

*Антитела к Core-региону эндотоксина (EndoCab) / Бактерицидный белок, повышающий проницаемость клеток (BPI) / Белок, связывающий липополисахариды (LBP) / Прокальцитонин (PCT) / С-реактивный белок (СРБ) / LAL-тест / sCD14 / TREM*

**МАРКЕРЫ,  
ОПИСАННЫЕ  
В I ТОМЕ  
КАТАЛОГА**

В основе патогенеза сепсиса лежит воспалительная реакция на инфицирование микроорганизмами. Компоненты клеточной стенки и другие продукты микроорганизмов, называемые патоген-ассоциированными молекулярными паттернами, взаимодействуют с Toll-подобными (TLR) и другими паттерн-распознающими рецепторами клеток организма-хозяина и вызывают развитие воспалительной реакции, сопровождающейся активацией лейкоцитов, синтезом цитокинов и других медиаторов.

При сепсисе и травме может развиваться системный воспалительный ответ, пусковым механизмом которого является первичный гнойный или травматический очаг. Этот ответ представлен несколькими клинико-иммунологическими феноменами и включает: синдром системного воспалительного ответа (SIRS), острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), синдром полиорганной недостаточности/полиорганной дисфункции (MODS, MOF), компенсаторный противовоспалительный синдром (CARS) и синдром смешанного антагонистического ответа (MARS).

Для сепсиса и травмы характерна разнообразная картина продукции регуляторов воспаления:

- воспалительные цитокины и медиаторы: TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, лейкотриены, тромбоксан A<sub>2</sub>;

- противовоспалительные цитокины и медиаторы: IL-4, -10, -11, -13, антагонист рецептора IL-1 (IL-1ra), TGF- $\beta$ , растворимый рецептор TNF (sTNFR).

Динамическое исследование в модели на мышцах показало, что на 1-5 дни одновременно увеличиваются уровни провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF, IL-1 $\beta$ ) и хемокинов (CXCL1, CXCL3, CXCL8, CCL2, CCL11), а также противовоспалительных медиаторов (sTNFR, IL-10, IL-1ra). При этом определенные уровни IL-6, TNF- $\alpha$ , CXCL8, CXCL1, IL-1ra, TNFR1, и TNFR2 являлись прогностическими признаками ранней (24 ч) гибели животных.

TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  участвуют в запуске провоспалительного каскада. IL-1 $\beta$  действует преимущественно местно, индуцируя секрецию TNF- $\alpha$  и IL-6 клетками печени. Затем IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  повышают число полиморфноядерных нейтрофилов в кровотоке, стимулируют их хемотаксис и фагоцитоз, подавляют апоптоз и усиливают проницаемость сосудов.

Согласно клиническим данным, часть больных с сепсисом погибает в первые часы его развития в результате цитокинового шторма и острого развития системного воспалительного ответа. Однако у другой части больных, переживших эту острую фазу развития сепсиса, в последующие дни развивается иммуносупрессивное состояние,

проявляющееся неспособностью дальше бороться с первичной, вызвавшей септическое состояние, инфекцией. Кроме того, у таких больных возможно присоединение вторичной госпитальной инфекции.

Апоптоз клеток иммунной системы является прямой причиной лимфопении и нарушения иммунологической реактивности. Другой механизм нарушения иммунитета связан с цитокин-зависимой индукцией гипореактивности и переключением иммунного ответа на преимущественную активацию Th2-клеток. Показано, что поглощение апоптотических клеток макрофагами приводит к избирательной индукции синтеза IL-10 и TGF- $\beta$ , проявляющих иммуносупрессивные свойства, и подавлению продукции провоспалительных цитокинов. При этом известно, что именно уровень IL-10 наиболее четко коррелирует с неблагоприятным исходом при сепсисе.

Таким образом, апоптоз лимфоцитов и других клеток может быть причиной вторичного иммунодефицитного состояния, развивающегося на второй стадии сепсиса. В настоящее время проводятся исследования терапии экспериментального сепсиса с помощью различных блокаторов апоптоза.

### Негистоновый ядерный белок HMGB1

HMGB1 (белок 1 высокомолекулярной группы или амфотерин) известен как широко распространенный негистоновый хромосомный высококонсервативный белок. Как ядерный белок, HMGB1 стабилизирует нуклеосомы и взаимодействует с ДНК, изменяя ДНК-сегмент, с которым связывается, тем самым облегчая транскрипцию генов.

Находясь во внеклеточном пространстве, он является сильным провоспалительным медиатором при эндотоксемии, артритах и сепсисе. HMGB1 является ядерной сигнальной молекулой тревоги, пассивный выход которой происходит в индуцирующих воспаление некрозных клетках (но не в апоптотических клетках). Кроме того, несколько отличающийся по структуре HMGB1 может активно секретироваться стимулированными макрофагами и моноцитами.

HMGB1 является поздним медиатором в процессе воспаления, так как он появляется во внеклеточном пространстве через 8-12 часов после

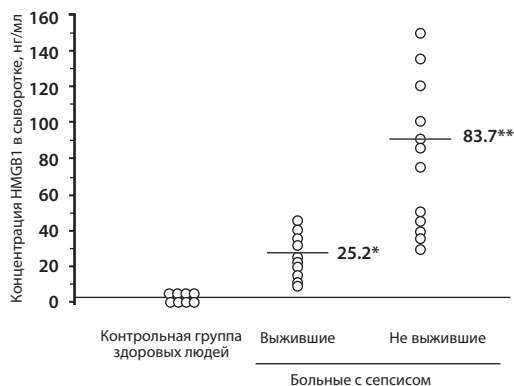
инициации макрофагального ответа на провоспалительные стимулы. Во внеклеточном пространстве HMGB1 действует как цитокин через TLR или через рецептор конечных продуктов гликозилирования (RAGE), экспрессирующийся на моноцитах/макрофагах, эндотелиальных клетках, нейронах и гладкомышечных клетках. После связывания с RAGE или TLR4 HMGB1 активирует клетки сосудистого эндотелия и макрофаги/моноциты, которые начинают экспрессировать провоспалительные цитокины, хемокины и молекулы адгезии.

HMGB1 опосредует летальное действие эндотоксина, синдром острого повреждения легких, вовлечен в индукцию артритов, активацию макрофагов, хемотаксис гладкомышечных клеток. Как медиатор воспаления HMGB1 способствует прогрессии атеросклеротических поражений и развитию сердечно-сосудистых заболеваний.

HMGB1 состоит из трех различных доменов: двух гомологичных ДНК-связывающих последовательностей, названных box A и box B и сильно отрицательно заряженного C-концевого участка. Домен box B ответственен за функцию молекулы как провоспалительного цитокина, тогда как box A обладает противовоспалительной активностью. Введение мышам высокоочищенного препарата домена box A или нейтрализующих антител к HMGB1 спасало их от летального исхода при сепсисе, даже если начало лечения было задержано на 24 часа после инфицирования, обеспечивая клинически значимое терапевтическое окно, значительно более широкое, чем при использовании любого из известных цитокинов.

Все это подтверждает важную роль HMGB1 как медиатора летального системного воспаления. С целью определения значимости HMGB-1 в патогенезе сепсиса исследовали образцы сыворотки здоровых людей и больных в критическом состоянии с бактериемией и сепсисом с развившейся органной дисфункцией. HMGB1 не определялся (ниже предела чувствительности метода, ~50 пг) в образцах сывороток здоровых людей, но был значительно повышен ( $P < 0,05$ ) у пациентов с сепсисом в критическом состоянии. Кроме того, уровень HMGB1 был достоверно выше ( $P < 0,05$ ) в группе больных с летальным исходом по сравнению с выжившими пациентами (см. рисунок).

## Повышенный уровень HMGB-1 в сыворотке у здоровых людей и при сепсисе



У больных выявлялись грамположительные (*Bacillus fragilis*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*) и грамотрицательные (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Fusobacterium nucleatum*, *Citrobacter freundii*) инфекции.

## ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА



Кат. №	Производитель	Наименование, количество/упаковка
НК320	HBT	sCD14, 192
106-0250	BRANMS	Прокальцитонин, 25
НК315	HBT	LPS-связывающий белок (LBP), 192
НК504	HBT	Антитела к Core региону эндотоксина (Endotoxin Core Antibody), 96
НИТ301	HBT	Тест ENDOBLOCK: скрининг ингибиторов связывания эндотоксинов с LPS-LBP, 96
НИТ302	HBT	LAL-тест (определение эндотоксинов - хромогенный тест), 3 x 96 (405 нм)
HE001	BCM Diagnostics	Свободная от эндотоксинов деионизированная вода, 20 мл
НК314	HBT	Бактерицидный белок, повышающий проницаемость (BPI), 192
BMS223	Bender Medsystems	Фактор некроза опухолей (TNF)-α, 96
BMS2034	Bender Medsystems	Фактор некроза опухолей (TNF)-α, общий, 96
BMS213	Bender Medsystems	Интерлейкин-6, 96
BMS204	Bender Medsystems	Интерлейкин-8/NAP, 96
BMS224	Bender Medsystems	Интерлейкин-1β, 96
BMS215	Bender Medsystems	Интерлейкин-10, 96
7033	Biomerica	C-реактивный белок, hs, (0,1 мг/л) 96
DTRM10	BCM Diagnostics	Триггерный рецептор миелоидных клеток TREM-1), 96
КАС2231	BCM Diagnostics	Эотаксин, 96
442-0872	Biomedica	Натрийуретический пропептид С-типа (Nt-proCNP) без экстракции, 96
ST51011	IBL	Негистоновый ядерный белок HMGB1, 96
BMS242	Bender Medsystems	Фактор ингибирования лейкозных клеток, 96