

Е.Ю. Гусев, В.А. Черешнев

Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 3. Предпосылки несиндромального подхода

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт иммунологии и физиологии»
Уральского отделения Российской академии наук, 620049, Екатеринбург, ул. Первомайская, 106

В статье обсуждаются теоретические и методологические подходы к описанию системного воспаления как общепатологического процесса. Указывается, что создание модели системного воспаления потребует интегрирования клинических и экспериментальных, молекулярных и популяционных исследований. Значение модели системного воспаления заключается в создании теоретической и методологической основы решения практических задач.

Ключевые слова: системное воспаление, моделирование, клеточный стресс, микроциркуляторные расстройства, нейроэндокринная дисфункция

E.Yu. Gusev, V.A. Chereshev

Systemic inflammation: theoretical and methodological approaches to description of general pathological process model. Part 3. Background for nonsyndromic approach

Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of RAS, 106, Pervomayskaya str., Yekaterinburg, 620049, Russia

Theoretical and methodological approaches to description of systemic inflammation as general pathological process are discussed. It is shown, that there is a need of integration of wide range of types of researches to develop a model of systemic inflammation.

Key words: systemic inflammation, modeling, cellular stress, microcirculatory disorder, neuroendocrine disorders

С теоретической и практической точки зрения, системное воспаление (СВ) является актуальной проблемой медицины, однако это понятие противоречиво и до настоящего времени не имеет общепринятого определения. В своё время И.И. Мечников говорил о возможности СВ, понимая под ним реакции фагоцитов во внутрисосудистой среде [14, 77]. Исторически термин «системная воспалительная реакция» (СВР) употреблялся применительно к системным изменениям при воспалении в клинике и экспериментах [49]. Отдельные признаки этой реакции стали включаться в шкалы оценки общего состояния. Однако СВР как клиническая дефиниция не была формализована до 1991 г.

Противоречия синдромального подхода

В настоящее время СВ обычно отождествляется с синдромом системной воспалительной реакции/ответа (ССВР/SIRS). Четыре критерия синдрома СВР

(ССВР) были утверждены на согласительной конференции АССР/СССМ в Чикаго в 1991 г. При этом для диагностики синдрома необходимо проявление двух или более признаков:

- 1) температура $\geq 38^\circ\text{C}$ или $\leq 36^\circ\text{C}$
- 2) ЧСС $\geq 90/\text{мин}$;
- 3) ЧД $> 20/\text{мин}$ или гипервентиляция ($\text{PaCO}_2 \leq 32$ мм рт.ст.);
- 4) лейкоциты крови $> 12 \times 10^9/\text{мл}$ или $< 4 \times 10^9/\text{л}$, или $> 10\%$ незрелых форм при наличии очага инфекции, тяжёлого некроза или травмы [29].

В других случаях СВ ассоциируют с менее конкретным понятием — СВР, под которой понимают системные изменения, связанные с воспалением. Так, в качестве признаков СВР обычно выделяют повышение в крови белков острой фазы [92], цитокинов и других медиаторов воспаления [107], стрессорных гормонов, глюкозы [56], продуктов пероксидации [111] и др.

В настоящее время ССВР рассматривают в качестве патогенетической основы септического шока, полиорганной недостаточности (ПОН), диссеминиро-

Для корреспонденции: Гусев Евгений Юрьевич, д-р мед. наук, доц., зав. лаб. иммунологии воспаления, ФГБУН «ИИФ» УрО РАН. E-mail: e.gusev@ip.uran.ru

ванного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС). Очевидно, что критерии ССВР малоспецифичны для этих процессов и признаки могут проявляться даже при некоторых физиологических состояниях, например, беременности и родах, которые отдельные авторы также рассматривают с позиции ССВР [4, 20].

Возникновение ССВР определялось клинической необходимостью, прежде всего, решением проблемы прогноза и ранней диагностики септических осложнений, а основой для критериев послужили шкалы оценки общего состояния, в частности, APACHE II, включающая все 4 показателя ССВР. В рамках этой концепции сепсис определили как ССВР + очаг инфекции. Официальное определение сепсиса характеризует этиологический фактор как бактериальную, вирусную и грибковую инфекцию [19, 113]. Между тем, нет эпидемии сепсиса при острых респираторных вирусных инфекциях (типично наличие как минимум двух критериев ССВР). Невысокая специфичность критериев ССВР к критическим состояниям отчасти нейтрализуется произвольной верификацией этого синдрома за пределами реанимационных отделений [21, 110]. Менее вероятно наличие тяжёлого сепсиса (сепсис + органная дисфункция) при отсутствии «резиновых» критериев ССВР, однако статистика регистрирует и это [102]. Клиника сепсиса определяется комплексом «реанимационных» синдромов [95], а дефиниция «сепсис-синдром» является условным понятием. Скорее, можно говорить о мультисиндромах различного состава. В то же время при сепсисе отмечается корреляция тяжести состояния и числа выявленных критериев ССВР [62], что при наличии клиники критических состояний, здравого смысла и опыта врача позволяет решать клинические задачи. Относительно малоэффективно использование критериев ССВР при острых асептических процессах [9, 58], при хронических заболеваниях используются другие синдромы, отражающие те или иные признаки СВР.

Развитие критических состояний связывают, прежде всего, с микроциркуляторными расстройствами [39, 42], которые формируются комплексом процессов, такими как активация эндотелиоцитов, сладж, микротромбообразование, вазодилатация. Следствием этих процессов является децентрализация кровообращения, гиповолемия, тканевой отёк, сосудистый шок, гипоксия, ацидоз, токсикоз, дисфункция жизненно важных органов [68]. В свою очередь, эти изменения обуславливаются [31, 57, 108] эксайтотоксичностью (патологической активацией клеток эндогенными регуляторными факторами), «протеиназным взрывом», оксидантным стрессом, внутрисосудистой активацией факторов гемостаза, комплемента, калликреин-кининовой

системы и другими процессами. При этом синдромальные модели отражают клиническую значимость конкретных звеньев патогенеза и включают протоколы ведения больных. Целью синдромальной модели является решение конкретной клинической задачи на основе консенсуса ведущих специалистов. В зависимости от несовпадений взглядов специалистов и учёта конкретных условий в рамках одного синдрома могут использоваться различные критерии, классификации стадий, стандарты патогенетической терапии [104]. Структура синдрома обычно зависит от этапов онтогенеза. Так, синдром воспалительного ответа плода (FIRS) имеет критерии, отличные от ССВР. Синдром как клиническая категория видоспецифичен. Обычно в эксперименте у животного моделируется, с той или иной степенью соответствия, патогенетическое звено, лежащее в основе синдрома, но не все синдромальные атрибуты.

Напротив, типовые патологические процессы имеют общебиологическое значение и являются теоретическим фундаментом для синдромов и других клинических дефиниций [6, 9, 10, 21]. Модель общепатологического процесса должна отражать его сущность, основные варианты и закономерности развития, взаимосвязь с другими патологическими и физиологическими процессами, онтогенетические и филогенетические особенности, биологическое и общеклиническое значение, принципиальные методологические подходы к его исследованию, общие принципы патогенетической терапии, но не конкретные протоколы лечения и диагностики.

Любая синдромальная модель не тождественна по содержанию и цели общепатологическому процессу, но при отсутствии его адекватной модели «свободное пространство» занимают квази-синдромы. Они характеризуются отсутствием полноценных протоколов ведения больных, предназначены для описания не звена, но целой области патогенеза, которая включает ряд классических синдромов. Наиболее значительным, но не единственным примером «расширительного» синдромального подхода является концепция ССВР. При этом ССВР фрагментируется на более частные квази-синдромы, маркирующие его стадии [78, 112]:

- 1) местное действие медиаторов воспаления;
- 2) их генерализация без критериев ССВР;
- 3) ССВР «в узком смысле» (наличие критериев до развития критических осложнений);
- 4) CARS — синдром компенсаторного противовоспалительного ответа, характеризующийся доминированием противовоспалительных цитокинов и иммунодепрессией [23, 86, 87, 115];
- 5) синдром иммунного паралича (хаоса) с наличием критического состояния [80, 114].

В ряде своих публикаций [6, 21] мы анализировали эти «синдромы». Суть анализа такова: разделение по времени цитокинового провоспалительного и противовоспалительного ответа на уровне организма маловероятно, это подтверждается и независимыми исследованиями [50, 87]. Стадия «хаоса» по её описанию имеет отношение к СВ, но не раскрывает его динамику. Естественно, что все эти «синдромы» не имеют протокольных критериев. Вероятно, одной из целей этой классификации является «привязка» концепции ССВР к классическим представлениям о воспалении, а именно — доминирующей роли очага воспаления с поэтапным развитием СВР, а затем и критических осложнений. Соответственно, генерализация цитокинов из очага воспаления рассматривается как основной инициирующий механизм этих осложнений [33]. Однако нет доказательной базы о доминирующей роли данного механизма для инициации микроциркуляторных расстройств, особенно, когда очаг воспаления не выражен или отсутствует (гемотрансфузионный и анафилактический шок, краш-синдром, экспериментальный эндотоксический шок, молниеносный сепсис, массивная кровопотеря, эмболия окоплодными водами и др.).

От квази-синдромов следуют отличать относительно хорошо изученные процессы, в названии которых понятие «синдром» является общепринятым термином без связи с его реальным содержанием. Известным примером является «общий адаптационный синдром», который правильнее рассматривать как типовой процесс — физиологический стресс или патологический дистресс. К более частным процессам можно отнести сладж-синдром, метаболический стресс-синдром (токсическое действие мицелл жирных кислот) и другие подобные «синдромы», не имеющие самостоятельных протоколов.

С одной стороны, модель общепатологического процесса является теоретическим фундаментом для формирования моделей клинических дефиниций: нозологий, синдромов, клинических состояний, а с другой — практическая реализация теоретической модели является необходимым условием оценки степени её правдоподобия.

По нашему мнению, формирование принципиальной модели общепатологического процесса СВ зависит от предварительного решения трёх принципиальных задач:

- 1) конкретизация понятий «системная альтерация» и «факторы повреждения»;
- 2) определение клеточного стресса как базового элемента процесса воспаления;
- 3) характеристика цитокинового ответа и СВР при СВ в целом как проявление клеточного стресса на уровне целостного организма.

Молекулярные паттерны опасности и факторы альтерации

Изначально [5] в качестве ключевых факторов системного повреждения мы рассматривали типовые микробные антигены и продукты тканевого распада, способные при генерализации в кровотоке активировать клетки эндотелия микрососудов и клетки врожденного иммунитета. В последние годы исследования DAMP (danger-associated molecular patterns — молекулярных паттернов, ассоциированных с опасностью) и паттерн-распознающих рецепторов (ПРР) [103] позволили более детально рассмотреть этот феномен.

Молекулы DAMP подразделяют на экзогенные — PAMP (pathogen-associated molecular patterns — патоген-ассоциированные молекулярные паттерны) и эндогенные — алармины [28]. К категории PAMP [15, 16, 103] относят типовые структуры патогенов, прежде всего, компоненты клеточной стенки бактерий и грибов, некоторые вирусные белки, микробные нуклеиновые кислоты. Они имеют особое значение для жизни микроорганизмов, стабильны в процессе их эволюции. Это позволяет их распознавать клетками врожденного иммунитета и потенциальными клетками-мишенями патогенов с помощью ПРР. Наиболее известной группой ПРР у человека являются толл-подобные рецепторы (TLR-1-10) [15, 35, 36, 66, 67].

В свою очередь, к аларминам относят DAMP, высвобождающиеся из поврежденных или патологически активированных клеток [28, 121], а именно: катионные белки (дефенсины, кателицидин и эозинофильный нейротоксин), продукты распада внеклеточного матрикса [119, 125], часть белков теплового шока [73, 94], некоторые кальций-связывающие белки семейства S100 [46], лактоферрин, мочевую кислоту [47], некоторые окисленные, гликозилированные и денатурированные белки [121, 126]. К аларминам также относят цитокин IL-1 α и ядерный негистоновый белок HMGB1, который высвобождается при некрозе клеток, но может секретироваться активированными макрофагами в качестве медиатора [89, 120]. При этом рецептор IL-1 имеет гомологичный с TLR регуляторный TIR-домен, который ассоциирован с индукцией клеточного стресса уже на ранних этапах филогенеза [37], а HMGB1 может взаимодействовать с TLR-2, -4, -9 [89].

Основными признаками аларминов являются [85]:

1. Быстрое выделение из клеток при их повреждении;
2. Привлечение в очаг повреждения и последующая активация антигенпрезентирующих клеток;
3. Иммуностимулирующий эффект на последующих этапах развития иммунного ответа.

Указываются [28] следующие их характеристики:

- 1) выделение из некротических клеток различного типа;

- 2) индуцибельная секреция клетками иммунной системы в качестве медиаторов межклеточного взаимодействия;
- 3) лиганд-рецепторная активация клеток врождённого иммунитета;
- 4) регуляторное участие в регенерации повреждённых тканей.

Большинство ПРР могут связывать несколько разнородных лигандов, а многие представители DAMP — взаимодействовать с различными семействами ПРР. В частности, белок HMGB1 является лигандом не только нескольких TLR, но и рецептора RAGE, который экспрессируется на эндотелиоцитах, перицитах и гладкомышечных клетках сосудов, а также нейронах, макрофагах, гепатоцитах, кардиомиоцитах [74, 120]. Другими лигандами этого рецептора являются патологически гликозилированные белки, некоторые S100 и амилоидные белки. Задействование RAGE связывают со многими тяжёлыми хроническими заболеваниями.

Те или иные наружные ПРР выявляются практически на всех клетках, но наиболее выражено и разнообразно располагаются на поверхности фагоцитов, лимфоцитов, мастоцитов, дендроцитов, эндотелиоцитов и эпителиоцитов [15]. После контакта с лигандом эти ПРР инициируют клеточный стресс, а в определённых случаях и провоспалительную трансформацию клеток, действуя через системы вторичных посредников и транскрипционных факторов. Внутриклеточные ПРР (часть TLR, рецепторы суперсемейства NLR и др.) задействуются при внутриклеточном заражении и различных повреждениях клеток организма. После контакта с лигандами при участии шаперонов и регуляторных белков они формируют инфламмосомы [24, 66].

Взаимодействие ПРР с лигандами на эндотелиоцитах, в частности, липополисахарида грамотрицательных бактерий (LPS) с TLR-4, сопровождается патологической активацией этих клеток [88]. Через ПРР действуют многие продукты тканевого распада, способные инициировать микроциркуляторные расстройства [84].

В последнее время выделили и мембраноассоциированные эндогенные DAMP, а именно, лиганды рецептора NKG2D, который экспрессируется на нормальных киллерах и некоторых субпопуляциях Т-киллеров и активированных LPS макрофагах. Лигандами NKG2D являются, кроме отдельных неклассических белков HLA 1-го класса, индуцибельные белки — MICA и MICB [96]. В норме их экспрессия на клетках (эпителиоцитах, эндотелиоцитах, фибробластах) незначительна, но может возрасти при внутриклеточном заражении, опухолевой трансформации и тепловом шоке [34]. Взаимодействие клеток-носителей этих DAMP и экспрессирующих NKG2D клеток-киллеров способствует апоптозу или цитолизу первых из них и активации вторых. Однако не ясно, насколько важны эти механизмы для повреждения эндотелия при СВ.

Связывать PAMP и продукты тканевого распада способны многие интегрины, в том числе ответственные за коллагензависимую агрегацию тромбоцитов, и многие другие рецепторы контактного взаимодействия [123], «рецепторы-мусорщики» макрофагов [51], рецепторы, взаимодействующие с DAMP в комплексе с острофазными белками [117]. Возможно, к ПРР следует отнести рецепторы, связывающие агрессивные протеиназы и их комплексы с антипротеиназами, и ряд других рецепторов. При этом далеко не всегда понятно, когда и какие лиганд-рецепторные взаимодействия могут инициировать развитие воспалительного процесса подобно LPS. Часть ПРР, напротив, можно отнести к факторам противовоспалительной резистентности, в частности, к механизмам «уборки мусора» из кровотока.

В целом, при определении биологической роли DAMP делается акцент на их свойствах активации дендритных клеток (ДК) как основных антигенпрезентирующих клеток (одно из условий инициации адаптивного иммунного ответа) и стимуляции клеток врождённого иммунитета. В качестве примера узко-профессионального подхода приведём одну из последних классификаций DAMP [73]:

1. DAMP (HMGB1 и PAMP), которые через ПРР способствуют дифференцировке примированных антигеном незрелых ДК.

2. Лиганды NKG2D, которые участвуют в активации примированных антигеном ДК через продукцию IFN γ и других цитокинов нормальными киллерами.

3. Лиганды NLRP3 (внутриклеточные ПРР): мочевая кислота, окисленный белок TXNIP, микробные нуклеиновые кислоты. Комплекс лиганд-ПРР является ключевым компонентом инфламмосомы-NLRP3, инициирующей в фагоцитирующих и дендритных клетках продукцию IL-1 β и IL-18.

4. Неоантигены, распознающиеся нормальными IgM. Далее образовавшиеся иммунные комплексы через комплементсвязывающие рецепторы содействуют трансформации незрелых ДК в антигенпрезентирующие клетки.

Понятие DAMP связано с понятием «повреждающий фактор», поскольку активация клеток врождённого и приобретенного иммунитета, индуцирующих развитие воспаления, развивается не только в ответ на тканевое повреждение, но и на «угрозу» повреждения. Примеры последнего эффекта можно обнаружить при некоторых аутоиммунных и аллергических процессах, отторжении аллотрансплантата, вакцинации непатогенными антигенами. Таким образом, или к категории «факторы повреждения» нужно относить и имитационные факторы, или изменить классическую формулировку воспаления [5, 6, 10, 16]. С учётом этого мы ниже предлагаем уточнённую классификацию факторов повреждения применительно к развитию СВ.

Факторы системной альтерации

1. Циркулирующие молекулы, неизбирательно повреждающие клеточные мембраны (свободные радикалы, гидролазы, катионные белки и др.).

2. Системные нарушения гомеостаза: гипоксия, ацидоз, гипертермия и др.

3. Некоторые продукты тканевого распада и микробные антигены, относящиеся к категории DAMP, вызывающие системную «воспалительную» трансформацию эндотелия микрососудов.

4. Антигенспецифичные факторы: циркулирующие иммунные комплексы, цитотоксичные антитела (например, гемолизины), аллергены (при анафилактическом шоке) и некоторые другие.

5. Неиммунные факторы, активирующие в кровотоке систему комплемента и/или гемостаза (эмболия богатыми тканевым фактором околоплодными водами, действие ряда биологических ядов и др.).

Мы не рассматриваем цитокины как повреждающие факторы, поскольку необходимым условием создания модели СВ является чёткое разграничение феноменов СВР и системной альтерации и, соответственно, факторов повреждения и медиаторов воспаления. Последнее разделение будет иногда условным, например, в отношении HMGB1 [54], но не классических цитокинов. Кроме того, цитокины не только усиливают и регулируют клеточный стресс, но и сами являются его продуктами, а при купировании альтерации их продукция быстро снижается. Доказанные в эксперименте критические концентрации IL-1 и TNF α [82, 83] в реальных условиях относительно редки, вероятно, связаны с их системной продукцией, имеют иную динамику возрастания и адаптации организма к их воздействию.

В целом, система DAMP-ПРР в том или ином виде выявляется уже у беспозвоночных (толл-рецепторы были впервые определены у дрозофил) и служит для запуска клеточного ответа на угрозу или начальные (обратимые) этапы повреждения. Она первоначально участвовала в формировании протовоспалительных и палеоиммунных реакций. У человека эти механизмы стали одним из связующих звеньев между врождённым и приобретённым иммунитетом, иммунной и воспалительной реактивностью, а основой всех этих процессов является клеточный стресс как общебиологическое явление.

Общие закономерности клеточного стресса

Клеточный стресс можно рассматривать как сумму большого числа универсальных, типовых ответов клетки на действие активационных и повреждающих факторов. Так, наличие стресс-индуцибельных белков, характерных изменений цитоскелета, метаболизма, информационного обмена, закономерное развитие стадий активации и истощения как целостного явления обнаруживают уже у прокариот [1] и растительных клеток [18]. На эти

эволюционно древние универсальные программные механизмы как на основу «наслаиваются» более специализированные механизмы реагирования, связанные с особенностями происхождения и дифференцировки клетки, её микроокружением и характером стимулирующего сигнала. У человека активированные клетки в качестве функциональных элементов дифференцированно включаются в различные физиологические и патологические процессы, поэтому понятие «клеточный стресс» лишено конкретности в отрыве от рассмотрения функциональных систем тканевого и организменного уровня. От этого зависит степень приближения и «угол зрения» рассмотрения клеточного стресса как целостного феномена.

Несмотря на большое число публикаций, посвящённых клеточному стрессу, полученные данные и их обобщения, в целом, носят фрагментированный характер и заключаются в оценке структурных изменений, продукции цитокинов, других индуцибельных медиаторов, свободных радикалов, активации определённых внутриклеточных регуляторных белков и транскрипционных факторов, протективных эффектов белков теплового шока (БТШ). На этих во многом определяющих развитие клеточного стресса белках остановимся подробнее:

- первоначально БТШ охарактеризовали при тепловом шоке, но затем было подтверждено их универсальное значение;

- они относятся к категории шаперонов — молекул, которые в силу прямого контакта способствуют формированию и стабилизации всех типов пространственных структур зависимых от них белков [76];

- предотвращают нежелательные и обеспечивают протективные для клетки молекулярные взаимодействия [44, 98];

- внутри клетки способны связывать и транспортировать в лизосомы необратимо повреждённые белки [12], а также могут связываться с различными протеинкиназами и другими внутриклеточными регуляторными посредниками и модулировать их активность [3];

- БТШ (особенно, БТШ-70) предотвращают апоптоз жизнеспособных клеток, действуя как шапероны и как регуляторные факторы;

- присутствуют во всех клетках в норме, а в условиях стресса их количество существенно возрастает за счёт индуцибельных форм и может достигать 20% от всех белков клетки [12];

- продукцию индуцибельных БТШ запускают транскрипционные факторы (ТФ) теплового шока (HSF) и ряд других ТФ, включая подсемейство FOXO, влияющее на процессы старения [48, 100];

- БТШ-60 и БТШ-70 человека имеют высокую степень гомологии с аналогичными белками бактерий [1, 63], что указывает на общебиологическую роль этих молекул.

БТШ-70 (группа белков массой от 66 до 78 кДа), БТШ-60 (55—64 кДа) и некоторые БТШ-90 (81—99 кДа) относят к категории DAMP, поскольку они могут взаимодействовать с внутриклеточными и наружными ПРР [25, 66]. В последнем случае БТШ секретируются активированными лейкоцитами и «воспалительными» макрофагами или выделяются во внешнюю среду из всех клеток при их разрушении. В качестве шаперонов БТШ могут участвовать в формировании инфламмосом [105]. Во внутриклеточной среде БТШ притормаживают гиперактивацию провоспалительных ТФ (NF-κB, AP-1 и др.) по принципу отрицательной обратной связи, а как межклеточные медиаторы способствуют оптимизации иммунного ответа [91].

В целом, БТШ повышают устойчивость клеток к факторам повреждения. Накопление в крови БТШ является одним из признаков СВР, связанной с генерализацией клеточного стресса. БТШ могут связываться с ПРР, регулируя взаимодействия с этими рецепторами других DAMP.

К другим универсальным проявлениям клеточного стресса можно отнести следующие процессы:

- активация провоспалительных ТФ (включая NF-κB и зависимые от них, примерно, 200 структурных генов у человека), AP-1, фактора индуцируемого гипоксией 1 (HIF-1), HSF-1, EBP-β, CREB, FOXO, NRF-2, E2F, апоптозогенного p53, многих представителей семейств ТФ: STAT, SIRT, TOR, Ets, PI3K/Akt и др. [27, 55, 65, 81, 100, 101];

- экспрессия на клеточной мембране индуцибельных рецепторов, продукция цитокинов и других индуцибельных медиаторов [22, 34];

- подготовка к анаэробному распаду глюкозы — увеличение количества ключевых ферментов дихотомического пути, увеличение уровня определённых синтаз и синтетаз, а также других ферментов, участвующих в репарации клеточных структур [70];

- усиление или, напротив, критическое снижение основного энергетического обмена;

- увеличение концентрации цитоплазматического Ca²⁺, участвующего в регуляции и/или непосредственной реализации всех основных физиологических и экстремальных клеточных функций [70];

- активация микросомального окисления и развитие оксидантного стресса [70] — необходимого условия для синтеза многих стресс-молекул, обезвреживания токсинов и реализации прямых регуляторных эффектов свободных радикалов, включая их активационное действие на ТФ, например: NF-κB, HIF-1 [55, 70], p53 [109], как и многие протеинкиназы, включая некоторые эволюционно связанные с клеточным стрессом митоген-активируемые протеинкиназы [60, 118];

- вследствие оксидантного стресса и других причин [13] возрастает готовность клетки к апоптозу, но

при этом целый ряд факторов, включая и БТШ [61], повышает устойчивость клетки к его развитию, что в условиях нарастающего действия повреждающих факторов может способствовать как выживанию клетки, так и развитию некроза [71];

- в отдельных случаях клеточный стресс связан с пролиферативной активностью, например, при действии антигеннеспецифичных лимфоцитарных митогенов *in vitro*;

- при клеточном стрессе происходит развитие разнонаправленных процессов по варианту «эффект — контрэффект», что позволяет рассматривать клетку как внутренне противоречивую систему, поведение которой зависит от условий микроокружения, характера повреждающего воздействия, типа и исходного состояния клетки, особенностей её генома.

Клеточный стресс на действие повреждающих факторов является базовым функциональным элементом для формирования более сложных программ межклеточного взаимодействия, включая протовоспалительные и палеоиммунные процессы у беспозвоночных, воспаления и адаптивного иммунного ответа у человека. С учётом вышеизложенного, мы предложили классификацию стадий клеточного стресса как базового элемента развития СВ [6, 9], которую схематично приводим с некоторыми уточнениями на рисунке.

Стадия 1 — Физиологическая стадия клеточного стресса. Активация физиологических функций и их перераспределение в ответ на стимулы нейроэндокринных и иных регуляторных факторов, в частности, опосредующих СВР при классическом воспалении, приоритетно направленных на ресурсное обеспечение процессов очага воспаления.

Стадия 2 — воспалительного обратимого клеточного стресса. Реакция клеток на действие факторов повреждения, сопровождающаяся «воспалительной трансформацией» клетки, при классическом воспалении реализуется преимущественно в очаге воспаления, а при СВ — системно, во всём бассейне микроциркуляторного русла, с дальнейшим распространением и на паренхиматозные клетки жизненно важных органов. В первом случае ведущую патогенетическую роль играют клетки воспалительного инфильтрата (лейкоциты и «воспалительные» макрофаги), а во втором — клетки-резиденты микрососудов (прежде всего, эндотелиоциты и стромальные макрофаги). Физиологические функции клеток снижены или патологически изменены, что является основой микроциркуляторных расстройств (шок, ПОН, ДВС-синдром).

Процессы активации и торможения могут характеризовать две фазы — гиперэргическую и гипоэргическую, отражающие возможность циклических изменений в рамках этой стадии. Первая фаза характеризуется высокой провоспалительной активностью

клетки, включая продукцию цитокинов, повышенным уровнем основного обмена; физиологические функции при этом сохранены или снижены; основная стратегия поведения на действие повреждающих агентов — резистентность. Для второй фазы свойственно снижение основного обмена и функциональной активности, как физиологической, так и провоспалительной; стратегия — толерантность. Фазы могут проявляться в виде тенденции, поскольку они формируются большим количеством не полностью синхронизированных молекулярных циклов.

Стадия 3. Депрессивная стадия клеточного стресса. Характеризуется устойчивым, трудно обратимым тотальным снижением функциональной активности, высоким риском развития апоптоза или некробиоза, в последнем случае, с образованием продуктов клеточного распада. Основными причинами развития депрессивной стадии являются или за пределами интенсивное воздействие факторов повреждения, или их относительно длительное (истощающее) действие. Известные примеры этой стадии: феномен «сорванного фагоцитоза» нейтрофилов и длительное, но безуспешное противостояние депрессивных макрофагов заселяющим их микобактериям [26].

На уровне организма провоспалительная активность клеток в различных органах может быть мозаичной и динамичной, например, при экспериментальном сепсисе [33]. Таким образом, различные стадии клеточного стресса могут развиваться в организме одновременно, а интегрально можно зафиксировать только относительное преобладание той или иной из них по уровню молекул — маркеров клеточного стресса в крови при учёте других феноменов системного воспаления [10].

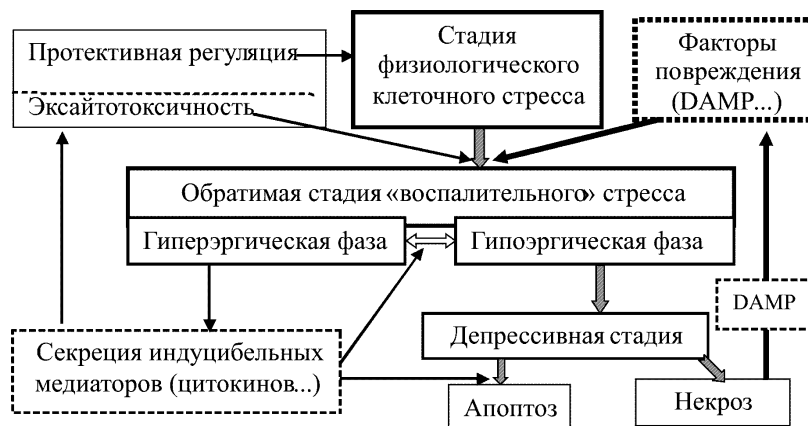
Характерным свойством активированных клеток человека, вовлечённых в процесс воспаления, является продукция того или иного спектра гистогормонов белковой природы — цитокинов.

Цитокины как патогенетические факторы и критерии СВР

Секреция цитокинов и других медиаторов воспаления является внешним проявлением клеточного стресса. Поэтому цитокины представляют интерес не только как регуляторные факторы, но и как маркеры и количественные показатели воспалительной трансформации различных клеток как на местном (при классическом воспалении), так и на системном уровне (при СВ).

Относительно биологической роли цитокинов в последнее время вышло большое количество обобщающей литературы [11, 59, 97]. Отметим наиболее принципиальные положения:

- цитокины являются ведущими гуморальными посредниками межклеточного информационного обмена при воспалении, реализации врождённого и приобретённого иммунитета, регенерации и репарации (склерозирования) повреждённых тканей;
- к цитокинам относятся более 100 белковых молекул, действующих на клеточные рецепторы аутокринно, паракринно, а в отдельных случаях и длиннодистантно через систему кровотока;
- секреция большинства цитокинов и экспрессия их рецепторов на поверхности клеток носит преимущественно индуцибельный характер, некоторые цитокины могут продуцироваться и в физиологических условиях, но, как правило, с существенно меньшей интенсивностью;
- к секреции цитокинов способны, в той или иной степени, практически все ядродержащие клетки и тромбоциты, но в наибольшей степени — клетки, непосредственно участвующие в реализации воспалительной реактивности и иммунного ответа;
- действие цитокинов отличается регуляторной избыточностью: один цитокин может взаимодействовать с несколькими рецепторами, с различной функцией и действовать дифференцированно на многие типы клеток, но разные рецепторы и разные цитокины



Стадии и фазы провоспалительного клеточного стресса и действие на них активационных факторов

могут реализовывать и однонаправленные биологические эффекты на уровне клетки;

- биологические эффекты цитокин-рецепторных взаимодействий на клетке при разных её функциональных состояниях могут существенно различаться;

- регуляторные эффекты цитокинов на уровне клетки в значительной степени реализуются посредством активации и ингибирования универсальных (коллекторных) ТФ — индукторов и регуляторов генетических программ клеточного стресса, включая и семейство NF-κB;

- цитокины действуют на клетку каскадно, стимулируя или ингибируя как продукцию и секрецию других цитокинов, так и экспрессию цитокин-связывающих рецепторов и другие индуцибельные процессы;

- взаимодействующие друг с другом активированные клетки в очаге воспаления и в реагирующих на антигены лимфоидных органах формируют тот или иной динамический вариант цитокиновой сети с возможными эндокринными (длиннодистантными) эффектами отдельных цитокинов практически на все органы и ткани организма;

- цитокины регулируют все процессы, ассоциированные с СВР: лихорадку, острофазный ответ, реакцию костного мозга и выход лейкоцитов из депо, развитие общего адаптационного синдрома;

- часть цитокинов может служить молекулярными маркерами СВР, прежде всего: IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, IL-18, TNFα, IL-1ra (рецепторный антагонист), MIP-(1, 2), MCP-(1, 2), RANTES, IP-10, IFNα и γ, TGFβ, G-CSF, GM-CSF, PDGF, VEGF [10, 11, 17, 45, 50, 53, 97], а также растворимые рецепторы к TNF, IL-1 (ST2), IL-2 (CD25), VEGF, хемокинам (CCR-2 и 3) [10, 90].

Изменения уровня цитокинов в крови при СВ характеризуются существенными отклонениями от нормальных значений (в отдельных случаях в тысячи раз), хаотичностью, фазностью, низкой корреляцией между собой.

Общей закономерностью гиперцитокинемии при критических состояниях являются, во-первых, относительно невысокие концентрации преимущественно лимфоцитарных цитокинов (например, IL-2, IL-4), за исключением IFNγ при острых вирусных инфекциях [17, 72]. Во-вторых, как правило, относительно более умеренные и/или кратковременные изменения при шоковых состояниях концентраций TNFα и IL-1β, в сравнении с IL-6, обладающим также полифункциональным, но более «мягким» провоспалительным действием [64, 69]. В-третьих, цитокины действуют кооперативно с другими регуляторными факторами: острофазными белками, биогенными аминами, производными липидов (эйкозаноиды, церамиды, тромбоцит активирующий фактор), NO, катионными белками гранулоцитов, регуляторными факторами комплекса, гемостаза и калликреин-кининовой системы,

белками теплового шока, традиционными гормонами и многими гистогормонами (лептин, эндотелины, ангиотензин II и др.), регуляторными метаболитами и рецепторами контактного взаимодействия. Многие частные представители из этого неполного списка также могут выступать в качестве маркеров СВР.

Высокие концентрации отдельных цитокинов в крови относительно специфичны к развитию септического шока (IL-1β, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-13, IFNα, MCP-1, TNFα) [45, 75], ПОН (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, IL-1ra, MCP-1, G-CSF, GM-CSF), синдрома ДВС (чаще других выделяют IL-8), летальным исходам (IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, IL-1ra, MCP-1, G-CSF, GM-CSF, MIP-1 и 2, TNFα) [90], а дополнительно для тяжелых вирусных инфекций — IFNγ [17, 38, 43, 116] и IP-10 [40, 52, 122]. В то же время нелинейность этой взаимосвязи, нестабильность концентраций цитокинов в крови ограничивает их использование в качестве диагностических и прогностических критериев тяжести состояния. Вероятно, вследствие этого до настоящего времени основными дополнительными критериями бактериального сепсиса являются С-реактивный протеин (CRP) и прокальцитонин (PCT) плазмы крови [53, 79, 93, 99, 106], которые имеют существенно более длительный период полувыведения в сопоставлении с цитокинами. Между тем, по этой же причине они хуже отражают динамику СВР. Кроме того, уровень CRP относительно слабо коррелирует с тяжестью состояния [30], а уровень PCT в крови больше связан с генерализацией бактериальных антигенов, чем с другими причинами СВ [2]. Также на сегодняшний день нет четких представлений о биологической роли PCT как фактора СВР [32]. Учитывая вышесказанное, в настоящее время некоторыми авторами высказывается мнение о необходимости разработки интегральных критериев СВР, основанных на определении в крови нескольких молекулярных маркеров СВР, включая и цитокины [41, 90].

Остановимся на преимуществах цитокинов как критериев СВР:

- 1) понятна и значима биологическая роль;
- 2) являются продуктами стресс-реакции многих типов клеток на различные стимулы;
- 3) имеется большая выборка провоспалительных и условно противовоспалительных цитокинов, концентрации которых в крови характеризуются высокой амплитудой изменений;
- 4) оптимальный период полувыведения из кровотока — несколько десятков минут;
- 5) наличие апробированных, стандартизованных методов их количественного определения и разносторонних баз данных клинических и экспериментальных исследований по многим цитокинам.

Однако перечисленные положительные качества цитокинов в полной мере могут проявить себя только при использовании интегральных критериев СВР и СВ в целом (с учетом критериев других феноменов процесса).

Учитывая вышесказанное, мы используем некоторые цитокины (IL-6, IL-8, IL-10, TNF α) и CRP в интегральной шкале оценки уровней СВР [7, 8, 9]. В то же время не исключаем использование в этих целях других информативных цитокинов, БТШ, растворимых рецепторов цитокинов и адгезии эндотелиоцитов, маркеров внутрисосудистой активации гранулоцитов и других продуктов клеточного стресса [7]. Центральной задачей шкалы СВР является дифференцировка местной и системной продукции медиаторов и, соответственно, проявлений СВР при классическом и системном воспалении. При этом необходимо учитывать то, что СВР является не единственным феноменом СВ (частным процессом), а при гипоэргических вариантах СВ, возможно, даже и не основным [6, 10].

Таким образом, факторы повреждения инициируют развитие клеточного стресса на уровне отдельных органов как необходимого условия развития воспаления. Необходимым условием для этого является формирование цитокиновой сети как саморегулируемого процесса. Однако формирование функциональных систем воспаления происходит при кооперации цитокиновой сети с другими факторами информационного обмена. При этом цитокины действуют по принципиальным механизмам регуляции сложных систем — положительной и, одновременно, отрицательной прямой и обратной связи. Критически высокие уровни многих цитокинов в крови могут быть критериями системного провоспалительного стресса, атрибутного спутника критических микроциркуляторных расстройств и других проявлений СВ.

Заключение

СВ является сложным, внутренне противоречивым и драматическим по своим последствиям процессом. Известные признаки очага воспаления не могут отразить образ СВ. Исторически изучение СВ было связано с решением клинических задач, и процесс был охарактеризован с помощью синдромальных моделей. СВ инициируют: генерализация РАМР при инфекции, аллергенов — при анафилактическом шоке, продуктов тканевого распада — при краш-синдроме, богатых тканевым фактором околоплодных вод, а также гипоксия и ацидоз при травматическом шоке и другие факторы системного повреждения. Сутью СВ является генерализация воспалительного клеточного стресса, прежде всего, эндотелиоцитов и сосудистых макрофагов, как основа микроциркуляторных расстройств. Наличие и распространённость системного клеточного стресса могут отражать определённые уровни в крови медиаторов воспаления и,

прежде всего, цитокинов. Модель СВ как общепатологического процесса должна основываться на наиболее принципиальных признаках этого процесса, и её значение заключается не в решении конкретных практических задач, а в создании теоретической и методологической основы для их решения.

Список литературы

1. *Баснакьян И.А.* Стресс у бактерий. — М.: Медицина, 2003. — 136 с.
2. *Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З., Гельфанд Е.Б.* и др. Биохимические маркеры системной воспалительной реакции: роль прокальцитонина в диагностике сепсиса // Инфекции в хирургии. — 2007. — Т. 5, №1. — С. 19-24.
3. *Глушкова О.В., Новоселова Т.В., Хренов М.О.* и др. Роль белка теплового шока Hsp90 в формировании защитных ответов при остром и токсическом стрессе // Биохимия. — 2010. — Т. 75, №6. — С. 789-795.
4. *Гурьянов В.А., Пырегов А.В., Толмачев Г.Н., Володин А.В.* Общий адаптационный синдром и беременность. Беременность с позиций общего адаптационного синдрома // Анестезиология и реаниматология. — 2007. — №6. — С. 4-8.
5. *Гусев Е.Ю., Осипенко А.В.* Иммунология системного воспаления // иммунология Урала. — 2001. — Т. 1, №1. — С. 4-8.
6. *Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н.* Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса // Цитокины и воспаление. — 2007. — Т. 6, №4. — С. 9-21.
7. *Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В.* Методология изучения системного воспаления // Цитокины и воспаление. — 2008. — Т. 7, №1. — С. 15-23.
8. *Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Журавлёва Ю.А.* и др. Хроническое системное воспаление как типовой патологический процесс // Цитокины и воспаление. — 2008. — №4. — С. 3-11.
9. *Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Сипачев А.С.* Травма и теория системного воспаления // Вест. Анест. Реаним. — 2009. — Т. 6, №2. — С. 2-10.
10. *Гусев Е.Ю., Черешнев В.А.* Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 1. Общая характеристика процесса // Патол. физиол. и эксп. терапия. — 2012. — №4. — С. 3-14.
11. *Кетлинский С.А., Симбирцев А.С.* Цитокины. — СПб.: Фолиант, 2008. — 552 с.
12. *Коржов В.И., Коржов М.В., Пунщикова Е.А., Сахненко А.С.* Белки теплового шока (обзор литературы) // Журн. АМН Украины. — 2008. — Т. 14, №1. — С. 26-42.
13. *Матвеева Н.Ю.* Апоптоз: морфологические особенности и молекулярные механизмы // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2003. — №4. — С. 12-16.
14. *Маянский А.Н.* Современная эволюция идеи И.И. Мечникова о внутрисосудистом воспалении // Иммунология. — 1995. — №4. — С. 8-15.
15. *Меджитов Р., Джаневей Ч.* Врожденный иммунитет // Казанский медицинский журнал. — 2004. — Т. 85, №3. — С. 161-167.
16. Молекулярные механизмы воспаления: Учебное пособие / Под ред. В.А. Черешнева. — Екатеринбург: УрО РАН, 2010. — 264 с.
17. *Носик Н.Н.* Цитокины при вирусных инфекциях // Вопросы вирусологии. — 2000. — №1, Т. 45. — С. 4-10.

18. **Пятыгин С.С.** Стресс у растений: физиологический подход // Журн. общ. биологии. — 2008. — Т. 69, №4. — С. 294-298.
19. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика: Практическое руководство / Под ред. В.С. Савельева, Б.П. Гельфанда. — М.: Литтерра, 2006. — 176 с.
20. **Серов В.Н., Медвинский И.Д., Юрченко Л.Н.** и др. Тяжелый гестоз с позиции синдрома системного воспалительного ответа // Вестник интенсивной терапии. — 2003. — №1. — С. 19-26.
21. **Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Зотова Н.В.** Фундаментально-прикладные аспекты системного воспаления с позиции теории физиологических и типовых патологических процессов // РФЖ им. И. М. Сеченова. — 2010. — Т. 96, №7. — С. 696-707.
22. **Ярулин А.А.** Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // Иммунология. — 1997. — №5. — С. 7-13.
23. **Adib-Conquy M., Cavaillon J.M.** Compensatory anti-inflammatory response syndrome // Thromb. Haemost. — 2009. — Vol. 101, №1. — P. 36-47.
24. **Alnemri E.S.** Sensing cytoplasmic danger signals by the inflammasome // J. Clin. Immunol. — 2010. — Vol. 30, №4. — P. 512-519.
25. **Asea A., Kraeft S.K., Kurt-Jones E.A.** et al. HSP70 stimulates cytokine production through a CD14-dependant pathway, demonstrating its dual role as a chaperone and cytokine // Nature Med. — 2000. — Vol. 6, №4. — P. 435-442.
26. **Berrington W.R., Hawn T.S.** Mycobacterium tuberculosis, macrophages, and the innate immune response: does common variation matter? // Immunol. Rev. — 2007. — Vol. 219. — P. 167-186.
27. **Bertges D.J., Fink M.P., Delude R.L.** Hypoxic signal transduction in critical illness // Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 28, №4. — P. 78-86.
28. **Bianchi M.** DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger // J. Leukoc. Biol. — 2007. — Vol. 81, №1. — P. 1-5.
29. **Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B.** et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // Chest. — 1992. — Vol. 101, №6. — P. 1644-1655.
30. **Brunckhorst F.M., Wegscheider K., Forycki Z.F.** et al. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock // Intensive Care Med. — 2000. — Vol. 26, №2 Suppl. — P. 148-152.
31. **Carre J.E., Singer M.** Cellular energetic metabolism in sepsis: The need for a systems approach // Biochimica et Biophysica Acta. — 2008. — Vol. 1777, №7-8. — P. 763-771.
32. **Castelli G.P., Pognani C., Meisner M.** et al. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction // Critical Care. — 2004. — Vol. 8, №4. — P. 234-242.
33. **Cavaillon J.-M., Annane D.** Compartmentalization of the inflammatory response in sepsis and SIRS // J. Endotoxin Res. — 2006. — Vol. 12, №3. — P. 151-170.
34. **Champsaur M., Lanier L.L.** Effect of NKG2D ligand expression on host immune responses // Immunol. Rev. — 2010. — Vol. 235, №1. — P. 267-285.
35. **Chang Z.L.** Important aspects of Toll-like receptors, ligands and their signaling pathways // Inflamm. Res. — 2010. — Vol. 59, №10. — P. 791-808.
36. **Chaturvedi A., Pierce S.K.** How location governs toll-like receptor signaling // Traffic. — 2009. — Vol. 10, №6. — P. 621-628.
37. **Chen C.J., Kono H., Golenbock D.** et al. Identification of a key pathway required for the sterile inflammatory response triggered by dying cells // Nature Med. — 2007. — Vol. 13, №7. — P. 851-856.
38. **Cheung C.Y., Poon L.L.M., Ng I.H.Y.** et al. Possible Relevance to Pathogenesis Coronavirus-Infected Macrophages In Vitro: Respiratory Syndrome Cytokine Responses in Severe Acute // J. Virol. — 2005. — Vol. 79, №12. — P. 7819-7826.
39. **Chierego M., Verdant C., De Backer D.** Microcirculatory alterations in critically ill patients // Minerva Anestesiologica. — 2006. — Vol. 72, №4. — P.199-205.
40. **Cole K.E., Strick C.A., Paradis T.J.** et al. Interferon-inducible T cell alpha chemoattractant (I-TAC): a novel non-ELR CXC chemokine with potent activity on activated T cells through selective high affinity binding to CXCR3 // J. Exp. Med. — 1998. — Vol. 187, №12. — P. 2009-2021.
41. **Davis J.M., Knutson K.L., Strausbauch M.A.** et al. Analysis of Complex Biomarkers for Human Responsiveness of Peripheral Blood Cells Immune-Mediated Disorders Based on Cytokine // J. Immunol. — 2010. — Vol. 184, №12. — P. 7297-7304.
42. **De Backer D., Dubois M.-J., Schartz D.** et al. Microcirculatory Alterations in Cardiac Surgery: Effects of Cardiopulmonary Bypass and Anesthesia // Ann. Thorac. Surg. — 2009. — Vol. 88, №5. — P. 1396-1403.
43. **De Bruin A.M., Libregts S.F., Valkhof M.** et al. IFN γ induces monopoiesis and inhibits neutrophil development during inflammation // Blood. — 2012. — Vol. 119, №6. — P.1543-1554.
44. **De Maio A.** Extracellular heat shock proteins, cellular export vesicles, and the Stress Observation System: A form of communication during injury, infection, and cell damage // Cell Stress and Chaperones. — 2011. — Vol. 16, №3. — P. 235-249.
45. **Fiers W.** Tumor necrosis factor. Characterization at the molecular, cellular and in vivo level // FEBS. — 1991. — Vol. 285, №2. — P. 199-212.
46. **Foell D., Wittkowski H., Vogl T., Roth J.** S100 proteins expressed in phagocytes: a novel group of damage-associated molecular pattern molecules // J. Leukoc. Biol. — 2007. — Vol. 81, №1. — P. 28-37.
47. **Ghaemi-Oskouie F., Shi Y.** The role of uric acid as an endogenous danger signal in immunity and inflammation // Curr. Rheumatol. Rep. — 2011. — Vol. 13, №2. — P. 160-166.
48. **Glauser D.A., Schlegel W.** The emerging role of FOXO transcription factors in pancreatic β cells // J. Endocrinol. — 2007. — Vol. 193, №2. — P. 195-207.
49. **Glenn E.M., Bowman B.J., Koslowski T.C.** The systemic response to inflammation // Biochemical pharmacology. — 1968. — Mar: Suppl. — P. 27-49.
50. **Gogos C.A., Drosou E., Bassaris H.P., Skoutelis A.** Pro-versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options // J. Infect. Diseases. — 2000. — Vol. 181, №1. — P. 176-180.
51. **Greaves D.R., Gordon S.** The macrophage scavenger receptor at 30 years of age: current knowledge and future challenges // J. Lipid. Res. — 2009. — Vol. 50 (Supplement). — P. 282-286.
52. **Groom J.R., Luster A.D.** CXCR3 in T cell function // Exp. Cell Res. — 2011. — Vol. 317, №5. — P. 620-631.
53. **Harbarth S., Holeckova K., Froidevaux C.** et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 164, №3. — P. 396-402.
54. **Harris H.E., Raucchi A.** Alarmin(g) news about danger: workshop on innate danger signals and HMGB1 // EMBO Rep. — 2006. — Vol. 7, №8. — P. 774-778.
55. **Helmreich E.J.M.** The Biochemistry of Cell Signaling. Oxford University Press, USA, 2001. — 368 p.

56. **Hirasawa H., Oda S., Nakamura M.** Blood glucose control in patients with severe sepsis and septic shock // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15, №33. — P. 4132-4136.
57. **Huisse M.-G., Pease S., Hurtado-Nedelec M.** et al. Leukocyte activation: The link between inflammation and coagulation during heatstroke. A study of patients during the 2003 heat wave in Paris // *Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 36, №8. — P. 2288-2295.
58. **Jaimes F., Garcns J., Cuervo J.** et al. The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) to identify infected patients in the emergency room // *Inten. Care Med.* — 2003. — Vol. 29, №8. — P. 1368-1371.
59. **Jawa R.S., Kulaylat M.N., Baumann H., Dayton M.T.** What is new in cytokine research related to trauma? // *J. Intensive Care Med.* — 2006. — Vol. 21, №2. — P. 63-85.
60. **Jeong E., Lee J.Y.** Intrinsic and extrinsic regulation of innate immune receptors // *Yonsei Med. J.* — 2011. — Vol. 52, №3. — P. 379-392.
61. **Joly A.L., Wettstein G., Mignot G.** Dual role of heat shock proteins as regulators of apoptosis and innate immunity // *J. Innate Immun.* — 2010. — Vol. 2, №3. — P. 238-247.
62. **Jones G.R., Lowes J.A.** The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteraemia and outcome from sepsis // *Q. J. Med.* — 1996. — Vol. 89, №7. — P. 515-522.
63. **Karlin S., Brocchieri L.** Heat shock protein 60 sequence comparisons: Duplications, lateral transfer, and mitochondrial evolution // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2000. — Vol. 97, №21. — P. 11348-11353.
64. **Katja B., Hartmut K., Pawel M.** et al. The value of immune modulating parameters in predicting the progression from peritonitis to septic shock // *Shock.* — 2001. — Vol. 15, №2. — P. 95-100.
65. **Kawai T., Akira S.** Signaling to NF-kappaB by Toll-like receptors // *Trends Mol. Med.* — 2007. — Vol. 13, №11. — P. 460-469.
66. **Kawai T., Akira S.** The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition // *Int. Immunol.* — 2009. — Vol. 21, №4. — P. 317-337.
67. **Kawai T., Akira S.** Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity // *Immunity.* — 2011. — Vol. 34, №5. — P. 637-650.
68. **Klijin E., Den Uil C.A., Bakker J., Ince C.** The heterogeneity of the microcirculation in critical illness // *Clin. Chest. Med.* — 2008. — Vol. 29, №4. — P. 643-654.
69. **Klosterhalfen B., Bhardwaj R.S.** Septic Shock // *Gen. Pharmac.* — 1998. — Vol. 31, №1. — P. 25-32.
70. **Koch T., Funk R.H.W.** Zelluläre Dysfunktion in der Pathogenese des Organversagens // *Anaesthesist.* — 2001. — Vol. 50, №10. — P. 742-749.
71. **Kroemer G., Galluzzi L., Vandenabeele P.** et al. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009 // *Cell Death Differ.* — 2009. — Vol. 16, №1. — P. 3-11.
72. **La Gruta N.L., Kedzierska K., Stambas J., Doherty P.C.** A question of self-preservation: immunopathology in influenza virus infection // *Immunol. Cell Biol.* — 2007. — Vol. 85, №2. — P. 85-92.
73. **Land W.G.** Role of heat shock protein 70 in innate alloimmunity // *Front. Immunol.* — 2012. — Vol. 89, №2. — P. 1-6.
74. **Liliensiek B., Weigand M.A., Bierhaus A.** et al. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) regulates sepsis but not the adaptive immune response // *J. Clin. Invest.* — 2004. — Vol. 113, №11. — P. 1641-1650.
75. **Lvovschi V., Arnaud L., Parizot C.** et al. Cytokine profiles in sepsis have limited relevance for stratifying patients in the emergency department: A prospective observational study // *PLoS One.* — 2011. — Vol. 6, №12. — e28870.
76. **Macario A.J.L., de Macario E.C.** Sick Chaperones, Cellular Stress, and Disease // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353, №14. — P. 1489-1501.
77. **Mechnikov I.I.** Immunity in infective diseases. By И'я И'ич Мечников, 1905 // *Rev. Infect. Dis.* — 1988. — Vol. 10, №1. — P. 223-227.
78. **Meeran H., Messent M.** The systemic inflammatory response syndrome // 2001. — *Trauma.* — 2001. — Vol. 3. — P. 89-100.
79. **Meynaar I.A., Droog W., Batstra M.** et al. In critically ill patients, serum procalcitonin is more useful in differentiating between sepsis and SIRS than CRP, IL-6, or LBP // *Crit. Care Res. Pract.* — 2011. — Vol. 2011. — doi: 10.1155/2011/594645.
80. **Monneret G.** How to identify systemic sepsis-induced immunoparalysis // *Advances in Sepsis.* — 2005. — Vol. 4, №2. — P. 42-49.
81. **Murray-Zmijewski F., Lane D.P., Bourdon J.C.** p53/p63/p73 isoforms: an orchestra of isoforms to harmonise cell differentiation and response to stress // *Cell Death Differ.* — 2006. — Vol. 13, №6. — P. 962-972.
82. **Natanson C., Eichenholz P.W., Danner R.L.** et al. Endotoxin and tumor necrosis factor challenges in dogs simulate the cardiovascular profile of human septic shock // *J. Exp. Med.* — 1989. — Vol. 169, №3. — P. 823-832.
83. **Okusawa S., Gelfand J.A., Ikejima T.** et al. Interleukin 1 induces a shock-like state in rabbits // *J. Clin. Invest.* — 1988. — Vol. 81, №4. — P. 1162-1172.
84. **Opitz B., Eitel J., Meixenberger K., Suttrop N.** Role of Toll-like receptors, NOD-like receptors and RIG-I-like receptors in endothelial cells and systemic infections // *Thromb. Haemost.* — 2009. — Vol. 102, №6. — P. 1103-1109.
85. **Oppenheim J.J., Yang D.** Alarmins: chemotactic activators of immune responses // *Curr. Opin. Immunol.* — 2005. — Vol. 17, №4. — P. 359-365.
86. **Ostanin A.A., Leplina O.Y., Shevela C.Y.** Inflammatory Syndromes (SIRS, MARS, CARS) in Patients with Surgical Infection // *Russ. J. Immunol.* — 2000. — Vol. 5, №3. — P. 289-300.
87. **Osuchowski M.F., Welch K., Siddiqui J., Remick D.G.** Circulating cytokine/inhibitor profiles reshape the understanding of the SIRS/CARS continuum in sepsis and predict mortality // *J. Immunol.* — 2006. — Vol. 177, №3. — P. 1967-1974.
88. **Oude Nijhuis C.S., Vellenga E., Daenen S.M.** et al. Endothelial cells are main producers of interleukin 8 through Toll-like receptor 2 and 4 signaling during bacterial infection in leukopenic cancer patients // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* — 2003. — Vol. 10, №4. — P. 558-563.
89. **Park J.S., Gamboni-Robertson F., He Q.** High mobility group box 1 protein interacts with multiple Toll-like receptors // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2006. — Vol. 290, №3. — P. 917-924.
90. **Pierrakos C., Vincent J.-L.** Sepsis biomarkers: a review // *Crit. Care.* — 2010. — Vol. 14, №1. — P. 15-33.
91. **Pockley A.G., Muthana M., Calderwood S.K.** The dual immunoregulatory roles of stress proteins // *Trends Biochem. Sci.* — 2008. — Vol. 33, №2. — P. 71-79.
92. **Povoa P.** C-reactive protein: a valuable marker of sepsis // *Intensive Care Med.* — 2002. — Vol. 28, №3. — P. 235-243.
93. **Povoa P., Coelho L., Almeida E.** et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2005. — Vol. 11, №2. — P. 101-108.
94. **Quintana F.J., Cohen I.R.** Heat shock proteins as endogenous adjuvants in sterile and septic inflammation // *J. Immunol.* — 2005. — Vol. 175, №5. — P. 2777-2782.
95. **Rangel-Frausto M.S., Pittet D., Costigan M.** et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) // *JAMA.* — 1995. — Vol. 273, №2. — P. 117-123.

96. **Raulet D.H.** Roles of the NKG2D immunoreceptor and its ligands // *Nat. Rev. Immunol.* — 2003. — Vol. 3, №10. — P. 781-790.
97. **Rodríguez M., Santolaria F., Jarque A.** et al. Prognostic value of cytokines in SIRS general medical patients // *Cytokine.* — 2001. — Vol. 15, №4. — P. 232-236.
98. **Ryckman C., Vandal K., Rouleau P.** et al. Proinflammatory activities of S100: proteins S100A8, S100A9, and S100A8/A9 induce neutrophil chemotaxis and adhesion // *J. Immunol.* — 2003. — Vol. 170, №6. — P. 3233-3242.
99. **Schuetz Ph., Christ-Crain M., Muller B.** Procalcitonin and other biomarkers for the assessment of disease severity and guidance of treatment in bacterial infections // *Advances in sepsis.* — 2008. — Vol. 6, №3. — P. 82-89.
100. **Senf S.M., Dodd S.L., Judge A.R.** FOXO signaling is required for disuse muscle atrophy and is directly regulated by Hsp70 // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2010. — Vol. 298, №1. — P. 38-45.
101. **Senf S.M., Dodd S.L., McClung J.M., Judge A.R.** Hsp70 over expression inhibits NF-kappaB and Foxo3a transcriptional activities and prevents skeletal muscle atrophy // *FASEB J.* — 2008. — Vol. 22, №11. — P. 3836-3845.
102. **Shapiro N., Howell M.D., Bates D.W.** et al. The association of sepsis syndrome and organ dysfunction with mortality in emergency department patients with suspected infection // *Ann. Emerg. Med.* — 2006. — Vol. 48, №5. — P. 583-590.
103. **Sirisinha S.** Insight into the mechanisms regulating immune homeostasis in health and disease // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* — 2011. — Vol. 29, №1. — P. 1-14.
104. **Skrobik Y., Kavanagh B.P.** Scoring systems for the critically ill: use, misuse and abuse // *Canad. J. Anesth.* — 2006. — Vol. 53, №5. — P. 432-436.
105. **Tsan M.-F., Gao B.** Heat shock proteins and immune system // *J. Leukoc. Biol.* — 2009. — Vol. 85, №6. — P. 905-910.
106. **Usitalo-Seppala R., Koskinen P., Leino A.** et al. Early detection of severe sepsis in the emergency room: diagnostic value of plasma C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin-6 // *Scand. J. Infect. Dis.* — 2011. — Vol. 43, №11-12. — P. 883-890.
107. **Van Amersfoort E.S., Van Berkel T.J., Kuiper J.** Receptors, Mediators, and Mechanisms Involved in Bacterial Sepsis and Septic Shock // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2003. — Vol. 16, №3. — P. 379-414.
108. **Van der Poll T.** Coagulation and inflammation // *Journal of Endotoxin Research.* — 2001 — Vol. 7, №4. — P. 301-303.
109. **Velez J.M., Miriyala S., Nithipongyanitch R.** et al. p53 Regulates oxidative stress-mediated retrograde signaling: a novel mechanism for chemotherapy-induced cardiac injury // *PLoS One.* — 2011. — Vol. 6, №3. — e18005.
110. **Vincent J.L.** Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you // *Crit. Care Med.* — 1997. — Vol. 25, №2. — P. 372-374.
111. **Vincent J.L.** Metabolic support in sepsis and multiple organ failure: more questions than answers // *Crit. Care Med.* — 2007. — Vol. 35, №9 Suppl. — P. 436-440.
112. **Vincent J.-L., Byl B.** Defining a clinical syndrome of systemic inflammation // *Sepsis.* — 2000. — Vol. 4, №1. — P. 15-19.
113. **Vincent J.L., Martinez E.O., Silva E.** Evolving concepts in sepsis definitions // *Crit. Care Clin.* — 2009. — Vol. 25, №4. — P. 665-675.
114. **Volk H.D., Reinke P., Docke W.D.** Clinical aspects: From systemic inflammation to «immunoparalysis» // *Chem. Immunol.* — 2000. — Vol. 74. — P. 162-177.
115. **Ward N.S., Casserly B., Ayala A.** The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients // *Chest Med.* — 2008. — Vol. 29, №4. — P. 617-625.
116. **Whitmire J.K., Tan J.T., Whitton J.L.** Interferon-γ acts directly on CD8+ T cells to increase their abundance during virus infection // *JEM.* — 2005. — Vol. 201, №7. — P.1053-1059.
117. **Wright S.D., Ramos R.A., Tobias P.S.** et al. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein // *Science.* — 1990. — Vol. 249, №4975. — P. 1431-1433.
118. **Yamada T., Egashira N., Bando A.** et al. Activation of p38 MAPK by oxidative stress underlying epirubicin-induced vascular endothelial cell injury // *Free Radic. Biol. Med.* — 2012. — Vol. 52, №8. — P. 1285-1293.
119. **Yang D., Biragyn A., Hoover D.M.** et al. Multiple roles of antimicrobial defensins, cathelicidins, and eosinophil-derived neurotoxin in host defense // *Annu. Rev. Immunol.* — 2004. — Vol. 22. — P. 181-215.
120. **Yang D., Chen Q., Yang H.** et al. High mobility group box-1 protein induces the migration and activation of human dendritic cells and acts as an alarmin // *J. Leukoc. Biol.* — 2007. — Vol. 81, №1. — P. 59-66.
121. **Yang D., de la Rosa G., Tewary P., Oppenheim J.J.** Alarmins link neutrophils and dendritic cells // *Trends Immunol.* — 2009. — Vol. 30, №11. — P. 531-537.
122. **Yates C.C., Whaley D., Y-Chen A.** et al. ELR-Negative CXC Chemokine CXCL11 (IP-9/I-TAC) facilitates dermal and epidermal maturation during wound repair // *Am. J. Pathol.* — 2008. — Vol. 173, №3. — P. 643-652.
123. **Yeaman M.R.** Platelets in defense against bacterial pathogens // *Cell Mol. Life Sci.* — 2010. — Vol. 67, №4. — P. 525-544.
124. **Yoshimura A., Suzuki M., Sakaguchi R.** et al. SOCS, Inflammation, and Autoimmunity // *Front. Immunol.* — 2012. — Vol. 20, №3. — P. 1-9.
125. **Zanetti M.** Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity // *J. Leukoc. Biol.* — 2004. — Vol. 75, №1. — P. 39-48.
126. **Zhang X., Mosser D.M.** Macrophage activation by endogenous danger signals // *J. Pathol.* — 2008. — Vol. 214, №2. — P. 161-178.

Поступила 10.04.13

Сведения об авторах:

Черешнев Валерий Александрович, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, акад. РАМН, дир. ФГБУН «ИИФ» УрО РАН