

УДК 616.831.9-002.3:616.15:577.175.14:616.34-94-053.2

© Н.В. Римаренко, А.І. Гордієнко, Н.В. Хіміч, 2012.

ОСОБЛИВОСТІ ЕКСПРЕСІЇ РЕЦЕПТОРІВ ДО ЕНДОТОКСИНУ І БАЛАНСУ ЦИТОКІНІВ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГНІЙНІ МЕНІНГІТИ, ЩО ПРОТІКАЮТЬ НА ТЛІ ЕНДОТОКСИНЕМІЇ КИШКОВОГО ПОХОДЖЕННЯ

Н.В. Римаренко, А.І. Гордієнко, Н.В. Хіміч*Кафедра педіатрії з курсом дитячих інфекційних хвороб -(зав.курсом - проф. І.В. Богадельников),
ДУ «Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського», м. Сімферополь*

PTCULIARITIS OF THE EXPRESSION OF RECEPTORS TO THE ENDOTOXIN AND CYTOKINES' BALANCE IN CHILDREN WITH PURULENT MENINGITIS PASSING ON THE BACKGROUND OF ENDOTOXINEMIA OF INTESTINAL ORIGIN

N.V. Rymarenko, A.I. Gordienko, N.V. Himich

SUMMARY

22 children with purulent meningitis proceeding in the severe form passing on the background of endotoxemia of an intestinal origin were examined. It was revealed that the reduction of expression level of endotoxin-binding receptors on monocytes and granulocytes of the peripheral blood and imbalance of IL-1 developed in the acute period of disease.

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ К ЭНДОТОКСИНУ И БАЛАНСА ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ГНОЙНЫМИ МЕНИНГИТАМИ, ПРОТЕКАЮЩИМИ НА ФОНЕ ЭНДОТОКСИНЕМИИ КИШЕЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Н.В. Рымаренко, А.И. Гордиенко, Н.В. Химич

РЕЗЮМЕ

Обследованы 22 ребенка, больных тяжелыми формами гнойных менингитов, протекающих на фоне эндотоксинемии кишечного происхождения. Выявлено, что снижение уровня экспрессии ЭТ-связывающих рецепторов моноцитами и гранулоцитами периферической крови и дисбаланс ИЛ-1 более выражен в остром периоде заболевания.

Ключові слова: гнійний менингіт, ендотоксин, клітинні рецептори, цитокіни, діти.

Гнійні менингіти як і колись, залишаються однією з актуальних проблем у дитячій інфекційній практиці [9,10]. Нерідко застосування сучасних і найбільш потужних антибактеріальних препаратів не приносить очікуваного ефекту. В більшій мірі це відбувається у випадках, коли розвиток системної запальної відповіді на інфекційний процес набуває неконтролируемый характер, призводячи до поліорганної недостатності і фатальному наслідку захворювання [7]. В теперішній час вважається, що одним із патогенетичних чинників, відповідальних за розвиток критичного стану у дітей, хворих на інфекційні захворювання, є транслокація умовно-патогенних мікроорганізмів. Іншими словами, захворювання протікає як мікст-інфекція, коли вплив одного основного збудника захворювання багатократно підсилюється за рахунок транслокації мікроорганізмів і їх токсинів із місць природних біоценозів, наприклад, слизової ротоглотки, кишкового тощо [3, 7].

У попередніх дослідженнях ми установили, що у дітей, хворих на гнійні менингіти, викликані грампозитивними збудниками, розвивається ендотоксинемія кишкового походження за рахунок підвищеного проникнення ЕТ грамнегативної мікрофлори із ки-

шечнику в системний кровоток [14]. Внаслідок цього, не тільки збудники менингіту, а, очевидно, і ЕТ впливають на синтез біологічно активних речовин через активацію клітинних рецепторів, визначаючи тим самим характер і виразність запальної реакції [4, 6, 11, 21, 24].

Мішенями для ЕТ, що потрапили в системний кровоток, є моноцити, макрофаги, епітеліоцити і деякі інші клітини, експресуючі на своїй плазматичній мембрані клітинні рецептори, здатні розпізнавати і зв'язувати ЕТ. Зокрема, моноцити/макрофаги експресують CD14/TLR-4 – мультимолекулярну рецепторну структуру, яка за участі ліпополісахарид- зв'язуючого білка взаємодіє з ЕТ грамнегативних бактерій [1, 16]. Після зв'язування з ЕТ, через комплекс, що утворюється, всередині клітини передається сигнал, що підвищує експресію інтегринів і виділення цитокінів ІЛ-1 і ФНП-6, які в свою чергу відіграють провідну роль в індукції відповіді гострої фази запалення [15]. ІЛ-1 стимулює продукцію інших прозапальних цитокінів, одним із яких є ІЛ-6 – основний регулятор антитілопродукції. Наряду із синтезом цитокінів, запускається і синтез їх антагоністів, що контролюють і обмежують розвиток цитокін-залеж-

них реакцій. Так, моноцитами/макрофагами, нейтрофілами, фібробластами і епітеліальними клітинами синтезується цитокін, що є рецепторним антагоністом ІЛ-1 (альфа і бета), який інгібує біологічну реакцію клітини за конкурентним механізмом [2].

Крім того встановлено, що гранулоцити також можуть зв'язувати ЕТ за допомогою Fc-опосередкованого механізму, тобто за рахунок антитіл класу IgG, фіксованих на поверхневих Fc-рецепторах лейкоцитів, а також «скевінджер»-рецепторів типу А, здатних взаємодіяти із широким колом лігандів, включаючи ЕТ. Однак, на відміну від CD14/TLR-4, розпізнавання і зв'язування ЕТ указаними рецепторами гранулоцитів сприяє нейтралізації і видаленню ЕТ з організму без ініціації цитокінового каскаду, шляхом активації фагоцитозу. Низька резервна здатність гранулоцитарної ланки антиендотоксिनного імунітету [12].

З нашої точки зору, дослідження активності ЕТ-залежних клітинних рецепторів і балансу цитокінів при гнійних менінгітах у дітей, протікаючих на тлі ендотоксинемії кишкового походження, є актуальним і важливим у плані подальшого розуміння механізмів розвитку запалення та розробки нових підходів до терапії.

Метою дослідження стало визначення щільності експресії ЕТ-зв'язуючих рецепторів на моноцитах і гранулоцитах периферичної крові, а також вивчення динаміки цитокінів (ІЛ-1бета, ІЛ-6, рецепторного антагоністу ІЛ-1) у сироватці крові дітей, хворих із важкими формами гнійних менінгітів, залежно від рівня ендотоксинемії кишкового походження.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Під спостереженням перебувало 22 дитини, хворих із важкими формами гнійних менінгітів, викликаних *Str. pyogenes*, *Str. pneumoniae*, *S. aureus*, вік

яких становив від 2 до 6 років. Всі хворі перебували на лікуванні в КПУ «Дитяча інфекційна клінічна лікарня» м. Сімферополя в період з 2005 по 2008 р.р. Лікування дітей проводилось згідно «Протоколом діагностики і лікування інфекційних захворювань у дітей», затверджених наказом МОЗ України №354 від 09.07.2004 р. В першу добу надходження, крім базисної терапії, всі діти отримували препарати внутрішньовенного імуноглобуліну («Веноіmun», «Біовен Моно», виробник Біофарма), курсом 2- 3 вливання. Групу порівняння склали 25 здорових дітей того ж віку.

Матеріалом для лабораторних досліджень служила периферична кров, яка забиралась в гострому періоді (при надходженні і на 2-3 добу від моменту надходження), а також перед випискою зі стаціонару.

Кількісне визначення цитокінів у сироватці крові хворих здійснювали методом ІФА з використанням набору реагентів «ІЛ-1бета, ІЛ-6, ІЛ-1РА-ІФА-БЕСТ» («Вектор-Бест», Росія). Основним реагентом набору були моноклональні антитіла до відповідних інтерлейкінів, іммобілізовані на поверхні лунок полістирольного планшета. Оптичну щільність розчинів у лунках вимірювали за допомогою спектрофотометра, при довжині хвилі 450 нм. Інтенсивність жовтого забарвлення була пропорціональна кількості інтерлейкіну, що міститься в зразках.

Визначення кількісного вмісту ендотоксину в сироватці крові хворих здійснювали методом хромогенного аналізу за кінцевою точкою [13], в якому, після змішування ЛАЛІ-реагенту Endosafe^R Endochrome з досліджуванним зразком, вимірювали жовте забарвлення, що розвивалось в реакційній суміші за допомогою спектрофотометра, при довжині хвилі 405-410 нм. Інтенсивність забарвлення була прямо пропорціональна вмісту ендотоксину в зразку. Концентрацію

Таблиця 1

Динаміка експресії рецептора CD14 на моноцитах і гранулоцитах периферичної крові і вмісту ЕТ в сироватці крові хворих на гнійні менінгіти

Групи дослідження	Етап дослідження	Стат.показник M±m	Експресія CD14-рецептора (у.о. фл)		Вміст ЕТ в сироватці крові (МЕО/мл)
			Моноцити	Гранулоцити	
Хворі на гнійні менінгіти n=22	При надходженні	p	19,8±0,65 >0,2	0,79±0,03 >0,2	12,94±0,58 <0,001
	На 2-3-ю добу	p p ₁	25,6±0,83 <0,02 <0,001	0,9±0,02 <0,001 <0,01	10,57±0,62 <0,001 <0,02
	При виписці	p p ₁	25,6±1,07 <0,02 <0,001	0,78±0,02 >0,2 >0,2	0,54±0,03 <0,001 <0,001
Здорові діти			21,4±1,38 (n=25)	0,75±0,02 (n=25)	0,13±0,015 (n=17)

Примітки: p – достовірність відмінностей в порівнянні з відповідним показником у групі здорових дітей; p₁ – достовірність відмінностей у порівнянні з відповідним показником при надходженні в стаціонар.

ендотоксину визначали за калібрувальною кривою. Результат виражали в міжнародних одиницях ендотоксину/мл (МЕО/мл).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз результатів дослідження (табл. 1) показав, що рівень експресії мембранного рецептора CD14 на моноцитах хворих при надходженні в стаціонар становив в середньому $19,8 \pm 0,65$ у.о.фл., достовірно не відрізняючись від показника в групі здорових дітей, тоді як рівень ЕТ в сироватці крові хворих значно збільшувався по відношенню до фізіологічного ($12,94 \pm 0,58$ МЕО/мл; $p < 0,001$).

Відсутність збільшення експресії рецептора CD14 моноцитами, якого можна було б очікувати при такій високій концентрації ЕТ в сироватці крові хворих, може бути зумовлено розвитком функціональної неспроможності моноцитів в умовах надлишкової стимуляції мембранних рецепторів ендотоксином [15]. Відомо, що стимулюючим ефектом на мононуклеарні фагоцити володіють лише низькі дози ЕТ, тоді як більш високі, навпаки, блокують їхні основні функції [24]. Також є дані про те, що в умовах ендотоксинемії порушується передача внутрішньоклітинного сигналу і змінюється цитоскелет моноцитів/макрофагів, що призводить до функціональної неповноцінності фагоцитів та їх депресії [17, 18, 19].

У науковій літературі наведені дані про те, що значне зниження щільності експресії mCD14 на моноцитах у хворих із важкими формами пневмоній і сепсисом перебувало в прямій залежності від летального наслідку захворювання [22, 23]. Крім того, доведено, що зниження експресії mCD14 і фагоцитарної активності моноцитів/макрофагів пов'язано і із зростанням ризику розвитку бактеріальних ускладнень у хворих [20, 25]. Отже, збереження щільності mCD14 на фізіологічному рівні в гострому періоді перебіг

інфекційного захворювання, що супроводжується розвитком ендотоксинемії кишкового походження, є результатом порушення функції моноцитів/макрофагів, однак не таким катастрофічним, як зниження рівня експресії нижче фізіологічного, що веде до зриву імунної відповіді, ускладненому або навіть фатальному наслідку захворювання.

Через 2-3 дня від моменту поступлення хворих в стаціонар рівень експресії рецептора CD14 на моноцитах збільшувався на 22,7% ($p_1 < 0,001$) порівняно з показником при поступленні і перевищував фізіологічний ($p < 0,02$). Тобто в цьому випадку динаміка mCD14 узгоджувалась концентрацією ЕТ в сироватці крові хворих, яка знижувалась на 19,8% ($p_1 < 0,02$), що пояснювалось застосуванням препаратів внутрішньовенного імуноглобуліну в комплексі лікування пацієнтів, переважно за рахунок зв'язування і нейтралізації ЕТ за допомогою імуноглобулінів класу IgG, що містяться в препараті. Отже, зниження рівня ендотоксинемії, що спостерігається в гострому періоді важкого інфекційного захворювання, позитивно впливало на здатність моноцитів експресувати специфічний для ЕТ рецептор.

На момент виписки зі стаціонару показник експресії рецептора CD14 залишався вище норми на 19,6% ($p < 0,02$).

Динаміка рівня експресії рецептора CD14 на гранулоцитах відповідала даним, отриманим нами при дослідженні моноцитів. Так, на момент надходження, показник експресії рецептора CD14 на гранулоцитах хворих достовірно не відрізнявся від показника у здорових дітей, підвищувався до 2-3-го дня перебування в стаціонарі, досягаючи в середньому $0,9 \pm 0,02$ у.о.фл ($p_1 < 0,01$) і нормалізувався на момент виписки хворих.

На наступному етапі дослідження, на відміну від попереднього, ми використовували метод [5], що

Таблиця 2

Динаміка експресії ЕТ-зв'язуючих рецепторів на моноцитах і гранулоцитах периферичної крові і рівня ЕТ у сироватці крові хворих на гнійні менінгіти

Групи дослідження	Етап дослідження	Стат. показник $M \pm m$	Експресія ЕТ-зв'язуючих рецепторів (у.о.фл)		Вміст ЕТ в сироватці крові (МЕО/мл)
			Моноцити	Гранулоцити	
Хворі на гнійні менінгіти n=22	При надходженні	p	$1,18 \pm 0,08$ >0,2	$0,64 \pm 0,02$ <0,2	$12,94 \pm 0,58$ <0,001
	На 2-3-ю добу	p p ₁	$1,33 \pm 0,06$ <0,01 <0,2	$0,65 \pm 0,02$ <0,05 >0,2	$10,57 \pm 0,62$ <0,001 <0,02
	При виписці	p p ₁	$1,87 \pm 0,09$ <0,001 <0,001	$0,68 \pm 0,02$ <0,001 <0,2	$0,54 \pm 0,03$ <0,001 <0,001
Здорові діти			$1,15 \pm 0,03$ (n=25)	$0,6 \pm 0,016$ (n=25)	$0,13 \pm 0,015$ (n=17)

Таблиця 2: Динаміка експресії ЕТ-зв'язуючих рецепторів на моноцитах і гранулоцитах периферичної крові і рівня ЕТ у сироватці крові хворих на гнійні менінгіти.

дозволяє оцінити рівень експресії тільки функціонально активних рецепторів (тобто, вільних для зв'язування з лігандами), в число яких входять як рецептори CD14 (переважно на моноцитах), так й інші типи рецепторів - «скевнджер»-рецептори, Fc-рецептори (на гранулоцитах).

Результати дослідження (табл. 2) показують, що на момент госпіталізації хворих, динаміка експресії активних ET - зв'язуючих рецепторів на моноцитах була відсутня, оскільки показник дорівнював у середньому $1,18 \pm 0,08$ у.о.фл., достовірно не відрізняючись від показника у здорових дітей, що очевидно було пов'язано як з активним зв'язуванням ET рецепторами, так і з функціонально неповноцінністю моноцитів, а саме, відсутністю активної презентації відповідних мембранних рецепторів в умовах максимально високої концентрації ET у сироватці крові.

До 2-3-го дня перебування в стаціонарі рівень експресії підвищувався в середньому до $1,33 \pm 0,06$ у.о.фл ($p < 0,01$) і залишався вище фізіологічної норми аж до виписки зі стаціонару ($p < 0,001$).

Порівнюючи одержані дані щодо щільності експресії вільних ET – зв'язуючих рецепторів на моноцитах з результатами загальної експресії рецепторів CD14 на моноцитах/гранулоцитах, можна заключити, що депресія функції моноцитів/гранулоцитів, що виражається в зниженні рівня експресії рецепторів, спостерігалась в період найбільш високого рівня ендотоксинемії в сироватці крові хворих. В той же час, при зниженні кон-

центрації ET, здатність моноцитів/гранулоцитів до експресії рецепторів відновлювалась.

Аналіз змін функціонально активних ET – зв'язуючих рецепторів на гранулоцитах дає можливість оцінити резервну здатність гранулоцитів зв'язувати та елімінувати ET без клітинної активації і розвитку реакції запального каскаду.

Як видно із табл. 2, рівень експресії вільних ET - зв'язуючих рецепторів на гранулоцитах при надходженні хворих у стаціонар достовірно не відрізнявся від показника у здорових дітей. Одержаний результат свідчить, з одного боку, про велику «завантаженість» рецепторів на гранулоцитах у хворих із важкими формами хвороби, оскільки на відміну від рецепторів CD14, лігандом для яких в основному є ET, рецептори на гранулоцитах зв'язують ще цілий ряд інших лігандів, в тому числі грампозитивні мікроорганізми та їхні токсини; з іншого боку, низький рівень експресії активних ET-зв'язуючих рецепторів у хворих із важкими формами хвороби, що мають місце при вираженій ендотоксинемії, говорить про пригнічення здатності гранулоцитів експресувати рецептори в подібних умовах.

На 2-3 добу перебування хворих у стаціонарі, на тлі зниження вмісту ET в сироватці крові, рівень експресії рецепторів гранулоцитами збільшувався на 8% ($p < 0,05$) порівняно з показником у здорових дітей.

При виписці хворих показник експресії залишався вище фізіологічного ($p < 0,001$).

Таблиця 3

Динаміка рівнів ІЛ-1бета, ІЛ-6, ІЛ-1РА і вмісту ET в сироватці крові хворих на гнійні менінгіти

Групи дослідження	Етап дослідження	Стат. показник $M \pm m$	Інтерлейкіни (пг/мл)			ET (МЕО/мл)
			ІЛ-1бета	ІЛ-6	ІЛ-1РА	
Хворі на гнійні менінгіти $n=22$	При надходженні	p	$1,12 \pm 0,15$ $< 0,001$	$20,3 \pm 2,34$ $< 0,001$	$427 \pm 75,9$ $< 0,01$	$12,94 \pm 0,58$ $< 0,001$
	На 3-ю добу	p p_1	$0,70 \pm 0,10$ $< 0,002$ $< 0,05$	$25,1 \pm 1,90$ $< 0,001$ $> 0,05$	$382 \pm 59,1$ $< 0,01$ $< 0,2$	$10,57 \pm 0,62$ $< 0,001$ $< 0,02$
	При виписці	p p_1	$0,49 \pm 0,07$ $< 0,1$ $< 0,001$	$12,8 \pm 1,00$ $> 0,2$ $< 0,002$	$493 \pm 71,1$ $< 0,001$ $< 0,2$	$0,54 \pm 0,03$ $< 0,001$ $< 0,001$
Здорові діти			$0,34 \pm 0,05$ ($n=25$)	$11,8 \pm 1,85$ ($n=25$)	$199,8 \pm 29,4$ ($n=25$)	$0,13 \pm 0,015$ ($n=17$)

ІЛ-1β – інтерлейкін-1 бета; ІЛ-6 – інтерлейкін-6; ІЛ-1РА – інтерлейкін-1 ра; ET – ендотоксин; δ – статистично значущі відмінності між групами дослідження; δ₁ – статистично значущі відмінності між етапами дослідження.

Аналізуючи динаміку інтерлейкінів, синтез яких безпосередньо залежить від характеру активації клітинних рецепторів антигенами мікроорганізмів і їх токсинів, встановлено, що на момент надходження хворих у стаціонар, рівні прозапальних цитокінів достовірно підвищувались (табл.3). Так, вміст ІЛ-1бета в 3,3 рази перевищував фізіологічний рівень, а ІЛ-6 – в 1,7 рази ($p < 0,001$). Враховуючи результати дослід-

ження ET – зв'язуючих рецепторів, щільність яких не змінювалась у хворих на цьому етапі дослідження, можна стверджувати, що активація синтезу прозапальних цитокінів переважно здійснювалась під впливом антигенів грампозитивних збудників гнійних менінгітів.

На 2-3-ю добу перебування в стаціонарі, вміст ІЛ-1бета знижувався на 38% ($p < 0,05$), залишаючись

при цьому достовірно вище фізіологічного ($p < 0,002$), тоді як рівень ІЛ-6 достовірно не змінювався, зберігаючись таким же високим, як при надходженні хворих у стаціонар ($p < 0,001$). В цей же час, концентрація ЕТ в сироватці крові хворих значно перевищувала фізіологічну ($p < 0,001$), що супроводжувалось одночасним підвищенням експресії мембранних ЕТ - зв'язуючих рецепторів (табл. 1 і 2). На етапі виписки хворих зі стаціонару рівень як ІЛ-1бета і ІЛ-6 повертався до меж фізіологічної норми.

Зниження вмісту ІЛ-1 в періоді розпаду основного захворювання, при виразності інтоксикаційного синдрому, що зберігалась, можна розглядати як прояв цитокинового дисбалансу, на розвиток якого, можливо, вплинув і високий рівень ендотоксинемії. Одержані дані узгоджуються з результатами наукової роботи Єршової І.Б. і співав. (2002 р), в якій показано, що низький рівень прозапальних цитокинів у лікворі хворих на гнійні менингіти, свідчить про неспроможність імунної відповіді на інфекційний процес, та є несприятливою прогностичною ознакою розвитку ускладнень і можливого летального наслідку хвороби [8].

Рівень ІЛ-1РА, який пригнічує біологічну активність ІЛ-1бета, конкуруючи з ним за зв'язування з рецептором, на момент надходження хворих у стаціонар збільшувався в 2 рази ($p < 0,01$) і далі достовірно не змінювався аж до виписки хворих зі стаціонару.

Таким чином, у дітей, хворих із важкими формами гнійних менингітів, в гострому періоді, на тлі найбільш вираженої ендотоксинемії кишкового походження, розвинулась функціональна неповноцінність моноцитів/гранулоцитів, яка виражалась в пригніченні експресії як мембранних CD14-рецепторів, відповідальних за ініціацію відповіді гострої фази запалення, так і щільності ЕТ - зв'язуючих рецепторів на гранулоцитах, відповідальних за нейтралізацію та елімінацію ЕТ без активації цитокинового каскаду. Застосування препаратів внутрішньовенного імуноглобуліну в комплексі лікування хворих сприяло зв'язуванню ЕТ в сироватці крові, що впливало на відновлення здатності моноцитів/гранулоцитів експресувати рецептори для ЕТ. Крім того, виявлено розвиток дисбалансу синтезу/споживання ІЛ-1 у хворих в періоді розпаду захворювання, що свідчить про неадекватність імунної відповіді на інфекційний процес.

ВИСНОВКИ

1. В гострому періоді важких форм гнійних менингітів у дітей, протікаючих на тлі ендотоксинемії кишкового походження, пригнічувалась здатність моноцитів і гранулоцитів периферичної крові експресувати рецептори до ЕТ.

2. В періоді розпаду захворювання, на висоті розвитку інтоксикаційного синдрому, відбулося зниження рівня ІЛ-1, що свідчить про неадекватну імунну відповідь на інфекційний процес.

3. Пригнічення експресії ЕТ - зв'язуючих рецеп-

торів на моноцитах і гранулоцитах периферичної крові з одночасним порушенням у системі синтезу/споживання ІЛ-1, найбільш виражене в гострому періоді перебігу гнійних менингітів, може сприяти підсиленню інфекційного токсикозу і тяжкості хвороби за рахунок реалізації патологічних ефектів ЕТ.

4. Застосування препаратів внутрішньовенного імуноглобуліну («Веноіmun», «Біовен Моно») в комплексі лікування хворих із важкими формами гнійних менингітів, що сприяють зниженню концентрації ЕТ в сироватці крові, позитивно впливало і на відновлення функції моноцитів/гранулоцитів експресувати ЕТ-зв'язуючі рецептори.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абатуров А.Е. Молекулярные механизмы неспецифической защиты респираторного тракта: распознавание патоген-ассоциированных молекулярных структур / А.Е. Абатуров // Здоровье ребенка. – 2006. – №3, электронная версия журнала, pediatric.mif-ua.com.
2. Анализ молекулярного взаимодействия в системе: ІЛ-1 β – ІЛ-1РА – ІЛ-1R / Л.В. Ковальчук, Б.Н. Соболев, Л.В. Ганковская, А.А. Юдин // Иммунология. – 2001. – №1. – С. 6-10.
3. Арутюнов Г.П. Микрофлора кишечника у больных хронической сердечной недостаточностью как возможный фактор возникновения и генерализации системного воспаления / Г.П. Арутюнов, Л. И. Кафарская, В.К. Власенко // Сердечная недостаточность. – 2004. – №5. – С.256-260.
4. Белоглазов В.А. Экспрессия антигена CD14 на В-лимфоцитах периферической крови, протекающей на фоне дисбактериоза кишечника / В.А. Белоглазов, А.И. Гордиенко // Таврический медико-биологический вестник. – 2000. – №1-2. – С. 9-12.
5. Гордиенко А.И. Улучшенный метод получения флуоресцентного зонда для определения липополисахарид-связывающих рецепторов методом проточной лазерной цитофлуориметрии / А.И. Гордиенко // Таврический медико-биологический вестник. – 2007. – Т.10, №4. – С. 156-160.
6. Данилов Д.Е. Провоспалительные цитокины и фактор некроза опухолей при гнойных менингитах / Д.Е. Данилов, И.А. Карпов, Л.П. Титов // Белорусский медицинский журнал. – 2003. – № 3 (5). – С. 61-65.
7. Исаков Ю.Ф. Сепсис у детей / Ю.Ф. Исаков, Н.В. Белобородова. – М., 2001. – 369с.
8. Клинико-патогенетические особенности и лечение менингитов у детей первого года жизни / И.Б. Ершова, Р.П. Скородумова, А.В. Кузнецов, Т.А. Гончарова // Здоровье Украины. – 2002. – № 2. – С. 2.
9. Крамарев С.А. Подходы к антибиотикотерапии гнойных менингитов у детей / С.А. Крамарев // Сучасні інфекції. – 2000. – № 4 – С.84-89.
10. Менингиты у детей / И.В. Богадельников, Л.Х. Горишняк, М.В. Лобода [и др.]. – Симферополь: Крым – Фарм, 2002. – 448 с.
11. Нартов П.В. Цитокиновый профиль больных

острыми менингитами бактериальной и вирусной этиологии / П.В. Нартов //Международный медицинский журнал. – 2011. – №1. www.imj.kh.ua.

12. Патогенетические механизмы и клинические аспекты действия термостабильного эндотоксина кишечной микрофлоры (обзор литературы) / В.А. Таболин, М.Ю. Яковлев, А.Я. Ильина [и др.] //Русский мед. журнал. – 2003. – Т.11, №3. – С. 55-60.

13. Применение хромогенного LAL-теста по конечной точке для определения уровня эндотоксемии / Е. Н. Егорова, М. А. Горшкова, М. А. Кузьмина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – №9. – С. 27.

14. Римаренко Н.В. Рівень ендотоксину кишкового походження в сироватці крові при бактеріальних ангінах, скарлатині і гнійних менингітах у дітей / Н.В. Римаренко //Здоровье ребенка. – 2011. – №1(28). – С.90-93.

15. Рябиченко Е.В. Цитокиностимулирующая активность липополисахарида грамотрицательных бактерий и его роль в противоопухолевом иммунитете / Е.В. Рябиченко, В.М. Бондаренко, Л.Г. Веткова //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2005. – №6. – С.76-81.

16. Alexander C. Bacterial lipopolysaccharides and innate immunity / C. Alexander, E.T. Rietschel // J. Endotoxin. – 2001. – № 7. – P.167-202.

17. Allen J.N. Changes in mononuclear phagocyte microtubules after endotoxin stimulation: I. Changes in microtubule stability / J.N. Allen, S.A. Moore, Z. Liao // Am. J. of Respiratory Cell and Molecular Biology. – 1997. – Vol.16. – P.119-126.

18. Allen J.N. Changes in mononuclear phagocyte microtubules after endotoxin stimulation: II. Changes in

microtubule composition / J.N. Allen, S.A. Moore, Z. Liao // Am. J. of Respiratory Cell and Molecular Biology. – 1997. – Vol. 16. – P. 127-132.

19. Ashton S.N. Alterations in macrophage G proteins are associated with endotoxin tolerance / S.N. Ashton, J.Hildebrandt // Biochimica Acta – Molecular Cell Research. – 1996. – Vol.1312. – P.163-168.

20. Effects of epidural anaesthesia on surgical stress-induced immunosuppression during upper abdominal surgery / T. Kawasaki, M. Ogata, C. Kawasaki [et al.] // Br. J. Anaesth. – 2007. – Vol.98, №6. – P.847-848.

21. Jansky L. Dynamics of cytokine production in human peripheral blood mononuclear cells stimulated by LPS or infected by *Borrelia* / L. Jansky, P. Reymanova, J. Kopecky // Physiol. Res. – 2003. – Vol.52, №5. – P.593-598.

22. Monocyte CD14 and soluble CD14 in predicting mortality of patients with severe community acquired infection / H.Aalto, A.Takala, H.Kautiainen [et al.] // Scandinavian Journal of Infectious Diseases. – 2007. – Vol. 39, № 6-7. – P. 596-603.

23. Peripheral blood phagocyte CD14 and CD11b expression on admission to hospital in relation to mortality among patients with community-acquired infection / H.Alto, A. Takala, H. Kautiainen, H. Repo // Inflamm. Res. – 2005. – Vol.54, №10. – P. 428-434.

24. Sander H. Diks. Lipopolysaccharide recognition, internalisation, signalling and other cellular effects / Sander H. Diks // Journ. of Endotoxin Research. – 2001. – Vol7, №5. – P.335-348.

25. The influence of CD14 genomic polymorphism on CD14 gene expression as well as protein release and its clinical significance in patients with extensive burns / J. Lin, Y.M. Yao, Z.H. Huang [et al.] // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. – 2006. – Vol.44, №13. – P.907-910.