

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616-092.9

Мавзютов А.Р.¹, Гарафутдинов Р.Р.^{1,2}, Габдрахманова А.Р.¹, Салахов И.М.³, Тупиев И.Д.¹

Липополисахарид *Sinorhizobium meliloti*: влияние на клеточный состав крови в эксперименте

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России,

450008, г. Уфа, Россия, ул. Ленина, д. 3;

²Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН,

450054, г. Уфа, Россия, просп. Октября, д. 71;

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

125315, г. Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8

Липополисахариды (ЛПС, эндотоксины) грамотрицательных бактерий обладают выраженной биологической активностью, в том числе терапевтической, однако для *S. meliloti* таких данных нет. **Цель** работы – экспериментальное изучение гемопоэтической активности 4 фракций липополисахаридов, выделенных из *S. meliloti*, при индуцированном иммунодефиците у мышей. **Методика.** Сформировано 7 групп лабораторных мышей (по 10 особей в каждой): 1-я группа – интактные (контроль 1), 2-я – 7-я группа – мыши с иммунодефицитным состоянием, индуцированным однократным внутрибрюшинным введением циклофосфамида. Через 1 сут после моделирования иммунодефицита в течение 21 сут ежедневно мышам 3-й группы вводили препарат сравнения Ликолипид® (химическое название: [4-О-(2-ацетиламино-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозил)-N-ацетилмурамил]-L-аланил-D-α-глутамиламид – синтетический аналог бактериальных гликопептидов из группы иммуностимулирующих средств). Мышам 4–7-й групп – вводили исследуемые фракции липополисахаридов – ЛПС-1, ЛПС-2, ЛПС-3 и ЛПС-4 соответственно. Для ликолида разовая доза составляла 0,1 мл (0,05 мг/мл), для исследуемых фракций ЛПС *S. meliloti* – 0,2 мл (10 пг/мл). Иммунодефицитным мышам 2-й группы фракции липополисахаридов и препарат сравнения Ликолипид® не вводили. Через 21 сут мышей выводили из эксперимента. Изучали весовые характеристики органов подопытных животных и лейкоцитарную формулу. **Результаты.** Введение мышам на фоне вторичного экспериментального иммунодефицита ликолида сопровождалось снижением количества палочкоядерных нейтрофилов и моноцитопенией; при введении фракции ЛПС-1 возрастало количество сегментоядерных нейтрофилов; ЛПС-2 – имели место снижение содержания палочкоядерных нейтрофилов и лимфоцитоз; ЛПС-3 – наблюдали снижение содержания палочкоядерных нейтрофилов и лимфоцитоз на фоне значимого увеличения количества сегментоядерных нейтрофилов; ЛПС-4 – констатировалось увеличение числа базофилов, снижение содержания палочкоядерных нейтрофилов и лимфоцитоз на фоне значимого увеличения количества сегментоядерных нейтрофилов. **Заключение.** Фракции ЛПС *Sinorhizobium meliloti* проявляют модулирующие эффекты, схожие с механизмами «экстренного миелопоэза» при физиологичном варианте течения бактериальных инфекций.

Ключевые слова: ЛПС, *Sinorhizobium meliloti*, модулирующий эффект, «экстренный миелопоэз».

Для цитирования: 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): 20-28.

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.03.20-28

Для корреспонденции: Мавзютов Айрат Радикович, доктор мед. наук, зав. каф. фундаментальной и прикладной микробиологии, e-mail: ufalab@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 13.08.2018

Mavzyutov A.R.¹, Garafutdinov R.R.^{1,2}, Gabdrakhmanova A.R.¹, Salakhov I.M.³, Tupiyev I.D.¹

Effect of *Sinorhizobium meliloti* lipopolysaccharide on blood cell composition in experiment

¹Bashkir State Medical University,

Lenina Str. 3, Ufa 450008, Russia;

²Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences,

Prospekt Oktyabrya 71, Ufa 450054, Russia;

³Institute of General Pathology and Pathophysiology,

Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315

Lipopolysaccharides (LPS, endotoxins) of gram-negative bacteria have a pronounced biological activity, including therapeutic activity; however, there is no such data for *S. meliloti*. **Aim.** To conduct an experimental study of hematopoietic activity of four lipopoly-

saccharide fractions isolated from *S. meliloti* under induced immunodeficiency in mice. **Methods.** 7 groups of 10 laboratory mice each were formed: group 1, intact mice (control 1); groups 2-7, mice with immunodeficiency induced by a single intraperitoneal injection of cyclophosphamide. Mice of group 3 were daily injected with a comparison agent, Licopid® (Chemical name: [4-O-(2-acetylamino-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-N-acetylmuramyl]-L-alanyl-D-α-glutamyl amide; single dose, 0.1 ml (0.05 mg/ml)) for 21 days starting one day after the induction of immunodeficiency. Mice of groups 3-7 were injected with the studied *S. meliloti* LPS fractions, LPS-1, LPS-2, LPS-3, and LPS-4, respectively (single dose, 0.2 ml (10 pg/ml)). Immunodeficient mice of group 2 received neither the comparison agent, Licopid® nor LPS fractions. The mice were euthanized at 21 days. Weight characteristics of animal organs and white blood count were studied. **Results.** Administration of Licopid® to mice with secondary experimental immunodeficiency was associated with decreased count of stab neutrophils and monocytopenia; LPS-1 fraction increased the count of segmented neutrophils; LPS-2 decreased the count of stab neutrophils and induced lymphocytosis; LPS-3 decreased the count of stab neutrophils and induced lymphocytosis associated with a significant increase in the count of segmented neutrophils; LPS-4 induced basophilia, decreased count of stab neutrophils, and lymphocytosis associated with a significant increase in the count of segmented neutrophils. **Conclusion.** *Sinorhizobium meliloti* LPS fractions exerted modulating effects similar to the mechanisms of "emergency myelopoiesis" in the physiological course of bacterial infections.

Keywords: LPS, *Sinorhizobium meliloti*, modulating effect, "emergency myelopoiesis".

For citation: Mavzyutov A.R., Garafutdinov R.R., Gabdrakhmanova A.R., Salakhov I.M., Tupiyev I.D. Effect of *Sinorhizobium meliloti* lipopolysaccharide on blood cell composition in experimen. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2019; 63(3): 20-28. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.03.20-28

For correspondence: Ayrat R. Mavzyutov, PhD, MD (Medicine), Head of Fundamental and Applied Microbiology Department, Bashkir State Medical University; 3 Lenin str., Ufa 450008, Russian Federation, e-mail: ufalab@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors:

Mavzyutov A.R., <https://orcid.org/0000-0001-5943-1882>

Garafutdinov R.R., <https://orcid.org/0000-0001-9087-7364>

Gabdrakhmanova A.R., <https://orcid.org/0000-0001-7549-1957>

Salakhov I.M., <https://orcid.org/0000-0002-6977-9804>

Tupiyev I.D., <https://orcid.org/0000-0001-6738-1344>

Received 13.08.2018

Введение

Одним из основных механизмов развития воспалительных процессов являются цитокин-опосредованные реакции макроорганизма на грамотрицательные бактерии, среди которых самой тяжелой реакцией является сепсис [1-3]. Непосредственными медиаторами данного процесса служат липополисахариды (ЛПС) клеточной стенки бактерий. Их поступление в кровоток запускает каскад системных реакций [4], которые могут осложнять течение диабета [5], беременности и многих других патологических процессов [6].

Негативные эффекты ЛПС преимущественно связывают с одним из его компонентов – липидом А [7]. Вместе с тем показано, что структура и, соответственно, биологическая активность ЛПС отличается относительной видовой специфичностью и в небольших концентрациях как ЛПС, так и отдельные его фракции обладают выраженной иммуномодулирующей активностью [8, 9]. Указанное стало основанием для предположения, что грамотрицательные бактерии, не являющиеся симбионтами или патогенами человека, могут включать варианты ЛПС, не вызывающие сис-

темных воспалительных реакций, но сохраняющие биологическую активность. К таким микроорганизмам могут быть отнесены достаточно полно охарактеризованные в настоящее время *Sinorhizobium meliloti* [11]. Однако для *S. meliloti* таких данных нет.

Цель работы – экспериментальное изучение гемопоэтической активности 4 фракций липополисахарида, выделенных из *S. meliloti*, при индуцированном иммунодефиците у мышей.

Методика

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей» (Страсбург, 1986), Приказа МЗ РФ за № 708н от 23.08.2010 «Об утверждении правил лабораторной практики. Для получения и исследования биологической активности фракций ЛПС непатогенных грамотрицательных бактерий использовали культуру *Sinorhizobium meliloti*, штамм Л-14 из коллекции микроорганизмов «Симбионт» (ИБГ УНЦ РАН, г. Уфа),

выделенный из клубеньков люцерны посевной РБ и любезно предоставленный нам для последующих экспериментов. Чистую культуру *Sinorhizobium meliloti* наращивали в чашках Петри на твердой (агаризованной) среде LB при 28 °С в течение 4 сут, собирая в стерильных условиях 3 порции биомассы через 48, 72 и 96 ч [12].

В эксперименте использованы беспородные белые лабораторные мыши массой 20 – 30 г. Животные содержались в условиях вивария ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России при естественном световом режиме на стандартном рационе питания в соответствии с существующими рекомендациями [13]. В качестве показателей нормы при работе с лабораторными животными мы вначале также ориентировались на данные, приведенные в соответствующем руководстве [14]. Для решения поставленных в работе задач было сформировано 7 экспериментальных групп (по 10 особей в каждой): 1-я группа – мыши интактные, у мышей 2-й–7-й групп моделировали иммунодефицит однократным внутрибрюшинным введением циклофосфамида [8]. Иммунодефицитные мыши 2-й группы не получали иммуномодулирующей терапии. Животные остальных групп получали либо одну из фракций ЛПС для оценки их иммуномодулирующих свойств, (группы 4-я – 7-я), либо препарат сравнения (3-я группа). Контрольным препаратом для сравнения биологической (иммуномодулирующей) активности фракций ЛПС служил Ликопид® (*Химическое название: [4-О-(2-ацетиламино-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозил)-N-ацетилмурамил]-L-аланил-D-α-глутамиламид*), синтетический аналог бактериальных гликопептидов из фармакотерапевтической группы - иммуностимулирующее средство. Разовую мышиную дозу рассчитывали в соответствии с инструкцией по терапевтическому применению препарата для взрослых (0,14–0,28 мг/кг). Доза составила 0,1 мл свежеприготовленного раствора препарата сравнения (0,05 мг/мл) для одного подопытного животного при средней массе в 30 г – 0,17 мг/кг.

Препарат сравнения и исследуемые фракции ЛПС-1, ЛПС-2, ЛПС-3, ЛПС-4 вводили в рассчитанных дозировках внутрибрюшинно соответственно через 1 сут после индуцирования иммунодефицита, затем ежедневно в течение 21 сут. Для исследуемых фракций ЛПС разовая доза составляла 0,2 мл (концентрация 10 пг/мл).

Приготовление микропрепаратов и подсчет лейкоцитарной формулы осуществляли по принятым для общеклинических исследований методикам [15].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10. Вычисляли среднюю арифметическую (M), стандартное отклонение

(σ), медиану (Me) и межквартильный размах (Q1-Q3). Статистическую значимость различий количественных признаков между группами определяли с помощью непараметрических критериев Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Одним из комплексных показателей первой линии доказательств отсутствия побочных эффектов биологически активных соединений, связанных, в частности, с воспалительной реакцией, являются весовые (взвешивание) и/или объемные характеристики внутренних органов (измерение соответствующих коэффициентов их массы) [17]. Массу органов определяли после удаления адипозной и соединительной ткани. При сравнении полученных нами данных с единичными доступными источниками в литературе по нормам для лабораторных мышей были выявлены значимые различия. Это послужило основанием для того, чтобы в последующем литературные данные для расчетов не использовать, а приводить их только из сообщений объективности (табл. 1).

Результаты определения весовых характеристик органов представлены в табл. 1. Введение циклофосфана (группа 2-я, иммунодефицитные мыши без лечения) приводило к статистически значимому увеличению массы селезенки – на 41%. Однако при введении ликопада, ЛПС-1 и ЛПС-3 масса селезенки при индуцированном циклофосфаном иммунодефиците возвращалась к значениям интактных животных.

Масса сердца, печени и почек при введении циклофосфана значимо не изменялись. Вместе с тем при одновременном введении ЛПС-3 на фоне иммунодефицита статистически значимо уменьшалась масса печени, а для фракций ЛПС-1, ЛПС-2- ЛПС-3 и ЛПС-4 – значимо снижалась и масса почек.

Исследование крови. Удобной моделью для комплексной оценки биологической активности исследуемых соединений, безусловно, является система кровотока. Количественные и функциональные изменения клеток крови дают возможность фиксации нарушений ведущих генетически заложенных программ функционирования всех клеток организма – пролиферация, дифференцировка и апоптоз [18]. В связи с этим наблюдения были проведены исследования изменений лейкоцитарной формулы (табл. 2).

В частности у мышей при индуцировании иммунодефицита циклофосфаном (группа 2) в сравнении с интактными мышами (группа 1) уменьшалось количество всех клеток крови. Однако снижение количества

эозинофилов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, моноцитов было статистически значимым, а снижение числа базофилов и лимфоцитов – не значимым. (табл. 3).

У иммунодефицитных мышей, не получавших лечения, количество базофилов увеличивалась в пределах их нормального содержания даже в сравнении с нормой только при введении фракции ЛПС-4. Тогда как относительно иммунодефицитных мышей, не получавших лечения, к значимому увеличению числа базофилов приводило введение как всех фракций липополисахаридов (ЛПС-1, ЛПС-2, ЛПС-3 и ЛПС-4), так и препарата сравнения Ликопада (табл. 2).

Количество эозинофилов при введении циклофосфана значительно снижалось, но восстанавливалось до нормы благодаря введению как иммуномодулятора ликопада, так и фракций ЛПС-1, ЛПС-2, ЛПС-3 и ЛПС-4) «ожидаемых» иммуномодуляторов. Однако в сравнении с показателями иммунодефицитных мышей

биологическая активность была показана для всех указанных выше соединений кроме ЛПС-1 (табл. 2).

Количество палочкоядерных нейтрофилов на фоне развившегося вторичного иммунодефицита существенно снижалось, но ни одной из исследованных субстанций не восстанавливалось до нормы. В сравнении с иммунодефицитными мышами, не получавшими лечения, изменения концентрации указанных клеток были значимыми при введении фракций ЛПС-2, ЛПС-3 и ЛПС-4, но не ликопада и ЛПС-1 (табл. 2).

При введении циклофосфана происходило значимое уменьшение количества сегментоядерных нейтрофилов. Нормальное содержание указанных клеток восстанавливалось при инъекциях ликопада и ЛПС-2, тогда как введение фракций ЛПС-1, ЛПС-3 и ЛПС-4 приводило к превышению нормальных показателей. Относительно иммунодефицитных мышей, не получавших лечения, все исследованные субстанции значимо увеличивали количество клеток данного типа (табл. 2).

Таблица 1

Весовые характеристики органов мыши в норме и в эксперименте с фракциями ЛПС *Sinorhizobium meliloti*

Показатель	Масса органа [13]	Группы мышей						
		1 (n=10)	2 (n=10)	3 (n=10)	4 (n=10)	5 (n=10)	6 (n=10)	7 (n=10)
		Контроль интактные	Контроль б/лечения	Ликопад	ЛПС-1	ЛПС-2	ЛПС-3	ЛПС-4
Селезенка								
M±σ Me/ [Q1-Q3]	0,152±0,0031	0,178±0,04 0,18 [0,135-0,165]	0,252±0,04 0,28 [0,205-0,25] P₁₋₂=0,047	0,228±0,07 0,27 [0,155-0,215] P₂₋₃=0,4 P₁₋₃=0,21	0,194±0,06 0,18 [0,135-0,16] P₂₋₄=0,076 P₁₋₄=0,68	0,288±0,1 0,27 [0,205-0,26] P₂₋₅=0,75 P₁₋₅=0,047	0,164±0,06 0,15 [0,125-0,145] P₂₋₆=0,028 P₁₋₆=0,53	0,276±0,06 0,25 [0,24-0,25] P₂₋₇=0,75 P₁₋₇=0,01
Сердце								
M±σ Me/ [Q1-Q3]	0,12±0,007	0,184±0,05 0,18 [0,14-0,165]	0,214±0,04 0,19 [0,185-0,19] P₁₋₂=0,754	0,196±0,05 0,18 [0,155-0,175] P₂₋₃=0,251 P₁₋₃=0,75	0,178±0,04 0,18 [0,14-0,17] P₂₋₄=0,14 P₁₋₄=0,83	0,154±0,04 0,15 [0,12-0,135] P₂₋₅=0,047 P₁₋₅=0,25	0,148±0,02 0,14 [0,135-0,14] P₂₋₆=0,009 P₁₋₆=0,21	0,142±0,02 0,15 [0,12-0,135] P₂₋₇=0,009 P₁₋₇=0,14
Печень								
M±σ Me/ [Q1-Q3]	1,360±0,114	1,574±0,18 1,59 [1,425-1,58]	1,42±0,29 1,3 [1,2-1,25] P₁₋₂=0,251	1,48±0,22 1,5 [0,265-1,43] P₂₋₃=0,676 P₁₋₃=0,4	1,444±0,2 1,43 [1,28-1,36] P₂₋₄=0,602 P₁₋₄=0,25	1,958±0,38 1,78 [1,66-1,765] P₂₋₅=0,047 P₁₋₅=0,06	1,196±0,27 1,17 [0,975-1,18] P₂₋₆=0,175 P₁₋₆=0,03	1,404±0,19 1,29 [1,265-1,285] P₂₋₇=0,875 P₁₋₇=0,21
Почки								
M±σ Me/ [Q1-Q3]	0,33±0,021	0,43±0,03 0,44 [0,405-0,435]	0,374±0,09 0,37 [0,285-0,33] P₁₋₂=0,531	0,352±0,08 0,37 [0,265-0,325] P₂₋₃=0,251 P₁₋₃=0,08	0,276±0,05 0,26 [0,24-0,25] P₂₋₄=0,06 P₁₋₄=0,009	0,306±0,04 0,33 [0,26-0,295] P₂₋₅=0,175 P₁₋₅=0,009	0,298±0,08 0,27 [0,22-0,3] P₂₋₆=0,175 P₁₋₆=0,009	0,348±0,04 0,36 [0,315-0,355] P₂₋₇=0,6 P₁₋₇=0,012

Индукция экспериментального иммунодефицита у мышей циклофосфаном не приводило к значимому изменению концентрации лимфоцитов в крови. Однако введение мышам исследуемых групп фракций ЛПС-2, ЛПС-3 и ЛПС-4 статистически значимо сопровождалось лимфоцитозом (табл. 2).

Введение мышам циклофосфамида сопровождалось статистически значимой моноцитопенией, концентрация моноцитов восстанавливалась до нормы при введении фракций ЛПС-2, ЛПС-3 и ЛПС-4, но не ликопида или ЛПС-1. В сравнении с иммунодефицитными мышами без лечения (группа 2) биологическую активность сохраняли фракции ЛПС-3 и ЛПС-4 (табл. 2).

Таким образом, при введении мышам на фоне вторичного экспериментального иммунодефицита в качестве биологически активного препарата ликопида (группа 3) в лейкоформуле сохранялась сниженное число палочкоядерных нейтрофилов и моноцитопе-

ния; При введении фракции ЛПС-1 выявлялось сниженное содержание палочкоядерных нейтрофилов и моноцитопения, но значимо увеличивалось количество сегментоядерных нейтрофилов; При введении ЛПС-2 – сниженное содержание палочкоядерных нейтрофилов и лимфоцитоз; ЛПС-3 – сниженное содержание палочкоядерных нейтрофилов и лимфоцитоз на фоне значимого увеличения количества сегментоядерных нейтрофилов; При введении ЛПС-4 отмечалось увеличение числа базофилов, сниженное содержание палочкоядерных нейтрофилов и лимфоцитоз на фоне значимого увеличения количества сегментоядерных нейтрофилов (табл. 2).

Бактериальные липополисахариды (эндотоксины, ЛПС) достаточно давно находятся в зоне пристального внимания исследователей. Это обусловлено многообразием и эффективностью их биологического действия. Наиболее грозным проявлением является сеп-

Таблица 2

Влияние фракций ЛПС *Sinorhizobium meliloti* на количество клеток крови белых мышей с вторичным иммунодефицитом

Показатель	Лейкоформула белых мышей в норме [14]	Группа мышей						
		1 (n=10) Контроль интактные	2 (n=10) Контроль б/лечения	3 (n=10) Ликопид	4 (n=10) ЛПС-1	5 (n=10) ЛПС-2	6 (n=10) ЛПС-3	7 (n=10) ЛПС-4
Базофилы								
M±σ Ме/[Q1-Q3]	0,0-2,0	1,2±0,84 1/[0,5-1]	0,4±0,55 0,5/[0-1] p ₁₋₂ =0,14	1,8±0,84 2/[1-1,5] p ₂₋₃ =0,03 p ₁₋₃ =0,35	2±0,71 2/[1,5-2] p ₂₋₄ =0,02 p ₁₋₄ =0,18	1,8±0,84 2/[1-1,5] p ₂₋₅ =0,02 p ₁₋₅ =0,35	2,4±0,9 3/[1,5-2,5] p ₂₋₆ =0,03 p ₁₋₆ =0,08	2,4±0,55 2/[2-2] p ₂₋₇ =0,009 p ₁₋₇ =0,047
Эозинофилы								
M±σ Ме/[Q1-Q3]	0,0-4,0	2,6±1,15 3/[1,5-2,5]	0,8±0,84 1/[0-0,5] p ₁₋₂ =0,04	2,4±0,55 2/[2-2] p ₂₋₃ =0,022 p ₁₋₃ =0,68	2±1 2/[1-1,5] p ₂₋₄ =0,09 p ₁₋₄ =0,4	2,4±0,5 2/[2-2] p ₂₋₅ =0,02 p ₁₋₅ =0,68	2,4±0,5 2/[2-2] p ₂₋₆ =0,02 p ₁₋₆ =0,6	2,4±0,89 3/[1,5-2,5] p ₂₋₇ =0,04 p ₁₋₇ =0,75
Палочкоядерные								
M±σ Ме/[Q1-Q3]	1,0-5,0	4±0,7 4/[3,5-4]	0,8±0,84 1/[0-0,5] p ₁₋₂ =0,009	2±1 2/[1-1,5] p ₂₋₃ =0,095 p ₁₋₃ =0,016	1,6±0,89 1/[1-1] p ₂₋₄ =0,21 p ₁₋₄ =0,012	2,2±0,45 2/[2-2] p ₂₋₅ =0,03 p ₁₋₅ =0,012	2,4±0,89 3/[1,5-2,5] p ₂₋₆ =0,04 p ₁₋₆ =0,022	2,2±0,45 2/[2-2] p ₂₋₇ =0,03 p ₁₋₇ =0,012
Сегментоядерные								
M±σ Ме/[Q1-Q3]	13,0-30,0	21,6±3,71 21/[18,5-20,5]	14,2±4,27 15/[10-12,5] p ₁₋₂ =0,02	26±7,25 28/[24,5-26,5] p ₂₋₃ =0,02 p ₁₋₃ =0,35	28,6±4,83 29/[27-28,5] p ₂₋₄ =0,009 p ₁₋₄ =0,047	29,2±2,39 15/[28-31] p ₂₋₅ =0,009 p ₁₋₅ =0,75	32,4±6,88 32/[26,5-31,5] p ₂₋₆ =0,009 p ₁₋₆ =0,03	33±6,89 31/[27,5-29,5] p ₂₋₇ =0,009 p ₁₋₇ =0,012
Лимфоциты								
M±σ Ме/[Q1-Q3]	60,0-78,0	63,6±7,35 63/[57-62]	55,2±6,02 55/[49,5-53] p ₁₋₂ =0,09	58,6±6,88 55/[54-55] p ₂₋₃ =0,46 p ₁₋₃ =0,25	58±5,39 55/[54-55] p ₂₋₄ =0,46 p ₁₋₄ =0,25	74,8±4,44 72/[71,5-72] p ₂₋₅ =0,009 p ₁₋₅ =0,012	80,4±3,85 79/[76,5-79] p ₂₋₆ =0,009 p ₁₋₆ =0,012	78,6±4,28 81/[74,5-77,5] p ₂₋₇ =0,009 p ₁₋₇ =0,009
Моноциты								
M±σ Ме/[Q1-Q3]	2,0-5,0	3,4±1,34 4/[2-3]	1,2±0,84 1/[0,5-1] p ₁₋₂ =0,03	1,6±0,55 2/[1-1,5] p ₂₋₃ =0,46 p ₁₋₃ =0,047	1,6±0,55 2/[1-1,5] p ₂₋₄ =0,46 p ₁₋₄ =0,05	2,4±1,14 2/[1,5-2] p ₂₋₅ =0,12 p ₁₋₅ =0,25	3,8±1,1 4/[3-4] p ₂₋₆ =0,02 p ₁₋₆ =0,68	3,8±0,84 4/[3-3,5] p ₂₋₇ =0,009 p ₁₋₇ =0,68

сис [2-7, 19]. Наряду с этим в настоящее время всё больше данных за то, что ЛПС грамотрицательных бактерий могут рассматриваться и в качестве универсального физиологического регулятора системы кроветворения и, соответственно, иммунной системы, неотъемлемой частью которой она является. У человека и животных регуляция происходит с начальных этапов гемопоэза и формирования иммунитета и продолжается в течение всей жизни [1, 8, 9, 20]. Возможность терапевтического применения ЛПС и/или их фракций, в том числе и в качестве стимуляторов гемопоэза и/или иммуномодуляторов весьма перспективно. Однако механизмы переключения и/или перехода эффектов ЛПС из разряда физиологических в категорию патологических ещё очень далеки от понимания.

Показано, что направленность и интенсивность эффектов ЛПС носят дозозависимый характер [21], внутри вида это определяется особенностями генетического детерминирования биосинтеза молекулы ЛПС [22] и её структурными особенностями [23]. При этом долгое время априори подразумевалось, что «цитокиновая буря» или сепсис связаны с липополисахаридами преимущественно патогенных для человека и животных видов грамотрицательных бактерий [18]. Однако относительно недавно было установлено, что ЛПС является одним из наиболее патогенетически значимых факторов и для многочисленных видов бактерий рода *Acinetobacter*, медицинское значение которых в качестве возбудителей госпитальных инфекций, чаще связывали с резистентностью к антибактериальным препаратам [24].

В этой связи научный интерес могут представлять сравнительные данные о биологической активности ЛПС грамотрицательных бактерий, не являющихся патогенами или симбионтами человека и животных, к которым могут быть отнесены представители рода *Sinorhizobium*, также включающие в состав клеточной стенки липополисахариды и являющиеся жизненно важными азотфиксирующими симбионтами бобовых [25, 26].

Необходимо отметить, что поиск новых биологически активных соединений является одной из наиболее сложных задач экспериментальной биологии и медицины, поскольку в данной области концентрируется целый ряд проблем фундаментальной науки. Выбор в качестве экспериментальной модели вторичного иммунодефицита у мышей, в том числе обусловленного изменениями клеточного состава крови, на наш взгляд, методологически совершенно оправдан, поскольку стимуляция в состоянии нормы неминуемо приведет к отклонению от неё. В связи с этим стимулирующая активность в эксперименте может быть установлена только в направлении восстановления физиологических показателей [8].

В результате определения весовых характеристик установлено (табл. 1), что введение циклофосфана (группа 2-я) у иммунодефицитных мышей статистически значимо увеличивает (на 41%) массу селезенки и значимо снижает содержание в крови палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов. Это согласуется с представлением о цитотоксичности циклофосфана и развитием которого является угнетение кроветворения преимущественно в результате истощения костномозгового гранулоцитарного резерва. При введении экспериментальным животным ликопада в сравнении с группой 2-й, в которой данный препарат не вводился, происходило значимое увеличение количества базофилов, эозинофилов и сегментоядерных нейтрофилов. Увеличение числа базофилов могло явиться следствием развития клеточной воспалительной реакции замедленного типа. Дегрануляция базофилов, в свою очередь стимулирует хемотаксис эозинофилов, количество которых при введении ликопада увеличивалось. С данным положением согласуется наблюдаемое повышение на этом фоне количества сегментоядерных нейтрофилов [18].

При введении фракции ЛПС-1 имела место тенденция, показанная, в том числе, и для ликопада. Однако, несмотря на более существенное увеличение количества базофилов, это не сопровождалось сочетанным повышением количества эозинофилов. Последнее могло быть связано с менее выраженной в данном случае дегрануляцией базофилов.

При введении иммунодефицитным мышам фракции ЛПС-2 картина крови соответствовала клеточной воспалительной реакции замедленного типа, сопровождавшаяся дегрануляцией базофилов с последующей эозинофилией. Существенное возрастание количества и палочкоядерных, и сегментоядерных нейтрофилов могло указывать на более выраженную в сравнении с ликопадом стимуляцию данной фракцией костного мозга

Наиболее выраженная гемопоэтическая активность была показана для фракций ЛПС-3 и ЛПС-4, что характеризовалось значительным увеличением количества всех клеточных элементов белой крови. Указанное могло быть следствием ещё более выраженной, нежели у других фракций, стимуляции костного мозга в сочетании с наиболее интенсивной для данного эксперимента клеточной воспалительной реакцией замедленного типа, реактивным лимфоцитозом и моноцитозом. Последнее могло быть следствием стимуляции данными фракциями пролиферативной активности клеточных элементов моноцитопоэза в костном мозге, наблюдаемой при хронических инфекциях, сопровождающихся формированием гранулем [18].

Полученные данные в целом согласуются с тем, что при тяжелой бактериальной инфекции, связанной с внутривенным введением мышам *Escherichia coli*, наблюдается выраженная стимуляция гранулоцитопоэза на уровне костного мозга, что рассматривается в качестве важной составляющей начальных этапов иммунного ответа. Молекулярную основу этого составляет усиление экспрессии стволовыми клетками костного мозга, предшественниками гранулоцитопоэза мышей, антигена-1 ("stem cell antigen-1" (Sca-1)) и целого ряда различных Toll-подобных рецепторов, которые активно взаимодействуют с молекулой ЛПС. Указанное сопровождается воспалительной реакцией и стимуляцией гуморального ответа. Последнее стало основанием для рассмотрения ЛПС и провоспалительных цитокинов в качестве «примитивных прекурсоров» гемопоэза [27]. Это отличает патологические варианты гранулоцитопоэза, наблюдаемые при бактериальных инфекциях, при которых, наряду с гранулоцитозом, имеет место ингибирование других клеточных линий, преимущественно лимфоидных и эритроидных ростков [28].

Отдельные составляющие выявленных модулирующих эффектов фракций ЛПС *Sinorhizobium meliloti* могут быть схожи с механизмами «экстренного миелопоэза», наблюдаемыми при физиологичном течении бактериальных инфекций. При этом быстрое увеличение количества иммунокомпетентных клеток происходит в результате непосредственной стимуляции пролиферативной активности гематопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников через взаимодействие ЛПС и/или его структурных компонентов с Toll-рецепторами. Это сопровождается продукцией факторов роста и цитокинов зрелыми клетками костного мозга и паракринными эффектами активированных через Toll-рецепторы стволовых клеток [29].

Безусловно, медико-биологическое значение ЛПС грамотрицательных бактерий чрезвычайно велико, поскольку в патологии человека наиболее критичным исходом сепсиса является иммунопаралич со всеми вытекающими отсюда трагическими последствиями. Вместе с тем, в последние годы в этом направлении обозначились определенные позитивные перемены. В частности *ex vivo* была показана терапевтическая перспектива применения при сепсисе γ -интерферона (IFN- γ) и гранулоцито-макрофагально-колониестимулирующего фактора (GM-CSF). Однако позднее исследование проведенные на волонтерах, дали неоднозначные результаты [30]. Во-многом проведение поисковых работ в данном направлении осложняется проблемой экспериментального моделирования, в том числе сепсиса, когда попадает цельная субстанция ЛПС. Одно из решений данной проблемы эксперимен-

тальной биологии и медицины, исходя из результатов нашей работы, может заключаться в применении для экспериментов *in vivo* фракций ЛПС, например, *Sinorhizobium meliloti*, демонстрирующих сходную с цельными ЛПС грамотрицательных бактерий биологическую активность, но не являющихся токсичными.

Заключение

Результаты исследования биологической активности фракций ЛПС *Sinorhizobium meliloti* свидетельствуют, что некоторые из них (ЛПС-2, ЛПС-3 и ЛПС-4) стимулируют гемопоэз по типу иммуномодуляторов вследствие значимого повышения количества лимфоцитов.

Литература

1. Bengmark S. Gut microbiota, immune development and function. *Pharmacological Research*. 2013; 69(1): 87–113.
2. Жеребцова Н.Ю., Валишин Д.А., Мавзютов А.Р. Провоспалительные цитокины при острых кишечных инфекциях, вызванных энтеробактериями у детей. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2007; 3: 48-52.
3. Aziz M., Jacob A., Yang W.-L., Matsuda A., Wang P. Current trends in inflammatory and immunomodulatory mediators in sepsis. *Journal of Leucocyte Biology*. 2013; 93: 329-42;
4. Rosadini C.V., Kagan J.C. Early innate immune responses to bacterial LPS. *Curr Opin Immun*. 2017; 44: 14-9.
5. Gomes J.M.G., Costa J.A., Alfenas R.C.G. Metabolic endotoxemia and diabetes mellitus: A systematic review. *Metabolism*. 2017; 68: 133-44.
6. Мавзютов А.Р., Бондаренко К.Р., Еникеев А.Н., Бондаренко В.М. Системная эндотоксемия как патогенетический фактор осложнения беременности. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2012; 5: 16-21.
7. Kato N., Sugiyama T., Naito S., Arakawa Y., Ito H., Kido N. et al. Molecular structure of bacterial endotoxin (Escherichia coli Re lipopolysaccharide): implications for formation of a novel heterogeneous lattice structure. *Molecular Microbiology*. 2000; 36(4): 796-805.
8. Мавзютов А.Р., Князева О.А., Гарафутдинов Р.Р., Габдрахманова А.Р. Влияние липополисахарида *Escherichia coli* на фагоцитарную и метаболическую активность нейтрофилов крови мышей с индуцированным иммунодефицитом. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2017; 3: 84-90.
9. Kuzmich N.N., Sivak K.V., Chubarev V.N., Porozov Y.B., Savateeva-Lyubimova T.N., Peri F. TLR4 Signaling Pathway Modulators as Potential Therapeutics in Inflammation and Sepsis. *Vaccines (Basel)*. 2017; 5(4). pii: E34. doi: 10.3390/vaccines5040034.
10. Gao J., Guo Z.I. Progress in the synthesis and biological evaluation of lipid A and its derivatives. *Med Res Rev*. 2017. doi: 10.1002/med.21447.
11. Geddes B.A., Oresnik I.J. Physiology, genetics, and biochemistry of carbon metabolism in the alphaproteobacterium *Sinorhizobium meliloti*. *Can J Microbiol*. 2014; 60(8): 491-507. doi: 10.1139/cjm-2014-0306.
12. Каркищенко Н.Н., Грачев С.В., ред. *Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях*. М.; Профиль-2С, 2010.

13. Юшков Б.Г., Черешнев В.А. *Понятие нормы в физиологии (физиологические константы лабораторных животных)*. 2016.
14. Хиггинс К. (Эммануэль В.Л., ред.). *Расшифровка клинических лабораторных анализов*. 3-е. изд. М.; БИНОМ. Лаборатория знаний; 2008.
15. Машков О.И., Гарафутдинов Р.Р., Мавзютов А.Р. Выделение препаративных количеств липополисахаридов *E. coli* методом жидкостной колоночной хроматографии. *Вестник Башкирского университета*. 2017; 22(2): 351-55.
16. Хабриев Р.У. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. М.; 2005.
17. Долгов В.В., ред. *Клиническая лабораторная диагностика: в 2 т.* Т. 1. М.; ООО "Лабдиаг"; 2017.
18. Лиходей В.Г., Юшук Н.Д., Яковлев М.Ю. Роль эндотоксина грамотрицательных бактерий в инфекционной и неинфекционной патологии. *Архив патологии*. 1996; 58(2): 8-13.
19. Wyns H., Plessers E., De Backer P., Meyer E., Croubels S. In vivo porcine lipopolysaccharide inflammation models to study immunomodulation of drugs. *Vet Immunol Immunopathol*. 2015 Aug 15; 166(3-4): 58-69. doi:10.1016/j.vetimm.2015.06.001. Epub 2015 Jun 7.
20. Салахов И.М., Аниховская И.А., Майский И.А., Маркелова М.М., Окорочков П.Л., Хасанова Г.Р. и др. Нормативные показатели системной эндотоксемии как базисный элемент определения роли липополисахаридов кишечной микрофлоры в общей патологии. *Патогенез*. 2015; 13(1): 18-27.
21. Книрель Ю.А., Анисимов А.П. Липополисахарид чумного микроба *Yersinia pestis*: структура, генетика, биологические свойства. *Acta naturae*. 2012; 4(3): 49-61.
22. Huang J.X., Azad M.A.K., Yuriev E., Baker M.A., Nation R.L., Li J. et al. Molecular Characterization of Lipopolysaccharide Binding to Human α -1-Acid Glycoprotein. *Journal of Lipids*. 2012; Article ID 475153: 15 pages. doi:10.1155/2012/475153/ https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3539403/.
23. Wong D., Nielsen T.B., Bonomo R.A., Pantapalangkoor P., Luna V., Spellberg B. Clinical and pathophysiological overview of *Acinetobacter* infections: a century of challenges. *Clin. Microbiol. Rev*. 2017; 30: 409-47. https://doi.org/10.1128/CMR.00058-16.
24. Arnold M.F.F., Shabab M., Penterman J., Boehme K.L., Griffiths J.S., Walker G.C. Genome-wide sensitivity analysis of the microsym-biont *Sinorhizobium meliloti* to symbiotically important, defensin-like host peptides. *mBio*. 2017; 8: e01060-17. https://doi.org/10.1128/mBio.01060-17.
25. Acosta-Jurado S, Navarro-Gómez P, Murdoch P.dS., Crespo-Rivas J.-C., Jie S., Cuesta-Berrio L. et al. Exopolysaccharide Production by *Sinorhizobium fredii* HH103 Is Repressed by Genistein in a NodD1-Dependent Manner. *PLoS ONE*. 2016; 11(8): e0160499. doi:10.1371/journal.pone.0160499
26. Shi X., Siggins R.W., Stanford W.L., Melvan J.N., Basson M.D., Zhanga P. Toll-Like Receptor 4/Stem Cell Antigen 1 Signaling Promotes Hematopoietic Precursor Cell Commitment to Granulocyte Development during the Granulopoietic Response to *Escherichia coli* Bacteremia. *Infection and Immunity*. 2013; 81(6): 2197-205.
27. Ueda Y., Kondo M., Kelsøe G. Inflammation and the reciprocal production of granulocytes and lymphocytes in bone marrow. *J. Exp. Med*. 2005; 201: 1771-80.
28. Skirecki T., Kawiak J., Machaj E., Pojda Z., Wasilewska D., Czubak J. et al. Early severe impairment of hematopoietic stem and progenitor cells from the bone marrow caused by CLP sepsis and endotoxemia in a humanized mice model. *Stem Cell Research & Therapy*. 2015; 6(142): 1-14. DOI 10.1186/s13287-015-0135-9.
29. Leentjens J., Kox M., Koch R.M., Preijers F., Joosten L.A.B., van der Hoeven J.G. et al. Reversal of Immunoparalysis in Humans *In Vivo* A Double-Blind, Placebo-controlled, Randomized Pilot Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2012; 186(9): 838-45.
30. Kiers D., Koch R.M., Hamers L., Gerretsen J., Thijs E.J.M., van Ede L. et al. Characterization of a model of systemic inflammation in humans *in vivo* elicited by continuous infusion of endotoxin. *Scientific Reports*. 2017; 7: 40149. DOI: 10.1038/srep40149. www.nature.com/scientificreports

References

1. Bengmark S. Gut microbiota, immune development and function. *Pharmacological Research*. 2013; 69(1): 87-113.
2. ZHerebcova N.Yu., Valishin D.A., Mavzyutov A.R. Proinflammatory cytokines in children with acute enteric infections caused by enterobacteria. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2007; 3: 48-52. (in Russian)
3. Aziz M., Jacob A., Yang W.-L. et al. Current trends in inflammatory and immunomodulatory mediators in sepsis. *Journal of Leucocyte Biology*. 2013; 93: 329-42.
4. Rosadini C.V., Kagan J.C. Early innate immune responses to bacterial LPS. *Curr. Opin. Immunol*. 2017; 44: 14-9.
5. Gomes J.M.G., Costa J.A., Alfnas R.C.G. Metabolic endotoxemia and diabetes mellitus: A systematic review. *Metabolism*. 2017; 68: 133-44.
6. Mavzyutov A.R., Bondarenko K.R., Enikeev A.N., Bondarenko V.M. Systemic endotoxemia as a pathogenetic factor of complication of pregnancy. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2012; 5: 16-21. (in Russian)
7. Kato N., Sugiyama T., Naito S., Arakawa Y., Ito H., Kido N. et al. Molecular structure of bacterial endotoxin (*Escherichia coli* Re lipopolysaccharide): implications for formation of a novel heterogeneous lattice structure. *Molecular Microbiology*. 2000; 36(4): 796-805.
8. Mavzyutov A.R., Knyazeva O.A., Garafutdinov R.R., Gabdrakhmanova A.R. Influence lipopolisaccharide *E.coli* on the phagocytic and metabolic activity of neutrophils of trophils of blood of mice with induced immunodeficiency. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2017; 3: 84-90. (in Russian)
9. Kuzmich N.N., Sivak K.V., Chubarev V.N., Porozov Y.B., Savateeva-Lyubimova T.N., Peri F. TLR4 Signaling Pathway Modulators as Potential Therapeutics in Inflammation and Sepsis. *Vaccines (Basel)*. 2017; 5(4). pii: E34. doi: 10.3390/vaccines5040034.
10. Gao J., Guo Z.I. Progress in the synthesis and biological evaluation of lipid A and its derivatives. *Med Res Rev*. 2017. doi: 10.1002/med.21447.
11. Geddes B.A., Oresnik I.J. Physiology, genetics, and biochemistry of carbon metabolism in the alphaproteobacterium *Sinorhizobium meliloti*. *Can J Microbiol*. 2014; 60(8): 491-507. doi: 10.1139/cjm-2014-0306/
12. Karkishchenko N.N., Grachev S.V., eds. *Guidelines to laboratory animals and alternative models in biomedical research. [Rukovodstvo po laboratornym zivotnym i al'ternativnym modelyam v biomeditsinskikh issledovaniyakh]*. Moscow; Profil'-2S; 2010. (in Russian)
13. Yushkov B.G., Chereshnev V.A. *The concept of norm in physiology (physiological constants of laboratory animals). [Ponyatiye normy v fiziologii (fiziologicheskiye konstanty laboratornykh zivotnykh)]*. 2016. (in Russian)
14. Khiggins K. (Emmanuel' V.L., eds.). *Decoding of clinical laboratory tests. [Rasshifrovka klinicheskikh laboratornykh analizov]*. 3rd. ed. Moscow; BINOM. Laboratoriya znaniy; 2008. (in Russian)

15. Mashkov O.I., Garafutdinov R.R., Mavzyutov A.R. Isolation of preparative amounts of E. coli lipopolysaccharides by liquid column chromatography. *Vestnik Bashkirskogo universiteta*. 2017; 22(2): 351-5. (in Russian)
16. Khabriyev R.U. *Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. [Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv]*. Moscow; 2005. (in Russian)
17. Dolgov V.V., eds. *Clinical laboratory diagnostics: in 2 vol. [Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: v 2 tj]*. V.1. Moscow; OOO "Labdiag"; 2017. (in Russian)
18. Likhoded V.G., Yushchuk N.D., Yakovlev M.Yu. The role of endotoxin of gram-negative bacteria in infectious and noninfectious diseases. *Arkhiv patologii*. 1996; 58(2): 8-13. (in Russian)
19. Wyns H., Plessers E., De Backer P., Meyer E., Croubels S. In vivo porcine lipopolysaccharide inflammation models to study immunomodulation of drugs. *Vet Immunol Immunopathol*. 2015 Aug 15; 166(3-4): 58-69. doi:10.1016/j.vetimm.2015.06.001. Epub 2015 Jun 7.
20. Salakhov I.M., Anihovskaya I.A., Maysky I.A., Markelova M.M., Okorokov P.L., Hasanova G.R. et al. The normative data of systemic endotoxemia as the basic element of role definition of lipopolysaccharides of gut organisms in general pathology *Patogenez*. 2015; 13(1): 18-27. (in Russian)
21. Knirel' Yu.A., Anisimov A.P. Lipopolysaccharide plague microbe *Yersinia pestis*: structure, genetics, biological properties. *Acta naturae*. 2012; 4(3): 49-61. (in Russian)
22. Huang J.X., Azad M.A.K., Yuriev E., Baker M.A., Nation R.L. et al. Molecular Characterization of Lipopolysaccharide Binding to Human α -1-Acid Glycoprotein. *Journal of Lipids*. 2012; Article ID 475153: 15 pages. doi:10.1155/2012/475153/ https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3539403/
23. Wong D., Nielsen T.B., Bonomo R.A., Pantapalangkoor P., Luna B., Spellberg B. Clinical and pathophysiological overview of *Acinetobacter* infections: a century of challenges. *Clin. Microbiol. Rev*. 2017; 30: 409-47. https://doi.org/10.1128/CMR.00058-16.
24. Arnold M.F.F., Shabab M., Penterman J., Boehme K.L., Griffiths J.S., Walker G.C. Genome-wide sensitivity analysis of the microsymbiont *Sinorhizobium meliloti* to symbiotically important, defensin-like host peptides. *mBio*. 2017; 8: e01060-17. https://doi.org/10.1128/mBio.01060-17.
25. Acosta-Jurado S, Navarro-Gómez P, Murdoch P.dS., Crespo-Rivas J.-C., Jie S., Cuesta-Berrio L. et al. Exopolysaccharide Production by *Sinorhizobium fredii* HH103 Is Repressed by Genistein in a NodD1-Dependent Manner. *PLoS ONE*. 2016; 11(8): e0160499. doi:10.1371/journal.pone.0160499.
26. Shi X., Siggins R.W., Stanford W.L., Melvan J.N., Basson M.D., Zhanga P. Toll-Like Receptor 4/Stem Cell Antigen 1 Signaling Promotes Hematopoietic Precursor Cell Commitment to Granulocyte Development during the Granulopoietic Response to *Escherichia coli* Bacteremia. *Infection and Immunity*. 2013; 81(6): 2197-205.
27. Ueda Y., Kondo M., Kelsoe G. Inflammation and the reciprocal production of granulocytes and lymphocytes in bone marrow. *J. Exp. Med*. 2005; 201: 1771-80.
28. Skirecki T., Kawiak J., Machaj E., Pojda Z., Wasilewska D., Czubak J. et al. Early severe impairment of hematopoietic stem and progenitor cells from the bone marrow caused by CLP sepsis and endotoxemia in a humanized mice model. *Stem Cell Research & Therapy*. 2015; 6(142): 1-14. DOI 10.1186/s13287-015-0135-9.
29. Leentjens J., Kox M., Koch R.M., Preijers F., Joosten L.A.B., van der Hoeven J.G. et al. Reversal of Immunoparalysis in Humans *In Vivo* A Double-Blind, Placebo-controlled, Randomized Pilot Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2012; 186(9): 838-45.
30. Kiers D., Koch R.M., Hamers L., Gerretsen J., Thijs E.J.M., van Ede L. et al. Characterization of a model of systemic inflammation in humans *in vivo* elicited by continuous infusion of endotoxin. *Scientific Reports*. 2017; 7: 40149. DOI: 10.1038/srep40149. www.nature.com/scientificreports

Сведения об авторах:

Мавзютов Айрат Радикович, доктор мед. наук, проф., зав. каф. фундаментальной и прикладной микробиологии, проф. каф. лаб. диагностики ИДПО (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России), e-mail: ufalab@mail.ru;

Гарафутдинов Равиль Ринатович, канд. биол. наук, зав. лаб. физико-химических методов анализа биополимеров (Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН), доцент каф. фундаментальной и прикладной микробиологии (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России), e-mail: garafutdinovr@mail.ru;

Габдрахманова Азалия Ранисовна, ассистент каф. фундаментальной и прикладной микробиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, e-mail: gab.azaliya@mail.ru;

Саляхов Ильшат Мозгарович, канд. мед. наук вед. науч. сотр. лаб. системной эндотоксинемии и шока, e-mail: 7261314@rambler.ru;

Тупиев Ильдус Джадитович, канд. биол. наук, доцент каф. фундаментальной и прикладной микробиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, доцент, e-mail: ildustil@mail.ru