

Посвящается
*профессору **Игорю Витальевичу БУРКОВУ** —*
моему Учителю и идейному вдохновителю

Н.В. БЕЛОБОРОВА

СЕПСИС

Метаболомный подход



МЕДИЦИНСКОЕ ИНФОРМАЦИОННОЕ АГЕНТСТВО

Москва
2018

УДК 616.94
ББК 54.11
Б43

Рецензенты:

Замятин М.Н. — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ИУВ, заместитель генерального директора Национального медико-хирургического центра имени Н.И. Пирогова МЗ РФ;

Ревельский И.А. — доктор химических наук, профессор кафедры аналитической химии химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, почетный член Всероссийского масс-спектрометрического общества.

Белобородова, Н.В.

Б43 Сепсис. Метаболомный подход / Н.В. Белобородова. — Москва : ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2018. — 272 с.

ISBN 978-5-9986-0350-1

По данным мировой статистики, сепсис занимает ведущее место в структуре летальности реанимационных больных. В XXI в. это жизнеугрожающее состояние по-прежнему называют загадочным. Современные клиники располагают огромным арсеналом антимикробных препаратов, но сепсис продолжает уносить жизни пациентов. Интенсивное изучение воспалительного каскада, исследования в области геномики, протеомики, транскриптомики пока не увенчались созданием прорывных технологий в лечении сепсиса.

Это первая монография, которая постулирует целесообразность метаболомного подхода к проблеме. Авторы фокусируют внимание на роли низкомолекулярных метаболитов микробного происхождения в развитии сепсиса, органических дисфункций и септического шока. На основании результатов многолетних клинических и экспериментальных исследований установлено, что ароматические микробные метаболиты определенной химической структуры патогенетически связаны с сепсисом, проявляя сигнальные функции и участвуя в механизмах танатогенеза.

Цель монографии не только представить научные доказательства, но и максимально адаптировать новые теоретические знания к клинической практике. На основе ключевых ароматических метаболитов разработаны интегральные показатели, новые критерии оценки прогноза, тяжести состояния, адекватности антибиотикотерапии, предложены перспективные направления в лечении сепсиса.

Для анестезиологов-реаниматологов, хирургов, научных сотрудников, специалистов в области экстракорпоральной и заместительной терапии, лабораторной диагностики, клинической микробиологии и фармакологии, а также для патофизиологов, биохимиков, аспирантов, ординаторов и студентов медицинских вузов.

Работа выполнена в Федеральном научно-клиническом центре реаниматологии и реабилитологии, НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского, при поддержке гранта Российского научного фонда № 15-15-00110.

УДК 616.94
ББК 54.11

ISBN 978-5-9986-0350-1

© Белобородова Н.В., 2018
© Оформление. ООО «Издательство
«Медицинское информационное
агентство», 2018

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Beloborodova, N.V.

Sepsis. Metabolomic approach / N.V. Beloborodova. — Moscow : Medical Informational Agency. — 272 p.

ISBN 978-5-9986-0350-1

According to the world statistics, sepsis takes a leading place in the structure of mortality of critically ill patients. In the XXI century this life-threatening state is still called mysterious. Modern clinics have a huge arsenal of antimicrobial drugs, but sepsis continues to take patients' lives. Intensive study of the inflammatory cascade, studies in genomics, proteomics, transcriptomics also have not yet resulted in the creation of breakthrough technologies in the treatment of sepsis.

This is the first book that postulates the expediency of a metabolic approach to the problem. The authors focus on the role of low-molecular metabolites of microbial origin in the development of sepsis, organ dysfunction and septic shock. Based on the results of years of clinical and experimental researches, it was shown that aromatic microbial metabolites of a certain chemical structure are pathogenetically associated with sepsis, have signaling functions, and participate in the mechanisms of thanatogenesis.

The purpose of the monograph is not only to present scientific evidence, but also to adapt the new theoretical knowledge to clinical practice as much as possible. Based on the key aromatic metabolites, integrated indicators, new criteria for estimating the prognosis, the severity of the condition, the adequacy of antibiotic therapy, and promising directions in the treatment of sepsis have been developed.

For the intensivists, surgeons, researchers, specialists in extracorporeal and substitution therapy, laboratory diagnostics, clinical microbiology and pharmacology, as well as pathophysiologists, biochemists, graduate students, clinical residents and students of medical schools.

The work was carried out in Federal Scientific Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitology, Negovsky Research Institute of General Reanimatology, supported by Russian Science Foundation, grant number 15-15-00110.

UDC 616.94

ISBN 978-5-9986-0350-1

© Beloborodova N.V., 2018

© Medical Informational Agency, 2018

All rights reserved. No part of this book can be reproduced in any form without the written permission of the copyright holders.

ОБ АВТОРАХ

БЕЛОБОРОДОВА Наталья Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией метаболизма при критических состояниях НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского (НИИ ОР) Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР), Москва

Область научных интересов: инфекция, сепсис, биомаркеры, микроэкология человека, сигнальные молекулы бактерий, метаболомная диагностика, антибиотикотерапия

E-mail: nvbeloborodova@yandex.ru

ОЛЕНИН Андрей Юрьевич — кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник МГУ им. М.В. Ломоносова, химический факультет и НИИ ОР ФНКЦ РР

Область научных интересов: разработка методик пробоподготовки биологического материала, детекция диагностически значимых молекул с применением масс-спектрометрии

ФЕДОТЧЕВА Надежда Ивановна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН (Пушино) и НИИ ОР ФНКЦ РР

Область научных интересов: дисфункция митохондрий, цикл трикарбоновых кислот, де-гидрогеназы, окислительный стресс

БЕДОВА Александра Юрьевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник НИИ ОР ФНКЦ РР

Область научных интересов: патофизиология инфекционных осложнений, метаболомика, газовая хроматография

ЧЕРНЕВСКАЯ Екатерина Александровна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник НИИ ОР ФНКЦ РР

Область научных интересов: новые технологии лабораторной диагностики, биомаркеры, микробиом

ЧЕРНЕНЬКАЯ Татьяна Витальевна — кандидат медицинских наук, зав. научной лабораторией клинической микробиологии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского

Область научных интересов: госпитальные микроорганизмы, резистентность к антибиотикам, современная микробиологическая диагностика, антимикробная терапия

ОСИПОВ Артем Алексеевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ ОР ФНКЦ РР, врач-реаниматолог

Область научных интересов: методы оценки тяжести состояния и эффективности лечения пациентов в критических состояниях

ПАУТОВА Алиса Константиновна — старший научный сотрудник НИИ ОР ФНКЦ РР, специалист в области хромато-масс-спектрометрии

Область научных интересов: ГХ-МС-анализ биологических объектов

САРШОР Юлия Николаевна — научный сотрудник НИИ ОР ФНКЦ РР, врач-реаниматолог

Область научных интересов: механизмы сепсиса и септического шока, методы детоксикации в интенсивной терапии

ABOUT THE AUTHORS

BELOBORODOVA Natalia V. — Doctor of Medical Sciences, Professor, the Head of the Laboratory of Metabolism in Critical States of Federal Scientific Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitology, Negovsky Research Institute of General Reanimatology, The Federal Agency for Scientific Organizations, Moscow

Research interests: infection, sepsis, biomarkers, human microecology, signaling molecules of bacteria, metabolic diagnostics, antibiotic therapy

E-mail: nvbeloborodova@yandex.ru

OLENIN ANDREY Yu. — PhD in Chemistry, Leading Researcher of Lomonosov Moscow State University, The Chemistry Department; Senior Researcher of the Laboratory of Metabolism in Critical States of Federal Scientific Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitology, Negovsky Research Institute of General Reanimatology, The Federal Agency for Scientific Organizations, Moscow

Research interests: development of methods for sample preparation of biological material, detection of diagnostic-significant molecules using mass spectrometry

FEDOTCHEVA NADEZHDA I. — PhD in Biology, Leading Researcher of the Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Science, Pushchino and the Laboratory of Metabolism in Critical States of Federal Scientific Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitology, Negovsky Research Institute of General Reanimatology, The Federal Agency for Scientific Organizations, Moscow

Research interests: dysfunction of mitochondria, a cycle of tricarboxylic acids, dehydrogenases, oxidative stress

BEDOVA ALEXANDRA Yu. — PhD in Biology, Senior Researcher of the Laboratory of Metabolism in Critical States of Federal Scientific Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitology, Negovsky Research Institute of General Reanimatology, The Federal Agency for Scientific Organizations, Moscow

Research interests: pathophysiology of infectious complications, metabolomics, gas chromatography

CHERNEVSKAYA EKATERINA A. — PhD in Biology, Leading Researcher of the Laboratory of Metabolism in Critical States of Federal Scientific Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitology, Negovsky Research Institute of General Reanimatology, The Federal Agency for Scientific Organizations, Moscow

Research interests: new technologies of laboratory diagnostics, biomarkers, microbiome

CHERNEN'KAYA TATYANA V. — PhD in Medicine, the Head of the Scientific Laboratory of Clinical Microbiology of Sklifosovsky Research Institute of Medical Emergency, Moscow

Research interests: hospital microorganisms, resistance to antibiotics, modern microbiological diagnosis, antimicrobial therapy

OSIPOV ARTEM A. — PhD in Medicine, Senior Researcher of the Laboratory of Metabolism in Critical States of Federal Scientific Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitology, Negovsky Research Institute of General Reanimatology, The Federal Agency for Scientific Organizations, Moscow; anesthesiologist

Research interests: methods for assessing the severity of the condition and the effectiveness of treatment of patients in critical conditions

PAUTOVA ALISA K. — Senior Researcher of the Laboratory of Metabolism in Critical States of Federal Scientific Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitology, Negovsky Research Institute of General Reanimatology, The Federal Agency for Scientific Organizations, Moscow; specialist in the chromatography-mass spectrometry

Research interests: GC-MS analysis of biological objects

SARSHOR YULIA N. — Researcher of the Laboratory of Metabolism in Critical States of Federal Scientific Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitology, Negovsky Research Institute of General Reanimatology, The Federal Agency for Scientific Organizations, Moscow; intensivist

Research interests: mechanisms of sepsis and septic shock, methods of detoxification in intensive care

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	14
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	16
ВВЕДЕНИЕ	20

ЧАСТЬ 1. КЛАССИЧЕСКИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ БАКТЕРИЙ ПРИ СЕПСИСЕ

Глава 1. Проблема сепсиса	25
1.1. Немного из истории	26
1.2. СЕПСИС-1, СЕПСИС-2, СЕПСИС-3... ..	27
1.3. Летальность при сепсисе	28
1.4. Микробная нагрузка	30
Список литературы	31
Глава 2. Современная этиологическая диагностика (Черенькая Т.В.)	32
2.1. Некультуральные методы диагностики	32
2.2. Методы молекулярной диагностики	32
Список литературы	36
Глава 3. Клинически значимые бактерии	38
3.1. Общие сведения о клинически значимых бактериях	38
3.2. Грамотрицательные бактерии	48
3.2.1. Энтеробактерии	48
3.2.2. Неферментирующие грамотрицательные бактерии	50
3.3. Грамположительные бактерии	52
3.3.1. Стафилококки	52
3.3.2. Стрептококки	53
3.3.3. Энтерококки	55
3.4. Анаэробные бактерии	56
Список литературы	63
Глава 4. Микробные биопленки	64
Список литературы	72
Глава 5. Поиск новых концепций сепсиса	73
Список литературы	79

ЧАСТЬ 2. МЕТАБОЛОМНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ СЕПСИСА

Глава 6. Метабомика, метаболическое профилирование и биомаркеры (Оленин А.Ю.)	83
6.1. Методология поиска биомаркеров сепсиса	84
6.2. Метабомика в норме и при критических состояниях	87
Список литературы	88
Глава 7. Поиск низкомолекулярных соединений — потенциальных биомаркеров сепсиса (Оленин А.Ю.)	89
7.1. Аминокислоты и их производные	89
7.2. Полиолы и их производные	90
7.3. Жирные кислоты и их производные	91
7.4. Гидроксикислоты и их производные	93
7.5. Амины, азотсодержащие гетероциклические соединения и их производные	93
7.6. Азотсодержащие основания нуклеиновых кислот, нуклеозиды и их производные	94
Список литературы	108
Глава 8. Разработка и адаптация методов для клиники	110
Список литературы	115

ЧАСТЬ 3. АРОМАТИЧЕСКИЕ МЕТАБОЛИТЫ КАК ОСНОВНОЙ ОБЪЕКТ ИЗУЧЕНИЯ ПРИ СЕПСИСЕ

Глава 9. Основные источники ароматических метаболитов	119
9.1. Растительные полифенолы	119

9.2. Ароматические аминокислоты	121
Список литературы	121
Глава 10. Эндогенный и микробный метаболизм ароматических аминокислот	123
10.1. Бактериальная биodeградация тирозина и фенилаланина	123
10.2. Нарушения эндогенного метаболизма	124
Список литературы	128
Глава 11. Биологические эффекты фенилкарбоновых кислот при различных заболеваниях и состояниях (Бедова А.Ю.)	130
11.1. Пищеварение и заболевания ЖКТ	130
11.2. Неврологические и психические расстройства	131
11.3. Злокачественные новообразования	132
11.4. Заболевания органов печени и почек	132
11.5. Экспериментальная терапия фенилкарбоновыми кислотами	133
11.6. Эффекты на клетках растений, животных и человека	136
11.7. Свойства фенилкарбоновых кислот в микробиоценозах	137
Список литературы	139
Глава 12. Способность бактерий к продукции и потреблению ароматических экзoметаболитов	142
12.1. Видоспецифические особенности	143
12.2. Сравнение индигенных анаэробов и бактерий — возбудителей сепсиса	149
Список литературы	152
Глава 13. Фенилкарбоновые кислоты в крови здоровых и больных	153
13.1. Шесть групп пациентов	156
13.2. Динамика метаболитов при гладком течении послеоперационного периода	162
13.3. Особенности при послеоперационных осложнениях	164
13.4. Различия в динамике метаболитов фенилаланина и тирозина	167
ЧАСТЬ 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ СЕПСИСА С УЧАСТИЕМ АММ	
Глава 14. Метаболическая конвергенция бактерий и митохондрий (Федотчева Н.И.)	171
14.1. Сходство митохондрий и бактерий	171
14.2. Дисфункция митохондрий в патогенезе сепсиса	173
14.3. Дисфункция митохондрий и метаболизм	175
14.4. Дисфункция митохондрий и окислительный стресс	175
14.5. Влияние микробных метаболитов фенольной природы на функции митохондрий	178
14.6. Влияние фенольных кислот на активность митохондриальных дегидрогеназ	182
Список литературы	186
Глава 15. Влияние АММ на фагоцитоз (Черневская Е.А.)	190
15.1. Нейтрофилы и фагоцитоз при сепсисе	191
15.2. Связь с тяжестью бактериальной инфекции	193
15.3. Нарушения фагоцитоза под влиянием микробных метаболитов <i>in vitro</i>	195
Список литературы	198
Глава 16. Изучение АММ в экспериментах <i>in vivo</i> (Черневская Е.А.)	200
16.1. Кинетика АММ	200
16.2. Антибиотики и АММ	201
16.3. Артериальное давление и АММ	202
16.4. Перитонит и АММ	203
ЧАСТЬ 5. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ МЕТАБОЛИТОВ	
Глава 17. Оценка тяжести состояния в ОРИТ по уровню ФКК (Осипов А.А., Саршор Ю.Н.)	207
17.1. Сопоставление с международными шкалами APACHE II и SOFA	208
17.2. Оценка тяжести состояния при тяжелой пневмонии	209
17.3. Особенности абдоминальной инфекции	211

Глава 18. Оценка эффективности лечения (Осипов А.А.)	215
18.1. Оценка по уровню ключевых ароматических метаболитов	216
18.2. Клинические наблюдения	216
18.3. Сравнение с лактатом	221
Список литературы	223
Глава 19. Связь АММ с развитием органных дисфункций	224
19.1. ROC-анализ связи ключевых ФКК с дисфункцией органов/систем	227
19.1.1. Связь дисфункции дыхательной системы с уровнем фенилкарбоновых кислот в крови	228
19.1.2. Связь дисфункции сердечно-сосудистой системы с уровнем фенилкарбоновых кислот в крови	228
19.1.3. Связь почечной дисфункции с уровнем фенилкарбоновых кислот в крови	229
19.1.4. Связь дисфункции печени с уровнем фенилкарбоновых кислот в крови	229
19.1.5. Связь коагулопатии с уровнем фенилкарбоновых кислот в крови	230
19.1.6. Связь дисфункции нервной системы с уровнем фенилкарбоновых кислот в крови	230
19.2. Расширенный анализ с применением методов хеометрики (Паутова А.К.)	231
Список литературы	236
Глава 20. АММ и септический шок	237
20.1. Гипотеза о роли АММ в патогенезе септического шока	237
20.2. Результаты клинического исследования (Саршор Ю.Н.)	237
Список литературы	240
Глава 21. Связь АММ с гормонами и биомаркерами (Саршор Ю.Н.)	242
21.1. Дизайн исследования и группы пациентов	242
21.2. Связь АММ с АКТГ, кортизолом, прокальцитонином, NT-proBNP	244
Список литературы	249
Глава 22. Перспективы в лечении сепсиса	251
22.1. Пять постулатов сепсиса	251
22.2. Метаболомный подход к антимикробной терапии	253
22.3. Метаболомный подход к экстракорпоральной детоксикации	253
22.4. Дисфункция «невидимого органа» и заместительная терапия	255
22.5. Фекальная трансплантация или деконтаминация?	256
Список литературы	258
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	260
Приложения	262
Приложение 1 (к части 3)	262
Методика ГХ-МС анализа образцов сыворотки крови	262
Приложение 2 (к части 4)	266
Этапы и условия проведения микробиологических исследований	266
Приложение 3 (к главе 15)	269
Исследования фагоцитоза <i>in vitro</i>	269
Приложение 4	270
Патенты авторского коллектива	270

CONTENTS

PREFACE

ABBREVIATIONS

INTRODUCTION

PART 1. CLASSICAL CONCEPTS OF THE ROLE OF BACTERIA IN SEPSIS

Chapter 1. Problem of sepsis

- 1.1. A bit of history
- 1.2. SEPSIS-1, SEPSIS-2, SEPSIS-3...
- 1.3. Mortality in sepsis
- 1.4. Microbial load

Chapter 2. Modern etiological diagnostics (*Chernen'kaya T.V.*)

- 2.1. Non-cultural methods of diagnosis
- 2.2. Methods of molecular diagnostics

Chapter 3. Clinically significant bacteria

- 3.1. General information about clinically significant bacteria
- 3.2. Gram-negative bacteria
 - 3.2.1. Enterobacteria
 - 3.2.2. Non-fermenting gram-negative bacteria
- 3.3. Gram-positive bacteria
 - 3.3.1. Staphylococci
 - 3.3.2. Streptococci
 - 3.3.3. Enterococci
- 3.4. Anaerobic bacteria

Chapter 4. Microbial biofilms

Chapter 5. Search for the new concepts of sepsis

PART 2. METABOLOMIC APPROACH TO THE DIAGNOSIS OF SEPSIS

Chapter 6. Metabolomics, metabolomic profiling and biomarkers (*Olenin A.Yu.*)

- 6.1 Methodology of the search for biomarkers of sepsis
- 6.2 Metabolomics in norm and under critical conditions

Chapter 7. Search for low molecular weight compounds — potential biomarkers of sepsis (*Olenin A.Yu.*)

- 7.1. Amino acids and their derivatives
- 7.2. Polyols and their derivatives
- 7.3. Fatty acids and their derivatives
- 7.4. Hydroxy acids and their derivatives
- 7.5. Amines, nitrogen heterocycles and their derivatives
- 7.6. Nitrogen-containing bases of nucleic acids, nucleosides and their derivatives

Chapter 8. Development and adaptation of methods for the clinic

PART 3. AROMATIC METABOLITES AS THE MAIN OBJECT OF STUDYING AT SEPSIS

Chapter 9. The main sources of aromatic metabolites

- 9.1. Vegetable polyphenols
- 9.2. Aromatic amino acids

Chapter 10. Endogenous and microbial metabolism of aromatic amino acids

- 10.1. Bacterial biodegradation of tyrosine and phenylalanine
- 10.2. Disorders of endogenous metabolism

Chapter 11. Biological effects of phenylcarboxylic acids in various diseases and conditions (*Bedova A.Yu.*)

- 11.1. Connection with digestion and diseases of the digestive tract

- 11.2. Effects in neurological and psychiatric disorders
- 11.3. Role in malignant neoplasms
- 11.4. Connection with liver and kidney disease
- 11.5. Experimental therapy with phenylcarboxylic acids
- 11.6. Influence on plant, animal and human cells
- 11.7. Effects of phenylcarboxylic acids on the microbiocenosis

Chapter 12. The ability of bacteria to produce and consume aromatic exometabolites

- 12.1. Species-specific features
- 12.2. Comparison of indigenic anaerobes and bacteria — causative agents of sepsis

Chapter 13. Phenylcarboxylic acids in blood of healthy people and patients

- 13.1. Six groups of patients
- 13.2. Dynamics of metabolites after surgery without complications
- 13.3. Features in in case of postoperative complications
- 13.4. Differences in the dynamics of metabolites of phenylalanine and tyrosine

PART 4. EXPERIMENTAL STUDIES OF SEPSIS DEVELOPMENT MECHANISMS WITH PARTICIPATION OF AROMATIC MICROBIAL METABOLITES

Chapter 14. Metabolic convergence of bacteria and mitochondria (*Fedotcheva N.I.*)

- 14.1. Similarity of mitochondria and bacteria
- 14.2. Dysfunction of mitochondria in the pathogenesis of sepsis
- 14.3. Dysfunction of mitochondria and metabolism
- 14.4. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress
- 14.5. Influence of microbial metabolites of phenolic nature on the functions of mitochondria
- 14.6. The influence of phenolic acids on the activity of mitochondrial dehydrogenases

Chapter 15. Effect of aromatic microbial metabolites on phagocytosis (*Chernevskaya E.A.*)

- 15.1. Neutrophils and phagocytosis in sepsis
- 15.2. Connection with the severity of bacterial infection
- 15.3. Violations of phagocytosis under the influence of microbial metabolites *in vitro*

Chapter 16. Study of aromatic microbial metabolites in experiments *in vivo* (*Chernevskaya E.A.*)

- 16.1. Kinetics of aromatic microbial metabolites
- 16.2. Antibiotics and aromatic microbial metabolites
- 16.3. Aromatic microbial metabolites and blood pressure
- 16.4. Peritonitis and aromatic microbial metabolites

PART 5. CLINICAL VALUE OF AROMATIC METABOLITES

Chapter 17. Assessment of the severity of the condition in the ICU by the level of phenylcarboxylic acids (*Osipov A.A., Sarshor Yu.N.*)

- 17.1. Comparison with international APACHE II and SOFA scales
- 17.2. Assessment of severity of the condition in severe pneumonia
- 17.3. Features with abdominal infection

Chapter 18. Evaluation of treatment effectiveness (*Osipov A.A.*)

- 18.1. Method for evaluation using the level of key aromatic metabolites
- 18.2. Clinical examples
- 18.3. Comparison with lactate

Chapter 19. Connection of aromatic microbial metabolites with the development of organ dysfunctions

- 19.1. ROC-analysis of the connection of key phenylcarboxylic acids with organ/system dysfunction
- 19.2. Advanced analysis using chemometrics methods (*Pautova A.K.*)

Chapter 20. Aromatic microbial metabolites and septic shock

- 20.1. Hypothesis on the role of aromatic microbial metabolites in the pathogenesis of septic shock

20.2. Clinical trial results (*Sarshor Yu.N.*)

Chapter 21. Connection of aromatic microbial metabolites with hormones and biomarkers (*Sarshor Yu.N.*)

21.1. Study design and patient groups

21.2. Connection of aromatic microbial metabolites with adrenocorticotrophic hormone, cortisol, procalcitonin, NT-proBNP

Chapter 22. Prospects in the treatment of sepsis

22.1. Postulates of sepsis

22.2. Strategy of antimicrobial therapy from the standpoint of metabolomics

22.3. Metabolic approach to extracorporeal detoxification

22.4. Dysfunction of the «invisible organ» and substitution therapy

22.5. Fecal transplantation or decontamination?

CONCLUSION

SUPPLEMENTS