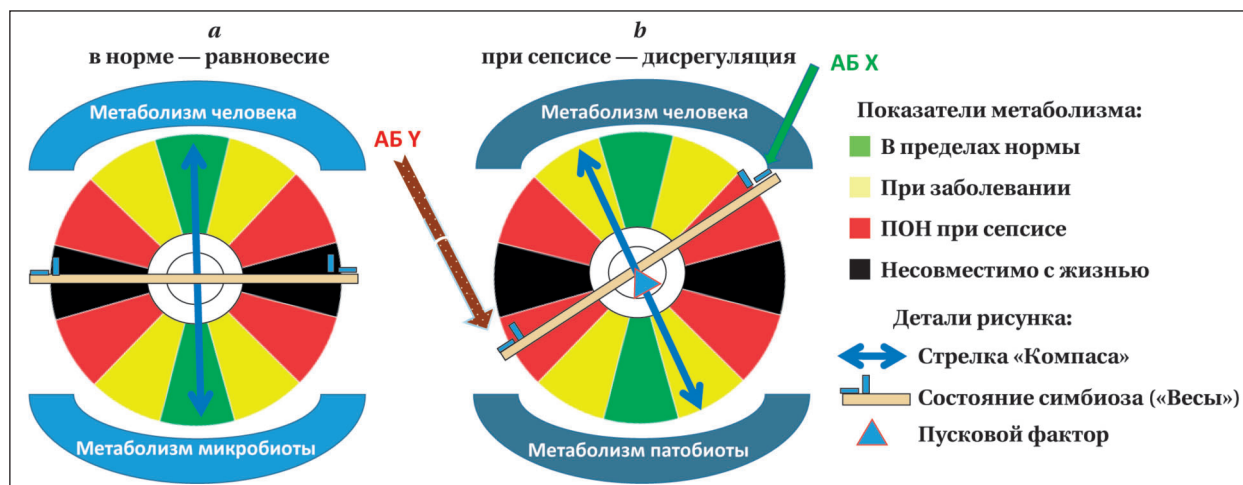


Рис. 2. Схема взаимодействия метаболизмов человека и его микробиоты по принципу «Компаса».

Примечание. а — состояние симбиоза (горизонтальная линия, «Весы»); механизмы регуляции гомеостаза удерживают показатели метаболизма и человека, и микробиоты в пределах нормы (вертикальная стрелка «Компаса», зеленый сектор). б — в результате воздействия пускового фактора (заболевание, повреждение и др.) равновесие нарушается. При сепсисе в состоянии дисбиоза отклонения стрелки «Компаса» вправо/влево становятся непредсказуемыми (дисрегуляция гомеостаза), отражая доминирование про- либо противовоспалительной направленности текущего процесса. АБ — антибиотикотерапия; Х — адекватная (направлена на восстановление состояния симбиоза); У — неадекватная (способствует дисрегуляции метаболизма и человека, и микробиоты). Рисунок авторский.

тельствует о неспособности патобиома способствовать купированию воспалительного процесса. Дисрегуляция воспалительного ответа связана, в первую очередь, с изменением метаболизма макрофагов и их поляризацией [35]. Макрофаги M1 — провоспалительные, в их метаболизме преобладает гликолиз, а макрофаги M2 — противовоспалительные, ориентированы на окислительное фосфорилирование, окисление жирных кислот и митохондриальный биогенез. Роль микробных метаболитов в «перепрограммировании» макрофагов рассмотрели на примере метаболизма триптофана.

Дисбаланс метаболизма триптофана в развитии сепсиса. Триптофан относится к незаменимым ароматическим аминокислотам. Попадая в организм с пищевыми белками животного (сыр, мясо, рыба, икра) и растительного (соевые бобы, орехи) происхождения, триптофан метаболизируется по трем основным путям: кинурениновому, серотониновому и индольному [36]. В норме кишечная микробиота метаболизирует триптофан в индольные соединения. Патологические изменения кишечного микробиома при развитии сепсиса сопровождаются драматическими изменениями метаболизма триптофана, что, в свою очередь, ускоряет прогрессирование септического процесса.

Серотониновый путь преимущественно осуществляется в клетках хозяина: 90–95 % серотонина производится энтерохромаффинными клетками кишечника и 5 % — нейронами головного мозга [37]. Показано, что такие метаболиты бактерий как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) усиливают синтез серотонина клетками кишечника человека [38], этот процесс протекает в условиях здорового микробиома. Однако синтез серотонина может осуществляться и непосредственно бактериями [39]. Так, в отдельных работах утверждается, что серотонин может продуцироваться конкретными микроорганизмами кишечника (*Escherichia*, *Enterococcus*, *Pseudomonas*) [40]. Локальный выброс серотонина кишечными бактериями может снижать экспрессию белков (например, окклюдина и зонулина), что приводит к повышению проницаемости кишечного эпителия и провоцирует выброс провоспалительных цитокинов, усугубляя повреждение эпителиального барьера.

Кинурениновый путь в клетках человека — это главный энергетический путь метаболизма триптофана, он является основным источником синтеза никотинамидадениндинуклеотида (НАД⁺), обеспечивая энергетический обмен в митохондриях. По этому пути триптофан расщепляется в печени ферментом триптофан-2,3-диоксигеназой (TDO) [41]. TDO — нормаль-

ный процесс утилизации триптофана, он активируется самим триптофаном или кортизолом.

В ответ на инфекцию активируется фермент индолеамин-2,3-диоксигеназа (IDO), запуская патологический IDO-зависимый внепеченочный путь [42]. Сдвиг метаболизма триптофана на IDO-зависимое направление кинуренинового пути можно определить в крови и/или моче по таким метаболическим маркерам как: 1) повышение соотношения кинуренин / триптофан; 2) накопление хинолиновой кислоты; 3) накопление промежуточного метаболита 3-гидроксикинуренина как маркера «воспалительной ветви» метаболизма.

Индольный путь. В микробиоме здорового человека нормальный метаболизм триптофана кишечной микробиотой протекает по индольному пути. Подавляющее большинство бактерий кишечника используют фермент триптофаназу TnaA для превращения триптофана в индол [43]. Индольный путь идеально приспособлен к условиям кишечника, он не требует кислорода и реализуется бактериями в анаэробных условиях, что делает его доминирующим в норме. Индол и его производные укрепляют межклеточные плотные соединения в слизистой оболочке кишечника, так называемые «плотные контакты» (tight junctions), и препятствуют развитию воспаления. Когда полезные кишечные бактерии (например, *Lactobacillus*) расщепляют поступающий с пищей триптофан, образуется чистый индол и его полезные производные (индол-3-пропионовая кислота, индол-3-альдегид). Эти молекулы связываются с AhR и запускают мощный противовоспалительный каскад, купируя системное воспаление. В результате снижения воспаления «затухает» IDO-зависимый кинурениновый путь в клетках хозяина и нормализуется баланс метаболизма триптофана.

Снижение уровня индола в фекалиях и крови является четким признаком нарушения микробиоты. Это означает сдвиг в сторону IDO-зависимого кинуренинового пути, который называют «воспалительным», так как переход метаболизма патобиоты на альтернативный кинурениновый путь способствует повреждению кишечного эпителия и развитию воспаления [44].

В условиях разрушенного микробиома (например, при неадекватной / чрезмерной антибиотикотерапии), формируется патобиота, полезные кишечные бактерии замещаются оппортунистическими патогенами. Резко возрастает продукция липополисахаридов, которые являются мощнейшими индукторами IDO [45]. Кроме того, отдельные оппортунистические патогены, как, например, неферментирующие грамотрицательные виды *Pseudomonas* и *Burkholderia* [38], имеют специфические гены для метаболизма

триптофана по кинурениновому пути. Этот путь требует аэробных условий, и поэтому может реализоваться как раз вследствие транслокации бактерий из кишечника в кровоток. Мы обнаружили, что существует и дополнительный механизм подавления индольной защиты, когда в патобиоме оппортунистические патогены выделяют соединения, которые способны блокировать активацию AhR индолами, например, энтеробактин. Экспериментально нами доказано, что блокировка AhR энтеробактином приводит к снижению выработки защитных факторов иммунной системы, способствуя бактериальной транслокации и развитию сепсиса [46].

Метаболиты триптофана и иммунореактивность. Растет интерес к пониманию взаимосвязи иммунореактивности и метаболизма, например, к изучению метаболического репрограммирования макрофагов. Это направление известно в науке под названием иммунометаболизм [47, 48].

Исследования показали, что индольный путь метаболизма триптофана, характерный для представителей нормальной кишечной микробиоты, таких как *E. coli*, *Bacteroides*, *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Clostridium sporogenes* [49–51], выгодно «программирует» макрофаги M2 фенотипа. В эксперименте на мышинных моделях системной инфекции, мы выявили, что низкий уровень индольных метаболитов в крови был связан с летальными исходами [46]. Напротив, внутрибрюшинная инъекция индолов в мышинных моделях системной инфекции сопровождалась значительным увеличением выживаемости мышей. При сравнительном анализе образцов сыворотки крови пациентов с сепсисом и без получили аналогичные результаты: присутствие индольных метаболитов в крови было характерно для положительной динамики и благоприятного исхода сепсиса.

Выживаемость мышей в этой модели была взаимосвязана с направленным AhR-зависимым изменением метаболизма внутрибрюшинных макрофагов к так называемому M2 фенотипу [46]. Известно, что M2 макрофаги секретируют противовоспалительные цитокины, но при этом проявляют повышенную фагоцитарную активность [35]. Индольный путь метаболизма триптофана как раз выгодно «программирует» макрофаг так, чтобы его энергия не расходовалась на синтез агрессивных радикалов (как у макрофагов M1), а была направлена на фагоцитоз.

Индольный путь характерен для представителей кишечной микробиоты, таких как *E. coli*, *Bacteroides*, *Clostridium*. Среди них, *Lactobacillus reuteri* превращает триптофан в индол-3-альдегид, активирует AhR на макрофагах, стиму-

лируя выработку ИЛ-22, что защищает слизистую и гасит воспаление. *L. bulgaricus* и *L. casei* вырабатывают индол-3-лактат, который также обладает высоким сродством к AhR и способствует поляризации макрофагов в противовоспалительный M2 фенотип. *Bifidobacterium infantis* и *B. breve* повышают общую концентрацию индол-3-пропионовой кислоты (ИПК) в плазме. ИПК не только сдвигает макрофаги к M2, но и является мощным антиоксидантом, защищающим нейроны. *Clostridium sporogenes* — известный производитель ИПК [49–51].

Важно отметить, что основные метаболиты здоровой кишечной микробиоты, КЦЖК, особенно бутират, действуют в синергии с индолами при переключении макрофагов на M2 фенотип через механизмы эпигенетической регуляции (ингибирование гистондеацетилазы, что приводит к усилению транскрипции генов, характерных для M2-фенотипа, Arg1 и IL-10).

Таким образом, основные метаболиты здоровой кишечной микробиоты, КЦЖК и индолы, способны поддержать эпителиальный слой кишечника и иммунную систему при стрессе, воспалении и инфекции, т. е. не дают внешним неблагоприятным факторам разрушить внутренний гомеостаз. КЦЖК (особенно бутират) играют роль энергетического щита, обеспечивая колоноциты энергией даже при воспалении, предотвращая гибель клеток эпителия и транслокацию бактерий и их токсинов в кровоток (феномен «дырявого кишечника») [52]. Индолы вносят свою долю в этот процесс, стимулируя синтез белков плотных контактов (окклюдина и зонулина) [53]. Главная функция индолов — роль сигнального щита, который предотвращает гипериммунный ответ посредством воздействия на иммунные клетки через активацию AhR-рецепторов. Наличие здоровой микробиоты обеспечивает утилизацию триптофана бактериями по индольному пути. Без этой защиты любая инфекция или хронический стресс быстро переводят иммунные клетки в режим M1-доминирования, что ведет к системному воспалению и истощению ресурсов организма.

Таким образом, в условиях системного воспаления существенную роль для секреции противовоспалительных цитокинов, подавления избыточного иммунного ответа и поддержания иммунного баланса играет стимуляция AhR макрофагов именно индольными метаболитами триптофана. При сепсисе происходит переключение метаболизма триптофана на кинурениновый путь, а индольный путь подавляется, что нарушает метаболический контроль иммунореактивности [54].

Микробные метаболиты и дисфункция митохондрий при сепсисе. Митохондрии обес-

печивают клетки макроорганизма энергией в процессе окислительного фосфорилирования; поставляют молекулы-предшественники для биосинтеза липидов, коферментов и интермедиатов центрального метаболизма; участвуют в поддержании клеточного гомеостаза. Дисфункцию митохондрий, наряду с нарушениями микроциркуляции, гипериммунной реакцией и окислительным стрессом, относят к основным патогенетическим факторам прогрессирования сепсиса и его осложнений [26–28]. В последние годы выявлены новые функции митохондрий: аккумуляция и удержание ионов кальция, образование активных форм кислорода, нарушения проницаемости митохондриальных мембран и индукция апоптоза, что имеет решающее значение в регуляции выживания и клеточной гибели в условиях патогенных воздействий [30, 55].

Роль митохондрий в патофизиологии органических нарушений при сепсисе изучена и многократно подтверждена экспериментальными данными о нарушении активности ферментов на отдельных участках дыхательной цепи, например, выявленном в биоптатах скелетной и сердечной мышцы [56–59]; об увеличении концентрации метаболитов цикла трикарбоновых кислот (сукцината, фумарата); о появлении в крови при сепсисе митохондриального метаболита — итаконовой кислоты [60–63]. Повышение концентрации митохондриальных метаболитов в крови и микробных метаболитов — продуктов бактериальной деградации аминокислот, было связано с изменением содержания лактата, что указывает на сдвиг клеточного метаболизма в сторону анаэробного гликолиза или активацию аэробного гликолиза [64].

При сепсисе, в условиях переключения анаэробного метаболизма факультативно-анаэробных бактерий на аэробный путь, происходят серьезные изменения метаболизма бактерий. Например, в присутствии кислорода активируется экспрессия фермента пируватоксидазы с образованием ацетилфосфата (АцФ) и перекиси водорода.

АцФ может функционировать как донор ацетильных групп в реакциях ацетилирования и фосфатных групп в реакциях фосфорилирования сигнальных белков бактерий [65]. АцФ специфически активирует бактериальные сигнальные пути, которые поддерживают выживание бактерий в организме хозяина [66] за счет целенаправленного влияния на процессы хемотаксиса, вирулентности и устойчивости бактерий к антибиотикам [67]. С другой стороны, побочный продукт пируватоксидазы — перекись водорода — усиливает окислительный стресс и способствует дисфункции митохондрий [68].

Одним из ключевых признаков дисфункции митохондрий является активация неспецифической проницаемости внутренней и внешней мембран с образованием митохондриальной поры (mPTP). Образованию mPTP способствуют окислительный стресс и перегрузка ионами кальция. Для сепсиса свойственны нарушения гомеостаза кальция и кальциевой сигнализации [68–70].

Мы провели исследование влияния микробных метаболитов на устойчивость изолированных митохондрий к нагрузке ионами кальция. С этой целью определяли изменения пороговых концентраций кальция, необходимых для индукции неспецифической проницаемости митохондриальных мембран и образования поры (mPTP). В эксперименте *in vitro* тестировали характерные для сепсиса метаболиты незаменимых аминокислот: тирозина, фенилаланина (фенольные метаболиты) и триптофана (индольные метаболиты), а также ацетилфосфат — как интермедиат центрального метаболизма бактерий. Пороговые концентрации кальция, индуцирующие открытие mPTP, вызывали падение мембранного потенциала, выход ионов кальция из митохондрий.

Рис. 3, *a* демонстрирует разнонаправленное влияние микробных метаболитов на устойчивость митохондрий к нагрузке ионами кальция при концентрациях в диапазоне 100–200 мкМ. Однако, как нами показано ранее, в условиях экспериментального окислительного стресса или при ацидозе, действующие концентрации метаболитов снижались в несколько раз, до 25–50 мкМ [71]. Поэтому можно предполагать усиление действия этих редокс-активных микробных метаболитов на митохондрии при сепсисе.

Рис. 3, *b* демонстрирует результаты эксперимента по изучению влияния АцФ на устойчивость митохондрий к нагрузке ионами кальция в зависимости от присутствия фосфата в среде инкубации. В среде без фосфата при увеличении концентрации АцФ от 250 до 1000 мМ происходило повышение аккумуляции ионов кальция до 2,3 раз по сравнению с контролем. Напротив, в присутствии фосфата повышение концентрации АцФ сопровождалось снижением концентраций кальция, индуцирующих открытие митохондриальной поры.

АцФ обнаруживается в крови при тяжелых патологических состояниях, он образуется не только в бактериях, но и в митохондриях [72, 73]. Предшественником АцФ является пируват. У бактерий в процессе анаэробного роста в образовании ацетилфосфата участвует ацетаткиназа, катализирующая образование ацетилфосфата из ацетата и АТФ. В организме человека пируват и АцФ были обнаружены в кишечнике среди метаболитов микробиоты при гиперхо-

лестеринемии, причем повышение АцФ положительно коррелировало с высоким уровнем липопротеинов низкой плотности у обследованных лиц [74]. В изолированных митохондриях АцФ был обнаружен при окислении пирувата, однако механизм его образования остается неизвестным [75].

Таким образом, происхождение АцФ в крови может быть связано либо с нарушением роста/метаболизма бактерий, либо с деградацией митохондрий, но его присутствие всегда свидетельствует о патологическом состоянии.

Как известно, высокое содержание фосфата улучшает буферную способность митохондрий по отношению к кальцию, особенно в патологических условиях, когда клиренс внутриклеточного кальция другими транспортерами недостаточен, как это происходит при ишемии-реперфузии и других нарушениях [76]. В то же время, эти изменения могут влиять на внутриклеточный гомеостаз кальция и фосфата и нарушать кальциевую сигнализацию.

В настоящее время признано, что фосфат, как и кальций, представляет собой сигнальную молекулу, регулирующую различные биологические процессы [77, 78]. Интересно отметить, что физиологическая концентрация фосфата в крови варьирует в небольшом диапазоне. Неорганический фосфат поддерживается в равновесии в диапазоне 0,8–1,4 мМ, а гиперфосфатемия оценивается в сыворотке пациента как легкая (1,44–1,76 мМ), умеренная (1,76–2,08 мМ) или тяжелая (> 2,08 мМ) [79, 80]. Гиперфосфатемия является одним из основных показателей, определяющих тяжесть и неблагоприятный прогноз у пациентов с сепсисом [79–81].

Полученные данные позволяют разделить исследованные микробные метаболиты на редокс-активные и сигнальные соединения. Фенольные и индольные кислоты микробного происхождения образуют две группы: одна с про-оксидантным действием (БК, ФПК, ФУК, ИКК, ИУК), другая с антиоксидантным действием (ФМК, ГФМК, ИМК). Прооксидантные фенольные и индольные метаболиты снижали пороговую концентрацию кальция, индуцирующую открытие mPTP, а антиоксидантные кислоты либо не влияли, либо увеличивали устойчивость митохондрий к кальциевой нагрузке. Также, как было нами показано ранее, эти метаболиты влияют на продукцию активных форм кислорода в митохондриях и нейтрофилах, оказывают ингибирующее действие на активность митохондриальных ферментов [82, 83].

АцФ как сигнальная молекула и источник фосфата вызывает нарушения в гомеостазе кальция и фосфата в крови, тканях и клетках. И редокс-активные метаболиты, и АцФ, участвуют в регуляции неспецифической проницаемости мембран и, тем самым, в регуляции жизнеспособности клеток, так как открытие митохондриальной поры является главным условием митохондриально-зависимой гибели клеток.

АцФ является макроэргическим соединением и используется бактериями для синтеза АТФ и фосфорилирования сигнальных белков, активирующих сигнальные пути, важные для выживания бактерий при изменениях в окружающей среде и в организме хозяина. Бактерии используют АцФ как средство хранения углерода и фосфата: ацетат выводится в периоды быстрого роста и усваивается при истощении

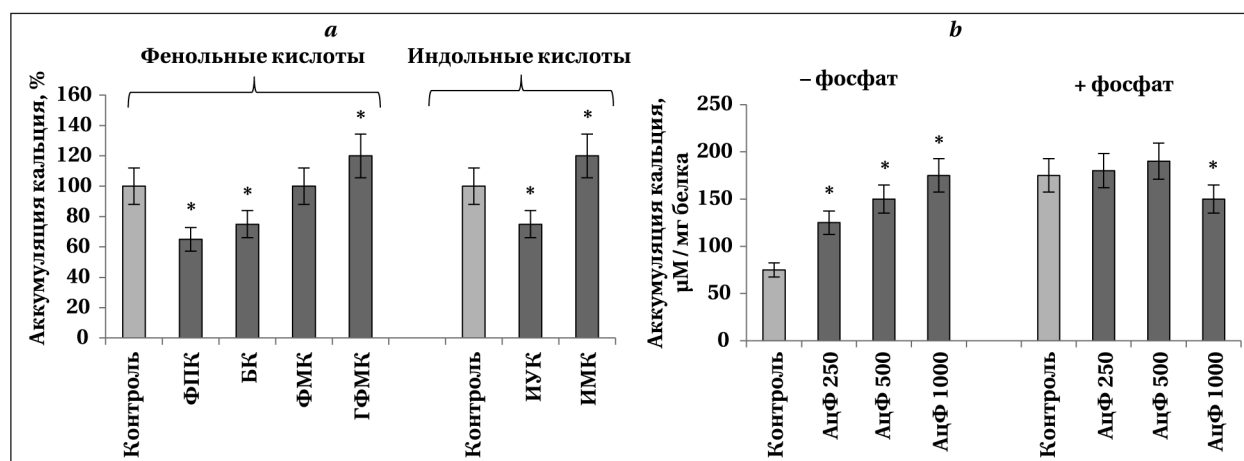


Рис. 3. Экспериментальная оценка влияния ароматических микробных метаболитов и ацетилфосфата на устойчивость митохондрий к нагрузке ионами кальция.

Примечание. а — влияние фенольных и индольных кислот на аккумуляцию и удержание ионов кальция в матриксе митохондрий (% от контроля). б — влияние ацетилфосфата (АцФ, в концентрации 250, 500 и 1000 µМ) на аккумуляцию кальция (µМ/мг белка) в среде без фосфата (–) и среде, содержащей 1,5 мМ фосфата (+). ФПК — фенилпропионовая кислота; БК — бензойная кислота; ФМК — фенилмолочная кислота; ГФМК — гидроксифенилмолочная кислота; ИУК — индолуксусная кислота; ИМК — индолмолочная кислота. * — статистически значимые различия по сравнению с контролем, $p < 0,05$.

запасов углерода. Возможно, переключение путей синтеза и гидролиза АцФ имеет функциональное значение при переходе бактерии из анаэробных в аэробные условия. Таким образом, АцФ действует как связующее звено между метаболизмом и клеточной сигнализацией, и кроме того, участвует в процессах внедрения бактерий в клетки хозяина. При сепсисе часто регистрируется повышение уровня свободного фосфата как результат гидролиза АцФ сывороточными фосфатазами или цитозольной ацилфосфатазой. Важно, что факт гиперфосфатемии связан с повышением смертности у пациентов с сепсисом [84].

Полученные данные согласуются с современными представлениями о том, как дисфункция митохондрий и увеличение проницаемости митохондриальных мембран способствуют высвобождению «опасных» молекулярных паттернов (DAMPs), и что эти молекулы могут синергично взаимодействовать с патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMPs), усиливая системное воспаление и полиорганную недостаточность [85, 86].

О международных проектах изучения микробиома и метаболома человека

Анализ многочисленных исследований патогенеза сепсиса и его сущности проясняет, почему сепсис сегодня становится ведущим осложнением при летальных исходах от разных заболеваний и повреждений. Причина — в глубинных нарушениях взаимодействия метаболомов человека и микробиоты.

Необходимо наконец признать, что у общества микроорганизмов исторически запрограммированы преимущества в конкуренции за выживание. Развитие сепсиса теоретически предreshало летальный исход, если бы не достижения современной интенсивной терапии и, главное, адекватной антибиотикотерапии.

Главная причина неудач в лечении состоит в том, что важнейшее звено в механизме развития сепсиса остается вне зоны контроля. При самом современном клиничко-лабораторном мониторинге не учитываются нарушения метаболизма, связанные с патобиотой. Поэтому избыточно часто применяются антибиотики со сверхшироким спектром активности, как, например, препараты группы карбапенемов [25], что способствует элиминации индигенных анаэробов. Чем чаще развивается сепсис, тем выше рост риска летальности среди пациентов в критическом состоянии.

Обобщая представленный материал, необходимо отметить, что сейчас в научном мире

интерес к изучению метаболома человека достаточно высок [87–89].

Так, уже более 20 лет назад был запущен Human Metabolome Project [90], который привел к созданию открытой онлайн-базы данных, содержащей информацию о малых молекулах-метаболитах, обнаруженных в организме человека. База регулярно пополняется. Более 1000 замороженных эталонных метаболитов из ее коллекции доступны для научных исследований, что может дать новые возможности для персонализированного подхода к лечению сепсиса [91]. В свете вышеизложенных Положений нашей статьи, можно утверждать, что в этой базе данных немало метаболитов — общих продуктов метаболических путей человека и его микробиоты.

Благодаря деятельности другого Проекта — Human Microbiome Project [92], собраны образцы микробиоты ротовой полости, носа, кожи, желудочно-кишечного тракта и урогенитального тракта здоровых людей. База данных содержит каталоги секвенированных геномов бактерий и архей, а также данные о микробных сообществах, полученные с помощью методов метагеномики и секвенирования гена 16S рРНК и др.

Глобальная научная инициатива исследователей из разных стран проявилась в создании Международного консорциума по микробиому человека — International Human Microbiome Consortium [93] с целью внедрения научных достижений в медицину и здравоохранение. Однако сепсис до сих пор не стал центральным объектом изучения в рамках существующих международных проектов.

Заключение

Авторы акцентировали внимание на роли микробного метаболизма в развитии сепсиса, подчеркивая необходимость радикального пересмотра существующих представлений о природе этого жизнеугрожающего состояния. В представленной концепции сепсиса принципиально новым является смещение фокуса с элиминации конкретного микроорганизма-возбудителя на поиск путей достижения метаболомного равновесия макроорганизма и его патобиоты.

Для обоснования концепции авторы обобщили результаты ряда опубликованных экспериментальных и клинических исследований, подтверждающих важную роль отдельных микробных метаболитов в развитии сепсиса. Сегодня возможности поиска новых патогенетически-значимых метаболитов могут быть расширены благодаря современным методам секвенирования, метаболомики, транскриптомики, липидомики, иммунопротеомики и др.

В перспективе объективный мониторинг метаболизма патобиоты и новые антимикроб-

ные стратегии лечения на основе метаболомной концепции сепсиса позволят существенно сни-

зить риск летального исхода для пациентов, находящихся в критических состояниях.

Литература

1. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801–10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338.
2. Ford J.S., Morrison J.C., Kyaw M., Hewlett M., Tahir P., Jain S., Nemati S., et al. The effect of severe sepsis and septic shock management bundle (SEP-1) compliance and implementation on mortality among patients with sepsis: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2025; 178 (4): 543–57. DOI: 10.7326/ANNALS-24-02426. PMID: 39961104.
3. Engoren M., Maile M.D., Seelhammer T., Freundlich R.E., Schwann T.A. Postdischarge survival after sepsis: a cohort study. *Anesth Analg*. 2023; 137 (6): 1216–1225. DOI: 10.1213/ANE.000000000000674. PMID: 37851899.
4. Gerard R., Dewitte A., Gross F., Pradeu T., Lemoine M., Goret J., Mamani-Matsuda M., et al. Is «pre-sepsis» the new sepsis? A narrative review. *PLoS Pathog*. 2025; 21 (7): e1013372. DOI: 10.1371/journal.ppat.1013372. PMID: 40743135.
5. Zhang K., Zhang S., Cui W., Hong Y., Zhang G., Zhang Z. Development and validation of a sepsis mortality risk score for Sepsis-3 patients in intensive care unit. *Front Med*. 2021; 7: 609769. DOI: 10.3389/fmed.2020.60976.9.
6. Gross B.J., Donahue A., Ford J.S., Lu X., Boussina A., Malhotra A., Zheng K., et al. Mortality and antibiotic timing in deep learning-derived surviving sepsis campaign risk groups: a multicenter study. *Crit Care*. 2025; 29 (1): 302. DOI: 10.1186/s13054-025-05493-6. PMID: 40660326.
7. Giglio A., Aranda M., Macias E., Borges M. Comment on: is «pre-sepsis» the new sepsis? A narrative review. *PLoS Pathog*. 2026; 22 (3): e1013887. DOI: 10.1371/journal.ppat.1013887. PMID: 41790606.
8. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol*. 2016; 14 (8): e1002533. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002533. PMID: 27541692.
9. Rudd K.E., Johnson S.C., Agesa K.M., Shackelford K.A., Tsoi D., Kievian D.R., Colombara D.V., et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020; 395 (10219): 200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736 (19)32989-7. PMID: 31954465.
10. Milo R., Phillips R. What is the power consumption of a cell? In: *Cell biology by the numbers*. Garland Science; 2015: 165–171. <https://book.bionumbers.org/what-is-the-power-consumption-of-a-cell/>
11. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Черешнев В.А. «СЕПСИС-3»: новая редакция — старые проблемы. Анализ с позиции общей патологии. *Инфекция и иммунитет*. 2021; 11 (4): 649–662. Gusev E.Yu., Zotova N.V., Chereshev V.A. «SEPSIS-3»: a new edition — old problems. Analysis from the perspective of general pathology. *Russian Journal of Infection and Immunity= Infektsiya i Immunitet*. 2021; 11 (4): 649–662. (in Russ.). DOI: 10.15789/2220-7619-SAN-1629.
12. Singer M., Angus D.C., Annane D., Bauer M., Kalil A.C., Klompas M., Machado E.R., et al. Sepsis. *Lancet*. 2026; 407 (10535): 1276–1288. DOI: 10.1016/S0140-6736 (25)02422-5. PMID: 41765030.
13. Marshall J.C., Christou N.V., Meakins J.L. The gastrointestinal tract. The «undrained abscess» of multiple organ failure. *Ann Surg*. 1993; 218 (2): 111–119. DOI: 10.1097/0000658-199308000-00001.
14. Klingensmith N.J., Coopersmith C.M. The gut as the motor of multiple organ dysfunction in Critical Illness. *Crit Care Clin*. 2016; 32 (2): 203–12. DOI: 10.1016/j.ccc.2015.11.004.
15. Macpherson A. Intestinal permeability: an overview. *Gastroenterology*. 1995; 108 (5): 1566–8. DOI: 10.1016/0016-5085 (95)90708-4.
16. Белобородова Н.В. Сепсис. Метаболомный подход. М.: Медицинское информационное агентство; 2018: 272. Beloborodova N.V. Sepsis. Metabolomic approach. Moscow: Medical Information Agency; 2018: 272. (in Russ.). ISBN 978-5-9986-0350-1.
17. Minasyan H. Sepsis: mechanisms of bacterial injury to the patient. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2019; 27: 19. DOI: 10.1186/s13049-019-0596-4. PMID: 30764843.
18. Beloborodova N. Destruction of the anaerobic gut microbiota in hospitalized patients increases the risk of sepsis. Chapter 1; 3–24 In: *Gut microbiota — a key player in overall human pathologies*. Ed. by N. Beloborodova. IntechOpen; 2025: 228. ISBN 978-83635-261-7.
19. Кокорев Д.А., Стражина Е.А., Лямин А.В. Ключевые факторы патогенности *Enterobacter* spp. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2026; 103 (1): 137–152. Kokorov D.A., Strazhina E.A., Lyamin A.V. Key factors of pathogenicity of *Enterobacter* spp. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2026; 103 (1): 137–152. (in Russ.). DOI: 10.36233/0372-9311-787.
20. Beloborodova N.V. Serum aromatic microbial metabolites as biological markers in intensive care. Chapter 13: 245–268. DOI: 10.1007/978-3-030-87302-8_64-1. In Book: Rajendram et al., (eds). *Biomarkers in trauma, injury and critical care. Biomarkers in disease: methods, discoveries and applications*. Springer, Cham; 2022. DOI: 10.1007/978-3-030-87302-8_64-1.
21. Zaborina O., Zaborin A., Keskey R., Alverdy J. Enhancing survival following high risk surgery by modulating actionable items within the pathobiome. Chapter 2: 25–65 In: *gut microbiota — a key player in overall human pathologies*. Ed. by N. Beloborodova. IntechOpen; 2025: 228. ISBN 978-83635-261-7.
22. Beloborodova N., Fadeev R., Fedotcheva N. Influence of microbiota-related metabolites associated with inflammation and sepsis on the peroxidase activity of cyclooxygenase in healthy human monocytes and acute monocytic leukemia cells. *Int J Mol Sci*. 2023; 24: 16244. DOI: 10.3390/ijms242216244. PMID: 38003440.
23. Venkatesh M., Mukherjee S., Wang H., Li H., Sun K., Benechet A.P., Qiu Z., et al. Symbiotic bacterial metabolites regulate gastrointestinal barrier function via the xenobiotic sensor PXR and Toll-like receptor 4. *Immunity*. 2014; 41: 296–310. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.014. PMID: 25065623.
24. Li J., Zhang L., Wu T., Li Y., Zhou X., Ruan Z. Indole-3-propionic acid improved the intestinal barrier by enhancing epithelial barrier and mucus barrier. *J Agric Food Chem*. 2021; 69 (5): 1487–1495. DOI: 10.1021/acs.jafc.0c05205.
25. Kullberg R.E.J., Haak B.W., Chanderraj R., Prescott H.C., Dickson R.P., Wiersinga W.J. Empirical antibiotic therapy for sepsis: save the anaerobic microbiota. *Lancet Respir Med*. 2025; 13 (1): 92–100. DOI: 10.1016/S2213-2600 (24)00257-1.
26. Klein A.H., Shulla A., Reimann S.A., Keating D.H., Wolfe A.J. The intracellular concentration of acetyl phosphate in *Escherichia coli* is sufficient for direct phosphorylation of two-component response regulators. *J Bacteriol*. 2007; 189: 5574–5581. DOI: 10.1128/JB.00564-07. PMID: 17545286.
27. Schastnaya E., Doubleda P.F., Maurer L., Sauer U. Non-enzymatic acetylation inhibits glycolytic enzymes in *Escherichia coli*. *Cell Rep*. 2023; 42 (1): 111950. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111950. PMID: 36640332.
28. Luu J., Carabetta V.J. Contribution of N -lysine acetylation towards regulation of bacterial pathogenesis. *mSystems*. 2021; 6 (4): e00422-21. DOI: 10.1128/mSystems.00422-21. PMID: 34427523.
29. Игамбердиев А.У. Уникальная генетическая система митохондрий. *Соросовский образовательный журнал*. 2000; 6 (1): 32–36. Igamberdiev A.U. The Unique genetic system of mitochondria. *Soros Educational Journal= Sorosovskiy Obrazovatelny Zhurnal*. 2000; 6 (1): 32–36. (in Russ.). https://pereplet.ru/nauka/Soros/pdf/0001_032.pdf
30. Bernardi P., Gerle C., Halestrap A.P., Jonas E.A., Karch J., Mnat-sakanyan N., Pavlov E., et al. Identity, structure, and function of the mitochondrial permeability transition pore: controversies, consensus, recent advances, and future directions. *Cell Death Differ*. 2023; 30 (8): 1869–1885. DOI: 10.1038/s41418-023-01187-0.
31. Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия: Справочник. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина; 1982: 495. Navashin S.M., Fomina I.P. Rational antibiotic therapy: a reference guide. 4th ed., revised and supplemented. M: Medicine; 1982: 495. (in Russ.).
32. Курындина А.А., Изможерова Н.В., Тагильцева Н.В., Гаврилова Е.И. Клиническая фармакология: уч. пособие. под ред. Н.В. Изможеровой; ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Екатеринбург: Издат-во УГМУ; 2018: 92. Kuryndina A.A., Izmozherova N.V., Tagiltseva N.V., Gavrilova E.I. Clinical pharmacology: textbook edited by N.V. Izmozherova; FSBEI HE UGMU of the Ministry of Health of Russia. Yekaterinburg: UGMU Publishing House; 2018: 92. (in Russ.). ISBN 978-5-89895-858-9.
33. Getsina M., Chernevskaya E., Sorokina E., Chernenkaya T., Beloborodova N. Phenyllactic acid as a marker of antibiotic-induced

- metabolic activity of nosocomial strains of *Klebsiella pneumoniae* in vitro experiment. *Microorganisms*. 2025; 13: 2599. DOI: 10.3390/microorganisms13112599.
34. Moraes A.N.S., Tataru J.M., da Rosa R.L., Siqueira F.M., Domingues G., Berger M., Guimarães J.A., et al. Metabolic reprogramming of *Klebsiella pneumoniae* exposed to serum and its potential implications in host immune system evasion and resistance. *J Proteome Res*. 2024; 23 (11): 4896–4906. DOI: 10.1021/acs.jproteome.4c00286. PMID: 39360742.
35. Luo M., Zhao F., Cheng H., Su M., Wang Y. Macrophage polarization: an important role in inflammatory diseases. *Front Immunol*. 2024; 15: 1352946. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1352946.
36. Шатова О.П., Шестопалов А.В. Метаболизм триптофана: новый взгляд на роль триптофановых производных в организме человека. *Успехи современной биологии*. 2023; 143 (1): 3–15. Shatova O.P., Shestopalov A.V. Tryptophan metabolism: a new perspective on the role of tryptophan derivatives in the human body. *Advances in Modern Biology=Uspekhi Sovremennoy Biologii*. 2023; 143 (1): 3–15. (in Russ.). DOI: 10.31857/S0042132423010076.
37. Gao K., Mu C.-L., Farzi A., Zhu W.-Y. Tryptophan metabolism: a link between the gut microbiota and brain. *Adv Nutr*. 2020; 11 (3): 709–723. DOI: 10.1093/advances/nmz127. PMID: 31825083.
38. Reigstad C.S., Salmonsén C.E., Rainey J.F., Szurzewski J.H., Linden D.R., Sonnenburg J.L., Farrugia G., et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *FASEB J*. 2014; 29 (4): 1395–1403. DOI: 10.1096/fj.14-259598. PMID: 25550456.
39. Abubaker S., Miri S., Hammami R. Serotonin and the gut microbiome: pathways, functions, and health implications. *The Microbe*. 2026; 10: 100668. DOI: 10.1016/j.microb.2026.100668.
40. Gonçalves S., Nunes-Costa D., Cardoso S.M., Empadinhas N., Marugg J.D. Enzyme promiscuity in serotonin biosynthesis, from bacteria to plants and humans. *Front Microbiol*. 2022; 13: 873555. DOI: 10.3389/fmicb.2022.873555. PMID: 35495641.
41. Abdulla A-B Badawy. Kynurenine pathway of tryptophan metabolism: regulatory and functional aspects. *Int J Tryptophan Res*. 2017; 10: 1178646917691938. DOI: 10.1177/1178646917691938. PMID: 28469468.
42. Munn D.H., Mellor A.L. Indoleamine 2,3 dioxygenase and metabolic control of immune responses. *Trends Immunol*. 2013; 34 (3): 137–43. DOI: 10.1016/j.it.2012.10.001. PMID: 23103127.
43. Lee J. H., Lee J. Indole as an intercellular signal in microbial communities. *FEMS Microbiol Rev*. 2010; 34 (4): 426–444. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2009.00204.x. PMID: 20070374.
44. Wang M., Wang J., Guo A. L., Hart J., Li V. Indole-3-aldehyde reduces inflammatory responses and restores intestinal epithelial barrier function partially via aryl hydrocarbon receptor (AhR) in experimental colitis models. *J Inflamm Res*. 2023; 16: 5845–5864. DOI: 10.2147/JIR.S432747. PMID: 38084103.
45. O'Connor J.C., Lawson M.A., André C., Moreau M., Lestage J., Castanon N., Kelley K.W., et al. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. *Mol Psychiatry*. 2008; 14 (5): 511–522. DOI: 10.1038/sj.mp.4002148. PMID: 18195714.
46. Keskey R.C., Xiao J., Hyoju S., Lam A., Kim D., Sidebottom A.M., Zaborin A., et al. Enterobactin inhibits microbiota-dependent activation of AhR to promote bacterial sepsis in mice. *Nature Microbiol*. 2025; 10 (2): 388–404. DOI: 10.1038/s41564-024-01882-9. PMID: 39779878.
47. Van den Bossche J., O'Neill L.A., Menon D. Macrophage immunometabolism: where are we (going)? *Trends Immunol*. 2017; 38 (6): 395–406. DOI: 10.1016/j.it.2017.03.001. PMID: 28396078.
48. Будихина А.С., Пауценков М.В. Роль гликолиза в иммунном ответе. *Иммунология*. 2021; 42 (1): 5–20. Budikhina A.S., Pashchenkov M.V. The role of glycolysis in immune response. *Immunology=Immunologiya*. 2021; 42 (1): 5–20. (in Russ.). DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-1-5-20.
49. Alexeev E.E., Lanis J.M., Kao D.J., Campbell E.L., Kelly C.J., Battista K.D., Gerich M.E., et al. Microbiota-derived indole metabolites promote human and murine intestinal homeostasis through regulation of interleukin-10 receptor. *Amer J Pathol*. 2018; 188 (5): 1183–1194. DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.01.011. PMID: 29454749.
50. Konopelski P., Mogilnicka I. Biological effects of indole-3-propionic acid, a gut microbiota-derived metabolite, and its precursor tryptophan in mammals' health and disease. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (3): 1222. DOI: 10.3390/ijms23031222. PMID: 35163143.
51. Ye X., Li H., Anjum K., Zhong X., Miao S., Zheng G., Liu W., et al. Dual role of indoles derived from intestinal microbiota on human health. *Front Immunol*. 2022; 13: 903526. DOI: 10.3389/fimmu.2022.903526. PMID: 35784338.
52. Blaak E., Canfora E.E., Theis S., Frost G., Groen A.K., Mithieux G., Nauta A., et al. Short chain fatty acids in human gut and metabolic health. *Beneficial Microbes*. 2020; 11 (5): 411–455. Open access. DOI: 10.3920/BM2020.0057.
53. Li J., Zhang L., Wu T., Li Y., Zhou X., Ruan Z. Indole-3-propionic acid improved the intestinal barrier by enhancing epithelial barrier and mucus barrier. *J Agric Food Chem*. 2021; 69 (5): 1487–1495. DOI: 10.1021/acs.jafc.0c05205. PMID: 33356219.
54. Wu G., Liu J., Shi H., Pan B., Li M., Wang X., Li Y., et al. The associations between dysregulation of human blood metabolites and lung cancer risk: evidence from genetic data. *BMC Cancer*. 2024; 24 (1): 854. DOI: 10.1186/s12885-024-12416-1. PMID: 39026146.
55. Mishra D., Mohapatra L., Bandyopadhyay D., Parida S.K., Palei N.N. From molecular mechanisms of the pathogenesis of sepsis to the novel healing biomolecules: recent progressions in dealing with sepsis *J Biochem Mol Toxicol*. 2025; 39 (10): e70522. DOI: 10.1002/jbt.70522. PMID: 40999992.
56. Levy R.J. Mitochondrial dysfunction, bioenergetic impairment, and metabolic down-regulation in sepsis. *Shock*. 2007; 28 (1): 24–8. DOI: 10.1097/01.shk.0000235089.30550.2d. PMID: 17483747.
57. Levy R.J., Deutschman C.S. Cytochrome c oxidase dysfunction in sepsis. *Crit Care Med*. 2007; 35 (9 Suppl): S468–75. DOI: 10.1097/01.CCM.0000278604.93569.27. PMID: 17713395.
58. Vary T.C., Hazen S. Sepsis alters pyruvate dehydrogenase kinase activity in skeletal muscle. *Mol Cell Biochem*. 1999; 198 (1–2): 113–8. DOI: 10.1023/a: 1006993910781. PMID: 10497885.
59. Larche J., Lancel S., Hassoun S.M., Favory R., Decoster B., Marchetti P., Chopin C., et al. Inhibition of mitochondrial permeability transition prevents sepsis-induced myocardial dysfunction and mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48 (2): 377–85. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.02.069. PMID: 16843190.
60. Beloborodova N., Pautova A., Sergeev A., Fedotcheva N. Serum levels of mitochondrial and microbial metabolites reflect mitochondrial dysfunction in different stages of sepsis. *Metabolites*. 2019; 9 (10): 196. DOI: 10.3390/metabo9100196. PMID: 31547099.
61. McGettrick A.F., Bourner L.A., Dorsey F.C., O'Neill L.A.J. Metabolic messengers: itaconate. *Nat Metab*. 2024; 6 (9): 1661–1667. DOI: 10.1038/s42255-024-01092-x. PMID: 39060560.
62. Zastona Z., O'Neill L.A.J. Cytokine-like roles for metabolites in immunity. *Mol Cell*. 2020; 78 (5): 814–823. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.04.002. PMID: 32333837.
63. Peace C.G., O'Neill L.A. The role of itaconate in host defense and inflammation. *J Clin Invest*. 2022; 132 (2): e148548. DOI: 10.1172/JCI148548. PMID: 35040439.
64. Wangueu L.T., Correia, E., Tamion F., Besnier E. Unlocking the metabolic and anti-inflammatory therapeutic potential of lactate in critically ill patients. *Crit Care*. 2025; 29 (1): 450. DOI: 10.1186/s13054-025-05665-4. PMID: 41137071.
65. Ren J., Sang Y., Lu J., Yao Y.-F. Protein acetylation and its role in bacterial virulence. *Trends Microbiol*. 2017; 25: 768–779. DOI: 10.1016/j.tim.2017.04.001. PMID: 28462789.
66. Anil A., Apte S., Joseph J., Parthasarathy A., Madhavan S., Banerjee A. Pyruvate oxidase as a key determinant of pneumococcal viability during transcytosis across brain endothelium. *J Bacteriol*. 2021; 203: e0043921. DOI: 10.1128/JB.00439-21. PMID: 34606370.
67. Wolfe A.J. Physiologically relevant small phosphodonors link metabolism to signal transduction. *Curr Opin Microbiol*. 2010; 13 (2): 204–209. DOI: 10.1016/j.mib.2010.01.002. PMID: 20117041.
68. Scasny A., Alibayov B., Hoang N., Jop Vidal A.G., Takeshita K., Bengten E., Baez A., et al. Pneumococcal H2O2 reshapes mitochondrial function and reprograms host cell metabolism. *mBio*. 2025; 16: e0201925. DOI: 10.1128/mbio.02019-25. PMID: 41171083.
69. Niu D., Bai H., Zong Y. The association between ionized calcium level and 28-day mortality in patients with sepsis: a cohort study. *Sci Rep*. 2025; 15: 22761. DOI: 10.1038/s41598-025-05090-1. PMID: 40595809.
70. Yu B., Li X., Yang L., Han C., Tan J., Yu X., Li M., et al. The calcium-sensitive receptor in the pathogenesis of sepsis. *Can J Physiol Pharmacol*. 2025; 103: 286–297. DOI: 10.1139/cjpp-2025-0004. PMID: 40305872.
71. Fedotcheva N., Olenin A., Beloborodova N. Influence of microbial metabolites on the nonspecific permeability of mitochondrial membranes under conditions of acidosis and loading with calcium and iron ions. *Biomedicines*. 2021; 9 (5): 558. DOI: 10.3390/biomedicines9050558. PMID: 34067718.
72. Bykowski E.A., Petersson J.N., Dukelow S., Ho C., Debert C.T., Montana T., Metz G.A.S. Identification of serum metabolites as

- prognostic biomarkers following spinal cord injury: a pilot study. *Metabolites*. 2023; 13 (5): 605. DOI: 10.3390/metabo13050605. PMID: 37233646.
73. Wu H., Gong J., Liu Y. Indoleamine 2, 3-dioxygenase regulation of immune response (Review). *Mol Med Rep*. 2018; 17 (4): 4867–4873. DOI: 10.3892/mmr.2018.8537. PMID: 29393500.
 74. Wang M., Ma G., Li Y., Li J., Xie J., He J., He C., et al. Potential modulatory roles of gut microbiota and metabolites in the associations of macronutrient-to-physical activity ratios with dyslipidemia. *J Am Heart Assoc*. 2025; 14 (10): e040042. DOI: 10.1161/JAHA.124.040042. PMID: 40371613.
 75. Xu W.J., Wen H., Kim H.S., Ko Y.J., Dong S.M., Park I.S., Yook J.I., et al. Observation of acetyl phosphate formation in mammalian mitochondria using real-time in-organelle NMR metabolomics. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018; 115 (16): 4152–4157. DOI: 10.1073/pnas.1720908115. PMID: 29610354.
 76. Cartes-Saavedra B., Ghosh A., Hajnóczky G. The roles of mitochondria in global and local intracellular calcium signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2025; 26: 456–475. DOI: 10.1038/s41580-024-00820-1. PMID: 39870977.
 77. Lacerda-Abreu M.A., Meyer-Fernandes J.R. Extracellular inorganic phosphate-induced release of reactive oxygen species: roles in physiological processes and disease development. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (15): 7768. DOI: 10.3390/ijms22157768. PMID: 34360534.
 78. Kritmetapak K., Kumar R. Phosphate as a signaling molecule. *Calcif Tissue Int*. 2021; 108 (1): 16–31. DOI: 10.1007/s00223-019-00636-8. PMID: 31768576.
 79. Wei S., Li Y., Zhang C., Guo X., Liang X., Huang Y., Zhang F., et al. Prognostic value of serum phosphate levels in sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Peer J*. 2023; 11: e16241. DOI: 10.7717/peerj.16241. PMID: 37849826.
 80. Wang H., Zhang L., Liao W., Huang J., Xu J., Yang J., Chen C. et al. Hyperphosphatemia rather than hypophosphatemia indicates a poor prognosis in patients with sepsis. *Clin. Biochem*. 2021; 91: 9–15. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2021.01.016. PMID: 33600802.
 81. Al Harbi, S.A., Al-Dorzi, H.M., Al Meshar A.M., Tamim H., Abdukhaliq S.A.I., Sadat M., Arabi Y. Association between phosphate disturbances and mortality among critically ill patients with sepsis or septic shock. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2021; 22 (1): 30. DOI: 10.1186/s40360-021-00487-w. PMID: 34049590.
 82. 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 (1): 89. DOI: 10.1186/1423-0127-19-89. PMID: 23061754.
 83. Fedotcheva N., Beloborodova N. Influence of microbial metabolites and itaconic acid involved in bacterial inflammation on the activity of mitochondrial enzymes and the protective role of alkalization. *Int J Mo. Sci*. 2022; 23 (16): 9069. DOI: 10.3390/ijms23169069. PMID: 36012366.
 84. Melchers M., Kouw I.W.K., Arabi Y.M., Casaer M.P., Cotoia A., Gunst J., Malbrain M.L.N.G., et al. Prospective multicenter study to describe the prevalence, outcomes, and management of phosphate disorders in intensive care patients: study protocol for part B of the international GUTPHOS study. *Clin Nutr ESPEN*. 2024; 63: 681–687. DOI: 10.1016/j.clnesp.2024.07.024. PMID: 39069259.
 85. Lai B., Gu M., Sun J., Zhang J. Targeting mitochondria: unveiling novel therapeutic frontiers in sepsis. *Int Immunopharmacol*. 2025; 161: 115078. DOI: 10.1016/j.intimp.2025.115078. PMID: 40505227.
 86. Cicchinelli S., Pignataro G., Gemma S., Piccioni A., Picozzi D., Ojetti V., Franceschi F., et al. PAMPs and DAMPs in sepsis: a review of their molecular features and potential clinical implications. *Int J Mol Sci*. 2024; 25 (2): 962. DOI: 10.3390/ijms25020962. PMID: 38256033.
 87. Tourelle K.M., Boutin S., Weigand M.A., Schmitt F.C.F. Sepsis and the human microbiome. Just another kind of organ failure? A review. *J Clin Med*. 2021; 10: 4831. DOI: 10.3390/jcm10214831. PMID: 34768350.
 88. Kang H., Thomas R.M. Bacteria and sepsis: microbiome to the rescue? *J Clin Med*. 2021; 10 (16): 3578. DOI: 10.3390/jcm10163578. PMID: 34441874.
 89. Marascio N., Scarlata G.G.M., Romeo F., Cicino C., Trecarichi E.M., Quirino A., Torti C., et al. The role of gut microbiota in the clinical outcome of septic patients: state of the art and future perspectives. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (11): 9307. DOI: 10.3390/ijms24119307. PMID: 37298258.
 90. Wishart D.S., Tzur D., Knox C., Eisner R., Guo A.C., Young N., Cheng D., et al. HMDB: the Human Metabolome Database. *Nucleic Acids Res*. 2007; 35 (D1): D521–D526. DOI: 10.1093/nar/gkl923. PMID: 17202168.
 91. Piccioni A., Spagnuolo F., Candelli M., Voza A., Covino M., Gasbarrini A., Franceschi F. The gut microbiome in sepsis: from dysbiosis to personalized therapy. *J Clin Med*. 2024; 13 (20): 6082. DOI: 10.3390/jcm13206082. PMID: 39458032.
 92. The human microbiome project: diversity of human microbes greater than previously predicted. *ScienceDaily*. 2010. Retrieved 8 March 2012. <https://www.sciencedaily.com/releases/2010/05/100520141214.htm>.
 93. International Human Microbiome Consortium (IHMC). 2025-2026. <https://www.nature.com/nature-index/institution-outputs/canada/international-human-microbiome-consortium-ihmc/53797cc7140ba04644000000>.

Поступила 07.04.2026
Принята 01.09.2026