DOI: https://doi.org/10.17816/CI694031 EDN: QZIXVS

Лейкоцитарные матрицы в технологии персонифицированной оценки иммунного статуса при сепсисе

А.А. Савченко[1,2], Э.В. Каспаров[1], С.А. Борисов[3], Е.Н. Анисимова[1], Д.В. Черданцев[2], Д.Э. Здзитовецкий[2], Р.Н. Борисов[2], Д.А. Коченов[1], Е.В. Савченко[1], А.Г. Борисов[1,2]

[1] Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Красноярск, Россия;
[2] Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия;
[3] Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона, Красноярск, Россия

АННОТАЦИЯ

Сепсис является глобальной медико-социальной проблемой и одной из ведущих причин летальности. В основе сепсиса лежит жизнеугрожающая дисфункция органов, вызванная дисрегулируемым иммунным ответом организма на инфекцию. Современное понимание патофизиологии сепсиса сместилось от изучения патогена к анализу нарушений иммунного ответа пациента, отличающихся значительной гетерогенностью и индивидуальностью. В целом для сепсиса характерно одновременное или последовательное развитие гипервоспаления и иммуносупрессии, что в конечном итоге определяет клинический исход.

В данной статье подчёркивается необходимость персонифицированного подхода к терапии сепсиса, основанного на диагностике нарушений иммунного статуса пациента. В качестве доступного, воспроизводимого и патогенетически обоснованного инструмента предлагается оценка показателей общего анализа крови с использованием расчётных лейкоцитарных матриц, позволяющих количественно оценить тип и характер иммунного ответа, даже в условиях обычных стационаров. Приведена методика интерпретации лейкоцитарных матриц с использованием «Технологии иммунотипирования сепсиса», которая позволяет определить активацию врождённого или адаптивного иммунитета, а также состояние ареактивности или иммуносупрессии. Сделан вывод о клинической значимости предлагаемого подхода для прогнозирования течения заболевания, своевременной коррекции лечения и выбора рациональной, иммуноориентированной терапии. Таким образом, интеграция данного подхода в клиническую практику способствует переходу от эмпирической к патогенетически обоснованной терапии.

Ключевые слова: сепсис; иммунный ответ; биомаркёры; общий анализ крови; персонифицированная медицина.

Как цитировать:
Савченко А.А., Каспаров Э.В., Борисов С.А., Анисимова Е.Н., Черданцев Д.В., Здзитовецкий Д.Э., Борисов Р.Н., Коченов Д.А., Савченко Е.В., Борисов А.Г. Лейкоцитарные матрицы в технологии персонифицированной оценки иммунного статуса при сепсисе // Цитокины и воспаление. 2025. Т. 22, № 3. С. 96–103. DOI: 10.17816/CI694031 EDN: QZIXVS

Рукопись получена: 24.10.2025 **Рукопись одобрена:** 24.11.2025 **Опубликована online:** 10.12.2025

DOI: https://doi.org/10.17816/CI694031 EDN: QZIXVS

Leukocyte Matrices in Personalized Immune Status Assessment of Patients With Sepsis

Andrei A. Savchenko[1,2], Edward V. Kasparov[1], Sergey A. Borisov[3], Elena N. Anisimova[1], Dmitriy V. Cherdantsev[2], Dmitriy E. Zdzitovetskiy[2], Roman N. Borisov[2], Dmitriy A. Kochenov[1], Ekaterina V. Savchenko[1], Alexandr G. Borisov[1,2]

[1] Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Krasnoyarsk, Russia;
[2] Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;
[3] Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 20 named after I.S. Berzon, Krasnoyarsk, Russia

ABSTRACT

Being one of the leading causes of mortality, sepsis is a global healthcare and social issue. Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by dysregulated immune response to infection. The current understanding of its pathophysiology has shifted from studying the pathogen to analyzing the patient's immune response, which is very different and unique. In general, sepsis is the simultaneous or sequential development of hyperinflammation and immunosuppression, which ultimately determines the clinical outcome.

This paper emphasizes the need for a personalized approach to sepsis treatment based on the diagnosis of impaired immune status in the patient. We propose the complete blood count assessment using leukocyte analysis matrices allowing to determine the type and nature of immune response as an accessible, reproducible, and pathogenetically substantiated tool, even in a regular hospital setting. The paper presents a method for interpreting leukocyte matrices using the sepsis immunotyping technology allowing to identify the activation of innate or adaptive immunity and the nonimmunity or immunosuppression state. A conclusion is made on the clinical importance of the proposed approach for predicting the course of the disease, timely therapy correction, and the selection of a balanced, immune-oriented therapy. Thus, clinical integration of this approach contributes to the transition from empirical to pathogenetically sunstantiated therapy.

Keywords: sepsis; immune response; biomarkers; complete blood count; personalized medicine.

To cite this article:
Savchenko AA, Kasparov EV, Borisov SA, Anisimova EN, Cherdantsev DV, Zdzitovetskiy DE, Borisov RN, Kochenov DA, Savchenko EV, Borisov AG. Leukocyte Matrices in Personalized Immune Status Assessment of Patients With Sepsis. *Cytokines and Inflammation.* 2025;22(3):96–103. DOI: 10.17816/CI694031 EDN: QZIXVS

Submitted: 24.10.2025 **Accepted:** 24.11.2025 **Published online:** 10.12.2025

ВВЕДЕНИЕ

Сепсис — угрожающее для жизни состояние, характеризующееся нарушением нормального функционирования органов вследствие неконтролируемой реакции иммунной системы на инфекцию. Несмотря на прогресс медицинской помощи, сепсис продолжает оставаться причиной примерно 20% всех смертей в мире. Выжившие после сепсиса пациенты сталкиваются с высоким долгосрочным риском повторной госпитализации и смерти. Многочисленные исследования показали, что один из шести пациентов, оставшийся в живых после сепсиса, не доживает до конца 1-го года [1–2]. За последнее 10-летие достигнут значительный прогресс в понимании патофизиологии сепсиса. Акцент сместился с патогена — инициирующего фактора — на комплексные и дисрегулируемые реакции макроорганизма. Установлено, что активация или подавление множественных биоэнергетических, гормональных, эндотелиальных и иммунных реакций, а также микробиома, приводит к циркуляторным и метаболическим нарушениям и в конечном итоге к полиорганной недостаточности [3–4].

ИММУННЫЙ ГОМЕОСТАЗ И ЕГО НАРУШЕНИЯ ПРИ СЕПСИСЕ

Ключевым звеном патогенеза сепсиса является дисрегуляция иммунной системы, характер которой глубоко индивидуален и зависит от исходного состояния иммунитета пациента на момент инфицирования [5–6]. На это состояние влияют различные факторы, включая возраст, сопутствующие заболевания, генетические и эпигенетические факторы, а также особенности микробиома. В результате у каждого пациента наблюдается очень сложная комбинация факторов, что делает состояние его иммунной системы практически уникальной [7].

Ключевым сдвигом последних лет является отход от упрощённой модели последовательной смены фаз SIRS (системный воспалительный ответ) и CARS (компенсаторный противовоспалительный ответ) в пользу концепции гетерогенности и одновременного сосуществования признаков гипервоспаления и иммуносупрессии у одного пациента [8–9].

Гипервоспалительный ответ

Чрезмерное воспаление инициируется высвобождением провоспалительных медиаторов различными типами клеток при обнаружении патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP) [10].

Гипервоспалительный ответ представляет собой каскадную реакцию, характеризующуюся неконтролируемой активацией эффекторных механизмов врождённого иммунитета. Ключевым звеном данного процесса является феномен «цитокинового шторма» — массивная гиперпродукция широкого спектра провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли-α (TNF-α), интерлейкины (IL-1β, IL-6, IL-8) и интерферон-γ (IFN-γ), клетками миелоидного ряда (макрофагами, нейтрофилами, дендритными клетками) [11–12]. Патологический процесс усугубляется параллельной активацией системы комплемента, развитием коагулопатии и прямым повреждением эндотелия. Это повреждение, в свою очередь, приводит к высвобождению молекулярных структур (DAMP), которые дополнительно усиливают и без того гиперактивированный иммунный ответ по принципу положительной обратной связи [13]. Значительный вклад в усиление тканевой деструкции и органной дисфункции вносят такие процессы, как образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETosis) и воспалительная гибель клеток (пироптоз) [14–16].

Иммуносупрессия

Иммуносупрессия может развиваться в различные моменты времени. Глубокая иммуносупрессия и «иммунный паралич» рассматриваются как основное звено летальности при сепсисе. Массовая гибель $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитов, В-клеток и дендритных клеток посредством апоптоза приводит к лимфопении — одному из ключевых прогностических признаков неблагоприятного исхода сепсиса [17]. Продолжают накапливаться данные о критической роли феномена истощения Т-клеток. Считается, что экспрессия ингибиторных рецепторов (PD-1/PD-L1) на Т-лимфоцитах коррелирует с тяжестью сепсиса и неблагоприятным прогнозом [18, 19].

Иммуносупрессия также тесно связана с метаболическим репрограммированием клеток [20–24]. Дефицит кислорода (гипоксия) и питательных веществ в тканях приводит к нарушению митохондриальной функции лимфоцитов и их неспособности к эффективному ответу [25]. Происходит активация регуляторных Т-лимфоцитов (Tregs) и миелоидных супрессорных клеток (MDSCs), которые не только подавляют функцию Т-лимфоцитов, но и непосредственно способствуют повреждению тканей через усиление образования нейтрофильных внеклеточных ловушек, что связывает иммуносупрессию с органной дисфункцией [26]. Увеличивается количество альтернативно активированных (M2) макрофагов, продуцирующих противовоспалительные цитокины (IL-10, TGF-β) и обладающих слабой бактерицидной активностью [27]. В настоящее время выявлены дополнительные субпопуляции макрофагов и моноцитов при сепсисе, которые сосуществуют у одного пациента, что указывает на необходимость более тонкой диагностики [28].

В кровотоке образуются агрегаты из активированных тромбоцитов и нейтрофилов, которые способствуют микрососудистому тромбозу и усиливают повреждение эндотелия, напрямую связывая тромбофилию с иммунной дисфункцией [29].

Именно этот каскад взаимосвязанных событий и дисбаланс между процессами гипервоспаления и иммуносупрессии определяют исход заболевания.

DOI: https://doi.org/10.17816/CI694031

Возможны три сценария: выздоровление (возврат к норме), преобладание гипервоспаления с полиорганной недостаточностью или доминирование иммуносупрессии, приводящее к неспособности элиминации возбудителя и вторичным инфекциям.

Концепция «тренированного иммунитета» (trained immunity) — способности клеток врождённого иммунитета (моноциты, макрофаги) формировать неспецифическую «иммунную память» — стала ключевой для понимания отдалённых последствий сепсиса [30–32]. Перенесённый сепсис вызывает долгосрочные эпигенетические изменения в клетках-предшественниках костного мозга [33], что приводит к устойчивым изменениям в функции миелоидных клеток. Это может объяснить как повышенную восприимчивость к инфекциям, так и возросший риск развития хронических заболеваний у выживших после сепсиса (постсептический синдром) [34]. Современные исследования подтверждают, что именно длительная фаза иммуносупрессии является основной причиной смерти в поздние сроки сепсиса [2, 7, 35–37].

Необходимость персонифицированного подхода и поиск биомаркёров

Неудачи многих клинических испытаний, направленных на единый медиатор воспаления, подтвердили необходимость персонифицированных подходов к терапии сепсиса. Основой такой терапии должна стать «топическая диагностика» — оценка иммунного статуса пациента в реальном времени [1, 19, 21].

Количественное измерение компонентов и уровней взаимодействия в иммунологической системе (биомаркёров) для построения вычислительной сети и прогнозирования реакции компонентов иммунной системы на воздействие патогенов является одним из основных инструментов оценки баланса между эффекторными и регуляторными факторами иммунного ответа. Идеальный биомаркёр должен обладать высокой специфичностью, чувствительностью, воспроизводимостью, прогностической ценностью, быть патогенетически обоснованным и доступным для рутинного использования. Известно огромное количество таких маркёров локального, врождённого и адаптивного иммунитета [38, 39]. Интерпретируемая модель на основе искусственного интеллекта для диагностики сепсиса и идентификации биомаркёров показала, что важными переменными являются возраст, показатели гемодинамики (артериальное давление, пульс), дыхания (частота дыхания, сатурация), температура и ряд лабораторных тестов (гемоглобин, лейкоциты, соотношение количества нейтрофилов и лимфоцитов, С-реактивный белок, прокальцитонин, лактат) [40]. Однако наиболее распространённым и доступным для любого лечебного учреждения является общий клинический анализ крови (ОАК) с подсчётом лейкоцитарной формулы, который предоставляет возможность расчёта специфических индексов, имеющих высокую значимость для выявления иммунных нарушений при сепсисе.

ЛЕЙКОЦИТАРНЫЕ МАТРИЦЫ В ОЦЕНКЕ ИММУННОГО СТАТУСА

Общее количество различных популяций лейкоцитов даёт только общую картину реакции иммунной системы на период исследования. Для более точной оценки реакций иммунитета и углублённой интерпретации данных ОАК разработаны многочисленные расчётные индексы, интегрирующие информацию о различных популяциях клеток и получившие своё применение в клинической практике, особенно в интенсивной терапии и хирургии. Например, лейкоцитарный индекс интоксикации Островского (ЛИИ) показывает степень эндогенной интоксикации и тяжесть воспалительного (чаще гнойно-некротического) процесса. Индекс ядерного сдвига (NSI) указывает на активный костномозговой ответ и тяжёлую бактериальную инфекцию. Индекс сдвига лейкоцитов (LSI) отражает интенсивность гранулоцитопоэза и, так же как и NSI, позволяет оценить тяжесть воспаления и адекватность костномозгового ответа. Индекс иммунореактивности может свидетельствовать об истощении иммунной системы, иммунодефиците, неблагоприятном течении гнойно-септических заболеваний или об активном иммунном ответе.

С помощью количественных данных лейкоцитарной формулы (лейкоцитарных матриц) дополнительно определяют тип и характер иммунного ответа [41, 42]. Анализируя соотношения абсолютного количества гранулоцитов и лимфоцитов, можно дать оценку состояния врождённого и адаптивного иммунитета, выделяя следующие типы реагирования иммунной системы: активация врождённого и адаптивного иммунитета, состояние ареактивности и иммуносупрессии (рис. 1).

Анализ количественных изменений в популяции лимфоцитов позволяет определить характер реакции иммунной системы. Соотношение относительного и абсолютного количества лимфоцитов в крови пациента позволяет идентифицировать: нормореакцию, асимметричную стимуляцию лейкопоэза, недостаточную активацию лейкопоэза, активацию лимфопоэза, его недостаточность или декомпенсированный лимфопоэз (рис. 2).

Для автоматизации расчётов в ФИЦ КНЦ СО РАН разработана «Технология иммунотипирования сепсиса» [43], реализованная в виде специализированного программного обеспечения «ПРОТИСТ» (программа оценки типа реакции иммунной системы, свидетельство о государственной регистрации № 2017619658 от 03.06.2017).

Методика предусматривает внесение показателей ОАК в специальную таблицу с последующим автоматическим получением развёрнутого заключения, которое содержит определение типа иммунного ответа и характеристики реакции костного мозга. При необходимости можно дополнить комментарии и/или вывести данные на печать. Использование данной технологии делает метод удобным для применения в клинической практике при самых различных иммунопатологических состояниях [7, 19, 25, 27, 34]

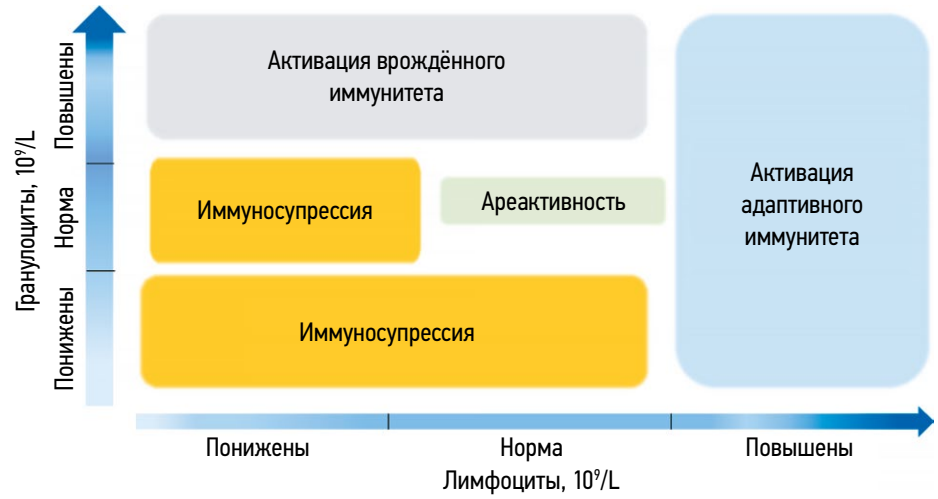

Рис. 1. Типы реагирования иммунной системы.
Fig. 1. Types of immune system response.

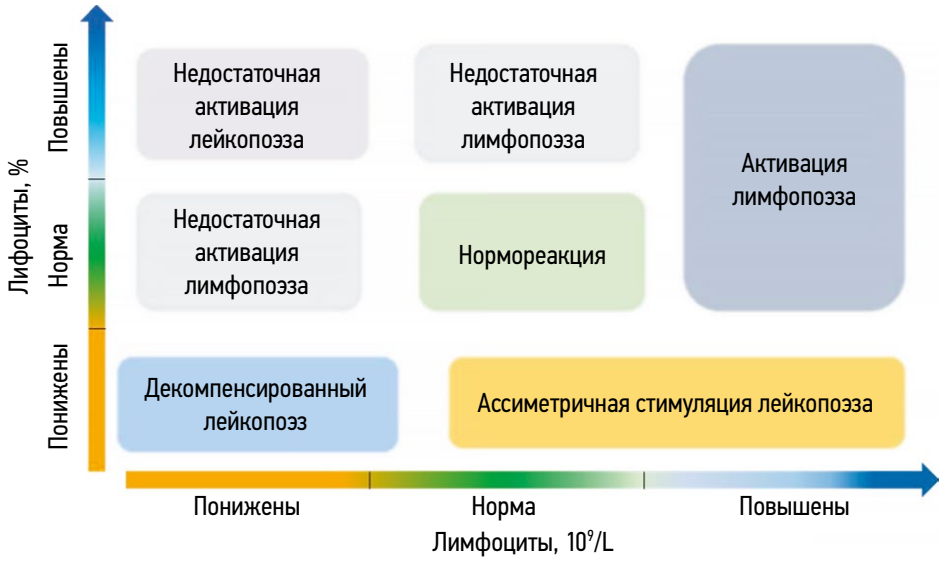

Рис. 2. Характер типа реакции иммунной системы.
Fig. 2. Nature of immune system response types.

и позволяет выявить иммунную дисфункцию даже при нормальном общем количестве лейкоцитов.

Мы использовали технологию иммунотипирования для ретроспективного анализа 169 историй болезней пациентов с сепсисом. Распределение типов иммунного ответа оказалось следующим:

- активация врождённого иммунитета — в 39,0% случаев;
- активация адаптивного иммунитета — в 2,4%;
- иммуносупрессия — в 47,9%;
- ареактивность иммунной системы в 10,7% случаев.

Распределение характеристик реакций костного мозга составило:

- нормореакция — 8,3%;
- активация лимфопоэза — 1,2%;
- асимметричная стимуляция лейкопоэза — 11,8%;
- недостаточная активация лейкопоэза — 4,1%;
- недостаточность лимфопоэза — 15,4%;
- декомпенсированный лейкопоэз — 59,2% случаев.

Полученные данные демонстрируют, что у подавляющего большинства пациентов с сепсисом наблюдается угнетение иммунного ответа (иммуносупрессия и ареактивность в сумме 58,6%), что согласуется с современными представлениями об «иммунном параличе» как ключевом элементе патогенеза сепсиса. Крайне низкая частота активации адаптивного иммунитета (2,4%) подчёркивает нарушение функций лимфоцитарного звена.

Характер реакций иммунной системы свидетельствует о значительном напряжении и недостаточности лимфопоэза (недостаточность лимфопоэза и декомпенсированный лейкопоэз в 74,5% случаев), что отражает неспособность костного мозга адекватно компенсировать потери и адекватно отвечать на тяжёлый инфекционный процесс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сепсис представляет собой не просто системное воспаление, а глубокое и многоуровневое нарушение иммунного гомеостаза. Понимание динамического взаимодействия между про- и противовоспалительными процессами, апоптозом, дисфункцией иммунных клеток является ключом к разработке новых методов диагностики и эффективной персонализированной терапии этого жизнеугрожающего состояния.

Технология, основанная на расчёте лейкоцитарных матриц и автоматизированная в программном комплексе «ПРОТИСТ» позволяет количественно оценить дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными реакциями, определить преобладающий тип иммунного ответа и оценить компенсаторные возможности костномозгового кроветворения при сепсисе.

Использование лейкоцитарных матриц открывает возможности для выбора иммуноориентированной терапии (например, применения иммуностимуляторов при доказанной иммуносупрессии или, наоборот, целевой иммуносупрессии при гипервоспалении). Использование рутинного клинического анализа крови в таком ракурсе соответствует принципам современной персонифицированной медицины, позволяет учитывать уникальные биологические и клинические особенности каждого пациента, что способствует оптимизации терапевтических стратегий и повышению эффективности медицинских вмешательств.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.А. Савченко — валидация, пересмотр и редактирование рукописи; Э.В. Каспаров — пересмотр и редактирование рукописи; С.А. Борисов — проведение исследования, написание черновика рукописи; Е.Н. Анисимова — визуализация, написание черновика рукописи; Д.В. Черданцев — проведение исследования, написание черновика рукописи; Д.Э. Здзитовецкий — работа с данными, написание черновика рукописи; Р.Н. Борисов — работа с данными, написание черновика рукописи; Д.А. Коченов — проведение исследования, написание черновика рукописи; Е.В. Савченко — визуализация; А.Г. Борисов — определение концепции, написание черновика рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируют надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Заявление об оригинальности. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе неприменима, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей работы технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовал один внешний рецензент и член редакционной коллегии.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: A.A. Savchenko: validation, writing—review & editing; E.V. Kasparov: writing—review & editing; S.A. Borisov: investigation, writing—original draft; E.N. Anisimova: visualization, writing—original draft; D.V. Cherdantsev: investigation, writing—original draft; D.E. Zdzitovetskiy: data curation, writing—original draft; R.N. Borisov: data curation, writing—original draft; D.A. Kochenov: investigation, writing—original draft; E.V. Savchenko: visualization; A.G. Borisov: conceptualization, writing—original draft. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously obtained or published material (text, images, or data) was used in this study or article.

Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, and no new data was collected or created.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer-review: This article was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved an external reviewer and a member of the editorial board.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Giamarellos-Bourboulis EJ, Aschenbrenner AC, Bauer M, et al. The pathophysiology of sepsis and precision-medicine-based immunotherapy. *Nat Immunol*. 2024;25(1):19–28. doi: 10.1038/s41590-023-01660-5 EDN: VIKMET

2. La Via L, Sangiorgio G, Stefani S, et al. The global burden of sepsis and septic shock. *Epidemiologia*. 2024;5(3):456–478. doi: 10.3390/epidemiologia5030032

3. Lu J, Dong Z, Ye L, et al. Predictive value of SOFA, PCT, lactate, qSOFA and their combinations for mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2025;20(9):e0332525. doi: 10.1371/journal.pone.0332525

4. Yang Z, Gao Y, Zhao L, et al. Molecular mechanisms of sepsis attacking the immune system and solid organs. *Front Med*. 2024;11:1429370. doi: 10.3389/fmed.2024.1429370

5. Savchenko AA, Borisov AG, Zdzitovetsky DE, Gvozdev II. Cytokine regulation of respiratory burst in blood neutrophils for prediction of abdominal sepsis in patients with extended purulent peritonitis. *Medical immunology*. 2016;18(5):475–482. doi: 10.15789/1563-0625-2016-5-475-482 EDN: WLXDPP

6. Tosi M, Coloretti I, Meschiari M, et al. The interplay between antibiotics and the host immune response in sepsis: from basic mechanisms to clinical considerations: a comprehensive narrative review. *Antibiotics*. 2024;13(5):406. doi: 10.3390/antibiotics13050406 EDN: HCFPTX

7. Borisov AG, Savchenko AA, Cherdantsev DV, et al. Types of immune response in advanced suppurative peritonitis. *Pirogov Russian journal of surgery*. 2016;(9):28–34. doi: 10.17116/hirurgia2016928-34 EDN: WZSLYT

8. Wu D, Shi Y, Zhang H, Miao C. Epigenetic mechanisms of immune remodeling in sepsis: targeting histone modification. *Cell Death Dis*. 2023;14(2):112. doi: 10.1038/s41419-023-05656-9 EDN: VGDCXS

9. Yin J, Wan Y, Chen G, et al. Research trends and topics on sepsis immunosuppression: a bibliometric and visual analysis of global research from 2004 to 2024. *Front Med.* 2025;12:1615753. doi: 10.3389/fmed.2025.1615753
10. Li Y, Yu J, Zeng Z, Lin W. Regulation of ubiquitination in sepsis: from PAMP versus DAMP to peripheral inflammation and cell death. *Front Immunol*. 2024;15:1513206. doi: 10.3389/fimmu.2024.1513206 EDN: FJYWPV
11. Chong PF, Higashi K, Matsuoka W, et al. Persistent intracranial hyper-inflammation in ruptured cerebral aneurysm after COVID-19: case report and review of the literature. *BMC Neurol*. 2024;24(1):17. doi: 10.1186/s12883-023-03493-z EDN: HBADFO
12. Muzaffar U, Fakiruddin KS, Talebiashtiany Y, Abdullah S. Delving deeper in the eye of the hurricane: Immunopathogenesis & molecular characterization of cytokine storm in COVID-19, association with disease severity & the therapeutic regimens. *Cytokine*. 2025;195:157025. doi: 10.1016/j.cyto.2025.157025
13. Zhang M, Guo B, Zhang X, et al. IFP35, a novel DAMP, aggravates neuroinflammation following acute ischemic stroke via TLR4/NF-κB/NLRP3 signaling. *J Neuroinflammation*. 2025;22(1):164. doi: 10.1186/s12974-025-03492-6
14. Li X, Wang M, Li Y, et al. Crosstalk between cell death and the cGAS-STING pathway in sepsis-associated acute lung injury. *J Inflamm Res*. 2025;18:13291–13312. doi: 10.2147/JIR.S543273
15. Ma Y, Zhang J, Qi Y, et al. Neutrophil extracellular traps in cardiovascular diseases: pathological roles and therapeutic implications. *Biomolecules*. 2025;15(9):1263. doi: 10.3390/biom15091263
16. Savchenko AA, Borisov AG, Zdzitoveckij DE, Kudryavtsev IV. The cellular and humoral immunity state depending on the outcome of a widespread purulent peritonitis. *Russian journal of infection and immunity*. 2015;5(1):63–70. EDN: TVWXHH
17. Borisov AG, Savchenko AA, Sokolovskaya VK. The morbidity related to disorders of immune system function as exemplified by the Krasnoyarsk region. *Health care of the Russian Federation*. 2014:58(6):38–41. EDN: SZGHAD
18. Li X, Chen Z, Yao Y, et al. Single-cell multi-omics deciphers core gene networks and immune interaction collapse in sepsis-associated T cell dysfunction. *Infect Drug Resist.* 2025;18:4863–4885. doi: 10.2147/IDR.S538883
19. Borisov AG. Cluster analysis of types of immune disorders in infectious and inflammatory diseases. *Russian journal of immunology*. 2014;8(4(17)):1002–1011. EDN: TEYXJF
20. Tikhonova EP, Savchenko AA, Elistratova TA, et al. *Immunorehabilitation of patients who have had COVID-19: a tutorial.* Krasnoyarsk: AS-KIT; 2023. 112 p. (In Russ.) ISBN: 978-5-605-04780-3 EDN: GMEAQK
21. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(12):862–874. doi: 10.1038/nri3552
22. Prescott HC, Angus DC. Enhancing recovery from sepsis: a review. *JAMA*. 2018;319(1):62–75. doi: 10.1001/jama.2017.17687
23. Prescott HC, Langa KM, Iwashyna TJ. Readmission diagnoses after hospitalization for severe sepsis and other acute medical conditions. *JAMA*. 2015;313(10):1055–1057. doi: 10.1001/jama.2015.1410
24. Slim MA, van Mourik N, Bakkerus L, et al. Towards personalized medicine: a scoping review of immunotherapy in sepsis. *Crit Care*. 2024;28(1):183. doi: 10.1186/s13054-024-04964-6 EDN: KWTGOW
25. Borisov AG. Clinical characterization of functional disorders affecting immune system. *Medical immunology*. 2013;15(1):45–50. EDN: PUUERN
26. Borisov SA, Savchenko AA, Kasparov EV, Borisov AG. Peculiarities of the T-lymphocyte phenotype in patients with pressure injuries. *Polytrauma*. 2021;(2):67–74. EDN: GKMMPA
27. Borisov RN, Zdzitovetskii DE, Kasparov EV, et al. Ypes of immune system reactions and their characteristic in patients with generalized purulent peritonitis. *Siberian medical review*. 2019;(5(119)):80–87. doi: 10.20333/2500136-2019-5-80-87 EDN: VJLZSX
28. Borisov AG, Savchenko AA, Kudryavtsev IV, et al. Alterations in the phenotype of cells of innate immunity in patients with polytrauma in the dynamics of the use of vaccine to prevent pseudomonas aeruginosa. *Epidemiology and infectious diseases*. 2016;21(3):124–129. doi: 10.18821/1560-9529-2016-21-3-124-129 EDN: WBGJGZ
29. Borisov AG, Savchenko AA, Smirnova SV. On classification of immune systemfunctional status injuries. *The Siberian medical journal*. 2008;23(3-1):13–18. EDN: KZLEDV
30. Garduno A, Martín-Loeches I. Targeting sepsis: disease tolerance, immune resilience, and compartmentalized immunity. *Biomedicines*. 2024;12(11):2420. doi: 10.3390/biomedicines12112420 EDN: XYBYRX
31. Lahariya R, Anand G, Kumari B. Trained immunity in sepsis: exploring the molecular link to long-term cardiometabolic disorders. *Immunol Res*. 2025;73(1):139. doi: 10.1007/s12026-025-09698-3
32. Wang W, Ma L, Liu B, Ouyang L. The role of trained immunity in sepsis. *Front Immunol*. 2024;15:1449986. doi: 10.3389/fimmu.2024.1449986 EDN: RCDCSM
33. Kasparov EV, Savchenko AA, Kudlai DA, et al. *Clinical immunology. Immune system rehabilitation*. Krasnoyarsk: Versona; 2022. 196 p. (In Russ.) ISBN: 978-5-906477-40-8 EDN: XMNDAQ
34. Borisov AG, Savchenko AA, Kudryavtsev IV. Features of the immune response during viral infection. *Russian journal of infection and immunity*. 2015;5(2):148–156. EDN: UUWFMZ
35. Kempker JA, Martin GS. A global accounting of sepsis. *Lancet*. 2020;395(10219):168–170. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33065-X EDN: YYOGNZ
36. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the global burden of disease study. *Lancet*. 2020;395(10219):200–211. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7 EDN: JGNMNL
37. Baillie JK, Angus D, Burnham K, et al. Causal inference can lead us to modifiable mechanisms and informative archetypes in sepsis. *Intensive Care Med*. 2024;50(12):2031–2042. doi: 10.1007/s00134-024-07665-4 EDN: NZKIRM
38. Starshinova AA, Kudryavtsev IV, Borisov AG, et al. *Principles of diagnostics of immunological disorders*. Krasnoyarsk: AS-KIT; 2025. 153 p. ISBN: 978-5-605-23592-7 EDN: PANVEZ
39. Arora J, Mendelson AA, Fox-Robichaud A. Sepsis: network pathophysiology and implications for early diagnosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2023;324(5):R613–R624. doi: 10.1152/ajpregu.00003.2023 EDN: ILNVNE
40. Aygun U, Yagin FH, Yagin B, et al. Assessment of sepsis risk at admission to the emergency department: clinical interpretable prediction model. *Diagnostics*. 2024;14(5):457. doi: 10.3390/diagnostics14050457 EDN: RLCZBJ
41. Savchenko AA, Kasparov EV, Borisov SA, et al. *Assessing the immune system using a complete blood count (medical technology).* Krasnoyarsk: OOO "Versona"; 2018. 12 p. (In Russ.) EDN: WRBDHY
42. Kozlov VA, Tikhonova EP, Savchenko AA, et al. *Clinical Immunology. A practical handbook for infection specialist*s. Krasnoyarsk: Polikor; 2021. 550 p. (In Russ.) doi: 10.17513/np.518 ISBN: 97859428523551
43. Savchenko AA, Kasparov EV, Borisov SA, et al. *Sepsis immunotyping technology (medical technology).* Krasnoyarsk: Krasnoyarskii nauchnyi tsentr; 2024. 16 p. (In Russ.) EDN: RDRDKF

ОБ АВТОРАХ

*** Анисимова Елена Николаевна,** канд. мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г;
ORCID: 0000-0002-6120-159X;
eLibrary SPIN: 4610-7610;
e-mail: foi-543@mail.ru

AUTHORS' INFO

*** Elena N. Anisimova,** MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
address: 3G Partizana Zheleznjaka st, Krasnoyarsk, Russia, 660022;
ORCID: 0000-0002-6120-159X;
eLibrary SPIN: 4610-7610;
e-mail: foi-543@mail.ru

Савченко Андрей Анатольевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-5829-672X;
eLibrary SPIN: 3132-8260;
e-mail: aasavchenko@yandex.ru

Каспаров Эдуард Вильямович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-5988-1688;
eLibrary SPIN: 8848-3659;
e-mail: rsimpn@scn.ru

Борисов Сергей Александрович;
ORCID: 0000-0002-0449-5333;
e-mail: borisov1207@mail.ru

Черданцев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-4743-4565;
eLibrary SPIN: 6760-3354;
e-mail: gs7@mail.ru

Здзитовецкий Дмитрий Эдуардович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-2498-3844;
eLibrary SPIN: 2706-0079;
e-mail: zdz64@mail.ru

Борисов Роман Николаевич, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-9670-9476;
eLibrary SPIN: 4606-7206;
e-mail: boron-5@yandex.ru

Коченов Дмитрий Александрович, канд. физ.-мат. наук;
ORCID: 0000-0001-8698-6621;
e-mail: dilail@yandex.ru

Савченко Екатерина Вячеславовна;
ORCID: 0009-0005-2114-581X;
eLibrary SPIN: 7235-5987;
e-mail: sav-ka-00@mail.ru

Борисов Александр Геннадьевич, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-9026-2615;
eLibrary SPIN: 9570-2254;
e-mail: 2410454@mail.ru

Andrei A. Savchenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0001-5829-672X;
eLibrary SPIN: 3132-8260;
e-mail: aasavchenko@yandex.ru

Edward V. Kasparov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-5988-1688;
eLibrary SPIN: 8848-3659;
e-mail: rsimpn@scn.ru

Sergey A. Borisov;
ORCID: 0000-0002-0449-5333;
e-mail: borisov1207@mail.ru

Dmitriy V. Cherdantsev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-4743-4565;
eLibrary SPIN: 6760-3354;
e-mail: gs7@mail.ru

Dmitriy E. Zdzitovetskiy, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-2498-3844;
eLibrary SPIN: 2706-0079;
e-mail: zdz64@mail.ru

Roman N. Borisov, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0001-9670-9476;
eLibrary SPIN: 4606-7206;
e-mail: boron-5@yandex.ru

Dmitriy A. Kochenov, MD, Cand. Sci. (Physical and Mathematical);
ORCID: 0000-0001-8698-6621;
e-mail: dilail@yandex.ru

Ekaterina V. Savchenko;
ORCID: 0009-0005-2114-581X;
eLibrary SPIN: 7235-5987;
e-mail: sav-ka-00@mail.ru

Alexandr G. Borisov, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-9026-2615;
eLibrary SPIN: 9570-2254;
e-mail: 2410454@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author