

УДК 616-002.1

Дефицит факторов противовоспалительной системы в патогенезе сепсиса и острого респираторного дистресс-синдрома

Пирожков С.В., Вахидов Т.М., Вуколова М.Н., Болевич С.Б.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Sepsis and its complication in the form of acute respiratory distress syndrome (ARDS) are among the main causes of death in hospitalized patients in stationary conditions. The review discusses modern concepts of sepsis pathogenesis and ARDS, as well as the role of specialized mediators of inflammation in determining the course and outcome of these forms of pathology. A special emphasis is placed on lipid anti-inflammatory factors (LAF), synthesized from long-chain polyunsaturated fatty acids. LAF include such substances as lipoxins, resolvins, maresins, protectins and their derivatives. Various animal models of sepsis and ARDS are discussed and the results of their treatment by LAF are interpreted. Attention is paid to survival of animals, clearance of bacteria, activity of the native immunity factors, synthesis of the proinflammatory mediators and permeability of the alveolar-blood barrier. A conclusion is drawn that LAF have a significant therapeutic potential but their efficiency depends on the phase of the inflammatory reaction.

Ключевые слова: сепсис; воспаление; острый респираторный дистресс-синдром; противовоспалительные факторы; липоксины; резольвины; маресины; протектины.

Для цитирования: Пирожков С.В., Вахидов Т.М., Вуколова М.Н., Болевич С.Б. Дефицит факторов противовоспалительной системы в патогенезе сепсиса и острого респираторного дистресс-синдрома. *Патогенез*. 2024; 22(3): 4-12.

DOI: 10.25557/2310-0435.2024.03.4-12

Для корреспонденции: Пирожков Сергей Викторович, e-mail: arnheim-domain@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 31.05.2024.

Deficiency of anti-inflammatory system factors in the pathogenesis of sepsis and acute respiratory distress syndrome

Pirozhkov S.V., Vahidov T.M., Vukolova M.N., Bolevich S.B.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Trubetskaya Str. 8, Bldg. 2, Moscow 119991, Russian Federation

Sepsis and its complication in the form of acute respiratory distress syndrome (ARDS) are the main causes of death in hospital settings. The current review discusses the recent concepts of sepsis and ARDS pathogenesis, as well as the role of specialized proresolving mediators of inflammation in determining their course and outcomes. A special emphasis is placed on lipid anti-inflammatory factors (LAF) derived from long-chain polyunsaturated fatty acids. LAF include such substances as lipoxins, resolvins, maresins, protectins and their derivatives. Various animal models of sepsis and ARDS are discussed and the results of their treatment by LAF are interpreted. Attention is paid to survival of animals, clearance of bacteria, activity of the native immunity factors, synthesis of the proinflammatory mediators and permeability of the alveolar-blood barrier. A conclusion is drawn that LAF have a significant therapeutic potential but their efficiency depends on the phase of the inflammatory reaction at which they are employed.

Key words: sepsis; inflammation; acute respiratory distress syndrome; anti-inflammatory factors; lipoxins; resolvins; maresins; protectins.

For citation: Pirozhkov S.V., Vahidov T.M., Vukolova M.N., Bolevich S.B. [Deficiency of anti-inflammatory system factors in the pathogenesis of sepsis and acute respiratory distress syndrome]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2024; 22(3): 4-12. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2024.03.4-12

For correspondence: Pirozhkov Sergey Viktorovich, e-mail: arnheim-domain@yandex.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 31.05.2024.

Особенности воспаления при сепсисе и остром повреждении лёгких (ОПЛ) / остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС)

В настоящее время сепсис рассматривают как несбалансированный воспалительный ответ иммунной системы на инфекционные агенты с последующим развитием гипоперфузии тканей организма и полиорганной функциональной недостаточности [1], затрагивающей дыхательную и сердечно-сосудистую системы, почки, печень, а также сопутствующей инициацией синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Воспалительный ответ при сепсисе развивается как системная реакция на избыток PAMP (pathogen-associated molecular patterns – продукты бактерий с характерной молекулярной структурой, например, липополисахариды) и DAMP (damage-associated molecular patterns – продукты распада, выделяемые клетками, такие как митохондриальная ДНК, нуклеозиды, гистоны, АДФ, белки амфотерин или S100a и др.), которые узнают факторы нативного иммунитета, а именно белки системы комплемента и специализированные рецепторы (PRR – pathogen recognizing receptors) на поверхности клеток иммунобиологического надзора, эпителия и эндотелия. Наиболее распространенные PRR представлены Toll-подобными (TLR), NOD (nucleotide-binding oligomerization domain – участок связывания и олигомеризации нуклеотидов)-подобными и RIG (retinoic acid-inducible gene – ген, индуцируемый ретиноевой кислотой)-подобными, а также связывающими маннозу лектиновыми и «скэвенджер» рецепторами [2].

Активация PRR, связанных с различными сигнальными путями, приводит к усилению экспрессии нескольких классов генов, которые управляют воспалительным ответом, адаптивным иммунитетом и метаболическими процессами. Таким образом, распознавание молекулярных структур бактериального, вирусного, грибкового происхождения и продуктов деградации клеток самого организма вызывает массивное образование провоспалительных медиаторов, которые обеспечивают фосфорилирование (активацию) митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK), Janus киназ (JAKs), киназ передатчиков сигнала и активаторов транскрипции (signal transducers and activators of transcription – STAT) и ядерного фактора κ B (NF- κ B). Под действием NF- κ B происходит экспрессия генов раннего ответа, включая гены провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1, IL-12, IL-18, IFN α).

Эта первая волна цитокинов инициирует образование второй волны, в которую входят IL-6, IL-8, IFN γ и хемокины CCL2, CCL3 и CXCL10. Кроме того, цитокины раннего ответа вызывают поляризацию и угнетение функции компонентов адаптивного иммунитета. Одновременно, активация PRR, факторов системы комплемента и выброс цитокинов запускают коагуляционный каскад и усиливают экспрессию селектинов и других адгезивных молекул на клетках эндотелия [3].

Нарушения баланса синтеза различных про- и антикоагулянтов, включая тромбомодулин, тканевой фактор, фактор Виллебранда, ингибитор активатора плазминогена (PAI-1) и активированный протеин C, вызывает переход эндотелия из антикоагулянтного в прокоагулянтное состояние, характерное для сепсиса. Кроме того, неконтролируемая генерация нейтрофильных экстраклеточных ловушек (NETs), которые прикрепляются к эндотелию сосудов, содействует агрегации тромбоцитов и образованию фибрина [4]. Активные протеазы ускоряют интернализацию кадгерина сосудистого эндотелия, что нарушает прочность смыкания между соседними клетками и повышает проницаемость стенки сосудов [5]. Этому способствует и разрушение при сепсисе гликокаликса, формирующего гликопротеин-полисахаридный слой на поверхности внешней мембраны и поддерживающего антикоагулянтные свойства, а также тесные контакты между клетками эндотелия [6].

Сепсис сопровождается активацией компонентов комплемента и образованием C3a и C5a. Последний является одним из наиболее активных провоспалительных пептидов и мощным хемоаттрактантом для нейтрофилов, моноцитов и макрофагов. Действуя на нейтрофилы, C5a инициирует окислительный взрыв и выброс компонентов гранул с последующим повреждением тканей органов. Кроме того, C5a повышает интенсивность воспаления за счет усиления синтеза и секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов [7].

Описанные механизмы вносят существенный вклад в развитие вазодилатации, повреждения тканей и полиорганной недостаточности при сепсисе. Таким образом, в патогенезе сепсиса можно выделить начальную фазу, во время которой происходит повсеместное и неконтролируемое выделение провоспалительных факторов, активация и миграция клеток нативного иммунитета в ткани, повреждение эндотелия, активация факторов коагуляции и комплемента. Она переходит в фазу тяжёлого нарушения перфузии органов и тканей, расстройства микроциркуляции, капиллярно-трофической недостаточности и повышения проницаемости стенки капилляров. В последующей фазе сепсиса возникает критическое несоответствие между объёмом циркулирующей крови и ёмкостью сосудистого русла из-за падения тонуса мелких и прекапиллярных артериол и, частично, задержки жидкости в интерстициальном пространстве. Прогрессирует диссеминированное внутрисосудистое свертывание и повреждение клеток жизненно важных органов, вследствие недостаточной доставки кислорода и субстратов, активации окислительного стресса, апоптоза, некроза, аутофагии и пироптоза. Итогом всех этих процессов становится необратимая полиорганная недостаточность. Кроме того, тяжёлое угнетение нативного и адаптивного иммунитета при сепсисе способствует присоединению вторичной инфекции.

У 40% пациентов сепсис осложняется развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [8].

ОРДС представляет собой некардиогенный отёк лёгких, который проявляется быстро прогрессирующей одышкой, тахипноей и гипоксемией. В соответствии с диагностическими критериями ОРДС развивается в течение 7 дней после действия повреждающего фактора или обострения симптомов респираторной дисфункции, сопровождается выраженной гипоксемией и двусторонними диффузными инфильтратами при радиографии. Дыхательную недостаточность при ОРДС нельзя объяснить патологией сердца или гипергидратацией. Согласно концепции, одобренной Берлинской конференцией в 2011, имеется три категории ОРДС по степени выраженности: лёгкая ($200 < PaO_2/FiO_2 \leq 300$ мм рт. ст.), средняя ($100 < PaO_2/FiO_2 \leq 200$ мм рт. ст.) и тяжёлая ($PaO_2/FiO_2 \leq 100$ мм рт. ст.) [9]. Диагноз ОПЛ, который ранее рассматривался как мягкая форма ОРДС, в этой классификации не представлен.

ОПЛ/ОРДС развивается не только при лёгочной инфекции, но и при шоке, коллапозе сосудов, острой эозинофильной пневмонии, радиационном пневмоните, аспирации желудочного содержимого, остром панкреатите, под действием лекарственных препаратов и при вдыхании агрессивных газов. Внутрибольничная смертность при ОРДС находится в пределах от 46% до 60% [10].

В основе патогенеза ОРДС лежит повреждение лёгких или внелегочных тканей, которое приводит к выделению массивного количества провоспалительных цитокинов, в свою очередь способствующих скоплению нейтрофилов в альвеолах и микрососудах легких. Агрессивные компоненты нейтрофильных гранул повреждают эндотелий капилляров и пневмоциты альвеол, повышают проницаемость альвеоло-капиллярного барьера и способствуют выходу богатой белком жидкости, нейтрофилов, макрофагов, экзосом и эритроцитов в просвет дыхательных путей (в первые 1-6 дней) [11]. На поверхности альвеол образуются гиалиновые мембраны, которые уменьшают диффузионную способность легких. Активированные макрофаги выделяют IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , а также другие хемотаксины и активаторы нейтрофилов. Параллельно, различные виды лейкоцитов синтезируют и выделяют противовоспалительные медиаторы, такие как антагонист рецептора IL-1, белок клеток Клара 16 (club cell protein 16) [12], растворимый рецептор TNF, аутоантитела против IL-8, цитокины IL-10 и IL-11 [13].

Во время следующей подострой, или пролиферативной, фазы (7–14-й день с момента повреждения лёгких) отёчная жидкость частично удаляется, уступая место интерстициальному фиброзу; идет активная пролиферация альвеолоцитов типа 2. При этом функция эндотелия остается нарушенной из-за тромбоза микрососудов. Наблюдают инфильтрацию ткани фибробластами и отложение волокон коллагена. У части пациентов фиброгенез прогрессирует (хроническая, или фиброзная фаза; обычно развивается спустя две недели с момента повреждения) до фиброзного повреждения лёгких. Нейтрофильный инфильтрат острой фазы рассасыва-

ется, а в альвеолы мигрируют моноклеарные фагоциты и макрофаги [14]. Таким образом, патофизиологическими атрибутами ОРДС являются неконтролируемое воспаление, неадекватное накопление и активация нейтрофилов и тромбоцитов, избыточная активность факторов коагуляции и повышенная проницаемость альвеоло-капиллярного барьера. Поврежденные клетки сосудистого эндотелия способствуют прилипанию к их поверхности мультимерных комплексов фактора Виллебранда и тромбоцитов с развитием диссеминированного внутрисосудистого микротромбоза [15].

Липидные противовоспалительные факторы (ЛПФ)

Завершение острого воспаления при сепсисе и других его формах – активный процесс, который регулируется специальными медиаторами, способствующими удалению флогогенных агентов, восстановлению проницаемости сосудов, угнетению хемотаксиса нейтрофилов, снижению синтеза провоспалительных медиаторов, а также регенерации ткани. Среди таких медиаторов выделяют суперсемейство липидов, производных полиненасыщенных длинноцепочечных жирных кислот, получивших название «специализированные медиаторы завершения воспаления» (specialized proresolving mediators, SPM) [16]. Жирные кислоты, из которых синтезируются SPM, включают n-6 арахидоновую кислоту (C20:4) и ряд n-3 кислот: эйкозапентаеновую (C20:5), докозагексаеновую (C22:6) и докозапентаеновую (C22:5). Из первой в этом ряду образуются такие SPM, как липоксины, из C20:5 – резольвины серии E (RvE), из C22:6 – резольвины серии D (RvD), протектины и маресины (MaR), а из C22:5 – n-3 DPA (docosapentaenoic acid) резольвины (RvDn-3 DPA), маресины (MaRn-3 DPA), протектины (PDn-3 DPA), а также резольвины серии 13 (RvT) (рис. 1). Кроме того, в регенерирующих тканях обнаружены высокоактивные конъюгаты аминокислоты цистеина и различных SPM – цистеинил-SPM (cys-SPM) [17-18]. SPM синтезируются различными клетками, прежде всего моноцитами/макрофагами, нейтрофилами, тромбоцитами, клетками эндотелия сосудов и эпителии слизистых оболочек, в реакциях с участием липоксигеназ (5-LOX, 12-LOX, 15-LOX) и цитохрома P-450.

ЛПФ оказывают эффект в наномолярных концентрациях, действуя на специализированные рецепторы. Липоксины LXA4 и 15-epi-LXA4, а также резольвины RvD1 и 17-epi-RvD1 служат лигандами для рецептора ALX/FPR2, который относится к семейству сопряженных с G-белком семитрансмембранных рецепторов (7-transmembrane GPCR) [17, 18]. Кроме того, RvD1 высокоаффинно связывается с рецептором DRV1/GPR32 на поверхности макрофагов и нейтрофилов [17]. Маресин MaR1 является стереоселективным активатором рецептора LGR6 на поверхности фагоцитирующих клеток человека [19].

Интенсивность и характер эффектов SPM определяется их видом, а также структурой ткани, клеточного окружения и особенностей воспалительного процесса при конкретных формах патологии. У человека синтез и секреция ЛПФ зависит от стадии воспаления и имеет селективный характер. ЛПФ способствуют завершению воспалительного процесса, не вызывая иммуносупрессивный эффект и защищая от повреждения такие органы, как легкие, почки, глаза и ткани перидонта [20, 21].

Влияние ЛПФ на течение сепсиса при его экспериментальном моделировании

Неадекватный синтез и секреция ЛПФ может иметь существенное значение в патогенезе сепсиса. Вместе с тем, действие отдельных ЛПФ дублируется и поддерживается другими их видами, как и в случае с провоспалительными медиаторами.

Показано, что LXA4 в сочетании с антибиотиками существенно более эффективно, чем сами антибиотики, ограничивает системное воспаление и повышает выживаемость животных при моделировании сепсиса внутрибрюшинным введением *Escherichia coli* [22]. Применение только LXA4 также повышало выживаемость и уменьшало бактериальную нагрузку, если сепсис инициировали лигированием и сквозным проколом слепой кишки (ЛПСК). Предположительно, эффект LXA4 достигался за счёт уменьшения синтеза провоспалительных медиаторов в зависимом от NF- κ B сигнальном пути, а также привлечения макрофагов [23]. Другой способ моделирования сепсиса состоит в интратрахеальной инъекции мышам суспензии *Klebsiella pneumoniae* [24]. И на этой модели пневмосепсиса удалось показать, что LXA4, введенный на поздней стадии патологического процесса, ограничивал интенсивность системного вос-

паления и повышал выживаемость. Однако на ранней стадии сепсиса LXA4 усугублял его течение.

Резольвин D1 (RvD1), который связывается с тем же рецептором ALX/FPR2, что и LXA4, повышал выживаемость мышей при сепсисе, моделируемым ЛПСК, способствовал очистке организма от бактерий, снижал прирост числа нейтрофилов в лаважной жидкости брюшной полости, подавлял секрецию провоспалительных медиаторов TNF- α , IL-6 и IFN- γ , а также уменьшал количество CD3⁺ T-лимфоцитов в состоянии апоптоза в ткани тимуса [25]. Дополнительно, RvD1 подавлял фосфорилирование NF- κ B в ткани лёгкого, то есть препятствовал активации ключевого фактора транскрипции, обеспечивающего экспрессию генов провоспалительных цитокинов. При моделировании сепсиса введением мышам LPS резольвин D1 в дозе 5 мкг/кг (за 30 мин до инъекции LPS) препятствовал снижению фракции выброса, накоплению в крови маркёров повреждения сердца, апоптозу кардиомиоцитов, а также уменьшал инфильтрацию ткани сердца макрофагами с провоспалительным фенотипом M1 [26]. RvD2, аналог RvD1, первоначально был обнаружен в экссудате на стадии разрешения воспаления. Подобно RvD1, резольвин D2 снижал выраженность системного воспаления и летальность сепсиса от ЛПСК, действуя на клетки нативного иммунитета: ограничивал миграцию нейтрофилов в зону воспаления и секрецию цитокинов, усиливал синтез оксида азота и уменьшал экспрессию адгезивных молекул клетками эндотелия сосудов, что нарушало их взаимодействие с лейкоцитами; повышал фагоцитарную активность макрофагов [27]. В то же время, в экссудатах из брюшной полости при самопроизвольно разрешаемом перитоните, вызванном инфекцией *E. coli*, преобладающими ЛПФ были резольвин D5 и протектин D1 [28].

Протектин DX (PDX), изомер протектина D1, оказывал существенный позитивный эффект при сепсисе

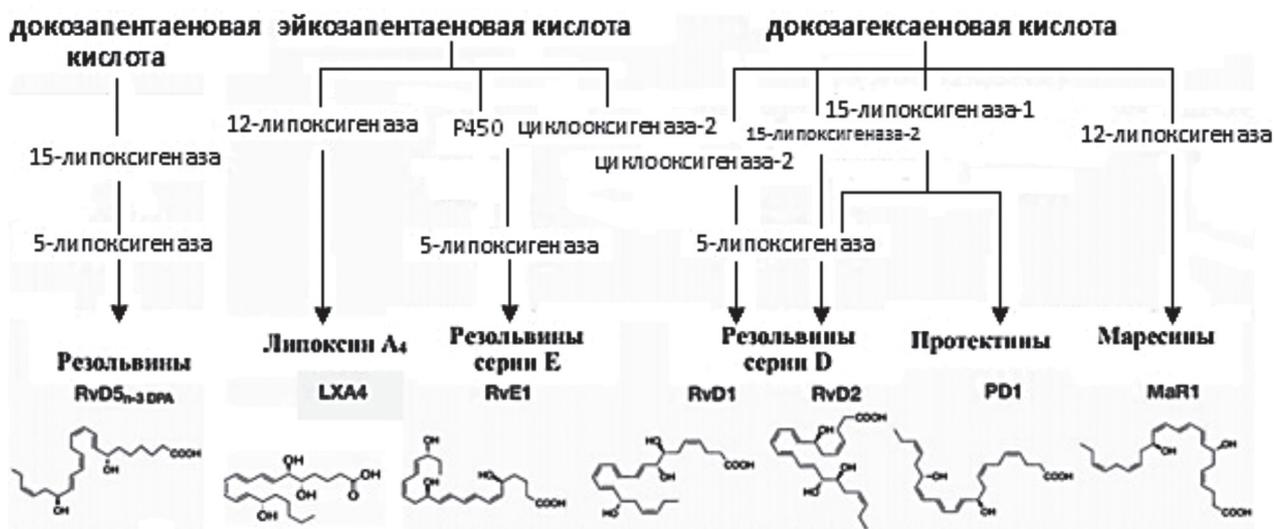


Рис. 1. Метаболические пути синтеза липидных противовоспалительных факторов. (модифицировано из [16]).

на фоне ЛПСК. PDX снижал смертность и полиорганную дисфункцию, содержание IL-6, TNF- α и MCP-1 в крови и перитонеальной лаважной жидкости, повышал фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов и долю их M2 фенотипа, а также уменьшал микробную нагрузку [27].

Маресин R1 (MaR1) также снижал смертность при ЛПСК, выраженность бактериемии и улучшал функции лёгких и печени. В основе действия MaR1 может лежать как ограничение эффектов NF- κ B, так и коррекция метаболической дисфункции и защита митохондрий от повреждения [29, 30].

ЛПФ новой пептид-конъюгированной серии MCTR1 (maresin conjugates in tissue regeneration 1) образуется в результате присоединения маресина-1 к SH-группе цистеина в составе глутатиона при участии глутатион-S-трансферазы. MCTR1 в дозе 100 нг на одну мышь повышал выживаемость в условиях ЛПС-индуцируемого сепсиса и уменьшал концентрацию в сыворотке крови провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-6 [31], а также компонентов распада эндотелиального гликокаликса — гепарансульфата и синдекана-1. MCTR1 ингибировал деградацию гепарансульфата за счёт негативной модуляции экспрессии фермента гепараназы. Аналогичный эффект в рамках той же экспериментальной модели сепсиса, оказывал пептид-конъюгированный SPM PCTR1 (protectin conjugates in tissue regeneration 1) [32].

Роль ЛПФ в патогенезе сепсиса изучали также на модели «двойного удара», производимого на начальном этапе перитонитом на фоне ЛПСК (первый удар), а затем интраназальной инокуляцией *Pseudomonas aeruginosa*, вызывавшей пневмонию (второй удар). RvD2, который вводили через 48 часа после операции ЛПСК, повышал накопление в селезёнке нейтрофилов, образование особой популяции незрелых лейкоцитов (моноцитов и гранулоцитов) — миелоидных клеток-супрессоров (MDSC, myeloid derived suppressor cells) и выделение ими активных форм кислорода, снижал бактериальную нагрузку и содержание в лаважной жидкости легких провоспалительного цитокина IL-23, а также увеличивал количество невоспалительной популяции альвеолярных макрофагов [33].

Таким образом, завершение воспалительного процесса при сепсисе опосредовано влиянием ЛПФ, таких как резольвины, на клетки нативного иммунитета — нейтрофилы, макрофаги и MDSC.

Влияние ЛПФ на развитие ОПЛ/ОРДС

Антимикробное и противовоспалительное действие ЛПФ установлено как в исследованиях на изолированном эпителии дыхательных путей человека, так и на моделях ОРДС с использованием ЛПС или *E. coli*. В основе бактерицидного эффекта различных ЛПФ лежит стимуляция ALX/FPR2 рецептора и усиленный синтез таких антимикробных факторов, как BPI (bactericidal/

permeability-increasing protein — бактерицидный/повышающий проницаемость белок) и LL-37 (human cationic antibacterial protein of 18 kDa — катионный антибактериальный белок человека с массой 18 кДа). Противовоспалительное действие ЛПФ проявлялось уменьшением секреции нейтрофильного хемоаттрактанта CXCL-8, благодаря негативной модуляции NF- κ B. В частности, 15-эпи-липоксин A4 (LXA4) ингибировал активность NF- κ B посредством повышенного образования A20 (tumor necrosis factor-alpha-induced protein 3 — индуцируемый фактором некроза опухолей альфа белок 3) и транскрипции SIGIRR (называемого также TIR8, т.е. Toll/Interleukin-1 receptor 8), тогда как 17-эпи-RvD2 и 17-эпи-RvD3 влияли только на экспрессию SIGIRR, а 17-эпи-RvD1 не проявлял активности в отношении A20 и SIGIRR [34].

Исследование ОРДС, моделируемого аспирацией кислого желудочного содержимого, позволило установить временные и пространственные характеристики синтеза ЛПФ. При интратрахеальном введении соляной кислоты, на ранней стадии повреждения слизистой оболочки, циркулирующие нейтрофильно-тромбоцитарные агрегаты усиливали синтез MaR1, который позже уже не зависел от нейтрофилов [35]. RvD1, RvD3 и LXA4 накапливались в ткани лёгких в более поздний период [35, 36]. Источником ЛПФ в лёгких являются эпителий бронхов [37], пневмоциты типа II [38], альвеолярные макрофаги [39]. В целом, введение отдельных ЛПФ после начала ОРДС, таких как 15-эпи-LXA4, RvE1, RvD1, 17-эпи-RvD1, RvD3, 17-эпи-RvD3 и MaR1 [40] способствовало более быстрому завершению воспаления.

LXA4 защищал лёгкие от повреждения, вызванного введением ЛПС, препятствовал накоплению в их ткани провоспалительных медиаторов IL-6 и TNF- α , а также увеличивал клиренс альвеолярной жидкости [41]. Положительное действие LXA4 при повреждении лёгких блокировало специфический ингибитор белка хлоридного канала CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator — муковисцидозный регулятор трансмембранной проводимости). При этом ЛПС уменьшал экспрессию CFTR посредством активации сигнального пути PI3K/Akt, а LXA4 ингибировал фосфорилирование Akt. Аналогичные результаты получены с LXA4 у крыс на модели повреждения легких олеиновой кислотой [42]. Кроме того, введение мышам 15-эпи-LXA4 ускорило разрешение острого повреждения лёгких под действием каррагинана в сочетании с миелопероксидазой или при внутрибрюшинном инфицировании животных *E. coli* [43].

Эффективность ЛПФ определяется их способностью стимулировать соответствующие рецепторы. Ингибирование рецептора ALX/FPR2, общего для LXA4 и RvD1, у мышей после интраназальной инокуляции *Streptococcus pneumoniae*, приводило к более выраженной бактериемии, интенсивной экссудации в дыхательные пути и нарастанию отёка лёгких [44]. При повреждении лёгких, индуцированном ЛПС, блокирование рецептора ALX/FPR2

существенно снижало защитный потенциал мезенхимальных стромальных клеток (МСК) из костного мозга человека. МСК человека вводили мышам на фоне ОРДС для повышения выживаемости и снижения отёка лёгких [45]. Аналогично, у крыс с ОРДС, инициированным олеиновой кислотой, увеличение клиренса альвеолярной жидкости и снижение отёка лёгких после введения LXA4 нивелировалось антагонистом рецептора ALX/FPR2 [42].

В серии экспериментов с использованием модели ОПЛ, индуцированной ЛПС, было показано, что введение RvD1 нивелировало патоморфологические изменения в ткани лёгких, снижало нейтрофильную инфильтрацию, величину отёка и содержание провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β и IL-6 в бронхоальвеолярной жидкости (БАЛЖ) [46, 47]. RvD1 ингибировал миграцию нейтрофилов благодаря опосредованному ALX/FPR2 снижению экспрессии их хемокина CXCL-2 резидентными альвеолярными макрофагами [47], а также адгезивных молекул ICAM-1, VCAM-1 и ELAM-1 на поверхности эндотелия [47]. Разрешению воспаления способствует и снижение активности ферментов, участвующих в синтезе медиаторов воспаления – циклооксигеназы-2 и индуцибельной NO-синтазы (iNOS), под действием RvD1 [48].

Оценку терапевтического потенциала RvD1 для купирования пневмонии на фоне сепсиса провели в эксперименте на модели ЛПСК. Введение RvD1 повышало активность опосредованного сиртуином 1 (SIRT1) деацетилирования остатков лизина в структуре факторов транскрипции NF- κ B и STAT3, а также снижало скорость фосфорилирования киназ сигнального пути MAPK (ERK и p38) [49, 50]. В результате, интенсивность воспаления лёгких была существенно снижена, а выживаемость животных возрастала. Кроме того, в лёгких животных, подвергнутых ЛПСК, RvD1 существенно ограничивал экспрессию адгезивной молекулы ICAM-1, активность миелопероксидазы и инфильтрацию ткани нейтрофилами [51]. В основе эффектов RvD1 лежит его способность тормозить активацию и миграцию в ядро NF- κ B посредством замедления деградации его ингибитора I κ B- α [14]. Кроме того, RvD1 повышает содержание в клеточном ядре фактора транскрипции PPAR γ , который является ингибитором NF- κ B.

Добавление RVD1, RVD2 и MaR1 в среду, содержащую изолированные моноциты человека, существенно снижало выработку ими провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-8 и TNF в ответ на стимуляцию их TLR4 рецепторов классическим агонистом LPS [52].

Одновременно, все три ЛПФ угнетали образование IL-12 p40, который является фактором сопряжения нативного и адаптивного компонентов иммунитета, стимулирует Т-лимфоциты и ангиогенез. В том же эксперименте показано, что RvD1 активировал сигнальный путь фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)/протеинкиназы В (Akt), что приводило к инактивирующему фосфорилированию GSK3 β (киназа синтазы гликогена 3 β) и снижало влияние этого фактора на TLR4. Та-

ким образом, PI3K повышает активность Akt, который, в свою очередь, инактивирует GSK3 β . Последний играет центральную роль в регуляции воспалительного ответа на компоненты бактерий и другие флоготенные агенты [53]. Кроме того, в ингибировании NF- κ B под действием RvD1 участвуют такие противовоспалительные сигнальные пути, как CREB (cAMP response elements-binding protein – белок, связывающийся с реагирующими на цАМФ участками ДНК) и SGK1 (serine/threonine-protein kinase – серин/треониновая киназа) [52].

Защитным действием обладает и эписмер RvD1 (17-epi-RvD1) синтезируемый в присутствии аспирин. При остром повреждении лёгких инстилляцией раствора HCl в главный бронх 17-epi-RvD1 уменьшал количество нейтрофилов и провоспалительных цитокинов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ), снижал проницаемость аэрогематического барьера, повышал эластичность лёгочной ткани, ингибировал гетеротипическое взаимодействие между нейтрофилами и тромбоцитами за счёт негативной модуляции P-селектина и его лиганда CD24. 17-epi-RvD1 также препятствовал активации NF- κ B в лёгочных макрофагах [54]. В условиях экспериментального повреждения лёгких под действием *E. coli* введение животным 15-epi-LXA4 (125 нг/г веса тела) и 17-epi-RvD1 (25 нг/г) в пиковый период инфекции усиливало клиренс бактерий в ткани лёгких, снижало локальное накопление нейтрофилов и способствовало их апоптозу/эффероцитозу [55]. Сравнение характера изменений числа нейтрофилов и макрофагов, а также бактериальной нагрузки в БАЛЖ и лёгочной ткани мышей, инфицированных *E. coli*, показало, что 17-epi-RvD1 повышал эффективность фагоцитоза микробных частиц и эффероцитоза нейтрофилов посредством усиленного привлечения инфильтрирующих (CD11cLow CD11b⁺) и экссудативных (CD11cHi CD11b⁺) видов макрофагов. Другой позитивный эффект 17-epi-RvD1 заключался в снижении концентрации IL-6 и TNF- α в БАЛЖ, а также повышенной экспрессии антимикробного пептида липокалина 2 [56].

Другой изомер серии RvD – RvD2 – снижал бактериальную обсемененность БАЛЖ после интраназального инфицирования мышей *P. aeruginosa* в условиях сепсиса от ЛПСК, а также существенно уменьшал концентрацию в БАЛЖ цитокина IL-23, играющего важную роль в опосредованном Th-17 иммунном ответе [33].

Введение резольвина RvE1, производного эйкозопентаеновой кислоты, в дозе 5 мкг/кг содействовало удалению частиц *E. coli* из ткани лёгких после инфицирования на фоне острой аспирационной пневмонии, вызванной введением HCl в главный бронх, а также существенно снижало содержание в лёгких нейтрофилов и провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, HMGB-1, MIP-1 α , MIP-1 β , кератиноцитарного хемокина и MCP-1 [57]. Аналогично, ЛПФ другой серии, MaR1, нивелировал воспалительные изменения в ткани лёгких в условиях их острого повреждения HCl и уменьшал содер-

жания в них провоспалительных медиаторов TNF- α , GM-CSF и IL-6 [58].

Тестирование пептид-конъюгированных ЛПФ выявило их значительный терапевтический потенциал. MCTR1 оказывал существенное противовоспалительное действие на стадии разрешения острого повреждения лёгких от введения ЛПС. В дозе 100 нг на одну мышь MCTR1 вызывал двукратное уменьшение числа нейтрофилов и содержание альбумина в БАЛЖ, а также способствовал M2-поляризации макрофагов, то есть приобретению ими противовоспалительного фенотипа [59]. Последнее опосредовано фактором транскрипции STAT6. При этом предварительная инактивация резидентных макрофагов клондронат-содержащими липосомами отменяла защитное действие MCTR1, что говорит о ключевой роли альвеолярных макрофагов в реализации эффектов данного ЛПФ. В условиях острого повреждения лёгких у крыс, вызванного введением ЛПС, пептид-конъюгированный резольвин RCTR1 в дозе 5 мкг/кг повышал выживаемость и способствовал удалению альвеолярной жидкости [60]. В пневмоцитах II типа *in vivo* и *in vitro* RCTR1 увеличивал экспрессию белков натриевых каналов и Na⁺/K⁺-АТФазы, а также активность Na⁺/K⁺-АТФазы, что и служило механизмом ускорения альвеолярного клиренса.

Заключение

Таким образом, течение и исход сепсиса и ОРДС зависят не только от характера инфицирования тканей и величины ответного образования провоспалительных цитокинов, но и от способности организма ограничивать и завершать воспалительную реакцию с помощью SPM, среди которых заметную роль играют ЛПФ. Смещение баланса между анти- и провоспалительными факторами в пользу последних в конечном итоге приводит к переходу сепсиса в септический шок и полиорганную недостаточность. При этом использование нестероидных противовоспалительных средств или ингибиторов циклооксигеназы-2 (COX-2) может иметь негативные последствия, так как ослабляет иммунную защиту и, одновременно, синтез ЛПФ. Отсюда следует, что экзогенное введение ЛПФ в случае их дефицита может существенно повысить выживаемость при сепсисе/ОРДС. В частности, дефицит ЛПФ обнаружен у лиц с ожирением, что ряд исследователей считают одной из причин более тяжёлого течения у них инфекции COVID-19 [61]. Однако, в настоящий момент терапевтический потенциал ЛПФ при сепсисе/ОРДС сложно оценить до полного завершения всех фаз их клинических испытаний и анализа результатов.

Авторский вклад

Пирожков С.В. предложил идею для обзорной статьи, участвовал в подготовке и редактировании текста, Вахидов Т.М. участвовали в подборе литературы, Вуко-

лова М.Н. участвовала в подготовке и редактировании текста, Болевич С.Б. участвовал в редактировании текста.

Список литературы / References

1. Hotchkiss R.S., Moldawer L.L., Opal S.M., Reinhart K., Turnbull I.R., Vincent J.L. Sepsis and septic shock. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016; 2: 16045. DOI: 10.1038/nrdp.2016.45
2. Becker J.U., Theodosios C., Jacob S.T., Wira C.R., Groce N.E. Surviving sepsis in low-income and middle-income countries: new directions for care and research. *Lancet Infect. Dis*. 2009; 9(9): 577–582. DOI: 10.1016/S1473-3099(09)70135-5
3. Bierhaus A., Nawroth P.P. Modulation of the vascular endothelium during infection – the role of NF-kappa B activation. *Contrib. Microbiol.* 2003; 10: 86–105. DOI: 10.1159/000068133
4. Radermecker C., Detrembleur N., Guiot J., Cavalier E., Henket M., Celine d’Emal C., Celine Vanwinge C., Cataldo D., Oury C., Delvenne P., Marichal T. Neutrophil extracellular traps infiltrate the lung airway, interstitial, and vascular compartments in severe COVID-19. *J. Exp. Med*. 2020; 217(12): e20201012. DOI: 10.1084/jem.20201012
5. Parikh S.M. Dysregulation of the angiopoietin-Tie-2 axis in sepsis and ARDS. *Virulence*. 2013; 4: 517–524. DOI: 10.4161/viru.24906
6. Chelazzi C., Villa G., Mancinelli P., De Gaudio A.R., Adembri C. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. *Crit. Care*. 2015; 19(1): 26. DOI: 10.1186/s13054-015-0741-z
7. Ward P.A. The harmful role of C5a on innate immunity in sepsis. *J. Innate Immun.* 2010; 2(5): 439–445. DOI: 10.1159/000317194
8. Fujishima S., Gando S., Daizoh S., Kushimoto S., Ogura H., Mayumi T., Takuma K., Kotani J., Yamashita N., Tsuruta R., Takeyama N., Shiraiishi S.-I., Araki T., Suzuki K., Ikeda H., Miki Y., Suzuki Y., Yamaguchi Y., Aikawa N. Infection site is predictive of outcome in acute lung injury associated with severe sepsis and septic shock. *Respirology*. 2016; 21(5): 898–904. DOI: 10.1111/resp.12769
9. Kalhan R., Mikkelsen M., Dedhiya P., Christie J., Gaughan C., Lancken P.N., Finkel B., Gallop R., Fuchs B.D. Underuse of lung protective ventilation: analysis of potential factors to explain physician behavior. *Crit. Care Med*. 2006; 34(2): 300–306. DOI: 10.1097/01.ccm.0000198328.83571.4a
10. Saguil A., Fargo M.V. Acute respiratory distress syndrome: diagnosis and management. *Am. Fam. Physician*. 2020; 101(12): 730–738.
11. Chen C.-M., Lu H.C., Tung Y.N., Chen W. Antiplatelet therapy for acute respiratory distress syndrome. *Biomedicines*. 2020; 8(7): 230. DOI: 10.3390/biomedicines8070230
12. Stormann P., Becker N., Vollrath J.T., Kohler K., Janicova A., Wutzler S., Hildebrand F., Marzi I., Relja B. Early local inhibition of club cell Protein 16 following chest trauma reduces late sepsis-induced acute lung injury. *J. Clin. Med*. 2019; 8, 896. DOI: 10.3390/jcm8060896
13. Ware L.B., Matthay M.A. The acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med*. 2000; 342, 1334–1349. DOI: 10.1056/NEJM200005043421806
14. Matthay M.A., Zemans R.L. The acute respiratory distress syndrome: Pathogenesis and treatment. *Annu. Rev. Pathol.* 2011; 6: 147–163. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130158
15. Chang J.C. Acute respiratory distress syndrome as an organ phenotype of vascular microthrombotic disease: based on hemostatic theory and endothelial molecular pathogenesis. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2019; 25, 1076029619887437. DOI: 10.1177/1076029619887437
16. Chiang N., Serhan C.N. Specialized pro-resolving mediator network: an update on production and actions. *Essays Biochem*. 2020; 64(3): 443–462. DOI: 10.1042/EBC20200018
17. Krishnamoorthy S., Recchiuti A., Chiang N., Yacoubian S., Lee C.H., Yang R., Petasis N.A., Serhan C.N. Resolvin D1 binds human phagocytes with evidence for proresolving receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010; 107: 1660–1665. DOI: 10.1073/pnas.0907342107
18. Krishnamoorthy S., Recchiuti A., Chiang N., Fredman G., Serhan C.N. Resolvin D1 receptor stereoselectivity and regulation of inflammation and proresolving microRNAs. *Am. J. Pathol.* 2012; 180: 2018–2027. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.01.028
19. Chiang N., Libreros S., Norris P.C., de la Rosa X., Serhan C.N. Maresin 1 activates LGR6 receptor promoting phagocyte immunoresolvent functions. *J. Clin. Invest.* 2019; 129(12): 5294–5311. DOI: 10.1172/JCI129448
20. Serhan C.N. Resolution phases of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and pro-resolving lipid mediators and pathways.

- Annu. Rev. Immunol. 2007; 25: 101–137. DOI: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141647
21. Spite M., Norling L.V., Summers L., Yang R., Cooper D., Petasis N.A., Flower R.J., Perretti M., Serhan C.N. Resolvin D2 is a potent regulator of leukocytes and controls microbial sepsis. *Nature*. 2009; 461: 1287–1291. DOI: 10.1038/nature08541
 22. Ueda T., Fukunaga K., Seki H., Miyata J., Arita M., Miyasho T., Obata T., Asano K., Betsuyaku T., Takeda J. Combination therapy of 15-epi-lipoxin A4 with antibiotics protects mice from *Escherichia coli*-induced sepsis. *Crit. Care Med.* 2014; 42: 288–295. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000162
 23. Walker J., Dichter E., Lacorte G., Kerner D., Spur B., Rodriguez A., Yin K. Lipoxin a4 increases survival by decreasing systemic inflammation and bacterial load in sepsis. *Shock*. 2011; 36: 410–416. DOI: 10.1097/SHK.0b013e31822798c1
 24. Sordi R., Menezes-de-Lima O. Jr., Horewicz V., Scheschowitsch K., Santos L.F., Assrey J. Dual role of lipoxin A4 in pneumosepsis pathogenesis. *Int. Immunopharmacol.* 2013; 17: 283–292. DOI: 10.1016/j.intimp.2013.06.010
 25. Chen F., Fan X.H., Wu Y.P., Zhu J.L., Wang F., Bo L.L., Li J.B., Bao R., Deng X.M. Resolvin D1 improves survival in experimental sepsis through reducing bacterial load and preventing excessive activation of inflammatory response. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2014; 33: 457–464. DOI: 10.1007/s10096-013-1978-6
 26. Wang M., Liu M., Zhang J., Liu J., Ye J., Xu Y., Wang Z., Ye D., Zhao M., Wan J. Resolvin D1 protects against sepsis-induced cardiac injury in mice. *BioFactors*. 2020; 46: 766–776. DOI: 10.1002/biof.1668
 27. Xia H., Chen L., Liu H., Sun Z., Yang W., Yang Y., Cui S., Li S., Wang Y., Song L., Abdelgawad A.F., Shang Y., Yao S. Protectin DX increases survival in a mouse model of sepsis by ameliorating inflammation and modulating macrophage phenotype. *Sci. Rep.* 2017; 7: 99. DOI: 10.1038/s41598-017-00103-0
 28. Chiang N., Fredman G., Backhed F., Oh S.F., Vickery T., Schmidt B.A., Serhan C.N. Infection regulates pro-resolving mediators that lower antibiotic requirements. *Nature*. 2012; 484: 524–528. DOI: 10.1038/nature11042
 29. Li R., Wang Y., Ma Z., Ma M., Wang D., Xie G., Yin Y., Zhang P., Tao K. Maresin 1 mitigates inflammatory response and protects mice from sepsis. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016: 3798465. DOI: 10.1155/2016/3798465
 30. Hao Y., Zheng H., Wang R.H., Li H., Yang L.L., Bhandari S., Liu Y.J., Han J., Smith F.G., Gao H.C., Jin S.W. Maresin 1 alleviates metabolic dysfunction in septic mice: A (1) H NMR-based metabolomics analysis. *Mediators Inflamm.* 2019; 2019: 2309175. DOI: 10.1155/2019/2309175
 31. Li H., Hao Y., Yang L.-L., Wang X.-Y., Li X.-Y., Bhandari S., Han J., Liu Y.-J., Gong Y.-Q., Scott A., Smith F.G., Jin S.-W. MCTR1 alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by protecting lung endothelial glycocalyx. *J. Cell Physiol.* 2020; 235(10): 7283–7294. DOI: 10.1002/jcp.29628
 32. Wang X.Y., Li X.Y., Wu C.H., Hao Y., Fu P.H., Mei H.X., Chen F., Gong Y.Q., Jin S.W., Li H. Protectin conjugates in tissue regeneration 1 restores lipopolysaccharide-induced pulmonary endothelial glycocalyx loss via ALX/SIRT1/NF-kappa B axis. *Respir. Res.* 2021; 22: 193. DOI: 10.1186/s12931-021-01793-x
 33. Sundarasarao P.Y.K., Walker J.M., Rodriguez A., Spur B.W., Yin K. Resolvin D2 induces antimicrobial mechanisms in a model of infectious peritonitis and secondary lung infection. *Front. Immunol.* 2022; 13: 1011944. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1011944
 34. Sham, H.P., Walker, K.H., Abdunnour, R.E., Krishnamoorthy, N., Douda, D.N., Norris, P. C., Barkas, I., Benito-Figueroa, S., Colby, J.K., Serhan, C.N., Levy, B.D. 15-epi-Lipoxin A(4), resolvin D2, and resolvin D3 induce NF- κ B regulators in bacterial pneumonia. *J. Immunol.* 2018; 200: 2757–2766. DOI: 10.4049/jimmunol.1602090
 35. Abdunnour R.E., Dalli J., Colby J.K., Krishnamoorthy N., Timmons J.Y., Tan S.H., Colas R.A., Petasis N.A., Serhan C.N., Levy B.D. Maresin 1 biosynthesis during platelet-neutrophil interactions is organ-protective. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111: 16526–16531. DOI: 10.1073/pnas.1407123111
 36. Codagnone M., Cianci E., Lamolinara A., Mari V.C., Nespoli A., Isopi E., Mattosio D., Arita M., Bragonzi A., Iezzi M., Romano M., Recchiuti A. Resolvin D1 enhances the resolution of lung inflammation caused by long-term *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Mucosal Immunol.* 2018; 11: 35–49. DOI: 10.1038/mi.2017.36
 37. Bonnans C., Fukunaga K., Levy M.A., Levy B.D. Lipoxin A(4) regulates bronchial epithelial cell responses to acid injury. *Am. J. Pathol.* 2006; 168: 1064–1072. DOI: 10.2353/ajpath.2006.051056
 38. Fang X., Abbott J., Cheng L., Colby J.K., Lee J.W., Levy B.D., Matthay M.A. Human mesenchymal stem (stromal) cells promote the resolution of acute lung injury in part through lipoxin A4. *J. Immunol.* 2015; 195: 875–881. DOI: 10.4049/jimmunol.1500244
 39. Levy B.D., Romano M., Chapman H.A., Reilly J.J., Drazen J., Serhan C.N. Human alveolar macrophages have 15-lipoxygenase and generate 15(S)-hydroxy-5,8,11-cis-13-transecicosatetraenoic acid and lipoxins. *J. Clin. Invest.* 1993; 92: 1572–1579. DOI: 10.1172/JCI116738
 40. Krishnamoorthy N., Abdunnour R.E.E., Walker K.H., Engstrom B.D., Levy B.D. Specialized proresolving mediators in innate and adaptive immune responses in airway diseases. *Physiol. Rev.* 2018; 98: 1335–1370. DOI: 10.1152/physrev.00026.2017
 41. Yang Y., Cheng Y., Lian Q.Q., Yang L., Qi W., Wu D.R., Zheng X., Liu Y.J., Li W.J., Jin S.W., Smith F.G. Contribution of CFTR to alveolar fluid clearance by lipoxin A4 via PI3K/Akt pathway in LPS-induced acute lung injury. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 862628. DOI: 10.1155/2013/862628
 42. Wang Q., Lian Q.Q., Li R., Ying B.Y., He Q., Chen F., Zheng X., Yang Y., Wu D.R., Zheng S.X., Huang C.J., Smith F.G., Jin S.W. Lipoxin A(4) activates alveolar epithelial sodium channel, Na,K-ATPase, and increases alveolar fluid clearance. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2013; 48(5): 610–618. DOI: 10.1165/rcmb.2012-0274OC
 43. Kebir D.E., Jozsef L., Pan W., Wang L., Petasis N.A., Serhan C.N., Filep J.G. 15-Epi-lipoxin A4 inhibits myeloperoxidase signaling and enhances resolution of acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 311–319. DOI: 10.1164/rccm.200810-1601OC
 44. Siegel E.R., Croze R.H., Fang X., Matthay M.A., Gotts J.E. Inhibition of the lipoxin A4 and resolvin D1 receptor impairs host response to acute lung injury caused by pneumococcal pneumonia in mice. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2021; 320: 1085–1092. DOI: 10.1152/ajplung.00046.2021
 45. Fang X., Abbott J., Cheng L., Colby J.K., Lee J.W., Levy B.D., Matthay M.A. Human mesenchymal stem (stromal) cells promote the resolution of acute lung injury in part through lipoxin A4. *J. Immunol.* 195: 875–881, 2015. DOI: 10.4049/jimmunol.1500244
 46. Wang L., Yuan R., Yao C., Wu Q., Christelle M., Xie W., Zhang X., Sun W., Wang H., Yao S. Effects of resolvin D1 on inflammatory responses and oxidative stress of lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2014; 127(5): 803–809. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20131044
 47. Zhang H.W., Wang Q., Mei H.X., Zheng S.X., Ali A.M., Wu Q.X., Ye Y., Xu H.R., Xiang S.Y., Jin S.W. RvD1 ameliorates LPS-induced acute lung injury via the suppression of neutrophil infiltration by reducing CXCL2 expression and release from resident alveolar macrophages. *Int. Immunopharmacol.* 2019; 76:105877. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105877
 48. Wang B., Gong X., Wan J.Y., Zhang L., Zhang Z., Li H.Z., Min S. Resolvin D1 protects mice from LPS-induced acute lung injury. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2011; 24(4): 434–441. DOI: 10.1016/j.pupt.2011.04.001
 49. Karbasforooshan H., Karimi G. The role of SIRT1 in diabetic retinopathy. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 97: 190–194. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.075
 50. Zhuo Y., Zhang S., Li C., Yang L., Gao H., Wang X. Resolvin D1 promotes SIRT1 expression to counteract the activation of STAT3 and NF- κ B in mice with septic-associated lung injury. *Inflammation*. 2018; 41: 1762–1771. DOI: 10.1007/s10753-018-0819-2
 51. Zhang S.K., Zhuo Y.Z., Li C.X., Yang L., Gao H.W., Wang X.M. Xuebijing injection and resolvin D1 synergize regulate leukocyte adhesion and improve survival rate in mice with sepsis-induced lung injury. *Chin. J. Integr. Med.* 2018; 24: 272–277. DOI: 10.1007/s11655-017-2959-x
 52. Gu Z., Lamont G.J., Lamont R.J., Uriarte S.M., Wang H., Scott D.A. Resolvin D1, resolvin D2 and maresin activate the GSK3 β anti-inflammatory axis in TLR4-engaged human monocytes. *Innate Immunity*. 2016; 22(3): 186–195. DOI: 10.1177/1753425916628618
 53. Wang H.H., Lamont R.J., Kumar A., Scott D.A. GSK3 β and the control of infectious bacterial diseases. *Trends Microbiol.* 2014; 22(4): 208–217. DOI: 10.1016/j.tim.2014.01.009
 54. Eickmeier O., Seki H., Haworth O., Hilberath J.N., Gao F., Uddin M., Croze R.H., Carlo T., Pfeffer M.A., Levy B.D. Aspirin-triggered

- resolvin D1 reduces mucosal inflammation and promotes resolution in a murine model of acute lung injury. *Mucosal Immunol.* 2013; 6(2): 256–266. DOI: 10.1038/mi.2012.66
55. Sekheri M., Kebirb D.E., Ednerb N., Filepa J.G. 15-Epi-LXA4 and 17-epi-RvD1 restore TLR9-mediated impaired neutrophil phagocytosis and accelerate resolution of lung inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020; 117(14): 7971–7980. DOI: 10.1073/pnas.1920193117
56. Abdalnour R.E., Sham H.P., Douda D.N., Colas R.A., Dalli J., Bai Y., Ai X., Serhan C.N., Levy B.D. Aspirin-triggered resolvin D1 is produced during self-resolving gram-negative bacterial pneumonia and regulates host immune responses for the resolution of lung inflammation. *Mucosal Immunol.* 2016; 9(5): 1278–1287. DOI: 10.1038/mi.2015.129
57. Seki H., Fukunaga K., Arita M., Arai H., Nakanishi H., Taguchi R., Miyasho T., Takamiya R., Asano K., Ishizaka A., Takeda J., Levy B.D. The anti-inflammatory and proresolving mediator resolving E1 protects mice from bacterial pneumonia and acute lung injury. *J. Immunol.* 2010; 184: 836–843. DOI: 10.4049/jimmunol.0901809
58. Abdalnour R.E.E., Dalli J., Colby J.K., Krishnamoorthy N., Timmons J.Y., Tan S.H., Colas R.F., Petasis N.A., Serhan C.N., Levy B.D. Maresin 1 biosynthesis during platelet-neutrophil interactions is organ-protective. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111(46): 16526–16531. DOI: 10.1073/pnas.1407123111
59. Wang Q., Zhang H.W., Mei H.X., Ye Y., Xu H.R., Xiang S.Y., Yang Q., Zheng S.X., Smith F.G., Jin S.W. MCTR1 enhances the resolution of lipopolysaccharide-induced lung injury through STAT6-mediated resident M2 alveolar macrophage polarization in mice. *J. Cell. Mol. Med.* 2020; 24: 9646–9657. DOI: 10.1111/jcmm.15481
60. Yang Q., Xu H.R., Xiang S.Y., Zhang C., Ye Y., Shen C.X., Mei H.X., Zhang P.H., Ma H.Y., Zheng S.X., Smith F.G., Jin S.W., Wang Q. Resolvin conjugates in tissue regeneration I promote alveolar fluid clearance by activating alveolar epithelial sodium channels and Na, K-AT-Pase in lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2021; 379(2): 156–165. DOI: 10.1124/jpet.121.000712
61. Pal A., Gowdy K.M., Oestreich K.J., Beck M., Shaikh S.R. Obesity-driven deficiencies of specialized pro-resolving mediators may drive adverse outcomes during SARS-CoV-2 infection. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1997. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01997

Сведения об авторах:

Пирожков Сергей Викторович — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); <https://orcid.org/0000-0002-7116-3398>

Вахидов Тимур Маратович — студент Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); <https://orcid.org/0009-0002-4899-4940>

Вуколова Марина Николаевна — кандидат биологических наук, доцент кафедры патологической физиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); <https://orcid.org/0000-0002-9046-169X>

Болевич Сергей Бранкович — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); <https://orcid.org/0000-0002-1574-477X>