© Шмойлов Д.К., Гордієнко А.І., Одінець Т.М., Карімов І.З., 2011
УДК 616-06+616-008.6+616-092:612.017.1:579.61

Д.К. Шмойлов, А.І. Гордієнко, Т.М. Одінець, І.З. Карімов

РОЛЬ ЕНДОТОКСЕМІЇ ТА АНТИЕНДОТОКСИНОВОГО ІМУНІТЕТУ В ПАТОЛОГІЇ

ДУ «Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського»

Представлені сучасні дані про основні механізми дії ендотоксину (ЕТ) як можливого етіопатогенетичного чинника розвитку різних патологічних станів. Описані основні ланки системи антиендотоксинового імунітету (АЕІ). Обґрунтована актуальність подальшого вивчення показників АЕІ як діагностичних маркерів.

Ключові слова: *ендотоксин, антиендотоксиновий імунітет, патогенез.*

Нині не викликає сумнівів уявлення про те, що ЕТ грамнегативних бактерій (ГНБ) можуть бути причинним або обтяжуючим чинником при цілому ряді патологічних станів. Найчастіше дію ЕТ зв'язують із сепсисом і ендотоксиновим шоком, що є найбільш яскравою ілюстрацією негативних аспектів його системної дії. Перенапруження адаптаційних механізмів, що виникає при цьому, незбалансованість й зрив компенсаторних реакцій на біомолекулярному рівні ведуть до структурно-метаболічних змін і розвитку порушень гомеостазу. Лікування сепсису, ендотоксинового шоку, синдрому поліорганної недостатності, а також інших патологій, що супроводжуються синдромом системної запальної відповіді, вимагає застосування дорогого обладнання, значних матеріальних витрат і, як і раніше, характеризується високою летальністю та інвалідизацією [1]. Це визначає необхідність проведення подальших досліджень клітинно-молекулярних механізмів «ендотоксинової агресії» і захисної ролі антиендотоксинових систем організму. Згідно із запропонованим М.Ю. Яковлєвим і прийнятим на сьогодні формальним визначенням, під «ендотоксиновою агресією» мається на увазі патологічний процес, обумовлений надлишком ЕТ у системному кровоплині на тлі відносної або абсолютної недостатності антиендотоксинового імунітету, який має стереотипну клінічну і лабораторну маніфестацію і може трансформуватися в те або інше захворювання за наявності генетичної і/або набутої схильності. «Ендотоксинова агресія» розглядається як особливий стан (передхвороба), універсальна патогенетична роль якого верифікована для широкого спектру захворювань людини і тварин [2].

ЕТ є основним компонентом зовнішньої мембрани клітинної стінки усіх ГНБ і вважається ключовим чинником їх патогенності. У плані хімічної будови ЕТ представлений родиною амфіфільних молекул, які побудовані за єдиним структурним принципом і складаються з гідрофобного ліпіду А і гідрофільних структур олігосахаридного ядра і О-полісахаридного ланцюга. При цьому біологічна активність ЕТ і його токсичний потенціал безпосередньо асоційовані з ліпідом А. Відповідно до особливостей молекулярної структури ЕТ часто називають ліпополісахаридом (ЛПС). У сучасній науковій літературі терміни ЕТ і ЛПС мають однакове семантичне значення і використовуються як синоніми, що означають один і той же бактерійний продукт. R-мутанти ГНБ синтезують R-форму ЕТ, позбавлену О-полісахаридного ланцюга (SR- і Ra-мутанти) і значної частини кору (Rb-Re-мутанти). Для ряду грамнегативних мікроорганізмів (*Neisseriaceae, Haemophilus, Bordetella, Bacteroides*) відома тільки R-форма ЕТ [3].

При попаданні у кровотік ліпід А, що входить до складу ЕТ, взаємодіє за участю ряду компонентів плазми крові з різними типами клітинних ЕТ-зв'язуючих рецепторів, які експресуються на плазматичній мембрані ефекторних клітин. Залежно від кількості ЕТ, що поступив у кров, співвідношення між відносними рівнями експресії клітинних ЕТ-зв'язуючих рецепторів різного функціонального призначення, а також стану гуморальних і клітинно-опосередкованих антиендотоксинових систем організму, це може привести або до трансдукції активаційного сигналу, активації клітин, синтезу прозапальних і вазоактивних медіаторів і розвитку запальної відповіді, або до кліренсу ЕТ і його деструкції за допомогою особливих ферментних систем. *In vivo* вказані процеси перебігають одночасно і паралельно, і,

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

як правило, закінчуються елімінацією ЕТ з внутрішнього середовища організму без якої-небудь клінічної маніфестації. Проте при надходженні ЕТ у кровоплин у кількостях, що перевищують протективний потенціал гуморальних і клітинних антиендотоксинових систем і/або при їх функціональній недостатності, запальна реакція може стати неконтрольованою і набути генералізованого характеру з розвитком синдрому системної запальної відповіді, ендотоксинового шоку, дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові і поліорганної недостатності. Таким чином, взаємодія ЕТ з різними типами клітинних ЕТ-зв'язуючих рецепторів є тим ключовим етапом, який абсолютно потрібний для системної реалізації повного спектру біологічної активності ЕТ [4].

Основні патофізіологічні ефекти дії ЕТ різноманітні й умовно їх можна розподілити на такі: активація лейкоцитів і макрофагів; індукція синтезу прозапальних цитокінів (TNF-α, IL-1β, INF-γ та ін.), а також широкого спектру біоактивних медіаторів небілкової природи (активні форми кисню, метаболіти арахідонової кислоти та ін.); активація продукції білків гострої фази, у тому числі амілоїдного білка; мітогенний ефект; активація мієлопоезу; поліклональна активація В-лімфоцитів; активація тромбоцитів і чинників згортання крові; активація системи комплементу; індукція розвитку провірусів; антагонізм до глюкокортикоїдів; пригнічення тканинного дихання. ЕТ також сприяє розвитку гіперліпідемії; обумовлює місцевий і генералізований феномен Шварцмана; ініціює дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові; спричинює ендотоксиновий шок і гостру поліорганну недостатність [4-8].

Виділяють два можливі шляхи проникнення ЕТ у системний кровотік: 1) за наявності локальної або системної грамнегативної інфекції і розвитку септицемії (сепсису); 2) внаслідок транслокації сапрофітних ГНБ або їх ЕТ з кишечнику внаслідок порушення проникності кишкової стінки на тлі розвитку ішемії різного генезу [4]. Роль кишкової (ендогенної) бактерійної транслокації і транзиторної ендотоксемії в патогенезі цілого ряду захворювань нині активно досліджується в самих різних аспектах. При цьому слід врахувати, що в нормі у кровотік проникає відносно невелика кількість ЕТ, який в системі портальної вени зв'язується клітинами Купфера, макрофагами, еритроцитами, ліпопротеїдами й іншими білками плазми крові з наступною детоксикацією в гепатоцитах [4].

Центральна регуляція «фізіологічної» ендотоксинемії здійснюється за допомогою гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, регулюючої скидання крові по портокавальних анастомозах [9]. Ймовірно, це пов'язано з необхідністю стимуляції малими дозами ЕТ мононуклеарних фагоцитів, що супроводжується викидом лізосомальних ензимів, посиленням метаболізму арахідонової кислоти, прискоренням окислювального метаболізму. Позитивний ефект ендотоксемії проявляється посиленням мієлопоезу і прискоренням диференціації клітин, що певною мірою може сприяти оптимізації імунного захисту організму при ряді станів [8].

На сьогодні стає зрозумілою необхідність застосування терміну «патологічна транслокація», що зустрічається в закордонній літературі, під яким розуміють високий рівень ЕТ в органах і тканинах, а не тільки у крові, і розвивається в результаті збою однієї або більш захисних (антиендотоксинових) систем [10, 11]. В основному виділяють два шляхи реалізації механізму патологічної бактерійної транслокації (БТ) з кишечнику з наступним розвитком значної ендотоксинемії. Перший з них пов'язаний з порушенням цілісності слизової оболонки кишечнику; при цьому має значення не лише безпосередня травматизація слизової оболонки, але й чинники, що викликають розвиток ішемії кишкової стінки [12]. Другий шлях БТ може бути обумовлений порушенням функції печінки, що веде до зниження кліренсу ЕТ, який потрапляє у систему портальної вени. Це, зокрема, підтверджується наявними в літературі даними про підвищений вміст ЕТ у крові пацієнтів з цирозом печінки, алкогольним гепатитом та іншими станами, що супроводжуються порушенням функції печінки у вигляді більшої кількості відкритих портокавальных анастомозів, дисфункції ендотеліоцитів і купферівських клітин [13]. На користь цієї моделі також свідчить ефективність застосування антибіотиків, що не адсорбуються, при розвитку печінкової енцефалопатії [14]. Проблема БТ з кишечнику, поза сумнівом, вимагає подальшого поглибленого вивчення, оскільки в практиці відомі випадки клінічної картини сепсису при негативних результатах бактеріологічного дослідження крові; при цьому прогноз і летальність у групі пацієнтів з непідтвердженою бактеріємією і клінічними проявами сепсису практично не відрізняється від випадків грамнегативного сепсису, доведеного бактеріологічним дослідженням. Як преморбідний фон у таких хворих вказують на

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

виражену імуносупресію, голодування, радіаційні і термічні травми, великі абдомінальні і кардіологічні операції [15].

Зважаючи на вищевикладені дані, можна вважати, що БТ і обумовлена нею «ендотоксинова агресія» не є приватною проблемою якої-небудь однієї медичної спеціальності, а носить риси досить універсального патофізіологічного механізму, потенційно здатного істотно ускладнити цілий ряд патологічних станів.

На відміну від багатьох інших бактерійних токсинів, дія ЕТ на клітини не пов'язана з його цитотоксичністю або прямим пригніченням яких-небудь клітинних функцій. Більш того, для реалізації біологічної активності ЕТ потрібна активна відповідь певних типів ефекторних клітин (моноцитів/макрофагів, епітеліоцитів, гладко-м'язових клітин, тромбоцитів та ін.), яка ініціюється, як вже відзначалося вище, в результаті зв'язування ЕТ зі спеціалізованими клітинними рецепторами і проявляється в продукції активованими клітинами широкого набору біоактивних медіаторів різної природи [4, 5]. У той же час нейтрофільні гранулоцити людини представляють важливу клітинну систему, що бере участь у складних процесах іммобілізації, транспорту і виведення ЕТ з крові й організму, а також у патогенезі ЕТ-індукованого ушкодження органів і тканин. У дослідах *in vivo* встановлено [8], що дія ЕТ на ендотелій відбувається також за рахунок наявності на поверхні поліморфноядерних лейкоцитів (ПЯЛ) інтегринів (ELAM-1, ELAM-2). За участю цих молекул забезпечується стійке прикріплення ПЯЛ до ендотелію, що провокує місцеве ушкодження судинної стінки. Другий вид взаємодії ЕТ з лейкоцитами реалізується опосередковано за допомогою рецепторного білка CD18. Третій вид взаємодії ЕТ з ПЯЛ відбувається при формуванні ним комплексу з LBP-білком (*lipopolysaccharide binding protein*) плазми крові і наступному зв'язуванні цього комплексу з клітинними рецепторами CD14. Четвертою особливістю взаємодії ЕТ з ПЯЛ є Fc-залежне зв'язування імунного комплексу (ЕТ-антитіло) з Fc-рецептором на поверхні фагоцита. Цей вид взаємодії призводить до фагоцитозу й інактивації ЕТ. ЛПС після його зв'язування з ПЯЛ знижує їх здатність реагувати на різні антигенні стимули і пригнічує бактерицидну активність гранулоцитів по відношенню до різноманітних бактерійних агентів – тобто при високому рівні ЕТ в крові розвивається депресія антибактерійної резистентності макроорганізму [16].

Важливою особливістю ЕТ є його дія на моноцити внаслідок тропності комплексу (LBP-ЕТ) до їх рецепторів, що призводить до продукції великих кількостей різних біоактивних медіаторів – таких, як інтерлейкіни (IL) 1, 6, 8, 10; чинник, що інгібірує міграцію нейтрофілів; TNF-α. Це, у свою чергу, може стати причиною «медіаторного хаосу» і «цитокінової бурі» й провокувати розвиток синдрому системної запальної відповіді [2, 4-8]. Велика роль вищезгаданих чинників в патогенезі серйозних органних порушень доведена в експериментах на тваринах, в яких було продемонстровано, що у разі сепсису інгібування TNF-α і IL-1 запобігало ушкодженню внутрішніх органів і смерті тварин [17]. Необхідно також пам'ятати про те, що висока концентрація прозапальних медіаторів, що синтезуються моноцитами, обумовлює подальший розвиток синдрому системної запальної відповіді шляхом взаємодії ЕТ з макрофагальною ланкою і секреції ряду біологічно активних речовин (БАР) – таких, як чинник активації тромбоцитів, лейкотрієни, тромбоксани, простагландини, кисневі радикали і прозапальні протеази (еластаза, колагеназа) [18].

Відомо, що дія медіаторів не обмежується виключно клітинами імунної системи: стимулюється також викид кортизолу, чинника, що пригнічує міграцію нейтрофілів, синтез гострофазових білків. У разі ендотоксинемії слід зазначити й можливість активації системи комплементу як прямим шляхом (за рахунок активації комплексом антиген-антитіло), так і альтернативним, що може посилювати ушкодження тканин, викликане цитокінами [17].

ЕТ є одним з самих вивчених чинників активації системи згортання крові. При патологічній ендотоксинемії, окрім активації XII чинника згортання, є й інші передумови для розвитку ДВЗ-синдрому. Активований чинник Хагемана може створювати новий патологічний каскад шляхом переведення прекалікреїна в калікреїн, що, у свою чергу, стимулює звільнення потужного вазодилататора – брадикініну [19].

Під дією ЕТ здійснюється вазодилатаційний ефект, який розвивається в результаті надмірної продукції оксиду азоту (NO), обумовленої ЕТ-залежною активацією NO-синтази, і внаслідок ушкоджувальної дії на ендотелій і стимуляції макрофагів. В той же час не вдалося досягнути значного позитивного ефекту при проведенні клінічних випробувань засобів, що пригнічують NO [20].

«Ендотоксинова агресія» відіграє велику роль в ініціації і прогресі бронхообструктивного і респі-

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

раторного дистрес-синдромів. Так, при бронхообструктивному синдромі, що ускладнює перебіг ГРВІ у дітей, патогенний ефект ЕТ здійснюється за допомогою ЕТ-перевантажених (гіперактивованих) гранулоцитів, які набувають автоагресивну спрямованість і ушкоджують навколишні паренхіматозні й стромальні структурні елементи бронхолегеневої системи [21]. При бронхіальній астмі при застосуванні специфічної імунотерапії (СІТ) алергенами відзначається стимуляція гуморальної ланки антиендотоксинового імунітету (АЕІ) у вигляді збільшення продукції сироваткового і секреторного анти-ЕТ-IgA на тлі вираженого зниження концентрації LBP у мокротинні. Застосування пробіотиків у комплексній терапії цієї групи хворих покращувало ефективність СІТ в середньому на 12 % [22].

Аналіз патофізіологічної схеми дії ЕТ в умовах масивної «ендотоксинової агресії» дозволяє зробити висновок про те, що на певній стадії патофізіологічні механізми внаслідок численних точок зіткнення можуть набути рис реакції, що підтримується мимоволі, у вигляді патофізіологічного «хибного кола». Проте необхідно відмітити, що, на думку зарубіжних дослідників [18], у разі ЕТ-індукованого синдрому у рамках системної запальної відповіді для реалізації цього патологічного каскаду реакцій все ж потрібне подальше надходження ЕТ у системний кровотік. Усе це примушує багатьох дослідників ще наполегливіше проводити пошук способів корекції, спрямованих на підвищення ефективності функціонування антиендотоксинових систем організму.

Традиційно масивну «ендотоксинову агресію» пов'язують з такими клінічними нозологіями і ускладненнями, як грамнегативний сепсис, септичний шок, синдром системної запальної відповіді, менінгококцемія [6]. Можливі також ускладнення, пов'язані з БТ і дією ЕТ при травмах з тяжкою крововтратою і опіках [8]. Досліджується роль ЕТ при таких станах, як виразково-некротичний коліт [23], панкреатит [24], гемолітико-уремічний синдром [25], автоімунна патологія [26], різні ураження печінки [13]. Обговорюється можлива роль ЕТ в генезі атеросклерозу [27]. Представляються важливими і цікавими дослідження, спрямовані на виявлення впливу БТ і ендотоксинемії на перебіг ускладнень при перитонеальному діалізі [28].

Враховуючи безперечний і значний вплив ЕТ і БТ на систему підтримки гомеостазу, одним з першочергових питань, що цікавлять дослідників і клініцистів, є можливість використання яких-небудь прогностичних маркерів, які дозволили б об'єктивно оцінити рівень ендотоксинемії при сепсисі. Інтерпретація і впровадження в клінічну практику різних способів виявлення циркулюючого в крові ЕТ ускладнено у зв'язку з серйозними методичними труднощами, оскільки нині можна визначати тільки сумарний пул циркулюючого ЕТ без розподілу на функціонально активну і неактивну форми. Слід врахувати досить короткий період кліренсу ЕТ, а також його нерівномірний розподіл і зв'язок з різними ліпідними фракціями [18]. Як простіші прогностичні маркери можуть використовуватися рівні прозапальних цитокінів (у першу чергу IL-1 і TNF-α) і фосфоліпази А2 як показників, що відображують розвиток системного запалення. Перспективним представляється також визначення концентрації LBP. Ці показники підвищуються при таких станах, як грамнегативний сепсис, синдром системної запальної відповіді, менінгококцемія, виразково-некротичний коліт, хронічні інфекції бронхолегеневої системи при муковісцидозі [2].

Функціонально система антиендотоксинового захисту, спрямована на запобігання масивній пенетрації ЕТ, складається з ланок специфічного і неспецифічного захисту, які представлені клітинними і гуморальними чинниками. Враховуючи складнощі діагностичного використання концентрації циркулюючого ЕТ, параметри стану АЕІ можуть виявитися більш інформативними для клініко-патогенетичного прогнозу перебігу ряду захворювань і ускладнень.

Для оцінки гранулоцитарної ланки АЕІ може використовуватися метод ЛПС-тест-ІФА, що дозволяє визначати в тонких мазках крові вміст ПЯЛ, які вже зв'язали ЕТ (*in vivo*) і вміст ПЯЛ, здатних додатково зв'язувати ЕТ (*in vitro*) при обробці мазка розчином ЕТ. Порушення з боку цієї ланки спостерігаються, наприклад, при різній кардіоваскулярній патології у вагітних. Аналіз показників гранулоцитарної ланки АЕІ показав, що у вагітних жінок з кардіоваскулярною патологією і їх дітей в першу добу життя практично відсутні резерви зв'язування ЕТ ПЯЛ, що свідчить про розвиток відносної недостатності лейкоцитарної ланки АЕІ [29]. Проте слід зазначити, що значно перспективнішим методом дослідження стану гранулоцитарної ланки АЕІ представляється диференційована оцінка ЕТ-зв'язуючого потенціалу моноцитів і гранулоцитів методом проточної лазерної цитофлуориметрії [30].

Важливу роль в елімінації ЕТ, що потрапив у внутрішнє середовище організму, виконують імунні

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

механізми. На думку деяких авторів, відносний вміст сироваткових антиендотоксинових антитіл різних класів і різної специфічності може характеризувати захисний потенціал гуморальної ланки АЕІ і побічно вказувати на інтенсивність транслокації ЕТ з кишечнику [31]. Особливо високу нейтралізуючу активність мають антитіла до О-полісахаридних ланцюгів ЕТ, але їх величезна антигенна варіабельність у ГНБ знижує вірогідність зустрічі О-специфічних антитіл і комплементні їм ЕТ. Тому більше значення мають антитіла, специфічні до висококонсервативних антигенних детермінант олігосахаридного кору молекули ЕТ і ліпіду А; зокрема, антитіла, спрямовані до Re-гліколіпіду. Аналіз стану гуморальної ланки АЕІ проводять методом твердофазного імуноферментного аналізу з визначенням рівнів сироваткових антиендотоксинових антитіл класів А, М і G різної специфічності [32]. При оцінці зв'язку порушень АЕІ зі змінами В-клітинної ланки імунітету для визначення загальних імуноглобулінів доцільно використовувати імуномікротурбідиметричний метод [33].

За даними деяких дослідників, при тяжких формах грамнегативних інфекцій зменшується вміст високоафінних антиендотоксинових антитіл класу G, тоді як кількість сироваткових анти-ЕТ-IgM помітно збільшується [12]. Використовуючи показники гуморального АЕІ, деяким дослідникам вдалося встановити зв'язок між низькою концентрацією анти-ЛПС-IgM і несприятливим результатом лікування у хворих загальнохірургічного профілю [6, 12]. На думку інших авторів, низький рівень антиендотоксинових антитіл пов'язаний з їх збільшеним споживанням в умовах порушення бар'єрної функції стінки кишечнику і триваючої «ендотоксинової агресії». Так, при токсичній формі дифтерії може мати місце не лише недостатність антитоксичного протидифтерійного імунітету, але й низький рівень антиендотоксинового гуморального імунітету.

Показано, що такі показники АЕІ, як резерв зв'язування ЕТ ПЯЛ, концентрація ЕТ у загальному кровоплині, рівень антитіл до Re-гліколіпіду перед операційним втручанням можуть служити прогностичними показниками інтра- і післяопераційних ускладнень. При перитоніті виявлена дисфункція АЕІ, що виражається в пригніченні специфічної гуморальної ланки (високоафінних IgG) і активації неспецифічних чинників захисту, зокрема, LBP і sCD14; ці зміни найбільш характерні для розлитого перитоніту [12]. При цьому є залежність тяжкості перебігу грамнегативного перитоніту від ступеня дисфункції АЕІ, що проявлялася зниженням титру антитіл класу G і підвищенням – IgM, LBP і sCD14.

На закінчення слід зазначити, що роль ЕТ і дисфункції АЕІ в патогенезі різних порушень як гострого, так і хронічного характеру поки що залишається не до кінця розкритою. Наявні на сьогодні дані дозволяють припустити, що подальше вивчення складного комплексу різних аспектів взаємодії ЕТ з макроорганізмом поступово допоможе знайти шляхи вирішення багатьох актуальних питань, пов'язаних з ранньою діагностикою, моніторингом і корекцією «ендотоксинової агресії» при різних патологічних станах і особливо інфекційній патології.

Література

1. Opal S.M. The clinical relevance of endotoxin in human sepsis: a critical analysis / S.M. Opal // Endotoxin Res. – 2002. – Vol. 8. – № 6. – P. 473-476.

2. Яковлев М.Ю. «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных // Успехи совр. биол. – 2003. – № 1. – С. 31-40.

3. Bishop R.E. Fundamentals of endotoxin structure and function / R.E. Bishop // Contrib. Microbiol. – 2005. – Vol. 12. – P. 1-27.

4. Diks S.H. Lipopolysaccharide recognition, internalisation, signalling and other cellular effects / S.H. Diks, S.J. van Deventer, M.P. Peppelenbosch // J. Endotoxin Res. – 2001. – Vol. 7. – P. 335-348.

5. Fenton M.J. LPS-binding proteins and receptors / M.J. Fenton, D.T. Golenbock // J. Leukoc. Biol. – 1998. – Vol. 64. – P. 25-32.

6. Потапов А.Л. Системная воспалительная реакция, антиэндотоксиновый иммунитет и полиорганная недостаточность у пациентов отделений интенсивной терапии // Клін. хірургія. – 2008. – № 9. – С. 54-56.

7. Состояние антиэндотоксинового и клеточного иммунитета у больных диабетической ретинопатией и его коррекция энтеросгелем и депо-медролом / Жабоедов Г.Д., Копаенко А.И., Гордиенко А.И. и др. // Офтальмолог. журнал. – 2006. – № 2. – С. 10-15.

8. Кишечный эндотоксин как облигатный фактор патогенеза эндогенных иридоциклитов и эндофтальмитов неясной этиологии / Вышегуров Я.Х., Закирова Д.З., Расческов А.Ю., Яковлев М.Ю. – М.: КДО-Тест, 2006. – 133 с.

9. Wolter J. Hepatic clearence of endotoxins: differeces in arterial and portal venous infusion / J. Wolter, H. Liehr, M. Grun // J. Reticuloendoth. Soc. – 1978. – Vol. 23, № 2. – P. 145-152.

10. Deitch E. Bacterial translocation of the gut flora / E. Deitch // J. Trauma. – 1990. – Vol. 30. – P. 184-189.

11. Van Deventer S. Intestinal endotoxemia – clinical significance / S. Van Deventer, J ten Cate, G. Tytgat // Gastroenterology. – 1998. – № 94. – P. 825-831.

12. Притуло Л.Ф. Механизмы эндотоксинзависимого иммунного ответа как критерии патогенетической коррекции гнойно-септических состояний у детей на этапе госпитализа-

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

ции // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 42-47.

13. Nolan J. Endotoxin, reticuloendothelial function, and liver injury / J. Nolan // Hepatology. – 1981. – № 1. – P. 458-465.

14. Odeh M. Endotoxin and tumor necrosis factor-α in the pathogenesis of hepatic encephalopathy / M. Odeh // J. Clin. Gastroenterol. – 1994. – № 19. – P. 146-153.

15. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) / M. Rangel-Frausto, D. Pittet, M. Costigan [et al.] // JAMA. – 1995. – № 273. – P. 117-123.

16. Пермяков Н.К., Яковлев М.Ю., Галанкин В.Н. Эндотоксин и система полиморфноядерного лейкоцита // Архив патологии. – 1989. – № 5. – С. 3-11.

17. Opal S.M. Pharmacokinetics of a recombinant amino terminal fragment of bactericidal/permeability-increasing protein (rBPI21) after liver surgery in rats and humans / S.M. Opal // Shock. – 1998. – № 10. – P. 167-168.

18. Silverman M.H. Bacterial endotoxin in human disease / M.H. Silverman, M.J. Ostro – Princeton–New York: XOMA Ltd, 1998. – P. 1-29.

19. Septic shock: pathogenesis / M. Glauser, G. Zanetti, J. Baumgartner, J. Cohen // Lancet. – 1991. – № 338. – P. 732-736.

20. Vane J. Regulatory functions of the vascular endothelium / J. Vane, E. Anggard, R. Botting // N. Engl. J. Med. – 1990. – № 323. – P. 27-36.

21. Анохин В.А. Патогенетическое значение эндотоксинемии и изменение активности систем антиэндотоксической защиты при ОРВИ у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Казань, 1994. – 40 с.

22. Знаменская Л.К., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И. Применение специфической иммунотерапии аллергенами бронхиальной астмы, пробиотики и антиэндотоксиновый иммунитет // Імунологія та алергологія. – 2010. – № 1. – С. 82-88.

23. Scheifele D.W. Endotoxemia and thrombocytopenia during neonatal necrotizing enterocolitis / D.W. Scheifele, E.M. Olsen, M.R. Pendray // Am. J. Clin. Pathology. – 1985. – № 83. – P. 227-229.

24. Нашахова В.Е. Роль системной и местной антиэндотоксиновой антительной защиты при различных вариантах течения хронического панкреатита // Таврический мед.-биол. вестник. – 2002. – Т. 11, № 1. – С. 46-49.

25. Greatorex J. Humoral immune responses to shigalike toxins and Escherichia coli O157 lipopolysaccharide in hemolytic-uremic syndrome patients and health subjects / J. Greatorex, G. Thorne // J. Clin. Microbiol. – 1994. – № 32. – P. 1172-1178.

26. Взаимосвязь между уровнями антител к липополисахариду и аутоантител к ДНК у больных вульгарной пузырчаткой / Гордиенко А.И., Притуло О.А., Белоглазов В.А. и др. // Імунология та алергологія. – 2002. – № 4. – С. 67-72.

27. Marcus A. Vascular transcellular signaling / A. Marcus, D. Hajjar // J. Lipid. Res. – 1993. – № 34. – P. 2017-2031.

28. Sundaram S. Lipopolysaccharide-binding protein and bactericidal/permeability-increasing factor during hemodialysis: clinical determinants and role of different membranes / S. Sundaram, A. King, B. Pereira // J. Am. Soc. Neph. – 1996. – № 8. – P. 463-470.

29. Ильина А.Я. Состояние антиэндотоксинового иммунитета у женщин с кардиоваскулярной патологией и их новорожденных детей // Педиатрия. – 2004. – № 5. – С. 105-109.

30. Гордієнко А.І., Білоглазов В.О., Хіміч Н.В. Метод визначення ендотоксин-зв'язувальних рецепторів на моноцитах і гранулоцитах периферичної крові // Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 122. – К.: Укрмедпатентінформ, 2010. – 4 с.

31. Жабоедов Г.Д., Копаенко А.И. Антиэндотоксиновый иммунитет у больных диабетической ретинопатией с инсулинзависимым сахарным діабетом // Офтальмолог. журнал. – 2005. – № 2. – С. 4-7.

32. Патент 70193 А. Спосіб визначення антитіл до ліпополісахаридів грамнегативних бактерій / А.І. Гордієнко, В.О. Білоглазов. – Заявл. 29.12.2003; опубл. 15.09.2004. – Бюл. № 9.

33. Гордиенко А.И., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И. Микротурбидиметрический метод определения IgG, IgM, IgA человека // Імунологія та алергологія. – 2000. – № 1. – С. 12-15.

THE SIGNIFICANCE OF ENDOTOXEMIA AND ANTIENDOTOXIC IMMUNITY IN PATHOLOGY

D.K. Shmoylov, A.I. Hordiyenko, T.M. Odinets, I.Z. Karimov

SUMMARY. There are presented the modern data about main mechanisms of endotoxin action, as a possible etiopathogenic factor of development of different pathologic stages and basic links of antiendotoxin immunity (AEI). Actuality of further reserch of the markers of AEI as diagnistic indices is explained.

***Key words**: endotoxin, antiendotoxin immunity, pathogenesis.*

Отримано 16.06.2011 р.

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com