

© Коллектив авторов, 2017
УДК 616.002+612.017

Лазанович В.А.¹, Маркелова Е.В.¹, Просекова Е.В.¹, Кудрявцев И.В.², Смолина Т.П.³, Павлов В.А.¹

Анализ экспрессии C3aR, C5aR1(CD88) на миелоидных клетках у пациентов с сепсисом

¹ — ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 690002, г. Владивосток, Россия, просп. Острякова, д. 2

² — ФГАОУ ВПО «Дальневосточный федеральный университет», 690091, г. Владивосток, Россия, ул. Суханова, д. 8

³ — ФБГУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» Сибирского отделения РАН, 690087, г. Владивосток, Россия, ул. Сельская, д. 1

Цель исследования — анализ уровня экспрессии C3aR, C5aR (CD88) на моноцитах и нейтрофилах миелоидного ряда у пациентов с сепсисом, в зависимости от тяжести течения заболевания. При септических состояниях C3a и C5a анафилотоксины выступают в роли одних из основных медиаторов воспаления, взаимодействуя с эффекторными клетками через C3aR и C5aR (CD88). Экспрессия C3aR, C5aR(CD88) на клетках миелоидного ряда, является важным патогенетическим звеном при генерализованном воспалении. **Методика.** В исследование было включено 32 пациента. Методом проточной цитометрии изучали уровень экспрессии C3aR, C5aR1(CD88) на моноцитах и нейтрофилах у пациентов с сепсисом и зависимость уровня экспрессии от тяжести течения заболевания. **Результаты.** Отмечено снижение экспрессии рецептора C5aR (CD88) на моноцитах и нейтрофилах у пациентов с сепсисом. В ходе наблюдения выявлены различия экспрессии рецептора C3aR со снижением на нейтрофилах и более высокими показателями на моноцитах относительно контрольной группы. Уровень экспрессии C3aR на моноцитах прямо коррелировал со степенью тяжести состояния у пациентов с хирургическим сепсисом. **Заключение.** Исследование данного маркера может быть использовано в качестве предиктора органной дисфункции и степени тяжести у септических пациентов.

Ключевые слова: система комплемента; C3aR; C5aR(CD88); нейтрофилы; моноциты; сепсис.

Для цитирования: Лазанович В.А., Маркелова Е.В., Просекова Е.В., Кудрявцев И.В., Смолина Т.П., Павлов В.А. Анализ экспрессии C3aR, C5aR1(CD88) на миелоидных клетках у пациентов с сепсисом. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2017; 61(1): 72–77.

Для корреспонденции: Лазанович Владимир Анатольевич, канд. мед. наук, ассистент каф. клинической лаб. диагностики, общей и клинической иммунологии, ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», e-mail: immuno2003@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 25.12.2015

Lazanovich V.A.¹, Markelova E.V.¹, Prosekova E.V.¹, Kudryavtsev I.V.², Smolina T.P.³, Pavlov V.A.¹

Analysis of expression C3aR, C5aR1 (SD88) on myeloid cells in patients with sepsis

¹ — State budget educational institute of higher professional education Pacific State Medical University of Ministry of health of Russia, 690002, Vladivostok, ul. Ostryakova 2

² — Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia 690091 Vladivostok, ul. Sukhanova 8

³ — G.P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Russia, 690087, Vladivostok, ul. Selskaya 1

The purpose. Analyze the importance of the level of expression S3aR, S5aR (SD88) on monocytes and neutrophils, myeloid series in patients with sepsis. Anaphylatoxins C3a and C5a act as one of the major mediators of inflammation by interacting with effector cells through C3aR and C5aR (CD88) when septic conditions occur. Expression C3aR, C5aR (CD88) on the cells of the myeloid series is an important pathogenetic link in generalized inflammation. **Methods.** The study included 32 patients and the level of expression C3aR, C5aR1(CD88) by flow cytometry on monocytes and neutrophils was examined in patients with sepsis, depending on the severity of the disease. **Results.** Decreased expression of the receptor C5aR1(CD88) on monocytes and neutrophils was seen in patients with sepsis. Differences in expression of the receptor C3aR with decline of neutrophils and higher rates on monocytes compared to the control group were revealed during the observation. The degree of expression on monocytes C3aR directly correlated with the degree of severity in patients with surgical sepsis. **Conclusion.** The study of this marker can be used as a predictor of organ dysfunction the degree of severity in patients with sepsis.

Keywords: complement system; C3aR; C5aR1(CD88); neutrophils; monocytes; sepsis.

For citation: Lazanovich V.A., Markelova E.V., Prosekova E. V., Kudryavtsev I.V., Smolina T.P., Pavlov V.A. Analysis of expression C3aR, C5aR1 (SD88) on myeloid cells in patients with sepsis. (*Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal*). 2017; 61(1): 72–77. (in Russ.).

For correspondence: Lazanovich Vladimir A., Ph.D., assistant of the Department of Clinical laboratory diagnostics, general and clinical immunology State budget educational institute of higher professional education Pacific State Medical University of Ministry of health of Russia, 690062, Russian Federation, Vladivostok, The stoletiya pr., 14-49. E-mail: immuno2003@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors:

Lazanovich V.A. <http://orcid.org/0000-0003-0354-4890>

Markelova E.V. <http://orcid.org/0000-0001-5846-851X>

Prosekova E.V. <http://orcid.org/0000-0001-6632-9800>

Kudryavtsev I.V. <http://orcid.org/0000-0002-4324-8001>

Smolina T.P. <http://orcid.org/0000-0003-4505-3627>

Pavlov V.A. <http://orcid.org/0000-0002-1601-7996>

Received 25.12.2015

Введение

В настоящее время сепсис рассматривают как системный (генерализованный) воспалительный ответ на повреждение инфекционной природы, который приводит к дисфункции и полиорганной недостаточности всех систем организма. Несмотря на многочисленные фундаментальные и клинические исследования, патофизиология сепсиса остается не до конца понятной, а летальность при данной патологии достигает 20—50% [1]. Все это диктует необходимость дальнейших исследований и является актуальным вопросом современной медицины.

Значение активационных механизмов воспалительной реакции при септических состояниях велико [2]. Иммунный ответ на внедрение бактериальных агентов реализуется через механизмы врожденного иммунитета. Принято считать, что чрезмерная активация иммунитета приводит не только к запуску воспалительного каскада, но и потере механизмов контроля над воспалением [3]. Система комплемента является важным компонентом врожденного иммунитета, обеспечивает усиление фагоцитоза, прямой лизис бактерий, клиренс иммунных комплексов, индукцию и контроль воспаления. Ее запуск происходит немедленно после травмы или инфекции тремя основными путями классическим, альтернативным и лектиновым через взаимодействие C1q с маннозо-связывающим лектином (MBL-mannose-binding lectin) или пропердином, что приводит к развитию местной или системной активации комплемента с последующим выбросом и накоплением анафилатоксинов C3a и C5a. По-

следние являются медиаторами воспаления с широким спектром воздействия на различные типы клеток. Они стимулируют синтез активных форм кислорода макрофагами и нейтрофилами, высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов, повышают сосудистую проницаемость, сокращение гладких мышц, модулируют синтез IL-6 и TNF-альфа, В-лимфоцитами и моноцитами, стимулируют синтез эозинофильного катионного белка эозинофилами, являются мощным хемоаттрактантами для макрофагов, нейтрофилов, В- и Т-лимфоцитов, базофилов и тучных клеток. Во многих клинических исследованиях повышенный уровень содержания в плазме C3a и C5a связывают с тяжелым течением и неблагоприятными исходами при септических состояниях, в связи с чем было выдвинуто предположение о важной роли анафилатоксинов в патогенезе сепсиса [4, 5]. C3a и C5a представляют собой катионные полипептиды, состоящие из 77 и 74 аминокислотных остатков соответственно. Они имеют пространственную спиралевидную структуру, стабилизированную 3 дисульфидными мостиками, что обеспечивает способность противостоять высоким температурам и предельным уровням pH, не теряя своей активности [6]. Механизмы регуляции данных биологически активных молекул в тканях жестко контролируются карбоксипептидазами, которые расщепляют C-концевой остаток аргинина и уже через несколько минут после образования, анафилатоксины, теряют свою активность. Эффекты для C3a и C5a опосредуются через их взаимодействие с клеточными рецепторами C3aR и C5aR1(CD88). C3aR данный рецептор экспрессируется на клетках миелоидного ря-

да нейтрофилах, базофилах, эозинофилах, тучных клетках, моноцитах/макрофагах, дендритных клетках, а также на эпителиальных, эндотелиальных, гладкомышечных клетках. С3aR специфично связывается с С3а, при этом никогда не распознает молекулу desArgC3a или С5а [7].

С5aR экспрессируется в основном на клетках миелоидного ряда, нейтрофилах, эозинофилах, базофилах, моноцитах/макрофагах, дендритных и тучных клетках, но может быть обнаружен на поверхности клеток эндотелия сосудов, астроцитов и клеток микроглии, в ткани и клетках почек, сердца, легких, печени, селезенки, эпителия кишечника и кожи [8]. С5aR1(CD88) связывается специфично с С5а и desArgC5а, с меньшей аффинностью. Изначально считалось, что в развитие сепсиса опосредовано через взаимодействие С5а с С5aR, но оказалось, что кроме этого в дополнение к С5aR участвует еще и С5L2, через который проводится сигнал от С5а. В случае тяжелого течения сепсиса ингибирование обоих рецепторов улучшало показатели выживаемости, что говорит о синергическом действии С5aR и С5L2 в развитии септического воспаления [9].

При септических состояниях С3а и С5а анафилоксины являются ключевыми провоспалительными медиаторами с плейотропным действием, которые запускают каскад клеточных событий и вносят существенный вклад в развитие полиорганной недостаточности при сепсисе. Это делает изучение межклеточного сигналинга С3а/С3aR и С5а/С5aR одним из перспективных направлений с точки зрения поиска стратегий в терапии тяжелого сепсиса и септического шока. Однако многие исследования носят экспериментальный характер, число клинических исследований, в которых изучалась зависимость тяжести течения сепсиса и степень выраженности С3aR и С5aR на миелоидных клетках весьма ограничено.

Цель исследования — анализ значения уровня экспрессии С3aR, С5aR (CD88) на моноцитах и нейтрофилах миелоидного ряда при сепсисе в зависимости от тяжести течения заболевания.

Методика

Представлены результаты проспективного исследования, проведенного на базе краевого Центра анестезиологии и реаниматологии, ГБУЗ Приморской краевой клинической больницы № 1 г.Владивостока. В исследование были включены 32 пациента от 18 до 72 лет, в первые 48 ч после установления диагноза сепсиса, в том числе тяжелого сепсиса (дисфункция органов) или септического шока (стойкая гипотензия) в соответствии с клиническими критериями (ACCP/SCCM Consensus Conference committee,

1992). Степень тяжести оценивали, используя интегральную шкалу APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation). Источниками септического процесса были воспалительные процессы в органах брюшной полости 68% (n = 22), легких 13% (n = 4) мочевыводящих путях 13% (n = 4), инфекции кожи 6% (n = 2). В контрольную группу вошли 19 клинически здоровых людей, сопоставимых по полу, возрасту и расовой принадлежности. Все исследования выполнены с информированного согласия пациентов в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г., и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденным приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г., № 266.

Критериями исключения являлись терминальное состояние (прогнозируемая гибель в течение 48 часов), риск летального исхода не связанного с сепсисом (тромбоэмболия, инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения), онкологические пациенты, получавшие иммуносупрессивную терапию или пациенты с ВИЧ-инфекцией.

Цитофлюориметрический анализ экспрессии активационных маркеров на популяции моноцитов и нейтрофилов выполняли в течение 2 ч после забора крови из периферической вены в пробирки с добавлением К3ЭДТА, на проточном цитометре «FACS Calibur BD» по стандартному протоколу в программе CellQuestPro. В каждой пробе анализировали не менее 10⁴ клеток. Для анализа уровня экспрессии моноцитами и нейтрофилами рецепторов для анафилоксинов использовали антитела против С3aR (клон hC3aRZ8, кат № 345804) и С5a1(CD88) (клон S5/1, кат. № 344304), конъюгированные с фикоэритрином (производства BioLegend, Inc., США). Количественную оценку уровня экспрессии исследуемых поверхностных рецепторов проводили по средней интенсивности флуоресценции (MFI - mean fluorescence intensity). Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы «StatPlus 2010». Для сравнения параметров использовали U-критерий Манна—Уитни. Для оценки взаимосвязей между показателями использовали метод ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

На рис. 1,А и 1,Б представлены гистограммы распределения моноцитов и нейтрофилов соответственно в зависимости от экспрессии молекул С3aR у пациентов и здоровых доноров. В ходе наблюдения были выявлены различия экспрессии рецептора С3aR на миелоидных клетках у пациентов с сепсисом по срав-

нению с группой контроля. Их уровень на моноцитах был существенно выше у септических пациентов по сравнению с группой здоровых лиц (рис. 1,Б), различия между группами носили статистически значимый характер. На нейтрофилах выявлены противоположные результаты. Уровень экспрессии (MFI) C3aR у пациентов (рис. 1,Г), по сравнению с контрольной группой был статистически значимо более низким.

Анализируя полученные результаты по экспрессии C5aR(CD88) на клетках миелоидного ряда, отмечено статистически значимое снижение экспрессии данного маркера на моноцитах периферической крови у пациентов с сепсисом по сравнению с контрольной группой (рис. 2,В). Тот же тренд был выявлен в отношении нейтрофилов (рис. 2,Г), существенно более низкие значения экспрессии данного рецептора комплекса зафиксированы у пациентов в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$). Полученные данные согласуются с ранее проведенными клиническими исследованиями, где также были зафиксированы более низкие значения MFI C5aR (CD88) на миелоидных клетках у септических пациентов [10]. На рис. 2,А и 2,Б представлены гистограммы распределения моноцитов и нейтрофилов, в зависимости от экспрессии молекул C5aR у пациентов и здоровых доноров.

При анализе зависимости экспрессии рецепторов комплекса на клетках миелоидного ряда от тяжести сепсиса, было установлено несколько важных фактов. При оценке корреляционных взаимосвязей экспрессии (MFI) C3aR и степени тяжести состояния по шкале АРАСНЕ II в баллах было выявлено: чем выше уровень экспрессии данного рецептора на моноцитах, тем более тяжелое течение септического процесса (рис. 3,А), связь прямая, средней силы, статистически значимая ($R = 0,615$, $\rho = 0,002$). Никакой взаимосвязи между уровнем экспрессии данного рецептора на нейтрофилах и течением заболевания не обнаружено (рис. 3,Б). Выявлена обратная, средней силы корреляционная зависимость экспрессии на нейтрофилах C5aR1(CD88) и тяжести септического процесса (рис. 3,Г), ($R = -0,317$, $\rho = 0,161$).

В последние годы одним из направлений исследований при сепсисе является разработка терапевтических стратегий с целью воздействия на систему комплекса. Помимо введения С-1 ингибитора и моноклональных антител с целью нейтрализации анафилоксинов C3a, C5a, было использовано антагонистов клеточных рецепторов C3aR и C5aR. Целесообразность такого подхода подтверждали результаты экспериментальных исследований [11]. Например, использование анти-C5a антител снижало биологические эффекты и смертность на моделях крыс при введении эндотоксина [12]. Кроме того, в эксперименте была показана повышенная экспрессия C5aR на гра-

нулоцитах, что укладывалось в концепцию значимости компонент опосредованных реакций в патофизиологии сепсиса. Но немногочисленные клинические работы, в том числе и результаты этого исследования, показали прямо противоположное. Установлено более низкое содержание C5aR на нейтрофилах и моноци-

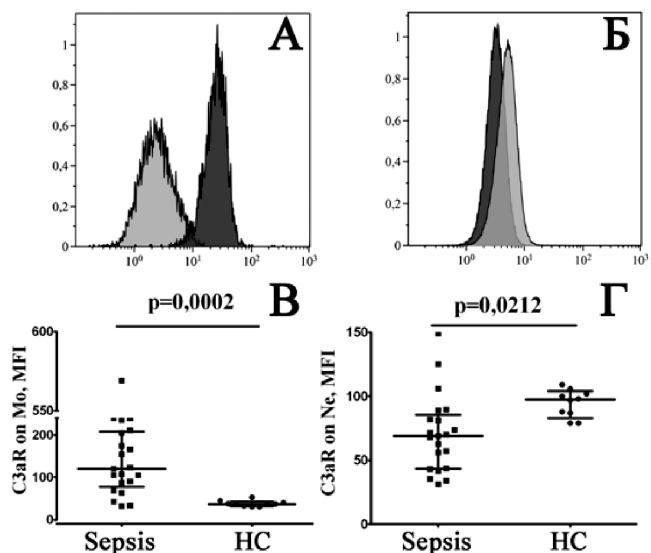


Рис. 1. Гистограммы. Распределение моноцитов (А) и нейтрофилов (Б) в зависимости от экспрессии молекул C3aR у условно здорового донора (светло-серый – образец) и пациента с сепсисом (темно-серый – образец). Уровень экспрессии (MFI) C3aR на моноцитах (В) и нейтрофилах (Г) здоровых лиц (Healthy controls) и пациентов с сепсисом (sepsis).

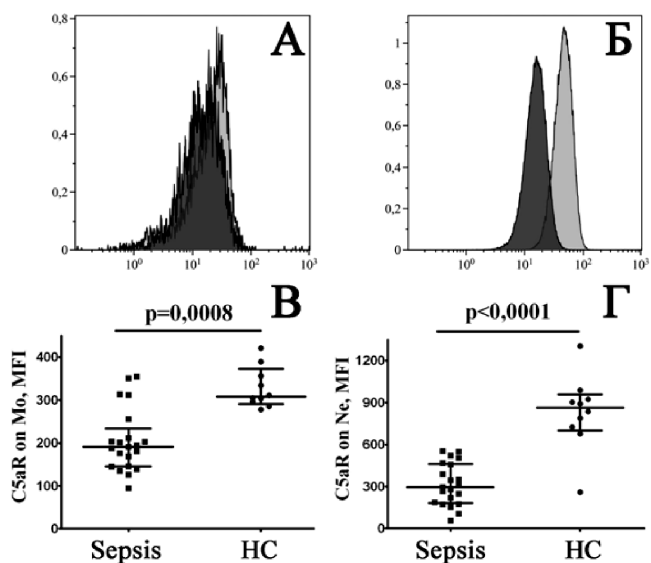


Рис. 2. Гистограммы. Распределение моноцитов (А) и нейтрофилов (Б) в зависимости от экспрессии молекул C5aR1(CD88) у условно здорового донора (светло-серый – образец) и пациента с сепсисом (темно-серый – образец). Уровень экспрессии (MFI) C5aR1(CD88) на моноцитах (В) и нейтрофилах (Г) здоровых лиц (Healthy controls) и пациентов с сепсисом (sepsis).

тах у пациентов с сепсисом в сравнении со здоровыми людьми. Возможно, это связано с интернализацией комплекса лиганд — C5aR, что делает клетки устойчивыми к последующей стимуляции C5a [13] или является регулирующим механизмом клеточного сигналинга C5a/C5aR на эффекторных клетках в условиях дисбаланса воспалительных стимулов.

Помимо C5a анафилотоксина в иммунопатогенезе сепсиса большую роль играет C3a. Известно, что его высокое содержание в плазме характерно для септических пациентов и коррелирует с частотой летальных исходов [14]. В то же время, в некоторых исследованиях отмечено, что уровень содержания C3a в плазме снижается после госпитализации, несмотря на течение септического процесса, и высказано предположение, что это больше согласуется с его защитными функциями [15]. В связи с этим необходимо отметить, хотя C3a на 36% по своей структуре гомологичен с C5a, эффекты, вызываемые этими двумя анафилотоксинами не тождественны. Есть данные, что C3a может иметь как провоспалительные, так и протективные свойства. Так, например, было продемонстрировано, что мыши с дефицитом C3aR более чувствительны к эндотоксиновому шоку, который сопровождался значительным увеличением провоспалительных цитокинов в плазме. Важная протективная роль C3aR показана и в естественных условиях, когда он выступает как противовоспалительный рецептор [16]. Кроме того, взаимодействие C3a и C3aR стимулирует выработку противовоспалительных гормонов гипофиза, пролактина, гормона роста, адренокортикотропина, тем самым контролируя воспалительный процесс через центральную нервную систему, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось [17].

Проводя анализ полученных результатов по C3aR на миелоидных клетках, обращает внимание разный тренд их экспрессии на моноцитах и нейтрофилах относительно контрольной группы. Кроме того, степень выраженности MFI C3aR на моноцитах прямо коррелировала со степенью органной дисфункции у септических пациентов. В доступной литературе мы не нашли клинических исследований такого рода, поэтому полученные результаты представляют особый интерес, и работа в данной области будет продолжена. Возможно, степень экспрессии C3aR на моноцитах и нейтрофилах объясняет их разную функцию и роль при системном воспалении. Недавно было показано, что сигнализация C3a/ C3aR подавляет экспрессию Fas-рецептора и каспазы-3, увеличивая антиапоптотический фактор Bcl-2, чем обеспечивает защиту миелоидных и лимфоидных клеток от листерий-индуцированного апоптоза [18]. Не исключено, что снижение экспрессии C3aR отменяет этот протективный эффект и способствует повышенному апоптозу нейтрофилов в условиях сепсиса. С другой стороны, известно, что C3a способен оказывать регулирующее влияние на секрецию моноцитами и В-лимфоцитами TNF-α (фактор некроза опухоли) и IL-6 (интерлейкин 6) [19]. Повышенная экспрессия C3aR на моноцитах при сепсисе, выявленная в нашем исследовании, возможно, отражает вклад данных клеток в комплемент индуцированный цитокиновый шторм при сепсисе. Прямая сильная корреляционная связь, между уровнем экспрессии C3aR на моноцитах и тяжестью состояния у пациентов с хирургическим сепсисом, косвенно подтверждает это предположение.

Заключение

Система комплемента имеет ключевое значение в активации механизмов врожденного иммунитета при бактериальном повреждении. Экспрессия C3aR, C5aR1(CD88) на эффекторных клетках миелоидного ряда, является важным патогенетическим звеном при генерализованном воспалении. Отмечено снижение экспрессии рецептора C5aR1(CD88) моноцитах и нейтрофилах у пациентов с сепсисом. В ходе наблюдения выявлены различия экспрессии рецептора C3aR со снижением на нейтрофилах и более высокими показателями на моноцитах относительно контрольной группы. Экспрессия C3aR на моноцитах и нейтрофилах при сепсисе, возможно, отражает разные механизмы и роль при системном воспалении. Это предположение нуждается в дальнейших экспериментальных и клинических исследованиях. Степень выраженности (MFI) C3aR на моноцитах прямо коррелирует со степенью тяжести состояния. Исследование данного маркера имеет не только теоретическую, но и

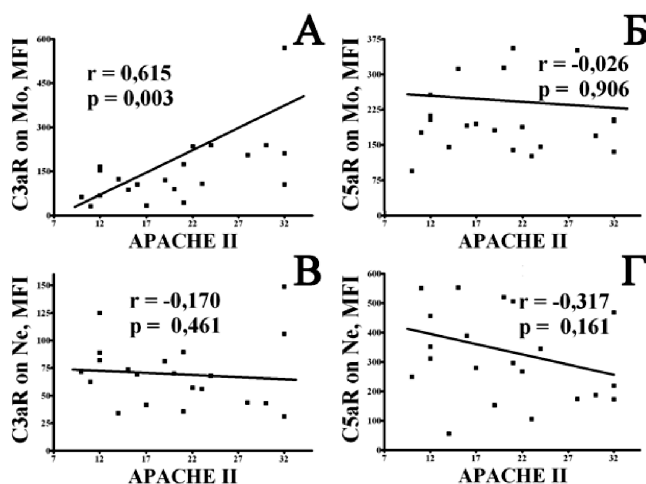


Рис. 3. Корреляция между уровнем экспрессии (MFI) C3aR на моноцитах (А), нейтрофилов (В), уровнем экспрессии (MFI) C5aR1(CD88) на моноцитах (Б), нейтрофилов (Г) и тяжестью состояния в баллах по шкале APACHE II у пациентов с сепсисом.

практическую значимость и может быть использовано в качестве предиктора органной дисфункции у септических пациентов.

References

1. Gaieski D.F., Edwards J.M., Kallan M.J. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit. Care Med.* 2013; 41(5): 1167-74.
2. Lazanovich V.A., Markelova E.V., Smirnov G.A., Pavlov V.A. Toll-Receptors on monocytes and clinical relevance in patients with sepsis. *Russyskiy immunologicheskiy Zhurnal.* 2014; 8: 825-8. (in Russian)
3. Lazanovich V.A., Smirnov G.A., Ishchenko V.N. Cytokines dynamics as a factor in the pathogenesis of a surgical sepsis. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2005; 4: 50-52. (in Russian)
4. Burk A.M., Martin M., Flierl M.A. Early complementopathy after multiple injuries in humans. *Shock.* 2012; 37(4): 348-54.
5. Ward P.A. Role of the complement in experimental sepsis. *J. Leukoc Biol.* 2008; 83(3): 467-70.
6. Georgia Sfyroera., Madan Katragadda., Dimitrios Morikis. Electrostatic Modeling Predicts the Activities of Orthopoxvirus Complement Control Proteins. *J. Immunol.* 2005; 174(4): 2143-51.
7. Bajic Goran., Yatime Laure., Klos Andreas. Human C3a and C3a desArg anaphylatoxins have conserved structures, in contrast to C5a and C5a desArg. *Protein Sci.* 2013; 22(2): 204-12.
8. Fayyazi A., Scheel O., Werfel T. The C5a receptor is expressed in normal renal proximal tubular but not in normal pulmonary or hepatic epithelial cells. *Immunology.* 2000; 99(1): 38-45.
9. Rittirsch D., Flierl M.A., Nadeau B.A. Functional roles for C5a receptors in sepsis. *Nat. Med.* 2008; 14(5): 551-57.
10. Mia Furebring., Lena Douhan Hakansson., Per Venge. Expression of the C5a receptor (CD88) on granulocytes and monocytes in patients with severe sepsis. *Crit. Care.* 2002; 6(4): 363-70.
11. Huber-Lang M.S., Younkin E.M., Sarma J.V. Complement-induced impairment of innate immunity during sepsis. *J. Immunol.* 2002; 169(6): 3223-31.
12. Strachan A.J., Woodruff T.M., Haaime G. A new small molecule C5a receptor antagonist inhibits the reverse-passive Arthus reaction and endotoxin shock in rats. *J. Immunol.* 2000; 164(12): 6560-65.
13. Van Epps D.E., Simpson S., Bender J.G. Regulation of C5a and formyl peptide receptor expression on human polymorphonuclear leukocytes. *J. Immunol.* 1990 144(3): 1062-68.
14. Hartemink K.J., Groeneveld A.B. The hemodynamics of human septic shock relate to circulating innate immunity factors. *Immunol. Invest.* 2010; 39(8): 849-62.
15. Charchaflieh. J., Wei J., Labaze G., Yunfang Joan Hou. The Role of Complement System in Septic Shock. *Clin. Dev. Immunology.* 2012, Article ID 407324, 8 pages.
16. Kildsgaard J., Hollmann T.J., Matthews K.W. Cutting edge: targeted disruption of the C3a receptor gene demonstrates a novel protective anti-inflammatory role for C3a in endotoxin-shock. *J. Immunol.* 2000;165(10): 5406-09.
17. Francis K., Lewis B.M., Akatsu H., Monk P.N. Complement C3a receptors in the pituitary gland: a novel pathway by which an innate immune molecule releases hormones involved in the control of inflammation. *FASEB J.* 2003; 17(15): 2266-68.
18. Stacey L., Mueller-Ortiz., John E. Morales. The Receptor for the Complement C3a Anaphylatoxin (C3aR) Provides Host Protection against *Listeria monocytogenes* Induced Apoptosis. *J. Immunol.* 2014; 193(3): 1278-89.
19. Fischer W.H., Hugli T.E. Regulation of B cell functions by C3a and C3a(desArg): suppression of TNF-alpha, IL-6, and the polyclonal immune response. *J. Immunol.* 1997; 159(9): 4279-86.

Сведения об авторах:

Маркелова Елена Владимировна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. физиологии человека, ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»

Просекова Елена Владимировна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии, ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»

Кудрявцев Игорь Владимирович, канд. биол. наук, ст. науч. сотр., ВПО «Дальневосточный федеральный университет»

Смолина Татьяна Павловна, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. иммунологии НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАН

Павлов Василий Алексеевич, канд. мед. наук, доцент каф. реанимации, анестезиологии, интенсивной терапии и скорой медицинской помощи, ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»