



Иммунная коррекция у пациентов с сепсисом (обзор литературы)

А. В. СТЕПАНОВ, К. Г. ШАПОВАЛОВ

Читинская государственная медицинская академия, г. Чита, РФ

РЕЗЮМЕ

Поиск отечественных публикаций по данной тематике проводили в базе данных на сайте РИНЦ, зарубежных – в базах PubMed и Google Scholar в период 2022–2023 гг. Анализ их показал, что активно изучаемые подходы к иммунной коррекции сепсиса направлены на изменение содержания или активности цитокинов, факторов роста, использование ингибиторов иммунных контрольных точек, а также супрессорных клеток миелоидного происхождения. При модуляции действия цитокинов используются разнообразные подходы: изменение сродства цитокинов к их рецепторам, продление периода полураспада цитокинов, коррекция их эффекта. Для безопасного и эффективного применения биорегуляторов с целью иммунной коррекции при сепсисе необходимы дополнительные многоцентровые исследования их клинической эффективности, в том числе с учетом стратификации пациентов на отдельные эндотипы и механизмов действия биорегуляторов.

Ключевые слова: сепсис, иммунотерапия, цитокиновый шторм, иммуносупрессия, цитокины, ингибиторы иммунных контрольных точек

Для цитирования: Степанов А. В., Шаповалов К. Г. Иммунная коррекция у пациентов с сепсисом (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 103–111. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-103-111.

Immune correction in patients with sepsis (literature review)

A. V. STEPANOV, K. G. SHAPOVALOV

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

ABSTRACT

The search for domestic publications on this publication was conducted in the database on the RSCI website, and foreign ones in the PubMed and Google Scholar databases in the period 2022–2023. Their analysis showed that actively studied approaches to the immunocorrection of sepsis are aimed at changing the content or activity of cytokines, growth factors, the use of immune checkpoint inhibitors, as well as myeloid suppressor cells. When modulating the action of cytokines, a variety of approaches are used, such as changing the affinity of cytokines to their receptors, extending the half-life of cytokines and «fine-tuning» the action of cytokines. For the safe and effective use of bioregulators for immunocorrection in sepsis, additional multicenter studies of their clinical effectiveness are needed, including taking into account the stratification of patients into individual endotypes and the mechanisms of action of bioregulators.

Key words: sepsis, immunotherapy, cytokine storm, immunosuppression, cytokines, immune checkpoint inhibitors

For citation: Stepanov A. V., Shapovalov K. G. Immune correction in patients with sepsis (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 2, P. 103–111. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-103-111.

Для корреспонденции:

Константин Геннадьевич Шаповалов
E-mail: shkg26@mail.ru

Correspondence:

Konstantin G. Shapovalov
E-mail: shkg26@mail.ru

Сепсис – опасный для жизни синдром дисфункции органов, вызванный нарушением регуляции реакции организма на инфекцию. Смертность от сепсиса достаточно высокая, в связи с чем идут поиски дополнительных методов лечения, которые могли бы воздействовать на определенные компоненты патофизиологических сдвигов, в частности в иммунной системе. Пациенты с сепсисом имеют как минимум 2 варианта развития отклонений состояния иммунитета: декомпенсация состояния наступает на фоне иммуносупрессии или из-за реактивации чрезмерного воспаления, вызванного инфекцией [10, 50]. При этом гиперовоспаление и иммуносупрессия могут возникать последовательно или одновременно. Если на ранней стадии системного воспалительного ответа иммунная система быстро уничтожает патогены, иммунный баланс может быть быстро восстановлен. Если возбудители не будут устранены своевременно, это приведет к дисбалансу иммунной регуляции и возможно развитие синдрома стойкого воспаления и иммуносупрессии, что и встречается при различных критических состояниях [1, 26].

За последние десятилетия при изучении патофизиологии сепсиса произошла смена парадигмы,

смещающая акцент с возбудителя на хозяина. Выясняются сложные про- и противовоспалительные механизмы, которые выявили гетерогенность различных синдромов при сепсисе [5, 38].

Неприемлемо высокая смертность от тяжелых инфекций и сепсиса обосновывает понимание необходимости дополнительной иммунотерапии для модуляции нерегулируемой реакции организма. Однако иммунная функция может существенно отличаться у разных пациентов. Подходы к лечению должны учитывать классификацию по эндотипам сепсиса. Классификация пациентов на подгруппы (на основе биомаркеров, стадии заболевания, тяжести) может оказаться эффективной и иметь решающее значение для определения более специфичного лечения, что и должно в конечном итоге привести к улучшению клинических результатов [33, 39].

Целью иммунорегулирующей терапии является восстановление функции иммунных клеток для устранения инфекции, вызвавшей сепсис, и предотвращения вторичных инфекций. У пациентов с сепсисом могут применяться несколько стратегий изменения иммунного статуса, включая воздействие на цитокины, ингибиторы иммунных контрольных точек, клеточный и гуморальный иммунитет и пр.

Влияние на клеточный и гуморальный иммунитет

В конце 1950-х гг. произошел заметный сдвиг приоритетов от иммунохимии к иммунобиологии [30]. Были заложены основные постулаты иммунологии, и началось активное использование различных соединений как из центральных органов иммунитета (тимус и сумка Фабрициуса), так и из периферических структур. Наиболее изученным из этих соединений в настоящее время является синтетический препарат Тимозин (Ta1). Ta1 вырабатывается в вилочковой железе, взаимодействуя с различными Toll-подобными рецепторами (TLR) он может влиять на функции иммунных клеток, таких как Т-клетки, В-клетки, макрофаги и естественные клетки-киллеры. Клинические исследования продемонстрировали значительную роль Ta1 в иммунных и воспалительных реакциях, а его эффективное использование продемонстрировано при множестве заболеваний с иммунодефицитом. Отмечается, что дальнейшие исследования будут очень полезны для определения того, может ли Ta1 служить терапевтическим средством в сочетании с другими методами лечения для смягчения прогрессирования сепсиса [41].

Биорегуляторы из сумки Фабрициуса (например, бурсопентин) в настоящее время чаще всего используют для усиления иммунного ответа в качестве адьювантов, так как в предыдущих исследованиях был показан их положительный эффект стимуляции В-лимфоцитов [4].

Одними из первых иммунных препаратов использовались также **иммуноглобулины**. Было установлено, что они нейтрализуют эндотоксины и способствует фагоцитарной активности моноцитов и макрофагов. Обоснование их применения вытекает из их биологических свойств, заключающихся как в подавлении чрезмерного иммунного ответа, так и в повышении иммунологических возможностей. К основным ограничениям их использования относятся: неопределенность времени введения в связи с сепсисом и началом септического шока, отсутствие стратификации пациентов по риску, которых очень часто объединяют без учета основных хронических заболеваний, отсутствие информации о концентрациях в крови иммуноглобулина, а также других иммунологических переменных до его введения. Поликлональные внутривенные иммуноглобулины чаще вводят пациентам в критическом состоянии в качестве скорее «терапии отчаяния», чем на основании соответствующих клинических исследований [3].

Цитокиновая и антицитокиновая терапия

Цитокины – одна из наиболее интенсивно изучаемых областей иммунологии, а разработанная цитокиновая терапия представляет собой новую эволюцию иммунотерапии. В частности, пандемия

новой коронавирусной инфекции способствовала широкому изучению применения антицитокиновой терапии [5]. Цитокины могут выполнять двойную роль: быть стимуляторами или ингибиторами и обладать про- и противовоспалительными свойствами. Сложные взаимодействия между цитокинами, эндотелием и иммунными клетками ответственны за тяжелые состояния при сепсисе и приводят к «цитокиновому шторму» и полиорганной недостаточности. В частности, проводится много исследований по восстановлению нарушенного иммунитета при сепсисе с помощью как самих цитокинов, так и их антагонистов: интерлейкин-1 (IL1), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-7 (IL-7), интерлейкин-10 (IL-10), интерлейкин-15 (IL-15), интерферон- γ (IFN- γ), фактор некроза опухоли (TNF), трансформирующий фактор роста (TGF) и другие [6].

IL-7 увеличивает количество лимфоцитов и ускоряет их восстановление у пациентов с сепсисом. IL-7 обеспечивает важные сигналы выживания и роста для нескольких типов клеток иммунной системы, обладает сильными антиапоптотическими свойствами. Проблемы с выработкой IL-7 вызывают иммунодефицит, а избыточные функции способствуют аутоиммунитету и лейкемии. Моноклональные антитела, блокирующие рецептор IL-7, изучаются при аутоиммунных заболеваниях и лейкозах. Исследования в настоящее время направлены на усиление его активности при иммунодефицитах и сепсисе [47].

В большинстве работ подчеркивается важность мониторинга уровня IL-7 у пациентов с сепсисом и септическим шоком, поскольку низкие уровни этого цитокина были связаны с повышенным риском смертности. Перспективна возможность использования IL-7 в качестве биомаркера для выявления пациентов с более высоким риском смертности, которым может потребоваться более агрессивное лечение. У пациентов с глубокой лимфопенией и истощением Т-клеток введение рекомбинантного IL-7 приводило к коррекции иммунного статуса. Требуется определение соответствующих маркеров для тщательного отбора пациентов и установление подходящих сроков для начала такой терапии [7].

IL-15 секретируется преимущественно дендритными клетками, моноцитами и эпителиальными клетками. IL-15 может действовать как на врожденную, так и на адаптивную иммунную систему. В системе врожденного иммунитета IL-15 отвечает за развитие и поддержание гомеостаза НК-клеток и созревание макрофагов, за усиление нейтрофилов в ответ на микробную инфекцию. Для адаптивной иммунной системы роль IL-15 включает стимулирование пролиферации CD8⁺ Т-клеток памяти, индукцию Treg и усиленную пролиферацию клеток Th17 и клеток Th1/Th17 [22].

N-803 – растворимый суперагонист IL-15, используется в клинических испытаниях у больных раком. Также перспективно применение N-803 при

сепсисе, так как он регулирует работу иммунных клеток, участвующие в борьбе с инфекцией [9].

Стимуляция CD8⁺Treg рекомбинантным мышьяком IL-15 предотвращала вызванное липополисахаридом (ЛПС) повреждение тканей и в конечном итоге улучшало исход эндотоксического шока. При этом снижалась выраженность неконтролируемого иммунного ответа [31].

IL-10 является важным иммунорегуляторным цитокином, который подавляет и прекращает воспалительные иммунные реакции, в основном за счет ингибирования активации моноцитов и макрофагов. IL-10 продуцируется как лимфоцитами, так и макрофагами, и обладает как противовоспалительными, так и иммуносупрессивными свойствами. Экспериментальные исследования на грызунах и приматах продемонстрировали, что эндогенно продуцируемый, а также вводимый IL-10 может снижать выраженность воспалительной реакции и улучшать исход, прежде всего на моделях эндотоксемического и бактериемического шока. Введение рекомбинантного IL-10 привело к смещению работы макрофагов в сторону противовоспалительного ответа. Лечение IL-10 значительно подавляло выработку свободных радикалов. Повышенная антиоксидантная активность супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионредуктазы обеспечивала защиту от сепсиса, вызванного ЛПС [36].

Применение **IL-12**, **TNF- α** , **IL-10** при сепсисе снижало уровень окислительного стресса и нарушало передачу воспалительных сигналов перитонеальными макрофагами. Также введение этих соединений уменьшало количество воспалительных осложнений инфекции *S. aureus* [8].

При сепсисе примерно у 5–10% пациентов наблюдается молниеносное гипервоспаление – состояние, известное как Macrophage activation-like syndrome (MALS). Анализ рандомизированного клинического исследования показал, что лечение анакинрой (рекомбинантным антагонистом рецептора IL-1), обеспечивало 30% снижение 28-дневной смертности среди пациентов, имеющих фенотипические характеристики, совместимые с MALS [19]. Также показано, что применение анакинры приводило к улучшению клинических исходов у пациентов при сепсисе с признаками активации макрофагов и гиперферритинемией [28].

IL-1 β при лечении сепсиса обладает двояким действием, а именно – раннее лечение низкими дозами может оказывать защитный эффект за счет восстановления функции иммунных клеток, но его дополнительное введение может привести и стимуляции воспалительной реакции и увеличить смертность пациентов с сепсисом [6].

IL-6 влиял на исход инфекции у мышей и выполнял защитную роль, прежде всего через макрофаги. Дефицит IL-6 приводит к увеличению гибели макрофагов в легких и усугублению воспаления легких. Экзогенное введение IL-6 может уменьшить гибель макрофагов и облегчить воспаление легочной

ткани. IL-6 предупреждал вызванную *Streptococcus pneumoniae* гибель макрофагов легких путем ингибирования пироптоза. Авторы отмечают, что IL-6 является важным фактором контроля бактериальной инвазии и гомеостатическим координатором пневмококкового сепсиса [13].

Повышенный уровень **IL-13** благоприятен для восстановления функции сердца при сепсисе. Результаты показали, что введение IL-13 напрямую ингибирует апоптоз кардиомиоцитов, вызванный ЛПС. Полученные результаты, возможно, могут помочь в лечении кардиомиопатии, вызванной сепсисом [15].

Введение экзогенного **IL-17A** может снизить летальную воспалительную реакцию, вызванную сепсисом, индуцированным перевязкой и пункцией слепой кишки. А также IL-17A уменьшает повреждение печени и почек и улучшает 7-дневную выживаемость мышей с сепсисом [23].

IFN представляет собой группу цитокинов с широкими иммунорегуляторными функциями, которые играют решающую роль в обеспечении ряда иммунных ответов, в том числе способствуют противовирусной активности, облегчают активацию макрофагов, контролируют баланс субпопуляций Т-хелперов и регулируют клеточный апоптоз и пролиферацию лимфоцитов [24]. В настоящее время проводится рандомизированное клиническое исследование ImmunoSep (NCT04990232), в котором пациентов распределяют для лечения анакинрой или рекомбинантным гамма-интерфероном с учетом иммунных признаков (активации макрофагов и признаки иммунопаралича). В работе представлен многообещающий подход, направленный на ведение пациентов с сепсисом путем использования стратификации больных и идентификация иммунных эндотипов с помощью биомаркеров [12].

TNF играет центральную роль в организации воспалительного иммунного ответа. Терапия, нейтрализующая TNF, оказалась очень успешной для лечения хронических воспалительных и аутоиммунных патологий. За прошедшие годы было одобрено 5 различных препаратов, нейтрализующих TNF на основе антител, для лечения ревматоидного артрита, псориатического артрита, ювенильного идиопатического артрита, анкилозирующего спондилита, псориаза, болезни Крона и язвенного колита. Значительно меньше работ по роли TNF при сепсисе [27].

При сепсисе уровень TNF α в крови повышается примерно в 10 раз. Концентрация TNF α была связана со смертностью от сепсиса, но не с тяжестью сепсиса, органной дисфункцией или микробиологической причиной сепсиса [11].

Рецептор-ловушка 3 (**DcR3**), растворимый гликозилированный белок из суперсемейства рецепторов TNF, играет роль в опухолевых и воспалительных заболеваниях. DcR3 отдельно или в сочетании с другими маркерами показал многообещающие результаты в ранней диагностике сепсиса. Более того, DcR3

является мультипотентным иммуномодулятором, который может блокировать апоптоз лимфоцитов и передачу воспалительных сигналов. Он также регулирует дифференцировку Т-клеток и макрофагов, модулирует иммунный статус и может быть потенциальным препаратом для лечения сепсиса [40].

Разработка молекулярно-клонированных миелоидных гемопоэтических факторов роста (гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, **G-CSF** и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, **GM-CSF**) более 30 лет назад повысила безопасность и эффективность химиотерапии и лучевой терапии при опухолях. Они восстанавливают повреждения функции костного мозга, а также используются для мобилизации гемопоэтических клеток-предшественников костного мозга в кровь. Хорошо известные G-CSF (филграстим, пегфилграстим и их аналоги) и GM-CSF (сарграмостим) являются 2 наиболее распространенными типами гемопоэтических факторов роста. Также достаточно широко используются антитела к этим факторам. Рассматривается применение этих препаратов при сепсисе. Так, применение молекулярно-клонированных миелоидных гемопоэтических факторов роста (G-CSF), (GM-CSF), IFN- γ и мезенхимальная терапия стволовыми клетками в определенных случаях помогает восстановить иммунный статус при сепсисе [42]. Сарграмостим (rhuGM-CSF) продемонстрировал клиническую пользу за счет сокращения продолжительности госпитализации и снижения риска вторичной инфекции. Хотя rhuGM-CSF показал пользу для разблокировки иммунопаралича, связанного с сепсисом, отсутствие стандартизированного проверенного метода использования до сих пор препятствует его широкому применению [17].

Использование супрессорных клеток миелоидного происхождения

Миелоидные супрессорные клетки (**MDSC**) представляют собой гетерогенную популяцию патологически активированных миелоидных предшественников и относительно незрелых миелоидных клеток, которые накапливаются при многих патологических состояниях. В настоящее время MDSC можно разделить на 2 основные подгруппы: полиморфно-ядерные (PMN)-MDSC и моноцитарные (M)-MDSC. PMN-MDSC имеют много общих морфологических и фенотипических характеристик с нейтрофилами, тогда как M-MDSC сходны с моноцитами [32]. К сожалению, консенсус по определению MDSC человека на основе фенотипической характеристики в настоящее время отсутствует, и опубликованные результаты были получены с использованием различных фенотипов либо из цельной крови, либо из фракции, обогащенной MDSC, выделенной на градиенте с фикоаллом [34].

Миелоидные супрессорные клетки (MDSC) были первоначально идентифицированы у людей

и мышей с раком. Было показано, что они значительно подавляют противоопухолевый иммунитет, опосредованный Т- и NK-клетками. Воспаление является центральным признаком многих патологий и является доминирующей движущей силой накопления и функционирования MDSC. Хотя роль MDSC негативна при раке, они перспективны в условиях, когда клеточный иммунитет гиперактивен. MDSC можно использовать в качестве терапевтических средств, для снижения повреждения клеточного иммунитета. Они играют важную роль в ингибировании врожденных и адаптивных иммунных реакций и являются частью иммунного ответа при сепсисе. Число MDSC повышается при любой внутрибольничной инфекции и очень сильно увеличено у пациентов с сепсисом. Однако их характеристики и функциональные механизмы при сепсисе до конца не изучены [49].

Воздействие на контрольные иммунные точки

Другим весьма перспективным направлением является воздействие на контрольные иммунные точки на поверхности различных клеток. Наиболее изученными являются белок-1 программируемой клеточной смерти (PD-1) и природный рецептор PD-1 (PD-L1). Исследования показали, что PD-1 и PD-L1 тесно связаны с прогрессированием рака человека и являются многообещающими агентами для его терапии. Более того, взаимодействие PD-1 и PD-L1 является одним из важных механизмов, с помощью которых клетки опухоли человека вызывают ускользание от иммунитета. Несколько препаратов, нацеленных на ингибиторы контрольных точек, включая PD-1 и PD-L1, были разработаны и одобрены для лечения различных видов рака [44], но ни один такой метод лечения не был одобрен для лечения сепсиса. Направляя иммуносупрессию, особенно с помощью ингибиторов иммунных контрольных точек, доклинические исследования продемонстрировали обращение вспять дисфункций иммунных клеток и установление устойчивости хозяина к инфекции [26]. Так, ингибирование PD-1 с помощью ниволумаба является перспективным методом лечения пациентов с иммуносупрессией, вызванной сепсисом. При этом происходит реактивация функции Т-лимфоцитов и восстановление иммунитета для борьбы с инфекцией [14].

Из других молекул иммунных контрольных точек наиболее интересными являются: цитотоксический антиген Т-лимфоцитов-4 – cytotoxic T-lymphocytes antigen-4 (CTLA-4), Т-клеточный мембранный белок-3 – T-cell membrane-3 (TIM-3), ген активации лимфоцитов-3 – Lymphocyte-activation gene 3 (LAG-3) и рецептор аттенуатор В- и Т-лимфоцитов – B- and T-lymphocyte attenuator (BTLA).

Цитотоксический CTLA-4 представляет собой молекулу иммунного контроля, которая в основном экспрессируется на активированных Т-клетках и регуляторных Т-клетках (Treg), ингибирует

активацию Т-клеток и регулирует иммунный гомеостаз. Учитывая важное участие CTLA-4 в биологии Т-клеток, были разработаны подходы к иммунотерапии, нацеленные на CTLA-4, для лечения аутоиммунных заболеваний, а также рака [18].

ТІМ-3 идентифицирован на поверхности Т-хелперов 1 (Th1), на цитотоксических лимфоцитах, моноцитах, макрофагах, естественных клетках-киллерах и дендритных клетках. ТІМ-3 играет ключевую роль в иммунорегуляции. Ингибирующая контрольная точка ТІМ-3 экспрессируется на поверхности клеток в большинстве случаев рака, при хронических аутоиммунных заболеваниях, воспалительных желудочно-кишечных заболеваниях, некоторых вирусных и паразитарных заболеваниях [2]. Экспрессия Тім-3 была повышена в CD8⁺ Т-клетках селезенки мышей с сепсисом. На ранней стадии сепсиса блокирование Тім-3 антителами против Тім-3 снижало тяжесть сепсиса. Антитела против Тім-3 также уменьшали тяжесть воспалительных реакций и апоптоз лимфоцитов у септических мышей [25]. Существует тесная корреляция между экспрессией Тім-3 и функциональным статусом НК-клеток у пациентов с сепсисом. Повышенная экспрессия Тім-3 способствовала активации и апоптозу НК-клеток на ранней стадии сепсиса, что приводило к ухудшению состояния. Блокирование активности Тім-3 защитило мышей от септического заражения [48].

LAG-3 (CD223) выполняет регуляторную роль, сравнимую с PD-L1 и CTLA-4, которая заключается в ингибировании иммунитета, пролиферации клеток и секреции цитокинов. LAG-3 после стимуляции антигеном экспрессируется на клетках Treg, естественных киллерах, НК-клетках, активированных Т-лимфоцитах хелперах, В-клетках и дендритных клетках. Высокая экспрессия LAG-3 была обнаружена при различных опухолях. Экспрессия его в основном была связана с плохими исходами, включая прогрессирование опухоли, резистентностью к лечению и метастазированием. До сих пор не ясно, будет ли положительный результат LAG-3 при выборе терапии. Для большей эффективности применения LAG-3 требуется возможность поиска новых биомаркеров [16].

Недавнее внедрение моноклональных антител, воздействующих на иммунные контрольные точки для регуляции противоопухолевого иммунитета, произвело революцию в лечении рака. Терапевтический успех терапии на основе блокады иммунных контрольных точек (ICB) в основном зависит от блокады PD-1/PD-L1 и CTLA-4. Однако иногда неэффективный общий ответ у пациента и отсутствие надежных прогностических биомаркеров являются основными ловушками, ограничивающими успех иммунотерапии. Возможно, новой мишенью для иммунотерапии рака станет BTLA. Нарушение регуляции BTLA часто встречается и связано с плохим прогнозом при солидных и гематологических злокачественных новообразованиях. Связывание рецептора BTLA с лигандом HVEM (медиатор

входа герпесвируса) на поверхности Т-клеток приводит к снижению активации клеток, продукции цитокинов и пролиферации. До сих пор комплекс BTLA-HVEM в основном изучается при раке и лечении аутоиммунных заболеваний. Однако устойчивое повышение уровня BTLA через неделю после госпитализации связано с высокой смертностью у пациентов с сепсисом. BTLA поэтому может быть индикатором устойчивой иммунной дисрегуляции и прогностическим инструментом при сепсисе [20].

Доклинические и начальные клинические исследования показали, что концентрация молекул иммунных контрольных точек, таких как цитотоксические антигены PD-1, PD-L1 CTLA-4, ТІМ-3, LAG-3 и BTLA, увеличивается на иммунных клетках во время сепсиса и предположительно является одним из основных факторов, вызывающих дисфункцию иммунных клеток. Эти ингибирующие регуляторы препятствуют иммунным реакциям, необходимым для уничтожения патогенов. Показано также, что взаимодействие этих молекул с различными иммунными клетками приводит к ингибированию функции врожденного иммунитета, а также сопровождается нарушением компетентности Т-клеток. Первые ранние клинические испытания на людях показали положительное влияние ингибиторов контрольных точек на иммунологические функции и маркеры при сепсисе. Однако необходимы дальнейшие усилия, особенно для определения подходящих пациентов для лечения (т. е. с использованием индивидуального подхода) и установления оптимального времени для начала восстановления иммунитета [35].

Проблемы в коррекции изменений иммунитета при сепсисе

Понимание гетерогенности сепсиса, изучение динамики различных фаз сепсиса и применение точной индивидуализированной терапии являются целями будущих исследований. В ряде работ авторы уже попытались разделить пациентов на более однородные подгруппы на основе общих особенностей их иммунного ответа. При этом результаты терапии были лучше, чем в общей популяции [26, 46].

Цитокины представляют собой секретируемые сигнальные белки, которые играют важную роль в развитии иммунных ответов. Хотя уникальная способность цитокинов контролировать иммунную функцию при инфекционных заболеваниях вызвала клинический интерес, использование терапии на их основе ограничено. Частично это связано со способностью цитокинов действовать на многие типы клеток и влиять на разнообразные биологические функции, что в итоге может приводить к отсутствию их эффективности. Недавние исследования, опирающиеся на структурную биологию, белковую инженерию и фармакологию рецепторов, открыли новое понимание механизмов активации рецепторов цитокинов, продемонстрировав, что многие аспекты функции цитокинов легко настраиваемы [37].

Эффективность и безопасность клинического применения цитокинов требует проведения дополнительных исследований с позиций доказательной медицины. Такая ситуация связана с плейотропией цитокиновых рецепторов и нежелательной активацией нецелевых клеток. Искусственная модификация передачи сигналов цитокинов посредством белковой инженерии и синтетической иммунологии становится все более осуществима благодаря более глубокому пониманию структурных принципов и функциональных сигналов взаимодействий цитокинов и рецепторов [50].

Другим фактором неэффективности иммунотерапии является короткий период полувыведения большинства воспалительных цитокинов, что часто усложняет их использование. Например, TNF имеет чрезвычайно короткий период полураспада – 20 мин. У IL-1 β более длительный период полураспада – 90 мин. Период полувыведения IL-6 составляет 15 часов, а IL-10 – 2–5 часов. Цитокины могут быть полезными инструментами в прогнозировании септических осложнений, таких как ПОН или сепсис, но короткий период полувыведения большинства цитокинов резко ограничивает их как прогностический, так и лечебный потенциал [45].

Перспективы иммунокорригирующей терапии сепсиса

Хотя понимание патогенеза сепсиса в последние годы значительно улучшилось, предстоит еще пройти долгий путь, чтобы воплотить все новые открытия в эффективные методы лечения. Это требует более глубокого и всестороннего понимания иммунопатогенеза сепсиса. Ожидается, что достижения в области цитокиновой терапии будут развиваться в нескольких направлениях:

- во-первых, технологические инновации для переработки цитокинов и доставки их к месту патологических изменений;
- во-вторых, улучшенный дизайн исследований, сложная стратификация пациентов и подходы, основанные на точной медицине.

Оба направления необходимы для того, чтобы воспользоваться преимуществами новой цитокиновой терапии при сепсисе. Ожидается появление новых подходов для улучшения активности, продолжительности жизни, фармакокинетики и доставки цитокинов к органам мишеням. Текущие усилия сосредоточены главным образом на разработке агонистов цитокиновых рецепторов. Однако биоинженерия может также улучшить методы лечения, направленные на подавление экспрессии цитокинов. Также технологии, позволяющие контролировать экспрессию цитокинов на генетическом уровне, вероятно, возникнут как более эффективные варианты цитокиновой терапии [37].

При модуляции действия цитокинов используются широкие стратегии, включая изменение сродства цитокинов к их рецепторам, продление периода полураспада цитокинов *in vivo* и тонкую настройку действия цитокинов. Эта область быстро расширяется, прилагаются значительные усилия по созданию улучшенных методов лечения целого ряда заболеваний, в том числе сепсиса [21].

Наконец, расширение знаний о взаимосвязях структуры и функции наночастиц приведет к разработке лекарств на основе наномедицины с улучшенными профилями биораспределения и возможностями точного таргетирования на различные звенья иммунной системы [43].

Заключение

В настоящее время с целью иммунной коррекции при сепсисе апробированы разнообразные подходы: изменение содержания или активности цитокинов, факторов роста, использование ингибиторов иммунных контрольных точек, а также супрессорных клеток миелоидного происхождения. Однако для безопасного и эффективного применения этих направлений терапии необходимы дополнительные многоцентровые исследования клинической эффективности предлагаемых методик, в том числе с учетом индивидуальных особенностей пациентов и механизмов действия биорегуляторов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петрова М. В., Бутров А. В., Кулабухов В. В. и др. Аспекты формирования энцефалопатии и миокардиопатии при сепсисе // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 5. – С. 84–91. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-5-84-91.
2. Bailly C., Thuru X., Goossens L. et al. Soluble TIM-3 as a biomarker of progression and therapeutic response in cancers and other of human diseases // *Biochem. Pharmacol.* – 2023. – № 209. – P. 115445. DOI: 10.1016/j.bcp.2023.115445.
3. Berlot G., Zanchi S., Moro E. et al. The role of the intravenous IgA and IgM-enriched immunoglobulin preparation in the treatment of sepsis and septic shock // *J. Clin. Med.* – 2023. – № 12. – P. 4614–4645. DOI: 10.3390/jcm12144645.

REFERENCES

1. Petrova M.V., Butrov A.V., Kulabukhov V.V. et al. Aspects of the formation of encephalopathy and myocardopathy in sepsis. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2023, vol. 20, no. 5, pp. 84–91. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-5-84-91.
2. Bailly C., Thuru X., Goossens L. et al., Soluble TIM-3 as a biomarker of progression and therapeutic response in cancers and other of human diseases. *Biochem. Pharmacol.* 2023, no. 209, pp. 115445. DOI: 10.1016/j.bcp.2023.115445.
3. Berlot G., Zanchi S., Moro E. et al. The Role of the Intravenous IgA and IgM-Enriched Immunoglobulin Preparation in the Treatment of Sepsis and Septic Shock. *J. Clin. Med.*, 2023, no. 12, pp. 4614–4645. DOI: 10.3390/jcm12144645.

4. Cai J, Zhang Z, Li C. et al. Bursal-derived BP7 induces the mirna molecular basis of chicken macrophages and promotes the differentiation of b cells // *Vaccines (Basel)*. – 2022. – Vol. 18, № 10. – P. 1911–1960. DOI: 10.3390/vaccines10111960.
5. Cavaillon J. M. During sepsis and COVID-19, the pro-inflammatory and anti-inflammatory responses are concomitant // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2023. – Vol. 65, № 2. – P. 183–187. DOI: 10.1007/s12016-023-08965-1.
6. Chen Y, Dong P, Zhang X. Research advance on the role of pro-inflammatory cytokines in sepsis // *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* – 2023. – Vol. 35, № 2. – P. 212–216. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220919-00846.
7. Daix T, Mathonnet A., Brakenridge S. et al. Intravenously administered interleukin-7 to reverse lymphopenia in patients with septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Ann Intensive Care.* – 2023. – Vol. 12, № 13. – P. 1–17. DOI: 10.1186/s13613-023-01109-w.
8. Dutta P, Bishayi B. IL-10 in combination with IL-12 and TNF- α attenuates CXCL8/CXCR1 axis in peritoneal macrophages of mice infected with *Staphylococcus aureus* through the TNFR1-IL-1R-NF- κ B pathway // *Int. Immunopharmacol.* – 2023. – № 120. – P. 110297. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110297.
9. Ellis-Connell A. L., Balgeman A. J., Harwood O. E. et al. Control of simian immunodeficiency virus infection in prophylactically vaccinated, antiretroviral treatment-naive macaques is required for the most efficacious CD8 T Cell response during treatment with the interleukin-15 superagonist N-803 // *J. Virol.* – 2022. – Vol. 96, № 20. – P. e0118522. DOI: 10.1128/jvi.01185-22.
10. Fu X., Liu Z., Wang Y. advances in the study of immunosuppressive mechanisms in sepsis // *J. Inflamm. Res.* – 2023. – Vol. 8, № 16. – P. 3967–3981. DOI: 10.2147/JIR.S426007.
11. Gharamti A. A., Samara O., Monzon A. et al. Proinflammatory cytokines levels in sepsis and healthy Volunteers, and tumor necrosis factor-alpha associated sepsis mortality: A systematic review and meta-analysis // *Cytokine.* – 2022. – № 158. – P. 156006. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.156006.
12. Giamarellos-Bourboulis E. J., Dimopoulos G., Flohé S. et al. The European shock society meets the immunosep consortium for personalizet sepsis treatment // *Shock.* – 2023. – Vol. 59, № 1. – P. 21–25. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001955.
13. Gou X., Xu W., Liu Y. et al. IL-6 prevents lung macrophage death and lung inflammation injury by inhibiting GSDME- and GSDMD-mediated pyroptosis during pneumococcal pneumosepsis // *Microbiol. Spectr.* – 2022. – Vol. 10, № 2. – P. e0204921. DOI: 10.1128/spectrum.02049-21.
14. Haak D. A. C., Otten L. S., Koenen H. J. P. M. et al. Evidence-based rationale for low dose nivolumab in critically ill patients with sepsis-induced immunosuppression // *Clin. Transl. Sci.* – 2023. – Vol. 16, № 6. – P. 978–986. DOI: 10.1111/cts.13503.
15. Hong T., Li S., Guo X. et al. IL-13 derived type 2 innate lymphocytes ameliorates cardiomyocyte apoptosis through STAT3 signaling pathway // *Front. Cell Dev. Biol.* – 2021. – Vol. 20, № 9. – P. 742662. DOI: 10.3389/fcell.2021.742662.
16. Ibrahim R., Saleh K., Chahine C. et al. LAG-3 Inhibitors: Novel Immune Checkpoint Inhibitors Changing the Landscape of Immunotherapy // *Biomedicines.* – 2023. – Vol. 11, № 7. – P. 1878. DOI: 10.3390/biomedicines11071878.
17. Joshi I., Carney W. P., Rock E. P. Utility of monocyte HLA-DR and rationale for therapeutic GM-CSF in sepsis immunoparalysis // *Front Immunol.* – 2023. – Vol. 7, № 14. – P. 1130214. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1130214.
18. Kim G. R., Choi J. M. Current understanding of cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) signaling in T-cell biology and disease therapy // <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35950451/> // *Mol. Cells.* – 2022. – Vol. 45, № 8. – P. 513–521. DOI: 10.14348/molcells.2022.2056.
19. Kotsaki A., Pickkers P., Bauer M. et al. ImmunoSep (Personalised Immunotherapy in Sepsis) international double-blind, double-dummy, placebo-controlled randomised clinical trial: study protocol // *BMJ Open.* – 2022. – Vol. 12, № 12. – P. e067251. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-067251.
20. Lange A., Cajander S., Magnuson A. et al. Sustained elevation of soluble B- and T- lymphocyte attenuator predicts long-term mortality in patients with bacteremia and sepsis // *PLoS One.* – 2022. – Vol. 17, № 3. – P. e0265818. DOI: 10.1371/journal.pone.0265818.
21. Leonard W. J., Lin J. X. Strategies to therapeutically modulate cytokine action // *Nat. Rev. Drug. Discov.* – 2023. – Vol. 22, № 10. – P. 827–854. DOI: 10.1038/s41573-023-00746-x.
22. Leśnik P., Janc J., Mierzchala-Pasierb M. et al. Interleukin-7 and interleukin-15 as prognostic biomarkers in sepsis and septic shock: Correlation with inflammatory markers and mortality // *Cytokine.* – 2023. – № 169. – P. 156277. DOI: 10.1016/j.cyto.2023.156277.
23. Liang Y., Guan C., Meng H. et al. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37366124/> Effects of interleukin-17A on liver and kidney injury and prognosis in septic mice // *Zhonghua Wei Zhong Bing. Ji Jiu Yi Xue.* – 2023. – Vol. 35, № 6. – P. 592–597. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230110-00011.
4. Cai J, Zhang Z, Li C. et al. Bursal-Derived BP7 Induces the miRNA Molecular Basis of Chicken Macrophages and Promotes the Differentiation of B Cells. *Vaccines (Basel)*, 2022, vol. 18, no. 10, pp.1911–1960. DOI: 10.3390/vaccines10111960.
5. Cavaillon J.M. During Sepsis and COVID-19, the pro-inflammatory and anti-inflammatory responses are concomitant. *Clin. Rev. Allergy Immunol*, 2023, vol. 65, no. 2, pp. 183–187. DOI: 10.1007/s12016-023-08965-1.
6. Chen Y, Dong P, Zhang X. Research advance on the role of pro-inflammatory cytokines in sepsis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2023, vol. 35, no. 2, pp. 212–216. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220919-00846.
7. Daix T, Mathonnet A., Brakenridge S. et al. Intravenously administered interleukin-7 to reverse lymphopenia in patients with septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intensive Care*, 2023, vol. 12, no. 13, pp. 1–17. DOI: 10.1186/s13613-023-01109-w.
8. Dutta P, Bishayi B. IL-10 in combination with IL-12 and TNF- α attenuates CXCL8/CXCR1 axis in peritoneal macrophages of mice infected with *Staphylococcus aureus* through the TNFR1-IL-1R-NF- κ B pathway. *Int. Immunopharmacol*, 2023, no. 120, pp. 110297. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110297.
9. Ellis-Connell A.L., Balgeman A.J., Harwood O.E. et al. Control of simian immunodeficiency virus infection in prophylactically vaccinated, antiretroviral treatment-naive macaques is required for the most efficacious CD8 T cell response during treatment with the Interleukin-15 superagonist N-803. *J. Virol*, 2022, vol. 96, no. 20, pp. e0118522. DOI: 10.1128/jvi.01185-22.
10. Fu X., Liu Z., Wang Y. Advances in the study of immunosuppressive mechanisms in sepsis. *J. Inflamm. Res*, 2023, vol. 8, no. 16, pp. 3967–3981. DOI: 10.2147/JIR.S426007.
11. Gharamti A.A., Samara O., Monzon A. et al. Proinflammatory cytokines levels in sepsis and healthy volunteers, and tumor necrosis factor-alpha associated sepsis mortality: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*, 2022, no. 158, pp. 156006. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.156006.
12. Giamarellos-Bourboulis E.J., Dimopoulos G., Flohé S. et al. The European shock society meets the immunosep consortium for personalizet sepsis treatment. *Shock*, 2023, vol. 59, no. 1, pp. 21–25. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001955.
13. Gou X., Xu W., Liu Y. et al. IL-6 prevents lung macrophage death and lung inflammation injury by inhibiting GSDME- and GSDMD-mediated pyroptosis during pneumococcal pneumosepsis. *Microbiol. Spectr*, 2022, vol. 10, no. 2, pp. e0204921. DOI: 10.1128/spectrum.02049-21.
14. Haak D.A.C., Otten L.S., Koenen H.J.P.M. et al. Evidence-based rationale for low dose nivolumab in critically ill patients with sepsis-induced immunosuppression. *Clin. Transl. Sci*, 2023, vol. 16, no. 6, pp. 978–986. DOI: 10.1111/cts.13503.
15. Hong T., Li S., Guo X. et al. IL-13 derived type 2 innate lymphocytes ameliorates cardiomyocyte apoptosis through STAT3 signaling pathway. *Front. Cell Dev. Biol*, 2021, vol. 20, no. 9, pp. 742662. DOI: 10.3389/fcell.2021.742662.
16. Ibrahim R., Saleh K., Chahine C. et al. LAG-3 inhibitors: novel immune checkpoint inhibitors changing the landscape of immunotherapy. *Biomedicines*, 2023, vol. 11, no. 7, pp. 1878. DOI: 10.3390/biomedicines11071878.
17. Joshi I., Carney W.P., Rock E.P. Utility of monocyte HLA-DR and rationale for therapeutic GM-CSF in sepsis immunoparalysis. *Front Immunol*, 2023, vol. 7, no. 14, pp. 1130214. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1130214.
18. Kim G.R., Choi J.M. Current understanding of cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) signaling in T-cell biology and disease therapy. *Mol. Cells*, 2022, vol. 45, no. 8, pp. 513–521. DOI: 10.14348/molcells.2022.2056.
19. Kotsaki A., Pickkers P., Bauer M. et al. ImmunoSep (Personalised Immunotherapy in Sepsis) international double-blind, double-dummy, placebo-controlled randomised clinical trial: study protocol. *BMJ Open*, 2022, vol. 12, no. 12, pp. e067251. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-067251.
20. Lange A., Cajander S., Magnuson A. et al. Sustained elevation of soluble B- and T- lymphocyte attenuator predicts long-term mortality in patients with bacteremia and sepsis. *PLoS One*, 2022, vol. 17, no. 3, pp. e0265818. DOI: 10.1371/journal.pone.0265818.
21. Leonard W.J., Lin J.X. Strategies to therapeutically modulate cytokine action. *Nat. Rev. Drug. Discov*, 2023, vol. 22, no. 10, pp. 827–854. DOI: 10.1038/s41573-023-00746-x.
22. Leśnik P., Janc J., Mierzchala-Pasierb M. et al. Interleukin-7 and interleukin-15 as prognostic biomarkers in sepsis and septic shock: Correlation with inflammatory markers and mortality. *Cytokine*, 2023, no. 169, pp. 156277. DOI: 10.1016/j.cyto.2023.156277.
23. Liang Y., Guan C., Meng H. et al. Effects of interleukin-17A on liver and kidney injury and prognosis in septic mice. *Zhonghua Wei Zhong Bing. Ji Jiu Yi Xue*, 2023, vol. 35, no. 6, pp. 592–597. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230110-00011.

24. Liu N., Pang X., Zhang H. et al. The cGAS-STING pathway in bacterial infection and bacterial immunity // *Front. Immunol.* – 2022. – № 12. – P. 814709. DOI: 10.3389/fimmu.2021.814709.
25. Liu S., Wang C., Jiang Z. et al. Tim-3 blockade decreases the apoptosis of CD8⁺ T cells and reduces the severity of sepsis in mice // *J. Surg. Res.* – 2022. – № 279. – P. 8–16. DOI: 10.1016/j.jss.2022.05.014.
26. Liu D., Huang S.Y., Sun J.H. et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options // *Mil. Med. Res.* – 2022. – Vol. 9, № 1. – P. 56. DOI: 10.1186/s40779-022-00422-y.
27. Loo G., Bertrand M.J.M. Death by TNF: a road to inflammation // *Nat. Rev. Immunol.* – 2023. – Vol. 23, № 5. – P. 289–303. DOI: 10.1038/s41577-022-00792-3.
28. Manchikalapati R., Schening J., Farias A. J. et al. Clinical utility of interleukin-1 inhibitors in pediatric sepsis // *Shock.* – 2023. – Vol. 59, № 9. – P. 21–25. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002223.
29. Marques A., Torre C., Pinto R. et al. Treatment advances in sepsis and septic shock: modulating pro- and anti-inflammatory mechanisms // *J. Clin. Med.* – 2023. – Vol. 12, № 8. – P. 2892. DOI: 10.3390/jcm12082892.
30. Martins Y. C., Ribeiro-Gomes F. L., Daniel-Ribeiro C. T. A short history of immunity // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* – 2023. – № 118. – P. e230023. DOI: 10.1590/0074-02760230023.
31. Morita N., Hoshi M., Tezuka H. et al. CD8⁺ Regulatory T cells induced by lipopolysaccharide improve mouse endotoxin shock // *Immunohorizons.* – 2023. – Vol. 7, № 5. – P. 353–363. DOI: 10.4049/immunohorizons.
32. Ostrand-Rosenberg S., Lamb T. J., Pawelec G. et al. There, and everywhere: myeloid-derived suppressor cells in immunology // *J. Immunol.* – 2023. – Vol. 210, № 9. – P. 1183–1197. DOI: 10.4049/jimmunol.2200914.
33. Papanthakos G., Andrianopoulos I., Xenikakis M. et al. Clinical sepsis phenotypes in critically ill patients // *Microorganisms.* – 2023. – Vol. 11, № 9. – P. 2165. DOI: 10.3390/microorganisms11092165.
34. Reizine F., Grégoire M., Lesouhaitier M. et al. Beneficial effects of citrulline enteral administration on sepsis-induced T cell mitochondrial dysfunction // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2022. – Vol. 119, № 8. – P. e2115139119. DOI: 10.1073/pnas.2115139119.
35. Rienzo M., Skirecki T., Monneret G. et al. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of sepsis: insights from preclinical and clinical development // *Expert Opin. Investig. Drugs.* – 2022. – Vol. 31, № 9. – P. 885–894. DOI: 10.1080/13543784.2022.2102477.
36. Sawoo R., Dey R., Ghosh R. et al. Exogenous IL-10 posttreatment along with TLR4 and TNFR1 blockade improves tissue antioxidant status by modulating sepsis-induced macrophage polarization // *J. Appl. Toxicol.* – 2023. – Vol. 43, № 10. – P. 1549–1572. DOI: 10.1002/jat.4496.
37. Saxton R. A., Glassman C. R., Garcia K. C. Emerging principles of cytokine pharmacology and therapeutics // *Nat. Rev. Drug. Discov.* – 2023. – Vol. 22, № 1. – P. 21–37. DOI: 10.1038/s41573-022-00557-6.
38. Silva E. E., Skon-Hegg C., Badovinac V. P. et al. The calm after the storm: implications of sepsis immunoparalysis on host immunity // *J. Immunol.* – 2023. – Vol. 211, № 5. – P. 711–719. DOI: 10.4049/jimmunol.2300171.
39. Sinha P., Meyer N. J., Calfee C. S. Biological phenotyping in sepsis and acute respiratory distress syndrome // *Annu. Rev. Med.* – 2023. – № 74. – P. 457–471. DOI: 10.1146/annurev-med-043021-014005.
40. Su J., Tong Z., Wu S., Zhou F. et al. Research progress of DcR3 in the diagnosis and treatment of sepsis // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 16. – P. 12916. DOI: 10.3390/ijms241612916.
41. Tao N., Xu X., Ying Y. et al. Thymosin α 1 and its role in viral infectious diseases: the mechanism and clinical application // *Molecules.* – 2023. – Vol. 28, № 8. – P. 3539. DOI: 10.3390/molecules28083539.
42. Unar A., Bertolino L., Patauner F. et al. Decoding sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a comprehensive review of existing and emerging therapies // *J. Clin. Med.* – 2023. – Vol. 12, № 19. – P. 6128. DOI: 10.3390/jcm12196128.
43. Vasconcelos I., Santos T. Nanotechnology applications in sepsis: essential knowledge for clinicians <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37376129/> // *Pharmaceutics.* – 2023. – Vol. 15, № 6. – P. 1682. DOI: 10.3390/pharmaceutics15061682.
44. Yi M., Zheng X., Niu M. et al. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions // *Mol. Cancer.* – 2022. – Vol. 21, № 1. – P. 28. DOI: 10.1186/s12943-021-01489-2.
45. Weber B., Sturm R., Henrich D. et al. Diagnostic and prognostic potential of exosomal cytokines IL-6 and IL-10 in polytrauma patients // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 14. – P. 11830. DOI: 10.3390/ijms241411830.
24. Liu N., Pang X., Zhang H. et al. The cGAS-STING pathway in bacterial infection and bacterial immunity. *Front. Immunol.* 2022, no. 12, pp. 814709. DOI: 10.3389/fimmu.2021.814709. eCollection 2021.
25. Liu S., Wang C., Jiang Z. et al. Tim-3 blockade decreases the apoptosis of CD8⁺ T cells and reduces the severity of sepsis in mice. *J. Surg. Res.* 2022, no. 279, pp. 8–16. DOI: 10.1016/j.jss.2022.05.014.
26. Liu D., Huang S.Y., Sun J.H. et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options. *Mil. Med. Res.* 2022, vol. 9, no. 1, pp. 56. DOI: 10.1186/s40779-022-00422-y.
27. Loo G., Bertrand M.J.M. Death by TNF: a road to inflammation. *Nat. Rev. Immunol.*, 2023, vol. 23, no. 5, pp. 289–303. DOI: 10.1038/s41577-022-00792-3.
28. Manchikalapati R., Schening J., Farias A.J. et al. Clinical utility of interleukin-1 inhibitors in pediatric sepsis. *Shock*, 2023, vol. 59, no. 9, pp. 21–25. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002223.
29. Marques A., Torre C., Pinto R. et al. Treatment advances in sepsis and septic shock: modulating pro- and anti-inflammatory mechanisms. *J. Clin. Med.* 2023, vol. 12, no. 8, pp. 2892. DOI: 10.3390/jcm12082892.
30. Martins Y.C., Ribeiro-Gomes F.L., Daniel-Ribeiro C.T. A short history of innate immunity. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 2023, no. 118, pp. e230023. DOI: 10.1590/0074-02760230023.
31. Morita N., Hoshi M., Tezuka H. et al. CD8⁺ regulatory T cells induced by lipopolysaccharide improve mouse endotoxin shock. *Immunohorizons*, 2023, vol. 7, no. 5, pp. 353–363. DOI: 10.4049/immunohorizons.
32. Ostrand-Rosenberg S., Lamb T.J., Pawelec G. et al. there, and everywhere: myeloid-derived suppressor cells in immunology. *J. Immunol.* 2023, vol. 210, no. 9, pp. 1183–1197. DOI: 10.4049/jimmunol.2200914.
33. Papanthakos G., Andrianopoulos I., Xenikakis M. et al. Clinical sepsis phenotypes in critically ill patients. *Microorganisms*, 2023, vol. 11, no. 9, pp. 2165. DOI: 10.3390/microorganisms11092165.
34. Reizine F., Grégoire M., Lesouhaitier M. et al. Beneficial effects of citrulline enteral administration on sepsis-induced T cell mitochondrial dysfunction. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2022, vol. 119, no. 8, pp. e2115139119. DOI: 10.1073/pnas.2115139119.
35. Rienzo M., Skirecki T., Monneret G. et al. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of sepsis: insights from preclinical and clinical development. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2022, vol. 31, no. 9, pp. 885–894. DOI: 10.1080/13543784.2022.2102477.
36. Sawoo R., Dey R., Ghosh R. et al. Exogenous IL-10 posttreatment along with TLR4 and TNFR1 blockade improves tissue antioxidant status by modulating sepsis-induced macrophage polarization. *J. Appl. Toxicol.* 2023, vol. 43, no. 10, pp. 1549–1572. DOI: 10.1002/jat.4496.
37. Saxton R.A., Glassman C.R., Garcia K.C. Emerging principles of cytokine pharmacology and therapeutics. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2023, vol. 22, no. 1, pp. 21–37. DOI: 10.1038/s41573-022-00557-6.
38. Silva E.E., Skon-Hegg C., Badovinac V.P. et al. The calm after the storm: implications of sepsis immunoparalysis on host immunity. *J. Immunol.* 2023, vol. 211, no. 5, pp. 711–719. DOI: 10.4049/jimmunol.2300171.
39. Sinha P., Meyer N.J., Calfee C.S. Biological phenotyping in sepsis and acute respiratory distress syndrome. *Annu. Rev. Med.* 2023, no. 74, pp. 457–471. DOI: 10.1146/annurev-med-043021-014005.
40. Su J., Tong Z., Wu S., Zhou F. et al. Research progress of DcR3 in the diagnosis and treatment of sepsis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, vol. 24, no. 16, pp. 12916. DOI: 10.3390/ijms241612916.
41. Tao N., Xu X., Ying Y. et al. Thymosin α 1 and its role in viral infectious diseases: The mechanism and clinical application. *Molecules*, 2023, vol. 28, no. 8, pp. 3539. DOI: 10.3390/molecules28083539.
42. Unar A., Bertolino L., Patauner F. et al. Decoding sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a comprehensive review of existing and emerging therapies. *J. Clin. Med.* 2023, vol. 12, no. 19, pp. 6128. DOI: 10.3390/jcm12196128.
43. Vasconcelos I., Santos T. Nanotechnology applications in sepsis: essential knowledge for clinicians. *Pharmaceutics*, 2023, vol. 15, no. 6, pp. 1682. DOI: 10.3390/pharmaceutics15061682.
44. Yi M., Zheng X., Niu M. et al. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions. *Mol. Cancer*, 2022, vol. 21, no. 1, pp. 28. DOI: 10.1186/s12943-021-01489-2.
45. Weber B., Sturm R., Henrich D. et al. Diagnostic and prognostic potential of exosomal cytokines IL-6 and IL-10 in polytrauma patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, vol. 24, no. 14, pp. 11830. DOI: 10.3390/ijms241411830.

46. Wiersinga W. J., van der Poll T. Immunopathophysiology of human sepsis // *EBioMedicine*. – 2022. – № 86. – P. 104363. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104363.
47. Winer H., Rodrigues G. O. L., Hixon J. A. et al. IL-7: Comprehensive review // *Cytokine*. – 2022. – № 160. – P. 156049. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.156049.
48. Wu H., Tang T., Deng H. et al. Immune checkpoint molecule Tim-3 promotes NKT cell apoptosis and predicts poorer prognosis in Sepsis // *Clin. Immunol.* – 2023. – № 254. – P. 109249. DOI: 10.1016/j.clim.2023.109249.
49. Zhang W., Fang X., Gao C. et al. MDSCs in sepsis-induced immunosuppression and its potential therapeutic targets // *Cytokine Growth. Factor Rev.* – 2023. – № 69. – P. 90-103. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2022.07.007.
50. Zheng X., Wu Y., Bi J. et al. The use of supercytokines, immunocytokines, engager cytokines, and other synthetic cytokines in immunotherapy // *Cell Mol. Immunol.* – 2022. – Vol. 19, № 2. – P. 192-209. DOI: 10.1038/s41423-021-00786-6.
46. Wiersinga W.J., van der Poll T. Immunopathophysiology of human sepsis. *EBioMedicine*, 2022, no. 86, pp. 104363. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104363.
47. Winer H., Rodrigues G.O.L., Hixon J.A. et al. IL-7: Comprehensive review. *Cytokine*, 2022, no. 160, pp. 156049. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.156049.
48. Wu H., Tang T., Deng H. et al. Immune checkpoint molecule Tim-3 promotes NKT cell apoptosis and predicts poorer prognosis in sepsis. *Clin. Immunol*, 2023, no. 254, pp. 109249. DOI: 10.1016/j.clim.2023.109249.
49. Zhang W., Fang X., Gao C. et al. MDSCs in sepsis-induced immunosuppression and its potential therapeutic targets. *Cytokine Growth. Factor Rev*, 2023, no. 69, pp. 90-103. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2022.07.007.
50. Zheng X., Wu Y., Bi J. et al. The use of supercytokines, immunocytokines, engager cytokines, and other synthetic cytokines in immunotherapy. *Cell Mol. Immunol*, 2022, vol. 19, no. 2, pp. 192-209. DOI: 10.1038/s41423-021-00786-6.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ,
672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а.

Степанов Александр Валентинович

д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии,
реанимации и интенсивной терапии.
E-mail: avstep@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-8593-6662,
SPIN: 1871-8704

Шаповалов Константин Геннадьевич

д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии,
реанимации и интенсивной терапии, заслуженный врач
РФ.
E-mail: shkg26@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3485-5176,
SPIN: 6086-5984

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Chita State Medical Academy,
39a, Gorkogo str., Chita, 672000, Russia

Stepanov Alexander V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department
of Anesthesiology and Intensive Care.
E-mail: avstep@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-8593-6662,
SPIN: 1871-8704

Shapovalov Konstantin G.

Dr. of Sci. (Med.), Honored Doctor of the Russian Federation,
Professor, Head of the Department of Anesthesiology
and Intensive Care.
E-mail: shkg26@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3485-5176,
SPIN: 6086-5984