

**СОКОЛОВА
Марина
Александровна**

*Ассистент кафедры патологической
физиологии УГМА, кандидат
биологических наук*

Влияние эндотоксинемии на состояние гемопоэза при действии на организм экстремальных факторов

Данная работа появилась в результате сотрудничества исследователей разных специальностей: патофизиологов, микробиологов, педиатров, биофизиков. Это не случайно, так как проблема эндотоксинемии давно вышла за рамки какой-то одной области науки. Не случайно и то, что, будучи крупным патофизиологом и ученым с философским складом ума, Анатолий Петрович Ястребов был инициатором разработки интереснейшего вопроса о влиянии системной эндотоксинемии на кроветворение и другие функции организма. В связи с этим я испытываю огромную благодарность моему научному руководителю и Учителю за предоставленную мне возможность заниматься изучением актуальных и волнующих вопросов медицины.

Надо сказать, что сегодня, когда патофизиология стала развитой наукой, в которой занята целая армия профессионалов, не всем удается избежать чисто утилитарного, сухого и безэмоционального отношения к своему делу. Такой подход всегда был чужд Анатолию Петровичу. В этом, наверное, и кроется источник той особой атмосферы, которая сопровождала и сопровождает все, чем занимается Анатолий Петрович, и которая предопределила успех данной научной работы.

Липополисахариды (ЛПС) грамотрицательной (Гр-) микрофлоры изучаются с 20-х годов нашего века. Повышенное внимание к ним связано с ведущей ролью этих веществ в патогенезе многих заболеваний. По мере накопления информации выясняется, что

эндотоксины (ЭТ) играют в организме гораздо более важную роль, чем это представлялось ранее, и являются не только причиной болезни и смерти, но и «причиной здоровья» человека [20]. Проведенные в последнее время исследования подтвердили участие эндотоксинемии в реакциях практически всех органов и систем организма [7, 18]. Это влияние обусловлено биологическими свойствами ЛПС: токсичностью, пирогенностью, иммуногенностью, способностью влиять на метаболические процессы и вызывать синтез эндогенных регуляторных медиаторов [3]. Несмотря на то, что многие свойства ЛПС известны, современную концепцию эндотоксинемии нельзя назвать сложившейся. Неполностью объяснена гомеостатическая и патогенетическая роль ЭТ в организме, в стадии разработки находятся специфические средства профилактики и лечения заболеваний, связанных с $G_r(-)$ микрофлорой.

В литературе имеются сведения о влиянии препаратов бактериальных ЛПС на систему крови [8, 9, 14, 21, 24]. Известно также, что многие повреждающие, в том числе экстремальные факторы, вызывают развитие системной эндотоксинемии (СЭТЕ) [12]. Однако вопрос о влиянии СЭТЕ, сопровождающей экстремальные воздействия, на процессы кроветворения практически не освещен. Между тем расшифровка механизмов этого влияния может пролить свет на многие вопросы участия ЭТ в адаптивных и патологических реакциях организма, отработать новые диагностические и терапевтические приемы, применяемые в клинике экстремальных состояний.

Все вышеизложенное послужило основанием для формулировки цели настоящего исследования: изучить влияние эндотоксинемии на характер гемопоэза в условиях воздействия на организм экстремальных факторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на крысах-самцах линии Вистар массой 160 — 230 г (всего 392). Совместно с врачами-педиатрами Областной детской клинической больницы № 1 было проанализировано 1295 историй болезней детей раннего возраста.

В качестве экстремальных воздействий использовали гипоксию (гистотоксическую и гипоксическую), иммобилизацию, введение Re-гликолипида *S. minnesota* и ионизирующее излучение.

*Влияние эндотоксинемии на состояние гемопоэза
при действии на организм экстремальных факторов*

Гистотоксическую гипоксию вызывали введением животным нитрата кобальта, двукратно, с интервалом в 1 сутки, подкожно, в дозе 25 мкмоль на 100 г массы животного. Гипоксическую гипоксию моделировали помещением животных в барокамеру с приточно-вытяжной вентиляцией: острую — на «высоту» 6000 м в течение 6 часов, хроническую прерывистую — на «высоту» 6000 м на протяжении 6 суток 1 раз в сутки.

Иммобилизацию осуществляли путем фиксации животных мягкими завязками на препаровальном столике на спине в течение 6 часов однократно.

СЭТЕ моделировали введением Re-гликолипида S. minnesota (производства МНПК «Гематолог», г. Москва) лабораторным животным в дозе 200 мкг на 1 кг веса животного. Re-гликолипид вводили внутрибрюшинно однократно в 0,2 мл апиrogenного физиологического раствора (ФР).

Радиационное воздействие осуществляли на установке «Игр 1» по 0,5 Гр четырехкратно. Суммарная доза поглощенной радиации составила 2,0 Гр.

Для оценки состояния гемопоэза использовали стандартные методы [10].

Выраженность эндотоксинемии оценивали по изменению уровня антиэндотоксиновых АТ. Использование данного косвенного метода определения уровня ЭТ в крови считается возможным для оценки степени системной эндотоксинемии [12, 16]. Антиэндотоксиновые иммуноглобулины определяли в реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) с использованием эритроцитарного диагностикума МНПК «Гематолог» (г. Москва).

Поскольку уровень СЭТЕ при экстремальных состояниях в значительной степени определяет уровень эндогенной интоксикации, для оценки степени эндотоксинемии использовали тесты, позволяющие оценить степень эндогенной интоксикации: лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) [1] и анализ кристаллических фаз субстратов (КФС-диагностику). Жидкокристаллические структуры (ЖС) сыворотки крови исследовались с использованием методов поляризационной микроскопии и рефрактометрии на базе Лаборатории клинической биофизики Екатеринбургского инфарктного центра.

Схема получения высокотитражной плазмы разработана нами самостоятельно. Полученную в результате иммунизации лаборатор-

ных животных плазму с титром АТ к Re-гликолипиду 1 : 256 вводили животным внутривенно, однократно, за 1 час до инъекции нитрата кобальта и начала иммобилизации. Доза вводимой плазмы составила 0,2 мл плазмы на крысу.

В экспериментах по изучению действия ионизирующей радиации на показатели гуморального иммунитета к ЭТ с целью коррекции использовали лекарственные средства и препараты: тетаин-кальций, чагу, золотой корень. Препараты вводились ежедневно 1 раз в сутки на протяжении 1 месяца. Тетаин-кальций вводили внутривенно в виде 10% раствора на апиогенном ФР в дозе 1000 мг на кг веса животного, золотой корень вводили в желудок через зонд в виде 0,25% суспензии, приготовленной на твине-80, чагу вводили в подобной форме в 2,5% концентрации.

Для изучения влияния степени СЭТЕ на показатели, характеризующие систему крови у детей раннего возраста с различными по нозологии критическими состояниями, пациенты были поделены на группы. Разделение больных на группы проводилось соответственно клинической оценке тяжести состояния [17, 25].

Больные 1-й и 2-й групп имели компенсированное течение синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ). Стационарной летальности среди этого контингента больных не наблюдалось. Представители 3-й и 4-й клинических групп рассматривались нами как пациенты с суб- и декомпенсированными вариантами течения СЭИ. Стационарная летальность в 3-й группе составила 10–15%, в 4-й — 65–80%.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью параметрических методов на ЭВМ «Электроника ДЗ-28» по стандартным программам. Достоверность полученных результатов оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Наличие взаимосвязи показателей определяли путем вычисления коэффициента парной корреляции (r) и его значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований было выявлено повышение титров АТ к ЭТ при всех видах изучаемых воздействий, что явилось следствием антигенной стимуляции различной силы (рис. 1). Максимальный уровень иммуноглобулинов и динамика антительного ответа были различны при разных видах воздействий. При ост-

рой и хронической гипоксической гипоксии средний геометрический титр АТ увеличился в 5 раз. При введении животным нитрата кобальта и при иммобилизации титр иммуноглобулинов повышался сразу и достиг максимума на 1—3 сутки, увеличившись в случае гипоксии в 64 раза, иммобилизации — в 25 раз. При введении животным Re-гликолипида *S. minnesota* динамика серологических показателей имела два пика: через 3 часа — титр увеличился в 7 раз и на 3 сутки — титр увеличился в 25 раз. Факт столь быстрого нарастания титров антиэндотоксиновых АТ объясняется способностью данного антигена (АГ) индуцировать иммунный ответ в короткие сроки, т.к. ЛПС Гр (—) бактерий является тимуснезависимым АГ [16]. Кроме того, установлено, что в сыворотке здоровых животных в соединении с другими белками в скрытом состоянии находятся иммуноглобулины к некоторым природным АГ, среди которых были обнаружены АТ к Re-гликолипиду и липиду А. Эти АТ могут освобождаться из комплексов в острых экстремальных ситуациях и выполнять защитную функцию [15]. При действии ионизирующей радиации на 1 сутки титр антиэндотоксиновых АТ увеличился только в 4 раза, а к 5 суткам превысил исходный в 95,8 раз. Возможной причиной наблюдавшейся динамики АТ могло явиться развитие иммунодепрессии после данного воздействия, связанное либо с прямым повреждающим действием ионизирующей радиации на структуру иммуноглобулинов, либо с подавлением синтетических и пролиферативных процессов в клетках — антителопродуцентах.

Развитие бактериальной эндотоксинемии при различных видах стресса и клинических синдромов вносит существенный вклад в нарастание степени эндогенной интоксикации [4]. Это дало нам основание оценить уровень СЭИ при действии гистотоксической гипоксии и иммобилизации с помощью КФС теста.

Методы оптико-поляризационного кристаллографического анализа являются перспективными для диагностики различных патологических состояний, контроля за эффективностью лечения [5, 13], а также для оценки степени эндогенной интоксикации в клинике [11]. Кристаллографические исследования лабораторных животных после иммобилизации и введения нитрата кобальта выявили количественную и качественную неоднородность текстур сыворотки крови в группах с разными видами воздействий. Внутри каждой группы ЖС

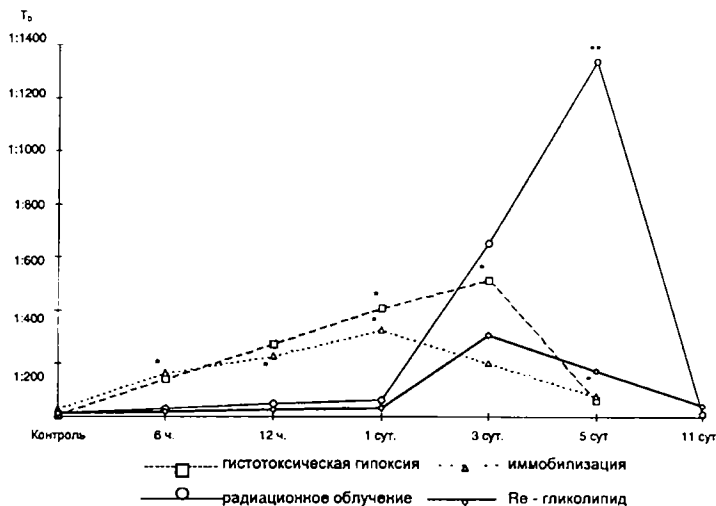


Рис. 1. Изменения титра антиэндотоксиновых антител у белых крыс при действии экстремальных факторов.

Примечание: различия достоверны по отношению к контролю (* — $P < 0,05$, ** — $P < 0,01$)

были однотипны. В результате исследования было выявлено достоверное изменение таких показателей, как фактор формы наблюдаемых текстур и средняя яркость по полю (рис. 2). Фактор формы характеризует отношение площади к периметру наблюдаемых дендритов. Известно, что по мере прогрессирования заболевания происходит уменьшение площади оптически активных структур и увеличение ее отношения к периметру дендритов [5]. При иммобилизации характерные текстуры были представлены игольчатыми кристаллами, чаще всего встречающимися при выраженной степени эндогенной интоксикации. При гистотоксической гипоксии наблюдались мелкие множественные сферолиты и дендриты, что характерно для тяжелой степени СЭИ. Средняя яркость по полю зависит от соотно-

*Влияние эндотоксинемии на состояние гемопоэза
при действии на организм экстремальных факторов*

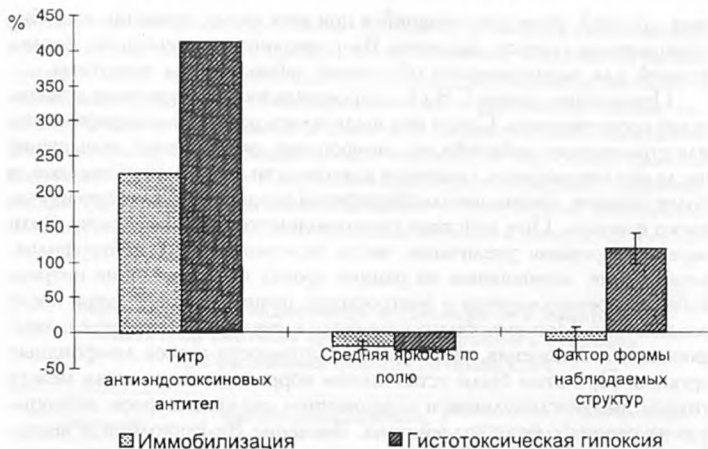


Рис. 2. Показатели эндотоксинемии и жидкокристаллических структур, выраженные в % к контролю при иммобилизации и гистотоксической гипоксии

шения изотропных и анизотропных структур в поле зрения микроскопа. При разных патологических процессах наблюдается снижение этого показателя [13]. Полученные результаты свидетельствовали о нарастании степени СЭИ в зависимости от уровня СЭТЕ, оцениваемой по величине серологических показателей. В результате корреляционного анализа были установлены корреляционные связи между уровнем АТ к ЭТ и показателями кристаллических фаз субстратов, что позволило нам рекомендовать КФС-диагностику как дополнительный метод оценки уровня Гр(–) бактериальной эндотоксинемии.

Результаты исследования гуморального антиэндотоксинового иммунитета и степени СЭИ по результатам анализа ЖС и ЛИИ дали нам основание выделить несколько уровней СЭТЕ в исследованных моделях: нормальный, наблюдающийся у интактных живот-

ных, средний, регистрировавшийся при всех видах гипоксии, иммобилизационном стрессе, введении Re-гликолипида, и высокий, характерный для радиационного облучения лабораторных животных.

Повышение уровня СЭТЕ сопровождалось изменениями показателей кроветворения. Среди них выделялись ранние, неспецифические или стрессорные: нейтрофилез, лимфопения, эозинопения, повышение числа миелокарицитов, снижение клеточности лимфоидных органов, и более поздние, связанные со спецификой воздействия каждого изучаемого фактора. При действии гистотоксической гипоксии нами были зарегистрированы увеличение числа палочкоядерных нейтрофилов, лимфопения, эозинопения на ранних сроках после введения нитрата кобальта, ретикулоцитоз и эритроцитоз, начиная с 1—3 суток после воздействия. При иммобилизации были выявлены нейтрофилез, лимфопения, эозинопения, уменьшение клеточности и веса лимфоидных органов. При этом были установлены корреляционные связи между титром иммуноглобулинов и содержанием различных форм лейкоцитов на ранних сроках воздействия. Введение Re-гликолипида вызывало ранний нейтрофилез, лимфопению, эозинопению и приводило на поздних сроках исследования к изменению КМ кроветворения и к усилению миграции кроветворных клеток в лимфоидные органы. При действии ионизирующей радиации в субпороговых дозах также наблюдались ранние лимфопения, эозинопения, нейтрофилез, позже происходило подавление кроветворения, выражавшееся в снижении количества миелокарицитов в КМ и уменьшении различных форм лейкоцитов в периферической крови.

Наличие корреляционных связей между показателями эндотоксинемии и системы крови, а также различных уровней гуморального иммунитета к ЭТ, установленный при разных видах воздействий, указывали на то, что состояние гемопоэза в экстремальных условиях во многом зависит от уровня эндотоксинемии в организме, причем разный уровень эндотоксинемии может обладать как стимулирующим, так и ингибирующим влиянием на гемопоэз.

Результаты экспериментальных исследований подтвердил клинический анализ больных детей раннего возраста с различными формами течения СЭИ. Было установлено, что у детей, имеющих III и IV степени СЭИ, гемопоэз угнетался, в то время как при компенсированных формах течения СЭИ (I и, частично, II степени СЭИ) состояние системы крови характеризовалось ее достаточной функ-

*Влияние эндотоксинемии на состояние гемопоэза
при действии на организм экстремальных факторов*

циональной активностью (табл. 1). Для гематологических и иммунологических характеристик при легких степенях эндогенной интоксикации были характерны адаптивно-компенсаторные изменения в изучаемых параметрах. Гематологические и иммунологические показатели были в пределах нормы или незначительно изменены. Заболеваниям, сопровождающимся тяжелой, и тем более, крайней степенью СЭИ, наряду с декомпенсацией респираторной, сердечно-сосудистой системы и системы выделения (почка, печень, кишечник), соответствовали выраженные гематологическая и иммунологическая

Таблица 1

**Характеристики эндогенной интоксикации и некоторые
показатели системы крови у детей раннего возраста
при различных формах течения СЭИ**

Параметры	Компенсированный вариант СЭИ		Субкомпенсированный вариант СЭИ	Декомпенсированный вариант СЭИ
Тяжесть СЭИ	I степень	II степень	III степень	IV степень
Кристаллография плазмы, усл. баллы, мин.-макс., диапазоны	2 — 6	4 — 9	7 — 16	13 — 20
Интегральный индекс интоксикации	4,6 — 7,5	7,6 — 10,4	10,5 — 16,4	16,5
Лейкоцитарный ядерный индекс	0,05 — 0,1	0,06 — 1	0,8 — 2,0	0,4 — 0,9
Иммунная система	Умеренная активация клеточного звена	Угнетение клеточного звена	Угнетение клеточного звена	Резкое угнетение клеточного звена
	Умеренная активация гуморального звена	Норма или активация	Угнетение гуморального звена	Резкое угнетение гуморального звена
Анемия (% встречаемости)	Редко (5—10%)	Редко (5—12%)	Часто (30—50%)	Как правило (около 100%)
Нейтропения (% встречаемости)	Нет	Нет	Единичн. (до 1%)	23%

недостаточность, которые проявлялись в анемии смешанного генеза, лейкопении с нейтропенией, резком угнетении клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

С целью выявления изменений системы крови, зависящих от уровня СЭТЕ, использовали гомологичную плазму, высокотитражную по АТ к Ре-гликолипиду. Введение полученной плазмы достоверно снижало уровень эндотоксинемии за счет связывания ЭТ иммуноглобулинами.

При использовании в качестве модели кобальтовой гипоксии при введении высокотитражной плазмы существенно менялась выраженность изменений гемопоэза: отсутствовал нейтрофелез на ранних сроках воздействия, снижалась выраженность ретикулоцитоза, эритроцитоза, лимфопении, эозинопении, изменялось содержание отдельных клеточных популяций в КМ. В серии экспериментов с иммобилизированными животными в результате введения высокотитражной плазмы происходило снижение уровня нейтрофилеза, отсутствовала эозинопения, а содержание клеток в лимфоидных органах даже несколько возросло.

С целью компенсации неблагоприятных последствий радиационного облучения воздействовали на уровень эндотоксинемии с помощью активных адаптогенов и препарата тетагин-кальция. Самым благоприятным эффектом из них на уровень СЭТЕ обладал золотой корень (рис. 3). Титр иммуноглобулинов несколько повышался, начиная с 1-х суток и приближался к нормальному к концу наблюдений. Это отражалось на показателях кроветворения. Концентрация гемоглобина и содержание эритроцитов в периферической крови снижались незначительно, лимфопения была менее выражена, чем в случае применения других препаратов и облучения животных без применения протекторов. Нейтрофилеза не наблюдалось, а содержание миелокариоцитов даже превышало исходный уровень на поздних сроках эксперимента. Другие препараты обладали менее выраженным эффектом. Наиболее значительные изменения показателей гуморального иммунитета и гематологических показателей вызвал тетагин-кальций. При его применении происходило достоверное снижение концентрации гемоглобина, начиная с 10 суток, снижение эритроцитов в периферической крови на 3 сутки и позже, лейко- и лимфопения на всех сроках. Через 2 недели после начала облучения снижалось содержание клеток в КМ. Чага стимулировала восста-

новительные процессы лишь на протяжении первых двух недель, затем содержание клеток в КМ уменьшалось. На 15 сутки эксперимента наблюдался заметный подъем содержания нейтрофилов, лейко- и лимфопения в периферической крови. В это время регистрировались максимальные титры АТ к ЭТ. Результаты данных исследований позволили нам рекомендовать такой препарат как золотой корень в качестве вещества, не только положительно влияющего на показатели гемопоэза, но и снижающего уровень эндотоксинемии у облученных животных.

Эндотоксинзависимые реакции системы крови, выявленные в результате проведенных исследований, имели сходный характер при разных моделях экстремальных воздействий. Снижение уровня СЭТЕ высокотитражной плазмой и введением адаптированных изменяло выраженность как ранних неспецифических, стрессорных, так и более поздних, зависящих от природы экстремального фактора, изменений системы крови. Наиболее ярко эта связь проявилась в случае с гистотоксической гипоксией. При снижении уровня эндотоксинемии достоверно изменялись показатели, отражавшие усиление эритропоэза, что свидетельствует о стимулирующем действии на процесс гемопоэза среднего уровня эндотоксинемии (рис. 4, 5). При высоком уровне СЭТЕ в результате ионизирующего облучения, напротив, происходило подавление кроветворения, выражавшееся в снижении содержания клеток КМ и периферической крови у экспериментальных животных.

Таким образом, роль СЭТЕ в изменениях системы крови при экстремальных воздействиях на организм зависит от ее уровня. При высоком уровне эндотоксинемии преобладают реакции повреждения, приводящие в итоге к подавлению кроветворения. Эндотоксинемия среднего уровня обладает стимулирующим действием на кроветворение в условиях действия чрезвычайных раздражителей, способствуя адаптации организма к новым условиям. По-видимому, влияние эндотоксинемии на систему крови может происходить в результате прямого действия ЛПС на кроветворные клетки, усиления выработки цитокинов (ИЛ 1, ИЛ 6, ТНФ, КСФ α , ИФ γ), активации нейроэндокринной системы [2, 23], причем повышение содержания гормонов и медиаторов стресса в организме может еще более усилить бактериальную транслокацию за счет повышения про-

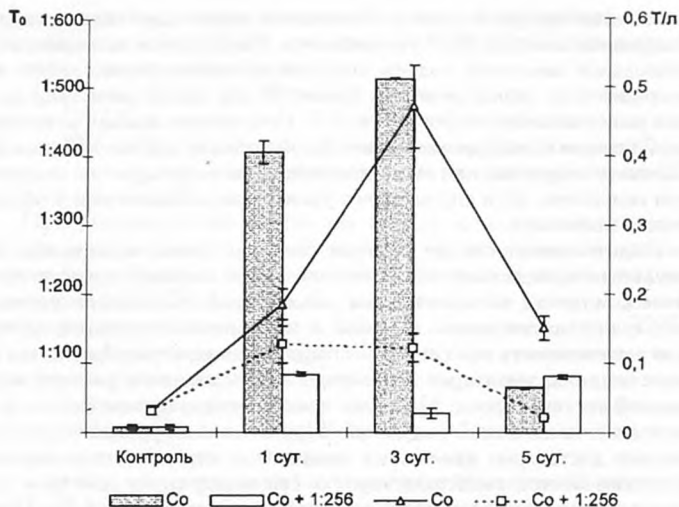


Рис. 4. Изменения титров антиэндотоксиновых антител и количества ретикулоцитов периферической крови белых крыс при действии а) гистотоксической гипоксии, б) гистотоксической гипоксии с введением гомологичной высокотитражной плазмы

Примечание: линией указаны ретикулоциты

ницаемости кишечного барьера и замедления эвакуации продуктов ферментативного расщепления ЭТ. Лимфопения, отмеченная при всех видах экстремальных воздействий, может быть связана с влиянием ЛПС на миграцию лимфоидных клеток. Ранний нейтрофильный лейкоцитоз может вызываться опосредованным цитокинами действием ЭТ на проницаемость КМ синусоидов [24]. Одной из причин эозинопении может быть удаление эозинофилов из кровотока, учитывая супераффинность этих клеток к ЭТ [19]. Активация пролиферативных процессов в КМ осуществляется за счет дальноранговых (повышение уровня КСФ, TNF, продуктов разрушения эритроцитов вследствие усиления процессов перекисного окисления липидов в их мембранах) и короткоранговых (про-

Влияние эндотоксинемии на состояние гемопоэза
при действии на организм экстремальных факторов

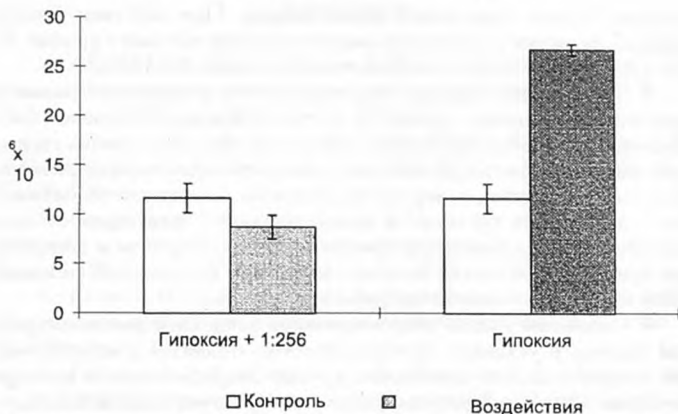


Рис. 5. Изменения содержания эритроидных клеток в костном мозге белых крыс ($\times 10^6$ клеток на 100 г веса животного) на 1-е сутки при действии а) гистотоксической гипоксии с введением гомологичной высокотитражной плазмы, б) гистотоксической гипоксии

дукция цитокинов клетками гемопоэзіндуціруючого мікроокруження) механизмов регуляції кроветворення.

Выводы

1. Действие экстремальных факторов на организм сопровождается повышением уровня эндотоксинемии, величина и динамика которой зависят от вида и продолжительности воздействия, о чем свидетельствует изменение эндотоксинсвязывающих факторов в сыворотке крови.

2. При действии гистотоксической гипоксии и иммобилизационном стрессе наблюдалась эндотоксинемия среднего уровня с максимальными значениями титров эндотоксинсвязывающих иммуноглобулинов 1 : 512,2 и 1 : 325,0 на 1—3 сутки, что коррелировало с показателями жидкокристаллических фазовых структур, характери-

зующих степень эндогенной интоксикации. При действии ионизирующей радиации развивалась эндотоксинемия высокого уровня. На 5-е сутки титр антител к эндотоксину составил 1 : 1331,2.

3. При среднем уровне эндотоксинемии в динамике развития иммобилизационного стресса и гистотоксической гипоксии были выявлены изменения гемопоэза, которые можно было охарактеризовать как ранние неспецифические (в острофазовый период): нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопения, эозинопения, снижение клеточности лимфоидных органов, и более поздние, зависящие от вида экстремального воздействия (развитие ретикулоцитоза и гиперплазия эритроидного ростка костного мозга при кобальтовой гипоксии, нейтрофилез при иммобилизационном стрессе).

4. Снижение уровня эндотоксинемии введением высокотитражной плазмы в условиях гистотоксической гипоксии и иммобилизации сопровождалось снижением уровня специфических и неспецифических изменений, зафиксированного при этих воздействиях.

5. Моделирование условий эндотоксинемии на экспериментальных животных введением Re-гликолипида в дозе 0,2 мг/кг сопровождалось изменениями гемопоэза, совпадающими с таковыми при действии гистотоксической гипоксии и иммобилизационном стрессе.

6. При радиационном облучении в острый период выявлялись изменения системы крови, совпадающие с изменениями при воздействии гистотоксической гипоксии и иммобилизации, в то время как при высоком уровне эндотоксинемии в более поздние сроки наблюдалось снижение регенераторной способности кроветворной ткани, выражающееся в угнетении кроветворения.

7. При снижении уровня эндотоксинемии в условиях действия радиоактивного излучения с помощью препарата растительного происхождения — золотого корня — наблюдалось восстановление способности кроветворной ткани к активной регенерации.

8. Выявленная в условиях эксперимента связь интенсивности гемопоэза с уровнем эндотоксинемии подтверждается клиническими исследованиями, выполненными на детях раннего возраста, страдающими мультиорганной патологией, сопровождающейся различным уровнем эндогенной интоксикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амбарцумян Р.Г., Бекбериев Б.М. Определение лейкоцитарного индекса интоксикации в препаратах крови с зоной сухого красителя. // Лаб. дело — 1986. — №9. — С. 534-535.
2. Апполонин А.В., Яковлев М.Ю., Рудик А.А., Лиходед В.Г. ЭТ-связывающие системы крови. // ЖМЭИ. — 1990. — № 11. — С. 100-106.
3. Бардахчян Э.А., Пальчикова Е.И. Ультраструктурные основы действия эндотоксина на эндотелиальные клетки. // Бюлл. эксп. биол. и мед. — 1984. — Т. 47. — № 2. — С. 1985—1988.
4. Беляков Н.А., Малахова М.Я. Критерии и диагностика эндогенных интоксикаций. // Эндогенные интоксикации: Тез. междунар. симпоз. — С.-Петербург, 1994. — С. 60—61.
5. Габинский Я.Л., Яковлев Ю.Р., Яковлева С.В. Инфаркт миокарда и информационные возможности поляризационной микроскопии. — Текстуальный атлас. — Екатеринбург, 1994. — 56 с.
6. Грачев С.В., Приходько А.З., Асташкин Е.И. О возможном влиянии эндотоксинов на систему цитохрома Р 450 печени при шоке, вызванном кровопотерей. // Патология органов и систем. Типовые патологические процессы (экспериментальные и клинические аспекты): Тез. докл. 1 российского конгресса по патофизиологии. — Москва, 1996. — С. 294.
7. Исачкова Л.М., Прокопенкова А.П., Плехова Н.Г., Горшкова Р.П., К вопросу о биологическом действии ЭТ *Yersinia Pseudomonas*. // ЖМЭИ. — 1990. — № 10. — С. 7—11.
8. Каулен Д.Р., Санин Д.В., Хоробрых В.В., Маликов В.Е., Драновская Е.А. О стимулирующем действии ЛПС *Brucella melitensis* на гемопоэз у мышей. // ЖМЭИ. — 1983. — № 8. — С. 84-87.
9. Клестова О.В., Рябуха А.К., Шапиро Н.И., Стрелин Г.С. Влияние ЭТ на миграцию гемопоэтических колониеобразующих клеток и на репопуляцию кроветворных органов у частично облученных мышей. // Радиобиология. — 1984. — Т. 24. — Вып. 6. — С. 807-811.
10. Кост Е.А. Справочник по клиническим и лабораторным методам исследования. — М.: Медицина, 1975.
11. Кузнецов Н.Н., Девякин Е.В., Егоров В.М., Вершинина Г.А., Аболина Т.Б., Казаков Д.П., Мухаметшин Ф.Г., Уфимцева Л.А., Маслов В.П. Синдром эндогенной интоксикации при критических состояниях

у детей раннего возраста. Новые диагностические и прогностические возможности. // Доктор Лэндинг. — 1996. — Т.1. — № 10. — С.35-41.

12. Лиходед В.Г., Яковлев М.Ю. Роль ЭТ грамотрицательных бактерий в инфекционной и неинфекционной патологии. // Арх.патологии. — 1996. — №2. — С. 8-13.

13. Минц Р.И., Скопинов С.А., Яковлева С.В., Лисиенко В.М., Дробинина О.В. Формирование жидкокристаллических структур в тканевой жидкости в процессе заживления раны в условиях периодического облучения гелий-неоновым лазером. // Биофизика. — 1989. — Т. 34. — Вып. 6. — С. 1060–1062.

14. Николаева Т.Н., Петрухин Ю.А., Белая Ю.А. Влияние специфических индивидуальных антигенов *Salmonella typhi* на процессы гемопоэза экспериментальных животных. // Иммунология. — 1991. — № 3. — С.56-59.

15. Поверенный А.М., Беловолова Р.А., Киселева В.А., Шинкарькина А.П. Развитие травматического шока, сопровождающегося повышением активности полиспецифических антител, реагирующих с ДНК и эндотоксинами. // Бюл. эксп. биол. и мед. — 1991. — № 5. — С.538-539.

16. Ройт А. Основы иммунологии. — М.: Мир. — 1991. — С.327.

17. Цыбулькин Э.К., Иванцев М.Д. Современные подходы к оценке тяжести состояния и модели предсказания прогноза у больных в педиатрическом отделении интенсивной терапии. // Междунар. мед. — 1994. — № 5. — С.312-318.

18. Шенкман Б.Э. Бактериальные эндотоксины и медиаторные системы организма. // Успехи совр. биол. — 1991. — Т. 111 — № 3. — С. 423-433.

19. Яковлев М.Ю., Зубаирова Л.Д., Крупник А.Н., Пермяков Н.К. Альвеолярные макрофаги в физиологии и патологии легких. // Архив патологии. — 1991. — № 4. — С.3-8.

20. Bennet Jr I.L. Approaches to the mechanisms of endotoxin action. // J. research Endotoxin. — 1994. — Vol. 1. — P. 2-3.

21. Casale T.B., Ballas Z.K., Kaliner M.A., Keahey T.M. The effect of intravenous endotoxin on various host effector molecules. / L. allergy Clin. Immunol. — 1990. — Lan. 85 (1 Pt 1). — P. 45-51.

22. Colletti R.C., Dew R.V., Coulard A.E. Antiendotoxin therapy in sepsis. // Crit. Care Nurs.Clin. North. — Vol.5. — №2. — P.345-354.

*Влияние эндотоксинемии на состояние гемопоэза
при действии на организм экстремальных факторов*

23. *Hirahata T., Bjorkman D., Chamberl J.L.* Endotoxin atwofold effect on bone marrow ultrastructure. // *Scanning Microsc.* — 1987. — Sep. 1 (3) — P.1349-1358.

24. *Quesenberry H.J., Morley A., Miller M., Rickard K., Howard D., Stohlman F.* Effect of Endotoxin on Qranulopoiesis and the in vitro colony forming cell // *Blood.* — 1973. — Vol. XLI. — № 3. — P. 391-398.

25. *Wilkinson W.A., Pollack M.M., Ruttiman U.E.* Outcome of pediatric patients with multiple organ system failure // *Crit. Care Med.* — Vol. 14. — № 4. — P.271-274.