

НАРУШЕНИЕ АПОПТОЗА НЕЙТРОФИЛОВ ПРИ СЕПСИСЕ

С.-Ф. Шен¹, В.-С. Гуан¹, Дж.-Ф. Ду², Л.В. Пузырева³

¹ Нанкинский медицинский университет, г. Нанкин, Китай

² Главный военный госпиталь, Пекин, Китай

³ ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Омск, Россия

Резюме. Сепсис представляет собой угрожающее жизни нарушение функций внутренних органов, вызванное дизрегуляцией макроорганизма инфекционным агентом, и является сложным взаимодействием провоспалительных и противовоспалительных процессов, что нередко определяет судьбу пациента. Предопределяющим фактором сепсиса является именно возбудитель. Вызываемая возбудителем иммуносупрессия способствует генерализации инфекции, а интенсивная бактериемия, обусловленная генерализацией, приводит к нарастающей эндотоксинемии, что еще больше усугубляет иммуносупрессию и приводит в конечном итоге к системной воспалительной реакции — основному и наиболее опасному проявлению сепсиса. В основе сепсиса лежит синдром системного воспаления с неконтролируемым выбросом цитокинов. Патологически сепсис начинается с бурной воспалительной реакции, которая может длиться несколько дней, а затем переходить в более затяжной иммуносупрессивный период, исход которого зависит от иммунной системы больного. Клеточный апоптоз является одним из ведущих компонентов развития иммуносупрессии при сепсисе. Нарушения механизмов апоптоза нейтрофилов утяжеляют течение сепсиса и могут приводить к неблагоприятному исходу. Миграция нейтрофилов в естественных условиях включает четыре различные фазы, которые также нарушаются во время сепсиса. Механизмы, ухудшающие миграцию нейтрофилов и способствующие развитию сепсиса, были исследованы в многочисленных научных работах. Авторами Пекинского университета предложены схемы нарушения апоптоза нейтрофилов и миграции нейтрофилов при сепсисе. Несмотря на огромный накопленный опыт по изучению патогенеза септических состояний, в настоящее время отсутствуют эффективные и специфические средства борьбы с сепсисом. Возможно, одним из путей предотвращения нарушения программированной гибели клетки будет применение антиапоптотических цитокинов, ингибиторов каспаз.

Ключевые слова: сепсис, апоптоз, иммуносупрессия, нейтрофилы, интерлейкины.

DISTURBANCE OF AN APOPTOSIS OF NEUTROPHILS AT A SEPSIS

Shen X.-F.^a, Guan W.-X.^a, Du J.-F.^b, Puzyryova L.V.^c

^a Nanjing University Medical School, Nanjing, China

^b General Military Hospital, Beijing, China

^c Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

Abstract. The sepsis represents life-endangering disturbances of functions of the internals caused by a dizregulation of a macroorganism to the infectious agent and is difficult interaction of pro-inflammatory and anti-inflammatory processes that not seldom defines the fate of patients. The predetermining factor of a sepsis is the originator. The immunosuppression caused by the originator promotes generalization of an infection, and the intensive bacteriemia caused by genera-

Адрес для переписки:

Пузырева Лариса Владимировна
644010, Россия, г. Омск, ул. Сергея Лазо, 2,
Омский государственный медицинский университет.
Тел.: 8 (3812) 53-26-66.
E-mail: puzirevalv@mail.ru

Contacts:

Larisa V. Puzyryova
644010, Russian Federation, Omsk, Sergey Lazo str., 2,
Omsk State Medical University.
Phone: +7 (3812) 53-26-66.
E-mail: puzirevalv@mail.ru

Библиографическое описание:

Шен С.-Ф., Гуан В.-С., Ду Дж.-Ф., Пузырева Л.В. Нарушение апоптоза нейтрофилов при сепсисе // Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 8, № 2. С. 119–126. doi: 10.15789/2220-7619-2018-2-119-126

Citation:

Shen X.-F., Guan W.-X., Du J.-F., Puzyryova L.V. Disturbance of an apoptosis of neutrophils at a sepsis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2018, vol. 8, no. 2, pp. 119–126. doi: 10.15789/2220-7619-2018-2-119-126

lization leads to the accruing endotoxemia that aggravates immunosuppression even more and leads finally to systemic inflammatory reaction — the main and most dangerous implication of a sepsis. The syndrome of systemic inflammation with uncontrollable emission of cytokines is the cornerstone of a sepsis. The pathophysiology of a sepsis begins with impassioned inflammatory reaction which can last several days, and then passes into more lingering immunosuppressive period where the outcome depends on the immune system of the patient. Cellular apoptosis is one of leaders in sepsis immunosuppression development. In article mechanisms of disturbance of an apoptosis of neutrophils are described that, undoubtedly, affects weighting of a current of a sepsis and as a result, a failure. Migration of neutrophils under natural conditions includes four various phases which during a sepsis are broken. The mechanisms worsening migration of neutrophils, contributing to the development of a sepsis were investigated in numerous scientific works. Authors of Peking University offered schemes of a way of disturbance of an apoptosis of neutrophils and migration of neutrophils at a sepsis. Despite the extensive accumulated experience on studying of a pathogenesis of septic states, there are no effective and specific remedies of fight from a sepsis now. Perhaps, by prevention of disturbance of the programmed death of a cell the cytokines developed anti-apoptotic, caspase inhibitors will be.

Key words: *sepsis, apoptosis, immunosuppression, neutrophils, interleukins.*

Сепсис остается ведущей причиной смерти в отделениях интенсивной терапии, несмотря на улучшение ранней диагностики и достигнутые успехи в лечении данной нозологии. Сепсис является частым осложнением целого ряда заболеваний, однако в случае летального исхода в статистических документах причиной смерти указывается основное заболевание, что приводит к «занижению» показателей заболеваемости и смертности от сепсиса. Распространенность сепсиса оценивается в 300 случаев на 100 тыс. человек по всему миру. В США ежегодно регистрируется 30–53 тыс. случаев сепсиса с летальностью 30–90% [21].

Сепсис развивается вследствие постоянной циркуляции в крови возбудителя на фоне иммуносупрессии. Предшествующие иммуносупрессирующие заболевания (диабет, цирроз печени, удаление селезенки, ожоговая болезнь, онкогематологические процессы и другие) предрасполагают к сепсису, но не определяют его. Преопределяющим фактором сепсиса является именно возбудитель [1].

Вызываемая возбудителем иммуносупрессия способствует генерализации инфекции, а интенсивная бактериемия приводит к нарастающей эндотоксинемии, что еще больше усугубляет иммуносупрессию и приводит в конечном итоге к системной воспалительной реакции — основному и наиболее опасному проявлению сепсиса. Прогрессирующая системная воспалительная реакция определяет особую злокачественность (ацикличность) сепсиса, поскольку приводит к полиорганной недостаточности и септическому шоку.

После бактериального инфицирования течение и исход инфекционного процесса решающим образом зависит от программированной клеточной смерти. Внутриклеточные патогены могут индуцировать или подавлять сигнальные пути клеточной смерти в инфицированных клетках в зависимости от продолжительности внутриклеточного периода. Многие бактериальные па-

тогены блокируют апоптоз путем повреждения соответствующих сигнальных путей, что является частью стратегии их выживания в клетках, защищенных от апоптоза. Например, *Salmonella enterica* использует разнообразные стратегии, которые могут предотвращать апоптоз в клетках хозяина или способствовать ему, что является частью реализации их вирулентности при кишечных инфекциях [5].

Известно, что при апоптозе, в отличие от некроза, не индуцируется воспалительный ответ. Образованные в процессе апоптоза апоптотические тельца бесследно поглощаются макрофагами. Напротив, некротический путь гибели клеток индуцирует выраженный воспалительный ответ на продукты клеточного распада, что в определенных случаях может также использоваться патогенами для притока в зону воспаления «свежих» клеток, обеспечивающих размножающиеся патогены новыми зонами обитания [5, 10, 12].

Многие ученые занимались анализом и механизмом патофизиологии сепсиса. Анализировалась роль различных иммунных клеток, про- и противовоспалительных цитокинов и т. д. [22, 29, 36, 43]. Цитокины являются важнейшими медиаторами, которые регулируют воспалительные реакции. Во время сепсиса, провоспалительных цитокинов в организме больного в избытке, особенно интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли α (TNF α). Они преобладают в острой фазе сепсиса и являются основными возбудителями для гипервоспалительной реакции [19].

Различные типы гемопоэтических клеток участвуют в воспалительной реакции, воздействуя на микробную клетку. Первой линией обороны являются циркулирующие нейтрофилы, устремляющиеся в зараженные или поврежденные ткани. Они являются ключевыми регуляторами первоначальной реакции на микробную инфекцию. Однако из-за нарушения программированной гибели нейтрофи-

лов при воспалительных заболеваниях, включая сепсис, они сохраняются в тканях и крови, являясь предвестниками неблагоприятного прогноза [34].

Нейтрофилы представляют собой одну из самых многочисленных популяций циркулирующих лейкоцитов. Их называют «профессиональными» фагоцитами [8].

Как и все клетки белой крови, нейтрофилы происходят от гемопоэтических стволовых клеток костного мозга и развиваются по миелоидной ветви кроветворения. Пройдя стадии миелобласта, промиелоцита, миелоцита и палочкоядерного нейтрофила, становятся зрелыми, превращаясь в сегментоядерный нейтрофил. На стадии развития палочкоядерного нейтрофила клетки начинают мигрировать из костного мозга в кровь, где циркулируют 6–12 ч. Нейтрофилы имеют самый короткий срок жизни среди лейкоцитов и подвержены апоптозу, главному компоненту врожденного иммунитета. Они генерируют различные протеолитические ферменты, активные формы кислорода (АФК) и активные формы азота необходимые для уничтожения вторгшихся микроорганизмов после фагоцитоза.

Апоптоз имеет значение для регуляции гомеостаза нейтрофилов. Этот процесс имеет решающее значение для прекращения воспалительного ответа и восстановления ткани. После выполнения своих функций, в воспалительном очаге нейтрофилы подвергаются апоптозу [17]. Известно, что патогенез гнойно-септических заболеваний связан с развитием системной воспалительной реакции, а анергия и апоптоз играют важную роль механизма ограничения этой системной воспалительной реакции за счет элиминации клеток, продуцирующих провоспалительные цитокины, что приводит к положительному исходу [11, 43]. В некоторых случаях происходит либо ускорение, либо подавление запрограммированной смерти клетки. Подавление апоптоза нейтрофилов часто обнаруживается у пациентов с воспалительной патологией, включая сепсис и септический шок, и является признаком неблагоприятного исхода [34].

Воздействие нейтрофилов на воспалительные медиаторы, такие как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), IL-8 или бактериальные частицы, приводит к задержке апоптоза [25, 30]. Сохранение функции нейтрофилов в местах

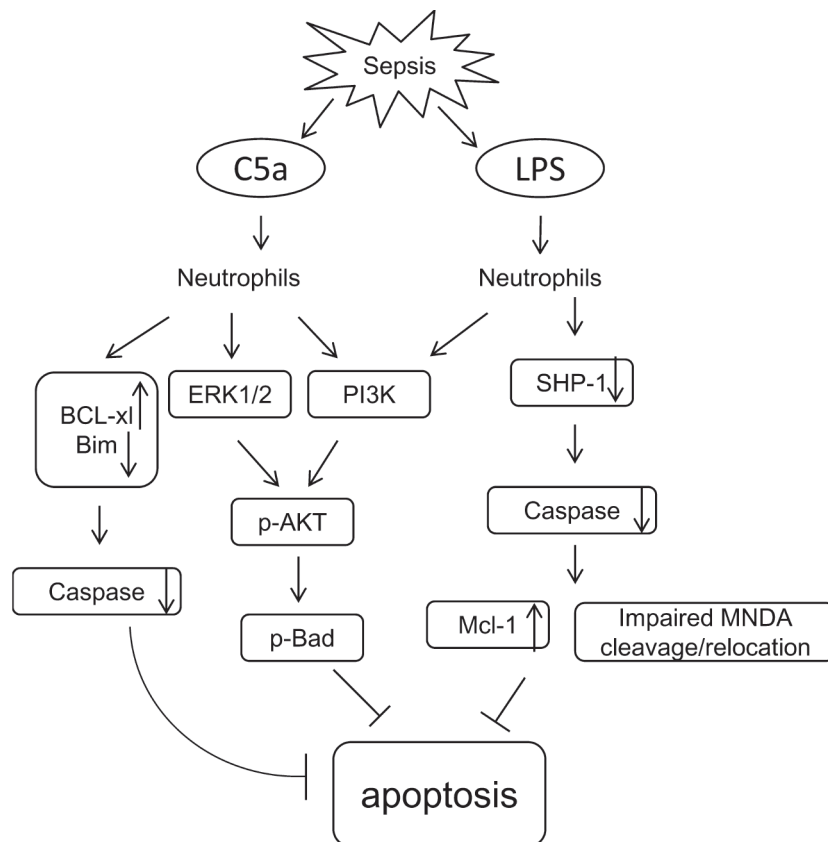


Рисунок 1. Пути нарушения апоптоза нейтрофилов при сепсисе

Figure 1. Ways of disturbance of an apoptosis of neutrophils at a sepsis

Схема разработана: Shen X.-F., Cao K., Jiang J.-P., Guan W.-X., Du J., 2017 [40].

The scheme is developed: Shen X.-F., Cao K., Jiang J.-P., Guan W.-X., Du J., 2017 [40].

инфекционной патологии необходимо для полного устранения внедрившихся инфекционных агентов. Однако это может ухудшить состояние раны и привести к длительному незаживлению тканей. Поэтому регулирование апоптоза нейтрофилов очень важно, чтобы управлять балансом между их антимикробной эффективностью и потенциально вредным воздействием на ткани организма.

При нормальных условиях циркулирующие нейтрофилы обладают коротким периодом полураспада (7–12 ч в естественных условиях), но отмечается увеличение продолжительности их жизни при сепсисе.

Активатором патологических процессов в организме больного при септических состояниях являются компоненты клеточной стенки грамотрицательных бактерий — липополисахариды (LPS), в распознавании которых участвуют специфические рецепторы клеток-мишеней CD14, β 2-интегрин (CD11/CD18). Эти рецепторы, совместно с другими белками при активации клеток-мишеней эндотоксинами образуют рецепторный комплекс [15].

Уровень антиапоптотического белка семейства Bcl-2 — MCL (myeloid cell leukemia 1) играет ключевую роль в апоптозе нейтрофила. У пациентов с тяжелым сепсисом отмечалось его увеличение [32], что влияло на развитие устойчивости нейтрофилов к апоптозу. Провоспалительные медиаторы, такие как липополисахарид (LPS) и C5-компонент комплемента (C5a) в периферической крови могут вызвать активацию регуляции внеклеточной протеинкиназы (ERK 1/2) и фосфоинозитид-3-киназы (PI-3K) в нейтрофилах, которые приводят к увеличению антиапоптотического мультидоменального белка Bcl-XL [26, 35]. Возникает дизрегуляция апоптотических механизмов: выработка белка, вовлеченного в механизм апоптоза (p-Akt) что приводит к активации белка Bad (p-Bad), который ингибирует апоптоз нейтрофилов [41]. Кроме того, воздействие LPS может также уменьшить активность SHP-1-тирозинфосфатазы, состоящей из двух доменов. В дальнейшем происходит снижение активности каспазы-8, что приводит к снижению ядерного фактора MNDA (myeloid nuclear differentiation antigen), накоплению Mcl-1 и, как следствие, к су-

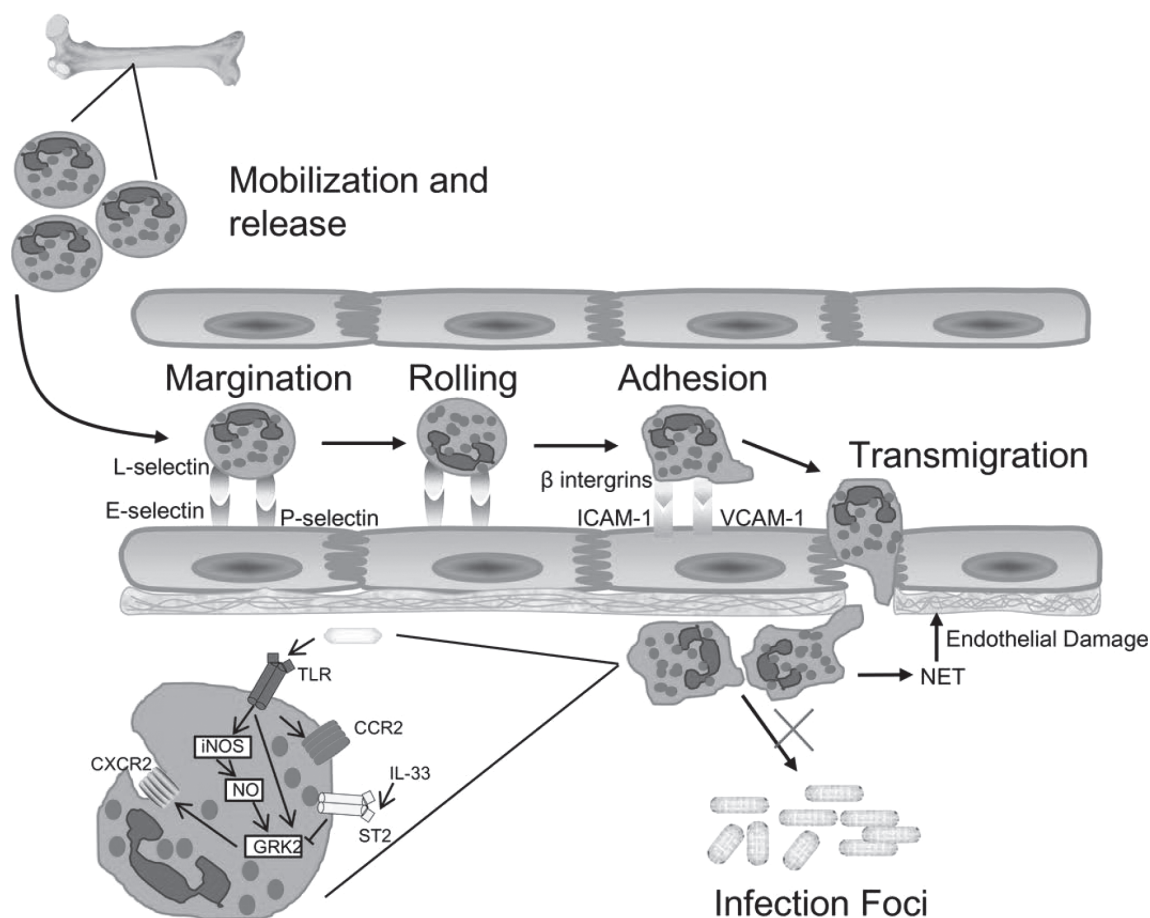


Рисунок 2. Миграция нейтрофилов при сепсисе

Figure 2. Migration of neutrophils at a sepsis

Схема разработана: Shen X.-F., Cao K., Jiang J.-P., Guan W.-X., Du J., 2017 [40].

The scheme is developed: Shen X.-F., Cao K., Jiang J.-P., Guan W.-X., Du J., 2017 [40].

прессии апоптоза нейтрофила [34] (рис. 1). Одним из внешних факторов, запускающих апоптоз, является Fas-лиганд (FasL) и TNF α , которые связываются с определенными рецепторами на нейтрофилах, что способствует замедлению апоптоза нейтрофилов [28, 39], лимфоцитов [11], макрофагов и моноцитов при сепсисе [2].

Ингибирование апоптоза нейтрофилов является одной из причин неэффективного клиренса этих клеток, что способствует повреждению тканей при воспалении [15].

Индукция апоптоза при сепсисе может осуществляться двумя путями: либо через экспрессию Fas-рецепторов плазматической мембраны (внешний путь), либо через снижение мембранного потенциала митохондрий (внутренний путь) [24]. Лабораторными маркерами апоптоза иммунокомпетентных клеток являются выраженная экспрессия белков CD95 (Fas-рецептор) и CD120 (рецептор к фактору некроза опухоли) на плазматических мембранах, снижение мембранного потенциала митохондрий и высвобождение цитохрома С, транслокация фосфатидилсерина с внутренней на наружную поверхность мембраны клеток, повышение активности каспаз [13, 14, 24].

Миграция нейтрофилов при сепсисе. Миграция нейтрофилов в естественных условиях включает четыре различных фазы, которые нарушаются во время сепсиса: мобилизация и выход из костного мозга, краевое стояние и вращение, адгезия и трансмиграция (проникновение нейтрофилов из кровотока в ткани) [37]. Механизмы, ухудшающие миграцию нейтрофилов, способствующие развитию сепсиса, были исследованы в многочисленных научных работах [40] (рис. 2).

Во время сепсиса стимуляция нейтрофилов происходит системно с нарушением миграции в очаг инфекции. Бактериальные компоненты могут активировать систему Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptors — TLRs), которые экспрессируются на поверхности нейтрофилов, что приводит к регуляции GRK2 (киназа, связывающей G-белок рецептора (GRK) 2 семейства, экспрессированных в различных тканях). Все это в результате приводит к десенсибилизации растворимой формы рецептора IL-8 — CXCR2 на поверхности нейтрофилов. IL-33 могут ликвидировать последствия воздействия GRK2 на CXCR2, направляя нейтрофилы к месту инфекции. Кроме того, активация TLRs может также регулировать экспрессию CCR2 на поверхности нейтрофилов, способствуя миграции нейтрофилов в отдаленные органы.

Высвобождение нейтрофилов. В костном мозге гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) и GM-CSF влияют на гранулоцитопоэз [31]. Хемокины и молекулы адгезии

экспрессируются на нейтрофилах и клетках эндотелия костного мозга и играют центральную роль в регуляции выхода нейтрофилов в кровь. В нормальных условиях баланс хемокинов и их рецепторов помогает поддерживать нейтрофилы в костном мозге, при этом лишь небольшая часть зрелых нейтрофилов высвобождается в кровь. При сепсисе провоспалительные цитокины, такие как TNF α , IL-1 β , IL-6 и IL-17 и продукты жизнедеятельности бактерий могут регулировать уровень G-CSF, который в свою очередь вызывает пролиферацию и дифференцировку клеток гранулоцитарного ростка кроветворения и может активировать стволовые клетки. Также он влияет на функции зрелых нейтрофилов, продукция которых может значительно возрастет при воздействии бактериального эндотоксина.

Известно, что при сепсисе наблюдается увеличение провоспалительных цитокинов CXCL1 и снижение CXCL12, что приводит к высвобождению нейтрофилов в кровь [20, 23, 25]. Последующие исследования показали, что взаимодействие CXCR4 и CXCL2 играет ключевую роль в выходе нейтрофилов без участия TLRs4, которые включаются с помощью адаптерного белка MyD88 (белок первичного ответа миелоидной дифференцировки 88) и TIR-домена, содержащих адаптер, индуцирующий IFN β (TRIF) [20].

Коллектив авторов анализировал кожные лоскуты у пациентов с сепсисом. Было выявлено, что миграция нейтрофилов в воспалительный очаг снижена, при этом фагоцитарная и бактерицидная их активность была выше по сравнению с группой здоровых людей [16]. Другие исследователи показали, что в поврежденных тканях при сепсисе повышалась базальная активация нейтрофилов, в то же время при повторном заражении инфекционным агентом отмечалась их сниженная реакция и миграция в очаг воспаления [38].

Сепсис в организме человека вызывает глубокое угнетение апоптоза нейтрофилов, что было подтверждено в группе пациентов, перенесших сепсис или множественные травмы. Есть мнение, что данный феномен может вызывать апоптотическую гибель и других клеток путем дефосфорилирования эпителиальных клеток каспазы-8 и индуцировать апоптотическую гибель лимфоцитов CD4⁺ [42].

Практически все цитокины, избыточно продуцируемые при системном воспалительном ответе, могут быть индукторами апоптоза иммунореактивных клеток. При этом в клетках одного типа тот или иной цитокин запускает апоптоз, а в других клетках его ингибирует. Например, было подтверждено, что при остром повреждении легочной ткани в очагах нейтро-

фильного воспаления в альвеолах регистрировалась задержка апоптоза нейтрофилов с одновременным ускорением апоптоза эпителиальных клеток [9, 33]. При гнойно-септических заболеваниях (перитонит) на начальных этапах септического шока отмечалось снижение апоптоза нейтрофилов и повышенный апоптоз активированных Т-клеток [11].

Несмотря на огромный накопленный опыт по изучению патогенеза септических состояний, в настоящее время отсутствуют эффективные и специфические средства борьбы с сепсисом [3, 4]. Основными направлениями являются: поиск новых антибактериальных препаратов [18], использование антител против липида А и О-антигена LPS [17], блокада специфических провоспалительных медиаторов [7, 27] и многое другое. Было предложено два уровня возможного влияния на регуляцию апоптоза: влияние на специфические мембраны рецепторы, участвующих в регуляции апоптоза клеток-мишеней и воздействие на внутриклеточные пути регуляции апоптоза [4].

Было проведено исследование по изучению механизма действия анти-Fas моноклональных антител и ультрафиолетового излучения диапазона С (254 нм, УФС), применяемого в клинической медицине при экстракорпоральном облучении периферической крови на регуляцию апоптоза нейтрофилов в присутствии эндотоксинов. Полученные результаты свидетельствуют о более высокой способности ультрафиолетового излучения по сравнению с анти-Fas моноклональными антителами снижать эндотоксининдуцированное ингибирование апоптоза нейтрофилов [4, 6].

Очевидно, что проблема сепсиса тесно связана с нарушением апоптоза нейтрофилов. Необходимо предотвратить нарушение программированной гибели клетки путем, например, антиапоптозных цитокинов, ингибиторов каспаз и т. д., что повысит выживаемость при сепсисе. Так как нейтрофилы являются важной составляющей в патогенезе развития сепсиса, необходимо продолжать исследования в области апоптоза этих клеток.

Список литературы/References

1. Бабаев М.А., Тарасова Н.Ю., Бирг Т.М., Дымова О.В. Сепсис — терминология и критерии диагностики: эволюция взглядов на проблему // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2016. № 2. С. 35–46. [Babayev M.A., Tarasova N.Yu., Birg T.M., Dymov O.V. Sepsis — terminology and criteria of diagnostics: evolution of views on a problem. *Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya. Zhurnal imeni akademika B.V. Petrovskogo = Clinical and Experimental Surgery. Journal of Academician B.V. Petrovsky*, 2016, no. 2, pp. 35–46. (In Russ.)]
2. Богданова И.М. Иммунологические механизмы сепсиса и новые подходы к его терапии // Клиническая и экспериментальная морфология. 2014. № 3. С. 52–58. [Bogdanova I.M. Immunologic mechanisms of a sepsis and new campaigns to its therapy. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya = Clinical and Experimental Morphology*, 2014, no. 3, pp. 52–58. (In Russ.)]
3. Булава Г.В. Иммунологические аспекты сепсиса (обзор литературы) // Неотложная медицинская помощь. 2013. № 2. С. 47–56. [Bulava G.V. Immunologic aspects of a sepsis (review of literature). *Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch' = Emergency Medical Care*, 2013, no. 2, pp. 47–56. (In Russ.)]
4. Винокуров М.Г., Юринская М.М. Регуляция апоптоза нейтрофилов при действии липополисахаридов // Биологические мембраны. 2010. Т. 27, № 1. С. 18–27. [Vinokurov M.G., Yurinskaya M.M. A regulation of an apoptosis of neutrophils at action of lipopolisakharid. *Biologicheskije membrany = Biological Membranes*, 2010, vol. 27, no. 1, pp. 18–27. (In Russ.)]
5. Гариб Ф.Ю., Ризопулу А.П. Взаимодействия патогенных бактерий с врожденными иммунными реакциями хозяина // Инфекция и иммунитет. 2012. Т. 2, № 3. С. 581–596. [Garib F.Yu., Rizopulu A.P. Interactions of pathogenic bacteria with congenital immune reactions of the owner. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2012, vol. 2, no. 3, pp. 581–596. doi: 10.15789/2220-7619-2012-3-581-596 (In Russ.)]
6. Грачев С.В., Юринская М.М., Тихоненко С.А., Винокуров М.Г. Механизмы регуляции апоптоза нейтрофилов человека при действии эндотоксинов и индукторов апоптоза // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. 20, № 2. С. 18–20. [Grachev S.V., Yurinskaya M.M., Tikhonenko S.A., Vinokurov M.G. Mechanisms of a regulation of an apoptosis of neutrophils of the person at action of endotoxins and inductors of an apoptosis. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii = Herald of New Medical Technologies*, 2013, vol. 20, no. 2, pp. 18–20. (In Russ.)]
7. Ермак И.М., Давыдова В.Н. Взаимодействие бактериальных липополисахаридов с растворимыми белками микроорганизма и поликатионами // Биологические мембраны. 2008. Т. 25, № 5. С. 323–342. [Yermak I.M., Davydova V.N. Interaction of bacteriemic lipopolisakharid with soluble proteins of a microorganism and polycations. *Biologicheskije membrany = Biological Membranes*, 2008, vol. 25, no. 5, pp. 323–342. (In Russ.)]
8. Игнатов П.Е. Иммунитет и инфекция. М.: Время, 2002. 352 с. [Ignatov P.E. *Immunitet i infektsiya [Immunity and infection]*. Moscow: Vremya, 2002. 352 p.]
9. Козлов В.К. Сепсис, тяжелый сепсис, септический шок: патогенетическое обоснование диагноза, клиническая интерпретация, принципы и методы диагностики // Клинико-лабораторный консилиум. 2014. № 2 (49). С. 20–40. [Cozlov V.K. Sepsis, serious sepsis, septic shock: pathogenetic justification of the diagnosis, clinical interpreting, principles and diagnostic methods. *Kliniko-laboratornyi konsilium = Clinical Laboratory Consilium*, 2014, no. 2 (49), pp. 20–40. (In Russ.)]
10. Коротина О.Л., Генералов И.И. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: механизмы образования, функции // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2012. № 4. С. 23–32. [Korotina O.L., Generalov I.I. Neutrophilic extracellular traps: mechanisms of education, function. *Immunopatologiya, alergologiya, infektologiya = Immunopathology, Alergology, Infectology*, 2012, no. 4, pp. 23–32. (In Russ.)]

11. Норкин М.Н., Леплина О.Ю., Тихонова М.А., Тюрин И.Н., Останин А.А., Черных Е.Р. Роль апоптоза и анергии Т-клеток в патогенезе гнойно-септических заболеваний // Медицинская иммунология. 2000. Т. 2, № 1. С. 35–42. [Norkin M.N., Lepkina O.Yu., Tikhonova M.A., Tyurin I.N., Ostanin A.A., Chernykh E.R. Role of an apoptosis and anergy of T-cells in a pathogenesis of purulent-septic diseases. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2000, vol. 2, no. 1, pp. 35–42. (In Russ.)]
12. Потапнев М.П. Аутофагия, апоптоз, некроз клеток и иммунное распознавание своего и чужого // Иммунология. 2014. № 2. С. 95–102. [Potapnev M.P. Autophagy, apoptosis, necrosis of cells and immune recognition of self and nonself. *Immunologiya = Immunology*, 2014, no. 2, pp. 95–102. (In Russ.)]
13. Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Бойчук С.В. Патофизиология неонатального сепсиса // Вестник современной клинической медицины. 2014. Т. 7, № 6. С. 97–104. [Hayertynov H.S., Anokhin V.A., Boychuk S.V. Patofiziologiya of a neonatal sepsis. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny = Herald of Modern Clinical Medicine*, 2014, vol. 7, no. 6, pp. 97–104. (In Russ.)]
14. Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Бойчук С.В., Ризванов А.А. Сепсис и апоптоз // Гены и клетки. 2016. Т. 11, № 4. С. 18–21. [Hayertynov H.S., Anokhin V.A., Boychuk S.V., Rizvanov A.A. Sepsis and apoptosis. *Geny i kletki = Genes and Cells*, 2016, vol. 11, no. 4, pp. 18–21. (In Russ.)]
15. Юринская М.М., Винокуров М.Г., Зацепина О.Г., Гарбуз Д.Г., Гужова И.В., Рожкова Е.А., Сусликов А.В., Карпов В.Л., Евгеньев М.Б. Экзогенные белки теплового шока БТШ70 подавляют эндотоксин-индуцированную активацию нейтрофилов человека // Доклады академии наук. 2009. Т. 426, № 3. С. 406–409. [Yurinskaya M.M., Vinokurov M.G., Zatschina O.G., Garbuz D.G., Guzhova I.V., Rozhkova E.A., Suslikov A.V., Karpov V.L., Evgenyev M.B. Exogenous proteins of thermal shock Btsh70 supresses an endotoxin-induced activation of neutrophils of the person. *Doklady akademii nauk = Reports of the Academy of Sciences*, 2009, vol. 426, no. 3, pp. 406–409. (In Russ.)]
16. Ahmed N.A., McGill S., Yee J., Hu F., Michel R.P., Christou N.V. Mechanisms for the diminished neutrophil exudation to secondary inflammatory sites in infected patients with a systemic inflammatory response (sepsis). *Crit. Care Med.*, 1999, vol. 27, pp. 2459–2468.
17. Brade L., Hoist O., Brade H. An artificial glycoconjugate containing the bisphosphorylated glucosamine disaccharide backbone of lipid A binds monoclonal antibodies. *Infect. Immun.*, 1993, vol. 61, no. 10, pp. 4514–4517.
18. Brandenburg K., Wiese A. Endotoxin: relationships between structure, function and activity. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2004, vol. 4, iss. 11, pp. 1127–1146. doi: 10.2174/1568026043388213
19. Buras J.A., Holzmann B., Sitkovsky M. Animal models of sepsis: setting the stage. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2005, vol. 4, pp. 854–865. doi: 10.1038/nrd1854
20. Delano M.J., Kelly-Scumpia K.M., Thayer T.C., Winfield R.D., Scumpia P.O., Cuenca A.G., Harrington P.B., O'Malley K.A., Warner E., Gabilovich S., Mathews C.E., Laface D., Heyworth P.G., Ramphal R., Strieter R.M., Moldawer L.L., Efron P.A. Neutrophil mobilization from the bone marrow during polymicrobial sepsis is dependent on CXCL12 signaling. *J. Immunol.*, 2011, vol. 187, pp. 911–918. doi: 10.4049/jimmunol.1100588
21. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., Sevransky J.E., Sprung C.L., Douglas I.S., Jaeschke R., Osborn T.M., Nunnally M.E., Townsend S.R., Reinhart K., Kleinpell R.M., Angus D.C., Deutschman C.S., Machado F.R., Rubenfeld G.D., Webb S., Beale R.J., Vincent J.L., Moreno R. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.*, 2013, vol. 39, iss. 2, pp. 165–228. doi: 10.1007/s00134-012-2769-8
22. Dounousi E., Torino C., Pizzini P., Cutrupi S., Panuccio V., D'Arrigo G., Abd ElHafeez S., Tripepi G., Mallamaci F., Zoccali C. Intact FGF23 and α -Klotho during acute inflammation/sepsis in CKD patients. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2017, vol. 47, iss. 6, pp. 440–472. doi: 10.1111/eci.12765
23. Eash K.J., Greenbaum A.M., Gopalan P.K., Link D.C. CXCR2 and CXCR4 antagonistically regulate neutrophil trafficking from murine bone marrow. *J. Clin. Invest.*, 2010, vol. 120, no. 7, pp. 2423–2431. doi: 10.1172/JCI41649
24. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol. Pathol.*, 2007, vol. 35, iss. 4, pp. 495–516. doi: 10.1080/01926230701320337
25. Geering B., Simon H.U. Peculiarities of cell death mechanisms in neutrophils. *Cell Death Differ.*, 2011, vol. 18, no. 9, pp. 1457–1469. doi: 10.1038/cdd.2011.75
26. Guo R.F., Sun L., Gao H., Shi K.X., Rittirsch D., Sarma V.J., Zetoune F.S., Ward P.A. In vivo regulation of neutrophil apoptosis by C5a during sepsis. *J. Leukoc. Biol.*, 2006, vol. 80, iss. 6, pp. 1575–1583. doi: 10.1189/jlb.0106065
27. Ianaro A., Tersigni M., D'Acquisto F. New insight in LPS antagonist. *Mini Rev. Med. Chem.*, 2009, vol. 9, no. 3, pp. 306–317. doi: 10.2174/1389557510909030306
28. Iba T., Hashiguchi N., Nagaoka I., Tabe Y., Murai M. Neutrophil cell death in response to infection and its relation to coagulation. *J. Intensive Care*, 2013, vol. 1, pp. 13. doi: 10.1186/2052-0492-1-13
29. Karampela I., Kandri E., Antonakos G., Vogiatzakis E., Christodoulatos G.S., Nikolaidou A., Dimopoulos G., Armaganidis A., Dalamaga M. Kinetics of circulating fetuin-A may predict mortality independently from adiponectin, high molecular weight adiponectin and prognostic factors in critically ill patients with sepsis: a prospective study. *J. Crit. Care*, 2017, vol. 41, pp. 78–85. doi: 10.1016/j.jcrr.2017.05.004
30. Kebir D., Filep J.G. Role of neutrophil apoptosis in the resolution of inflammation. *Sci. World J.*, 2010, vol. 10, pp. 1731–1748. doi: 10.1100/tsw.2010.169
31. Kovach M.A., Standiford T.J. The function of neutrophils in sepsis. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2012, vol. 25, no. 3, pp. 321–327. doi: 10.1097/QCO.0b013e3283528c9b
32. Luan Y.Y., Yao Y.M., Xiao X.Z., Sheng Z.Y. Insights into the apoptotic death of immune cells in sepsis. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2015, vol. 35, no. 1, pp. 17–22. doi: 10.1089/jir.2014.0069
33. Martin T. R., Nakamura M., Matute-Bello G. The role of apoptosis in acute lung injury. *Crit. Care Med.*, 2003, vol. 31, suppl. 4, pp. 184–187. doi: 10.1097/01.CCM.0000057841.33876.B1
34. Milot E., Fotouhi-Ardakani N., Filep J.G. Myeloid nuclear differentiation antigen, neutrophil apoptosis and sepsis. *Front. Immunol.*, 2012, vol. 3: 397, 6 p. doi: 10.3389/fimmu.2012.00397

35. Perianayagam M.C., Balakrishnan V.S., Pereira B.J., Jaber D.L. C5a delays apoptosis of human neutrophils via an extracellular signal-regulated kinase and Bad-mediated signalling pathway. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2004, vol. 34, pp. 50–56.
36. Plewes K., Kingston H.W.F., Ghose A., Maude R.J., Herdman M.T., Leopold S.J., Ishioka H., Hasan M.M.U., Haider M.S., Alam S., Piera K.A., Charunwatthana P., Silamut K., Yeo T.W., Faiz M.A., Lee S.J., Mukaka M., Turner G.D.H., Anstey N.M., Jackson Roberts L., White N.J., Day N.P.J., Hossain M.A., Dondorp A.M. The glyoxalase system and methylglyoxal-derived carbonyl stress in sepsis: glycotoxic aspects of sepsis pathophysiology. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017, vol. 18, iss. 3: 657. doi: 10.3390/ijms18030657
37. Roger T., Calandra T. Interleukin-33 safeguards neutrophils in sepsis. *Nat. Med.*, 2010, vol. 16, no. 6, pp. 638–639. doi: 10.1038/nm0610-638
38. Romaschin A.D., Foster D.M., Walker P.M., Marshall J.C. Let the cells speak: neutrophils as biologic markers of the inflammatory response. *Sepsis*, 1998, vol. 2, iss. 2, pp. 119–125. doi: 10.1023/A:1009769923763
39. Schulze-Osthoff K., Ferrari D., Los M., Wesselborg S., Peter M.E. Apoptosis signaling by death receptors. *Eur. J. Biochem.*, 1998, vol. 254, iss. 3, pp. 439–459. doi: 10.1046/j.1432-1327.1998.2540439.x
40. Shen X.-F., Cao K., Jiang J.-P., Guan W.-X., Du J.-F. Neutrophil dysregulation during sepsis: an overview and update. *J. Cell. Mol. Med.*, 2017, vol. 21, no. 9, pp. 1687–1697. doi: 10.1111/jcmm.13112
41. Simon H.U. Neutrophil apoptosis pathways and their modifications in inflammation. *Immunol. Rev.*, 2003, vol. 193, iss. 1, pp. 101–110. doi: 10.1034/j.1600-065X.2003.00038.x
42. Wang J.F., Li J.B., Zhao Y.J., Yi W.J., Bian J.J., Wan X.J., Zhu K.M., Deng X.M. Up-regulation of programmed cell death 1 ligand 1 on neutrophils may be involved in sepsis-induced immunosuppression: an animal study and a prospective case-control study. *Anesthesiology*, 2015, vol. 122, no. 4, pp. 852–863. doi: 10.1097/ALN.0000000000000525
43. Wang N., Mao L., Yang L., Zou J., Liu K., Liu M., Zhang H., Xiao X., Wang K. Resveratrol protects against early polymicrobial sepsis-induced acute kidney injury through inhibiting endoplasmic reticulum stress-activated NF-κB pathway. *Oncotarget*, 2017, no. 8, pp. 36449–36461. doi: 10.18632/oncotarget.16860

Авторы:

Шен С.-Ф., кафедра общей хирургии Нанкинского медицинского университета, г. Нанкин, Китай;
Гуан В.-С., кафедра общей хирургии Нанкинского медицинского университета, г. Нанкин, Китай;
Ду Дж.-Ф., кафедра общей хирургии главного военного госпиталя, Пекин, Китай.
Пузырева Л.В., к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Омск, Россия.

Authors:

Shen X.-F., Department of General Surgery, Nanjing Medical University, Nanjing, China;
Guan W.-X., Department of General Surgery, Nanjing Medical University, Nanjing, China;
Du J.-F., Department of General Surgery, PLA Army General Hospital, Beijing, China;
Puzyreva L.V., PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Infectious Diseases, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation.

Поступила в редакцию 17.12.2017
 Принята к печати 14.05.2018

Received 17.12.2017
 Accepted 14.05.2018