

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЭКСПРЕССИИ TOLL2, TOLL4, CD14, HLA-DR НА МОНОЦИТАХ У ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ

Лазанович В.А.¹, Маркелова Е.В.¹, Смирнов Г.А.¹, Смолина Т.П.²

¹ ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

² ФГБУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, г. Владивосток, Россия

Резюме. Экспрессия TLRs на клетках миелоидного ряда имеет ключевое значение в системном реагировании при бактериальном повреждении, активации механизмов врожденного иммунного ответа. В исследование были включены 36 пациентов, исследовали прогностическое значение уровня экспрессии TLR2, TLR4, CD14, HLA-DR на моноцитах у пациентов с сепсисом, в зависимости от тяжести течения и клинических исходов заболевания. В ходе нашего наблюдения не было выявлено достоверных различий экспрессии TLR4 на всех этапах исследования, а также связи экспрессии данного маркера на моноцитах, в зависимости от тяжести течения сепсиса и исходов заболевания. Предикторами неблагоприятного прогноза клинических исходов сепсиса являются низкие показатели MFI на моноцитах TLR2, HLA-DR на 5, 10 сутки и снижение экспрессии CD14 на 10 сутки заболевания.

Ключевые слова: Toll-рецепторы, моноциты, сепсис

CLINICAL SIGNIFICANCE OF TOLL2, TOLL4, CD14, AND HLA-DR EXPRESSION ON THE MONOCYTES IN PATIENTS WITH SEPSIS

Lazanovich V.A.^a, Markelova E.V.^a, Smirnov G.A.^a, Smolina T.P.^b

^a Pacific State Medical University, Russian Ministry of Health Care, Vladivostok, Russian Federation

^b G.P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Vladivostok, Russian Federation

Abstract. Expression of Toll-like receptors (TLRs) on myeloid cells is of key importance for induction of systemic reactions caused by bacterial damage, and activation mechanisms of innate immune response. The study included thirty-six patients with sepsis in whom we assessed a prognostic value of TLR2, TLR4, CD14,

Адрес для переписки:

Лазанович Владимир Анатольевич
ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ
690062, Россия, г. Владивосток, пр. 100-я Владивостока, 14-49.
Тел.: 8 (914) 703-45-09.
E-mail: immuno2003@mail.ru

Address for correspondence:

Lazanovich Vladimir A.
G.P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences
690062, Russian Federation, Vladivostok, The stoletiya pr., 14-49.
Phone: 7 (914) 703-45-09.
E-mail: immuno2003@mail.ru

Образец цитирования:

В.А. Лазанович, Е.В. Маркелова, Г.А. Смирнов, Т.П. Смолина, «Клиническая значимость экспрессии TOLL2, TOLL4, CD14, HLA-DR на моноцитах у пациентов с сепсисом» // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 3. С. 221–228. doi: 10.15789/1563-0625-2015-3-221-228

© Лазанович В.А. и соавт., 2015

For citation:

V.A. Lazanovich, E.V. Markelova, G.A. Smirnov, T.P. Smolina, "Clinical significance of TOLL2, TOLL4, CD14, and HLA-DR expression on the monocytes in patients with sepsis", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2015, Vol. 17, no. 3, pp. 221–228. doi: 10.15789/1563-0625-2015-3-221-228

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-3-221-228>

HLA-DR expressed on monocytes, depending on severity of the disease and clinical outcomes. There were neither significant differences in TLR4 expression at all stages of clinical observation, nor correlations between expression of this marker on monocytes and severity of the disease, or outcomes of septic conditions. Low levels of MFI on monocytes TLR2, HLA-DR at 5 and 10 days, like as decreased expression of CD14 on 10th day of the disease were shown to be predictive for poor clinical outcomes of sepsis.

Keywords: Toll-like receptors, monocytes, sepsis

Введение

В настоящее время сепсис остается сложной мультидисциплинарной проблемой. За один год в США регистрируют более 500 000 пациентов с сепсисом, причем число случаев тяжелого сепсиса, по данным некоторых исследователей, увеличилось и составляет до 10-14% от всех находящихся в отделениях интенсивной терапии [7]. Ни одно из направлений в лечении, которые базировались на новых знаниях и представлениях, в частности антицитокиновые препараты, рекомбинантный активированный протеин С — Зигрис «XIGRIS», к сожалению, не смогли снизить летальность у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком [14]. Данные обстоятельства направляют исследователей по пути разработки принципиально новых стратегий в лечении патологии, которая была известна еще со времен Гиппократов.

Открытие консервативных молекулярных структур, ассоциированных с патогеном (pathogen-associated molecular patterns, PAMP), и рецепторов для их распознавания (pattern recognition receptors, PRR) на иммунных клетках не только возродили интерес к механизмам врожденного иммунитета, но и стали предметом пристального внимания специалистов, изучающих проблему сепсиса. Toll-рецепторы (TLRs) — наиболее хорошо изученная подгруппа PRR, представляют семейство трансмембранных гликопротеинов I типа, состоящих из внеклеточного лейцинсодержащего домена LRR (Leucine-Rich Repeat domain), контактирующего с лигандом коротким трансмембранным участком, и внутриклеточного компонента TIR — (Toll interleukin-1 receptor) — гомологичный внутриклеточному домену интерлейкина-1, ответственного за передачу сигнала цитоплазматическим адаптерным молекулам MyD88, с участием киназ, с последующей активацией факторов транскрипции (NF- κ B, AP-1). В результате чего происходит связывание с промоторными участками генов молекул, активирующих и регулирующих продукцию основных цитокинов воспалительной реакции, IL-1 β (интерлейкин 1), TNF α (фактор некроза опухоли), IL-6 (интерлейкин 6), интерферонов I типа. У человека выделяют 11 типов Toll-подобных рецепторов. В качестве лигандов выступают консервативные структуры многих патогенов, липопептиды, пептидогликаны, ли-

потейхоевые и маннуроновые кислоты, липополисахарид (LPS), флагеллин и др. [9]. В настоящее время считают, что именно от сигнальных молекул, в частности Toll-подобных рецепторов (TLR) зависит продукция основных цитокинов, регулирование иммунных клеток, выживание и пролиферация в очаге воспаления. Наиболее значимыми при сепсисе являются грамположительные и грамотрицательные бактерии, а также грибковые патогены. TLR2 и 4 распознают наибольшее количество PAMP грамположительных и грамотрицательных бактерий соответственно, играют ключевую роль в системном реагировании на бактериальное повреждение. Многие экспериментальные и клинические исследования подтверждают центральную роль TLRs в развитии тяжелых инфекционных заболеваний, а TLR4 рассматривают как потенциально перспективную мишень с точки зрения терапии тяжелого сепсиса и септического шока [17]. Однако чаще эти исследования носят экспериментальный характер, считают, что они весьма ценны, но не могут напрямую быть экстраполированы к человеку. Число исследований, в которых изучалась зависимость тяжести течения сепсиса и степени выражения TLR2, TLR4 и CD14 на моноцитах весьма ограничено. Есть данные, что существенной связи между степенью экспрессии данных сигнальных молекул на клетках миелоидного ряда, в частности моноцитах, с тяжестью течения сепсиса и клиническими исходами заболевания нет [4].

Цель работы: оценить прогностическое значение уровня экспрессии TLR2, TLR4, CD14, HLA-DR на моноцитах у пациентов с сепсисом, в зависимости от тяжести течения и клинических исходов заболевания.

Материалы и методы

Нами представлены результаты проспективного исследования, проведенного на базе краевого Центра анестезиологии и реаниматологии, ГБУЗ Приморской краевой клинической больницы № 1 г. Владивостока. В исследование были включены 36 пациентов, от 18 до 70 лет, в первые 48 часов после установления диагноза сепсиса, тяжелого сепсиса (дисфункция органов) или септического шока (стойкая гипотензия), в соответствии с клиническими критериями (ACCP/SCCM Consensus Conference committee, 1992).

Источниками септического процесса были органы брюшной полости 66,6% ($n = 24$), легкие 16,6% ($n = 6$), мочевыводящие пути 11,1% ($n = 4$), инфекции кожи 5,5% ($n = 2$).

Клиническую стратификацию пациентов проводили по тяжести сепсиса на начало исследования, используя интегральную шкалу APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation), менее 20 баллов (группа I), более 20 баллов (группа II) и исходам заболевания: выжившие $n = 28$ и умершие пациенты $n = 8$, с учетом 28-дневной летальности. В контрольную группу вошли 12 клинически здоровых людей, сопоставимых по полу, возрасту и расовой принадлежности.

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

Цитофлюориметрический анализ популяции моноцитов и экспрессии активационных маркеров выполняли в течение 2 часов после забора крови, из периферической вены, в пробирки с добавлением K_3 ЭДТА, на проточном цитометре «FACS Calibur BD», по стандартному протоколу в программе CellQuestPro. В каждой пробе анализировали не менее 10^4 клеток. Использовали моноклональные антитела к молекулам CD14-FITC, CD282(TLR2)-APC, CD284(TLR4)-PE и HLA-DR производства (Beckman Coulter, США). С целью корректного исключения из зоны анализа клеток, которые не соответствовали параметрам, вводили необходимые логиче-

ские ограничения в гистограммы распределения частиц по малоугловому, боковому светорассеянию (SSC). На рисунке 1 представлен пример тактики «гейтирования» моноцитов периферической крови $CD14^+/TLR4^+$ у исследуемых групп.

Оценку уровня экспрессии исследуемых поверхностных рецепторов проводили по средней интенсивности флуоресценции (MFI – mean fluorescence intensity) на 1, 5, 10 сутки заболевания.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы «StatPlus 2010». Рассчитывали средние значения и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Для сравнения параметров использовали t-критерий Стьюдента.

Результаты

В ходе исследования были выявлены существенные различия экспрессии рецепторов врожденного и адаптивного иммунитета на моноцитах у пациентов с сепсисом по сравнению с группой контроля. Так, уровень MFI для TLR 2,4 был существенно выше у пациентов с сепсисом, а CD14 и HLA-DR, напротив, ниже по сравнению с группой здоровых доноров (рис. 2). Все различия между группами носили достоверный характер ($p < 0,05$).

Основные медиаторы воспаления IL-1 β , TNF α , IL-6, TGF- β_3 , IL-10, IFN I типа в ходе септического процесса претерпевают динамические изменения, отражая стадии, тип и во многом исход иммунного ответа при септических состояниях [2]. Их синтез индуцируется главным образом при взаимодействии TLRs на клетках макрофагально-гранулоцитарного звена с PAMP

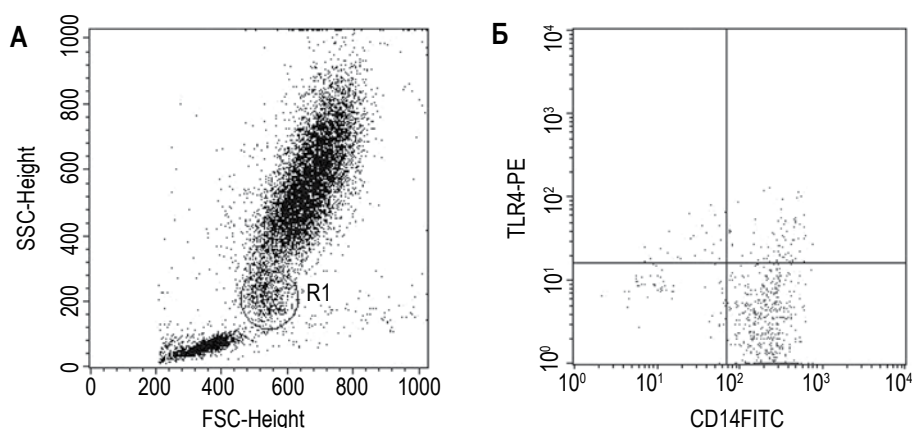


Рисунок 1. Анализ уровня экспрессии CD14 и TLR4 моноцитами периферической крови

Примечание. Гистограмма А – распределение клеток по параметрам малоуглового и бокового светорассеяния; в области R1 находятся моноциты периферической крови.

Гистограмма Б – распределение моноцитов периферической крови по уровню экспрессии CD14 и TLR4, на гистограмме показаны клетки, находящиеся в области R1 гистограммы А.

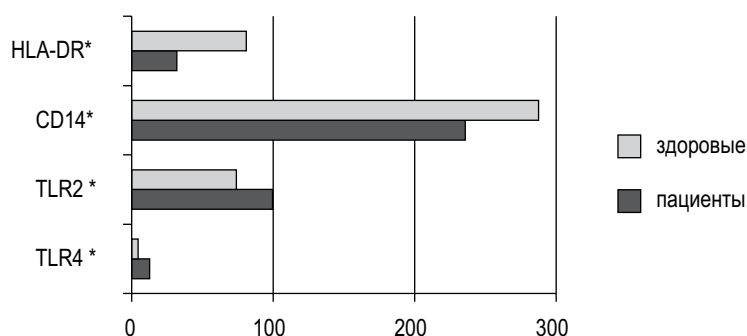


Рисунок 2. Уровень экспрессии (MFI) TLR2, TLR4, CD14 и HLA-DR на моноцитах здоровых лиц и пациентов с сепсисом (* – $p < 0,05$)

патогенов. Оценивая экспрессию исследуемых маркеров в динамике, выявлены разнонаправленные изменения (рис. 3).

Для TLR2 было отмечено повышение показателя к 5 суткам ($117,2 \pm 38,3$) по сравнению с исходным ($100,2 \pm 45,2$), а затем наоборот снижение к 10 суткам ($84,39 \pm 27,2$), причем только на данном временном интервале различия носили достоверный характер ($p < 0,05$). Для TLR4 уровень MFI не претерпевал значительных колебаний. Для CD14 и HLA-DR было отмечено постепенное снижение в динамике, однако различия не достигали статистически значимых величин ($p > 0,05$).

Далее проведен анализ в зависимости от тяжести течения и клинических исходов заболевания. Корреляция между уровнем экспрессии (MFI) TLR2, TLR4, CD14 и HLA-DR на моноцитах пациентов и степенью тяжести течения сепсиса по шкале APACHE II была выявлена только для TLR2 и HLA-DR. Более низкие значения данных показателей были зафиксированы

в группе II со степенью APACHE II > 20 баллов, на 10 день наблюдения ($p < 0,05$).

Неблагоприятные исходы сепсиса ($n = 8$) были связаны с низкой экспрессией на циркулирующих моноцитах периферической крови молекул врожденного иммунитета TLR2 на 5, 10 сутки наблюдения ($p < 0,05$) и CD14 10 сутки ($p < 0,05$), и адаптивного иммунитета HLA-DR на 5 и 10 сутки ($p < 0,001$) (табл. 1).

На рисунке 4 представлены гистограммы распределения моноцитов (логическое ограничение по моноцитарному гейту) в зависимости от экспрессии молекул TLR2 у пациентов с разным исходом септического процесса, на 10 сутки наблюдения.

Обсуждение

В ходе работы нами выявлены высокие показатели экспрессии TLR2, TLR4 на моноцитах при сепсисе по сравнению со здоровыми людьми. Для CD14 и HLA-DR, напротив, был зафиксирован низкий уровень MFI у пациентов, по сравнению с контрольной группой. Результаты по CD14

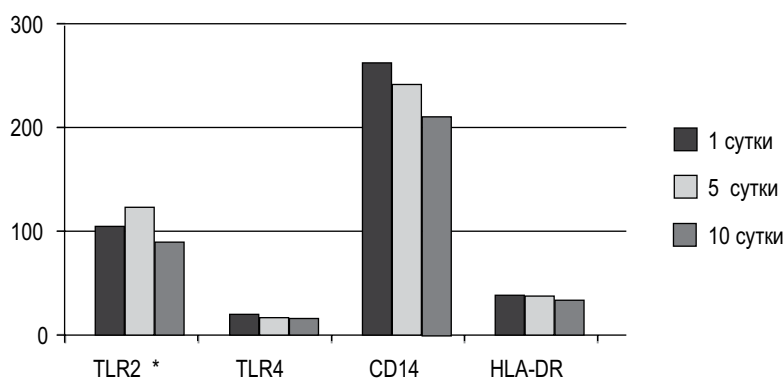


Рисунок 3. Уровень экспрессии (MFI) TLR2, TLR4, CD14 и HLA-DR на моноцитах периферической крови пациентов с сепсисом в динамике (* – $p < 0,05$)

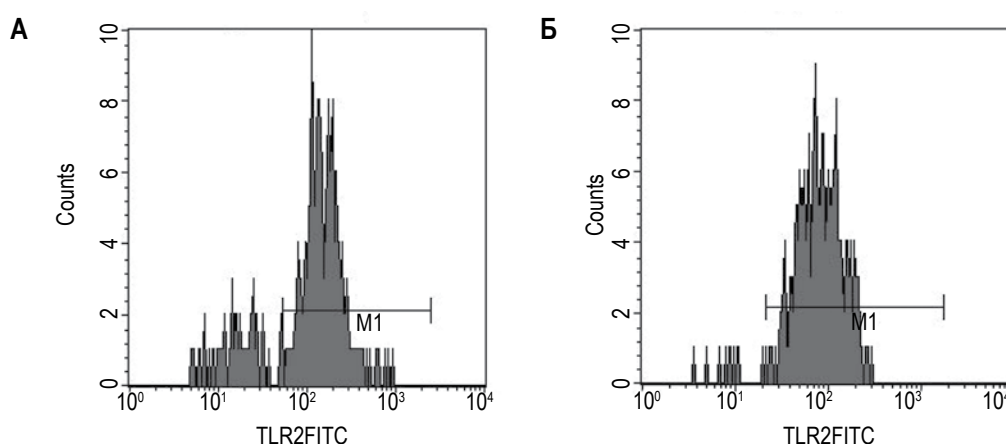


Рисунок 4. Распределения моноцитов в зависимости от экспрессии молекул TLR2 у пациентов с сепсисом на 10 сутки наблюдения с разным клиническим исходом

Примечание. Гистограмма А – Пациентка Т., с благоприятным исходом. Экспрессия молекул TLR2 на моноцитах периферической крови. Анализ по моноцитарному гейту.
Гистограмма Б – Пациент З., с неблагоприятным исходом. Экспрессия молекул TLR2 на моноцитах периферической крови. Анализ по моноцитарному гейту.

ТАБЛИЦА 1. УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ (MFI) TLR2, TLR4, CD14 И HLA-DR НА МОНОЦИТАХ С УЧЕТОМ 28-ДНЕВНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ

	выжившие (n = 28)	умершие (n = 8)
TLR2		
1 сутки	100,2±44,5	86,2±38,3
5 сутки	92,0±28,7	73,1±15,6*
10 сутки	98,1±23,0	58,9±28,7*
TLR4		
1 сутки	13,4±5,7	13,33±5,7
5 сутки	12,75±4,5	11,35±4,5
10 сутки	10,65±6,2	10,65±4,1
CD14		
1 сутки	264,4±55,8	248,5±47,33
5 сутки	234,9±55,8	222,5±66,58
10 сутки	205,3±55,8	162,5±37,38*
HLA-DR		
1 сутки	39,7±26,7	18,6±9,1
5 сутки	28,5±18,5	4,6±2,7**
10 сутки	36,3±22,2	3,6±2,1**

Примечание. Достоверность различий (p) между группами: * – p < 0,05, ** – p < 0,001.

отличаются от исследований, проведенных ранее [15]. Возможно, это вызвано тем, что при системном воспалении происходит отщепление мембранного гликопротеина (mCD14) с образованием растворимой формы sCD14, далее под действием протеаз плазмы образуется другой фрагмент, растворимый субтип CD14 (sCD14-ST) или пресепсин. Снижение mCD14 на клетках миелоидного ряда и повышение sCD14 в плазме у пациентов с сепсисом были отмечены ранее [8].

Сигнальные молекулы HLA-DR участвуют в процессе адаптивного иммунитета и ответственны за презентацию антигена Т-лимфоцитам. Анализируя уровень экспрессии HLA-DR на моноцитах периферической крови, выявлена корреляция его низкого уровня на 5 и 10 сутки с неблагоприятными исходами заболевания. Это совпадает с ранее опубликованными данными, что уменьшение экспрессии данного маркера на клетках миелоидного ряда у пациентов в кри-

тических состояниях (сепсис, травма, послеоперационные состояния, ожоги, панкреатит) является предиктором развития тяжелых вторичных инфекционных осложнений и неблагоприятного исхода септического процесса [10].

До недавнего времени TLR4 рассматривали как наиболее значимую и потенциально перспективную цель с точки зрения терапии тяжелого сепсиса и септического шока. Многочисленные экспериментальные исследования на модели TLR4-дефицитных мышей показали их гипореактивность к введению сублетальных доз ЛПС и подтверждали это предположение. Но на практике все больше и больше работ, где не находят существенной связи между степенью экспрессии данных сигнальных молекул и тяжестью течения сепсиса [5]. Недавно опубликованные результаты III фазы клинических испытаний антагониста TLR4 (Eritoran tetrasodium — E5564) показали его низкую клиническую эффективность у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком [12]. Все это направляет исследователей к пересмотру тренда в отношении TLR4 как терапевтической мишени при терапии тяжелого сепсиса. Возможно, это связано с тем, что распознавание ЛПС грамотрицательных бактерий — сложный, интегративный процесс, в котором TLR4 принимает участие не в виде мономера, а в составе высокоаффинного рецепторного комплекса CD14/TLR4/MD2, вспомогательного ЛПС-связывающего белка — LBP (LPS-binding protein), и частично зависит от сигналов корецепторных молекул CD11b/CD18. В свою очередь mCD14 обладает широкой специфичностью и участвует не только в клеточной активации лигандами грамотрицательных бактерий, но и может связывать пептидогликаны, липотейхоевые кислоты грамположительных патогенов, липопептиды, липоарабиноманнан микобактерий. В ходе нашего наблюдения не было выявлено достоверных различий экспрессии TLR4 на всех этапах исследования, а также связи экспрессии данного маркера на моноцитах, в зависимости от тяжести течения сепсиса и исходов заболевания.

В последнее время происходит переосмысление и «упрощенного подхода», суть которого состояла в том, что TLR2 и TLR4 распознают наибольшее количество PAMP грамположительных и грамотрицательных бактерий соответственно. По мере изучения TLRs оказалось, что они не настолько специфичны. Так, была продемонстрирована способность липотейхоевой кислоты (*S. Pneumonia*) активировать TLR2 и CD14 [6]. В тоже время ЛПС грамотрицательных бактерий также способен активировать TLR2 и CD14. Все больше данных о двойственной роли TLRs [3],

они распознают не только чужеродные консервативные структуры различных патогенов, но и эндогенные лиганды — Danger-associated molecular patterns (DAMP), которые приобретают особую значимость при генерализованном воспалении и в большом количестве синтезируются *de novo*, в условиях сепсиса, при массивном бактериальном повреждении, некрозе тканей, травмах, ожогах. К ним относят белки теплового шока (Hsp 60, Hsp 70), фибриноген, фибронектин, дефензины, S100 белки, эластазу нейтрофилов, гиалуроновую кислоту, белок (HMGB-1) [11, 18]. Возможно, PAMP бактерий, вирусов и грибов лишь инициируют механизмы воспаления при сепсисе, затем на фоне проводимых терапевтических мероприятий (назначение антибактериальных препаратов, хирургическая санация очага инфекции) они уже не играют главной роли. Основными сигналами для TLRs становятся эндогенные лиганды — DAMP. Есть основания полагать, что именно эндогенные токсические продукты в большей мере ответственны за поддержание неконтролируемого системного воспаления и органной недостаточности при сепсисе. Так, было продемонстрировано, что белок HMGB-1, который в большом количестве образуется при некрозе клеток, участвует в воспалении и повреждении тканей, в частности печени, через TLR4, при сепсисе [16].

В отличие от TLR4, проводя анализ полученных результатов по TLR2, нами отмечено снижение экспрессии данного маркера на моноцитах периферической крови у пациентов с более тяжелым течением септического процесса (10 суток) и с неблагоприятными исходами заболевания (5, 10 суток). Также в процессе исследования была выявлена корреляция между снижением экспрессии CD14 на моноцитах у септических пациентов (10 суток) и неблагоприятным исходом заболевания. Возможно, это связано с тем, что данные рецепторы могут активироваться в комплексе TLR2/CD14. TLR4 и TLR2 обладают широким репертуаром распознаваемых паттернов, но последний, в большей мере, кооперирует в этом с другими рецепторами врожденного иммунитета. TLR1 и TLR6 экспрессируются на поверхности клеток в виде гомодимеров и активируются лигандами, только как гетеродимеры совместно с TLR2. TLR10, маннозо-фукозный рецептор (CD206), скэвенджер-рецептор (CD36) также способны образовывать гетеродимеры, взаимодействуя с TLR2. Данный синергизм усиливает внутриклеточную передачу сигнала и активацию клеток [1]. В связи с этим, при одновременном воздействии большого количества PAMP и DAMP, в качестве участника «комбинаторного» распознавания

паттернов TLR2, возможно, имеет большее значение при септических состояниях. Снижение экспрессии на моноцитах TLR2 и CD14 отражает гипореактивность, снижение иммунного ответа на бактериальное повреждение, свидетельствует о неблагоприятном течении генерализованного воспаления и негативно сказывается на исходе заболевания.

Выводы

Экспрессия TLRs на клетках миелоидного ряда имеет ключевое значение в системном реагировании при бактериальном повреждении, активации механизмов врожденного иммунного ответа. Индукция местного и системного воспаления во многом определяет последующие адаптивные реакции при септических состояниях. В ходе исследования выявлена взаимосвязь между низким уровнем экспрессии сигнальных

молекул врожденного и адаптивного иммунитета, тяжестью течения и исходами сепсиса, что подтверждает не только их теоретическую, но и практическую значимость. Для более тяжелого течения септического процесса (APACHE II > 20 баллов) характерно снижение уровня экспрессии на моноцитах TLR2, HLA-DR на 10 сутки заболевания. Предикторами неблагоприятного прогноза клинических исходов сепсиса являются низкие показатели MFI на моноцитах TLR2, HLA-DR на 5, 10 сутки и снижение экспрессии CD14 на 10 сутки заболевания.

Полученные результаты, на наш взгляд, подтверждают ценность и необходимость дальнейших клинических исследований в данной области с целью поиска новых прогностических критериев и эффективных терапевтических решений в лечении такой сложной патологии, как сепсис.

Список литературы / References

1. Киселева Е.П. Новые представления о противоинфекционном иммунитете // Инфекция и иммунитет, 2011. Т. 1, № 1. С. 9-14. [Kisseleva E.P. New aspects of anti-infection immunity]. *Infekcii i immunitet = Russian Journal of Infections and Immunity*, 2011, Vol. 1, no. 1, pp. 9-14. (In Russ.)]
2. Лазанович В.А., Степанюк В.Н., Смирнов Г.А. Маркелова Е.В., Биомаркеры воспаления в прогнозе исхода абдоминального сепсиса // Фундаментальные исследования, 2012. № 4. С. 311-315. [Lazanovich V.A., Stepanyuk V.N., Smirnov G.A., Markelova E.V. Biomarkers inflammation in the forecast of the outcome of the abdominal sepsis]. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research*, 2012, no. 4, pp. 311-315. (In Russ.)]
3. Чикилева И.О., Караулов А.В., Анисимова Н.Ю., Киселевский М.В. Двойственная роль толл-подобных рецепторов в регуляции противоопухолевого иммунитета // Иммунология, 2010. № 1. С. 52-55. [Chikileva I.O., Karaulov A.V., Anisimova N.Yu., Kiselevskiy M.V. Dual role TLRs in regulation antitumor immunity]. *Immunologiya = Immunology*, 2010, no. 1, pp. 52-55. (In Russ.)]
4. Armstrong L., Medford A.R., Hunter K.J. Differential expression of Toll-like receptor (TLR)-2 and TLR-4 on monocytes in human sepsis. *Clin. Exp. Immunol.*, 2004, Vol. 136, pp. 312-319.
5. Brunialti M.K., Martins P.S., Barbosa de Carvalho H. TLR2, TLR4, CD14, CD11B, and CD11C expressions on monocytes surface and cytokine production in patients with sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Shock*, 2006, Vol. 25, no. 4, pp. 351-357.
6. Dessing M.C., Schouten M., Draing C. Role played by Toll-like receptors 2 and 4 in lipoteichoic acid-induced lung inflammation and coagulation. *Infect. Dis.*, 2008, Vol. 197, no. 2, pp. 245-252.
7. Gaieski D.F., Edwards J.M., Kallan M.J. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit. Care Med.*, 2013, Vol. 41, no. 5, pp. 1167-1174.
8. Hiki N., Berger D., Prigl C. Endotoxin binding and elimination by monocytes: secretion of soluble CD14 represents an inducible mechanism counteracting reduced expression of membrane CD14 in patients with sepsis and in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Infect. Immun.*, 1998, Vol. 66, no. 3, pp. 1135-1141.
9. Kawai T., Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat. Immunol.*, 2010, Vol. 11, no. 5, pp. 373-384.
10. Lukaszewicz A.C., Faivre V., Payen D. Is monocyte HLA-DR expression monitoring a useful tool to predict the risk of secondary infection? *Minerva Anestesiol.*, 2010, Vol. 76 no. 9, pp. 737-743.
11. Moseley P. Stress proteins and the immune response. *Immunopharmacology*, 2000, Vol. 48, no. 3, pp. 299-302.
12. Opal S.M., Laterre P.F., Francois B. ACCESS Study Group Effect of eritoran, an randomized trial. *JAMA*, 2013, Vol. 309, pp. 1154-1162.
13. Gaieski D.F., Edwards J.M., Kallan M.J. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit. Care Med.*, 2013, Vol. 41, no. 5, pp. 1167-1174.
14. Ranieri V.M., Thompson B.T., Barie P.S. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. PROWESS-SHOCK Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 2012, Vol. 366, no. 22, pp. 2055-2064.

15. Schaaf B., Luitjens K., Goldmann T., van Bremen T., Sayk F., Dodt C., Dalhoff K., Droemann D. Mortality in human sepsis is associated with downregulation of Toll-like receptor 2 and CD14 expression on blood monocytes. *Diagn. Pathol.*, 2009, no. 16, pp. 4-12.
16. Tsung A., Sahai R., Tanaka H. The nuclear factor HMGB1 mediates hepatic injury after murine liver ischemia-reperfusion. *J. Exp. Med.*, 2005, Vol. 201, no. 7, pp. 1135-1143.
17. Wittebole X., Castaneres-Zapatero D., Laterre P.F. Toll-like receptor 4 modulation as a strategy to treat sepsis. *Mediators Inflamm.*, 2010, Vol. 2010, pp. 5683-5696.
18. Xu J., Zhang X., Pelayo R. Extracellular histones are major mediators of death in sepsis. *Nat. Med.*, 2009, Vol. 15, no. 11, pp. 1318-1321.

Авторы:

Лазанович В.А. — к.м.н., ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Маркелова Е.В. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой физиологии человека ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Смирнов Г.А. — к.м.н., доцент кафедры реанимации, анестезиологии, интенсивной терапии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Смолина Т.П. — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук, г. Владивосток, Россия

Authors:

Lazanovich V.A., PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, General and Clinical Immunology, Pacific State Medical University, Russian Ministry of Health Care, Vladivostok, Russian Federation

Markelova E.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Human Physiology, Pacific State Medical University, Russian Ministry of Health Care, Vladivostok, Russian Federation

Smirnov G.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Intensive Care, Anesthesiology, and Emergency Medicine, Pacific State Medical University, Russian Ministry of Health Care, Vladivostok, Russian Federation

Smolina T.P., PhD (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of Immunology, G.P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Vladivostok, Russian Federation

Поступила 08.10.2014
Отправлена на доработку 01.03.2015
Принята к печати 11.03.2015

Received 08.10.2014
Revision received 01.03.2015
Accepted 11.03.2015