

ГИПОХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ ПРИ СЕПТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ. МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ПУТИ КОРРЕКЦИИ

Григорьева К.Р. ¹, Осочук С.С. ¹, Осочук В.С. ²

¹ УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Республика Беларусь

² УЗ «Пинская центральная больница», Пинск, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Одной из существенных проблем медицины на протяжении многих десятилетий является сепсис, который характеризуется высокими уровнями заболеваемости, летальности и большими финансовыми затратами. Обзор посвящён клеточным и молекулярно-биологическим механизмам сепсиса, включающим иммунные, биохимические изменения, митохондриальные трансформации, коагулопатию, нейроэндокринные нарушения, повреждения эндоплазматического ретикулаума и ряд других процессов, в конечном итоге приводящих к полиорганной недостаточности. Представлено два направления развития клеточных и молекулярно-биологических изменений при генерализованном воспалении, заканчивающиеся благоприятным или неблагоприятным исходом. Суммирована информация об изменениях транспорта холестерина и полиненасыщенных жирных кислот в тканях на фоне септических процессов. Подробно рассматриваются механизмы снижения концентрации холестерина в тканях, влияние гипохолестеролемии на течение генерализованного воспалительного процесса и развитие такого осложнения, как синдром Уотерхауса – Фридериксена. Сформирована концепция цепи патогенетических изменений, приводящих к летальному исходу, и на её основе рассмотрены изложенные в литературе методы коррекции метаболизма при сепсисе (внутривенное введение восстановленных липопротеинов высокой плотности, ингибирование пропротеинконвертазы субтилизин кексин 9). Впервые предложена концепция терапии септических состояний холестерином в составе липосом.

Ключевые слова: сепсис, гипохолестеролемия, синдром Уотерхауса – Фридериксена, липосомы

Для цитирования: Григорьева К.Р., Осочук С.С., Осочук В.С. Гипохолестеролемии при септических состояниях. Механизмы развития и пути коррекции. *Байкальский медицинский журнал*. 2023; 2(4): 33-45. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-4-33-45

HYPOCHOLESTEROLEMIA IN SEPTIC CONDITIONS. MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND WAYS OF CORRECTION

Grigor'eva K.R. ¹, Osochuk S.S. ¹, Osochuk V.S. ²

¹ Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

² Pinsk Central Hospital, Pinsk, Republic of Belarus

ABSTRACT

Sepsis is one of the significant problems in medicine for many decades. It is characterized by high levels of morbidity, mortality and high financial costs. The review is devoted to the cellular and molecular biological mechanisms of sepsis, including immune, biochemical changes, mitochondrial transformations, coagulopathy, neuroendocrine disorders, damage to the endoplasmic reticulum and a number of other processes that ultimately lead to multiple organ failure. The article presents two directions of development of cellular and molecular biological changes in generalized inflammation, ending with a favorable or unfavorable outcome. Information on changes in the transport of cholesterol and polyunsaturated fatty acids in tissues against the background of septic processes is summarized. The mechanisms of reducing the concentration of cholesterol in tissues, the influence of hypocholesterolemia on the course of a generalized inflammatory process and the development of such complications as Waterhouse – Friderichsen syndrome are discussed in detail. A concept of a chain of pathogenetic changes causing lethal outcome has been formed, and on its basis, methods for correcting metabolism in sepsis described in the literature (intravenous administration of reduced high-density lipoproteins, inhibition of proprotein convertase subtilisin kexin 9) are considered. For the first time, the concept of treating septic conditions with cholesterol in the composition of liposomes was proposed.

Key words: *sepsis, hypocholesterolemia, Waterhouse – Friderichsen syndrome, liposomes*

For citation: Grigor'eva K.R., Osochuk S.S., Osochuk V.S. Hypocholesterolemia in septic conditions. Mechanisms of development and ways of correction. *Baikal Medical Journal*. 2023; 2(4): 33-45. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-4-33-45

ВВЕДЕНИЕ

Сепсис (др.-греч. σήψις – гниение) – системная воспалительная реакция, возникающая в ответ на генерализацию местного инфекционного процесса с развитием токсемии и бактериемии [1], сопровождающаяся полиорганной недостаточностью в отсутствии эффективной терапии. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения от 26 августа 2020 г. более чем у 30 миллионов человек ежегодно развивается сепсис, который в 20 % случаев заканчивается летальным исходом [2]. Продолжительность лечения таких пациентов в стационаре в среднем на 43 % больше, чем у обычных пациентов, что приводит и к существенным финансовым затратам. Так, расходы на лечение сепсиса в 2008 г. составили 14,6 млрд долларов США [3], а в 2013 г. общая стоимость лечения таких пациентов в США составила 23,6 млрд долларов, и эта цифра продолжает увеличиваться ежегодно на 11,5 % [4]. Высокий уровень смертности и значительные финансовые затраты на лечение септических пациентов требуют пристального внимания и более детального изучения молекулярно-биологических закономерностей протекания сепсиса с целью разработки новых методов его мониторинга и лечения.

ЦЕЛЬ ОБЗОРА

Суммирование научной информации об изменениях содержания холестерина (ХС) при сепсисе и обоснование возможности использования его как одного из факторов, объединяющих разнородные проявления этого опасного патологического процесса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

По исследуемой теме выполнен обзор литературы из зарубежных и отечественных источников в международной библиографической базе PubMed, а также Cyberleninka и eLibrary. Поиск проводился по следующим ключевым словам: гипохолестеремия, холестерол, сепсис, генерализованное воспаление, липосомы, синдром Уотерхауса – Фридериксена. Глубина поиска составила более 30 лет.

КЛЕТОЧНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СЕПСИСА

Клеточные и молекулярно-биологические механизмы сепсиса высоко вариабельны и включают в себя иммунную дисфункцию, повреждение митохондрий, коагулопатию, нейроэндокринные нарушения, повреждения эндоплазматического ретику-

лума и многие другие процессы, в конечном итоге приводящие к полиорганной недостаточности [5].

Относительно иммунной системы известно, что во время сепсиса процесс созревания наиболее активных антигенпрезентирующих клеток, таких как лимфоидные и миелоидные дендритные клетки, замедляется [6], что приводит к значительному снижению активности распознавания антигена. Натуральные киллеры (НК-клетки) теряют способность поддерживать необходимый для устранения бактериальной инфекции Th1-иммунный ответ [7]. Интересно отметить, что исследования последних лет выявили значительную связь холестеролового обмена и активности иммунной системы. Было показано, что макрофагами в ответ на активацию Toll-подобных рецепторов синтезируется 25-гидроксихолестерол (25-ГХС) и обеспечивает защиту от микробных патогенов. Кроме того, 7 α ,25-дигидроксихолестерол (7,25-ДГХС) действует как хемоаттрактант на лимфоциты, играет важную роль в координации действий В-клеток, Т-клеток и дендритных клеток во вторичной лимфоидной ткани. Также отмечено, что 25-ГХС блокирует слияние мембран между вирусом и клеткой-хозяином, в конечном итоге подавляя рост вируса [8]. Недавно было обнаружено, что репликация как коронавируса тяжёлого острого респираторного синдрома (SARS-CoV), так и SARS-CoV-2 (COVID-19) подавляется 25-ГХС. Высказывается предположение, что подавление репликации вируса происходит при его проникновении за счёт 25-ГХС, репрессирующего слияние мембран между вирусной оболочкой и липидными бислоями клеток [9]. Появляется всё больше доказательств того, что не только эти два оксистерола, но и многие из их изомеров важны для правильного функционирования иммунной системы [10]. Таким образом, активность иммунной системы в значительной степени зависит от количества ХС и его метаболических преобразований. Соответственно, уменьшение количества ХС способно оказать негативное влияние на иммунную систему.

Митохондриальные нарушения включают эффекты, связанные с гипоксией, разобщением тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, что ведёт к существенному снижению продукции аденозинтрифосфата (АТФ) и выраженному гипоэнергетическому состоянию, активируются процессы свободнорадикального окисления и возникает порочный круг разрушения митохондрий и увеличения активности свободнорадикального окисления, сопровождающегося активацией апоптоза и аутофагии [11]. Одним из пусковых механизмов нарушения функционирования митохондрий в поздние стадии сепсиса может быть существенное снижение синтеза ХС и, как следствие, снижение продукции убихинона, для синтеза которого необходим его предшественник – изопентилпирофосфат. Такая точка зрения подтверждается результатами исследований, показав-

ших снижение содержания убихинона при сепсисе [12]. Несмотря на то, что количество ХС во внутренней мембране митохондрий составляет всего 2–4 % от общего пула ХС в клетках [13], его участие в формировании мембраны и метаболического профиля митохондрий имеет большое значение. Так, в стероидогенных тканях митохондриальный ХС превращается ферментом расщепления боковой цепи цитохрома P450 (P450_{ssc}; CYP11A1) в прегненолон – предшественник стероидных гормонов [14]. К сожалению, нарушения данного процесса при сепсисе не описаны, однако описанные механизмы, протекающие в нормальных условиях, позволяют предположить, что одним из механизмов, лежащих в основе летального сепсиса, будет изменение доставки ХС в ткани надпочечников с последующим критическим снижением продукции глюкокортикоидов.

Нарушения гемкоагуляции также носят характер самоподдерживающегося патологического цикла, в котором запуск воспаления вызывает коагуляцию, а она в свою очередь поддерживает воспаление [15]. Известно, что производные ω 3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) способны ингибировать агрегацию тромбоцитов при сепсисе [16]. Вместе с тем, также известно, что активация коагуляции часто возникает при тяжёлой инфекции и сепсисе и может способствовать развитию тромбоза. Более того, нарушения коагуляции при сепсисе варьируют от субклинического увеличения времени свёртывания крови и небольшого снижения количества тромбоцитов до синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС), характеризующегося одновременным распространённым микрососудистым тромбозом и обильным кровотечением различной локализации [17]. Возможно, описанные нарушения гемостаза при сепсисе ассоциированы с нарушением метаболизма эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот, транспорт которых в ткани ассоциирован с системой этерификации ХС. Такая точка зрения частично подтверждается улучшением системы гемостаза в эксперименте на модели сепсиса у мышей с применением докозагексаеновой кислоты (C22:6 n3), при этом эйкозапентаеновая кислота (C20:5 n3) не оказывала эффекта [18]. К сожалению, роль эссенциальных ПНЖК описывается в литературе, главным образом, применительно к позитивному влиянию введения ω 3-ПНЖК; вместе с тем практически отсутствует информация о роли синтезирующихся эндогенно ω 9-ПНЖК. Однако имеющаяся информация позволяет считать переход на использование ω 9-ПНЖК временным и в долгосрочной перспективе негативным. Так, в работе, проведённой на 3259 пациентах [19], показано, что три мононенасыщенных жирных кислоты ω 9-ряда демонстрируют прямую связь со смертностью при сердечно-сосудистых заболеваниях. Авторы делают заключение о необхо-

димости дальнейших исследований для изучения биологических и прогностических свойств жирных кислот ω 9-ряда с упором на нервноую кислоту (C24: 1n9). Вместе с тем детальное исследования особенностей транспорта и трансформации ПНЖК при сепсисе не проводилось.

Чрезвычайно важными являются нейроэндокринные нарушения, характеризующиеся в терминальных стадиях сепсиса ростом содержания адренкортикотропного гормона (АКТГ) и снижением уровня кортизола [20]. Данные нарушения, вероятнее всего, связаны с описанной выше дисфункцией митохондрий, ХС внутренней мембраны которых используется для синтеза прегненолона как предшественника глюкокортикоидов в надпочечниках [14], а его поставку во внутреннюю мембрану митохондрий осуществляет регулируемый АКТГ стероидный острый регуляторный белок (StAR), количество которого снижается при сепсисе [21]. Таким образом, при сепсисе происходит не только снижение уровня ХС в крови и его доставка в надпочечники, но и его транспорт во внутреннюю мембрану митохондрий. Соответственно, снижение синтеза ХС и его транспорта в митохондрии способно выступать в качестве пускового механизма при развитии нейроэндокринных нарушений. К сожалению, в периодической печати отсутствует информация о роли дефицита ХС во внутренней мембране митохондрий. Возможно, избыточное изъятие ХС из внутренней мембраны митохондрий приводит к нарушению её структуры и физико-химических свойств, приводящее в конечном итоге к нарушению продукции АТФ и росту активности свободнорадикальных процессов.

Повреждение мембран эндоплазматического ретикула приводит к накоплению белков в его просвете с изменённой или модифицированной конформацией, высвобождение которых способно иницировать процессы свободнорадикального окисления, гибели клеток, потенцировать воспалительный процесс [22]. Кроме того, как указывалось ранее, в эндоплазматическом ретикуле клеток локализуются оксигеназы, преобразующие ХС в его активные формы 25-ГХС и 7,25-ГХС, играющие значительную роль не только в функционировании иммунной системы, но и в регуляции воспалительного процесса в нервной ткани, где он в том числе служит медиатором нейровоспаления, синаптической передачи и миелинизации [23].

Учитывая столь значительную вариабельность механизмов реализации патогенеза сепсиса, возникает необходимость выявления закономерностей, способных в той или иной степени объединить их в единую логически обоснованную последовательность событий. Исходя из изложенной выше информации, на такую роль может претендовать изменение метаболизма ХС в разные сроки течения воспалительного процесса. Такой подход может позволить разработку способов лечения и снижения смертности при сепсисе.

ГИПОХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ КАК НЕБЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ПОКАЗАТЕЛЬ СЕПСИСА

В настоящее время одним из показателей тяжести и негативного прогноза сепсиса является гипохолестеролемиа, которая описана ещё около 100 лет назад [24] и развивается, как правило, на поздних стадиях критических состояний, коррелируя с высоким уровнем смертности [25, 26].

В 1926 г. S.J. Thannhauser первый предположил наличие связи между развитием патологических процессов и низким уровнем общего ХС [27]. Дальнейшие исследования установили низкие концентрации ХС при различных заболеваниях, в том числе при ожогах, поздних стадиях злокачественных новообразований, после хирургических вмешательств, печёночной недостаточности, полиорганной недостаточности, острых кровотечениях, генерализованных инфекциях и сепсисе [4, 27, 28]. В связи с ассоциацией содержания ХС и смертностью предложено использование низкого уровня ХС как биохимического показателя, характеризующего тяжесть сепсиса, так как степень гипохолестеролемии негативно коррелирует с С-реактивным белком [26], щелочной фосфатазой, гематокритом, протромбиновой активностью, которые являются маркерами системного воспалительного ответа [4]. Более точным будет использование низкого уровня ХС как маркера начинающейся полиорганной недостаточности, так как значительное снижение наблюдается на 4–5-е сутки пребывания в реанимационном отделении пациентов с сепсисом [29].

Таким образом, учитывая, что ХС является одним из наиболее часто используемых метаболитов в построении мембран, в том числе митохондрий, эндоплазматического ретикулума и продукции гормонов, в том числе глюко- и минералокортикоидов, широко вовлечённых в регуляцию воспалительных процессов, а также многих других процессов, представляется перспективным рассмотреть ХС как один из метаболитов, изменение обмена которого потенциально способно объединить разнонаправленную информацию о молекулярных проявлениях сепсиса.

ИЗМЕНЕНИЯ ТРАНСПОРТА ХОЛЕСТЕРОЛА В ТКАНЯХ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГИПОХОЛЕСТЕРОЛЕМИИ

Как правило, инфекционное воспаление на ранних стадиях сопровождается повышением уровня триглицеридов (ТГ) и ХС, что ассоциировано с активацией индуцибельной циклооксигеназы и продукцией провоспалительных эйкозаноидов, цитокинов и хемокинов [30]. При этом цен-

тральную роль среди провоспалительных цитокинов занимают интерлейкин- β (ИЛ- β), фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин 16 (ИЛ-16) [31]. Один из механизмов провоспалительного действия повышенного содержания ХС реализуется через активацию инфламмосомы NLRP3 и каспазы-1, потенцирующей продукцию провоспалительных цитокинов семейства интерлейкина 1 [32]. В то же время рост ХС и ТГ на данном этапе развития воспалительного процесса является защитной реакцией организма, поскольку липопротеиновые комплексы крови способны связывать бактериальные липополисахариды и тем самым снижать активность воздействия на иммунную систему [33]. Повышение уровня ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) может быть связано не с увеличением его синтеза, а с уменьшением рецепторов к ЛПНП [34], разрушающихся пропротеинконвертазой субтилизин кексин 9 (PCSK9). Повышение концентрации PCSK9 также характерно для сепсиса и приводит к снижению поглощения бактериальных эндотоксинов за счёт разрушения апоВ100/Е-рецепторов [35] и снижению поступления ХС тканям вместе с полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) [36]. PCSK9 секретируется эндотелиальными клетками сосудов, гладкомышечными клетками и макрофагами. Данный белок индуцирует секрецию провоспалительных цитокинов в макрофагах, клетках печени и различных тканях, регулирует экспрессию толл-подобного рецептора 4 и активацию NF- κ B, а также развитие апоптоза и аутофагии. Такие изменения позволяют предполагать, что PCSK9 тесно связан с воспалением [37].

Дальнейшее развитие генерализованного воспаления характеризуется снижением содержания ХС на половину от исходного [38]. При этом деградации ЛПНП способствует ФНО- α [31].

При неблагоприятном исходе нередко гипохолестеролемиа сопутствует гипертриглицеридемия, обусловленная действием цитокинов ФНО- α и ИЛ-6, которые активируют печёночный липогенез. У пациентов с тяжёлым сепсисом отмечается снижение активности липопротеинлипазы, вероятно, обусловленное действием ФНО- α , поскольку исследования *in vitro* показали, что ФНО- α также снижает её активность [27]. Гипертриглицеридемия у пациентов с сепсисом характерна для стадий метаболической декомпенсации или предтерминального состояния, которая ещё больше ухудшает состояние пациента при постоянно низком уровне ХС и является признаком неминуемо высокого риска смерти [28]. При утяжелении состояния пациентов повышение уровня триглицеридов сопряжено с увеличением ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), что, по мнению И.В. Иванова и соавт. [39], обусловлено нарушением утилизации свободного холестерина и накоплением его переходных форм. С нашей точки зрения, рост содержа-

ния ХС ЛПОНП при утяжелении воспалительного процесса обусловлен, в том числе, снижением их липолитической внутрисосудистой трансформации в острофазные липопротеины высокой плотности (ЛПВП). Трансформация ЛПОНП в острофазные ЛПВП характеризуется заменой апоА-1 на сывороточный амилоид А (SAA), который способен захватывать ХС путём физико-химического обмена с мембранами клеток и переносить его в ткани (надпочечники, половые железы) посредством SRB1-рецептора [40]. При благоприятном ходе событий метаболические процессы приводят к повышению уровня ХС ЛПВП, что ассоциируется с более низким уровнем смертности [27]. Такая точка зрения подтверждается результатами, опубликованными D.R. van der Westhuyzen и соавт. [41], указавшими на способность безлипидного SAA стимулировать АТФ-связывающий кассетный транспортер (ABCA1) зависимый отток холестерина в фибробластах. При этом совместное применение SAA и ЛПВП оказывало синергетический эффект на элиминацию ХС через ABCA1. Учитывая, что для синтеза одной молекулы ХС требуется 18 молекул ацетил-КоА, 36 молекул АТФ, 16 молекул НАДФН₂ и 11 молекул кислорода [42], такая острофазная трансформация ЛПОНП в острофазные ЛПВП представляется логичной, поскольку при генерализации воспалительного процесса позволяет существенно снизить затраты на синтез ХС в печени и использовать высвободившиеся мощности органа для детоксикационных процессов. При этом основным источником ХС становятся периферические органы, а не печень.

Биохимические механизмы снижения уровня ХС при сепсисе до конца не ясны. Это может быть прекращение потребления пищи в связи с тяжёлым состоянием и переходом на парентеральное питание, снижение синтеза в печени, повышение катаболизма ХС, в том числе за счёт индуцирующейся при сепсисе холестерол-25-гидроксилазы [42]. Возможность снижения активности синтеза ХС подтверждается описанным в литературе уменьшением экспрессии регуляторов транскрипции (SREBP-1, SREBP-2, INSIG) и ферментов (HMG-CoA-редуктазы) и эффектами провоспалительных цитокинов, снижающих продукцию апопротеинов в печени [4, 42].

ОСЛОЖНЕНИЯ ГИПОХОЛЕСТЕРОЛЕМИИ И ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Одним из осложнений тяжёлых септических состояний и септического шока является острая надпочечниковая недостаточность (синдром Уотерхауса – Фридериксена) [43]. А характерный для этого синдрома низкий уровень кортизола связан с гипохолестеролемией [44] как фактором недостатка ХС для его продукции в надпочечниках.

Такая точка зрения подтверждается исследованиями, показавшими снижение содержания эфиров холестерина (ЭХС) в надпочечниках умерших от сепсиса пациентов [45]. В свою очередь, кровоизлияние в надпочечник, которому приписывают доминирующую роль в развитии острой надпочечниковой недостаточности, может быть следствием гипохолестеролемии, поскольку недостаток ХС как субстрата для синтеза кортизола приводит к снижению его содержания в крови и запуску по принципу обратной связи повышенного синтеза АКТГ, обладающего способностью стимулировать расширение сосудов надпочечников [46]. Кроме того, в экспериментах на свиньях показано, что подавление воспаления после введения АКТГ сопровождалось острым артериальным тромбозом. Более того, АКТГ, но не кортизол, усиливает агрегацию тромбоцитов, индуцированную *ex vivo* агонистами, при этом супрафизиологические концентрации АКТГ увеличивают концентрацию кальция в тромбоцитах [47]. В пользу приведённой точки зрения также свидетельствует связь со смертностью концентрации кортикостероид связывающего глобулина, потенцирующего активность кортизола [48]. Учитывая, что содержание половых гормонов также коррелирует с летальным исходом при сепсисе [49], вероятно, в основе снижения активности их синтеза также лежит недостаток ХС или ингибирование их синтеза с целью обеспечения надпочечников холестерином.

Таким образом, увеличение содержания АКТГ при недостатке кортизола может служить одним из триггерных механизмов запуска кровоизлияния в надпочечник.

Помимо негативного влияния гипохолестеролемии на продукцию гормонов, в литературе нашли отражение и ряд иных механизмов, описывающих негативное действие недостатка ХС.

Исследования с применением 2-гидроксипрофил-бета-циклодекстрина, истощающего содержание холестерина в рафтах (кавеолах) мембран клеток предстательной железы, показали, что гибель клеток пропорциональна снижению содержания ХС в этих мембранных структурах [50]. Данный факт свидетельствует о важности ХС для формирования мембранных рафтов и функционирования помещённых в них белков. Вместе с тем в работе J.S. Solomkin и соавт. [51] указывается на то, что снижение количества ХС в рафтах нейтрофилов увеличивает их продукцию прооксидантов, что можно расценить как негативный факт при условии истощения антиоксидантных систем.

Также известно, что низкий уровень ХС ассоциирован с депрессивными состояниями [52], которые в значительной степени увеличивают вероятность летального исхода, в том числе при сепсисе [53]. Данная зависимость может быть реализована через нарушение продукции и рецепции канбиноидов [54], способных стимулировать ре-

генерационные процессы [55] и синтезирующихся из арахидоновой кислоты (C20:4 n6), доставляемой в ткани, в том числе, в составе эфиров ХС [56, 57].

Поскольку ХС используется для транспорта эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в ткани посредством белка, переносящего эфиры холестерина от ЛПВП к ЛПНП и далее рецепторно-опосредованным захватом через апо-В100/Е рецепторы [58], гипохолестеремия может быть связана с генерализацией воспаления посредством дисбаланса или дефицита эссенциальных ПНЖК в тканях. При гнойно-септических процессах наблюдается снижение эссенциальных ПНЖК, которые являются мишенью свободнорадикального окисления. Результатом тканевого дисбаланса эссенциальных ПНЖК становится компенсаторное повышение синтеза эндогенных омега-9 ПНЖК и дальнейшее образование провоспалительных цитокинов с прогрессированием воспалительного процесса [59]. Помимо указанного, рост содержания АКТГ также способствует дефициту эссенциальных ПНЖК, поскольку АКТГ, самостоятельно, без участия кортизола, способен снижать активность $\Delta 5$ -дестауразы в микросомах печени и надпочечников, отвечающей за синтез γ -линоленовой кислоты (C18:3 n6) из линолевой кислоты (C18:2 n6), декатетраеновой кислоты (C20:4 n3) из α -линоленовой кислоты (C18:3 n3) и арахидоновой кислоты (C20:4 n6) из дигомо- γ -линоленовой кислоты (C20:3 n6) [60].

Таким образом, гипохолестеремия как признак негативного прогноза исхода септических состояний может реализоваться через дефицит ХС для биосинтеза кортикостероидов и половых гормонов, повышенную продукцию АКТГ и его протромбогенную активность, через мембранотропные эффекты белков, помещённых в модифицированные рафты, через нарушение синтеза и рецепции каннабиноидов, проявляющееся развитием депрессивных состояний и снижением активности регенераторных процессов, а также через дисбаланс эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот в тканях.

В процессе выздоровления наблюдается постепенное повышение концентрации ХС, причём снижение происходит за счёт ХС ЛПВП, а медленное восстановление — за счёт роста ХС ЛПНП [38].

В связи с приведённой выше информацией степень гипохолестеремии может служить мишенью для разработки методов его коррекции, так как отражает характер иммунного ответа, нарушения метаболической регуляции, тяжести болезни и функциональной недостаточности органов [4, 26, 27].

МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ГИПОХОЛЕСТЕРОЛЕМИИ

Для улучшения состояния пациентов с сепсисом были предложены идеи холестероловой терапии ши-

рокого спектра инфекционных заболеваний. Внутривенное введение носителей холестерина (восстановленных ЛПВП, миметиков липопротеинов промежуточной плотности) уменьшало повреждение органов, улучшало гемодинамику и выживаемость на различных моделях грызунов с сепсисом и эндотоксемией, снижало выработку провоспалительных цитокинов у людей-добровольцев [42]. Ингибирование белка, переносящего эфиры холестерина (БПЭХС) анацетрапибом [61], улучшало выживаемость мышей с экспериментальным сепсисом. Данный факт согласуется с результатами, полученными нами в 2005 г, показавшими, что у пациентов с благоприятным исходом перитонита снижается активность БПЭХС, причём механизмы, реализующие изменения концентрации ХС ЛПВП, имеют возрастные отличия [62]. Учитывая, что БПЭХС задействован в транспорте эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в ткани [63], позитивная роль его ингибирования при генерализованных инфекционных процессах может носить лишь временный характер. Длительное снижение его активности может привести к внутриклеточному дисбалансу ПНЖК, переходу на синтезирующиеся эндогенно ПНЖК $\omega 9$ -ряда и потенцированию воспаления и гемкоагуляции. В связи с этим необходимы пролонгированные исследования влияния БПЭХС на исходы генерализованных воспалительных процессов. Вместе с тем популяционные исследования, проведённые на 1400 пациентах с сепсисом, показали, что введение 10%-й фосфолипидно-липопротеиновой эмульсии, не содержащей ХС, не оказало позитивного действия [64], что свидетельствует о превалирующей роли ХС в инфузионной терапии септических состояний. Таким образом, первой в ряду возникающих нарушений необходимо решать проблему восстановления доставки ХС и лишь вторично — вопрос доставки ПНЖК.

Интересным и до конца не ясным является фармакологическое ингибирование белка PCSK9 при сепсисе [34]. Клинические исследования показали, что в сыворотке крови у пациентов с сепсисом отмечается значительное повышение уровня PCSK9 с последующей полиорганной недостаточностью [36], в то время как пациенты с септическим шоком, у которых есть дефект гена, кодирующего PCSK9, показали более высокую выживаемость [65]. Однако другие исследования подтвердили отсутствие связи между уровнем белка и состоянием пациентов в отделениях интенсивной терапии [66]. К сожалению, точные механизмы не ясны: предположительно ингибирование PCSK9 может быть потенциальным способом лечения сепсиса, но на сегодняшний день подобные исследования в клинических условиях не проводились [67]. Теоретически ингибирование PCSK9 способно увеличить содержание ХС ЛПНП и, возможно, их внутрисосудистую трансформацию в острофазные ЛПВП, которые, в свою очередь, посредством

скавенджер-рецепторов (SRB1) могут поставлять ХС в надпочечники, поддерживая таким образом синтез кортикостероидов. Однако данное предположение требует дополнительных исследований.

До конца терапевтическое действие холестерина ещё не изучено [42]. Следовательно, необходимо дальнейшее исследование терапевтического действия ХС. Учитывая, что ингибирование БПЭХС и повышение активности PCSK9 при генерализованных инфекциях способны привести к дисбалансу эссенциальных ПНЖК и вторично – к потенцированию воспалительного процесса посредством увеличения активности продукции ω 9-ПНЖК и синтеза из них провоспалительных оксипиринов, параллельно с проблемой гипохолестеремии необходимо решать и проблему дисбаланса ПНЖК. В связи с этим интересным и многообещающим, с предположительно положительными результатами будет внутривенное введение холестерина в составе липосом (транспортная форма лекарственных средств).

ЛИПОСОМЫ – ВОЗМОЖНАЯ ТЕРАПИЯ ГИПОХОЛЕСТЕРОЛЕМИИ ПРИ СЕПСИСЕ

Липосомы представляют собой сферические структуры, состоящие из одного или нескольких бислоёв фосфолипидов (как правило, фосфатидилхолинов), инкапсулирующие водную среду. Вместе с тем липосомы могут транспортировать как гидрофильные, так и гидрофобные вещества в своём составе. Для улучшения стабильности липосом и их физико-химических свойств используют ХС [67], который также может являться и действующим веществом. Полезными в липосомах будут не только ХС, но и сами фосфолипиды, являясь источником важнейших метаболитов для организма. Например, фосфатидилхолин является источником холина, необходимого для синтеза нейромедиатора ацетилхолина, а эссенциальные жирные кислоты являются важнейшим структурным компонентом клеточных мембран, соединительной ткани, миелиновых оболочек, повышают эластичность сосудистой стенки, формируют иммунитет и повышают резистентность организма к инфекционным заболеваниям, таким образом стимулируют защитные свойства организма [68].

Вместе с тем следует отметить, что фосфатидная кислота, образующаяся под действием фосфолипазы D (КФ 3.1.4.4), активность которой возрастает при воспалительных процессах [69], является потенциально негативным компонентом, формирующимся из глицерофосфолипидов, входящих в состав липосом. Эритроциты, обработанные фосфатидной кислотой, продемонстрировали сильную тромбогенную активность, о чём свидетельствовали повышенное образование тромбина, адгезия эндотелиальных клеток и агрегация эритроцитов. Важно отметить, что активация прокоагулянтов под дей-

ствием фосфатидной кислоты подтверждена на модели венозного тромбоза у крыс *in vivo*, где фосфатидная кислота значительно усиливала образование тромбов [70]. Вместе с тем фосфолипаза D является активным участником регуляции активности макрофагов [69], в связи с чем невозможно сделать однозначное заключение о позитивной или негативной роли этого фермента при септическом процессе. Ответ на вопрос о возможной роли фосфатидной кислоты и фосфолипазы D после внутривенного введения липосом можно получить лишь в ходе выполнения дополнительных исследований.

В пользу применения липосом могут свидетельствовать эксперименты, показавшие позитивные эффекты их применения при инфекционных процессах. Было установлено антибактериальное и противовирусное действие «пустых» липосом (фосфатидилхолин и холестерол) к широкому спектру условно-патогенных и патогенных микроорганизмов при раневой инфекции [71], статистически значимое снижение смертности при введении липосом (фосфатидилхолин и дипальмитоилхолин, фосфатидилхолин и холестерол) различными способами после заражения животных возбудителями гриппа, 20%-е выживание животных, инфицированных возбудителем сибирской язвы, при внутримышечном введении липосом (фосфолипиды и липиды, выделенные из головного мозга крупного рогатого скота) [71].

Известно, что одним из ключевых ферментов, задействованных в регуляции активности воспалительного процесса, является фосфолипаза A2 (КФ 3.1.1.4), высвобождающая ПНЖК из Sn2-положения фосфолипидов [72]. При этом субстратная специфичность фермента позволяет высвободить ПНЖК из Sn2-положения фосфолипидов и затруднительна для жирных кислот из Sn1-положения [73]. В то же время лецитинхолестеролацилтрансфераза (ЛХАТ КФ 2.3.1.43), задействованная в транспорте ПНЖК в составе эфиров ХС [63], обладает способностью изымать жирные кислоты из Sn1-положения фосфолипидов [74]. Учитывая вышеуказанные особенности субстратной специфичности ферментов, представляется перспективным использование липосом, изготовленных из фосфатидилхолина, содержащего в Sn1-положении омега-3 ПНЖК. Такой фосфатидилхолин не может быть субстратом для фосфолипазы A2 и по этой причине может обеспечить ткани ПНЖК через эфиры ХС, образованные ЛХАТ, и снизить активность цилоксигеназы и продукцию провоспалительных простагландинов [59], хотя, вероятнее всего, в сниженном количестве, поскольку активность и количество ЛХАТ при сепсисе снижаются [75].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из проведённого анализа, следует, что направление работы в области создания липо-

сомального холестерина с целью доставки в надпочечники и мембраны клеток при инфекционных состояниях является целесообразным и теоретически способным оказать позитивное влияние на ранее представлявшиеся разрозненными проявления септического процесса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Петровский Б.В. *Большая медицинская энциклопедия*; 3-е изд. М.: Советская энциклопедия; 1984. [Petrovsky BV (ed.). *Great medical encyclopedia*; 3rd ed. Moscow: Sovetskaya entsiklopedia; 1984. (In Russ.)].
- Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь*. [National legal Internet portal of the Republic of Belarus. (In Russ.)]. URL: <https://pravo.by> [дата доступа: 13.10.2022].
- Сажин В.П., Карсанов А.М., Кульчиев А.А., Ремизов О.В., Маскин С.С., Юдин В.А. Реальность и перспективы изучения эпидемиологии сепсиса. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018; (8): 85-89. [Sazhin VP, Karsanov AM, Kulchiev AA, Remizov OV, Maskin SS, Yudin VA. Reality and prospects of sepsis epidemiology research. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2018; (8): 85-89. (In Russ.)]. doi: 10.17116/hirurgia2018885
- Giovannini I, Boldrini G, Chiarla C, Giuliante F, Vellone M, Nuzzo G. Pathophysiologic correlates of hypocholesterolemia in critically ill surgical patients. *Intensive Care Med*. 1999; 25(7): 748-751. doi: 10.1007/s001340050940
- Huang M, Cai S, Su J. The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(21): 5376. doi: 10.3390/ijms20215376
- Efron PA, Martins A, Minnich D, Tinsley K, Ungaro R, Bahjat FR, et al. Characterization of the systemic loss of dendritic cells in murine lymph nodes during polymicrobial sepsis. *J Immunol*. 2004; 173(5): 3035-3043. doi: 10.4049/jimmunol.173.5.3035
- Guo Y, Patil NK, Luan L, Bohannon JK, Sherwood ER. The biology of natural killer cells during sepsis. *Immunology*. 2018; 153(2): 190-202. doi: 10.1111/imm.12854
- Blanc M, Hsieh WY, Robertson KA, Kropp KA, Forster T, Shui G, et al. The transcription factor STAT-1 couples macrophage synthesis of 25-hydroxycholesterol to the interferon antiviral response. *Immunity*. 2013; 38(1): 106-118. doi: 10.1016/j.immuni.2012.11.004
- Zang R, Case JB, Yutuc E, Ma X, Shen S, Gomez Castro MF, et al. Cholesterol 25-hydroxylase suppresses SARS-CoV-2 replication by blocking membrane fusion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020; 117(50): 32105-32113. doi: 10.1073/pnas.2012197117
- Griffiths WJ, Wang Y. Cholesterol metabolism: From lipidomics to immunology. *J Lipid Res*. 2022; 63(2): 100165. doi: 10.1016/j.jlr.2021.100165
- Wu Y, Yao YM, Lu ZQ. Mitochondrial quality control mechanisms as potential therapeutic targets in sepsis-induced multiple organ failure. *J Mol Med (Berl)*. 2019; 97(4): 451-462. doi: 10.1007/s00109-019-01756-2
- Donnino MW, Cocchi MN, Saliccioli JD, Kim D, Naini AB, Buettner C, et al. Coenzyme Q10 levels are low and may be associated with the inflammatory cascade in septic shock. *Crit Care*. 2011; 15(4): R189. doi: 10.1186/cc10343
- Elustondo P, Martin LA, Karten B. Mitochondrial cholesterol import. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2017; 1862(1): 90-101. doi: 10.1016/j.bba-lip.2016.08.012
- Flück CE, Pandey AV, Dick B, Camats N, Fernández-Cancio M, Clemente M, et al. Characterization of novel StAR (steroidogenic acute regulatory protein) mutations causing non-classic lipid adrenal hyperplasia. *PLoS One*. 2011; 6(5): e20178. doi: 10.1371/journal.pone.0020178
- Ma Y, Zhou Y, Wu F, Ji W, Zhang J, Wang X. The bidirectional interactions between inflammation and coagulation in fracture hematoma. *Tissue Eng Part B Rev*. 2019; 25(1): 46-54. doi: 10.1089/ten.TEB.2018.0157
- Peck MD. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: benefit or harm during sepsis? *New Horiz*. 1994; 2(2): 230-236.
- Levi M, Schultz M, van der Poll T. Sepsis and thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2013; 39(5): 559-566. doi: 10.1055/s-0033-1343894
- Boivin A, Burbán M, Clere-Jehl R, Le Borgne P, Merdji H, Auger C, et al. Docosahexaenoic acid, but not eicosapentaenoic acid, improves septic shock-induced arterial dysfunction in rats. *PLoS One*. 2017; 12(12): e0189658. doi: 10.1371/journal.pone.0189658
- Delgado GE, Крдмер ВК, Lorkowski S, Мдрз W, von Schacky C, Kleber ME. Individual omega-9 monounsaturated fatty acids and mortality – The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *J Clin Lipidol*. 2017; 11(1): 126-135.e5. doi: 10.1016/j.jacl.2016.10.015
- Kanczkowski W, Sue M, Zacharowski K, Reincke M, Bornstein SR. The role of adrenal gland microenvironment in the HPA axis function and dysfunction during sepsis. *Mol Cell Endocrinol*. 2015; 408: 241-248. doi: 10.1016/j.mce.2014.12.019
- Sam AD 2nd, Sharma AC, Lee LY, Hales DB, Law WR, Ferguson JL, et al. Sepsis produces depression of testosterone and steroidogenic acute regulatory (StAR) protein. *Shock*. 1999; 11(4): 298-301. doi: 10.1097/00024382-199904000-00013
- Jiao G, Hao L, Wang M, Zhong B, Yu M, Zhao S, et al. Upregulation of endoplasmic reticulum stress is associated with diaphragm contractile dysfunction in a rat model of sepsis. *Mol Med Rep*. 2017; 15(1): 366-374. doi: 10.3892/mmr.2016.6014
- Odnoshivkina UG, Kuznetsova EA, Petrov AM. 25-hydroxycholesterol as a signaling molecule of the nervous system. *Biochemistry (Mosc)*. 2022; 87(6): 524-537. doi: 10.1134/S0006297922060049

24. Macadam W, Shiskin C. The cholesterol content of the blood in relation to genito-urinary sepsis. *Proc R Soc Med.* 1924; 17(Sect Urol): 53-55.
25. Ulevitch RJ, Johnston AR, Weinstein DB. New function for high density lipoproteins. Isolation and characterization of a bacterial lipopolysaccharide-high density lipoprotein complex formed in rabbit plasma. *J Clin Invest.* 1981; 67(3): 827-837. doi: 10.1172/JCI110100
26. Chiarla C, Giovannini I, Siegel JH. The relationship between plasma cholesterol, amino acids and acute phase proteins in sepsis. *Amino Acids.* 2004; 27(1): 97-100. doi: 10.1007/s00726-004-0064-x
27. Доценко М., Алексейчик Д., Панкратова Ю., Алексейчик С., Доценко К., Санкович Е. Холестерин и иммунитет: клинико-иммунологические параллели. *Наука и инновации.* 2015; 146(4): 58-64. [Dotsenko M, Alekseychik D, Pankratova Yu, Alekseychik S, Dotsenko K, Sankovich E. Cholesterol and immunity: Clinical and immunological parallels. *Science and Innovation.* 2015; 146(4): 58-64. (In Russ.)].
28. Chiarla C, Giovannini I, Giuliani F, Zadac Z, Vellone M, Ardito F, et al. Severe hypocholesterolemia in surgical patients, sepsis, and critical illness. *J Crit Care.* 2010; 25(2): 361.e7-361.e12. doi: 10.1016/j.jcrc.2009.08.006
29. Никифорова Ю.Г., Точило С.А., Марочков А.В. Сравнительная оценка информативности определения прокальцитонина, с-реактивного белка и холестерина как лабораторных маркеров сепсиса. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2016; (13): 47-52. [Nikiforova YuG, Tochilo SA, Marochkov AV. Comparative efficiency of informativeness of testing for procalcitonin, S-reactive protein and cholesterol as laboratory markers of sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2016; (13): 47-52. (In Russ.)]. doi: 10.21292/2078-5658-2016-13-1-47-52
30. Byrne CD. Triglyceride-rich lipoproteins: are links with atherosclerosis mediated by a procoagulant and proinflammatory phenotype? *Atherosclerosis.* 1999; 145(1): 1-15. doi: 10.1016/s0021-9150(99)00110-0
31. Panousis CG, Zuckerman SH. Interferon-gamma induces downregulation of Tangier disease gene (ATP-binding-cassette transporter 1) in macrophage-derived foam cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20(6): 1565-1571. doi: 10.1161/01.atv.20.6.1565
32. Grebe A, Latz E. Cholesterol crystals and inflammation. *Curr Rheumatol Rep.* 2013; 15(3): 313. doi: 10.1007/s11926-012-0313-z
33. Han R. Plasma lipoproteins are important components of the immune system. *Microbiol Immunol.* 2010; 54(4): 246-253. doi: 10.1111/j.1348-0421.2010.00203.x
34. Yuan Y, Wu W, Sun S, Zhang Y, Chen Z. PCSK9: A potential therapeutic target for sepsis. *J Immunol Res.* 2020; 2020: 2687692. doi: 10.1155/2020/2687692
35. Norata GD, Tavori H, Pirillo A, Fazio S, Catapano AL. Biology of proprotein convertase subtilisin kexin 9: Beyond low-density lipoprotein cholesterol lowering. *Cardiovasc Res.* 2016; 112(1): 429-442. doi: 10.1093/cvr/cvw194
36. Boyd JH, Fjell CD, Russell JA, Sirounis D, Cirstea MS, Walley KR. Increased plasma PCSK9 levels are associated with reduced endotoxin clearance and the development of acute organ failures during sepsis. *J Innate Immun.* 2016; 8(2): 211-20. doi: 10.1159/000442976
37. Ding Z, Pothineni NVK, Goel A, Lyscher TF, Mehta JL. PCSK9 and inflammation: role of shear stress, pro-inflammatory cytokines, and LOX-1. *Cardiovasc Res.* 2020; 116(5): 908-915. doi: 10.1093/cvr/cvz313
38. van Leeuwen HJ, Heezius EC, Dallinga GM, van Strijp JA, Verhoef J, van Kessel KP. Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis. *Crit Care Med.* 2003; 31(5): 1359-1366. doi: 10.1097/01.CCM.0000059724.08290.51
39. Иванов И.В., Лепехова С.А., Зарицкая Л.В., Батунова Е.В., Постовая О.Н., Коваль Е.В., и др. Липидтранспортная система у больных с гнойной висцеральной патологией. *Сибирский медицинский журнал.* 2009; (7): 95-97. [Ivanov IV, Lepekhova SA, Zaritskaya LV, Batunova EV, Postovaya ON, Koval EV, et al. Lipid-transportation systems in the patients with purulent visceral pathology. *Siberian Medical Journal.* 2009; (7): 95-97. (In Russ.)].
40. Косинец А.Н., Осочук С.С., Коневалова Н.Ю. Сравнительная характеристика изменений липидтранспортной системы у умерших и оставшихся в живых больных разлитым гнойным перитонитом. *Вестник ВГМУ,* 2004; 3(3): 19-22. [Kosinets AN, Osochuk SS, Konevalova NYu. Comparative characteristics of changes in the lipid transport system in deceased and surviving patients with diffuse purulent peritonitis. *Vitebsk Medical Journal.* 2004; 3(3): 19-22. (In Russ.)].
41. van der Westhuyzen DR, Cai L, de Beer MC, de Beer FC. Serum amyloid A promotes cholesterol efflux mediated by scavenger receptor B-I. *J Biol Chem.* 2005; 280(43): 35890-35895. doi: 10.1074/jbc.M505685200
42. Hofmaenner DA, Kleyman A, Press A, Bauer M, Singer M. The many roles of cholesterol in sepsis: A review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022; 205(4): 388-396. doi: 10.1164/rccm.202105-1197TR
43. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med.* 2003; 31(1): 141-145. doi: 10.1097/00003246-200301000-00022
44. Осочук С.С., Грушин В.Н., Якименко Л.Л. Гипохолестеремия как причина кровоизлияния в надпочечники при экспериментальном перитоните. *Acta biomedica scientifica.* 2011; 1(77): 231-234. [Osochuk SS, Grushin VN, Yakimenko LL. Hypocholesterolemia as a cause of hemorrhage into the adrenal glands in experimental peritonitis. *Acta biomedica scientifica.* 2011; 1(77): 231-234. (In Russ.)].

45. Boonen E, van den Berghe G. Endocrine responses to critical illness: Novel insights and therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(5): 1569-1582. doi: 10.1210/jc.2013-4115
46. Bassett JR, West SH. Vascularization of the adrenal cortex: its possible involvement in the regulation of steroid hormone release. *Microsc Res Tech.* 1997; 36(6): 546-557. doi: 10.1002/(SICI)1097-0029(19970315)36:6<546::AID-JEMT11>3.0.CO;2-O
47. Pozzi AO, Bernardo E, Coronado MT, Punchedard MA, Gonzalez P, Fantidis P. Acute arterial thrombosis in the absence of inflammation: The stress-related anti-inflammatory hormone ACTH participates in platelet-mediated thrombosis. *Atherosclerosis.* 2009; 204(1): 79-84. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.023
48. Lee JH, Meyer EJ, Nenke MA, Falhammar H, Torpy DJ. Corticosteroid-binding globulin (CBG): Spatiotemporal distribution of cortisol in sepsis. *Trends Endocrinol Metab.* 2023; 34(3): 181-190. doi: 10.1016/j.tem.2023.01.002
49. Angstwurm MW, Gaertner R, Schopohl J. Outcome in elderly patients with severe infection is influenced by sex hormones but not gender. *Crit Care Med.* 2005; 33(12): 2786-2793. doi: 10.1097/01.ccm.0000190242.24410.17
50. Oh HY, Lee EJ, Yoon S, Chung BH, Cho KS, Hong SJ. Cholesterol level of lipid raft microdomains regulates apoptotic cell death in prostate cancer cells through EGFR-mediated Akt and ERK signal transduction. *Prostate.* 2007; 67(10): 1061-1069. doi: 10.1002/pros.20593
51. Solomkin JS, Robinson CT, Cave CM, Ehmer B, Lentsch AB. Alterations in membrane cholesterol cause mobilization of lipid rafts from specific granules and prime human neutrophils for enhanced adherence-dependent oxidant production. *Shock.* 2007; 28(3): 334-338. doi: 10.1097/shk.0b013e318047b893
52. Zhang Q, Liu Z, Wang Q, Li X. Low cholesterol is not associated with depression: Data from the 2005–2018 National Health and Nutrition Examination Survey. *Lipids Health Dis.* 2022; 21(1): 35. doi: 10.1186/s12944-022-01645-7
53. Davydov DS, Ribe AR, Pedersen HS, Vestergaard M, Fenger-Grun M. The association of unipolar depression with thirty-day mortality after hospitalization for infection: A population-based cohort study in Denmark. *J Psychosom Res.* 2016; 89: 32-38. doi: 10.1016/j.jpsychores.2016.08.006
54. Paudel P, Ross S, Li XC. Molecular targets of cannabinoids associated with depression. *Curr Med Chem.* 2022; 29(11): 1827-1850. doi: 10.2174/0929867328666210623144658
55. Apostu D, Lucaciu O, Mester A, Benea H, Oltean-Dan D, Onisor F, et al. Cannabinoids and bone regeneration. *Drug Metab Rev.* 2019; 51(1): 65-75. doi: 10.1080/03602532.2019.1574303
56. Hansen HS, Artmann A. Endocannabinoids and nutrition. *J Neuroendocrinol.* 2008; 20(Suppl 1): 94-99. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01687.x
57. Habenicht AJ, Salbach P, Goerig M, Zeh W, Janssen-Timmen U, Blattner C, et al. The LDL receptor pathway delivers arachidonic acid for eicosanoid formation in cells stimulated by platelet-derived growth factor. *Nature.* 1990; 345(6276): 634-636. doi: 10.1038/345634a0
58. Ishida T, Ohta M, Nakakuki M, Kami H, Uchiyama R, Kawano H, et al. Distinct regulation of plasma LDL cholesterol by eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in high fat diet-fed hamsters: Participation of cholesterol ester transfer protein and LDL receptor. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2013; 88(4): 281-288. doi: 10.1016/j.plefa.2013.01.001
59. Титов В.Н. *Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. Биологические основы теории атерогенеза.* М.: Фонд «Клиника XXI века»; 2002. [Titov VN. *Atherosclerosis as a pathology of polyene fatty acids. Biological basis of the theory of atherogenesis.* Moscow: Fond "Klinika XXI veka"; 2002. (In Russ.)].
60. Mandon EC, de Gymez Dumm IN, de Alaniz MJ, Marra CA, Brenner RR. ACTH depresses delta 6 and delta 5 desaturation activity in rat adrenal gland and liver. *J Lipid Res.* 1987; 28(12): 1377-1383.
61. Trinder M, Wang Y, Madsen CM, Ponomarev T, Bohunek L, Daisely BA, et al. Inhibition of cholesteryl ester transfer protein preserves high-density lipoprotein cholesterol and improves survival in sepsis. *Circulation.* 2021; 143(9): 921-934. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048568
62. Осочук С.С. Характеристика изменений липидного спектра плазмы крови больных аппендицитом мужчин разных возрастных периодов. *Новости хирургии.* 2005; 13(1-4): 19-22. [Osouchuk SS. Characteristics of changes in the lipid spectrum of blood plasma of men of different age groups with appendicitis. *Novosti Khirurgii.* 2005; 13(1-4): 19-22. (In Russ.)].
63. Титов В.Н. Белок, переносящий эфиры холестерина, физико-химические свойства, функция, роль в патогенезе атеросклероза и основания для ингибирования (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика.* 2014; 8: 29-36. [Titov VN. Cholesteryl ester transfer protein, physicochemical properties, function, role in the pathogenesis of atherosclerosis and reasons for inhibition (lecture). *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2014; 8: 29-36. (In Russ.)].
64. Dellinger RP, Tomayko JF, Angus DC, Opal S, Cupo MA, McDermott S, et al. Efficacy and safety of a phospholipid emulsion (GR270773) in Gram-negative severe sepsis: Results of a phase II multicenter, randomized, placebo-controlled, dose-finding clinical trial. *Crit Care Med.* 2009; 37(11): 2929-2938. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b0266c
65. Walley KR, Thain KR, Russell JA, Reilly MP, Meyer NJ, Ferguson JF, et al. PCSK9 is a critical regulator of the innate immune response and septic shock outcome. *Sci Transl Med.* 2014; 6(258): 258ra143. doi: 10.1126/scitranslmed.3008782

66. Jamialahmadi T, Panahi Y, Safarpour MA, Ganjali S, Chahabi M, Reiner Z, et al. Association of serum PCSK9 levels with antibiotic resistance and severity of disease in patients with bacterial infections admitted to intensive care units. *J Clin Med*. 2019; 8(10): 1742. doi: 10.3390/jcm8101742

67. Nakhaei P, Margiana R, Bokov DO, Abdelbasset WK, Jadidi Kouhbanani MA, Varma RS, et al. Liposomes: Structure, biomedical applications, and stability parameters with emphasis on cholesterol. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021; 9: 705886. doi: 10.3389/fbioe.2021.705886

68. Северина Е.С. (ред.). *Биохимия: учебник*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Severina ES (ed.). *Biochemistry: Textbook*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ.)].

69. Hwang WC, Seo SH, Kang M, Kang RH, Di Paolo G, Choi KY, et al. PLD1 and PLD2 differentially regulate the balance of macrophage polarization in inflammation and tissue injury. *J Cell Physiol*. 2021; 236(7): 5193-5211. doi: 10.1002/jcp.30224

70. Noh JY, Lim KM, Bae ON, Chung SM, Lee SW, Joo KM, et al. Procoagulant and prothrombotic activation of human erythrocytes by phosphatidic acid. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010; 299(2): H347-H355. doi: 10.1152/ajpheart.01144.2009

71. Ефременко В.И. Влияние интактных бионаноструктур — липосом на биохимический и иммунологический статус организма. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2015; (5):

80-88. [Efremenko VI. Effect of intact bionanostructures — liposomes on biochemical and immunological status of the organism. *Journal of Microbiology, epidemiology and Immunobiology*. 2015; (5): 80-88. (In Russ.)].

72. Уразов С.П., Чернов А.Н., Черкас А.В. Бойков А.В., Глотов О.С., Апалько С.В., и др. Секреторная фосфолипаза А2: биомаркер воспаления аутоиммунных, бактериальных и вирусных заболеваний. *Медицинская иммунология*. 2022; 24(4): 705-728. [Urazov SP, Chernov AN, Cherkas AV, Boikov AV, Glotov OS, Apalko SV, et al. Secretory phospholipase A2: A biomarker of inflammation in autoimmune, bacterial and viral diseases. *Medical Immunology (Russia)*. 2022; 24(4): 705-728. (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-SPA-2460

73. Брагина Н.А., Чупин В.В., Булгаков В.Г., Шальнев А.Г. Липидные ингибиторы фосфолипазы А2. *Биоорганическая химия*. 1999; 25(2): 83-96. [Bragina NA, Chupin VV, Bulgakov VG, Shalnev AG. Lipid inhibitors of phospholipase A2. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 1999; 25(2): 83-96. (In Russ.)].

74. Subbaiah PV, Liu M, Paltauf F. Role of Sn-2 acyl group of phosphatidylcholine in determining the positional specificity of lecithin-cholesterol acyltransferase. *Biochemistry*. 1994; 33(45): 13259-13266. doi: 10.1021/bi00249a012

75. Reisinger AC, Schuller M, Sourij H, Stadler JT, Hackl G, Eller P, et al. Impact of sepsis on high-density lipoprotein metabolism. *Front Cell Dev Biol*. 2022; 9: 795460. doi: 10.3389/fcell.2021.795460

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Информация об авторе

Григорьева Каролина Руслановна – студентка 5-го курса лечебного факультета, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». ORCID: 0009-0002-7522-2225

Осочук Сергей Стефанович – д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательской лабораторией, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». ORCID: 0000-0003-2074-3832

Осочук Виктор Стефанович – к.м.н., врач травматолог-ортопед, Уз «Пинская центральная больница». ORCID: 0000-0001-6069-4102

Для переписки

Григорьева Каролина Руслановна, karolina_grigoreva@inbox.ru

Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Information about the author

Karolina R. Grigor'eva – 5th year Student at the Faculty of Medicine, Vitebsk State Medical University. ORCID: 0009-0002-7522-2225

Sergey S. Osochuk – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Laboratory, Vitebsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-2074-3832

Viktor S. Osochuk – Cand. Sci. (Med.), Orthopedic Traumatologist, Pinsk Central Hospital. ORCID: 0000-0001-6069-4102

Corresponding author

Karolina R. Grigor'eva, karolina_grigoreva@inbox.ru

Получена 20.09.2023

Принята 30.11.2023

Опубликована 28.12.2023

Received 20.09.2023

Accepted 30.11.2023

Published 28.12.2023