



[Mol Med Rep.](#) 2023 Dec; 28(6): 227.

Published online 2023 Oct 17. doi: [10.3892/mmr.2023.13114](https://doi.org/10.3892/mmr.2023.13114)

PMCID: PMC10619129

PMID: [37859613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37859613/)

Sepsis-induced cardiac dysfunction and pathogenetic mechanisms (Review)

[Jiayu Song](#), [Xiaolei Fang](#), [Kaixuan Zhou](#), [Huiwei Bao](#), and [Lijing Li](#)

Сепсис-индуцированная сердечная дисфункция и патогенетические механизмы (обзор)
Перевод А.В. Ветровой



Сепсис-индуцированная сердечная дисфункция и патогенетические механизмы (обзор)

LIAYU SONG, XIAOLEI FANG, KAIXUAN ZHOU, HUIWEI BAO, LIJING LI
Фармацевтический факультет, Чанчуньский университет китайской
медицины, Чанчунь, Цзилинь 130117, КНР

Получено 29 июня 2023 г.; Принято 12 сентября 2023 г.

DOI: 10.3892/mmr.2023.13114

Обзор. Сепсис является проявлением иммунной и воспалительной реакции на инфекцию, которая может привести к полиорганной недостаточности. Достижения в области здравоохранения улучшили исходы при критических состояниях, но он по-прежнему остается основной причиной смерти. Септическая кардиомиопатия - это дисфункция сердца, вызванная сепсисом. Септическая кардиомиопатия является распространенным последствием сепсиса и имеет уровень смертности до 70%. Существует недостаточное понимание патогенеза септической кардиомиопатии; знание его патогенеза и идентификация потенциальных терапевтических мишеней могут снизить уровень смертности пациентов с сепсисом и привести к клиническим улучшениям. Целью настоящего обзора было обобщить достижения в области патогенеза сердечной дисфункции при сепсисе с акцентом на митохондриальную дисфункцию, метаболические изменения, механизмы и пути гибели клеток. В настоящем обзоре обобщены диагностические критерии и перспективы лечения сепсиса с целью определения подходящих методов лечения этого заболевания.

Содержание

1. Введение
2. Патологические находки и клинические симптомы
3. Митохондриальная дисфункция
4. Масштаб метаболических изменений
5. Сигнальный путь ск
6. Связь между гибелью клеток и ск
7. Заключение и перспективы будущих исследований



1. Введение

Сепсис - это синдром, возникающий при проникновении микроорганизмов и вызывающий системное заболевание, которое может быть опасным для жизни (1,2). Третье международное консенсусное определение септического шока и сепсиса было опубликовано в 2016 году и определяет септический шок как дисфункцию органов, вызванную системной инфекцией (3). Во время сепсиса подавляется иммунная система, что приводит к усилению воспалительной реакции (4,5). Иммунные клетки запускаются бактериями, токсинами и другими факторами, которые приводят к инфекции, высвобождая большое количество медиаторов воспаления (6,7). Высвобождение медиаторов воспаления без соответствующей противовоспалительной реакции разрушает иммунную систему, что приводит к безудержному воспалительному состоянию и снижению способности нейтрализовать патогенные микроорганизмы (8-10).

Септическая кардиомиопатия (СК), или септический шок, - это состояние, определяемое сердечной дисфункцией, вызванной сепсисом. СК клинически характеризуется нарушением систолической функции левого желудочка и гипертрофией желудочков. Согласно статистическим данным на начало 2018 года, до двух третей пациентов с септическим шоком страдают СК, которая стала одной из наиболее распространенных заболеваний со смертельным исходом (11). Следовательно, необходимо исследовать новые патогенетические механизмы СК. Целью настоящего обзора было обобщить патофизиологию СК, уделив особое внимание митохондриальной дисфункции, метаболическим изменениям, сигнальным путям и другим механизмам. Эти механизмы патогенеза могут быть использованы для подтверждения открытия новых способов лечения сепсиса, способствующих снижению смертности у пациентов с СК.

2. Патологические находки и клинические симптомы

Перед началом СК патогенные бактерии, которые инфицируют организм, и их эндотоксины попадают в кровоток, стимулируя иммунную систему и продуцируя большое количество воспалительных факторов, что приводит к цитокиновому шторму (12). Дисфункция миокарда может быть



вызвана хроническим воспалением с длительными последствиями. Во время сепсиса воспалительная реакция способствует перепроизводству катехоламинов, что ухудшает функцию миокарда и сократительную способность миокарда. Сердечный выброс нарушается, когда тахикардия приводит к снижению коронарной перфузии и сердечного выброса (13). Кроме того, митохондрии в септических кардиомиоцитах подвергаются структурным изменениям, повреждению ДНК, повышенной проницаемости и активации путей апоптоза, которые снижают метаболизм, чтобы приспособиться к неадекватной выработке АТФ, вызванной митохондриальной дисфункцией (14). СК может характеризоваться повышенным уровнем сердечных ферментов, характерными изменениями на электрокардиограмме, гемодинамическими изменениями, снижением фракции выброса левого желудочка и систолической дисфункцией (15). Клиническое лечение в основном делится на два аспекта: лечение симптомов сепсиса с использованием антибиотиков, вазоактивных препаратов, дофамина, глюкокортикоидов и антибактериальных пептидов; и традиционная китайская медицина (ТКМ), которая лечит септическую кардиомиопатию с помощью противовоспалительных и противовирусных эффектов и ингибирования апоптоза. В настоящее время инъекции ТКМ, используемые в клинике, включают инъекции Хуебijing и Shenfu.

3. Митохондриальная дисфункция

АТФ - это соединение, синтезируемое в митохондриях и цитозоле во время гликолиза. Митохондрии в изобилии содержатся в сердце и отвечают за выработку значительного количества АТФ (16). Первичные продукты окисления субстрата, никотиनाмидадениндинуклеотид и флавинадениндинуклеотид, обеспечивают электронами комплексы I и II. В физиологических условиях электроны перемещаются из комплекса I в комплекс II, затем из комплекса III в комплекс IV путем окислительного фосфорилирования (ОФ) (17). Комплексы I-IV участвуют в переносе электронов из цикла трикарбоновых кислот в митохондрии (18). Во время этого процесса протон может быть перенесен из митохондриального матрикса во внутреннюю митохондриальную мембрану (ВММ), и O_2



восстанавливается до H_2O в митохондриях (19). Между пространством ВММ и матриксом митохондрий накапливаются протоны, вызывая протонную движущую силу ($\Delta\Psi$). Регенерация АТФ с помощью F_0F_1 -АТФазы (АТФ-синтазы) активируется $\Delta\Psi$, которая переносит протон из митохондриального матрикса в ВММ (20-22). Следовательно, активность F_0F_1 -АТФазы связана с активностью дыхательной цепи и образованием АТФ.

Кроме того, повышенная выработка супероксида (O_2^-) и оксида азота (NO) может вызывать прямое окислительное или нитрозативное повреждение и ингибирование комплексов ОФ, что приводит к снижению потребления O_2 и мембранного потенциала митохондрий. Наконец, $\Delta\Psi$ уменьшается из-за увеличения опосредованной белком разобщения утечки протонов и индуцированного Ca^{2+} открытия переходной поры митохондриальной проницаемости (mPTP) и прямого окислительного повреждения ВММ. Механизм митохондриальной дисфункции и адаптивный ответ на митохондриальную дисфункцию показан на рис. 1.

Митохондриальная дисфункция является ключевым компонентом сепсиса (23). Наиболее часто используемыми моделями сепсиса являются липополисахаридная (LPS) или перевязка и пункция слепой кишки (CLP) (прим. переводчика – метод моделирования сепсиса ин виво) (24). В модели крысы, индуцированной LPS, экспрессия гена γ -коактиватора 1α (PGC1 α), активируемого пролифератором пероксисом (PPAR), а также мембранный потенциал митохондрий значительно снижены (25). Комплексы I и II дыхательной цепи митохондрий функционируют менее эффективно в модели крыс, индуцированной CLP (26,27).

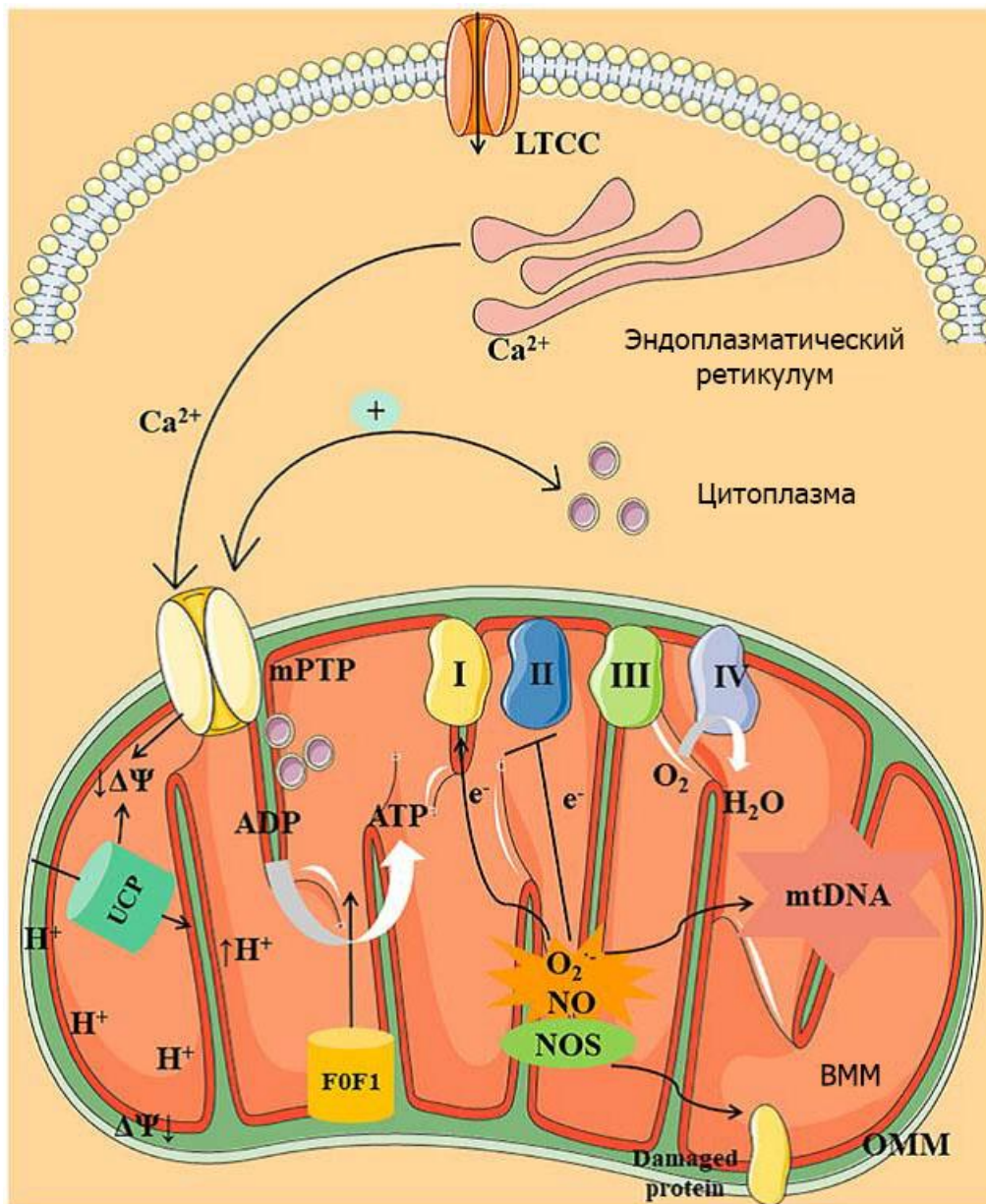


Рис. 1. Митохондриальные механизмы при септической кардиомиопатии. Повышенная выработка супероксида (O_2^-) и NO могут вызывать прямое окислительное или нитрозативное повреждение и ингибирование комплексов ОФ, приводить к снижению потребления O_2 и уменьшению $\Delta\psi$. Кроме того, $\Delta\psi$ может снижаться из-за повышенного разобцающего белка и опосредованной утечки протонов, повышенного Ca^{2+} -индуцированного открытия mPTP и прямого окислительного повреждения внутренней мембраны митохондрий. Кроме того, гомеостаз Ca^{2+} был изменен из-за стресса эндоплазматического ретикулаума и повреждения кальциевых каналов L-типа.



Обозначения на рисунке: NO - оксид азота; $\Delta\psi$ - движущая сила протона; UCP - разобщающий белок; mPTP - переходная пора проницаемости митохондрий; LTCC - кальциевые каналы L-типа; mtDNA - митохондриальная ДНК; F0F1 - АТФ-синтаза; ОММ – наружная митохондриальная мембрана; Damaged protein – белок повреждения.

Активные формы кислорода (АФК) и оксид азота (NO).

В физиологических условиях митохондрии восстанавливают одновалентный O₂ путем выработки O₂⁻. Во время окисления субстрата небольшое количество O₂ восстанавливается супероксиддисмутазой до H₂O₂. Однако установившаяся концентрация АФК вызывает обратимые или необратимые модификации биомолекул, такие как карбонилирование белков или перекисное окисление липидов (28,29). Кроме того, митохондриальные ферменты функционируют нормально, а митохондриальная ДНК особенно восприимчива к повреждениям, вызываемым АФК, что приводит к неполному восстановлению кислорода и образованию супероксида, что приводит к выработке АФК (30). Снижение выработки АФК предотвращает митохондриальную дисфункцию в моделях животных, индуцированных LPS (31,32). В моделях крыс, индуцированных LPS, повышенная выработка АФК вызывает митохондриальную дыхательную дисфункцию, которая приводит к септическим заболеваниям сердца и снижению работоспособности (33,34). Кроме того, выработка АФК снижается за счет повышения активности сложных ферментов в митохондриях на мышечных моделях, индуцированных CLP (35,36).

Митохондрии также продуцируют NO посредством активности митохондриальной NO-синтазы (mtNOS), которая физиологически регулирует митохондриальное дыхание путем ингибирования цитохром С-оксидазы (37,38). В физиологических условиях обильные O₂⁻ и NO вступают в реакцию с образованием пероксинитрита (ONOO⁻), который действует как сильный окислитель. Повышенная экспрессия mtNOS индуцируется в моделях мышей, подверженных CLP, что способствует повышению уровня ONOO⁻ в митохондриях (39,40). Критические причинные факторы, ответственные за митохондриальную дисфункцию, включают индуцируемую



NOS синтазу (iNOS) и mtNOS. Сообщалось, что митохондриальная дисфункция не наблюдается на мышинной модели с истощением iNOS (41). Фармакологическое ингибирование или генетическая делеция iNOS улучшает функцию сердца на мышинных моделях (41,42). Более того, исследования показали, что активность комплексов I и IV в ВММ снижается при значительном повышении уровня NO в течение длительного времени (43). Следовательно, митохондриальные нарушения, связанные с NO, могут быть в первую очередь вызваны аномальной экспрессией iNOS. В настоящее время большинство вышеупомянутых исследований были проведены по индуцированной iNOS продукции NO, которые могут иметь некоторые ограничения, такие как сосредоточение внимания только на индуцированной iNOS продукции NO, при отсутствии исследований mtNOS. Однако NO продуцируется множеством изоформ NOS (не только митохондриями) в различных внутриклеточных локализациях и типах клеток. Подводя итог, одной из основных причин митохондриальной дисфункции являются АФК и NO, которые могут быть ключевыми механизмами действия при сепсисе (таблица 1).

Таблица 1. Краткое описание митохондриальной дисфункции, вызванной АФК и NO.

Состояние	Модель	Индуктор	Эффект	Первый автор, год	Ссылка
АФК	Белая крыса-самец	LPS	Снижение экспрессии АФК и увеличение ММП	Hu et al, 2022	(31)
	C57BL/6J мышь	LPS	Снижение экспрессии АФК и улучшение дыхательной функции митохондрий	Ji et al, 2022	(33)



		CLP	Повышенная активность сложных ферментов в митохондриях	Liu et al, 2022	(35)
NO	Белая крыса-самец	LPS	Сниженная экспрессия mtNOS и повышенные уровни ONOO ⁻	Boveris et al, 2002	(39)
	iNOS мышь	CLP	Отсутствие индуцируемых NOS и mtNOS не вызывает митохондриальной дисфункции	Escames et al, 2007	(40)
	C57BL/6J мышь	CLP	Генетическая делеция iNOS улучшает сердечную дисфункцию, вызванную сепсисом	van de Sandt et al	(41)

АФК - активные формы кислорода; mtNOS митохондриальная синтаза оксида азота;

LPS - липополисахарид; MMP - мембранный потенциал митохондрий; i - индуцируемый

Транспорт кальция.

Проницаемость митохондриальной мембраны осуществляется внутри нее через Ca²⁺ транспортный канал mPTP (44), основными компонентами которого являются димеры АТФ-синтазы и транспортеры митохондриального фосфата (45). Три ключевых процесса, участвующих в транспорте кальция, следующие: во-первых, циклофилин D активирует поры в ответ на изменения уровня кальция в митохондриях (46). Во-вторых,



активация mPTP облегчает высвобождение кальция из митохондрий в цитозоль, где он активирует кальцийзависимые пути (47,48). Перегрузка Ca^{2+} запускает mPTP для открытия и высвобождения цитохрома C в цитоплазму, и цитоплазма высвобождается (45). Кроме того, на Ca^{2+} -зависимое состояние mPTP влияет концентрация кальция внутри клетки (49). Как правило, транспорт кальция вызывает набухание митохондрий и дисфункцию в результате транспорта кальция. Исследование показало вакуолизацию митохондрий и повреждение митохондриальных крист в кардиомиоцитах крыс с сепсисом с повышенным содержанием цитохрома C в цитоплазме (50). В то же время количество Ca^{2+} , способного проникать в цитоплазму, определяется количеством мембранных кальциевых каналов L-типа и количеством Ca^{2+} , хранящегося в саркоплазматическом ретикулуме (51). Кроме того, дантролен предотвращает перегрузку митохондрий Ca^{2+} , что улучшает митохондриальную дисфункцию, путем ингибирования утечки Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума (52). Взятые вместе, эти состояния могут привести к перегрузке цитоплазмы кальцием, что приводит к разрушению митохондрий и сократительной дисфункции из-за открытия mPTP.

Препараты для лечения митохондриальной дисфункции.

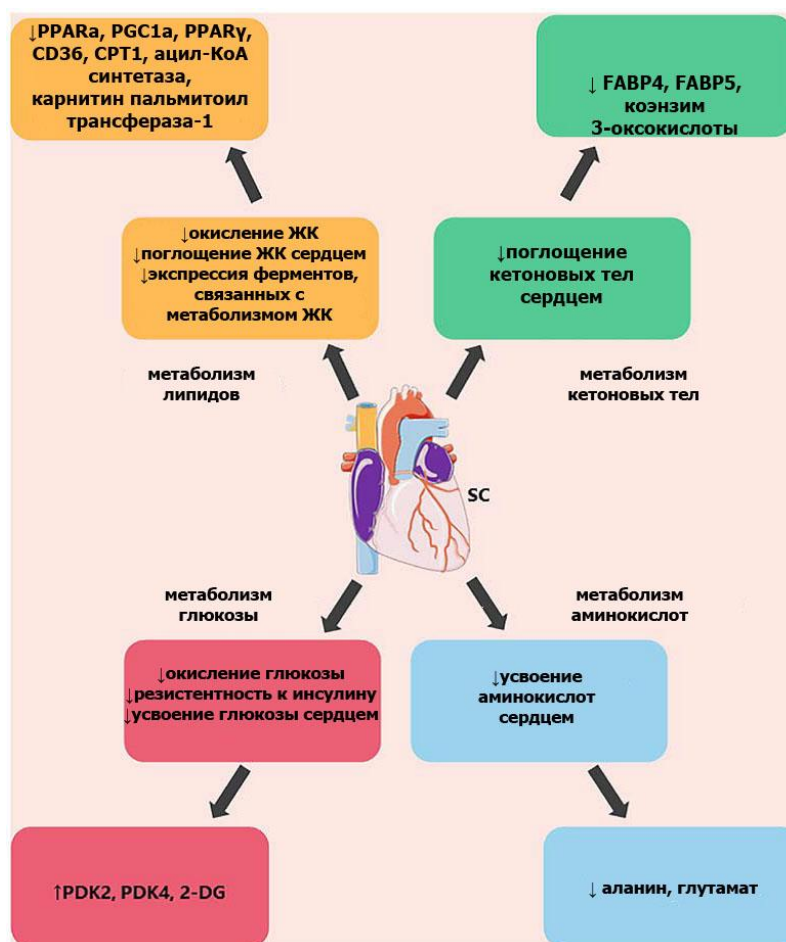
Трифенилфосфоний (TRP), ковалентный хинон (MitoQ) и витамин E были назначены в качестве лекарств для лечения СК. Мощный антиоксидант, нацеленный на митохондрии, MitoQ связывает кофермент Q10 с помощью трифенилфосфина, используемого для улучшения функции митохондрий при СК (53). На крысиной модели сепсиса лечение витамином E, конъюгированным с TRP, уменьшало повреждения, связанные с АФК (54). Кроме того, в качестве антиоксиданта липоевая кислота может улучшить работу митохондрий и облегчить септический шок (55). Чтобы определить, может ли метод лечения, используемый для лечения митохондриальной дисфункции, стать жизнеспособным терапевтическим вариантом в будущем, исследователям необходимо использовать лекарства для предотвращения или обращения вспять определенных функций митохондрий.



4. Метаболические изменения в СК

Имеются данные о нарушении метаболической регуляции при СК, что позволяет предположить, что нацеливание на метаболические пути может принести заметные преимущества при лечении СК (56). Во время сепсиса гиперметаболизм характеризуется катаболическим состоянием, при котором истощаются запасы углеводов, липидов и белков (57). Первичные метаболические процессы при сепсисе включают метаболизм липидов, кетонов, глюкозы и аминокислот (рис. 2). Физиологические показатели липидного обмена, такие как окисление жирных кислот, снижаются при сепсисе, а экспрессия как сердечных жирных кислот, так и ферментов, метаболизирующих липиды, снижается. Когда глюкоза метаболизируется, окисление глюкозы, резистентность к инсулину и усвоение глюкозы сердцем снижаются. Кроме того, наблюдается снижение всасывания кетоновых тел и аминокислот во время метаболизма кетонов и аминокислот (58).

Рис. 2.



Метаболические изменения при септической кардиомиопатии (SC)



Липидный обмен при СК.

Во время сепсиса возникает значительная потребность в энергии, которая удовлетворяется за счет мобилизации липидов (59). Чтобы восполнить потерю энергии, жировая ткань подвергается усиленному липолизу с выделением жирных кислот и глицерина в кровотоки (60). Сепсис характеризуется заметной дерегуляцией генов, обычно участвующих в метаболизме липидов, из-за воспалительной реакции, таких как PPAR α , PGC1 α и PPAR γ . В то же время метаболизм ЖК прекращается, когда нарушается экспрессия карнитинпальмитоилтрансферазы 1, ацилкоэнзим а-синтетазы и карнитинпальмитоилтрансферазы-1. Исследования показали, что LPS снижает экспрессию PPAR α и PGC1 α у крыс, индуцированных LPS, тем самым регулируя путь β -окисления (61,62). Ингибирование активации PPAR γ защищает мышечную ткань от сердечной дисфункции, связанной с сепсисом (63). Кроме того, исследования показали, что дефекты в ферментах карнитинпальмитоилтрансферазы 1 и CD36 вызывают неэффективный транспорт жирных кислот, что способствует окислению жирных кислот (64). Наконец, исследования показали, что ЛПС снижает активность ферментов, связанных с метаболизмом ЖК, таких как ацил-КоА-синтетаза и карнитинпальмитоилтрансфераза-1 (65,66). Дисбаланс спроса и предложения ЖК между цитоплазмой и митохондриями может привести к накоплению липидов в цитоплазме (67). Более того, у пациентов с сепсисом наблюдается накопление жира в сердечной мышце, почках и печени (68). Взятые вместе, липидный метаболизм и связанный с ним транспорт ферментов являются важными источниками энергии при сепсисе (таблица 2).

Метаболизм кетонов в СК.

Сепсис может привести к нарушению обмена веществ во всем организме, что увеличивает выработку кетоновых тел и расщепление липидов (69). Во время длительного голодания возникает гипогликемия, что приводит к ускорению кетогенеза в митохондриях гепатоцитов. Кетогенный эффект может сыграть важную роль в биологической защите, поскольку кетоновые тела придают устойчивость к АФК (70). Метаболизм кетоновых тел может увеличивать выработку АТФ или способствовать системному



гиперкатаболизму, связанному с ограничением калорий (71,72). Метаболизм кетонов - это метод поддержания энергетического гомеостаза сердца. Исследования показали, что инъекция LPS мышам, у которых отсутствуют белки, связывающие жирные кислоты 4 (FABP4) и FABP5, ингибирует печеночный и сердечный кетогенез, поскольку FABP4 играет активную роль в транспорте ЖК (73,74). В то же время экспрессия гена, связанного с коферментом 3-оксокислоты, была значительно снижена как у лабораторных мышей, так и у мышей дикого типа (73,74).

Вышеупомянутые исследования предполагают, что кетоновые тела могут представлять собой патогенетический механизм при сепсисе (таблица 2).

Метаболизм глюкозы в СК.

Во время СК окисление глюкозы не увеличивается, чтобы компенсировать снижение окисления ЖК, вызванное резистентностью к инсулину и ингибированием метаболизма глюкозы (75,76). На мышинных моделях эндотоксического шока наблюдается быстрое снижение уровня глюкозы в миокарде по сравнению с геморрагическим шоком (77,78). Повышенные уровни пируватдегидрогеназы киназы 2 (PDK2) и белка PDK4 ингибируют окисление глюкозы (79). Более того, 2-дезоксид-D-глюкоза (2-DG) также улучшает сердечную функцию и показатели выживаемости в мышинной модели сепсиса (80). Вышеупомянутые результаты указывают на то, что повышенный гликолитический метаболизм способствует сердечной дисфункции при сепсисе и что модуляция метаболизма после сепсиса была бы подходящей стратегией (таблица 2).

Метаболизм аминокислот в СК.

Аминокислоты играют решающую роль как в синтезе, так и в расщеплении белков, что жизненно важно для поддержания клеточного гомеостаза. Сепсис активирует протеолиз, который расщепляет белки на более мелкие полипептиды и аминокислоты, позволяя им восстанавливать богатые энергией молекулы (81-83). Сообщается, что поглощение аминокислот сердцем на 90% ниже по сравнению с другими органами в



моделях мышей, индуцированных CLP (84,85). Более того, исследования показали, что снижение содержания аланина и глутамата приводит к изменениям сердечного метаболизма у крыс (86,87). В совокупности аминокислоты могут потребоваться печени для поддержания гидролиза белка при сепсисе (таблица 2).

Таблица 2. Метаболические изменения при септической кардиомиопатии.

Метаболизм	Модель	Индуктор	Эффект	Первый автор, год	Ссылка
Липидов	C57BL/6J мышь	LPS	Снижение экспрессии PPAR α и PGC1 α и активация PPAR γ	Drosatos et al, 2011 and 2013	(61,63)
	Крыса линии Zucker	LPS	CD36 и CPT1 приводят к неэффективному метаболизму липидов при транспортировке	Sharma et al, 2004	(64)
	Сирийский хомяк-самец	LPS	Сниженная экспрессия ацил-КоА синтетазы	Memon et al, 1998	(65)
	C57BL/6J мышь	LPS	Сниженная экспрессия CPT1	Feingold et al, 2004	(66)
	Человек	Септический шок	Дисбаланс спроса и предложения ЖК между цитоплазмой и митохондриями может привести к накоплению липидов	Rossi et al, 2007	(67)



Кетонов	FABP4 и FABP5 мышь	LPS	Снижение экспрессии генов, связанных с коферментом 3-оксокислоты	Umbaraw an et al, 2017	(72)
Глюкозы	Самка свиньи	CLP	Снижение уровня глюкозы в миокарде	Chew et al, 2013	(75)
	C57BL/6J мышь	CLP	Белки PDK2 и PDK4 ингибируют окисление глюкозы	Standage et al, 2017	(77)
	C57BL/6J мышь	CLP	2-DG улучшает сердечную функцию и показатели выживаемости	Zheng et al, 2017	(78)
Аминокисл от	Крыса Спрэг - Доули	CLP	Снижение усвоения аминокислот сердцем	Warner et al, 1989	(82)
	Крыса Спрэг - Доули	CLP	Аланин и глутамат приводят к изменению метаболизма при септических заболеваниях сердца	Hotchkiss et al, 1991	(74)

LPS - липополисахарид; PPAR - рецептор, активируемый пролифератором пероксисом; PGC - первичная зародышевая клетка; CPT - карнитинпальмитоилтрансфераза1; PDK - фосфоинозитидзависимая протеинкиназа; 2-DG - 2-дезоксид-глюкоза.

5. Сигнальный путь СК

Путь PPAR.

Факторы транскрипции ядерных рецепторов регулируют метаболический гомеостаз, воспалительную реакцию и гибель клеток через



ядерные рецепторы (76,77). Исследования показали, что PPAR α присутствует в печени, PPAR β высокоактивен в скелетных мышцах, а PPAR γ связан с контролем воспалительной реакции, апоптоза и сепсиса (88,89). PPAR γ подавляет экспрессию провоспалительных генов, главным образом путем удаления факторов транскрипции и их кофакторов, таким образом предотвращая связывание с родственными им сайтами связывания в промоторах генов-мишеней (90,91). Кроме того, иммунные клетки могут продуцировать большое количество провоспалительных медиаторов на ранних стадиях сепсиса, а PPAR γ регулирует сепсис, способствуя апоптозу (92,93). В мышинной модели CLP-индуцированного воспаления ингибирование фосфорилирования NF- κ B p65 и активация посредством усиления регуляции PPAR γ ослабляют воспаление (94). Исследования показали, что общая концентрация белка, нейтрофилов и макрофагов снижается у мышей, индуцированных LPS (95,96). Снижение высвобождения воспалительного фактора связано с преобразованием макрофагов из типа M1 в тип M2. Более того, макрофаг M1 увеличивает выработку хемокинового лиганда в мышинной модели, индуцированной CLP, за счет увеличения гиперпроницаемости эндотелиальных клеток и фосфорилирования p38 путем ингибирования PPAR γ (97). В заключение, активация PPAR γ может способствовать снижению провоспалительных свойств во время СК (таблица 3).

Таблица 3. Механизмы патогенеза сепсиса, обусловленные сигнальными путями PPAR и NF- κ B.

Путь	Модель	Индуктор	Эффект	Первый автор, год	Ссылка
PPAR	C57BL/6J мышь	CLP	Снижение фосфорилирования и активации NF- κ B p65	Xia et al, 2020	(94)
	C57BL/6J мышь	LPS	Снижение концентрации общего	Chen et al, 2021	(95)



			белка и экспрессии нейтрофилов и макрофагов		
	C57BL/6J мышь	CLP	Снижение гиперпроницаемости эндотелиальных клеток и фосфорилирования p38	Chen et al, 2022	(97)
NF-κB	TNP-1 макрофаг	LPS	Повышенное фосфорилирование p65 и IκB	Cao et al, 2022	(104)
	C57BL/6J мышь	CLP	Снижение экспрессии воспалительных факторов и нейтрофилов	Wang et al, 2022	(105)
	Клетка RAW 264.7	LPS	Снижение уровней TNFα и IL-6	Ruan et al, 2022	(107)
PPAR - рецептор, активируемый пролифератором пероксисом					

Путь NF-κB.

Преобладающая форма NF-κB является гетеродимером белков p50 и p65 (98). Белок обычно изолируется в цитозоле классом ингибирующих белков, известных как IκBs. Они включают семь членов, включая IκBa, IκBβ и IκBγ (99). В физиологических условиях NF-κB образует комплекс с IκBa, подвергаясь цитоплазматической секвестрации. При стимуляции активирующими сигналами NF-κB подвергается фосфорилированию, убиквитинированию и деградации, что приводит к образованию активированной формы NF-κB, которая перемещается в ядро для индуцирования транскрипции гена (100). NF-κB ослабляет системное воспаление, вызванное сепсисом, и повреждение миокарда путем ингибирования передачи сигналов NF-κB (101). Кроме того, исследования



показали, что подавление активации NF-κB уменьшает системную гипотензию, улучшает септическую дисфункцию миокарда и сосудистые аномалии, ингибирует экспрессию многочисленных провоспалительных генов, уменьшает внутрисосудистое свертывание и инфильтрацию нейтрофилов и предотвращает утечку эндотелия (102,103).

Когда задействован сигнальный путь NF-κB, происходит фосфорилирование факторов пути NF-κB, таких как p65 и ингибитор κBa (104,105). Более того, исследования показали, что снижение секреции TNF-α и IL-6, цитокинов, которые способствуют воспалению в модели крыс, индуцированной LPS, стимулирует сигнальный путь NF-κB (106,107). Таким образом, NF-κB подавляет воспалительные факторы и провоспалительные гены, которые могут быть вовлечены в симптомы сепсиса (таблица 3).

6. Связь между гибелью клеток и СК

Связь между ферроптозом и СК.

Пути ферроптоза являются железозависимыми, не апоптозными и характеризуются специфическими биохимическими и морфологическими изменениями (108). Большая часть железа в организме связывается с гемоглобином и миоглобином, а остальное в основном связывается с ферритином и трансферрином (109). В некоторых случаях клеточный защитный механизм ограничивает систему экспорта железа клетками, что приводит к перегрузке клеточного железа. Пероксилатные липиды образуются в результате реакции Фентона, приводящей к повреждению органелл (110). Во время СК в кровотоке содержится тетрапиррольный гемоглобин, содержащий железо. Под действием фермента гемоксигеназы 1 (НО-1) стабильный гем расщепляется до биливердина, монооксида углерода и железа *in vivo* (111,112). Кроме того, НО-1 индуцирует иммуносупрессию во время сепсиса, способствует переносу цитокинов из Т-хелперов 1(Th1) в Th2 и индуцирует апоптоз в иммунных клетках (113). Продуктом реакции НО-1 является нестабильное железо, которое способствует синтезу



ферритина и уменьшает токсическое действие железа. Аномальная активация НО-1 может привести к потере антиоксидантного действия, повышению уровня лабильного пула железа (LIP) и в конечном итоге вызвать дефицит железа (114). В мышинной модели сепсиса экспрессия НО-1 приводит к изменению уровня белка метаболизма железа и ферроптозу (115). В совокупности НО-1 вызывает ферроптоз, разрушая гем и повышая LIP для высвобождения ферритина в организм.

Гепсидин, пептидный гормон, получаемый из печени, поддерживает гомеостаз железа в организме. Исследования показали, что гепсидин убиквитинирует ферропортин (FPN) и снижает его активность, тем самым снижая концентрацию железа (116,117). У пациентов с сепсисом концентрация гепсидина значительно выше. Экспрессия гепсидина индуцируется IL-6 и IL-1 β при возникновении воспаления (118). Уровни сывороточного железа эффективно регулируются гепсидином в мышинной модели, индуцированной LPS (119). Кроме того, исследования показали, что высокая экспрессия гепсидина снижает активность FPN, что снижает уровень железа в плазме (120,121). Следовательно, экспрессия белка гепсидина ингибирует транспорт железа, вызывая дисбаланс в гомеостазе железа, что приводит к смерти от дефицита железа (рис. 3).

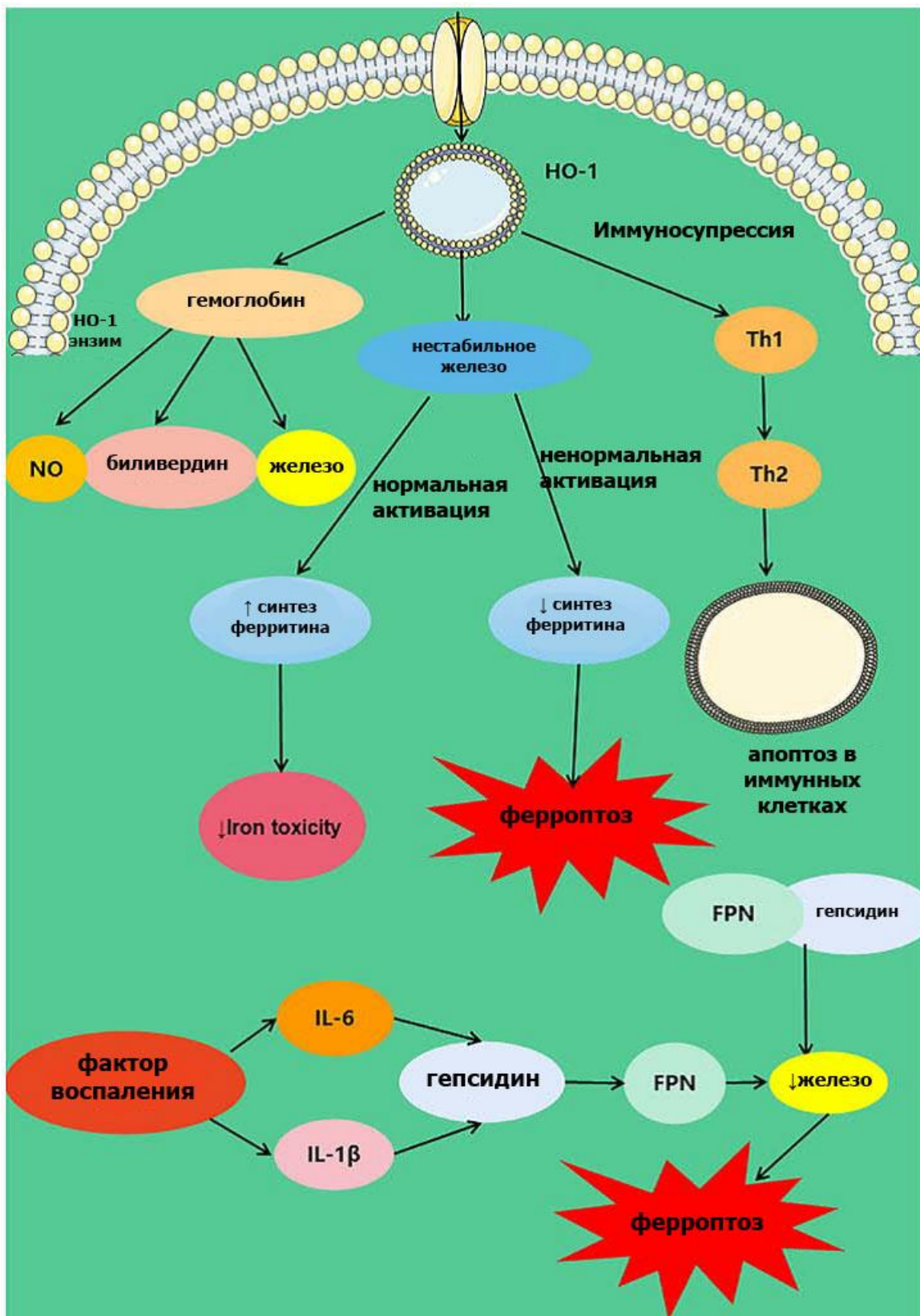


Рис. 3. Краткое описание механизма действия NO-1 и гепсидина при септической кардиомиопатии.



НО-1 - гемоксигеназа 1; Th1 - Т-хелпер 1; Th2, Т-хелпер 2; FPN - гепсидин убиквитинирует ферропортин.

Связь между пироптозом и СК.

В физиологических условиях пироптоз опосредуется активируемыми инфламмосомами каспазами и газдермином D (GSDMD), конечными эффекторами семейства белков GSDM, приводящими к образованию пор в плазматической мембране и утечке медиаторов воспаления (122,123). В патогенных условиях LPS грамотрицательных бактерий непосредственно активирует каспазу 4/5/11 в инфламмосомном пути, без необходимости в инфламмосоме или каспазе-1. GSDMD может быть расщеплен с образованием N-GSDMD активированной каспазой 4/5/11. N-GSDMD косвенно способствует сборке инфламмосомы NLRP3 посредством оттока K⁺, что усугубляет пироптоз (124,125). Исследования показали, что доксорубин усиливает экспрессию NADPH-оксидазы 1 и NADPH-оксидазы 4, тем самым активируя связанный с динамином белок-1 и способствуя делению митохондрий, что приводит к чрезмерному накоплению АФК в митохондриях и активации воспалительной системы NLRP3 и зависимого от каспазы-1 апоптоза (126,127). Некоторые исследования показали, что истощение GSDMD значительно снижает NLRP3 и каспазозависимый апоптоз, экспрессия каспазы-1 увеличивает выживаемость и улучшает сердечную дисфункцию у мышей (128,129). Более того, LPS непосредственно влияет на ядерную локализацию повреждения, а активированный интерфероном регуляторный фактор-3 затем активирует NLRP3, что приводит к сердечной дисфункции, а также пироптозу (130). В совокупности пироптоз индуцируется при большинстве форм кардиомиопатии, и блокирование пироптоза прямыми или косвенными подходами, которые нацелены на пироптозный механизм или вышестоящие регуляторы, может оказывать защитный эффект.

7. Заключение и перспективы дальнейших исследований

Дисфункция миокарда, вызванная сепсисом, является одной из основных причин высокой смертности от сепсиса, и крайне важно



исследовать патогенез сердечной дисфункции, вызванной сепсисом, и найти методы лечения. В настоящем исследовании обобщены основные факторы, которые способствуют патогенезу СК, такие как митохондриальная дисфункция, метаболические изменения, гибель клеток и сигнальные пути. Митохондриальная дисфункция, в первую очередь из-за повышенных АФК и отсутствия устойчивых концентраций внутри митохондрий, усиливает различные обратимые и необратимые токсические модификации биомолекул, такие как карбонилирование белков и перекисное окисление липидов (28,131). Между тем, избыток АФК и NO повреждает структуру дыхательной цепи митохондрий и усугубляет биосинтез АФК (132,133). Метаболизм при сепсисе требует корректировки иммунной функции посредством метаболизма жиров, метаболизма аминокислот, метаболизма глюкозы и поглощения большого количества энергии за счет собственного метаболизма клетки (134,135). Кроме того, ферроптоз и пироптоз способствуют патогенезу СК. Молекулы железа способствуют агрегации ферритина на клеточной мембране посредством реакции HO-1; однако активация молекул железа ферритином приводит к увеличению выработки железа, что приводит к обогащению железом (136,137). Регулируя ключевую молекулу GSDMD, пироптоз активирует воспалительные тельца NLRP 3 и каспазозависимый апоптоз, приводящий к дисфункции миокарда при сепсисе (138,139).

В соответствии с предыдущими методами лечения соответствующие методы лечения сепсиса были разделены на две основные категории, первая категория представляла собой основные методы лечения с учетом особенностей сепсиса. Антибиотики уменьшают высвобождение воспалительных факторов и медиаторов, регулируя патогенные микроорганизмы и иммунную систему, улучшая шок, облегчая клинические симптомы и признаки сепсиса (140,141). Дофамин, вазоактивный препарат, поддерживает стабильное состояние сердечной деятельности, регулируя средний артериальный тонус (142,143). Глюкокортикоиды эффективны в сокращении продолжительности применения вазопрессоров и поддержании гемодинамического баланса, а также в улучшении клинических симптомов у пациентов с сепсисом в течение короткого периода времени (144,145). Второй вид лечения - это инъекции трав, механизм действия которых



заключается в ослаблении высвобождения воспалительных факторов и повышении иммунитета организма. Инъекция Xuebijing ингибирует высвобождение белка группы высокой подвижности В1 в сыворотке крови пациентов и уменьшает высвобождение медиаторов воспалительного фактора, таким образом леча сепсис (146). Эффективные вмешательства по контролю развития сепсиса необходимы для внедрения фундаментальных исследований в клиническую практику. Знание о сепсисе и сердечной недостаточности может привести к улучшению лечения инфаркта миокарда в будущем.

Насколько нам известно, метаболизм клеток при СК не исследовался. Во-вторых, хотя сообщалось о метаболических изменениях во время сепсиса, отсутствует информация об исследованиях конкретного механизма действия. Наконец, неясно, как возникают ферроптоз и пироптоз при СК. Следовательно, исследователи должны изучить патогенез СК, используя новые методы и инструменты, такие как сетевая фармакология, протеомика, метаболомика и анализ кишечной микробиоты.

В настоящем исследовании проведен обзор патогенеза СК с целью выработки новых идей для профилактики и лечения СК. В заключение, в этом обзоре кратко описываются митохондриальная дисфункция (включая активные формы кислорода, транспорт оксида азота и ионов кальция), метаболические изменения (включая липидный обмен, метаболизм кетоновых тел, метаболизм глюкозы и метаболизм аминокислот) и способы гибели клеток (включая гибель железа и клеточный пироптоз), связанные с септической кардиомиопатией во время сепсиса. СК может быть вызван не всеми перечисленными патогенными механизмами, но в обзоре обсуждались лишь некоторые из них, которые были относительно важными.

Признание

Не применимо.

Финансирование

Настоящее исследование было поддержано Фондом естественных наук провинции Цзилинь (грант № YDZJ202201ZYTS199) и учебная программа по



инновациям и предпринимательству для студентов Национальных колледжей (грант № 202210199020).

Наличие данных и материалов

Не применимо.

Вклад авторов

JS и XF задумали тему рецензии, провели исследование, написали и отредактировали первоначальный проект. KZ, NB и LL написали, просмотрели и отредактировали рукопись. Все авторы прочитали и одобрили окончательную рукопись. Аутентификация данных неприменима.

Одобрение этики и согласие на участие

Не применимо.

Согласие пациента на публикацию

Не применимо.

Конкурирующие интересы

Авторы заявляют, что у них нет конкурирующих интересов.

Список источников

1. Hammond N, Kumar A, Kaur P, Tirupakuzhi Vijayaraghavan BK, Ghosh A, Grattan S, Jha V, Mathai D and Venkatesh B; Sepsis in India Prevalence Study (SIPS) Investigator Network: Estimates of sepsis prevalence and outcomes in adult patients in the ICU in India: A cross-sectional Study. *Chest* 161: 1543-1554, 2022.
2. Salomão R, Ferreira BL, Salomão MC, Santos SS, Azevedo LCP and Brunialti MKC: Sepsis: Evolving concepts and challenges. *Braz J Med Biol Res* 52: e8595, 2019.
3. Shankar-Hari M, Phillips G, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, Angus DC, Rubenfeld GD and Singer M; Sepsis Definitions Task Force: Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: For the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 315: 775-787, 2016.
4. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM and Sibbald WJ: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM consensus conference



- committee. American college of chest physicians/society of critical care medicine. *Chest* 101: 1644-1655, 1992.
5. Makic MBF and Bridges E: CE: Managing sepsis and septic shock: Current guidelines and definitions. *Am J Nurs* 118: 34-39, 2018.
 6. Delano MJ and Ward PA: The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome. *Immunol Rev* 274: 330-353, 2016.
 7. Antonucci E, Fiaccadori E, Donadello K, Taccone FS, Franchi F and Scolletta S: Myocardial depression in sepsis: From pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *J Crit Care* 29: 500-511, 2014.
 8. Rello J, Valenzuela-Sánchez F, Ruiz-Rodríguez M and Moyano S: Sepsis: A review of advances in management. *Adv Ther* 34: 2393-2411, 2017.
 9. Skirecki T and Cavaillon JM: Inner sensors of endotoxin-implications for sepsis research and therapy. *FEMS Microbiol Rev* 43: 239-256, 2019.
 10. Torres L, Pickkers P and van der Poll T: Sepsis-induced immunosuppression. *Annu Rev Physiol* 84: 157-181, 2022.
 11. Ehrman RR, Sullivan AN, Favot MJ, Sherwin RL, Reynolds CA, Abidov A and Levy PD: Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: A review of the literature. *Crit Care* 22: 112, 2018.
 12. Purcarea A and Sovaila S: Sepsis, a 2020 review for the internist. *Rom J Intern Med* 58: 129-137, 2020.
 13. Gotts JE and Matthay MA: Sepsis: Pathophysiology and clinical management. *BMJ* 353: i1585, 2016.
 14. Huang M, Cai S and Su J: The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets. *Int J Mol Sci* 20: 5376, 2019.
 15. Ackerman MH, Ahrens T, Kelly J and Pontillo A: Sepsis. *Crit Care Nurs Clin North Am* 33: 407-418, 2021.
 16. Zhang H, Feng YW and Yao YM: Potential therapy strategy: Targeting mitochondrial dysfunction in sepsis. *Mil Med Res* 5: 41, 2018.
 17. Cheung R, Pizza G, Chabosseau P, Rolando D, Tomas A, Burgoyne T, Wu Z, Salowka A, Thapa A, Macklin A, et al: Glucose-dependent miR-125b is a negative regulator of β -cell function. *Diabetes* 71: 1525-1545, 2022.



18. Doke T and Susztak K: The multifaceted role of kidney tubule mitochondrial dysfunction in kidney disease development. *Trends Cell Biol* 32: 841-853, 2022.
19. Park K and Lee MS: Essential role of lysosomal Ca²⁺-mediated TFEB activation in mitophagy and functional adaptation of pancreatic β -cells to metabolic stress. *Autophagy* 18: 3043-3045, 2022.
20. Eldeeb MA, Thomas RA, Ragheb MA, Fallahi A and Fon EA: Mitochondrial quality control in health and in Parkinson's disease. *Physiol Rev* 102: 1721-1755, 2022.
21. Hocaoglu H and Sieber M: Mitochondrial respiratory quiescence: A new model for examining the role of mitochondrial metabolism in development. *Semin Cell Dev Biol* 138: 94-103, 2023.
22. Subramanian GN, Yeo AJ, Gatei MH, Coman DJ and Lavin MF: Metabolic stress and mitochondrial dysfunction in ataxia-telangiectasia. *Antioxidants (Basel)* 11: 653, 2022.
23. Joffre J and Hellman J: Oxidative stress and endothelial dysfunction in sepsis and acute inflammation. *Antioxid Redox Signal* 35: 1291-1307, 2021.
24. Doi K, Leelahavanichkul A, Yuen PST and Star RA: Animal models of sepsis and sepsis-induced kidney injury. *J Clin Invest* 119: 2868-2878, 2009.
25. Salari S, Ghorbanpour A, Marefati N, Baluchnejadmojarad T and Roghani M: Therapeutic effect of lycopene in lipopolysaccharide nephrotoxicity through alleviation of mitochondrial dysfunction, inflammation, and oxidative stress. *Mol Biol Rep* 49: 8429-8438, 2022.
26. de Souza Stork S, Hübner M, Biehl E, Danielski LG, Bonfante S, Joaquim L, Denicol T, Cidreira T, Pacheco A, Bagio E, et al: Diabetes exacerbates sepsis-induced neuroinflammation and brain mitochondrial dysfunction. *Inflammation* 45: 2352-2367, 2022.
27. Soriano FG, Nogueira AC, Caldini EG, Lins MH, Teixeira AC, Cappi SB, Lotufo PA, Bernik MM, Zsengellér Z, Chen M and Szabó C: Potential role of poly(adenosine 5'-diphosphate-ribose) polymerase activation in the pathogenesis of myocardial contractile dysfunction associated with human septic shock. *Crit Care Med* 34: 1073-1079, 2006.
28. Galley HF: Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *Br J Anaesth* 107: 57-64, 2011.



29. Cimolai MC, Alvarez S, Bode C and Bugger H: Mitochondrial mechanisms in septic cardiomyopathy. *Int J Mol Sci* 16: 17763-17778, 2015.
30. Lee S, Xu H, Van Vleck A, Mawla AM, Li AM, Ye J, Huising MO and Annes JP: β -Cell succinate dehydrogenase deficiency triggers metabolic dysfunction and insulinopenic diabetes. *Diabetes* 71: 1439-1453, 2022.
31. Hu J, Cheng Y, Chen P, Huang Z and Yang L: Caffeine citrate protects against sepsis-associated encephalopathy and inhibits the UCP2/NLRP3 axis in astrocytes. *J Interferon Cytokine Res* 42: 267-278, 2022.
32. Huang Q, Ding Y, Fang C, Wang H and Kong L: The emerging role of ferroptosis in sepsis, opportunity or challenge? *Infect Drug Resist* 16: 5551-5562, 2023.
33. Ji L, He Q, Liu Y, Deng Y, Xie M, Luo K, Cai X, Zuo Y, Wu W, Li Q, et al: Ketone body β -hydroxybutyrate prevents myocardial oxidative stress in septic cardiomyopathy. *Oxid Med Cell Longev* 2022: 2513837, 2022.
34. Zhao H, Lin X, Chen Q, Wang X, Wu Y and Zhao X: Quercetin inhibits the NOX2/ROS-mediated NF- κ B/TXNIP signaling pathway to ameliorate pyroptosis of cardiomyocytes to relieve sepsis-induced cardiomyopathy. *Toxicol Appl Pharmacol* 477: 116672, 2023.
35. Liu Z, Pan H, Zhang Y, Zheng Z, Xiao W, Hong X, Chen F, Peng X, Pei Y, Rong J, et al: Ginsenoside-Rg1 attenuates sepsis-induced cardiac dysfunction by modulating mitochondrial damage via the P2X7 receptor-mediated Akt/GSK-3 β signaling pathway. *J Biochem Mol Toxicol* 36: e22885, 2022.
36. Wang J, Yang S, Jing G, Wang Q, Zeng C, Song X and Li X: Inhibition of ferroptosis protects sepsis-associated encephalopathy. *Cytokine* 161: 156078, 2023.
37. Vanasco V, Saez T, Magnani ND, Pereyra L, Marchini T, Corach A, Vaccaro MI, Corach D, Evelson P and Alvarez S: Cardiac mitochondrial biogenesis in endotoxemia is not accompanied by mitochondrial function recovery. *Free Radic Biol Med* 77: 1-9, 2014.
38. Burgoyne J, Rudyk O, Mayr M and Eaton P: Nitrosative protein oxidation is modulated during early endotoxemia. *Nitric Oxide* 25: 118-124, 2011.



39. Boveris A, Alvarez S and Navarro A: The role of mitochondrial nitric oxide synthase in inflammation and septic shock. *Free Radic Biol Med* 33: 1186-1193, 2002.
40. Escames G, López L, Ortiz F, López A, García JA, Ros E and Acuña-Castroviejo D: Attenuation of cardiac mitochondrial dysfunction by melatonin in septic mice. *FEBS J* 274: 2135-2147, 2007.
41. van de Sandt AM, Windler R, Gödecke A, Ohlig J, Zander S, Reinartz M, Graf J, van Faassen EE, Rassaf T, Schrader J, et al: Endothelial NOS (NOS3) impairs myocardial function in developing sepsis. *Basic Res Cardiol* 108: 330, 2013.
42. McCall CE, Zhu X, Zabalawi M, Long D, Quinn MA, Yoza BK, Stacpoole PW and Vachharajani V: Sepsis, pyruvate, and mitochondria energy supply chain shortage. *J Leukoc Biol* 112: 1509-1514, 2022.
43. Joshi MS, Julian MW, Huff JE, Bauer JA, Xia Y and Crouser ED: Calcineurin regulates myocardial function during acute endotoxemia. *Am J Respir Crit Care Med* 173: 999-1007, 2006.
44. Giorgio V, von Stockum S, Antoniel M, Fabbro A, Fogolari F, Forte M, Glick GD, Petronilli V, Zoratti M, Szabó I, et al: Dimers of mitochondrial ATP synthase form the permeability transition pore. *Proc Natl Acad Sci USA* 110: 5887-5892, 2013.
45. Giorgio V, Guo L, Bassot C, Petronilli V and Bernardi P: Calcium and regulation of the mitochondrial permeability transition. *Cell Calcium* 70: 56-63, 2018.
46. Bernardi P: The mitochondrial permeability transition pore: A mystery solved? *Front Physiol* 4: 95, 2013.
47. Rasola A and Bernardi P: Mitochondrial permeability transition in Ca(2+)-dependent apoptosis and necrosis. *Cell Calcium* 50: 222-233, 2011.
48. Takeuchi A, Kim B and Matsuoka S: The destiny of Ca(2+) released by mitochondria. *J Physiol Sci* 65: 11-24, 2015.
49. Halestrap AP: Calcium, mitochondria and reperfusion injury: A pore way to die. *Biochem Soc Trans* 34: 232-237, 2006.
50. Bernardi P and Di Lisa F: The mitochondrial permeability transition pore: Molecular nature and role as a target in cardioprotection. *J Mol Cell Cardiol* 78: 100-106, 2015.



51. Ballard-Croft C, Maass DL, Sikes PJ and Horton JW: Sepsis and burn complicated by sepsis alter cardiac transporter expression. *Burns* 33: 72-80, 2007.
52. Hassoun SM, Marechal X, Montaigne D, Bouazza Y, Decoster B, Lancel S and Neviere R: Prevention of endotoxin-induced sarcoplasmic reticulum calcium leak improves mitochondrial and myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 36: 2590-2596, 2008.
53. Supinski GS, Murphy MP and Callahan LA: MitoQ administration prevents endotoxin-induced cardiac dysfunction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 297: R1095-R1102, 2009.
54. Zang QS, Sadek H, Maass DL, Martinez B, Ma L, Kilgore JA, Williams NS, Frantz DE, Wigginton JG, Nwariaku FE, et al: Specific inhibition of mitochondrial oxidative stress suppresses inflammation and improves cardiac function in a rat pneumonia-related sepsis model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 302: H1847-H1859, 2012.
55. Vanasco V, Cimolai MC, Evelson P and Alvarez S: The oxidative stress and the mitochondrial dysfunction caused by endotoxemia are prevented by alpha-lipoic acid. *Free Radic Res* 42: 815-823, 2008.
56. Vandewalle J and Libert C: Sepsis: A failing starvation response. *Trends Endocrinol Metab* 33: 292-304, 2022.
57. Lelubre C and Vincent JL: Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. *Nat Rev Nephrol* 14: 417-427, 2018.
58. Collins K and Huen SC: Metabolism and nutrition in sepsis: In need of a paradigm shift. *Nephron*: Sep 13, 2023 (Epub ahead of print).
59. Wolowczuk I, Verwaerde C, Viltart O, Delanoye A, Delacre M, Pot B and Grangette C: Feeding our immune system: Impact on metabolism. *Clin Dev Immunol* 2008: 639803, 2008.
60. Rittig N, Bach E, Thomsen HH, Pedersen SB, Nielsen TS, Jørgensen JO, Jessen N and Møller N: Regulation of lipolysis and adipose tissue signaling during acute endotoxin-induced inflammation: A human randomized crossover trial. *PLoS One* 11: e0162167, 2016.
61. Drosatos K, Drosatos-Tampakaki Z, Khan R, Homma S, Schulze PC, Zannis VI and Goldberg IJ: Inhibition of c-Jun-N-terminal kinase increases cardiac peroxisome proliferator-activated receptor alpha expression and fatty acid



oxidation and prevents lipopolysaccharide-induced heart dysfunction. *J Biol Chem* 286: 36331-36339, 2011.

62. Wang W, Xu RL, He P and Chen R: MAR1 suppresses inflammatory response in LPS-induced RAW 264.7 macrophages and human primary peripheral blood mononuclear cells via the SIRT1/PGC-1 α /PPAR- γ pathway. *J Inflamm (Lond)* 18: 8, 2021.

63. Drosatos K, Khan RS, Trent CM, Jiang H, Son NH, Blaner WS, Homma S, Schulze PC and Goldberg IJ: Peroxisome proliferator-activated receptor- γ activation prevents sepsis-related cardiac dysfunction and mortality in mice. *Circ Heart Fail* 6: 550-562, 2013.

64. Sharma S, Adroque JV, Golfman L, Uray I, Lemm J, Youker K, Noon GP, Frazier OH and Taegtmeier H: Intramyocardial lipid accumulation in the failing human heart resembles the lipotoxic rat heart. *FASEB J* 18: 1692-1700, 2004.

65. Memon RA, Fuller J, Moser AH, Smith PJ, Feingold KR and Grunfeld C: In vivo regulation of acyl-CoA synthetase mRNA and activity by endotoxin and cytokines. *Am J Physiol* 275: E64-E72, 1998.

66. Feingold K, Kim M, Shigenaga J, Moser A and Grunfeld C: Altered expression of nuclear hormone receptors and coactivators in mouse heart during the acute-phase response. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 286: E201-E207, 2004.

67. Rossi MA, Celes MRN, Prado CM and Saggiaro FP: Myocardial structural changes in long-term human severe sepsis/septic shock may be responsible for cardiac dysfunction. *Shock* 27: 10-18, 2007.

68. Koskinas J, Gomas IP, Tiniakos DG, Memos N, Boutsikou M, Garatzioti A, Archimandritis A and Betrosian A: Liver histology in ICU patients dying from sepsis: A clinico-pathological study. *World J Gastroenterol* 14: 1389-1393, 2008.

69. Shimazu T, Hirschey MD, Newman J, He W, Shirakawa K, Le Moan N, Grueter CA, Lim H, Saunders LR, Stevens RD, et al: Suppression of oxidative stress by β -hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. *Science* 339: 211-214, 2013.

70. Aubert G, Martin OJ, Horton JL, Lai L, Vega RB, Leone TC, Koves T, Gardell SJ, Krüger M, Hoppel CL, et al: The failing heart relies on ketone bodies as a fuel. *Circulation* 133: 698-705, 2016.



71. Wang A, Huen SC, Luan HH, Yu S, Zhang C, Gallezot JD, Booth CJ and Medzhitov R: Opposing effects of fasting metabolism on tissue tolerance in bacterial and viral inflammation. *Cell* 166: 1512-1525.e12, 2016.
72. Umbarawan Y, Syamsunarno MRAA, Obinata H, Yamaguchi A, Sunaga H, Matsui H, Hishiki T, Matsuura T, Koitabashi N, Obokata M, et al: Robust suppression of cardiac energy catabolism with marked accumulation of energy substrates during lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction in mice. *Metabolism* 77: 47-57, 2017.
73. Soni S, Martens MD, Takahara S, Silver HL, Maayah ZH, Ussher JR, Ferdaoussi M and Dyck JRB: Exogenous ketone ester administration attenuates systemic inflammation and reduces organ damage in a lipopolysaccharide model of sepsis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 1868: 166507, 2022.
74. Dhainaut JF, Huyghebaert MF, Monsallier JF, Lefevre G, Dall'Ava-Santucci J, Brunet F, Villemant D, Carli A and Raichvarg D: Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose, and ketones in patients with septic shock. *Circulation* 75: 533-541, 1987.
75. Chew MS, Shekar K, Brand BA, Norin C and Barnett AG: Depletion of myocardial glucose is observed during endotoxemic but not hemorrhagic shock in a porcine model. *Crit Care* 17: R164, 2013.
76. Liu T, Wen Z, Shao L, Cui Y, Tang X, Miao H, Shi J, Jiang L, Feng S, Zhao Y, et al: ATF4 knockdown in macrophage impairs glycolysis and mediates immune tolerance by targeting HK2 and HIF-1 α ubiquitination in sepsis. *Clin Immunol* 254: 109698, 2023.
77. Standage SW, Bennion BG, Knowles TO, Ledee DR, Portman MA, McGuire JK, Liles WC and Olson AK: PPAR α augments heart function and cardiac fatty acid oxidation in early experimental polymicrobial sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 312: H239-H249, 2017.
78. Zheng Z, Ma H, Zhang X, Tu F, Wang X, Ha T, Fan M, Liu L, Xu J, Yu K, et al: Enhanced glycolytic metabolism contributes to cardiac dysfunction in polymicrobial sepsis. *J Infect Dis* 215: 1396-1406, 2017.
79. Lang CH, Frost RA, Jefferson LS, Kimball SR and Vary TC: Endotoxin-induced decrease in muscle protein synthesis is associated with changes



in eIF2B, eIF4E, and IGF-I. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 278: E1133-E1143, 2000.

80. Lang CH, Frost RA, Nairn AC, MacLean DA and Vary TC: TNF-alpha impairs heart and skeletal muscle protein synthesis by altering translation initiation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282: E336-E347, 2002.

81. Plank LD and Hill GL: Sequential metabolic changes following induction of systemic inflammatory response in patients with severe sepsis or major blunt trauma. *World J Surg* 24: 630-638, 2000.

82. Warner BW, Hummel RP III, Hasselgren PO, James JH and Fischer JE: Inhibited amino acid uptake in skeletal muscle during starvation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 13: 344-348, 1989.

83. Zhang Q, Bao X, Cui M, Wang C, Ji J, Jing J, Zhou X, Chen K and Tang L: Identification and validation of key biomarkers based on RNA methylation genes in sepsis. *Front Immunol* 14: 1231898, 2023.

84. Hotchkiss RS, Song SK, Neil JJ, Chen RD, Manchester JK, Karl IE, Lowry OH and Ackerman JJ: Sepsis does not impair tricarboxylic acid cycle in the heart. *Am J Physiol* 260: C50-C57, 1991.

85. Sun S, Wang D, Dong D, Xu L, Xie M, Wang Y, Ni T, Jiang W, Zhu X, Ning N, et al: Altered intestinal microbiome and metabolome correspond to the clinical outcome of sepsis. *Crit Care* 27: 127, 2023.

86. Chang WH and Lai AG: The pan-cancer mutational landscape of the PPAR pathway reveals universal patterns of dysregulated metabolism and interactions with tumor immunity and hypoxia. *Ann N Y Acad Sci* 1448: 65-82, 2019.

87. Anghel SI and Wahli W: Fat poetry: A kingdom for PPAR gamma. *Cell Res* 17: 486-511, 2007.

88. Christodoulides C and Vidal-Puig A: PPARs and adipocyte function. *Mol Cell Endocrinol* 318: 61-68, 2010.

89. Villarroel-Vicente C, Gutiérrez-Palomo S, Ferri J, Cortes D and Cabedo N: Natural products and analogs as preventive agents for metabolic syndrome via peroxisome proliferator-activated receptors: An overview. *Eur J Med Chem* 221: 113535, 2021.



90. von Knethen A, Soller M and Brüne B: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma) and sepsis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 55: 19-25, 2007.
91. Li Z, Jia Y, Feng Y, Cui R, Wang Z, Qu K, Liu C and Zhang J: Methane-rich saline protects against sepsis-induced liver damage by regulating the PPAR- γ /NF- κ B signaling pathway. *Shock* 52: e163-e172, 2019.
92. Gong W, Zhu H, Lu L, Hou Y and Dou H: A benzenediamine analog FC-99 drives M2 macrophage polarization and alleviates lipopolysaccharide-(LPS-) induced liver injury. *Mediators Inflamm* 2019: 7823069, 2019.
93. Wen Q, Miao J, Lau N, Zhang C, Ye P, Du S, Mei L, Weng H, Xu Q, Liu X, et al: Rhein attenuates lipopolysaccharide-primed inflammation through NF- κ B inhibition in RAW264.7 cells: targeting the PPAR- γ signal pathway. *Can J Physiol Pharmacol* 98: 357-365, 2020.
94. Xia H, Ge Y, Wang F, Ming Y, Wu Z, Wang J, Sun S, Huang S, Chen M, Xiao W and Yao S: Protectin DX ameliorates inflammation in sepsis-induced acute lung injury through mediating PPAR γ /NF- κ B pathway. *Immunol Res* 68: 280-288, 2020.
95. Chen Q, Shao X, He Y, Lu E, Zhu L and Tang W: Norisoboldine attenuates sepsis-induced acute lung injury by modulating macrophage polarization via PKM2/HIF-1 α /PGC-1 α pathway. *Biol Pharm Bull* 44: 1536-1547, 2021.
96. Zhu XX, Wang X, Jiao SY, Liu Y, Shi L, Xu Q, Wang JJ, Chen YE, Zhang Q, Song YT, et al: Cardiomyocyte peroxisome proliferator-activated receptor α prevents septic cardiomyopathy via improving mitochondrial function. *Acta Pharmacol Sin*: Jun 16, 2023 (Epub ahead of print).
97. Chen W, Wang Y, Zhou Y, Xu Y, Bo X and Wu J: M1 macrophages increase endothelial permeability and enhance p38 phosphorylation via PPAR- γ /CXCL13-CXCR5 in sepsis. *Int Arch Allergy Immunol* 183: 997-1006, 2022.
98. Mitchell S, Vargas J and Hoffmann A: Signaling via the NF κ B system. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 8: 227-241, 2016.
99. Somensi N, Rabelo TK, Guimarães AG, Quintans-Junior LJ, de Souza Araújo AA, Moreira JCF and Gelain DP: Carvacrol suppresses LPS-induced



pro-inflammatory activation in RAW 264.7 macrophages through ERK1/2 and NF- κ B pathway. *Int Immunopharmacol* 75: 105743, 2019.

100. Liu B, Wu Y, Wang Y, Cheng Y, Yao L, Liu Y, Qian H, Yang H and Shen F: NF- κ B p65 Knock-down inhibits TF, PAI-1 and promotes activated protein C production in lipopolysaccharide-stimulated alveolar epithelial cells type II. *Exp Lung Res* 44: 241-251, 2018.

101. Wu Z, Chen J, Zhao W, Zhuo CH and Chen Q: Inhibition of miR-181a attenuates sepsis-induced inflammation and apoptosis by activating Nrf2 and inhibiting NF- κ B pathways via targeting SIRT1. *Kaohsiung J Med Sci* 37: 200-207, 2021.

102. Liu SF and Malik AB: NF-kappa B activation as a pathological mechanism of septic shock and inflammation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 290: L622-L645, 2006.

103. Zang B and Wang L: Synthesis and protective effect of pyrazole conjugated imidazo[1,2-a]pyrazine derivatives against acute lung injury in sepsis rats via attenuation of NF- κ B, oxidative stress, and apoptosis. *Acta Pharm* 73: 341-362, 2023.

104. Cao L and Yang K: Paeoniflorin attenuated TREM-1-mediated inflammation in THP-1 cells. *J Healthc Eng* 2022: 7051643, 2022.

105. Wang X, Xu T, Jin J, Ting Gao MM, Wan B, Gong M, Bai L, Lv T and Song Y: Topotecan reduces sepsis-induced acute lung injury and decreases the inflammatory response via the inhibition of the NF- κ B signaling pathway. *Pulm Circ* 12: e12070, 2022.

106. Franco JH, Chen X and Pan ZK: Novel treatments targeting the dysregulated cell signaling pathway during sepsis. *J Cell Signal* 2: 228-234, 2021.

107. Ruan W, Ji X, Qin Y, Zhang X, Wan X, Zhu C, Lv C, Hu C, Zhou J, Lu L and Guo X: Harmine alleviated sepsis-induced cardiac dysfunction by modulating macrophage polarization via the STAT/MAPK/NF- κ B pathway. *Front Cell Dev Biol* 9: 792257, 2022.

108. Dang X, Huan X, Du X, Chen X, Bi M, Yan C, Jiao Q and Jiang H: Correlation of ferroptosis and other types of cell death in neurodegenerative diseases. *Neurosci Bull* 38: 938-952, 2022.



109. Kim J and Wessling-Resnick M: The role of iron metabolism in lung inflammation and injury. *J Allergy Ther* 3 (Suppl 4): S004, 2012.
110. de Lima VM, Batista BB and da Silva Neto JF: The regulatory protein ChuP connects heme and siderophore-mediated iron acquisition systems required for chromobacterium violaceum virulence. *Front Cell Infect Microbiol* 12: 873536, 2022.
111. Englert FA, Seidel RA, Galler K, Gouveia Z, Soares MP, Neugebauer U, Clemens MG, Sponholz C, Heinemann SH, Pohnert G, et al: Labile heme impairs hepatic microcirculation and promotes hepatic injury. *Arch Biochem Biophys* 672: 108075, 2019.
112. Stefanson AL and Bakovic M: Falcarinol Is a potent inducer of heme oxygenase-1 and was more effective than sulforaphane in attenuating intestinal inflammation at diet-achievable doses. *Oxid Med Cell Longev* 2018: 3153527, 2018.
113. Yoon SJ, Kim SJ and Lee SM: Overexpression of HO-1 contributes to sepsis-induced immunosuppression by modulating the Th1/Th2 balance and regulatory T-cell function. *J Infect Dis* 215: 1608-1618, 2017.
114. Puentes-Pardo JD, Moreno-SanJuan S, Carazo Á and León J: Heme oxygenase-1 in gastrointestinal tract health and disease. *Antioxidants (Basel)* 9: 1214, 2020.
115. Fernández-Mendivil C, Luengo E, Trigo-Alonso P, García-Magro N, Negro P and López MG: Protective role of microglial HO-1 blockade in aging: Implication of iron metabolism. *Redox Biol* 38: 101789, 2021.
116. Qiao B, Sugianto P, Fung E, Del-Castillo-Rueda A, Moran-Jimenez MJ, Ganz T and Nemeth E: Hepcidin-induced endocytosis of ferroportin is dependent on ferroportin ubiquitination. *Cell Metab* 15: 918-924, 2012.
117. Cross JH, Jarjou O, Mohammed NI, Gomez SR, Touray BJB, Kessler NJ, Prentice AM and Cerami C: Iron homeostasis in full-term, normal birthweight Gambian neonates over the first week of life. *Sci Rep* 13: 10349, 2023.
118. Drakesmith H and Prentice AM: Hepcidin and the iron-infection axis. *Science* 338: 768-772, 2012.



119. Scindia Y, Wlazlo E, Leeds J, Loi V, Ledesma J, Cechova S, Ghias E and Swaminathan S: Protective role of hepcidin in polymicrobial sepsis and acute kidney injury. *Front Pharmacol* 10: 615, 2019.
120. Deng Q, Yang S, Sun L, Dong K, Li Y, Wu S and Huang R: Salmonella effector SpvB aggravates dysregulation of systemic iron metabolism via modulating the hepcidin-ferroportin axis. *Gut Microbes* 13: 1-18, 2021.
121. Czempik PF and Wiórek A: Iron deficiency in sepsis patients based on reticulocyte hemoglobin and hepcidin concentration: A prospective cohort study. *Arch Med Sci* 19: 805-809, 2023.
122. Martinon F, Burns K and Tschopp J: The inflammasome: A molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell* 10: 417-426, 2002.
123. Shi J, Zhao Y, Wang K, Shi X, Wang Y, Huang H, Zhuang Y, Cai T, Wang F and Shao F: Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature* 526: 660-665, 2015.
124. Feng Y, Li M, Yangzhong X, Zhang X, Zu A, Hou Y, Li L and Sun S: Pyroptosis in inflammation-related respiratory disease. *J Physiol Biochem* 78: 721-737, 2022.
125. Man SM, Karki R and Kanneganti TD: Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases. *Immunol Rev* 277: 61-75, 2017.
126. Zeng C, Duan F, Hu J, Luo B, Huang B, Lou X, Sun X, Li H, Zhang X, Yin S and Tan H: NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis contributes to the pathogenesis of non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Redox Biol* 34: 101523, 2020.
127. Wu S, Liao J, Hu G, Yan L, Su X, Ye J, Zhang C, Tian T, Wang H, Wang Y: Corilagin alleviates LPS-induced sepsis through inhibiting pyroptosis via targeting TIR domain of MyD88 and binding CARD of ASC in macrophages. *Biochem Pharmacol*: 115806, 2023 (Epub ahead of print).
128. Dai S, Ye B, Zhong L, Chen Y, Hong G, Zhao G, Su L and Lu Z: GSDMD mediates LPS-induced septic myocardial dysfunction by regulating ROS-dependent NLRP3 inflammasome activation. *Front Cell Dev Biol* 9: 779432, 2021.



129. Meng L, Gu T, Wang J, Zhang H and Nan C: Knockdown of PHLDA1 alleviates sepsis-induced acute lung injury by downregulating NLRP3 inflammasome activation. *Allergol Immunopathol (Madr)* 51: 41-47, 2023.
130. Li W, Shen X, Feng S, Liu Y, Zhao H, Zhou G, Sang M, Sun X, Jiao R and Liu F: BRD4 inhibition by JQ1 protects against LPS-induced cardiac dysfunction by inhibiting activation of NLRP3 inflammasomes. *Mol Biol Rep* 49: 8197-8207, 2022.
131. Zhao M, Zheng Z, Zhang P, Xu Y, Zhang J, Peng S, Liu J, Pan W, Yin Z, Xu S, et al: IL-30 protects against sepsis-induced myocardial dysfunction by inhibiting pro-inflammatory macrophage polarization and pyroptosis. *iScience* 26: 107544, 2023.
132. Nong Y, Wei X and Yu D: Inflammatory mechanisms and intervention strategies for sepsis-induced myocardial dysfunction. *Immun Inflamm Dis* 11: e860, 2023.
133. Lima MR and Silva D: Septic cardiomyopathy: A narrative review. *Rev Port Cardiol* 42: 471-481, 2023 (In English, Portuguese).
134. Nadamuni M, Venable AH and Huen SC: When a calorie isn't just a calorie: A revised look at nutrition in critically ill patients with sepsis and acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 31: 358-366, 2022.
135. Costa NA, Pereira AG, Sugizaki CSA, Vieira NM, Garcia LR, de Paiva SAR, Zornoff LAM, Azevedo PS, Polegato BF and Minicucci MF: Insights into thiamine supplementation in patients with septic shock. *Front Med (Lausanne)* 8: 805199, 2022.
136. Huo L, Liu C, Yuan Y, Liu X and Cao Q: Pharmacological inhibition of ferroptosis as a therapeutic target for sepsis-associated organ damage. *Eur J Med Chem* 257: 115438, 2023.
137. Zhou P, Zhang S, Wang M and Zhou J: The induction mechanism of ferroptosis, necroptosis, and pyroptosis in inflammatory bowel disease, colorectal cancer, and intestinal injury. *Biomolecules* 13: 820, 2023.
138. Wu J, Lan Y, Wu J and Zhu K: Sepsis-induced acute lung injury is alleviated by small molecules from dietary plants via pyroptosis modulation. *J Agric Food Chem* 71: 12153-12166, 2023.



139. Perveen I, Bukhari B, Najeeb M, Nazir S, Faridi TA, Farooq M, Ahmad QU, Abusalah MAHA, ALjaraedah TY, Alraei WY, et al: Hydrogen therapy and its future prospects for ameliorating COVID-19: Clinical applications, efficacy, and modality. *Biomedicines* 11: 1892, 2023.
140. Expert Panel on Urological Imaging; Smith AD, Nikolaidis P, Khatri G, Chong ST, De Leon AD, Ganeshan D, Gore JL, Gupta RT, Kwun R, et al: ACR appropriateness criteria® acute pyelonephritis: 2022 Update. *J Am Coll Radiol* 19 (11S): S224-S239, 2022.
141. Diaconescu B, Uranues S, Fingerhut A, Vartic M, Zago M, Kurihara H, Latifi R, Popa D, Leppäniemi A, Tilsed J, et al: The bucharest ESTES consensus statement on peritonitis. *Eur J Trauma Emerg Surg* 46: 1005-1023, 2020.
142. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, Mcintyre L, Ostermann M, Prescott HC, et al: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 47: 1181-1247, 2021.
143. Annane D, Pastores SM, Rochweg B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, Briegel J, Carcillo J, Christ-Crain M, Cooper MS, et al: Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of critical care medicine (SCCM) and European society of intensive care medicine (ESICM) 2017. *Intensive Care Med* 43: 1751-1763, 2017.
144. Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, Keh D, Briegel J, Beishuizen A, Dimopoulou I, et al: Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: Consensus statements from an international task force by the American college of critical care medicine. *Crit Care Med* 36: 1937-1949, 2008.
145. Zhong G, Han Y, Zhu Q, Xu M, Chang X, Chen M, Men L, Zhang Q and Wang L: The effects of Xuebijing injection combined with ulinastatin as adjunctive therapy on sepsis: An overview of systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 101: e31196, 2022.
146. Xiaoxia Q, Cheng C, Minjian W, Huilin C, Zhen L, Yuedong Y and Xingyu Z: Effect of integrative medicines on 28-day mortality from sepsis: A systematic



review and network meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 26: 664-677, 2022.

Copyright © 2023 Song et al. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) License.

