

РОЛЬ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЭНДОТОКСИНОВ В ИНДУКЦИИ ОБРАЗОВАНИЯ ЦИТОКИНОВ И ЦИТОКИНОПОСРЕДОВАННОЙ СТАБИЛИЗАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН, НАРУШЕНИЯХ ГЕМОСТАЗА, РЕОЛОГИИ, МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

Первичные или начальные этапы эндотоксикоза обусловлены взаимно-действием ЛПС с различными клетками крови и тканей, а также липопротеинами крови. Из клеток, акцептирующих эндотоксин, главными участниками и индукторами эндотоксикоза являются эндотелиальные клетки, тромбоциты, макрофаги, нейтрофилы, базофилы, тучные клетки, гепатоциты, что свидетельствует об отсутствии селективного связывания эндотоксина клетками (Бардахчян Э.А., Харланова Н.Г., 1997).

Следует отметить, что значительная часть эндотоксина транспортируется к органам и тканям в комплексе с липопротеинами низкой плотности (ЛПНП), а фиксация эндотоксина на различных клетках крови, мезенхимы и органоспецифических элементах обусловлена в значительной мере наличием на их мембране рецепторов для ЛПНП.

Активная клеточная акцепция ЛПС в организме объясняет феномен диссоциации между явлениями эндотоксемии и эндотоксикоза, когда при отсутствии содержания в крови циркулирующего эндотоксина развивается характерная картина эндотоксикоза и шока.

Элиминация эндотоксина из системного кровотока носит двухфазный характер: вслед за быстрой адсорбцией ЛПС на клетках крови возникает его депонирование преимущественно в печени и в значительно меньших концентрациях в селезенке, кишечнике, легких, почках с последующим их повреждением при участии цитокинов (Wheeler M. et al., 2000).

В ранний период эндотоксемии установлено повышение образования острофазных белков: С-реактивного белка, трансферрина, кислого- α 1-гликопротеина, гаптоглобина, ИЛ-6, коррелирующее с выраженностью эндотоксемии (Giovambattista A. et al., 2000). По-видимому, белки острой фазы обеспечивают связывание и инактивацию

эндотоксина.

Детоксикация эндотоксина в системном кровотоке обеспечивается наличием антител к детерминантам ядра ЛПС, а также ингибиторов неиммунно-глобулиновой природы. Отмечен выраженный детоксикационный эффект больших доз гепарина, активирующего липопротеиновую липазу, которая в свою очередь разрушает ЛПС.

Имеются сообщения об участии в процессах детоксикации ЛПС в крови лизоцима, интерферона, макроглобулинов, термолабильного сывороточного инактиватора с эстеразной активностью, фосфатаз, комплемента, белка α-глобулиновой фракции крови с константой седиментации 4,5 (Аполлонин А.В. и соавт., 1990; Giovambattista A. et al., 2000).

Определенную роль в эндотоксинсвязывающей активности плазмы крови играют липопротеиды высокой удельной плотности, способные образовывать с ЛПС устойчивый комплекс.

Детоксикация и деградация ЛПС в клетках осуществляются при участии различных ферментативных систем: липоксигеназ, фосфорилаз, деацетилаз, дефосфорилаз (Dekkers P.E. et al., 2000).

Тем не менее главными акцептирующими ЛПС клетками крови являются полиморфноядерные лейкоциты (ПЯЛ), макрофаги, тромбоциты (Аполлонин А.В. и соавт., 1990; Wheeler M. et al., 2000). Установлено, что уже через 1-2 мин после введения эндотоксина около 40% ПЯЛ содержат на своей поверхности эндотоксин, к 30-й минуте эндотоксинсодержащие ПЯЛ секвестрируются в микроциркуляторном русле легких, печени, почек, селезенки и в меньшей степени в надпочечниках, инициируя повреждение этих органов (Аполлонин А.В. и соавт., 1990). Установлено, что эндотоксинстимулированная секвестрация нейтрофилов в легких не связана с усилением продукции ФАТ и тромбоксана A₂, а обусловлена усилением продукции L-селектина (Kuebler W.M. et al., 2000).

Через 30 - 60 мин после введения эндотоксина *Sl. typhi murium* кроликам отмечалось уменьшение активности

миелопероксидазы и уровня катионных белков в ПЯЛ, достигающее максимума к 3 часам (Нагоев Б.С. с со-авт., 1989).

Опосредованно, через усиление продукции фибронектина, сальмонел-лезный эндотоксин увеличивает хемотаксическую, адгезивную активность нейтрофилов, усиливает пониженную и уменьшает повышенную генерацию ПЯЛ супероксидного аниона радикала (Полуэктова В.Б. и соавт., 1996).

Сложное динамическое взаимодействие эндотоксинсвязывающих систем крови и эндотоксина обуславливает интенсивность развития изменений реологических свойств крови, гемостаза и микроциркуляции при системной эндотоксемии.

Связывание эндотоксина макрофагами, ПЯЛ, с одной стороны, индуцирует развитие комплекса защитных реакций, а с другой стороны, продукцию цитокинов и цитокинопосредованную деструкцию различных органов и тканей.

Известно несколько видов взаимодействия эндотоксина с лейкоцитами: а) неспецифическое взаимодействие гидрофобных структур ЛПС с мембранными компонентами клеток млекопитающих; б) связывание с рецепторным белком CD18; в) связывание с поверхностным клеточным рецептором CD14 комплекса, включающего ЛПС и липополисахаридсвязывающий протеин плазмы крови. Причем, освобождаясь от CD14 - мембранных рецепторов, ЛПС транспортируется к внутриклеточным структурам (лизосомам, эндоплазматическому ретикулуму, аппарату Гольджи) (Thieblemont N., Wright S.D., 1999); г) Fc-зависимое связывание комплекса ЛПС - Ig G с Fc-рецептором на поверхности клетки (Лиходед В.Г. с соавт., 1996).

Последний вид взаимодействия приводит к фагоцитозу и инактивации эндотоксина, то есть носит выраженный протективный характер.

Важная роль в патогенезе метаболических и функциональных расстройств при системной эндотоксемии отводится ПЯЛ, обладающим способностью продуцировать в

окружающую среду значительное количество биологически активных соединений - цитокинов с широким спектром действия.

Как известно, в условиях нормы эндотоксинпозитивные ПЯЛ составляют 5-10%, при системной эндотоксемии их количество возрастает до 80-100% (Аполлонин А.В. с соавт., 1989).

Активированные ПЯЛ могут оказывать как положительные, так и отрицательные эффекты на различные функциональные системы как за счет известных компонентов первичных и вторичных гранул, так и за счет продукции вновь синтезируемых биологически активных соединений - лейкотриенов, лейкотриенинов, дефензинов, простагландинов, тромбоксанов, свободных радикалов, фактора активации тромбоцитов (ФАТ), фактора хемотаксиса эозинофилов (ФХЭ) и других соединений.

Секреция антигенстимулированными нейтрофилами протеиназ, катепсинов, миелопероксидазы, катионных белков, кислых гидролаз, коллагеназы, эластазы воздействует на межклеточный матрикс, приводя его к деградации.

Продукты стимулированных нейтрофилов влияют на бласттрансформацию лимфоцитов, вызывают дегрануляцию тучных клеток, действуют на тромбоциты, активируют систему комплемента, хемотаксис макрофагов, калликреинкининовую систему, системы свертывания крови и фибринолиза (Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 1999).

Активированные под влиянием эндотоксина ПЯЛ и макрофаги освобождают в окружающую среду значительное количество свободных радикалов, обеспечивающих дальнейшую дестабилизацию биологических мембран и, соответственно, потенцирование цитотоксического эффекта бактериальных токсинов.

В настоящее время очевидно, что активация ПЯЛ в раннем послеоперационном периоде является предвестником сепсиса и может использоваться в качестве раннего маркера синдрома системного воспалительного ответа, свойственного, в частности, бактериальному эндотоксикозу (Wakefield C.H., Carey D., 1993).

Ведущая роль в клиренсе эндотоксина отводится макрофагам (Шенк-ман Б.З., 1991; Dekkers P.E et al., 2000; Fitzgerald M.L. et al., 2000). Как известно, макрофаги представляют собой чрезвычайно гетерогенную популяцию клеток, включающую: 1) резидентные макрофаги, то есть макрофаги определенных анатомических областей; 2) макрофаги воспалительного экссудата, возникшие из пула циркулирующих моноцитов крови и постепенно приобретающие свойства резидентных макрофагов; 3) индуцированные макрофаги и активированные макрофаги с измененными свойствами и функциями по сравнению с резидентными макрофагами (Серов В.В., Пауков В.С., 1995).

Макрофаги вовлекаются в развитие инфекционного процесса благодаря особенностям структуры их мембраны, наличию определенных рецепторов, селективно реагирующих на уровень иммуноглобулинов, комплемента, иммунных комплексов, различных цитокинов, в избытке освобождаемых при системной эндотоксемии. Количество рецепторов на поверхности макрофага значительно увеличивается по мере созревания клетки.

Какие же рецепторные группы могут определить чувствительность макрофагов к прямому или опосредованному воздействию различных гуморальных регуляторов, а также эндотоксинов?

1. Fc-рецепторы к различным классам Ig, экспрессия которых резко возрастает под влиянием бактериальных липополисахаридов, лимфокинов. Следует отметить, что макрофаги имеют специфические рецепторы для галактозы, идентичные или сопряженные с рецепторами для Fc-фрагментов IgG и IgA. Как указывалось выше, галактозамин полисахаридной цепи в значительной мере определяет токсичность шигеллезных ЛПС.

2. C3-рецепторы обеспечивают фагоцитарную активность этих клеток по отношению к бактериальным клеткам, опсонизированным специфическими антителами и комплементом.

3. Лектиноподобные рецепторы для L-фукозы, D-маннозы, D-галактозы, обеспечивающие распознавание, межклеточные контакты и связывание мононуклеаров с

различными клетками.

4. Рецепторы для пептидов, обеспечивающие развитие хемотаксиса и фагоцитарной активности макрофагов.

5. Рецепторы для гормонов, биологически активных соединений, цито-кинов, в частности для гистамина, фибронектина. Согласно современным представлениям рецепция эндотоксина макрофагами может осуществляться не только при участии рецепторов для Fc-фрагментов Ig или C3 рецепторов, а также за счет взаимодействия полисахаридной цепи ЛПС с лектиноподобными рецепторами и путем гидрофобного взаимодействия липида А с глико-и фосфолипидами клеточных мембран. В то же время возможна и "специфическая рецепция" коровой части ЛПС с CD14 - рецепторами моноцитов, макрофагов, фибробластов. Акцепция ЛПС CD14- рецепторами сопровождается эндоцитозом (Yuan Q. et al., 2000).

Помимо участия в процессах фагоцитоза, развитии иммунных и аллергических реакций при различных бактериальных инфекциях и интоксикациях, в том числе системной эндотоксемии, макрофаги выступают в роли секреторных клеток, продуцирующих около 100 биологически активных соединений – монокинов (Козинец Г.И., Макаров В.А., 1998).

Следует отметить широкий спектр биологических эффектов монокинов. К секреторным продуктам макрофагов относят такие протеазы, как эластазу, коллагеназу, ангиотензин - конвертазу, а также медиаторы воспаления и иммуномодуляции, факторы роста, компоненты комплемента C1, C2, C3, C5, пропердин, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-15, колониестимулирующие факторы, фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста и др.

Под влиянием эндотоксина возникает интенсивная продукция макрофагами ИЛ-1, ФНО - альфа, супероксида, индуцибельной NO-синтазы (Wheeler M.D., Thurman R.G., 1999; Vidal A. et al., 2000).

Кроме того, ферменты, секретлируемые макрофагами, в частности протеазы, могут повреждать окружающие ткани и быть источником развития вторичной альтерации и

хронизации воспалительного процесса.

Антигенстимулированные макрофаги выделяют значительное количество окислительных метаболитов: супероксиданион радикал, H_2O_2 , гидро-кисильный радикал; биоактивные липиды: простагландины (Pg), лейкотриены (LT), ФАТ, тромбоксан (Wheeler M.D., Thurman R.G., 1999).

Макрофаг является одной из основных клеток, регулирующих процессы регенерации тканей в условиях развития воспалительно-деструктивных процессов инфекционной природы.

В последнее время описаны новые монокины с выраженным вазоактивным действием, в частности, макрофагальный возбуждающий протеин и моноцитарный хемоаттрактантный протеин (Olszyna D.P. et al., 2000).

Остановившись на значимости отдельных монокинов в патогенезе системной эндотоксемии, следует отметить важную роль ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6.

ФНО образуется тканевыми макрофагами, моноцитами, лимфоцитами в зоне воспаления при локальной воспалительной реакции, а также при системной эндотоксемии. Ген, локализованный в макрофагах, кодирует ФНО- α или кахектин с ММ 17 кД. Ген лимфоцитов кодирует образование ФНО- β или лимфотоксина, имеющего ММ 25 кД.

Образование избыточных концентраций ФНО- α под влиянием бактериальных эндотоксинов сопровождается развитием гипотонии, лихорадочной реакции, нарушением кишечной микроциркуляции, усилением синтеза белков острой фазы. ФНО стимулирует освобождение гистамина базофилами и тучными клетками, вызывает активацию эндотелиальных клеток, нейтрофилов, макрофагов, индуцирует образование ФАТ, LT, ИЛ-1, PgE₂, простаглицлина, усиливает экспрессию эндотелием адгезивных белков с последующей адгезией лейкоцитов, тромбоцитов к сосудистой стенке, развитием явлений тромбоза, эмболии, а также апоптоза (Робинсон М.В., Труфакин В.А., 1999).

ИЛ-1 - это семейство полипептидных цитокинов с ММ 15

кД, освобо-ждающееся активированными моноцитами, В-лимфоцитами, тканевыми мак-рофагами, микроглиальными, мезангиальными и другими клетками. ИЛ-1 вызывает развитие лихорадки при эндотоксикозе, экспрессию эндотелиаль-но-лейкоцитарных адгезивных молекул, стимулирует эмиграцию лейкоцитов, вызывает экзоцитоз лизосомальных ферментов и свободных кислородных радикалов фагоцитами, стимулирует дегрануляцию тучных клеток, активи-рует эндотелиоциты. Характерной особенностью биологического действия ИЛ-1 является индукция освобождения цитокинов и биологически активных веществ (БАВ), в частности ФАТ, простаглицлина, Рg

и LT, ИФ-гамма, гистамина (Робинсон М.В., Труфакин В.А., 1999; Zumwald J.W., Thunstrom B.J., Spangelo B.L., 1999).

В последние годы установлено, что семейство ИЛ-1 состоит из 2 аго-нистических протеинов: ИЛ-1-а и ИЛ-1-β, а также их антагониста.

ИЛ-6-цитокин с ММ 26 кД обладает пирогенной активностью, являет-ся фактором роста, дифференциации и клональной экспансии В- и Т-лимфоцитов, стимулирует созревание в костном мозге и выход в кровоток гранулоцитов, макрофагов, тромбоцитов, стимулирует синтез белков острой фазы (Zumwald J.W., Thunstrom B.J., Spangelo B.L., 1999).

ИЛ-1 и ИЛ-6 рецептируются гипоталамическими структурами и усили-вают выброс рилизинг-факторов при стрессорных ситуациях.

Эндотоксины грамотрицательных бактерий интенсивно сорбируются базофилами и лаброцитами - тучными клетками или тканевыми базофилами, а также эозинофилами и гладкомышечными клетками при участии компле-мента или в процессе гидрофобного взаимодействия. Активация указанных клеточных элементов может обеспечиваться и иммунными комплексами, формирующимися в процессе системной эндотоксемии.

Касаясь значимости акцепции эндотоксина тучными клетками, базофи-лами и эозинофилами, необходимо

остановиться на их структурных и функциональных особенностях.

Как известно, в гранулах тучных клеток и базофильных лейкоцитов содержится комплекс биологически активных веществ: гистамин, гепарин, до-памин, а также ферментов, в частности триптаза, химаза, эстераза, липаза, моноаминоксидаза; ферменты цикла Кребса, анаэробного гликолиза и пентозного цикла.

Активация и дегрануляция тучных клеток могут вызываться при системной эндотоксемии не только ЛПС грамотрицательных бактерий, но и активированными фракциями комплемента, монокинами, лимфокинами, катионными белками, протеазами нейтрофилов, экзотоксинами.

Активированные базофилы и тучные клетки становятся источником синтеза простагландинов, лейкотриенов, простаглицина, тромбосана, а также комплекса цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, колониестимулирующих факторов (Игнатъева Г.А., 1998).

Медиаторы тучных клеток и базофилов играют важную роль в развитии сосудистых реакций при системной эндотоксемии, нарушениях коагуляционного гемостаза и фибринолиза, реологических свойств крови, а также обеспечивают межклеточное взаимодействие и индукцию иммунного ответа при персистенции эндотоксина в организме.

Акцепция эндотоксина эозинофильными лейкоцитами также играет определенную патогенетическую роль в сложной совокупности патологических реакций и процессов, свойственных системной эндотоксемии. Как известно, арилсульфатаза эозинофилов инактивирует лейкотриены, фосфолипаза разрушает ФАТ, гистаминаза инактивирует гистамин.

В то же время активированные эозинофилы могут продуцировать лейкотриены, ФАТ, гликозаминогликаны, цитотоксические белки под влиянием различных индукторов. Как известно, на мембране эозинофилов имеются рецепторы к IgG, IgE, IgM, фракциям комплемента C3b, C3d, а также H1 и H2-рецепторы.

Другими клетками, интенсивно акцептирующими

эндотоксины, явля-ются эндотелиальные клетки, фиксирующие ЛПС при участии комплемента и специализированного CD18-рецептора.

Известно, что уже в начальном периоде эндотоксинового шока проис-ходит повышение проницаемости различных гистогематических барьеров (Бардахчян Э.А., Харланова Н.Г., 1997). Высказана точка зрения о трех ме-ханизмах этого процесса: за счет образования микропиноцитозных везикул, за счет диапедеза и без видимых нарушений стенки капилляров, а также в силу грубых нарушений ультраструктур капилляров. Последние проявлялись или незначительным расхождением эндотелиальных клеток, или возникнове-нием крупных перфораций размером до 20 мкм. В ряде исследований (Бар-дахчян Э.Н., Ломов Ю.Н., Харланова Н.Г., 1997) показано, что спустя 30 минут и в течение последующих 5 часов после внутривенного введения соба-кам эндотоксина брюшно-тифозной и кишечной палочек наблюдаются раз-личные этапы отделения эндотелиальных клеток от базальной мембраны в артериолах и синусоидных капиллярах печени, почек, надпочечников, голов-ного мозга.

Особенно демонстративен этот процесс в артериолах, где при элек-тронно-микроскопическом исследовании можно проследить, как по мере от-слоения эндотелиоцитов цитоплазматический мостик постепенно истончае-тся, клетки выдаются далеко в просвет сосуда и, наконец, отрываются. В си-нусоидных капиллярах печени регистрируются дегранулированные поли-морфноядерные нейтрофилы, скопление тромбоцитов. В пространстве Диссе видны тучные клетки с различной степенью либерации медиаторов. Авторы высказывают точку зрения о том, что повреждения эндотелиальных клеток возникают под влиянием эндотоксина, а также опосредуются вазоактивными веществами тромбоцитов, тучных клеток, лизосомальными ферментами лей-коцитов.

Известно, что одним из органов-мишеней цитопатогенного действия эндотоксинов являются легкие. ЛПС вызывает лейкоцитарную инфильтра-цию и отек легких. При электронно-микроскопическом исследовании микро-циркуляторных нарушений в легких в динамике эксперимен-тального эндо-токсинового шока отмечены

остановка кровотока, сладж, гиперемия. Одно-временно выявлен тромбоз с преципитацией фибрина в альвеолярные капилляры, кровоизлияния в строму и альвеолярное пространство.

Причинами геморрагий, по мнению авторов, являются гипокоагуляция потребления, резкая активация фибринолиза, а также структурные нарушения аэрогематического барьера. Причем, экстравазаты в строме внутренних органов и легких отмечаются задолго до того, как возникает гемокоагуляция. В лабилизации аэрогематических барьеров участвуют серотонин и гистамин, выделяющиеся при дегрануляции тучных клеток и тромбоцитов.

Отмечены также сдувание эндотелиоцитов в артериолах легких, редуцирование кровотока, реологические нарушения в период выраженного проявления эндотоксического шока (5 часов после введения эндотоксина), а также расстройства кровотока в брюшной полости, возможность развития синдрома полиорганной недостаточности, обусловленного избыточным освобождением цитокинов под влиянием ЛПС (Pittet J.F., Pastor C.M., Morel D.R., 2000).

Системная эндотоксемия сопровождается повышением проницаемости сосудов селезенки, экстравазацией внутрисосудистой жидкости, возрастанием гематокрита (Andrew P., Deng Y., Kaufmann S., 2000).

Повреждение эндотелиальных клеток в процессе акцепции эндотоксина сопровождается развитием каскада стереотипных реакций активации фактора Хагемана (XII), калликреинкининовой системы, системы комплемента, внешнего и внутреннего механизмов формирования протромбиназной активности, тромбоцитарного звена системы гемостаза, системы фибринолиза, нарушением разнообразных функций. Как известно, активация фактора Хагемана носит неспецифический характер. Между тем, уже в ранних работах показана возможность его активации при участии ЛПС (Morrison D.C., Cochrane C. G., 1974).

Чтобы оценить значимость повреждения эндотелия в патогенезе эндотоксикоза, необходимо остановиться на его роли в условиях нормы и патологии. Как известно,

клетки эндотелия сосудов выполняют многообразные функции: регулируют сосудистый тонус, ангиогенез, участвуют в иммунном и воспалительном ответах, выделяя вследствие цитокиновой активации анти-гены гистосовместимости класса II, рецепторы к компонентам системы ком-племента. Эндотелий сосудов является источником цитокинов, принимает участие в реакциях адгезии и эмиграции лейкоцитов в зону воспаления, оказывает регулирующее воздействие на коагуляционный потенциал крови за счет синтеза различных факторов с прокоагулянтной, антикоагулянтной и фибринолитической активностью, а также влияет на процессы ангиогенеза и пролиферации гладкомышечных элементов сосудистой стенки (Папапетро-пулос А., Катравас Дж., 1997).

Эндотелиальные модуляторы сосудистого тонуса делятся на 2 группы:

1. Вазодилатирующие (оксид азота, простаглицлин, недифференциро-ванный гиперполярирующий фактор)
2. Сосудосуживающие (эндотелин, тромбоксан А₂, простаглицлин F_{2α})

В последние годы важная роль в регуляции сосудистого тонуса и адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов отводится оксиду азота (NO), ранее называвшемуся эндотелиальным расслабляющим фактором.

NO является мощным вазодилататором, ингибитором агрегации тром-боцитов, нейротрансмиттером неадренергически-нехолинергических нейро-нов, синтезируется из L-аргинина при участии NO-синтазы эндотелия со-судов, макрофагов, некоторых нейронов.

Стимуляторами активности NO-синтазы и индукторами образования оксида азота являются эндотоксины грамотрицательных бактерий, а также ацетилхолин, гистамин, серотонин, ИЛ-1, ФНО, полисахариды, образующиеся в избыточных концентрациях при бактериальных инфекциях и интоксика-циях, в частности, системной эндотоксемии (Kuebler W.M. et al., 2000; Vidal A. et al., 2000).

Установлены молекулярно-клеточные механизмы

антиагрегатных свойств простациклина и NO, обладающих способностью активировать, со-ответственно, аденилатциклазу и гуанилатциклазу, увеличивать содержание в тромбоцитах цАМФ и цГМФ, что сопровождается снижением внутриклеточного содержания свободного кальция и подавлением агрегационной способности тромбоцитов.

Оксид азота и простациклин не накапливаются и не депонируются в норме в сосудистой стенке. Усиление продукции указанных антиагрегантов возникает под действием разнообразных неспецифических стрессорных раздражителей, приводящих к увеличению содержания кальция в эндотелии сосудов.

Установлено наличие трех форм NO-синтазы (NOS I, II, III). Причем, NOS I и NOS III продуцируют соответственно в эндотелии и нейронах незначительные количества NO, обеспечивающие ауторегуляцию сосудистого тонуса и межнейрональную взаимосвязь.

NOS II активируется под влиянием эндотоксина и цитокинов, в частности ФНО- α , является кальций- и кальмодулиннезависимым ферментом, обеспечивающим синтез NO в концентрациях, превышающих нормальные показатели в 1000 раз. В связи с этим очевидна значимость NO в развитии сосудистой недостаточности при экстремальных ситуациях, в частности при системной эндотоксемии (Зильбер А.П., 1995).

Однако в настоящее время нельзя дать однозначную оценку активации NO-синтазы при эндотоксикозе. Установлено, что хроническая ЛПС-индуцированная экспрессия NO-синтазы в эндотелии мышей приводила к уменьшению сосудистой реактивности на NO (Yamashita T. et al., 2000).

Высказывается точка зрения, что NO в комплексе с другими медиаторами вызывает угнетение чувствительности гладких мышц сосудистой стенки к вазоконстрикторным влияниям при сепсисе. Дополнительными факторами блокады сосудистой чувствительности к прессорным воздействиям при бактериальном эндотоксикозе являются продукты метаболизма арахидоновой кислоты, а также уменьшение количества α -адренорецепторов в сосудистой

стенке (Lorente J.A. et al., 1993; Palmer R.M.J., 1993). В нормальных условиях эндотелиальные клетки поддерживают тромборезистентность сосудистой стенки за счет образования гепариноподобных протеингликанов, тромбомодулинзависимого белка С, протеина S, кофактора протеина С, 13 HOPE (13-гидроксиоктадекадиеновая кислота), тромбомодулина, активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов.

Важным фактором тромборезистентности сосудистой стенки является гликопротеид-тромбомодулин, продуцируемый эндотелием и экспрессируемый на люминальной поверхности интимы при увеличении уровня в эндотелиоцитах ц-АМФ. Тромбомодулин выполняет роль акцептора для активированного тромбина. В процессе взаимодействия тромбомодулина и тромбина последний теряет способность обеспечивать тромбообразование и в то же время приобретает свойства модифицировать активность протеина С в процессе его расщепления, что приводит к появлению антикоагулянтной активности указанного белка (Баркаган З.С., 1988; Козинец Г.И., Макаров В.А., 1997).

Как известно, к числу прокоагулянтов, синтезируемых эндотелием и гладкомышечными элементами сосудов, относятся тромбопластин, тромбосан А2, фактор Виллебранда, фактор активации тромбоцитов (ФАТ), вазоактивные пептиды-эндотелины, эндотелиальный фактор роста, адгезивные белки, ламинины (Папапетропулос А., Катравас Дж., 1997).

Следует отметить, что на поверхности эндотелиальных клеток находится фермент ксантиноксидаза, участвующий в выработке свободных радикалов и соответственно разрушении фиксированных на эндотелии микроорганизмов и токсинов, а также в дестабилизации биологических цитомембран макроорганизма.

К белкам субэндотелия, обладающим способностью связывать клетки крови при повреждении, десквамации эндотелия, относятся коллаген, фибронектин, тромбоспондин, а также фактор Виллебранда.

Установлено, что под влиянием эндотоксинов возникает эксфолиация эндотелия, резко увеличивается его

проницаемость, происходит выброс в кровоток проагрегантов и прокоагулянтов, ингибиторов активаторов плазми-ногена.

Указанные структурные и функциональные изменения со стороны эндотелия сосудов возникают уже спустя 1 минуту после действия токсина и индуцируют коллагеновую активацию агрегации тромбоцитов, внешний и внутренний механизмы формирования протромбиназной активности и кининовый каскад.

Спустя 15 минут после введения эндотоксина сосудистое повреждение захватывает гладкомышечные клетки.

В последние годы важная роль в патогенезе эндотоксического шока, утечке альбуминов из кровотока и регуляции объема плазмы отводится активации продукции эндотелина под влиянием ЛПС (Filep J.G., 2000).

Раннее повреждение сосудистой стенки при ЛПС - интоксикации обеспечивается участием вазоактивных аминов и цитокинов, сохраняясь и в поздние периоды эндотоксемии. При этом в крови появляются значительные количества тканевого тромбопластина, что создает условия для активации внешнего каскада реакций формирования протромбиназной активности при участии фактора VII. В то же время прокоагулянтная активность крови индуцируется цитокинами (ФАТ, ФНО, ИЛ-1), биогенными аминами. В условиях эндотоксемии эндотелий и тромбоциты интенсивно продуцируют 3-й фактор, апопротеид III, а также фосфолипазу A₂, P_g и адениннуклеотиды, ФНО-α (Шенкман Б.З., 1991).

Установлено, что под влиянием эндотоксина, а также различных цитокинов, в частности, ИЛ-1 и ФНО на поверхности эндотелия, моноцитов и макрофагов возникает экспрессия гена так называемого тканевого фактора (ТФ), активирующего процессы свертывания крови, а также гена ФНО-α. Активность ТФ возрастает в ответ на действие эндотоксина в 10-40 раз в течение 4-5 часов. ТФ - липопротеид, состоит из белка апопротеина III и фосфолипидов, является мембранным клеточным рецептором фактора VII, инициатором альтернативного, зависящего от эндотелия пути свертывания крови, обеспечивает активацию фактором VII фактора IX, связанного со стенкой

сосуда. В свою очередь IXa превращает X фактор, связанный с эндотелием, в Ха с последующей активацией протромбиназы и превращением протромбина в тромбин (Таха М.К., 2000).

Альтернативный путь ведет к образованию небольших количеств тромбина, еще недостаточных для свертывания фибриногена, но специфически активирующих клетки эндотелия, тромбоциты, лейкоциты. При системной эндотоксемии, наряду с вышеописанной альтернативной активацией, на поверхности поврежденного эндотелия происходит классическая активация контактной фазы свертывания крови. Интенсификация образования тромбина играет центральную роль в патогенезе септического шока, системной эндотоксемии (Eriksson M. et al., 2000).

При повреждении сосудов тканей под влиянием эндотоксина и цитокинов происходят обнажение субэндотелия, экспрессия адгезивных и рецепторных белков на поверхности клеток, повышение прокоагулянтной активности ТФ, снижение активности антикоагулянтной и анти-агрегационной активности тромбомодулина, простациклина, повышение потенциальной фибринолитической активности (Зубаиров Д.М., 1997).

Одновременно резко увеличивается реактивность субэндотелия к адгезии клеток за счет коллагена, растворимых связывающих белков (фибриногена, тромбоспондина, фактора Виллебранда, а также при участии фибронектина, выполняющего функцию структурного матрикса и опосредующего серию реакций поперечного связывания клеток с коллагеном и фибрином).

Важная роль в нарушениях формирования коагуляционного потенциала крови и изменениях ее реологических свойств в условиях эндотоксемии отводится активации системы комплемента, обеспечиваемой классическим путем с участием антител к эндотоксину, иммунных комплексов и поврежденных эндотелиальных клеток, а также альтернативным - в процессе конвертазной активации C3 и неконвертазной активации C3 и C5 (Бэлк Р. 1995).

Активация комплемента сопровождается формированием

анафи-лакцинов С3а, С5а и конечных комплексов комплемента С5в-9. Эти продукты каскада комплемента могут активировать нейтрофилы, макрофаги и тромбоциты, которые затем опосредованно, через лизосомальные ферменты, цитокины, свободные радикалы, продукты метаболизма арахидоновой кислоты ведут к развитию сосудистой недостаточности, расстройствам коагуляционного потенциала крови, нарушениям реологии и микроциркуляции.

Тромбоциты являются одной из основных мишеней действия эндотоксина, а тромбоцитопения - устойчивый признак эндотоксических состояний, развивающихся уже спустя несколько минут после введения эндотоксина в кровоток. Тромбоцитарная сорбция эндотоксина усиливается в присутствии липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и фракции С3. Высказывается точка зрения, что значительная часть тромбоцитов, нагруженных ЛПС, в течение 10-15 минут секвестрируется в легких и печени, где обеспечивает передачу ЛПС макро- и микрофагам.

Одновременно активируется их адгезивно-агрегационная и секреторная активность, образуются микроагрегаты (Покровский В.И., Малеев В.В., Адамов А.К., 1988).

Секвестрация тромбоцитов в динамике системного эндотоксикоза носит прогрессирующий характер, происходит в основном в органах брюшной полости и малом круге кровообращения.

Цитопатогенное воздействие эндотоксинов грамотрицательных бактерий на тромбоцитарное звено системы гемостаза реализуется в процессе активации фосфолипаз А1 и А2, арахидонового каскада и тромбоксана А2, завершающего формирование агрегатов (Ярошенко И.Ф., 1985, 1986).

Изучение состояния гемостаза у больных с генерализованной формой менингококковой инфекции свидетельствовало о снижении агрегационных свойств тромбоцитов, коррелирующем с тяжестью течения заболевания (Покровский В.И. и соавт., 1982). По мнению авторов, снижение агрегационных свойств тромбоцитов и изменение их способности к обратимому эндоцитозу при

менингококковой инфекции являются следствием прямого воздействия эндотоксина на тромбоциты и эндотелий сосудов, а также опосредованного эффекта за счет вторичных неспецифических метаболических расстройств. В последующей работе этих же авторов (Покровский В.И. и соавт., 1982) изучено действие ЛПС менингококка на функциональные свойства тромбоцитов. Как оказалось в опытах *in vitro*, эндотоксин менингококка стимулировал агрегацию тромбоцитов, воздействуя непосредственно на мембраны тромбоцитов, и усиливал процессы экзоцитоза.

Стимулирующим воздействием на тромбоциты при эндотоксемии обладают активированные фракции комплемента, а также фактор активации тромбоцитов (ФАТ).

Помимо эффекта агрегации тромбоцитов, ФАТ вызывает вазоконстрикцию, повышение проницаемости сосудов, стимулирует дегрануляцию базофилов, хемотаксис нейтрофилов.

По мере развития эндотоксемии стимулирующее воздействие на тромбоциты начинают оказывать другие метаболиты, в частности, лизофосфолипиды, АДФ, фрагменты коллагена, простагландины, основным источником которых являются "шоковые органы" - легкие, кишечник, печень, почки.

Касаясь последовательности развития вышеуказанных молекулярно-клеточных механизмов активации тромбоцитарно-сосудистого звена системы гемостаза в динамике эндотоксикоза, следует отметить, что обнажающиеся при повреждении эндотелия коллаген и фибронектин, а также интенсивно синтезирующиеся тромбоксан А₂, ФАТ обеспечивают адгезию тромбоцитов и макрофагов к сосудистой стенке. В то же время фактор Виллебранда связывается с тромбоцитарными рецепторами (интегринами) I_b, II_b/III_a. Рецепторы II_b/III_a обладают наибольшей аффинностью к фибриногену, однако они могут связывать и другие адгезивные молекулы, в частности тромбоспондин и фибронектин. Вышеуказанные рецепторы экспонируются на поверхности тромбоцитов лишь после их активации (Козинец Г.И., Макаров В.А., 1997).

Связывание тромбоцитов с адгезивными молекулами на поверхности поврежденного эндотелия при системной эндотоксемии приводит к последующей активации их под влиянием тромбина, ФАТ, АДФ, серотонина, катехоламинов, комплемента, простагландинов, лизилфосфолипидов, выделяющихся из сосудистой стенки, гемолизированных эритроцитов, первично адгезировавших тромбоцитов, клеток различных «шоковых органов».

Вышеуказанные активаторы взаимодействуют селективно со специализированными рецепторами, экспонируемыми на мембране тромбоцитов, что сопровождается увеличением концентрации ионов кальция за счет выхода его из внутритромбоцитарных депо или поступления в клетку внеклеточного кальция, активацией кальцийзависимых протеаз и распластыванием тромбоцитов.

Увеличение концентрации свободного кальция в тромбоцитах сопровождается каскадом реакций: экспрессией рецепторов IIb/IIIa на мембране тромбоцитов, сокращением контрактивных белков, высвобождением из альфа-гранул тромбоцитов фибриногена, тромбоспондина, тромбоцитарного фактора, акцелератора V фактора, В-тромбоглобулина, фактора Виллебранда, митогенного фактора.

В то же время из электронно-плотных гранул выходят АДФ, серотонин, катехоламины, усиливающие процесс агрегации и формирующие ее вторую волну. В процессе реакции высвобождения II происходит секреция лизосомальных ферментов из гранул.

Под влиянием кальция активируется фосфолипаза A₂, освобождаются продукты биотрансформации фосфолипидов: ФАТ, простагландины F_{2a}, G₂, H₂, в окружающую среду, что индуцирует цепную реакцию активации тромбоцитарного звена системы гемостаза за счет усиления экспрессии рецепторов типа IIb, IIIa окружающими тромбоцитами (Козинец Г.И., Макаров В.А., 1997).

Арахидоновая кислота под влиянием циклооксигеназ превращается в тромбоксан A₂ - индуктор необратимой

агрегации, а при участии липоксигеназы - в 12-гидроксиэйкозатетраеновую кислоту (12-НЕТЕ) - хемоаттрактант нейтрофилов, включающихся в микротромбы.

Тромбоспондин эндотелиального, тромбоцитарного, моноклеарно-макрофагального происхождения при системной эндотоксемии связывает тромбоциты с фибрином, коллагеном, эндотелиальными клетками, макрофагами, тромбоцитами, благодаря чему агрегация приобретает необратимый характер (Алмазов В.А. и соавт., 1999).

Резюмируя вышеизложенные данные относительно состояния коагуляционного потенциала крови при системной эндотоксемии, следует заключить, что активация тромбоцитарного звена системы гемостаза под влиянием эндотоксинов и цитокинов неизменно сочетается с усилением протромбинной активности с последующим каскадом реакций образования фибрина и продуктов фибринолиза. При этом отмечена возможность активации внутреннего и внешнего механизмов формирования протромбиназы.

Внутренний механизм интенсификации протромбинной активности индуцируется за счет коллагеновой и кининовой активации фактора XII. Активаторами внешнего коагуляционного каскада при эндотоксемии становятся продукты тканевого и сосудистого цитолиза. Одновременно отмечен выход прокоагулянтов из эритроцитов, лейкоцитов, шоковых органов. В роли активаторов внешнего механизма формирования протромбинной активности и коагуляционного каскада в целом помимо общепризнанных фосфолипидов выступают простагландины, лейкотриены, интерлейкины, фактор некроза опухоли (ФНО), хемотаксические липиды, синтезируемые в мембранах лейкоцитов, базофилов, эндотелиальных клеток.

Стимуляция тромбоцитов тромбином вызывает высвобождение и связывание на поверхности клеток наряду с тромбоспонином, фибриногеном, фактором Виллебранда и фибронектина, что способствует организации и локализации тромба.

Как известно, фибронектин является модулирующим гликопротеином соединительнотканного матрикса и тканевых жидкостей, обеспечивает связь фибрина и различных клеток.

Фибронектин синтезируется различными типами антигенстимулированных клеток (эпителиальными, эндотелиальными, фибробластами, хондроцитами, миоцитами). Участки специфического связывания фибронектина обнаружены на активированных тромбоцитах в составе рецепторов IIb/IIIa. В зоне повреждения сосудистой стенки фибронектин связывает коллаген, фибрин, фибробласты, обеспечивая развитие репаративных процессов. Фибронектин, усиленно продуцируемый при синдроме системного воспалительного ответа инфекционной природы, стимулирует фагоцитоз и удаление фибрина-мономеров. Протеолиз фибронектина и образование его фрагментов ведет к усилению освобождения нейтрофилами эластазы и повреждению эндотелия.

Гиперкоагуляция лимфы при эндотоксемии возникает в более ранние сроки, чем в крови и в основном по тем же механизмам, что и в кровотоке (Ярошенко И.Ф., 1985, 1986).

Что касается активности антикоагулянтной системы, она оказывается явно недостаточной для предотвращения начальной фазы гиперкоагуляции, свойственной эндотоксемии. Установлено, что введение низких доз эндотоксина приводит к увеличению концентрации антитромбина III в кровотоке, а более массивные дозы вызывают его уменьшение.

Характерной особенностью эндотоксемии является активация протеолитических систем, в частности фибринолитической. В свою очередь активация фибринолиза под влиянием эндотоксинов опосредуется за счет калликреин-кининовой системы, системы комплемента и коагуляционного гемостаза. В основе активации системы фибринолиза лежат двойственный процесс снижения концентрации ингибиторов и нарастание активности активаторов фибринолиза (Абелев Г.И., 1996).

Следует отметить определенные особенности расстройств

коагуляционного потенциала крови и изменений активности фибринолитической системы при холерной ЛПС-интоксикации (Белов Л.Г., 1994). Автором установлено развитие дозозависимой гипокоагуляции при указанной интоксикации вплоть до полной несвертываемости крови. Между тем, изменения активности фибринолитической системы были незначительными и не играли инициирующей роли в патогенезе гипокоагуляционных сдвигов. Выявленные автором угнетение активности тромбопластина и тромбина в условиях эндо-токсикоза, а также прямой антитромбиновый эффект ЛПС *in vitro* свидетельствовали о том, что гипокоагуляция развивается вследствие активации ферментативной антипротеазной системы крови, угнетающей как активность факторов свертывания крови, так и системы фибринолиза.

Между тем в последующей работе (Dekkers P.E. et al., 2000) убедительно показана возможность активации системы фибринолиза при эндотоксикозе за счет индукции освобождения моноцитами урокиназного активатора плазминогена.

Таким образом, активная фиксация эндотоксина различными клеточными элементами, в частности макрофагами, эндотелиальными клетками, нейтрофилами, тромбоцитами сопровождается продукцией цитокинов, развитием эффектов прямой и цитокинопосредованной цитотоксичности на сосудистую систему, клеточные элементы «шоковых органов», нарушением коагуляционного потенциала крови. Ранняя активация прокоагулянтных механизмов, тромбоцитарно-сосудистого звена системы гемостаза приводит и к быстрому развитию гипокоагуляции потребления.

Анализируя в целом приведенные выше данные литературы, следует заключить, что вслед за адсорбцией эндотоксина на клеточных мембранах различных клеток, взаимодействием его коровой части с CD14-рецепторами, полисахаридных цепей - с лектиноподобными рецепторами и в результате гидрофобного взаимодействия липида А с глико- или фосфолипидами клеточных мембран возникает освобождение цитокинов.

Ведущая роль в развитии цитокинопосредованных

расстройств микро-циркуляции, регионарного кровотока, реологии, коагуляционного потенциала крови, формировании клинической картины эндотоксического шока принадлежит интерлейкинам (ИЛ-1, ИЛ-6), фактору некроза опухоли (ФНО), гамма-интерферону и другим цитокинам (Пальцев М.А., 1996).

Вышеизложенные данные убедительно свидетельствуют об общих закономерностях патогенеза метаболических и функциональных расстройств, свойственных различным грамотрицательным инфекциям. Последние обусловлены общностью структуры бактериальных эндотоксинов, характера их рецепции нейтрофилами, макрофагами, тромбоцитами, базофилами, эозинофилами и другими клетками, сопровождающейся каскадом стереотипных реакций нарушения коагуляционного потенциала крови, ее реологических свойств, расстройств микроциркуляции.

Наряду с общими закономерностями развития инфекций, индуцируемых грамотрицательной микрофлорой, следует отметить специфические особенности патогенеза заболеваний инфекционной природы. Последние мы попытались проследить на примере развития биологических эффектов токсинов возбудителей особо опасных инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

29. Адамов А.К. Иммунология холеры. Саратов: Изд-во Саратовского ун-та, 1981. - 320 с.

30. Адамов А.К., Наумшина М.С. Холерные вибрионы.- Саратов: Изд-во Саратовского ун-та, 1984. - 328 с.

31. Алмазов В.А., Петрищев Н.Н., Шляхто Е.В., Леонтьева Н.В. Клиническая патофизиология. - М.: ВУНМЦ, 1999. - 464 с.

32. Аполлонин А.В., Яковлев М.Ю., Рудик А.А., Лиходед В.Г. //ЖМЭИ. - 1990. - N11. - С. 100-106.

33. Бардахчян Э.А. //Патол. физиол. и exper. терапия. - 1985.- N6. - С. 76-82.

34. Бардахчян Э.А., Ломов Ю.М., Харланова Н.Г. //Бюл. exper. биол. и мед. - 1997. - Т.123, №6. - С. 632-637.
35. Бардахчян Э.А., Харланова Н.Г. //Патол. физиол. и exper. терапия. - 1997. - №1. - С.17-21.
36. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы - М.: Медици-на, 1988. - 528 с.
37. Белов Л.Г. Патогенез функциональных и метаболических расстройств при холерной интоксикации и вакцинации: Автореф.дис....
38. д-ра мед.наук. - Саратов, 1994. - 33с.
39. Белов Л.Г., Белобородов Г.А. //Матер. 2-й Всерос. конф. "Гомеостаз и инфекционный процесс". - Саратов, 1998. - С.10.
40. Бокарев И.Н. //Тромбоз, гемостаз и реология. - 2000. - №2.- С. 5-8.
41. Бондаренко В.М. //Микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. - 1999. - №5. - С. 34-35.
42. Броун Р. Сепсис и септический ответ //Актуальные проблемы анесте-зиологии и реаниматологии. Освежающий курс лекций. /Под ред. Э.В. Недашковского. - Архангельск-Тромсё, 1995. - С. 125 - 139.
43. Бэлк Р. Патофизиология септического шока //Там же.- С. 140-145.
44. Вертиев Ю.В. //ЖМЭИ - 1987. - №3. - С. 86-93.
45. Владимиров Ю.А. //Вопр. мед. химии. - 1989. - №4. - С. 7-19.
46. Гельфанд Б.Р. //Анестезиол. и реаниматол. - 1984. - №5. - С. 25-30.
47. Громова О.В., Захарова Т.Л., Грачева В.П. //Микробиол., биохим. и специфич. профилактика карантин-ных инфекций. - Саратов, 1990. - С. 122-126.
48. Домарадский И.В. //Молекул. генет., микробиол. и вирусол. - 1990. - №9. - С. 3-10.

49. Езепчук Ю.В. Патогенность как функция биомолекул. - М., 1985. - 235 с.
50. Езепчук Ю.В. //ЖМЭИ. - 1988.- N5. - С. 133-146.
51. Ерюхин И.А., Шляпников С.А.- СПб.: Эскулап, 1997. - 296 с.
52. Зайцева И.А., Шульдяков А.А., Киричук В.Ф. //Матер. 2-й Всесоюз. конф. "Гомеостаз и инфекционный процесс". - Саратов, 1998. - С. 29.
53. Захарова И.А., Варбанец Л.Д. Углеводсодержащие биополимеры мем-бран бактерий. - Киев: Наукова думка, 1983. - 128 с.
54. Зильбер А.П. Медицина критических состояний. Общие проблемы. Книга 1 - Петрозаводск: Изд-во Петрозаводского ун-та, 1995. - 375 с.
55. Зубаиров Д.М. //Соросовский образовательный. журн. - 1997. - N3. - С. 46-52.
56. Иванова Т.Н., Полякова Э.Д., Иванов А.И. //Вопр. мед. химии. -1990. - Т.36, вып.1. - С. 28-32.
57. Игнатьева Г.А. //Патол. физиол. и экспер. терапия. - 1998. - N1. - С. 35-41.
58. Клер К.И., Карен С.М., Алисон Д. //Клиническая микробиология и ан-тимикробная химиотерапия. -2000. - Т.2, N1.- С. 4-16.
59. Козинец Г.И., Макаров В.А. Исследования систем крови в клинической практике. - М.: Изд-во Триада-Х, 1997. - 480 с.
60. Лиходед В.Г., Аниховская И.А., Аполлонин А.В. и соавт. //ЖМЭИ. - 1996. - N2. - С.76-79.
61. Макацария А.Д., Добровольский В.И. //Сов. мед. - 1981. - N6. - С. 34-39.
62. Маянский А.Н. Микробиология для врачей.: Изд-во Ниже-городской госуд. мед. академии, НГМА, Нижний Новгород:, 1999. - 392с.

63. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. -М.: Медицина, 1988. - 256 с.
64. Пальцев М.А. //Арх. патол. - 1996. - №. - С. 3-6.
65. Папапетропулос А., Катравас Дж. Функции эндотелиальных клеток //Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Освежающий курс лекций /Под ред. Э.В.Недашковского. - Архангельск-Тромсе, 1997. - С.254-257.
66. Покровский В.И., Булычев В.В., Ломазова К.Д. и соавт. //Бюл. exper. биол. -1982. - №3. - С. 8-13.
67. Покровский В.И., Малеев В.В., Адамов А.К. Клиника, патогенез и лечение холеры. – Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1988. - 272 с.
68. Полуэктова В.Б., Глоба А.Г., Хитров Н.К. и соавт. //Бюл. exper. биол. и мед. -1996. - Т.121, №6. - С. 623 - 628.
69. Полянин К.И., Бардахчян Э.А., Бочков Н.И. //Кардиология.: Изд-во НГМА, - 1982. -№1. - С. 90-93.
70. Понукалина Е.В., Киричук В.Ф., Чеснокова Н.П., Афанасьева Г.А. Со-временные проблемы медицинской науки. Матер. науч.-практ. конф. Ч.III. – Саратов: Изд-во СГУ, 1994. - С. 10-12.
71. Понукалина Е.В., Чеснокова Н.П., Киричук В.Ф. и соавт. Патогенез ге-моррагического синдрома при чумной инфекции. - Саратов. Изд-во СМИ, 1990. - 45 с.
72. Робинсон М.В., Труфакин В.А. Апоптоз и цитокины //Успехи совр. биол. -1999. - Т.119, №4. - С. 359-367.
73. Румянцев А.Г., Касаткин В.Н., Канаева Е.С. Эндотоксин в клинике и эксперименте //ЖМЭИ. - 1994. -№3. - С. 110-114.
74. Серов В.В., Пауков В.С. Воспаление: Руководство для врачей. - М.: Медицина,1995.- 640 с.
75. Скулачев В.П. Феноптоз: запрограммированная смерть организма //Биохимия. - 1999. - Т.64, вып. 12. - С. 1679-1688.

76. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение //Иммунология.-1999. - N1. - С. 14-17.
77. Шенкман Б.З., Андрейчин М.М., Степанов С.А., Богомолова Н.В. Бактериальный эндотоксикоз - Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1991. - 240с.
78. Ярилин А.А. Межклеточная кооперация при иммунном ответе. Выбор клеткой формы ответа //Иммунология. -1999. - N1. - С. 17-24.
79. Ярошенко И.Ф. //Гематол. и трансфузиол. - 1985. - N5. - С. 27-29.
80. Ярошенко И.Ф. //Бюл. эксперим. биол. -1986. - Т.49.- N1. - С. 20-22.
81. Amann R., Schuligoi R., Peskar B.A. //Inflamm. Res. - 1999. - N 48 (12). - P. 632.
82. Basu S., Eriksson M. //Acta Anaesthesiol. Scand. - 2000. - N44 (1). - P. 17-23.
83. Chu A.J., Fox M.J., Prasad J.K. //Cell. Biochem. Funct. - 2000. - Vol.18.- N1. - P. 67-73.
84. Dekkers P.E., ten Hove T., te Velde A.A. et al. //J. Infect. Immun. - 2000. - Vol. 68, N 4. - P. 2156 - 2160.
85. de Jonge E., Dekkers P.E., Creasey A.A. et al. //J. Blood. - 2000. - Vol.95, N4.- P. 1124-1129.
86. Dolgikh V.T., Shikunova L.G., Rusakov V.V. et al. //J. Patol. Fiziol. Eksp. Ter. - 1999. - N2. - P. 15-19.
87. Eriksson M., Saldeen T., Mattsson C. et al. //Acta Anaesthesiol. Scand. - 2000. - Vol.44, N1. - P. 24-31.
88. Filep J.G. //Br. J. Pharmacol. - 2000. - Vol.129, N5. - P. 975-983.
89. Fitzgerald M.L., Moore K.J., Freeman M.W. et al. //J.Immunol.-2000.- Vol.164, N5. - P. 2692-2700.
90. Giovambattista A., Chisari A.N. Corro L. et al. //J. Neuroimmunomodulation. - 2000. - Vol.7, N2. - P. 92.

91. Harris T.G., Battaglia D.F., Brown M.E. et al. //J. Endocrinology. - 2000. - Vol.141, N3. - P. 1050-1058.
92. Kassari T.R. Metabolic acidosis in calves //J. Vet. Clin. North. Am Food Anim. Pract. - 1999. - Vol.15, N3. - P. 473-486.
93. Kuebler W.M., Borges J., Sckell A. et al. //Am. J. Respir. Crit. Care. Med. - 2000. - Vol.161, N1. - P. 36-43.
94. Lorente J.A., Landin N., Renes E., Esteban A. //J. Intensive Care World. - 1993. - N10. -P. 58-61.
95. Morrison D.C., Cochrane C.G. //J. Exp. Med. - 1974. - Vol.140, N3. - P. 797-811.
96. Olszyna D.P., Pajkrt D., Lauw F.N. et al. //J. Infect. Dis. - 2000. - Vol.181, N2. - P. 613 - 620.
97. Pattanaik U., Prasad K. //J. Cardiovasc.Pharmacol. Ther. - 1998. - Vol.3, N4. - P. 305-318.
98. Pirisi M., Scott C.A., Fabris C. et al. //J. Pathol. Int. - 2000.-Vol.50, N1.- P. 34 - 40.
99. Pittet J.F., Pastor C.M., Morel D.R. //J. Crit. Care. Med. - 2000. - Vol.28, N2. - P. 496-503.
100. Secchi A., Ortanderl J.M., Schmidt W. et al. //J. Surg. Res. - 2000. - Vol.89, N1. - P. 26-30.
101. Taha M.K. //J. Cytokine. - 2000. - Vol.12, N1. - P. 21-25.
102. Thieblemont N., Wright S.D. //J. Exp. Med. - 1999. - Vol.190, N4. - P. 523-534.
103. Todoroki H., Nakamura S., Higure A. et al. //J. Surgery. - 2000. - Vol.127, N2. - P. 209-216.
104. Toyoda T., Kassell N.F., Lee K.S. //J. Neurosurg. - 2000. - Vol.92, N3. - P. 435-441.
105. Vidal A., Ferrandiz M.L., Ubeda A. et al. //J. Life Sci. - 2000. - Vol.66, N9. - P. 125-131.
106. Westphal O., Luderitz O., Galanos C et al. //J. Adh. Immunopharmacol. - 1986. - Vol.3, N1. - P. 13-34.

107. Westphal O., Jann K., Himmelpach K. //J. Progr. Allergy. - 1983. - Vol.33, N1. - P. 9-39.
108. Wheeler M.D., Stachlewitz R.F., Vamachina S. et al. //Faseb J. - 2000. - Vol.14, N3. - P. 476-484.
109. Wheeler M.D., Thurman R.G. Production of superoxide and TNF - alpha from alveolar macrophages is blunted by glycine //Am. J. Physiol. - 1999.- Vol.277 (5pt 1). - P. -952-959.
110. Yang H., Sheng L., Guo L. et al. Oxygen free radical injury and its relation to bacterial and endotoxin translocation after delayed fluid resuscitation: clinical and experimental study //Chin. Med. J. (Engl).- 1997. - Vol.110, N2. - P. 118-124.
111. Yamashita T., Kawashima S., Ohashi Y. et al. Resistance to endotoxin shock in transgenic mice overexpressing endothelial nitric oxide synthase //J. Circulation. - 2000. - Vol.101, N8. - P. 931-937.