



Оригинальная статья / Original article

Современные маркеры воспалительного процесса в хирургической практике

А.М. Морозов[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4213-5379>, ammorozovv@gmail.com

А.Н. Сергеев, <https://orcid.org/0000-0002-9657-8063>

С.В. Жуков, <https://orcid.org/0000-0002-3145-9776>

Н.С. Новикова, <https://orcid.org/0000-0003-4564-4777>

М.А. Беляк, <https://orcid.org/0000-0001-6125-7676>

Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4

Резюме

Введение. В настоящее время одной из актуальных проблем в хирургии является поиск новых маркеров воспалительного процесса для определения прогноза заболевания, обоснования необходимости хирургического вмешательства и для оценки эффективности лечения.

Цель исследования. Оценить возможности и перспективы применения современных маркеров воспалительного процесса в практике врача-хирурга.

Материалы и методы. В ходе настоящего исследования были проанализированы актуальные источники отечественной и зарубежной литературы по вопросу применения и возможностей использования современных маркеров воспалительного процесса в различных областях медицины. Информация была собрана из базы данных Science Direct, Cyberleninka.ru, PubMed.

Результаты. Белки острой фазы, как маркеры воспаления, являются ценным инструментом в диагностике, лечении и прогнозировании воспалительных заболеваний, т. к. обладают чувствительностью к системному воспалению. Важными критериями использования биомаркеров воспаления являются низкое число ложноположительных результатов и возможность использования маркера не только как индикатора заболевания, но и для определения тяжести состояния больного. Для того чтобы оценить наличие воспаления в клинических условиях, лаборатории оценивают концентрации различных белков острой фазы в плазме. В настоящее время наиболее актуальными маркерами воспалительных процессов являются С-реактивный белок и гаптоглобин, ранним индикатором воспаления является также пресепсин, фибриноген, сывороточный амилоид А и система комплемента, содержащая ключевые маркеры воспаления. Определение их в практике врача-хирурга позволит прогнозировать исход заболевания и оценивать результаты лечения.

Выводы. На данный момент определение маркеров воспаления помогает в прогнозировании заболевания, планировании тактики лечения, оценке эффективности терапии в послеоперационном периоде и ранней диагностике угрожающих жизни состояний. Последние исследования показали, что белки острой фазы не только играют роль в явлениях воспаления, но и повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, играют роль в атерогенезе, неопластических процессах, гемостазе и аутоиммунных процессах.

Ключевые слова: маркеры воспаления, пресепсин, гаптоглобин, С-реактивный белок, сывороточный амилоид А, фибриноген, система комплемента

Для цитирования: Морозов А.М., Сергеев А.Н., Жуков С.В., Новикова Н.С., Беляк М.А. Современные маркеры воспалительного процесса в хирургической практике. *Амбулаторная хирургия*. 2022;19(1):147–156. <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2022-19-1-147-156>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern markers of inflammatory process in surgical practice

Artem M. Morozov[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4213-5379>, ammorozovv@gmail.com

Alexey N. Sergeev, <https://orcid.org/0000-0002-9657-8063>

Sergey V. Zhukov, <https://orcid.org/0000-0002-3145-9776>

Nadezhda S. Novikova, <https://orcid.org/0000-0003-4564-4777>

Maria A. Belyak, <https://orcid.org/0000-0001-6125-7676>

Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St, Tver, 170100, Russia

Abstract

Introduction. Currently, one of the important problems in surgery is the search for new markers of the inflammatory process to determine the prognosis of the disease, substantiate the need for surgical intervention and to assess the effectiveness of treatment.

Aim. To evaluate the possibilities and prospects of using modern markers of the inflammatory process in the practice of a surgeon.

Materials and methods. In the course of the present investigation we analyzed relevant sources of domestic and foreign literature on the topic of application and possibilities of use of modern inflammatory process markers in various fields of medicine. Information was collected from databases of ScienceDirect, Cyberleninka.ru, and PubMed.

Results. Acute phase proteins, as markers of inflammation, are valuable tools in the diagnosis, treatment and prognosis of inflammatory diseases, as they are sensitive to systemic inflammation. Important criteria for the use of biomarkers of inflammation are: a low number of false positive results and the possibility of using the marker not only as an indicator of the disease, but also to determine the severity of the patient's condition. In order to assess the presence of inflammation in clinical conditions, laboratories evaluate the concentrations of various acute phase proteins in plasma. Currently, the most relevant markers of inflammatory processes are: C-reactive protein; haptoglobin; presepsin is also an early indicator of inflammation; fibrinogen; serum amyloid A; a complement system containing key markers of inflammation. Determining them in the surgeon's practice will allow you to predict the outcome of the disease and evaluate the results of treatment.

Conclusion. At the moment, the determination of inflammatory markers helps in predicting the disease, planning treatment tactics, evaluating the effectiveness of therapy after surgery and in earlier diagnosis of severe conditions.

Keywords: inflammatory markers, presepsin, haptoglobin, C-reactive protein, serum amyloid A, fibrinogen, complement system

For citation: Morozov A.M., Sergeev A.N., Zhukov S.V., Novikova N.S., Belyak M.A. Modern markers of inflammatory process in surgical practice. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2022;19(1):147–156. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2022-19-1-147-156>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время одной из важных проблем в хирургии является поиск новых маркеров воспалительного процесса для определения прогноза заболевания, обоснования необходимости хирургического вмешательства и для оценки эффективности лечения. Процесс воспаления включает в себя три фазы: альтерацию, экссудацию и пролиферацию. На любое повреждение организм реагирует сначала фазой альтерации в виде острофазового ответа. Это значит, что в месте повреждения выделяются цитокины, простагландины, кинины, гормоны и другие медиаторы воспаления, которые индуцируют синтез белков острой фазы в печени. Этот этап очень важен для ранней диагностики воспалительного процесса в послеоперационном периоде для оценки состояния больного. Остальные фазы характеризуются последующими изменениями метаболических и биохимических процессов, внешне проявляющихся определенными симптомами, но лабораторно характеризующихся затиханием острофазового ответа [1]. Белки острой фазы (БОФ) – это большая группа белков плазмы и сыворотки крови, которые синтезируются клетками печени. В качестве основных стимуляторов выделения БОФ выступают цитокины (ИЛ-6, ИЛ-1, фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), ИЛ-8, ИЛ-12 и др.) [2, 3]. Острофазовый ответ продуцирует каскад изменений регуляции транскрипции, что приводит к увеличению синтеза одних белков и снижению синтеза других [4]. Установлено, что белки острой фазы в сыворотке крови в норме находятся в базальных концентрациях. В зависимости от степени их повышения белки острой фазы делятся на две категории: увеличение концентрации некоторых белков колеблется от 1 до 1,5 раза (фибриноген, гаптоглобин, дополнительный компонент С3, белок, связывающий

маннозу), в то время как других – от 100 до 1000 раз и более (сывороточный амилоид А, С-реактивный белок) [5]. Инфекция, ожоги, злокачественные новообразования, воспалительные процессы, физические травмы и другие патологические состояния сопровождаются синтезом белков острой фазы [6, 7]. В клинической практике врач-хирург сталкивается с явлениями воспаления ежедневно. Прогрессирование воспалительного процесса при острой абдоминальной патологии способствует к развитию местного или распространенного перитонита, сепсису, что может привести к летальному исходу [8]. Неонатальный сепсис – часто встречающееся состояние в детской хирургии, особенно среди недоношенных детей. Несмотря на улучшение выживаемости глубоко недоношенных детей, эта проблема остается актуальной в современной неонатологии из-за тяжести клинических проявлений и высокой летальности среди детей [9]. Исход заболевания определяет ранняя диагностика неонатального сепсиса, раннее начало этиотропной и патогенетической терапии, но она весьма затруднительна, поскольку клинические проявления неспецифичны, а чувствительность и специфичность рутинных лабораторных анализов низки [10, 11]. Белки острой фазы в настоящее время широко применяются в качестве маркеров воспаления, и за последние 5 лет были открыты и другие их функции.

Цель исследования. Оценить возможности и перспективы применения современных маркеров воспалительного процесса в практике врача-хирурга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе настоящего исследования были проанализированы актуальные источники отечественной и зарубежной литературы по вопросу применения и возможно-

стей использования современных маркеров воспалительного процесса в различных областях медицины. Информация была собрана из следующих баз данных: Science Direct, Scopus, Cyberleninka.ru, PubMed.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Белки острой фазы как маркеры воспаления являются ценным инструментом в диагностике, лечении и прогнозировании воспалительных заболеваний, т. к. обладают чувствительностью к системному воспалению. Многие зарубежные источники относят маркеры воспаления к биомаркерам, указывая, что это определенная характеристика, которая измеряется как индикатор нормальных биологических процессов, патогенных процессов или реакций на воздействие или вмешательство¹. Диагностические биомаркеры важны для ранней диагностики заболеваний и определения прогноза заболевания. Они должны обладать низким числом ложноположительных результатов, использоваться для определения степени тяжести и как индикатор наличия заболевания [12, 13]. Для того чтобы оценить наличие воспаления в клинических условиях, лаборатории оценивают концентрации различных белков острой фазы в плазме [14].

С-реактивный белок (СРБ) впервые был найден в сыворотке крови больного человека, инфицированного *Streptococcus pneumonia* в лаборатории Oswald Avery (институт Рокфеллера, Нью-Йорк) в 1930 г. W. Tillet и T. Frances. Исследователи фракционировали белки пневмококка и обнаружили, что одна из фракций «С», которую они назвали «полисахаридом типа С», осаждает белки, присутствующие в сыворотке крови больного пневмонией, названные С-реактивными белками. В это время было определено, что он повышается в ответ на воспаление в несколько раз [15, 16]. В последнее десятилетие интенсивно изучается роль С-реактивного белка в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых, аутоиммунных и инфекционных заболеваний. Доказательством наличия атерогенных свойств является его обнаружение в атеросклеротических бляшках [17]. Повышение концентрации СРБ связано с высоким риском инфаркта миокарда, инсульта у пациентов с ишемической болезнью сердца. В зоне повреждения при инфаркте миокарда всегда обнаруживают СРБ и компоненты комплемента [18]. СРБ представлен несколькими изоформами: нативной (нСРБ), мономерной (мСРБ), промежуточной (пСРБ). В кро-

вотоке определяется нативный СРБ, который вырабатывается и секретируется печенью в виде растворимого пентамера, состоящего из пяти мономерных субъединиц (мСРБ), не связанных ковалентно [19]. Он является позитивным белком острой фазы, уровень которого в острой фазе ответа повышается в сотни раз (от 5 до 3000 мкг/мл) [20]. При определенных условиях нативная изоформа СРБ может преобразовываться в промежуточную форму, доступную для связывания с разными молекулами, а затем распадаться на мономеры. Мономер СРБ имеет эффекторную и связывающую поверхность, благодаря которым может взаимодействовать с фактором системы комплемента (C1q) и через рецепторы Fcγ участвовать в механизме активации врожденной иммунной системы и фосфотидилхолином, который присутствует на мембранах активированных тромбоцитов, апоптотических клеток и клеточных стенках бактерий [21, 22]. Формы СРБ играют различную биологическую роль. Изоформы пСРБ и мСРБ считаются провоспалительными, тогда как функции пентамерной формы нСРБ могут зависеть от различных условий [23]. Например, нСРБ для удаления повреждающих агентов может выступать в качестве опсонина, а затем в качестве регулятора стимулированного воспалительного ответа, подавляя воспаление, вызывая поляризацию макрофагов и Т-клеток в противовоспалительный фенотип M2/Th2. Взаимодействие нСРБ с окисленными фосфолипидами может приводить к конформационным изменениям с образованием мСРБ. Помимо разницы в биологических функциях, структурные различия между изоформами СРБ влияют на возможность и способы их количественного определения в плазме крови человека. Было показано, что мСРБ обладает повышенной гидрофобностью, в плазме находится в виде комплекса с липидсодержащими микрочастицами и может быть обнаружен только с использованием специализированных реагентов и методов. Таким образом, широко используемый в клинике высокочувствительный метод измерения концентрации СРБ в сыворотке крови позволяет определять концентрацию растворимой пентамерной формы СРБ, но не весь пул СРБ в плазме [24].

Другой современный маркер воспаления – гаптоглобин (Hr), который был описан еще в 1938 г. Полоновским и Джейлом. Изучая пероксидазную активность гемоглобина, они выявили сывороточный белок, образующий прочный комплекс с глобином [25]. Hr часто используется также для определения степени гемолитической анемии, т. к. важной функцией данного белка является способность к связыванию свободного гемоглобина (Hb). Проявляя себя как антиоксидант, гаптоглобин снижает повреждение, вызванное свободными радикалами.

¹ FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); Bethesda (MD): National Institutes of Health (US). Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791 (2016, accessed 22 September 2017).

Гаптоглобин синтезируется в печени и легких. Инфекции, воспаление, опухоли, ожоги, обморожения, гемолиз, аутоиммунные заболевания влияют на уровень гаптоглобина в крови. Связывая свободный гемоглобин, гаптоглобин образует комплекс H_r/Hb, поступает в печень в клетки ретикулоэндотелиальной системы и подвергается деградации, где таким образом происходит рециклизация железа и выполняется антиоксидантная функция по защите почек от свободных радикалов. Железо же играет важную роль в росте бактерий и в прогрессировании опухолей, поскольку раковые клетки специально захватывают несколько цитокинов из своего микроокружения, чтобы увеличить поглощение железа и подавить его отток [26]. Уровень гаптоглобина в норме составляет от 450 до 1650 мг/л. При воспалении и повреждении тканей его уровень повышается, при гемолизе эритроцитов, циррозе печени его уровень снижается. Это связано с тем, что усиленный распад эритроцитов приводит к увеличению поступления Hb в кровь и его связыванию H_r. Гаптоглобин проявляет иммунорегуляторные свойства, играя модулирующую роль в балансе хелперных клеток Th1/Th2, обладает противовоспалительными свойствами за счет ингибирования синтеза простагландинов и противомикробными свойствами, т. к. железо крови в зоне повреждения является важным элементом бактериального роста, а после связывания с гаптоглобином становится недоступно бактериям [27].

Другой ранний индикатор инфекционного процесса, известный как пресепсин (sCD14-ST), был описан в 2005 г. группой японских исследователей и представляет собой подтип растворимого рецептора CD14 [28, 29]. CD14 имеет две формы: мембраносвязанный (mCD14) и растворимый (sCD14). Растворимая форма (sCD14) обнаруживается в плазме и продуцируется в результате распада mCD14. Растворимый подтип CD14 расщепляется катепсином D и другими протеазами в плазме с образованием пресепсина (sCD14-ST). CD14 является корецептором, который находится на поверхности моноцитов/макрофагов и является членом Toll-подобного рецептора 4, который активируется липополисахаридом стенок бактерий [30]. Вследствие стимуляции рецептора происходит высвобождение провоспалительных цитокинов и запускаются механизмы, ответственные за иммунный ответ, высвобождаются растворимые подтипы CD14 (sCD14-ST) [31]. Концентрация пресепсина в крови повышается в ответ на бактериальные инфекции и снижается при эффективном лечении [32, 33]. Уровень пресепсина в крови в норме составляет примерно 290 пг/мл. Он исследуется с помощью высокочувствительной автоматизированной системы PATHFAST путем хемилюминесцентного иммуно-

ферментного анализа (CLEIA), результаты по которому получают в течение 17 мин [34]. Уровень пресепсина можно рассматривать в качестве индикатора для мониторинга антибактериальной терапии. Повышенная концентрация пресепсина в плазме была отмечена у пациентов с неадекватной антибактериальной терапией и положительным посевом крови на бактерии, а также если инфекция была вызвана бактериями с множественной лекарственной устойчивостью [35, 36]. Таким образом, пресепсин обладает высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике сепсиса и может быть полезным и ценным биомаркером в его ранней диагностике [37]. Однако он не может быть использован в качестве единственного маркера в диагностике сепсиса [38, 39]. Способность пресепсина прогнозировать тяжесть бактериальных инфекций и простое определение в крови в отделениях интенсивной терапии и неотложной помощи, в т. ч. и в детской практике, позволяет широко применять данный маркер. В особенности было исследовано применение пресепсина в диагностике сепсиса у недоношенных новорожденных, пациентов с онкологией и детей, находящихся в критическом состоянии [40–51]. Преимуществом пресепсина над СРБ является его независимость от гестационного возраста ребенка, более высокая чувствительность в диагностике неонатального сепсиса и более раннее повышение в крови [52, 53]. На концентрацию пресепсина в крови влияют: возраст (новорожденные или пожилые люди), почечная дисфункция, бактериемия и гемофагоцитарный синдром. Недостаточно исследовано влияние стероидов на уровень пресепсина, не изучены пороговые значения для выявления разных типов инфекций в разных группах пациентов. Необходимо продолжать исследования в данных направлениях [54, 55].

Фибриноген (Fg), широко известный своим участием в гемостазе, также используется в качестве маркера воспаления. Название «фибриноген» впервые использовал в 1847 г. Рудольф Вирхов, а в 1872 г. Александр Шмидт указал, что превращение фибриногена в фибрин является ферментативным процессом [56]. Он представляет собой растворимый гликопротеин, имеющий четвертичную структуру и состоящий из трех пар полипептидных цепей: две цепи A α , две цепи B β и две цепи γ с дисульфидными мостиками. Сборка шести цепей происходит поэтапно, при этом отдельные цепи собираются сначала в комплексы A α / γ и B β / γ , затем в полумолекулы A α /B β / γ и, наконец, в гексамерные комплексы (A α /B β / γ), связанные дисульфидными связями. Основная физиологическая функция фибриногена – участие в заключительном этапе процесса свертывания и превращение в фибриллярный белок –

фибрин, формирующий тромб [57]. Он является одним из наиболее значимых участников воспалительной реакции среди всех белков системы свертывания крови [58]. Fg — крупный (340 кДа) макромолекулярный белок крови, его нормальная концентрация в крови 1,5–4 г/л (нормальные диапазоны концентрации могут незначительно различаться в разных лабораториях) с периодом полувыведения ($T_{1/2}$) 3–5 дней [59]. Благодаря своей молекулярной структуре он имеет множество мест связывания с рецепторами разных типов клеток [60]. Фибриноген взаимодействует с интегриновыми рецепторами на тромбоцитах, вызывая их агрегацию. Интегрины представляют собой семейство гетеродимерных рецепторов, которые интегрируют внеклеточный матрикс с внутриклеточным цитоскелетом, опосредуя миграцию и адгезию клеток. Способность Fg связываться с различными интегриновыми рецепторами может вызывать активацию различных путей, которые, в свою очередь, регулируют передачу сигналов ниже по течению, которая опосредует клеточную миграцию, пролиферацию, продукцию цитокинов и выживание клеток или апоптоз. Фибриноген связывается с внутриклеточной молекулой адгезии-1 (ICAM-1) через последовательность в цепи γ , и результатом этого связывания является высвобождение эндотелина-1, вазоконстрикция, экзоцитоз телец Вейбеля – Паладе, которые содержат два основных компонента: фактор Виллебранда и Р-селектин, играющие главную роль в свертывании крови и миграции лейкоцитов соответственно. Также Fg связывается с CD11b/CD18, CD11c/CD18 и неинтегриновым Toll-подобным рецептором-4 (TLR-4) на макрофагах и микроглии, что приводит к активации макрофагов и высвобождению цитокинов. Состояниям, сопровождающимся повреждением и воспалением, всегда сопутствует повышение концентрации в крови фибриногена, поэтому он используется в качестве маркера воспаления [61]. В некоторых источниках указано, что повышенная концентрация фибриногена в плазме увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний, а влияние на его концентрацию в крови ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, статинов или физической нагрузки объясняет его кардиопротекторный эффект [62].

Сывороточный амилоид А (SAA) впервые был описан еще 60 лет назад и был идентифицирован как циркулирующий в крови низкомолекулярный белок, образующий отложения амилоида в тканях у некоторых лиц, страдающих хроническим или рецидивирующим воспалением [63]. В 1961 г. Benditt и Eriksen выделили белок, называемый «амилоид неизвестного происхождения», с помощью гель-электрофореза в случаях «вторичного» амилоидоза,

связанных с хроническими или рецидивирующими воспалительными состояниями. В 1971–1972 гг. Benditt, Levin et al. обнаружили, что белки, происходящие из фибрилл, выделенные в разных лабораториях, немного отличались по длине от 68 до 76 аминокислотных остатков, но имели общие N-концевые остатки. Они были обозначены как «АА». Антитела, приготовленные против этих белков, идентифицировали как небольшой (104 аминокислотных остатка) сывороточный белок, который, как предполагали, а потом доказали, был предшественником отложений амилоида. Его назвали сывороточным амилоидом А [64]. Он состоит из четырех α -спиралей, расположенных в виде конуса [65]. Его экспрессия регулируется в основном в клетках печени и непеченочных тканях, включая кишечник, жировую ткань, почки и легкие, различными воспалительными цитокинами, включая фактор некроза опухоли α , интерлейкин-1 β , интерлейкин-6 и интерферон- γ , которые выделяются макрофагами во время острой воспалительной реакции. SAA может кратковременно увеличиваться более чем в 1000 раз в кровотоке и считается одним из наиболее сильно индуцируемых острофазовых белков вместе с СРБ [66]. В норме в сыворотке крови его содержание 30–40 мкг/мл и определяется методом иммуноферментного анализа. Известно, что повышенный уровень SAA связан с повышенным риском развития атеросклероза у людей [67]. Это обосновывается тем, что около 95% печеночных SAA связаны с фракцией липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [68, 69]. Вследствие такой связи SAA изменяет функцию ЛПВП опосредовать обратный транспорт холестерина (ОТХ), путь, по которому избыток холестерина в периферических тканях доставляется в печень для экскреции с желчью, а также снижает противовоспалительные и антиоксидантные свойства ЛПВП, делая, таким образом, ЛПВП дисфункциональными, но степень этого нарушения неизвестна [70–72]. Вместе с тем в некоторых источниках указано, что при обогащении ЛПВП SAA происходит препятствие окислению липопротеинов за счет высвобождения SAA, следовательно, он проявляет антиоксидантные свойства [73, 74]. Также известно о связи между циркулирующими уровнями SAA и спектром неопластических заболеваний у людей, но прямых доказательств того, что SAA способствует онкогенным процессам, немного. Недавнее исследование впервые продемонстрировало, что SAA играет ключевую роль в воспалительных реакциях в гепатоцитах для создания метастатической ниши в печени [75]. Во время острофазового ответа ЛПВП могут служить транспортным средством для транспорта SAA к местам повреждения тканей и в кровотоке ЛПВП изолируют SAA, чтобы защитить хозяина от неконтролируемого воспаления и генерали-

зованного повреждения тканей [76, 77]. Недавно выявленная связь между SAA и новым инфекционным заболеванием COVID-19 подчеркивает важность понимания биологической активности SAA как при остром, так и при хроническом воспалении. Так, пациенты, у которых содержание SAA в крови устойчиво снижалось, имели лучший прогноз по сравнению с пациентами с высоким уровнем SAA [78, 79]. Сывороточный амилоид А в хирургической практике в качестве маркера воспаления может использоваться, но он не является специфичным для бактериальной инфекции. Будущие исследования откроют новое понимание этой молекулы и того, как она способствует развитию современных болезней.

Система комплемента является важным компонентом врожденной иммунной системы и состоит из более чем 40 белков, включая растворимые белки и рецепторы клеточной поверхности, что позволяет ей быстро распознавать и уничтожать патогены [80]. Открытие данной системы происходило постепенно: в 1894 г. Ричард Пфайфер заметил, что плазма морских свинок, иммунизированных против холерного вибриона, разрушала клетки бактерий, данное явление он назвал бактериолизом, в литературе известное как феномен Пфайфера. Позже Жюль Бордэ развил данную идею и разделил компоненты сыворотки, четко обозначив термостабильный компонент – специфическое антитело, которое распознает антиген, и термолabileльный неспецифический компонент, который в сыворотке не активен сам по себе, но в присутствии антител способен проявлять литическую активность. В конце 1890-х гг. Пауль Эрлих ввел для обозначения этого неспецифического компонента термин «комплемента» [81]. Известно три пути активации комплемента: классический, альтернативный и лектиновый [82]. Классический путь комплемента активируется, когда на бактериальной или клеточной поверхности образуются комплексы «антиген – антитело». C1q, который циркулирует в плазме как часть кальций-зависимого пентамолекулярного комплекса вместе с двумя молекулами C1r и двумя молекулами C1s, затем связывается с константной областью антиген-связанного антитела (IgM или IgG) [83]. Затем происходят конформационные изменения в пентамерном белке C1, который раскрывает места связывания в C1q. Связывание C1q ведет к активации C1r, за которой следует активация C1s, которая расщепляет C4 на C4a и C4b. C4a не участвует в дальнейших реакциях, а C4b связывается посредством тиоэфирной связи с клеточной поверхностью. Комплемент C2 распознает расщепленный комплемент C4b и связывается с ним с образованием C2a и C2b. C2b остается связанным с C4b и вызывает сборку ферментативно активного мультибелкового комплекса:

конвертазы C3 (C4bC2b). Расщепление C3 конвертазой C3, в свою очередь, приводит к образованию двух фрагментов: C3a и C3b. C3a представляет собой анафилатоксин, который может вызывать воспаление, миграцию и активацию клеток. Фрагмент C3b является опсоином и связывается с C4bC2b с образованием конвертазы C5, который затем расщепляется с образованием анафилатоксинов C5a и C5b. Подобно C3a, C5a способствует воспалению за счет увеличения вазодилатации и сосудистой проницаемости и высвобождения провоспалительных медиаторов посредством активации гранулоцитов и макрофагов [84]. C5b впоследствии последовательно взаимодействует с C6, C7, C8 и C9 с образованием комплекса C5b-9 мембраноатакующего комплекса (МАК), эффекторного белка, который непосредственно формирует трансмембранные каналы на поверхности клеточных мембран патогенов и отвечает за образование пор и в конечном итоге лизис клеток [85]. Альтернативный путь комплемента активируется бактериальными и вирусными структурами, в частности бактериальным эндотоксином, который представляет собой липополисахарид на внешней мембране грамотрицательных бактерий. Активация альтернативного пути комплемента происходит посредством процесса, называемого переходом C3, спонтанного низкоуровневого гидролиза C3 с образованием C3(H₂O). Затем C3(H₂O) приобретает способность связываться с фактором В, что индуцирует конформационные изменения фактора В, делая его восприимчивым к расщеплению фактором D, в результате чего образуются фрагменты Ва и Вb [86]. Фрагмент Вb остается связанным с исходным комплексом и саморегулирует расщепление многочисленных молекул C3 с образованием C3b. C3b продолжает взаимодействовать с фактором В, что приводит к образованию исходной конвертазы C3 альтернативного пути. Другой механизм активации альтернативного пути комплемента — через пропердин. Это белок гамма-глобулин, который связывается с C3b и впоследствии активирует факторы В и D, что приводит к образованию C3bBb, конвертазы C3. В остальном функция альтернативного пути комплемента аналогична функции классического пути – образованию МАК.

Лектиновый путь системы комплемента человека активируется маннозо-связывающим лектином (MBL) или одним из трех типов фиколинов (L-фиколин, М-фиколин и Н-фиколин), распознающим и связывающим структуры сахаров или ацетильные группы на поверхности микроорганизмов [87]. Димеры MBL-associated serine protease (MASP) образуют комплексы либо с MBL, либо с фиколином, которые при связывании с патогенами вызывают конформационные изменения. MASP, часто



MASP-1 или MASP-2, расщепляет и активирует другие MASP в том же комплексе. Затем активированный MASP расщепляет белки комплемента C2 и C4, которые, соответственно, высвобождают фрагменты C2a, C2b, C4a и C4b, из которых C2a и C4b связываются друг с другом и образуют конвертазу C3 лектинового пути, C4b2a. Подобно классическому и альтернативному путям, C4b2a расщепляет C3 на C3a, который высвобождается, чтобы инициировать локальный воспалительный ответ, и фрагменты C3b, которые ковалентно связываются с поверхностями патогена и взаимодействуют с C4b2a, образуя C5-конвертазу [88]. Кроме того, патогены, связанные с C3b, могут активировать альтернативный путь и поглощаются фагоцитами, экспрессирующими рецепторы для C3b. C5b, образующийся при расщеплении C5, затем инициирует образование MAC способом, сходным с классическим путем. Таким образом, система комплемента не только представляет собой мощное звено врожденного иммунитета, но и содержит ключевые маркеры воспаления, которыми являются MBL и компонент системы комплемента C3. Определение их в практике хирурга позволит прогнозировать исход заболевания и оценивать результаты лечения.

ВЫВОДЫ

На данный момент определение маркеров воспаления помогает в прогнозировании заболевания, планировании тактики лечения, оценке эффективности проведения терапии в послеоперационном периоде и ранней диагностике угрожающих жизни состояний, таких как сепсис. Последние исследования показали, что белки острой фазы не только играют роль в явлениях воспаления, но и повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, играют роль в атерогенезе, неопластических процессах, гемостазе, аутоиммунных процессах. К сожалению, маркеры воспаления неспецифичны для бактериальной и вирусной инфекции, множество условий оказывает влияние на их концентрацию в крови, в связи с этим необходим дальнейший поиск новых маркеров воспаления, более специфичных, с малым числом ложноположительных результатов и возможностью быстрого и точного получения результата.

Поступила / Received 07.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 27.03.2022

Принята в печать / Accepted 02.04.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Шишкин Н.В., Жуков С.В., Морозов А.М., Сергеев А.Н., Минакова Ю.Е., Протченко И.Г., Пельтихина О.В. О маркерах воспаления, актуальных в условиях хирургического стационара. *Московский хирургический журнал*. 2020;(1):70–77. <https://doi.org/10.17238/issn2072-3180.2020.1.70-77>.
2. Shishkin N.V., Zhukov S.V., Morozov A.M., Sergeev A.N., Minakova Yu.E., Protchenko I.G., Peltikhina O.V. On inflammatory markers relevant in the surgical hospital setting. *Moscow Journal of Surgery*. 2020;(1):70–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.17238/issn2072-3180.2020.1.70-77>.
3. Rose-John S. Interleukin-6 Family Cytokines. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10(2):a028415. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028415>.
4. Mantovani A., Dinarello C.A., Molgora M., Garlanda C. Interleukin-1 and Related Cytokines in the Regulation of Inflammation and Immunity. *Immunity*. 2019;16;50(4):778–795. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.012>.
5. Nirala N.R., Shtenberg G. Gold Nanoparticle Size-Dependent Enhanced Chemiluminescence for Ultra-Sensitive Haptoglobin Biomarker Detection. *Biomolecules*. 2019;9(8):372. <https://doi.org/10.3390/biom9080372>.
6. Abdulkhaleq L.A., Assi M.A., Abdullah R., Zamri-Saad M., Taufiq-Yap Y.H., Hezme M.N.M. The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Vet World*. 2018;11(5):627–635. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2018.627-635>.
7. Kushner I. The acute phase response: an overview. *Methods Enzymol*. 1988;163:373–383. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(88\)63037-0](https://doi.org/10.1016/0076-6879(88)63037-0).
8. Luthje F.L., Blirup-Plum S.A., Møller N.S., Heegaard P.M.H., Jensen H.E., Kirketerp-Møller K. et al. The host response to bacterial bone infection involves alocal upregulation of several acute phase proteins. *Immunobiology*. 2020;225(3):151914. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2020.151914>.
9. Михальчик Е.В., Бородин И.В., Власова И.В., Вахрушева Т.В., Горбунов Н.П., Панасенко О.М. и др. Маркеры системного воспаления при местном и распространенном перитоните. *Биомедицинская химия*. 2020;66(5):411–418. <https://doi.org/10.18097/PBMC20206605411>.
10. Mikhalechik E.V., Borodina I.V., Vlasova I.V., Vakhrusheva T.V., Gorbunov N.P., Panashenko O.M. et al. Markers of systemic inflammation in local and disseminated peritonitis. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2020;66(5):411–418. (In Russ.) <https://doi.org/10.18097/PBMC20206605411>.
11. Peters C., Murthy S., Brant R., Kissoon N., Görges M. Mortality Risk Using a Pediatric Quick Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment Varies With Vital Sign Thresholds. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2018;19(8):394–402. <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000001598>.
12. Иванова О.Н., Григорьев Е.В. Диагностические маркеры раннего неонатального сепсиса – ограничения и перспективы. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020;17(6):72–79. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-6-72-79>.
13. Ivanova O.N., Grigoryev E.V. Diagnostic markers of early neonatal sepsis – limitations and prospects. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2020;7(6):72–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-6-72-79>.
14. Клингенберг К., Корнелиссе Р., Буонокоре Д., Майер Р., Стокер М. Ранний неонатальный сепсис с отрицательными культурами: на перекрестке между эффективным лечением сепсиса и стратегией антибактериальной терапии. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2020;8(27):95–106. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00285>.
15. Klingenberg K., Cornelisse R., Buonocore D., Meyer R., Stocker M. Early neonatal sepsis with negative cultures: at the crossroads between effective sepsis treatment and antibiotic therapy strategies. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2020;8(27):95–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00285>.

12. Califf R.M. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2018;243(3):213–221. <https://doi.org/10.1177/1535370217750088>.
13. Дон Е.С., Тарасов А.В., Эпштейн О.И., Тарасов С.А. Биомаркеры в медицине: поиск, выбор, изучение и валидация. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017;62(1):52–59. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-1-52-59>.
Don E.S., Tarasov A.V., Epstein O.I., Tarasov S.A. Biomarkers in medicine: search, selection, study and validation. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2017;62(1):52–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-1-52-59>.
14. Slaats J., Ten Oever J., van de Veerdonk F.L., Netea M.G. IL-1 α /IL-6/CRP and IL-18/ferritin: Distinct Inflammatory Programs in Infections. *PLoS Pathog*. 2016;15(12):e1005973. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005973>.
15. Markozannes G., Koutsoumpa C., Cividini S., Monori G., Tsilidis K.K., Kretzavos N. et al. Global assessment of C-reactive protein and health-related outcomes: an umbrella review of evidence from observational studies and Mendelian randomization studies. *Eur J Epidemiol*. 2021;36(1):11–36. <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00681-w>.
16. Du Clos T.W. Pentraxins: structure, function, and role in inflammation. *JSRN Inflamm*. 2013;2013:379040. <https://doi.org/10.1155/2013/379040>.
17. Stancel N., Chen C.C., Ke L.Y., Chu C.-S., Lu J., Sawamura T., Chen C.-H. Interplay between CRP, Atherogenic LDL, and LOX-1 and Its Potential Role in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Clin Chem*. 2016;62(2):320–327. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.243923>.
18. Уткина Е.А., Афанасьева О.И., Покровский С.Н. С-реактивный белок: патогенетические свойства и возможная терапевтическая мишень. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4138. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4138>.
Utina E.A., Afanasyeva O.I., Pokrovsky S.N. C-reactive protein: pathogenetic properties and a possible therapeutic target. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4138. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4138>.
19. Caprio V., Badimon L., Di Napoli M., Fang W.-H., Ferris G.R., Guo B. et al. pCRP-mCRP Dissociation Mechanisms as Potential Targets for the Development of Small-Molecule Anti-Inflammatory Chemotherapeutics. *Front Immunol*. 2018;9:1089. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01089>.
20. Полевщиков А.В., Назаров П.Г. Иммунология белков острой фазы воспаления и работы Р.В. Петрова. *Иммунология*. 2020;41(2):167–173. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-2-167-173>.
Polevshchikov A.V., Nazarov P.G. Immunology of proteins of the acute phase of inflammation and works of R.V. Petrov. *Immunology*. 2020;41(2):167–173. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-2-167-173>.
21. McFadyen J.D., Kiefer J., Braig D., Loseff-Silver J., Potempa L.A., Eisenhardt S.U., Peter K. Dissociation of C-Reactive Protein Localizes and Amplifies Inflammation: Evidence for a Direct Biological Role of C-Reactive Protein and Its Conformational Changes. *Front Immunol*. 2018;9:1351. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01351>.
22. Pathak A., Agrawal A. Evolution of C-Reactive Protein. *Front Immunol*. 2019;10:943. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00943>.
23. Мельников И.С., Козлов С.Г., Чумаченко П.В., Сабурова О.С., Гусева О.А., Прокофьева Л.В., Габбасов З.А. Мономерный С-реактивный белок и локальная воспалительная реакция в стенке коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(5):56–61. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-56-61>.
Melnikov I.S., Kozlov S.G., Chumachenko P.V., Saburova O.S., Guseva O.A., Prokofyeva L.V., Gabbasov Z.A. Monomeric C-reactive protein and local inflammatory reaction in the wall of the coronary arteries in patients with stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(5):56–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-56-61>.
24. Potempa L.A., Rajab I.M., Olson M.E., Hart P.C. C-Reactive Protein and Cancer: Interpreting the Differential Bioactivities of Its Pentameric and Monomeric, Modified Isoforms. *Front Immunol*. 2021;12:744129. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.744129>.
25. Wan B.N., Zhou S.G., Wang M., Zhang X., Ji G. Progress on haptoglobin and metabolic diseases. *World J Diabetes*. 2021;12(3):206–214. <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i3.206>.
26. Liang W., Ferrara N. Iron Metabolism in the Tumor Microenvironment: Contributions of Innate Immune Cells. *Front Immunol*. 2021;11:626812. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.626812>.
27. Нарыжный С.Н., Легина О.К. Гептоглобин как биомаркер. *Биомедицинская химия*. 2021;67(2):105–118. <https://doi.org/10.18097/PBMC20216702105>.
Naryzhnyy S.N., Legina O.K. Haptoglobin as a biomarker. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2021;67(2):105–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.18097/PBMC20216702105>.
28. Memar M.Y., Alizadeh N., Varshochi M., Kafili H.S. Immunologic biomarkers for diagnostic of early-onset neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(1):143–153. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1366984>.
29. Каргальцева Н.М., Кочеровцев В.И., Миронов А.Ю., Борисова О.Ю., Бурбелло А.Т. Маркеры воспаления и инфекция кровотока (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019;64(7):435–442. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-7-435-442>.
Kargaltseva N.M., Kotcherovets V.I., Mironov A.Yu., Borisova O.Yu., Burbello A.T. Inflammation markers and bloodstream infection (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2019;64(7):435–442. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-7-435-442>.
30. Van der Mark V.A., Ghiboub M., Marsman C., Zhao J., van Dijk R., Hiralall J.K. et al. Erratum to: Phospholipid flippases attenuate LPS-induced TLR4 signaling by mediating endocytic retrieval of Toll-like receptor 4. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(7):1365. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2475-3>.
31. Pagni L., Pietrasanta C., Milani S., Vener C., Ronchi A., Falbo M., Argittu M., Mosca F. Presepsin (Soluble CD14 Subtype): Reference Ranges of a New Sepsis Marker in Term and Preterm Neonates. *PLoS ONE*. 2015;10(12):e0146020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146020>.
32. Leli C., Ferranti M., Marrano U., Al Dhahab Z.S., Bozza S., Cenci E., Mencacci A. Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) and procalcitonin for prediction of bacteraemia and bacterial DNAemia in patients with suspected sepsis. *J Med Microbiol*. 2016;65(8):713–719. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000278>.
33. Wu C.C., Lan H.M., Han S.T., Chao C.H., Yeh C.F., Liu S.H. et al. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):91. <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0316-z>.
34. Memar M.Y., Baghi H.B. Presepsin: A promising biomarker for the detection of bacterial infections. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2019;111:649–656. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.124>.
35. Masson S., Caironi P., Fanizza C., Thomae R., Bernasconi R., Noto A. et al. Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock: data from the multicenter, randomized ALBIO trial. *Intensive Care Med*. 2015;41(1):12–20. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3514-2>.
36. Memar M.Y., Ghotaslou R., Samiei M., Adibkia K. Antimicrobial use of reactive oxygen therapy: current insights. *Infect Drug Resist*. 2018;11:567–576. <https://doi.org/10.2147/IDR.S142397>.
37. Zou Q., Wen W., Zhang X.C. Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World J Emerg Med*. 2014;5(1):16–19. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2014.01.002>.
38. Wu J., Hu L., Zhang G., Wu F., He T. Accuracy of Presepsin in Sepsis Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis.



- PLoS ONE*. 2015;10(7):e0133057. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133057>.
39. Zhang J., Hu Z.D., Song J., Shao J. Diagnostic Value of Presepsin for Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(47):e2158. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002158>.
 40. Godnic M., Stubljur D., Skvarc M., Jukic T. Diagnostic and prognostic value of sCD14-ST – presepsin for patients admitted to hospital intensive care unit (ICU). *Wien Klin Wochenschr*. 2015;127(13–14):521–527. <https://doi.org/10.1007/s00508-015-0719-5>.
 41. Memar M.Y., Varshochi M., Shokouhi B., Asgharzadeh M., Kafili H.S. Procalcitonin: The marker of pediatric bacterial infection. *Biomed Pharmacother*. 2017;96:936–943. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.11.149>.
 42. Leli C., Ferranti M., Marrano U., Al Dhahab Z.S., Bozza S., Cenci E., Mencacci A. Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) and procalcitonin for prediction of bacteraemia and bacterial DNAemia in patients with suspected sepsis. *J Med Microbiol*. 2016;65(8):713–719. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000278>.
 43. Topcuoglu S., Arslanbuga C., Gursoy T., Aktas A., Karatekin G., Uluhan R., Ovali F. Role of presepsin in the diagnosis of late-onset neonatal sepsis in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(11):1834–1839. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1064885>.
 44. Iskandar A., Arthamini M.Z., Indriana K., Anshory M., Hur M., Di Somma S. Comparison between presepsin and procalcitonin in early diagnosis of neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(23):3903–3908. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1475643>.
 45. Awasthi S. Can Estimation of Presepsin Levels in Endotracheal Aspirate Predict Early Onset Pneumonia in Newborns? *Indian J Pediatr*. 2018;85(11):954. <https://doi.org/10.1007/s12098-018-2764-3>.
 46. Kumar N., Dayal R., Singh P., Pathak S., Pooniya V., Goyal A. A Comparative Evaluation of Presepsin with Procalcitonin and CRP in Diagnosing Neonatal Sepsis. *Indian J Pediatr*. 2019;86(2):177–179. <https://doi.org/10.1007/s12098-018-2659-3>.
 47. Baraka A., Zakaria M. Presepsin as a diagnostic marker of bacterial infections in febrile neutropenic pediatric patients with hematological malignancies. *Int J Hematol*. 2018;108(2):184–191. <https://doi.org/10.1007/s12185-018-2447-x>.
 48. Maddaloni C., De Rose D.U., Santisi A., Martini L., Caoci S., Bersani I. et al. The Emerging Role of Presepsin (P-SEP) in the Diagnosis of Sepsis in the Critically Ill Infant: A Literature Review. *Int J Mol Sci*. 2021;22:12154. <https://doi.org/10.3390/ijms22212154>.
 49. Plesko M., Suvada J., Makohusova M., Waczulikova I., Behulova D., Vasilenkova A. et al. The role of CRP, PCT, IL-6 and presepsin in early diagnosis of bacterial infectious complications in paediatric haemato-oncological patients. *Neoplasma*. 2016;63(5):752–760. https://doi.org/10.4149/neo_2016_512.
 50. Yoon S.H., Kim E.H., Kim H.Y., Ahn J.G. Presepsin as a diagnostic marker of sepsis in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):760. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4397-1>.
 51. Ozdemir A.A., Elgormus Y. Diagnostic Value of Presepsin in Detection of Early-Onset Neonatal Sepsis. *Am J Perinatol*. 2017;34(6):550–556. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1593851>.
 52. Kumar N., Dayal R., Singh P., Pathak S., Pooniya V., Goyal A., Kamal R., Mohanty K.K. A Comparative Evaluation of Presepsin with Procalcitonin and CRP in Diagnosing Neonatal Sepsis. *Indian J Pediatr*. 2019;86(2):177–179. <https://doi.org/10.1007/s12098-018-2659-3>.
 53. Wolf T.A., Wimalawansa S.J., Razzaque M.S. Procalcitonin as a biomarker for critically ill patients with sepsis: Effects of vitamin D supplementation. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;193:105428. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105428>.
 54. Nanno S., Koh H., Katayama T., Hashiba M., Sato A., Makuuchi Y. et al. Okamura, Plasmalevels of presepsin (soluble cd14-subtype) as a novel prognostic marker for hemophagocytic syndrome in hematological malignancies. *Intern Med*. 2016;55(16):2173–2184. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.6524>.
 55. Saito J., Hashiba E., Kushikata T., Mikami A., Hirota K. Changes in presepsin concentrations in surgical patients with end-stage kidney disease undergoing living kidney transplantation: a pilot study. *J Anesth*. 2016;30(1):174–177. <https://doi.org/10.1007/s00540-015-2065-1>.
 56. Pieters M., Wolberg A.S. Fibrinogen and fibrin: An illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(2):161–172. <https://doi.org/10.1002/rth2.12191>.
 57. Neerman-Arbez M., Casini A. Clinical Consequences and Molecular Bases of Low Fibrinogen Levels. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1):192. <https://doi.org/10.3390/ijms19010192>.
 58. Butera D., Hogg P.J. Fibrinogen function achieved through multiple covalent states. *Nat Commun*. 2020;11(1):5468. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19295-7>.
 59. Vilar R., Fish R.J., Casini A., Neerman-Arbez M. Fibrin(ogen) in human disease: both friend and foe. *Haematologica*. 2020;105(2):284–296. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.236901>.
 60. Luyendyk J.P., Schoenacker J.G., Flick M.J. The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation. *Blood*. 2019;133(6):511–520. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-818211>.
 61. Sulimai N., Lominadze D. Fibrinogen and Neuroinflammation During Traumatic Brain Injury. *Molecular Neurobiology*. 2020;57(11):4692–4703. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02012-2>.
 62. Surma S., Banach M. Fibrinogen and Atherosclerotic Cardiovascular Diseases-Review of the Literature and Clinical Studies. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):193. <https://doi.org/10.3390/ijms23010193>.
 63. Авербах М.М., Панова Л.В., Овсянкина Е.С., Хитева А.Ю. Роль сывороточного амилоида А и С-реактивного белка в прогнозировании послеоперационных осложнений и обострения туберкулезного процесса после хирургического вмешательства у детей старшего возраста и подростков. *Иммунология*. 2020;41(4):337–343. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-4-337-343>.
 64. Averbach M.M., Panova L.V., Ovsyankina E.S., Khiteva A. Yu. The role of serum amyloid A and C-reactive protein in predicting postoperative complications and exacerbation of the tuberculous process after surgery in older children and adolescents. *Immunology*. 2020;41(4): 337–343. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-4-337-343>.
 65. Sack G.H.Jr. Serum amyloid A — a review. *Mol Med*. 2018;24(1):46. <https://doi.org/10.1186/s10020-018-0047-0>.
 66. Lu J., Yu Y., Zhu L., Cheng Y., Sun P.D. Structural mechanism of serum amyloid A-mediated inflammatory amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(14):5189–5194. <https://doi.org/10.1073/pnas.1322357111>.
 67. Sun L., Zhou H., Zhu Z., Yan Q., Wang L., Liang Q., Ye R.D. Ex vivo and in vitro effect of serum amyloid A in the induction of macrophage M2 markers and efferocytosis of apoptotic neutrophils. *J Immunol*. 2015;194(10):4891–4900. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402164>.
 68. Mayer F.J., Binder C.J., Krychtiuk K.A., Schillinger M., Minar E., Hoke M. The prognostic value of serum amyloid A for long-term mortality among patients with subclinical carotid atherosclerosis. *Eur J Clin Invest*. 2019;49(6):e13095. <https://doi.org/10.1111/eci.13095>.
 69. Wilson P.G., Thompson J.C., Shridas P., McNamara P.J., de Beer M.C., de Beer F.C. et al. Serum Amyloid A Is an Exchangeable Apolipoprotein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(8):1890–1900. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.310979>.
 70. Frame N.M., Gursky O. Structure of serum amyloid A suggests a mechanism for selective lipoprotein binding and functions: SAA as a hub in macromolecular interaction networks. *FEBS Lett*. 2016;590(6):866–879. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.12116>.
 71. Han C.Y., Tang C., Guevara M.E., Wei H., Wietecha T., Shao B. et al. Serum amyloid A impairs the antiinflammatory properties

- of HDL. *J Clin Invest*. 2016;126(1):266–281. <https://doi.org/10.1172/JCI83475>.
71. Schuchardt M., Prüfer N., Tu Y., Herrmann J., Hu X.-P., Chebli S. et al. Dysfunctional high-density lipoprotein activates toll-like receptors via serum amyloid A in vascular smooth muscle cells. *Sci Rep*. 2019;9(1):3421. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39846-3>.
 72. Swertfeger D.K., Rebholz S., Li H., Shah A.S., Davidson W.S., Lu L.J. Feasibility of a plasma bioassay to assess oxidative protection of low-density lipoproteins by high-density lipoproteins. *J Clin Lipidol*. 2018;12(6):1539–1548. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.08.007>.
 73. Jayaraman S., Haupt C., Gursky O. Paradoxical effects of SAA on lipoprotein oxidation suggest a new antioxidant function for SAA. *J Lipid Res*. 2016;57(12):2138–2149. <https://doi.org/10.1194/jlr.M071191>.
 74. Sato M., Ohkawa R., Yoshimoto A., Yano K., Ichimura N., Nishimori M. et al. Effects of serum amyloid A on the structure and antioxidant ability of high-density lipoprotein. *Biosci Rep*. 2016;36(4):e00369. <https://doi.org/10.1042/BSR20160075>.
 75. Webb N.R. High-Density Lipoproteins and Serum Amyloid A (SAA). *Curr Atheroscler Rep*. 2021;23(2):7. <https://doi.org/10.1007/s11883-020-00901-4>.
 76. Wilson P.G., Thompson J.C., Shridas P., McNamara P.J., de Beer M.C., de Beer F.C. et al. Serum Amyloid A Is an Exchangeable Apolipoprotein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(8):1890–1900. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.310979>.
 77. Zheng A., Widmann C. The interplay between serum amyloid A and HDLs. *Curr Opin Lipidol*. 2020;31(5):300–301. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000702>.
 78. Gonçalves C.A., Sesterheim P. Serum amyloid A protein has been undervalued as a biomarker of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2021;37(1):e3376. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3376>.
 79. Li H., Xiang X., Ren H., Hui L., Qiang W., Qingming W. et al. Serum Amyloid A is a biomarker of severe Coronavirus Disease and poor prognosis. *J Infect*. 2020;80(6):646–655. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.035>.
 80. Schartz N.D., Tenner A.J. The good, the bad, and the opportunities of the complement system in neurodegenerative disease. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):354. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-02024-8>.
 81. Сердобинцев К.В. Система комплемента (часть 1). *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2016;2(45):41–48. <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2016-00013>.
 82. Serdobintsev K.V. The complement system (part 1). *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2016;2(45):41–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2016-00013>.
 83. Shah A., Kishore U., Shastri A. Complement System in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(24):13647. <https://doi.org/10.3390/ijms222413647>.
 84. Mortensen S.A., Sander B., Jensen R.K., Pedersen J.S., Golas M.M., Jensenius J.C. et al. Structure and activation of C1, the complex initiating the classical pathway of the complement cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(5):986–991. <https://doi.org/10.1073/pnas.1616998114>.
 85. Kleczko E.K., Kwak J.W., Schenk E.L., Nemenoff R.A. Targeting the Complement Pathway as a Therapeutic Strategy in Lung Cancer. *Front Immunol*. 2019;10:954. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00954>.
 86. Lo M.W., Woodruff T.M. Complement: Bridging the innate and adaptive immune systems in sterile inflammation. *J Leukoc Biol*. 2020;108(1):339–351. <https://doi.org/10.1002/JLB.3MIR0220-270R>.
 87. Fromell K., Adler A., Åman A., Manivel V.A., Huang S., Dührkop C. et al. Assessment of the Role of C3(H2O) in the Alternative Pathway. *Front Immunol*. 2020;11:530. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00530>.
 88. Nan R., Furze C.M., Wright D.W., Gor J., Wallis R., Perkins S.J. Flexibility in Mannan-Binding Lectin-Associated Serine Proteases-1 and -2 Provides Insight on Lectin Pathway Activation. *Structure*. 2017;25(2):364–375. <https://doi.org/10.1016/j.str.2016.12.014>.
 89. Keizer M.P., Aarts C., Kamp A.M., van de Wetering M., Wouters D., Kuijpers T.W. Asparaginase inhibits the lectin pathway of complement activation. *Mol Immunol*. 2018;93:189–192. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2017.11.027>.

Информация об авторах:

Морозов Артем Михайлович, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; SPIN-код: 6815-93321; ammorozovv@gmail.com

Сергеев Алексей Николаевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей хирургии, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4

Жуков Сергей Владимирович, д.м.н., заведующий кафедрой скорой помощи и медицины катастроф, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; SPIN-код: 7604-1244

Новикова Надежда Сергеевна, студентка 6-го курса, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4

Беляк Мария Александровна, студентка 4-го курса лечебного факультета, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; SPIN-код 5449-6580

Information about the authors:

Artem M. Morozov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of General Surgery, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St, Tver, 170100, Russia; ammorozovv@gmail.com

Alexey N. Sergeev, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of General Surgery, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St, Tver, 170100, Russia

Sergey V. Zhukov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Ambulance and Disaster Medicine, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St, Tver, 170100, Russia

Nadezhda S. Novikova, 6th Year Student, Tver State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 4, Sovetskaya St, Tver, 170100, Russia

Maria A. Belyak, 4th Year Student of the Faculty of General Medicine, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St, Tver, 170100, Russia