

ВЛИЯНИЕ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА *ESCHERICHIA COLI* НА ФАГОЦИТАРНУЮ И МЕТАБОЛИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ КРОВИ МЫШЕЙ С ИНДУЦИРОВАННЫМ ИММУНОДЕФИЦИТОМ

¹Башкирский государственный медицинский университет, ²Институт биохимии и генетики, ³Башкирский государственный университет, Уфа

Цель. Экспериментальная оценка влияния фракций ЛПС *E.coli* на фагоцитарную и метаболическую активность нейтрофилов крови лабораторных мышей с индуцированным иммунодефицитом. *Материалы и методы.* Фагоцитарную активность оценивали по фагоцитарному числу (ФЧ), фагоцитарному индексу (ФИ) и интегральному фагоцитарному индексу (ИФИ), интенсивность метаболизма и энергетических процессов ферментных систем — по тесту восстановления нитросинего тетразолия (НСТ), среднему цитохимическому коэффициенту (СЦК) в спонтанном и индуцированном тестах и индексу стимуляции (ИС). *Результаты.* При введении мышам с вторичным иммунодефицитом субстанции ЛПС-3 показано достоверно наибольшее для данного исследования повышение ФЧ (на 15,8%), ИФИ (на 17,7%), НСТ-ИН (на 10,3%), цитохимических коэффициентов СЦК-ИН (у.е.) и ИС (у.е.) — на 14,8 и 10,9% соответственно в сравнении с соответствующими показателями иммунодефицитных мышей, получавших ликолипид. *Заключение.* Некоторые фракции липополисахарида *E.coli* M17 обладают иммуностимулирующей активностью.

Журн. микробиол., 2017, № 3, С. 84—90

Ключевые слова: липополисахарид, *E.coli*, лабораторные мыши, иммунодефицит, циклофосфан, фагоцитарное число, фагоцитарный индекс, тест НСТ, средний цитохимический коэффициент, индекс стимуляции

A.R.Mavzyutov¹, O.A.Knyazeva¹, R.R.Garafutdinov², A.R.Gabdrakhmanova^{1,3}

EFFECT OF LIPOPOLYSACCHARIDE OF *ESCHERICHIA COLI* ON PHAGOCYTE AND METABOLIC ACTIVITY OF MICE BLOOD NEUTROPHILS WITH INDUCED IMMUNE DEFICIENCY

¹Bashkiria State Medical University, ²Institute of Biochemistry and Genetics, ³Bashkiria State University, Ufa, Russia

Aim. Experimental evaluation of effect of *E. coli* LPS fractions on phagocyte and metabolic activity of blood neutrophils of laboratory mice with induced immune deficiency. *Materials and methods.* Phagocyte activity was evaluated by phagocyte number (PN), phagocyte index (PI) and integral phagocyte index (IPI), intensity of metabolism and energetic processes of enzyme systems — by test of tetrazolium nitro blue (TNB), mean cytochemical coefficient (MCC) in spontaneous and induced tests and stimulation index (SI). *Results.* LPS-3 substance administration into mice with secondary immune deficiency has resulted in a significantly highest increase of PN (15.8%), IPI (17.7%), TNB-IN (10.3%), cytochemical coefficients MCC-IN (u.) and IS (u.) — 14.8 and 10.9%, respectively, compared with the parameters of immune deficient mice that had received lico lipid. *Conclusion.* Some fractions of *E. coli* M17 polysaccharide have immune stimulating activity.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2017, No. 3, P. 84—90

Key words: lipopolysaccharide, *E. coli*, laboratory mice, immune deficiency, cyclophosphane, phagocyte number, phagocyte index, TNB test, mean cytochemical coefficient, stimulation index

ВВЕДЕНИЕ

Липополисахариды (ЛПС), или бактериальные эндотоксины клеточных стенок грамотрицательных бактерий все чаще оказываются в зоне пристального внимания исследователей, что обусловлено их выраженным системным биологическим эффектом. В частности, показано, что высвобождение ЛПС сопровождается лихорадкой, падением артериального давления, мультиорганными поражениями, шоком и летальным исходом. В основе указанного находится ЛПС-ассоциированная эндотоксинемия — одна из наиболее существенных составляющих различных форм инфекционной патологии человека [5, 6].

Наряду с этим в литературе все больше появляется данных о том, что бактериальный компонент микробиоты человека — основной фактор формирования адаптивных иммунных реакций, в том числе обусловленных ЛПС [10]. Механизмы переключения направления эффектов ЛПС неизвестны, однако высока вероятность того, что они могут быть связаны с качественными и количественными различиями биологической активности отдельных структурных компонентов и/или фракций ЛПС [15]. Учитывая, что одно из ключевых звеньев иммунных реакций при бактериальных инфекциях TLR-опосредованная активация фагоцитоза [11], целью данного исследования явилась сравнительная экспериментальная оценка влияния трех различных фракций ЛПС *E.coli* на фагоцитарную и метаболическую активность нейтрофилов крови лабораторных мышей с индуцированным иммунодефицитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве стандартного источника липополисахаридов использовали культуру (штамм М17, колибактерин). Субстанции различных фракций ЛПС для данного исследования получали в соответствии с разработанным нами способом [2].

При выполнении работы соблюдались правила проведения работ с использованием экспериментальных животных. В работе были задействованы беспородные мыши из вивария БГМУ. Было сформировано 6 групп по 12 особей весом 20 — 30 г: 1 группа — интактные и 2 — 6 группы — с индуцированным иммунодефицитом, вызванным однократной внутрибрюшинной инъекцией циклофосфида (50 мг/кг циклофосфан, ОАО «Киевмедпрепарат») [4]. Контрольным препаратом для сравнения иммуномодулирующей активности фракций ЛПС (ЛПС-1, ЛПС-2, ЛПС-3) служил (группа 3) ликолипид [4-О-(2-ацетиламино-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозил)-N-ацетилмурамил]-L-аланил-D-α-глутамиламид), являющийся синтетическим аналогом бактериальных гликопептидов и относящийся к фармакотерапевтической группе иммуностимулирующих средств. Разовую дозу рассчитали, исходя из инструкции по терапевтическому применению препарата для взрослых (0,14 — 0,28 мг/кг). Она составила 0,1 мл свежеприготовленного раствора препарата сравнения (0,05 мг/мл) для одного подопытного животного при среднем весе в 30 г — 0,17 мг/кг.

Препарат сравнения и исследуемые фракции ЛПС-1, ЛПС-2, ЛПС-3 вводили в рассчитанных дозировках внутрибрюшинно мышам 3, 4, 5 и 6 групп соответственно через сутки после индуцирования экспериментального иммунодефицитного состояния, ежедневно, в течение 21 дня. Для исследуемых фракций ЛПС разовая доза составляла 0,2 мл (10 пг/мл, обоснование далее по тексту).

На 22 сутки в каждой группе оценивали функциональную способность

нейтрофильных гранулоцитов, определяли фагоцитарное число, фагоцитарный индекс и интегральный фагоцитарный индекс. Функциональный резерв клеток оценивали в сравнительном двухвариантном НСТ-тесте (спонтанный/индуцированный) по проценту лейкоцитов с гранулами восстановленного НСТ (диформазама черного цвета), по среднему цитохимическому коэффициенту и индексу стимуляции [1].

Для статистической обработки данных применялись непараметрические методы, для описания количественных признаков в малых выборках — медиана (Me) и интерквартильный размах (Q1-Q3), для расчета статистической значимости различий количественных признаков между группами — непараметрический критерий Манна-Уитни для двух независимых групп. Отличия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки иммуномодулирующих эффектов ЛПС *E.coli* нами с помощью жидкостной колоночной хроматографии было получено 5 условных фракций общей массой около 250 мг. Из них по результатам спектроскопии ЯМР ^1H три были идентифицированы как липополисахариды (ЛПС-1, ЛПС-2 и ЛПС-3) благодаря наличию в их спектрах характерных сигналов протонов жирнокислотных остатков при 1,3 м.д., углеводных остатков при 4,8 м.д. и CH_2 -групп, сопряженных с полярными фрагментами (3,2 м.д.). Две другие хроматографические фракции, судя по спектрам ЯМР ^1H , представляли собой фрагменты ЛПС — его липидную и олигосахаридную части и выходили на первой и третьей ступенях элюции соответственно. Фракции ЛПС-1, ЛПС-2 и ЛПС-3 выходили из колонки на этапе элюции смесью этанол-триэтиламин, хорошо растворялись в воде и имели спектры ЯМР ^1H , идентичные по сигналам, но различавшиеся по интегральной интенсивности пиков (табл. 1, группа протонов III). В результате наименее редуцированной по углеводному фрагменту, т.е. наименее разрушенной, была фракция ЛПС-3, однако для дальнейших сравнительных исследований были взяты все три фракции ЛПС.

Для наглядности сравнительной оценки иммуномодулирующей активности полученных субстанций ЛПС нами была выбрана модель экспериментального вторичного иммунодефицита, вызываемого циклофосфамидом [4]. Внутривенное введение цитостатика в экспериментально подобранной дозе 50 мг/кг обеспечивало равномерное поступление вещества в систему кровообращения и кроветворные органы животного и формировало выраженное и стойкое иммунодефицитное состояние, не вызывая при этом непредсказуемой гибели лабораторных животных на протяжении всего периода наблюдения. Безусловно изменения иммунореактивности, возникающие при тех или иных воздействиях, не являются иммунодефицитами. Однако в результате экспериментального сравнения

Таблица 1. Соотношение количества атомов водорода в разных фракциях ЛПС

№	Группа протонов	Интенсивность сигнала		
		ЛПС-1	ЛПС-2	ЛПС-3
I	-CH (углеводные остатки)	35	39	52
II	-CH ₂ («полярные»)	23	24	24
III	-CH ₂ («неполярные»)	36	36	36

фагоцитарной активности нейтрофилов интактных мышей контрольной группы (группа 1) и мышей, подвергавшихся воздействию циклофосфамида (группа 2), было показано достоверное снижение ФЧ на 57,3%, ФИ — на 23,5%,

Таблица 2. Влияние ликопида, ЛПС-1, ЛПС-2 и ЛПС-3 на фагоцитарную активность нейтрофилов крови мышей с вторичным иммунодефицитом

Показатель	Группы мышей					
	1 (n=12)	2 (n=12)	3 (n=12)	4 (n=12)	5 (n=12)	6 (n=12)
	Контроль интактные	Контроль б/лечения	Ликопид	ЛПС-1	ЛПС-2	ЛПС-3
Фагоцитарное число						
M±σ	5,4±0,109	2,3±0,324	3,8±0,36	3,5±0,427	3,2±0,183	4,2±0,31
Me	5,4	2,305	3,67	3,62	3,145	4,25
[Q1-Q3]	[5,3—5,5]	[2,15—2,6] p ₁₋₂ =0,00003	[3,5—4,15] P ₂₋₃ =0,00003	[3,15—3,95] p ₂₋₄ =0,00004 p ₃₋₄ =0,29	[3,05—3,35] p ₂₋₅ =0,00004 p ₃₋₅ =0,0002	[4,05—4,5] p ₂₋₆ =0,00003 p ₃₋₆ =0,02
Фагоцитарный индекс						
M±σ	68±5,09	51,8±4,19	56,4±5,73	57,4±4,16	56±2,398	57,8±3,35
Me	68	52	57	56	56	59
[Q1-Q3]	[65—70,5]	[48,5—54,5] p ₁₋₂ =0,00003	[51,5—59,5] p ₂₋₃ =0,035	[55—60] p ₂₋₄ =0,003 p ₃₋₄ =0,6	[55,5—57] p ₂₋₅ =0,008 p ₃₋₅ =0,73	[55—60,5] p ₂₋₆ =0,001 p ₃₋₆ =0,26
Интегральный фагоцитирующий индекс						
НСТ-СП (%)	3,68±0,22 3,69 [3,53—3,88]	1,18±0,15 1,21 [1,11—1,25] p ₁₋₂ =0,00003	2,12±2,22 2,04 [1,95—2,24] p ₂₋₃ =0,00003	2,02±0,22 1,95 [1,83—2,24] p ₂₋₄ =0,00005 p ₃₋₄ =0,19	1,78±0,18 1,84 [1,69—1,92] p ₂₋₅ =0,00004 p ₃₋₅ =0,0017	2,42±0,04 2,4 [2,38—2,42] p ₂₋₆ =0,00003 p ₃₋₆ =0,004
НСТ-СП (%)						
M±σ	7,6±1,367	5±0,847	6,6±1,07	5,4±0,656	5,2±1,003	7±1
Me	7,5	5	6,5	6	5,5	7
[Q1-Q3]	[7—8,5]	[5—6] p ₁₋₂ =0,0001	[6—7] P ₂₋₃ =0,0015	[5—6] p ₂₋₄ =0,273 p ₃₋₄ =0,009	[5—6] p ₂₋₅ =0,622 p ₃₋₅ =0,005	[6—8] p ₂₋₆ =0,001 p ₃₋₆ =0,6
НСТ-ИН (%)						
M±σ	60±6,57	41,6±10,8	54±3,79	49,6±2,49	47,8±3,83	58,2±4,49
Me	59,5	46	53,5	49	48	59
[Q1-Q3]	[55—65]	[34,5—51] p ₁₋₂ =0,0001	[51,5—56] P ₂₋₃ =0,002	[48—51] p ₂₋₄ =0,126 p ₃₋₄ =0,001	[46—50,5] p ₂₋₅ =0,371 p ₃₋₅ =0,0005	[55—61,5] p ₂₋₆ =0,0002 p ₃₋₆ =0,023
СЦК-СП						
M±σ	0,27±0,04	0,2±0,03	0,3±0,03	0,3±0,02	0,3±0,03	0,31±0,04
Me	0,31	0,22	0,28	0,29	0,28	0,31
[Q1-Q3]	[0,28—0,34]	[0,2—0,24] p ₁₋₂ =0,0001	[0,27—0,31] P ₂₋₃ =0,00004	[0,26—0,305] p ₂₋₄ =0,0001 p ₃₋₄ =0,1	[0,27—0,305] p ₂₋₅ =0,0002 p ₃₋₅ =0,6	[0,28—0,35] p ₂₋₆ =0,00003 p ₃₋₆ =0,06
СЦК-ИН						
M±σ	0,7±0,04	0,5±0,06	0,61±0,04	0,62±0,07	0,59±0,02	0,68±0,03
Me	0,7	0,505	0,61	0,625	0,6	0,7
[Q1-Q3]	[0,68—0,72]	[0,475—0,54] p ₁₋₂ =0,00003	[0,57—0,75] p ₂₋₃ =0,0001	[0,56—0,66] p ₂₋₄ =0,004 p ₃₋₄ =0,6	[0,59—0,62] p ₂₋₅ =0,0001 p ₃₋₅ =0,9	[0,69—0,72] p ₂₋₆ =0,00003 p ₃₋₆ =0,0003
ИС						
M±σ	2,3±0,42	1,26±0,11	1,96±0,15	2,08±0,29	1,72±0,19	2,22±0,26
Me	2,385	1,255	1,97	2,06	1,725	2,185
[Q1-Q3]	[1,98—2,605]	[1,185—1,345] p ₁₋₂ =0,00003	[1,875—2,085] p ₂₋₃ =0,00003	[1,905—2,35] p ₂₋₄ =0,00003 p ₃₋₄ =0,27	[1,595—1,86] p ₂₋₅ =0,00004 p ₃₋₅ =0,006	[2,01—2,43] p ₂₋₆ =0,00003 p ₃₋₆ =0,006

ИФИ — на 67,2% в течение трех недель. Функциональные резервы клеток у мышей группы 2 также были ниже, чем соответствующие показатели у интактных мышей группы 1. В частности после введения циклофосамида значения НСТ-СП (%) и НСТ-ИН (%), цитохимических коэффициентов

СЦК-СП (у.е.), СЦК-ИН (у.е.) и ИС (у.е.) снижались на 33,3; 22,7; 29; 27,9 и 47,4% соответственно (табл. 2). Указанное, исходя из патогенетического принципа функциональной оценки иммунной системы, позволило нам трактовать индуцированное циклофосфамидом состояние в качестве вторичного иммунодефицитного [3].

При введении в качестве положительного контроля мышам с вторичным иммунодефицитом (группа 3) ликопида через 21 день была установлена достоверно значимая активация фагоцитоза: ФЧ повышалось на 59,2%, ФИ — на 9,6%, ИФИ — на 68,6%, НСТ-СП (%) — на 30%, НСТ-ИН — на 17%, цитохимические коэффициенты СЦК-СП (у.е.), СЦК-ИН (у.е.) и ИС (у.е.) — на 27,3%, 20,1% и 57% соответственно в сравнении с соответствующими показателями иммунодефицитных мышей, не получавших данный препарат (табл. 2).

Для сравнительной оценки иммуномодулирующей активности полученных нами субстанций ЛПС-1, ЛПС-2 и ЛПС-3 была рассчитана разовая доза. При этом мы руководствовались тем, что физиологический уровень ЛПС в системном кровотоке человека составляет 2 — 10 пкг/мл (0 — 1 ЕУ/мл) свободного эндотоксина [8], в среднем — 10 — 50 нг/организм человека. Это в норме при среднем весе человека 80 кг составит 125 — 625 пкг/кг веса, а экспериментально установленная летальная доза ЛПС (wЛПС *E.coli* O:55), вызывавшая у мышей эндотоксический шок — 3 мг/мышь (150 мг/кг) [7]. В наших исследованиях при ежедневном введении мышам в соответствующих группах по 2 пкг субстанций сравниваемых фракций ЛПС разовая доза составляла 67 — 100 пкг/кг, а с учетом возможного их аккумуляирования — 1,4 — 2,1 нг/кг веса одного лабораторного животного.

При введении иммунодефицитным мышам субстанций ЛПС-1 (группа 4), ЛПС-2 (группа 5) и ЛПС-3 (группа 6) в сравнении с мышами, не получавшими указанные препараты, были установлены достоверно более высокие значения ФЧ на 57,1; 36,5 и 84,4%, ФИ — на 7,7; 7,7 и 13,5%, ИФИ — на 61,2; 52,1 и 98,4%, НСТ-СП (%) — на 20; 10 и 40%, НСТ-ИН — на 6,5; 4,4 и 28,3%, цитохимических коэффициентов СЦК-СП (у.е.) — на 31,8; 27,3 и 40,9%, СЦК-ИН (у.е.) — 23,7; 18,8 и 38,6%, ИС (у.е.) — на 64,2; 37,5 и 74,1% соответственно (табл. 2).

При введении мышам с вторичным иммунодефицитом субстанции ЛПС-3 (группа 6) было показано достоверно наибольшее для данного исследования повышение ФЧ (на 15,8%), ИФИ (на 17,7%), НСТ-ИН (на 10,3%), цитохимических коэффициентов СЦК-ИН (у.е.) и ИС (у.е.) — на 14,8 и 10,9% соответственно в сравнении с соответствующими показателями иммунодефицитных мышей, получавших ликопид (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы представления о роли иммунитета претерпели существенные изменения в связи с предложениями рассматривать систему микробиота-человек в качестве новой гармонизированной формы существования живых организмов, названной суперорганизмом. Микробиота суперорганизма может выполнять функции программной оболочки (прим. авт.: по аналогии со средой Windows по формальному признаку), поскольку количество микроорганизмов только в кишечнике человека (10^{14}) почти в 100 раз превышает количество всех клеток человека (10^{12}), количество видов — свыше 1000, количество генов микроорганизмов — порядка 10^6 , тогда как количество

генов организма-хозяина — приблизительно 2×10^4 . Еще теснее связи между микробиотой и макроорганизмом на метаболическом уровне, что сделало практически общепринятым понятие метаболом [14].

В связи с вышеизложенным, иммунная система представляется уже не только в качестве защитной, но и в качестве коммуникативно-регуляторной между макроорганизмом и микробиотой. Они взаимодействуют благодаря многоуровневым механизмам, среди которых наиболее интенсивно изучаются молекулярные, сопряженные с биологически активными соединениями, например с ЛПС. Однако исходно сложный химический состав ЛПС, конформационные и другие варианты этой молекулы в эксперименте определяют наглядность преимущественно крайней степени их биологических эффектов, например, таких, как сепсис, при которых как в мелодии сложно уловить на слух составляющие ее отдельные ноты. Тогда как показано, что системное воспаление и токсический эффект, связанный с активацией Toll-подобных рецепторов, могут обуславливать и относительно простые молекулы, например, внеклеточные гистоны [12]. Руководствуясь указанным, нам представилась целесообразной экспериментальная оценка эффектов не эндотоксина, не ЛПС в целом, а отдельных его фракций. Выбор механизма фагоцитоза в качестве системы для сравнительной оценки биологической активности ЛПС-1, ЛПС-2 и ЛПС-3 был связан с тем, что фагоцит являет собой, на наш взгляд, точку кристаллизации, начиная с которой различные межклеточные и межмолекулярные взаимодействия трансформируются в функционально единую систему иммунитета. В связи с этим, даже основываясь на относительно небольшом объеме полученных в ходе проведенного исследования данных, можно обозначить научную перспективу понимания целого ряда новых иммунных механизмов, инициируемых грамотрицательными бактериями микробиоты человека. В частности, показанная нами на гранулоцитах мышей иммуностимулирующая активность фракции ЛПС-3 предполагает возможность продолжения этих исследований для расшифровки следующих этапов этого процесса.

Исследования последних лет показали, что иммуностимуляция в дальнейшем для эндотоксина в целом опосредуется такими медиаторами иммунного ответа, как интерлейкин-22 (IL-22), ET-1, S1P, резистин, интерлейкин-17 (IL-17), висфатин, HMGB1, остеопонтин (OPN) и гистоны. Соответственно мишенями для фракций ЛПС могут быть продуцирующие вышеуказанные молекулы клетки — Т-лимфоциты, DCs, NKT-клетки, тучные клетки, эндотелиальные клетки, фибробласты, эритроциты, тромбоциты, адипоциты, макрофаги, Th-17, нейроны, остеокласты, эпителиальные и другие эукариоты [9].

Безусловно обозначенная на иммунодефицитных мышях иммуностимулирующая активность одной из фракций липополисахарида *E.coli* M17 не может в полной мере охарактеризовать ее эффект для человека. Однако, если исходить из установленной в эксперименте разницы в дозах эндотоксина, необходимых для инициирования воспалительного ответа у мышей линии C57BL/6 — 500 нг/кг и у человека — лишь 2 нг/кг [13], предположение об эффективности фракции ЛПС-3 применительно к людям не представляется преувеличенным.

Работа выполнена при поддержке Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 — 2013 гг., в рамках реализации мероприятия № 1.2.1. Государственный контракт №П385 от 30.07.2009.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виксман М.Е., Маянский А.Н. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: Методические рекомендации. Казань, Казанский НИИЭМ, 1979.
2. Гарафутдинов Р.Р., Машков О.И., Мавзютов А.Р. Способ получения липополисахаридов грамотрицательных бактерий. Заявка на патент РФ №2016108563, приоритет от 09.03.2016.
3. Ковальчук Л.В., Чередеев А.Н. Патогенетический принцип оценки иммунной системы человека: дальнейшее развитие. Клиническая лабораторная диагностика. 1995; 6: 78-80.
4. Конкина И.Г., Иванов С.П., Князева О.А., Давыдова В.А., Васильева Е.В., Карачурина Л.М. и др. Физико-химические свойства и фармакологическая активность глюконатов Mn (II), Fe (II), Co (II), Cu (II) и Zn (II). Химико-фармацевтический журнал. 2002; 36 (1): 18-21.
5. Лиходед В.Г., Юшук Н.Д., Яковлев М.Ю. Роль эндотоксина грамотрицательных бактерий в инфекционной и неинфекционной патологии. Архив патологии. 1996; 58 (2): 8-13.
6. Мавзютов А.Р., Бондаренко К.Р., Еникеев А.Н., Бондаренко В.М. Системная эндотоксинемия как патогенетический фактор осложнения беременности. Журн. микробиол. 2012; 5: 16-21.
7. Маркина А.А. Комплексное экспериментальное моделирование шоковых состояний. Иммунология. 2012; 5: 250-254.
8. Яковенко А.В., Яковенко Э.П. Цирроз печени: вопросы терапии. Consilium medicum. 2006; 8 (7): 13-17.
9. Aziz M., Jacob A., Yang W.-L. et al. Current trends in inflammatory and immunomodulatory mediators in sepsis. J. Leucocyte Biology. 2013; 93: 329-342.
10. Bengmark S. Gut microbiota, immune development and function. Pharmacological Res. 2013; 69 (1): 87-113.
11. Blander J.M., Medzhitov R. Regulation of phagosome maturation by signals from Toll-like receptors. Science. 2004; 304 (5673): 1014-1018.
12. Chen R., Kang R., Fan X.-G. et al. Release and activity of histone in diseases. Cell Death Disease. 2014; 5(e1370); doi:10.1038/cddis.2014.337.
13. Copeland S., Warren H.S., Lowry S.F. et al. Acute inflammatory response to endotoxin in mice and humans. Clin. Diagn. Lab. Immunol. 2005; 12 (1): 60-67.
14. Eberl G. A new vision of immunity: homeostasis of the superorganism. Nature publishing group: Mucosal Immunology; online publication 5 May 2010. doi: 10.1038/mi.2010.20.
15. Kato N., Sugiyama T., Naito S. et al. Molecular structure of bacterial endotoxin (Escherichia coli Re lipopolysaccharide): implications for formation of a novel heterogeneous lattice structure. Mol. Microbiol. 2000; 36 (4): 796-805.

Поступила 10.12.16

Контактная информация: Мавзютов Айрат Радикович, д.м.н., проф.,
450008, Уфа, ул. Ленина, 3, р.т. (347)276-19-60