

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Мавзютов А.Р.¹, Бондаренко К.Р.², Мавзютова Г.А.¹, Глазутдинова Л.Р.¹

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ АССОЦИИРУЕМЫХ С ЛИПОПОЛИСАХАРИДАМИ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ И ПОГРАНИЧНЫХ СОСТОЯНИЯХ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 450008, Уфа, Россия;

²ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Москва, Россия

Систематизированы данные о строении липополисахаридов (ЛПС) и их роли в физиологических и системных патологических процессах. Представлена информация о наиболее информативных лабораторных маркерах у пациентов при ЛПС-ассоциируемых патологических и пограничных состояниях. Анализ литературы и собственных данных представляет научно-практический интерес для специалистов в области клинической лабораторной диагностики, анестезиологов-реаниматологов, терапевтов, иммунологов, акушеров-гинекологов, в том числе актуальны исследования о роли ЛПС в уникальных трёхкомпонентных системах – «мать-плацента-плод».

Обсуждается перспективность применения ЛПС в качестве иммуномодуляторов, в том числе для лечения инфекционных заболеваний. Показано, что наряду с применением ЛПС для коррекции иммунодефицитных состояний или разработки новых адъювантов и вакцин, возможно использование их высокой регуляторной активности даже на эпигенетическом уровне.

Обсуждается возможность профилактического и терапевтического применения ЛПС в контексте альтернативного решения проблемы антибиотикорезистентности бактерий.

Ключевые слова: ЛПС; грамотрицательные бактерии; иммуномодулятор; клиническая лабораторная диагностика.

Для цитирования: Мавзютов А.Р., Бондаренко К.Р., Мавзютова Г.А., Глазутдинова Л.Р. Клинико-лабораторные параллели при ассоциируемых с липополисахаридами грамотрицательных бактерий патологических и пограничных состояниях. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65 (1): 29-36. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-1-29-36>

Mavzyutov A.R.¹, Bondarenko K.R.², Mavzyutova G.A.¹, Glazutdinova L.R.¹

CLINICAL AND LABORATORY PARALLELS AT PATHOLOGICAL AND BORDERLINE STATES ASSOCIATED WITH LIPOPOLYSACCHARIDES OF GRAM-NEGATIVE BACTERIA

¹Bashkir State Medical University; 450008, Ufa, Russia;

²FGBOU IN RNIMU them.N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia, 117997, Moscow, Russia

The review systematizes data on the structure of lipopolysaccharides (LPS) and their role in physiological and systemic pathological processes. The analysis of literature and our own data is of scientific and practical interest for specialists in the field of clinical laboratory diagnostics, anesthesiologists, resuscitators, therapists, immunologists and obstetrician-gynecologists, including studies on the role of LPS in unique three-component systems – «mother-placenta-fetus».

The prospects of using LPS as immunomodulatory, including for the treatment of infectious diseases, are justified. It is shown that along with their use for the correction of immunodeficiency or the development of new adjuvants and vaccines, it is possible to use their high regulatory activity even at the epigenetic level. The possibility of the prophylactic and therapeutic use of LPS in the context of an alternative solution to the problem of antibiotic resistance of bacteria is discussed.

Key words: review; LPS, gram-negative bacteria; immunomodulatory; clinical laboratory diagnostics.

For citation: Mavzyutov A.R., Bondarenko K.R., Mavzyutova G.A., Glazutdinova L.R. Clinical and laboratory parallels at pathological and borderline states associated with lipopolysaccharides *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2020; 65 (1): 29-36. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-1-29-36>

For correspondence: Mavzyutov A.R., professor, MD (Medicine), The Head of the Fundamental and Applied Microbiology Department; e-mail: ufalab@mail.ru

Information about authors:

Mavzyutov A.R. – orcid.org/0000-0001-5943-1882

Bondarenko K.R. – orcid.org/0000-0003-4147-1151

Mavzyutova G.A. – orcid.org/0000-0003-2098-1435

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. Some fragments of the work were carried out with financial support from the Foundation for Assistance to the Development of Small Forms of Enterprises in the Scientific and Technical Field under the program «UMNIK HEALTHNET NTI»-2017, Moscow.

Received 11.11.2019

Accepted 20.11.2019

Доказано этиологическое значение «инфекционной составляющей» в ряде заболеваний и осложнений, развитие которых ранее не связывали с воздействием инфекционных агентов (атеросклероз, ожирение, сахарный диабет 2 типа и др.) [1]. Намного шире воспринимается значение комменсальной микрофлоры человека в связи с её адаптогенным и протективным влиянием на функциональное состояние и гомеостаз человека в норме и при патологических состояниях [2]. Особое место в этой связи могут занять липополисахариды (ЛПС) грамотрицательной микрофлоры.

Основным источником ЛПС в организме здорового человека являются грамотрицательные бактерии кишечника, удельный вес которых может достигать 70% от общей бактериальной биомассы [3]. С ЛПС ассоциируют формирование и «физиологический тонус» иммунной системы, что определяет в дальнейшем её адаптационные возможности [4], например, неспецифическую резистентность организма [5]. Имеются указания на влияние ЛПС на процессы старения [6].

Вероятным механизмом вышеуказанного *in vivo* является феномен транслокации ЛПС бактерий, отличающихся относительно невысокой молекулярной массой. ЛПС, преодолевая эпителиальные барьеры слизистых оболочек и, прежде всего кишечника, лимфогенным и/или гематогенным путём попадают в мезентеральные лимфатические узлы, где происходит их взаимодействие с иммунокомпетентными клетками лимфоидной ткани, ассоциированными с кишечником [7].

Иммуномодулирующие эффекты ЛПС бактерий носят дозозависимый характер. При концентрации 2-10 пкг/мл (0-1 ЕУ/мл) ЛПС оказывает иммуностимулирующее действие, что позволяет рассматривать этот уровень как физиологический. При высвобождении ЛПС в концентрациях, превышающих указанные значения, имеют место патологические реакции вплоть до полного угнетения иммунного ответа или напротив, развития системной воспалительной реакции. Избыточные концентрации ЛПС могут иметь место при ассоциируемых с грамотрицательными бактериями инфекциях, и в результате массивной гибели этих бактерий вследствие воздействия бактерицидных антибиотиков [5, 8].

Строение и биологическая активность ЛПС. ЛПС мозаично представлены в составе бислойного пептидогликана клеточной стенки всех грамотрицательных бактерий вне зависимости от их видовой принадлежности в комплексе с белками и другими полисахаридами. Высвобождение ЛПС происходит в ходе деления бактерий и самообновления клеточных популяций, массивное – при лизисе бактериальных клеток. ЛПС – термостабильный гетерополимер (мол. массой от 2,5-70 кДа), включающий липид А, ассоциированный с кетодоксиоктанатом (KDO), сердцевинный полисахарид (core-регион), боковые полисахаридные О-цепи.

О-цепь отличается вариабельностью у различных грамотрицательных бактерий и определяет гидрофильность молекулы ЛПС. Консервативной и био-

логически активной частью молекулы ЛПС, является липид А, включающий жирные кислоты, глюкозамин, остатки фосфорной кислоты. С жирными кислотами связана гидрофобность молекулы ЛПС. Особенности химической структуры молекулы ЛПС обуславливают её способность взаимодействовать с гидрофильными компонентами биологических жидкостей и с гидрофобными компонентами мембран клеток. О-цепи соединены с липидом А через core-регион [9].

Биологическая активность ЛПС может изменяться в результате его мономеризации, обусловленной взаимодействием ЛПС с липополисахарид-связывающим белком (lipopolysaccharide-binding protein, LBP), мембранами клеток и/или липопротеинами сыворотки крови [10,11]. Последний структурно подобен бактерицидному белку, повышающему проницаемость мембран (bactericidal/permeability-increasing protein (BPI)), но функционально отличается от него тем, что в комплексе с ним в отличие от ЛПС-LBP не инициируется синтез цитокинов и других молекул воспаления [12]. ЛПС, связанный с LBP, присоединяет молекулу CD₁₄, происходит взаимодействие комплекса ЛПС-LBP-CD₁₄ с трансмембранным TLR₄, завершающегося освобождением и транслокацией в ядро NF-kB, что ведёт к активации генов и индукции провоспалительного каскада [11,13].

Выявлена функциональная связь между уровнем ЛПС и LBP, отражающая активность неадаптивного иммунного ответа в ответ на поступление ЛПС. Определение этих показателей имеет диагностическую ценность.

Сывороточные уровни ЛПС при различных инфекционных заболеваниях и патологических состояниях существенно различаются. Концентрации ЛПС в сыворотке крови при сальмонеллёзе ниже, чем у здоровых, и снижаются ещё более существенно по мере увеличения тяжести заболевания. При хламидиозе выявлены более высокие значения ЛПС. При внебольничной пневмонии показана сопряжённость уровня сывороточного ЛПС с этиологией и тяжестью заболевания. При полипозном риносинусите концентрация ЛПС в крови обратно коррелирует с продолжительностью заболевания и прямо — с продолжительностью ремиссии. При бактериальном вагинозе выявлено двукратное увеличение средних концентраций ЛПС в крови и зависимость этой величины от длительности существования микробного дисбаланса во влагалище [14].

Нивелирование эффектов ЛПС связывают с образованием антител к О-цепи, но их протективное значение ставится под сомнение. Большую ЛПС-нейтрализующую активность, проявляют антитела (IgG) к детерминантам core-региона ЛПС уровень которых в системном кровотоке взрослых составляет 35-250 МУ/мл.

У здоровых людей титр антител к core-региону ЛПС постоянен. Он повышается при массивном поступлении ЛПС в системный кровоток в результате деструкции тканей при травмах, ожогах, острой бактериальной инфекции и др.

При развитии системных воспалительных реакций изменения титра антител к core-региону ЛПС стано-

вятся разнонаправленными, их динамика утрачивает линейный характер. При посттравматическом сепсисе титры IgG и IgM к core-региону ЛПС в первые сутки снижаются с последующим увеличением по мере прогрессирования системной эндотоксинеми. При менингококковой септицемии имеет место постепенное уменьшение содержания сывороточных IgM и IgG к core-региону ЛПС. Выявленные тенденции отражают направление и адекватность протекания иммунных процессов, поэтому показатели антиэндотоксиновых белков могут иметь прогностическое значение в различных клинических ситуациях [15].

При нарастании массивности эндотоксинеми системный воспалительный ответ организма приобретает неконтролируемый характер, что может вести к развитию цитокин-опосредованных патофизиологических реакций и формированию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), генерализованного феномена Шварцмана; к активации синтеза белков острой фазы, в том числе амилоидного белка и цитопротективных белков теплового шока; активации системы комплемента, развитию гиперлипидемии; эндотоксиновому шоку, полиорганной недостаточности [8,16,17].

Клинически значимые эффекты ЛПС. Представляет интерес обобщение данных, полученных на сложных для изучения объектах: при обследовании пациентов с патологическими и пограничными состояниями – инфекционными заболеваниями бронхолегочной системы, с хирургической и урологической патологией, беременностью с физиологическим и осложнённым течением гестационного периода.

Нами проведено одно из первых клинических исследований, целью которого явилась оценка роли и степени участия системной эндотоксинеми и ЛПС-индуцированного иммунного ответа в патогенезе внебольничных пневмоний различной степени тяжести. Несмотря на незначимый характер увеличения уровня свободного ЛПС в крови, у больных с тяжёлым течением внебольничной пневмонии грамотрицательной и смешанной бактериальной этиологии имело место достоверное повышение уровня антиэндотоксиновых антител. Повышение сывороточных концентраций антиэндотоксиновых белков – LBP, IgG к core-региону ЛПС, сопряжено с дисбалансом цитокинов (IL-6, TNF- α , при сниженном значении IL-4, IL-2), нарушениями клеточного и гуморального иммунного ответа, определяющими тяжёлое течение пневмоний. Указанные лабораторные показатели состояния антиэндотоксинового иммунитета могут выступать в качестве диагностических маркёров тяжести течения внебольничной пневмонии, и одним из прогностических критериев её исходов [18].

Развитие воспалительных процессов, этиологически связанных с индигенной микробиотой, достаточно часто происходит в биотопах с наибольшей концентрацией микроорганизмов, в первую очередь, в кишечнике. Дистальные отделы кишечника являются локусами относительного стаза, где в условиях замедленного транзита содержимого, включая ЛПС, происходит удлинение времени его контакта со слизистой

оболочкой [19]. Эти нарушения актуализируются в послеоперационный период при вмешательствах на органах брюшной полости, когда нарушения целостности и моторно-эвакуаторной функции кишечника становятся наиболее частыми [20]. Это сопряжено с системным ЛПС-опосредованным воспалительным ответом у хирургических больных. Максимальное увеличение эндотоксиновой нагрузки на организм имело место у пациентов с осложнённым течением острого холецистита. Установлена прямая связь между уровнем ЛПС-опосредованной системной эндотоксинеми и способом хирургического вмешательства (открытый или эндоскопический), длительностью операции, возникновением ранних послеоперационных осложнений, что указывает на возможность использования данного показателя для диагностики степени тяжести и осложнений, принятия решений на фоне неотложных состояний в хирургической практике [21]. Показано патогенетическое значение ЛПС в урологии [22].

Для косвенной оценки ЛПС-индуцированных провоспалительных изменений в организме больных с инфекциями, вызванными грамотрицательными бактериями, информативно исследование уровня провоспалительных (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов у пациентов со среднетяжёлыми и тяжёлыми формами острых кишечных инфекций, вызванных условно-патогенными представителями *Enterobacteriales*. Выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов в остром периоде болезни и снижение их концентрации до аналогичных значений в контрольной группе в период реконвалесценции. Выявленная динамика цитокинов, относимых к Th₁ типу иммунореактивности, коррелирует с соответствующими изменениями концентрации бактериальных ЛПС в системной гемодинамике по мере выздоровления. На протяжении всего заболевания при тяжёлых формах одновременно регистрируются высокие значения показателей противовоспалительных цитокинов в плазме крови, что, возможно, сдерживает неконтролируемый провоспалительный каскад, триггером которого часто выступают ЛПС бактерий. Обнаружена прямая корреляция средней силы между оппозиционными группами цитокинов и основными клиническими проявлениями болезни (уровнем лихорадки и симптомами гастроэнтерита) [23].

Проблема ЛПС-обусловленной патологии актуальна для гинекологической практики. Наряду с кишечником, источником ЛПС служит грамотрицательная микробиота влагалища. При бактериальном вагинозе (БВ), наблюдается выраженный дисбаланс вагинальной микробиоты с доминированием облигатно-анаэробных, преимущественно грамотрицательных бактерий. *Prevotella spp.* выделяются от БВ-позитивных женщин в 44% случаев [24].

Патогенетически значимой при БВ является дезинтеграция эпителиальных клеток муциназами и сиалидазами анаэробных бактерий. Связанное с этим повышение проницаемости слизистой оболочки влагалища обеспечивает поступление ЛПС в лимфу и системный кровоток. Надпороговая концентрация

ЛПС в сыворотке крови женщин с БВ составляет $Me - 1,4 (0,8-1,6)$ ЕУ/мл и превышает таковую в группе здоровых женщин в 7 раз ($Me - 0,2 (0-0,6)$ ЕУ/мл). Косвенным свидетельством высвобождения ЛПС в системный кровоток при БВ является 2-кратное увеличение сывороточной концентрации основного фактора врождённого антиэндотоксинового иммунитета – LBP у пациенток с БВ (в сравнении со здоровыми женщинами). Нарастание титра антиэндотоксиновых IgG к coге-региону ЛПС в крови при БВ свидетельствует о поступлении ЛПС в системный кровоток [25].

При дисбиозах ЛПС-опосредованные системные реакции не являются критичными, что не исключает возникновения значимых эффектов ЛПС на местном уровне. ЛПС-индуцированные иммунопатологические реакции определяют при БВ отсутствие признаков воспаления вследствие снижения функциональной активности нейтрофилов, проявляющейся незавершённостью фагоцитоза. Это может быть связано с местным воздействием патогенетически значимых концентраций ЛПС или их фракций на лейкоциты, поскольку показано их дозозависимое влияние на основные метаболические эффекты нейтрофилов [8].

На роль микробиоты дистальных отделов репродуктивной системы женщины в качестве источника ЛПС указывают данные о значительном повышении при БВ локальной концентрации ЛПС в цервикально-вагинальном секрете [26]. Содержание ЛПС в вагинальном секрете женщин с БВ 70-кратно превышает их уровень у женщин с нормоценозом влагалища (3235,0 против 46,4 ЕУ/мл, соответственно). Культуральный лизат *Prevotella bivia* содержит более высокую концентрацию ЛПС ($10713,0 \pm 306,6$ ЕУ/мл) в сравнении с таковым, полученным из культуры *E. coli* ($4679,0 \pm 585,3$ ЕУ/мл) или *Gardnerella vaginalis* ($0,07 \pm 0,01$ ЕУ/мл) [24].

Подтверждают концепцию о дозозависимых эффектах ЛПС при патологических состояниях человека данные об увеличении в крови женщин с БВ уровня ЛПС, ассоциированном с повышением концентрации острофазовых реактантов (С-реактивного белка), определённой тенденцией к снижению количества тромбоцитов, относительным ростом уровня молекул адгезии PECAM-1 и VCAM-1, фазовыми изменениями уровня маркёров эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, фактор Виллебранда) в плазме крови. Реакцию тромбоцитарного звена и эндотелиальных факторов в ответ на поступление ЛПС при вагинальном дисбиозе можно расценить как адаптивную, но потенциально переходящую при наличии неблагоприятных факторов в патологическую [27].

Научно-практический интерес данные о роли ЛПС представляют для акушеров-гинекологов, в частности для понимания сути процессов, наблюдаемых в уникальных трёхкомпонентных системах, к которым можно отнести систему «мать-плацента-плод». Существуют определённые информационные «пробелы» во взглядах на механизмы формирования и поддержания состояния «иммунологической толерантности» материнского организма

по отношению к «полуаллогенным» тканям плода. В норме выраженность и направленность иммунных реакций в организме беременной динамически изменяется в зависимости от сроков гестации. Физиологическое течение беременности наряду с различными по интенсивности локальными иммунновоспалительными реакциями на границе раздела «мать-плод» сопровождается слабовыраженным системным воспалением. Сбалансированные в пространстве и времени тонкие иммунные процессы, обеспечивающие физиологическое течение гестации, крайне чувствительны к воздействиям различных неблагоприятных экзо- или эндогенных факторов, среди которых лидируют «инфекционные» [28,29]. Драматические последствия для матери и плода связаны с инфекциями, обусловленными грамотрицательными бактериями.

Для оценки степени участия ЛПС образующих бактерий в патогенезе поздних акушерских осложнений проведено клиническое исследование, включившее в общей сложности 186 беременных во второй половине гестации, у 60 из которых регистрировали физиологическое течение беременности, у 126 – диагностированы «большие акушерские синдромы»: преэклампсия (ПЭ, ранее – гестоз), преждевременные роды (ПР), синдром задержки роста плода (СЗРП) на фоне плацентарной недостаточности (ПН) [30-32].

Патофизиологические механизмы формирования ассоциированных с инфекцией осложнений второй половины гестации полностью не расшифрованы, однако накоплены данные об участии ЛПС бактерий в патобиологии не только ПР [31], СЗРП [33], но и ПЭ [30] – самого грозного акушерского осложнения, напрямую не связанного с инфекционными причинами. Лабораторные маркёры ЛПС представляются в качестве исключительно перспективных лабораторных показателей для мониторинга и ранней диагностики акушерских осложнений.

Экспериментальные исследования СЗН/HeJ линий мышей с наличием мутации в TLR_4 , у которых после введения ЛПС (*E. coli*) ПР не зарегистрированы ни в одном случае, в отличие от нормальных мышей, среди которых инфузия эндотоксина в 100% случаев вела к развитию ПР, подтверждают значимость ЛПС и TLR_4 -зависимых механизмов в генезе ПР [34]. Внутриматочное или интраперитонеальное введение ЛПС в середине гестационного периода инициирует ПР у мышей в течение 24 час [35] через активацию TLR_4 типа, повышение синтеза сигнальных молекул, в т. ч. провоспалительных цитокинов и простагландинов.

У беременных с урогенитальной инфекцией экспрессия TLR_4 в цервикальном эпителии, плаценте, мононуклеарных клетках увеличивается в 2 раза по сравнению со здоровыми женщинами, реализация внутриутробной инфекции сопряжена с 7-кратным увеличением экспрессии TLR_4 в плаценте. Исходя из этого показатели TLR_4 и TLR_2 рассматривают в качестве информативных лабораторных прогностических критериев ПР [36].

Формирование ПН обусловлено нарушением развития плаценты в ранние сроки, изменением морфологической структуры, что ограничивает её функцио-

нальные возможности. Весомым вкладом в развитие ПН и СЗРП является инфекция у матери, наличие которой сопровождается нарушением структуры и функции плаценты. «Посредником» деструктивного действия ЛПС на плаценту считают провоспалительный цитокин IL-1. В пользу этого свидетельствуют результаты опыта с введением рекомбинантного антагониста рецептора IL-1-Ra до инъекции ЛПС, предотвращающее развитие плацентарных нарушений. У животных, которым в период гестации вводился только ЛПС, наблюдалось массивное повреждение ткани плаценты [37].

Нарушения в системе гемостаза при беременности в сторону повышения коагуляционного потенциала крови в последующем ведут к тромбозам спиральных артерий, сосудов ворсин, хориальной пластины, сосудов пуповины, что клинически проявляется развитием ПН, гипоксией и гипотрофией плода [38]. Свойство ЛПС запускать коагуляционный каскад, завершающийся тромбообразованием в маточно-плодово-плацентарных сосудах, подтверждено в экспериментах на животных [39].

Нарушение плацентарной лежит в основе патогенеза ПЭ, особенно возникающей до 34 нед гестации. В экспериментах *in vitro* показано, что ЛПС ингибируют инвазию клеток трофобласта человека, через усиление продукции провоспалительных цитокинов [30]. При физиологическом течении гестации уровень TLR₄ на клетках трофобласта обеспечивает создание оптимальной локальной иммунной среды на границе раздела «мать-плод» [40], нарушение трофобластической инвазии при ПЭ под воздействием ЛПС увеличивает плотность TLR₄, и как следствие, плацентарной и системной концентрации провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6, MCP-1. Ведущая этиологическая роль ЛПС в генезе ПЭ подтверждается наличием целого ряда лабораторных моделей ПЭ, где для воспроизведения характерных для данного осложнения симптомов экспериментальным животным использовалось введение ЛПС [30,41]. Патоморфологическая картина в маточно-плацентарных сосудах при развитии ПЭ идентична таковой при атеросклеротическом поражении крупных магистральных сосудов [30,42]. Обсуждается участие ЛПС в патогенезе атеросклероза. ЛПС способен вызывать альтерацию и пролиферацию гладкомышечных и эндотелиальных клеток сосудов, активировать макрофаги интимы артерий, индуцируя их трансформацию в пенные клетки, перенасыщенные эфирами холестерина, которые активированные макрофаги «забирают» у липопротеинов низкой удельной плотности. Формирование атеросклеротических бляшек с элементами фиброза является следствием пролиферации клеток эндотелия и гладких мышц, активации макрофагов и соединительнотканых элементов [43].

Изменения состава кишечной микробиоты при нормальной гестации достигают «пика» к третьему триместру, когда начинают доминировать *Actinobacteria* и *Proteobacteria*, включающих порядок *Enterobacteriales*. Поскольку избыточная колонизация кишечника микроорганизмами группы *Proteobacteria*

наблюдается при развитии воспалительных заболеваний кишечника, можно сделать вывод об увеличении воспалительного потенциала в кишечнике в третьем триместре даже физиологической беременности, что подтверждается повышением концентрации провоспалительных цитокинов в образцах кишечного содержимого, собранного в третьем триместре, по сравнению с ранними сроками гестации [44].

Выраженное относительно физиологического смещение баланса в кишечном микробиоценозе в сторону повышения концентрации грамотрицательных бактерий и их ЛПС ведёт к усилению их транслокации на фоне повышенной проницаемости кишечного эпителия, может инициировать каскад системных иммунопатобиохимических реакций, следствием которых может быть манифестация инфекционно-ассоциированных акушерских осложнений: ПР, СЗРП и, вероятно, ПЭ.

Научно-практическое значение ЛПС и обусловленных ими реакций. При различных патологических состояниях наблюдается разнонаправленная модуляция врождённого звена антиэндотоксиновой защиты, что в перспективе позволяет использование антиэндотоксиновых белков, например LBP в качестве одного из показателей вовлеченности и адекватности реакций иммунной системы иммунной системы заболеваний, этиологически обусловленных грамотрицательными бактериями [14].

Показано положительное влияние ряда фракций ЛПС на основные показатели красной крови при вторичном иммунодефиците, на фагоцитарную и метаболическую активность нейтрофилов крови лабораторных мышей с индуцированным иммунодефицитом [45,46], что ставит ЛПС грамотрицательных бактерий в один ряд с перспективными иммуномодуляторами бактериального происхождения. Показаны биологические эффекты липоарабиноманна [47], маннанов [48] и др., изменяющие функциональную активность иммунной системы. Установлена выраженная иммуногенная активность деривата ЛПС – монофосфорил-липида А, который исследуется в качестве адьюванта, в том числе для противоопухолевых вакцин [50-55]. В направлении поиска новых иммуномодуляторов бактериальной природы могут появиться значимые перспективы. Наряду с общепринятой точкой зрения о возможности применения иммуномодуляторов в качестве препаратов для коррекции иммунодефицитов [56], не исключается их значение в качестве соединений с выраженной на эпигенетическом уровне регуляторной активностью [57].

Анализ данных литературы, результатов научных исследований, проведённых в различных областях медицины, показали важное патогенетическое значение ЛПС в развитии системных воспалительных реакций, системы антиэндотоксиновых белков в качестве регулятора иммунного ответа, определяющей его направленность и адекватность. Детекция эндотоксинемии и косвенных её критериев (мониторинг уровней LBP и ВР1) позволит в клинических условиях контролировать степень тяжести патологических и выраженность пограничных процессов, определять состояние

иммунной реактивности, её достаточность или гипо/гиперреактивность, оценить прогноз заболеваний. С учётом доказанной иммуномодулирующей активности ЛПС перспективна разработка специфических вакцин и препаратов на их основе.

Приведённые выше данные могут составить доказательную базу для положений, указывающих на роль бактериальных ЛПС в развитии ряда неинфекционных заболеваний, включающих сердечно-сосудистую патологию, атеросклероз [1,43], «метаболические инфекции» [3], нейродегенеративные заболевания [58], депрессию [59], старение [60], что позволит преодолеть «Серьёзные проблемы, с которыми мы сталкиваемся и которые нельзя решить на том же уровне мышления, на котором они возникли» (А.Эйнштейн), в том числе и для решения прикладных задач клинической лабораторной диагностики.

Финансирование. Отдельные фрагменты работы выполнены при финансовой поддержке фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере по программе «УМНИК ХЕЛСНЕТ НТИ»-2017, Москва.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2, 3, 9-13, 15, 17, 24, 26, 29-42, 44, 47-60 см. REFERENCES)

1. Покусаева Д.П., Аниховская И.А., Коробкова Л.А., Яковлев М.Ю., Энукидзе Г.Г. Прогностическая значимость показателей системной эндотоксемии в атерогенезе. *Физиология человека*. 2019; 45(5): 99-109.
4. Яковлев М.Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека. *Физиология человека*. 2003; 29(4): 98-109.
5. Уразаев Р.А. Крупник А.Н., Яковлев М.Ю. Эндотоксемия в раннем периоде адаптации новорожденных и их матерей. *Казанский медицинский журнал*. 1992; 2: 114-8.
6. Аниховская И.А., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И., Иванов Ю.Д., Кубышкин А.В., Маркелова М.М. с соавт. Краткая история изучения роли кишечного фактора в старении и/или индукции системного воспаления: достижения, проблемы, перспективы. *Патогенез*. 2019; 7(17): 4-17.
7. Подопригора Г.И., Кафарская Л.И., Байнов Н.А., Шкопоров А.Н. Бактериальная транслокация из кишечника: микробиологические, иммунологические и патофизиологические аспекты. *Вестник РАМН*. 2015; 70(6): 640-50.
8. Рябиченко Е.В., Веткова Л.Г., Бондаренко В.М. Молекулярные аспекты повреждающего действия бактериальных липополисахаридов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2004, 3: 98-105.
14. Мавзютов А.Р., Мавзютова Г.А., Бондаренко К.Р., Сендерович С.Е., Назмутдинова Р.Г., Мурзабаева Р.Т. с соавт. Характер изменений уровня липополисахарид-связывающего белка при различных инфекционных процессах и дисбиозах. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2011; 2: 66-72.
16. Бондаренко В.М., Гинцбург А.Л., Лиходед В.Г. Роль инфекционного фактора в патогенезе атеросклероза. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2011; 1: 7-12.
18. Мавзютова Г.А., Фазлыева Р.М., Мавзютов А.Р., Хайруллина Р.М., Акбашева А.О., Кузовкина О.З. Состояние антиэндотоксиновой защиты при внебольничной пневмонии. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2010; 4: 65-71.
19. Микробиология и иммунология: учебник. Воробьев А.А., ред. Издание второе, перераб. и доп. М.: Медицина; 2005.
20. Соловьев И.А., Колунов А.В. Послеоперационный парез кишечника – проблема абдоминальной хирургии. *Вестник Нац-*

- онального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2013; 8(2): 112-8.
21. Тимербулатов М.В., Хафизов Т.Н., Мавзютов А.Р., Сендерович Е.И., Хафизов Р.Р., Адгамова А.Л. Влияние хирургического доступа на уровень эндотоксемии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2013; 1: 39-42.
 22. Мавзютов А.Р. Грамотрицательные бактерии и воспаление в урологии: молекулярные механизмы. В кн.: Глыбочко П.В., Коган М.И., Набока Ю.Л., ред. *Инфекции и воспаления в урологии*. М.: МЕДФОРУМ. 2019: 35-52.
 23. Дубровская Д.Н., Мурзабаева Р.Т., Мавзютов А.Р. Клинико-патогенетическое значение цитокинов при острых кишечных инфекциях, вызванных условно-патогенными энтеробактериями у взрослых. *Вестник Башкирского государственного медицинского университета*. 2013; 4: 200-6.
 25. Мавзютов А.Р., Бондаренко К.Р., Бондаренко В.М. Эндотоксемия и антиэндотоксиновый иммунитет у женщин при бактериальном вагинозе. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2009; 5: 57-61.
 27. Гильманов А.Ж., Мавзютов А.Р., Ахмадуллина Ю.А., Гайсина Ю.Р., Идрисова Г.А. Эндотоксемия и функциональные особенности тромбоцитов и эндотелия у женщин с вагинальным дисбиозом. *Вестник Башкирского государственного медицинского университета*. 2012; 2: 89-96.
 28. Макаров О.В., Бахарева И.В., Ганковская Л.В., Романовская В.В., Ганковская О.А. Toll-подобные рецепторы в генезе невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология*. 2008; 2: 22-8.
 43. Бондаренко В.М., Гинцбург А.Л., Лиходед В.Г. *Микробный фактор и врожденный иммунитет в патогенезе атеросклероза*. Москва-Тверь: Триада; 2013.
 45. Мавзютов А.Р., Князева О.А., Гарафутдинов Р.Р., Габдрахманова А.Р. Влияние липополисахарида *Escherichia coli* на фагоцититарную и метаболическую активность нейтрофилов крови мышей с индуцированным иммунодефицитом. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2017; 3: 84-90.
 46. Мавзютов А.Р., Гарафутдинов Р.Р., Габдрахманова А.Р., Салахов И.М., Тупиев И.Д. Липополисахарид *Sinorhizobium meliloti* стимулирует гемопоэз при вторичном иммунодефиците в эксперименте. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2019; 63(3): 20-8.

REFERENCES

1. Pokusaeva D.P., Anikhovskaya I.A., Korobkova L.A., Yakovlev M.Yu., Enukidze G.G. Prognostic significance of systemic endotoxemia in atherogenesis. *Fiziologiya cheloveka*. 2019; 45(5): 99-109. (in Russian)
2. Shukla S.D., Budden K.F., Neal R., Hansbro P.M. Microbiome effects on immunity, health and disease in the lung. *Clin Transl Immunology*. 2017; 6(3): e133. doi: 10.1038/cti.2017.6. eCollection 2017 Mar.
3. Gomes A.C., Bueno A.A., de Souza R.G., Mota J.F. Gut microbiota, probiotics and diabetes. *Nutr J*. 2014; 13:60.
4. Yakovlev M.Yu. Elements of the endotoxin theory of physiology and human pathology. *Fiziologiya cheloveka*. 2003; 29(4): 98-109. (in Russian)
5. Urazaev R.A. Krupnik A.N., Yakovlev M.Yu. Endotoxemia in the early period of adaptation of newborns and their mothers. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 1992; 2: 114-8. (in Russian)
6. Anikhovskaya I.A., Beloglazov V.A., Gordienko A.I., Ivanov Yu.D., Kubyshekin A.V., Markelova M.M. et al. A brief history of the study of the role of the intestinal factor in aging and/or the induction of systemic inflammation: achievements, problems, prospects. *Patogenez*. 2019; 7(17): 4-17. (in Russian)
7. Podoprighora G.I. Kafarskaya L.I. Bainov N.A. Shkoporov A.N. Bacterial translocation from the intestine: microbiological, immunological and pathophysiological aspects. *Vestnik RAMN*. 2015; 70(6): 640-50. (in Russian)

8. Ryabichenko E.V., Vetkova L.G., Bondarenko V.M. Molecular aspects of the damaging effects of bacterial lipopolysaccharides. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2004; 3: 98-105. (in Russian)
9. Erridge C., Bennett-Guerrero E., Poxton I.R. Structure and function of lipopolysaccharides. *Microbes Infect*. 2002; 4(8): 837-51.
10. Schumann R., Leong S.R., Flaggs G.W., Gray P.W., Wright S.D., Mathison J.C. et al. Structure and function of lipopolysaccharide binding protein. *Science*. 1990; 249: 1429-31.
11. Weiss J. Bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) and lipopolysaccharide-binding protein (LBP): structure, function and regulation in host defence against Gram-negative bacteria. *Biochem. Soc. Trans*. 2003; 31(4): 785-90.
12. Krasity B.C., Troll J.V., Weiss J.P., McFall-Ngai M.J. LBP/BPI proteins and their relatives: conservation over evolution and roles in mutualism. *Biochem.Soc. Trans*. 2011; 39(4): 1039-44.
13. Wright S.D., Ramos R.A., Tobias P.S. Ulevitch R.J., Mathison J.C. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science*. 1990; 249: 1431-3.
14. Mavzyutov A.R., Mavzyutova G.A., Bondarenko K.R., Senderovich S.E., Nazmutdinova R.G., Murzabaeva R.T. et al. The nature of changes in the level of lipopolysaccharide-binding protein in various infectious processes and dysbiosis. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2011; 2: 66-72. (in Russian)
15. Barclay G.R. Endogenous endotoxin-core antibody (Endo-CAb) as a marker of endotoxin exposure and a prognostic indicator: a review. *Prog. Clin. Biol. Res*. 1995; 392: 263-72.
16. Bondarenko V.M., Gunzburg A.L., Likhoded V.G. The role of the infectious factor in the pathogenesis of atherosclerosis. *Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni*. 2011; 1: 7-12. (in Russian)
17. Medzhitov R., Janeway C.Jr. Innate immunity. *N. Engl. J. Med*. 2000; 343: 338-44.
18. Mavzyutova G.A., Fazlyeva R.M., Mavzyutov A.R., Khayrullina R.M., Akbasheva A.O., Kuzovkina O.Z. The state of antiendotoxin protection in community-acquired pneumonia. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2010; 4: 65-71. (in Russian)
19. Microbiology and immunology: a textbook [Mikrobiologiya i immunologiya: uchebnik]. Vorob'yov A.A., ed. 2nd ed. Moscow: Meditsina; 2005. (in Russian)
20. Solov'yev I.A., Kolunov A.V. Postoperative intestinal paresis is a problem of abdominal surgery. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova*. 2013; 8(2): 112-8. (in Russian)
21. Timerbulatov M.V., Khafizov T.N., Mavzyutov A.R., Senderovich E.I., Khafizov R.R., Adgamova A.L. The effect of surgical access on the level of endotoxemia. *Khirurgiya. Zhurnalim. N.I. Pirogova*. 2013; 1: 39-42. (in Russian)
22. Mavzyutov A.R. Gram-negative bacteria and inflammation in urology: molecular mechanisms. Glybochko P.V., Kogan M.I., Naboka Yu.L., eds. *Infeksii i vospaleniya v urologii*. Moscow: Medforum; 2019: 35-52. (in Russian)
23. Dubrovskaya D.N., Murzabaeva R.T., Mavzyutov A.R. Clinical and pathogenetic significance of cytokines in acute intestinal infections caused by opportunistic enterobacteria in adults. *Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2013; 4: 200-6. (in Russian)
24. Aroutcheva A., Ling Z., Faro S. Prevotellabivia as a source of lipopolysaccharide in the vagina. *Anaerobe*. 2008; 14(5): 256-60.
25. Mavzyutov A.R., Bondarenko K.R., Bondarenko V.M. Endotoxemia and antiendotoxin immunity in women with bacterial vaginosis. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2009; 5: 57-61. (in Russian)
26. Platz-Christensen J.J., Mattsby-Baltzer I., Thomsen P., Wiqvist N. Endotoxin and interleukin-1 alpha in the cervical mucus and vaginal fluid of pregnant women with bacterial vaginosis. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1993; 169: 1161-6.
27. Gilmanov A.Zh., Mavzyutov A.R., Akhmadullina Yu.A., Gaysina Yu.R., Idrisova G.A. Endotoxemia and functional characteristics of platelets and endothelium in women with vaginal dysbiosis. *Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2012; 2: 89-96. (in Russian)
28. Makarov O.V., Bakhareva I.V., Gankovskaya L.V., Romanovskaya VV, Gankovskaya O.A. Toll-like receptors in the genesis of miscarriage. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2008; 2: 22-8. (in Russian)
29. Lamont R.F. Advances in the Prevention of Infection-Related Preterm Birth. *Front Immunol*. 2015; 6: 566. doi: 10.3389/fimmu.2015.00566.
30. Kell D.B., Kenny L.C. A Dormant Microbial Component in the Development of Preeclampsia. *Front Med (Lausanne)*. 2016;3:60.
31. Romero R., Dey S.K., Fisher S.J. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. 2014; 345(6198):760-5.
32. Brosens I., Pijnenborg R., Vercruyse L., Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011;204(3):193-201.
33. Dai Y., Diao Z., Sun H, Li R., Qiu Z., Hu Y. MicroRNA-155 is involved in the remodeling of human-trophoblast-derived HTR-8/SVneo cells induced by lipopolysaccharides . *Hum Reprod* . 2011; 26 :1882-91.
34. Wang H., Hirsch E. Bacterially-induced preterm labor and regulation of prostaglandin-metabolizing enzyme expression in mice: the role of toll-like receptor 4. *BiolReprod*. 2003;69(6):1957-63.
35. Bizargity P., Del Rio R., Phillippe M., Teuscher C., Bonney E.A. Resistance to lipopolysaccharide-induced preterm delivery mediated by regulatory T cell function in mice. *Biol. Reprod*. 2009; 80(5):874-81.
36. Kim Y.M., Romero R., Chaiworapongsa T., Kim G.J., Kim M.R., Kuivaniemi H. et al. Toll-like receptor-2 and -4 in the chorioamniotic membranes in spontaneous labor at term and in preterm parturition that are associated with chorioamnionitis. *Am. J. Obstet Gynecol*. 2004; 191: 1346-55.
37. Girard S., Tremblay L., Lepage M., Sébire G. IL-1 receptor antagonist protects against placental and neurodevelopmental defects induced by maternal inflammation. *J. Immunol*. 2010; 184(7): 3997-4005.
38. Levi M., Dörffler-Melly J., Reitsma P., Buller H., Florquin S., van der Poll T., Carmeliet P. Aggravation of endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation and cytokine activation in heterozygous protein-C-deficient mice. *Blood*. 2003; 101(12): 4823-7.
39. Hurley J.C. Endotoxemia: methods of detection and clinical correlates. *Clin. Microbiol. Rev*. 1995, 8(2): 268-92.
40. Ma Y., Mor G., Abrahams V.M., Buhimschi I.A., Buhimschi C.S., Guller S. Alterations in syncytiotrophoblast cytokine expression following treatment with lipopolysaccharide. *Am. J. Reprod. Immunol*. 2006; 55:12-8.
41. van der Graaf A.M., Wiegman M.J., Plösch T., Zeeman G.G., van Buiten A., Henning R.H. et al. Endothelium-dependent relaxation and angiotensin II sensitivity in experimental preeclampsia. *PLoS One*. 2013; 8(11): e79884.
42. Rustveld L.O., Kelsey S.F., Sharma R. Matern Child Health J. Association between maternal infections and preeclampsia: a systematic review of epidemiologic studies. *Matern. Child Health J*. 2008; 12(2): 223-42.
43. Bondarenko V.M., Gunzburg A.L., Likhoded V.G. Microbial factor and innate immunity in the pathogenesis of atherosclerosis [Mikrobniy faktor I vrozhdennyi immunitet v patogeneze ateroskleroza]. Moscow-Tver':Triada; 2013. (in Russian)
44. Koren O., Goodrich J.K., Cullender T.C., Spor A., Laitinen K., Bäckhed H.K. et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*. 2012;150(3): 470-80.
45. Mavzyutov A.R., Knyazeva O.A., Garafutdinov R.R., Gabdrakhmanova A.R. Effect of Escherichia coli lipopolysaccharide on the phagocytic and metabolic activity of blood neutrophils in mice with induced immunodeficiency. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2017; 3: 84-90. (in Russian)

IMMUNOLOGY

46. Mavzyutov A.R., Garafutdinov R.R., Gabdrakhmanova A.R., Salakhov I.M., Tupiev I.D. *Sinorhizobiummeliloti* lipopolysaccharide stimulates hematopoiesis in secondary immunodeficiency in the experiment. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2019; 63(3): 20-8. (in Russian)
47. Angala S.K., McNeil M.R., Shi L., Joe M., Pham H., Zuberogoitia S. et al. Biosynthesis of the Methylthioxylose Capping Motif of Lipoarabinomannan in *Mycobacterium tuberculosis*. *ACS Chem Biol*. 2017;12(3): 682-91.
48. Chauhan P.S., Gupta N. Insight into microbial mannosidases: a review. *Crit. Rev. Biotechnol*. 2017; 37(2): 190-201.
49. Alshamsan A. Nanotechnology-Based Cancer Vaccine. *Methods Mol. Biol*. 2017;1530: 257-70.
50. Barati N., Nikpoor A.R., Razazan A., Mosaffa F., Badiiee A., Arab A. et al. Nanoliposomes carrying HER2/neu-derived peptide AE36 with CpG-ODN exhibit therapeutic and prophylactic activities in a mice TUBO model of breast cancer. *Immunol. Lett*. 2017; 190: 108-17.
51. Iwasaki T., Hirano T., Kodama S., Kadowaki Y., Moriyama M., Kawano T. et al. Monophosphoryl lipid A enhances nontypeable-Haemophilusinfluenzae-specific mucosal and systemic immune responses by intranasal immunization. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*. 2017; 97:5-12.
52. Watts B.A., George T., Sherwood E.R., Good D.W. Monophosphoryl lipid A induces protection against LPS in medullary thick ascending limb through a TLR4-TRIF-PI3K signaling pathway. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2017; 313(1):F103-F115.
53. Fensterheim B.A., Guo Y., Sherwood E.R., Bohannon J.K. The Cytokine Response to Lipopolysaccharide Does Not Predict the Host Response to Infection. *J. Immunol*. 2017;198(8): 3264-73.
54. Klimek L., Schmidt-Weber C.B., Kramer M.F., Skinner M.A., Heath M.D. Clinical use of adjuvants in allergen-immunotherapy. *Expert Rev. Clin. Immunol*. 2017;13(6): 599-610.
55. Mohammadi-Shahrokhi V., Rezaei A., Andalib A., Rahnama A., Jafarzadeh A., Eskandari N. Immunomodulatory Effects of Adjuvants CPG, MPLA, and BCG on the Derp2-Induced Acute Asthma at Early Life in an Animal Model of BALB/c Mice. *Inflammation*. 2017;40(1): 259-74.
56. Bolhassani A., Talebi S., Anvar A. Endogenous and Exogenous Natural Adjuvants for Vaccine Development. *Mini. Med. Chem*. 2017; 17(15): 1442-56.
57. Grabiec A.M., Potempa J. Epigenetic regulation in bacterial infections: targeting histone deacetylases. *Crit. Rev. Microbiol*. 2017; 3: 1-15.
58. Zhao Y., Cong L., Jaber V., Lukiw W.J. Microbiome-Derived Lipopolysaccharide Enriched in the Perinuclear Region of Alzheimer's Disease Brain. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:1064.
59. Foster J.A., McVey Neufeld K.A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Cell*. 2013;36: 305-12.
60. Baylis D., Bartlett D.B., Patel H.P., Roberts H.C. Understanding how we age: insights into inflammaging. *Longev Healthspan*. 2013; 2(1): 8.

Поступила 11.11.19

Принята к печати 20.11.19