

УДК 579 + 612.017

## ПОКАЗНИКИ ІМУНОРАКТИВНОСТІ ОРГАНІЗМУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ МИШЕЙ ПРИ ІНТРАВАГІНАЛЬНОМУ НАВАНТАЖЕННІ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Бабенко Л. П.<sup>1</sup>, Мокрозуб В. В.<sup>1</sup>, Воронкова О. С.<sup>2</sup>, Ніколайчук В. І.<sup>3</sup>, Лазаренко Л. М.<sup>1</sup>, Співак М. Я.<sup>1</sup>, Чейпеш А. В.<sup>3</sup>

**Показники імунореактивності організму експериментальних мишей при інтравагінальному навантаженні *Staphylococcus aureus*.** — Л. П. Бабенко<sup>1</sup>, В. В. Мокрозуб<sup>1</sup>, О. С. Воронкова<sup>2</sup>, В. І. Ніколайчук<sup>3</sup>, Л. М. Лазаренко<sup>1</sup>, М. Я. Співак<sup>1</sup>, А. В. Чейпеш<sup>3</sup>. — Проведено аналіз деяких показників імунореактивності організму мишей за умов екзогенного інтравагінального навантаження, відтвореного шляхом введення добової культури *Staphylococcus aureus*. У периферійній крові інфікованих стафілококом мишей підвищувались кількість лейкоцитів і лімфоцитів, а також концентрація циркулюючих імунних комплексів, що спостерігалось протягом 7–15 діб. Встановлено порушення функціональної активності нейтрофілів та суттєве підвищення кількості клітин з морфологічними ознаками апоптозу відповідно на 10 та 15 добу. Показники імунореактивності організму, які нами досліджувались, нормалізувались на 30 добу, за винятком концентрації циркулюючих імунних комплексів, яка зберігалась підвищеною. Результати дослідження фенотипового складу клітин селезінки показали, що розвиток імунної відповіді до стафілококу на початкових етапах відбувався по клітинному типу, про що свідчило підвищення імунорегуляторного індексу CD4/CD8 на тлі зниження кількості CD19<sup>+</sup> В-лімфоцитів, а також підвищення кількості CD25<sup>+</sup> клітин. Ця експериментальна модель є адекватною для вивчення впливу інтравагінальної стафілококової інфекції на стан системи імунітету.

**Ключові слова:** імунітет, стафілокок, моноклональні антитіла, миші.

**Адреса:** <sup>1</sup> – Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України, вул. Академіка Заболотного, 154, м. Київ МСП, Д 03680, Україна; <sup>2</sup> – Дніпропетровський національний університет ім. Олеся Гончара, проспект Гагаріна, 72, м. Дніпропетровськ, 49010, Україна; e-mail: spivak@serv.imv.kiev.ua; <sup>3</sup> – Ужгородський національний університет біологічний факультет, м. Ужгород, вул. А. Волошина, 32.

**Показатели иммунореактивности организма белых лабораторных мышей при интравагинальной нагрузке *Staphylococcus aureus*.** — Л. П. Бабенко<sup>1</sup>, В. В. Мокрозуб<sup>1</sup>, О. С. Воронкова<sup>2</sup>, Николайчук В. И.<sup>3</sup>, Л. Н. Лазаренко<sup>1</sup>, Н. Я. Спивак<sup>1</sup>, Чейпеш А. В.<sup>3</sup> — Проведен анализ некоторых показателей иммунореактивности организма у мышей в условиях экзогенной интравагинальной микробной нагрузки, созданной путем введением суточной культуры *Staphylococcus aureus*. В периферической крови инфицированных стафилококом мышей повышались количество лейкоцитов и лимфоцитов, а также концентрация циркулирующих иммунных комплексов, что наблюдалось в течении 7–15 суток. Установлено нарушение функциональной активности нейтрофилов и резкое увеличение количества клеток с морфологическими признаками апоптоза соответственно через 10 и 15 суток после заражения мышей стафилококком. Изучаемые нами показатели иммунореактивности организма нормализовались через 30 суток, за исключением концентраций циркулирующих иммунных комплексов, которая оставалась повышенной. Результаты исследования фенотипического состава клеток селезенки показали, что развитие иммунного ответа к стафилококу на начальных этапах происходило по клеточному типу, о чем свидетельствовало повышение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 на фоне снижения количества CD19<sup>+</sup> В-лимфоцитов, а также повышения количества CD25<sup>+</sup> клеток. Данная экспериментальная модель является адекватной для изучения влияния интравагинальной стафилококовой инфекции на состояние системы иммунитета.

**Ключевые слова:** иммунитет, стафилококк, моноклональные антитела, мыши.

**Адрес:** <sup>1</sup> – Институт микробиологии и вирусологии им. Д.К. Заболотного НАН Украины, ул. Академика Заболотного, 154, Киев МСП, Д 03680, Украина; <sup>2</sup> – Днепропетровский национальный университет им. Олеся Гончара, просп. Гагарина, 72, Днепропетровск, 49010, Украина; <sup>3</sup> – Ужгородский национальный университет биологический факультет, г. Ужгород, ул. А. Волошина, 32.

### Вступ

Загальновідомим є той факт, що імунна система підтримує сталість внутрішнього середовища макроорганізму, а зниження її реактивності призводить до зростання ризику розвитку різних патологічних станів, серед яких значну долю представ-

ляють інфекційні захворювання, в тому числі ви-кликані умовно-патогенними бактеріями або навіть коменсалами [14, 16]. У свою чергу численні фактори патогенності мікробів мають супресивну дію відносно як неспецифічної, так і специфічної імунної відповіді, що може призвести до формування вторинних імунodefіцитних станів.

*Staphylococcus aureus* – високопатогенні збудники різних інфекційних хвороб людини (сепсису, інфекційно-запальних захворювань урогенітального тракту тощо), які характеризуються високою пластичністю метаболізму і здатністю до формуванням стійкості до антибіотиків та хіміопрепаратів. Встановлено, що за умов *in vivo* виживають лише ті стафілококи, які одночасно повністю зберігають вірулентність та стійкість до захисних сил організму [19]. Тому фактори неспецифічної резистентності та специфічного імунітету здебільшого є недостатніми для контролю над розвитком стафілококових інфекцій. Результати проведених нами раніше досліджень показали, що перебіг генералізованої експериментальної стафілококової інфекції супроводжувався дисфункцією системи фагоцитозу, пригніченням розвитку реакції гіперчутливості уповільненого типу, а також порушенням продукції деяких імунорегуляторних цитокинів [6, 15, 16]. У відповідь на проникнення *Staphylococcus aureus* розвивається ціла низка патогенетичних процесів і згодом стає складно визначити ініціальну ланку. Відомо, що для характеру розвитку інфекційного процесу зі сторони збудника важливу роль відіграють вхідні ворота. Саме тому особливого значення набуває розробка нових підходів до створення експериментальних моделей стафілококової інфекції, які передбачають різні способи введення патогену та могли б бути адекватною моделлю для вивчення впливу різних препаратів на стан імунітету при цих патологічних станах.

У зв'язку із вищенаведеним, метою нашої роботи було створення моделі інтравагінальної стафілококової інфекції шляхом визначення впливу інтравагінального навантаження *S. aureus* на зміну показників імунореактивності організму на експериментальній моделі мишей.

#### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на самицях білих безпородних лабораторних мишей віком 18 – 20 тижнів, вагою 18 – 22 г, яких утримували в умовах, що відповідають стандарту [7]. Всі дослідження на тваринах проводилися згідно до норм, встановлених законом України № 3447-IV “Про захист тварин від жорстокого поводження” та норм, прийнятих в Європейській конвенції по захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей від 20.09.1985 [11].

Тварин було поділено на групи: група 1 – здорові миші (n = 10); група 2 – миші, яким інтравагінально вводили суспензію добової культури клітин *S. aureus* (n = 33) у дозі  $1 \times 10^{10}$  бактерій на мишу.

У периферійній крові мишей на 2, 7, 10, 15 та 30 добу визначали абсолютну кількість лейкоцитів (підраховували за допомогою камери Горяєва-Тома) та відносну кількість лімфоцитів (підраховували на мазках крові, пофарбованих із застосуванням фіксатора Мая-Грюнвальда та барвника

Романовського-Гімза) [2, 5]. Функціональну активність нейтрофілів периферійної крові вивчали за зміною їх киснезалежної бактерицидної активності, яку досліджували у тесті відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) цитохімічним методом. У полі зору мікроскопа вираховували відсоток клітин, що містили темно-сині гранули диформази на 100 підрахованих фагоцитів [13]. Вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові визначали за допомогою методу преципітації у 3 % розчині поліетиленгліколю (ПЕГ) 6000 [2, 3]. Кількість клітин, які гинули шляхом апоптозу, оцінювали за зміною морфологічних ознак при використанні загально прийнятого методу дослідження [9].

Поверхневі антигени Т- та В-лімфоцитів, а також природних кілерних клітин (ПКК) селезінки досліджували за допомогою методу прямої імуофлюоресценції на 4, 7, 13 та 16 добу після інфікування мишей стафілококом. У роботі використовували мишині моноклональні антитіла до CD<sub>4</sub><sup>+</sup>, CD<sub>8</sub><sup>+</sup>, CD<sub>19</sub><sup>+</sup>, CD<sub>138</sub><sup>+</sup> антигенів, а також до антигенів ПКК (Myltenyi Biotec, Німеччина). Підрахунок клітин, а також аналіз результатів проводили на цитофлюориметрі FACStar Plus (Becton-Dickinson, США). Дослідження поверхневих антигенів клітин селезінки проведені за підтримки Гранту Президента України.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за методикою, запропонованою Лакіним [8], яка передбачає використання t-критерію Ст'юдента при рівні значущості 0,05.

#### Результати та їх обговорення

У результаті проведених нами досліджень встановлено, що інтравагінальне інфікування мишей стафілококом на 2 добу не викликало зміну показників імунореактивності організму, які нами досліджувались (табл. 1). Так, кількість лейкоцитів та лімфоцитів у периферійній крові виявилась близькою до норми. Зберігались на рівні контролю також киснезалежна бактерицидна активність нейтрофілів, концентрація ЦІК та кількість клітин, які мали морфологічні ознаки апоптозу. Вірогідніше за все, на даному етапі відбувались латентні процеси або такі, що не пов'язані зі зміною цих показників. Слід зазначити, що доцільність дослідження трьох останніх показників імунітету пояснюється тісним взаємозв'язком між ними. Відомо, що рештки клітин, які загинули шляхом апоптозу, а такий шлях загибелі типовий для імунних клітин крові [4], мають бути утилізовані шляхом фагоцитозу, і здійснення цього може відбуватися лише за умов наявності у сироватці крові фактора β<sub>2</sub>-глікопротеїна-1 та антифосфоліпідних антитіл [22, 23]. Недостатня активність фагоцитозу може призвести до накопичення ЦІК, що в свою чергу викликає розвиток захворювань імунних комплексів [2].

На 7 добу після інфікування мишей стафілококом спостерігалось підвищення кількості лейко- та

лімфоцитів, що свідчить про розвиток запальної реакції організму (табл. 1). Водночас у сироватці крові збільшувалась концентрація ЦК на тлі незмінної кількості НСТ-позитивних нейтрофілів та клітин у стані апоптозу.

Кількість лейкоцитів та лімфоцитів зберігалась підвищеною на 10 добу після інфікування мишей стафілококом (табл. 1). Разом з тим встановлено зниження кількості НСТ-позитивних нейтрофілів, що супроводжувалось підвищенням у периферійній крові більш ніж удвічі концентрації ЦК. Існують дані [14] про те, що підвищення рівня ЦК до певної межі за умов інфекційного процесу є нормальним явищем, яке свідчить про активацію імунної системи. Але перевищення вмісту ЦК удвічі може вказувати на недостатність фагоцитів та системи комплементу, а також на потенційну можливість розвитку аутоімунної патології [20].

На 15 добу після інфікування мишей стафілококом лишались значно вищими за норму кількість лейко-, лімфоцитів, а також концентрація ЦК (табл. 1). Встановлено тенденцію до зниження киснезалежної бактеріцидної активності нейтро-

філів, але різниця порівняно з показниками контролю виявилась невірогідною. Водночас відмічено різке зростання кількості клітин, що мали морфологічні ознаки апоптозу. Цей факт, імовірно, можна пояснити вщуханням імунної відповіді, коли зменшується кількість активованих клітин, рештки яких мають бути утилізовані клітинами фагоцитарної системи.

Аналіз даних, наведених у табл. 1, свідчить, що лише на 30-ту добу після інфікування мишей стафілококом всі показники, крім концентрації ЦК, яка зберігалась підвищеною, набували значень, близьких до норми, що свідчить на користь остаточного затухання імунної відповіді.

За допомогою методу лазерної проточної цитометрії з використанням моноклональних антитіл до CD-антигенів нами досліджено кількість ПКК, Т- та В-лімфоцитів у селезінці мишей (табл. 2). Встановлено, що при інтравагінальній стафілококової інфекції кількість ПКК не змінювалась. Зауважимо, що на 13 добу виявлено тенденцію до зниження їх кількості, але різниця порівняно з показниками контролю була невірогідною.

**Таблиця 1.** Показники імунореактивності організму у мишей після інтравагінального навантаження стафілококом

Групи тварин/термін спостереження	Показники імунореактивності					
	Лейкоцити, $\times 10^6$ клітин/мл	Лімфоцити, %	Кількість клітин у стані апоптозу, %	Показники НСТ-тесту, %	ЦК, од. опт. густ.	
Інтактні (контроль)	9,53 $\pm$ 0,95	36,80 $\pm$ 1,61	19,30 $\pm$ 2,43	18,10 $\pm$ 2,59	0,72 $\pm$ 0,02	
Інфіковані	2 доба	8,63 $\pm$ 1,82	33,70 $\pm$ 2,35	19,80 $\pm$ 2,17	18,10 $\pm$ 2,59	0,72 $\pm$ 0,03
	7 доба	13,6 $\pm$ 0,3*	61,30 $\pm$ 2,08*	18,30 $\pm$ 2,89	18,70 $\pm$ 1,15	0,90 $\pm$ 0,03*
	10 доба	16,6 $\pm$ 0,50*	67,10 $\pm$ 8,22*	19,60 $\pm$ 2,78	12,50 $\pm$ 2,67*	1,72 $\pm$ 0,06*
	15 доба	16,6 $\pm$ 0,99*	65,30 $\pm$ 1,73*	27,70 $\pm$ 0,58*	13,30 $\pm$ 2,89	1,64 $\pm$ 0,06*
	30 доба	9,20 $\pm$ 0,80	37,70 $\pm$ 2,08	18,30 $\pm$ 2,89	17,00 $\pm$ 1,53	1,02 $\pm$ 0,05*

Примітка: \* –  $P < 0,05$  відносно показників контролю

**Таблиця 2.** Кількість Т-, В-лімфоцитів та ПКК у селезінці мишей після інтравагінального навантаження стафілококом

Групи тварин/термін спостереження	Відносна кількість клітин, %						ПКК	CD <sub>4</sub> /CD <sub>8</sub> , ум. од.
	CD <sub>4</sub> <sup>+</sup>	CD <sub>8</sub> <sup>+</sup>	CD <sub>25</sub> <sup>+</sup>	CD <sub>19</sub> <sup>+</sup>	CD <sub>138</sub> <sup>+</sup>			
Інтактні (контроль)	29,9 $\pm$ 8,0	20,4 $\pm$ 0,9	7,9 $\pm$ 0,9	10,5 $\pm$ 1,1	5,2 $\pm$ 1,0	10,6 $\pm$ 2,1	1,5 $\pm$ 0,6	
Інфіковані	4 доба	34,0 $\pm$ 3,7	17,2 $\pm$ 0,9*	9,4 $\pm$ 0,5*	5,0 $\pm$ 1,0 *	5,6 $\pm$ 1,6	10,5 $\pm$ 1,9	2,0 $\pm$ 0,1*
	7 доба	30,0 $\pm$ 4,6	19,9 $\pm$ 2,1	9,5 $\pm$ 0,9 *	8,3 $\pm$ 2,0	6,5 $\pm$ 1,9	8,4 $\pm$ 2,0	1,5 $\pm$ 0,4
	13 доба	29,9 $\pm$ 4,3	20,7 $\pm$ 2,0	5,3 $\pm$ 1,0	10,5 $\pm$ 2,2	4,2 $\pm$ 1,4	7,3 $\pm$ 1,7	1,4 $\pm$ 0,8
	16 доба	33,5 $\pm$ 3,5	3,6 $\pm$ 3,1	7,9 $\pm$ 1,5	9,1 $\pm$ 2,9	5,8 $\pm$ 0,5	15,8 $\pm$ 2,9	1,4 $\pm$ 0,3

Примітка: \* –  $P < 0,05$  відносно до показників контролю

Кількість CD<sub>4</sub><sup>+</sup> Т-лімфоцитів у селезінці інфікованих стафілококом мишей також зберігалась на рівні контролю. На 4 та 16 добу спостерігалось незначне підвищення кількості цих клітин, однак різниця порівняно з контролем виявилась невірогідною. Імовірно, тенденція до підвищення кількості CD<sub>4</sub><sup>+</sup> Т-лімфоцитів у ці терміни спостереження спричинена накопиченням відповідно класичних CD<sub>4</sub><sup>+</sup>CD<sub>45</sub>R<sup>-</sup>CD<sub>29</sub><sup>+</sup> Т-хелперів/індукторів на початковому етапі розвитку імунної відповіді та у подальшому – CD<sub>4</sub><sup>+</sup>CD<sub>45</sub>R<sup>+</sup>CD<sub>29</sub><sup>-</sup> Тsi-лімфоцитів, які запобігають надмірному розвитку імунної відповіді шляхом індукції супресії [12, 14]. Кількість CD<sub>8</sub><sup>+</sup> Т-лімфоцитів у селезінці інфікованих стафі-

лококом мишей зменшувалась на 4 добу, однак не відрізнялась від показників контролю на 7, 13 та 16. Перерозподіл CD<sub>4</sub><sup>+</sup> та CD<sub>8</sub><sup>+</sup> Т-лімфоцитів викликав підвищення імунорегуляторного індексу CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> на 4 добу після інфікування мишей стафілококом за рахунок зниження кількості CD<sub>8</sub><sup>+</sup> та тенденції до підвищення кількості CD<sub>4</sub><sup>+</sup> Т-лімфоцитів. На 7, 13 та 16 добу цей показник вірогідно не відрізнявся від контрольного. Результати проведених досліджень дають підставу стверджувати, що розвиток імунної відповіді на інфікування мишей стафілококом на початковому етапі відбувався по клітинному типу. Про це також опосередковано свідчило підвищення у селезінці інфі-

кованих стафілококом мишей кількості клітин, які експресували антиген CD<sub>25</sub><sup>+</sup>, що спостерігалось на 4 та 7 добу. Однак перебіг інфекційного процесу супроводжувався зменшення кількості цих клітин на 13 добу порівняно з 4 та 7 добою ( $P < 0,05$ ).

Разом з тим на 4 добу після інфікування мишей стафілококом у селезінці зменшувалась кількість CD<sub>19</sub><sup>+</sup> В-лімфоцитів. На 7, 13 та 16 добу кількість цих клітин була такою ж, як у контролі. Водночас кількість плазматичних CD<sub>138</sub><sup>+</sup> клітин вірогідно не відрізнялась від норми. Спостерігалась тенденція до підвищення їх кількості на 7 та 16 добу, що імовірно пов'язано з утворенням плазматичів, які синтезують відповідно IgM (IgD) на ранніх етапах розвитку імунної відповіді, та IgG, IgA, IgE на пізніх. Однак для перевірки цього припущення потрібні додаткові дослідження. При порівнянні кількості CD<sub>19</sub><sup>+</sup> та CD<sub>138</sub><sup>+</sup> у селезінці інфікованих стафілококом мишей, ми звернули увагу на наявність певної невідповідності між цими показниками. Більш очікуваним було б зниження кількості CD<sub>19</sub><sup>+</sup> клітин на тлі одночасного підвищення кількості CD<sub>138</sub><sup>+</sup> клітин. Це узгоджується з даними літературних джерел [33]. Причиною невідповідності між кількістю цих клітин ми вважаємо переважання швидкості первинної проліферації В-лімфоцитів над швидкістю диференціювання останніх в плазматичи.

Отже, проведені нами дослідження дають підставу стверджувати, що інтравагінальне інфікування мишей стафілококом супроводжувалось зміною показників імунореактивності організму, починаючи з 7 доби, про що свідчило підвищення кількості лейко- та лімфоцитів (7–15 доба), концентрації ЦІК (7–30 доба) на тлі пригнічення або тенденції до пригнічення активності фагоцитів (10 та 15 доба відповідно) та підвищення кількості клітин у стані апоптозу (15 доба). Результати дослідження фенотипового складу клітин селезінки, показали, що при інтравагінальному інфікуванні мишей стафілококом розвиток імунної відповіді відбувався по клітинному типу: на 4 добу зростав імунорегуляторний індекс CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> за одночасного зниження кількості CD<sub>19</sub><sup>+</sup> В-лімфоцитів, а на 4 та 7 добу підвищувалась кількість CD<sub>25</sub><sup>+</sup> клітин. Слід зазначити, що ефективний захист організму від стафілококу забезпечується розвитком як клітинного, так і гуморального імунітету.

Разом з тим порушення показників, які характеризують клітинну ланку імунітету, підтверджувалось пригніченням функціональної активності клітин фагоцитарної системи на 10 добу. Отримані дані підтверджують встановлений нами раніше факт дисфункції клітин фагоцитарної системи після внутрішньочервонного інфікування мишей стафі-

лококом на 3 добу, про що свідчило пригнічення їх фагоцитарної активності, киснезалежної бактеріцидності на тлі суттєвого зниження активності 5'-нуклеотидази за одночасного підвищення активності аденозиндезамінази [6]. Численні дані літературних джерел показали, що пригнічення активності фагоцитів при стафілококовій інфекції пов'язано з супресивною дією факторів патогенності стафілококу [10, 17, 18]. Відомо, що ці збудники інфекційних хвороб викликають пригнічення ферментних систем макрофагів; можливою також є ініціація апоптозу останніх, опосередкована дією пептидоглікану та тейхоевих кислот [1, 21]. При інтравагінальному інфікуванні стафілококом дисфункцію системи фагоцитозу встановлено пізніше, ніж при внутрішньочервонному [6] – починаючи з 10 доби. Не виключено, що суттєве підвищення концентрації ЦІК у сироватці крові інфікованих стафілококом мишей спричинене порушенням активності клітин фагоцитарної системи. Зауважимо, що на 13 добу нами встановлено тенденцію до зниження кількості у селезінці ПКК, а кількість CD<sub>25</sub><sup>+</sup> клітин виявилась нижчою, ніж на 4 та 7 добу. Отримані нами дані показали, що інтравагінальне інфікування мишей стафілококом є адекватною експериментальною моделлю для вивчення впливу перебігу інтравагінальної бактеріальної інфекції на показники імунореактивності організму.

## Висновки

1. За умов екзогенного інтравагінального навантаження, відтвореного шляхом введення мишам добової культури *Staphylococcus aureus*, змінювались показники імунореактивності організму: у периферійній крові підвищувались кількість лейкоцитів і лімфоцитів, а також концентрація циркулюючих імунних комплексів (протягом 7–15 діб), порушувалась функціональна активність нейрофілів (на 10 добу) та зростала кількість клітин з морфологічними ознаками апоптозу (на 15 добу). Показники імунореактивності організму, які нами досліджувались, нормалізувались на 30 добу, за винятком концентрації циркулюючих імунних комплексів, яка зберігалась підвищеною.
2. Розвиток імунної відповіді до стафілококу на початкових етапах відбувався по клітинному типу, про що свідчило підвищення імунорегуляторного індексу CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> на тлі зниження кількості CD<sub>19</sub><sup>+</sup> В-лімфоцитів на 4 добу, а також підвищення кількості CD<sub>25</sub><sup>+</sup> клітин на 4 та 7 добу.
3. Інтравагінальне навантаження, відтворене шляхом введення мишам добової культури *S. aureus*, є адекватною експериментальною моделлю для вивчення впливу інтравагінальної стафілококової інфекції на стан системи імунітет.

1. Гайдаш І. С., Флегонтова В. В., Суглобов Є. В., Салманова О. М., Потьомкін Є. І. Апоптозіндукуюча активність пептидогліканів та тейхоевих кислот грампозитивних збудників

гнійно-запальних захворювань у хірургічних хворих // Вестник гигиены и эпидемиологии – 2001. – №1. – с. 70 – 72.

2. *Иммунный статус, принципы его коррекции и оценки иммунных нарушений*: Монография / В. Г. Передерий, А. М. Земсков, Н. Г. Бычкова, В. М. Земсков. – К: Здоров'я, 1995. – 211 с.
3. *Иммунограмма в клинической практике* / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. – М: Наука, 1990. – 224 с.
4. *Льїнська І. Ф.* Апоптоз, апоцитоз та їх роль в імунній відповіді // *Лабораторна діагностика*. – 2002. – № 3. – с. 66–72.
5. *Кацы Г. Д., Коюда Л. И.* Методы оценки защитных систем организма млекопитающих // *Учебно-методическое пособие*. – Луганск: Элтон–2, 2003. – 95 с.
6. *Лазаренко Л. Н.* Модуляция интерферонами функциональной активности фагоцитирующих клеток при стафилококковой инфекции: Автореф. дис. ... канд. биол. Наук: Институт эпидемиологии и инфекционных болезней. – Киев, 1991. – 17 с.
7. *Лабораторные животные: разведение, содержание, использование в эксперименте* / под ред. И. П. Западнюка и соавт. – К: Вища школа, 1983. – 383 с.
8. *Лакин Г. Ф.* Биометрия. – М: Высшая школа, 1980. – 293 с.
9. *Лушинков Е. Ф., Абросимов А. Ю.* Гибель клетки (апоптоз). – М: Медицина, 2001. – 192 с.
10. *Олешко Г. М., Любченко Г. А.* Біохімічні складові та імунологічна активність факторів патогенності стафілококів // *Український біохімічний журнал*. – 2006. – Т. 78, № 1. – С. 20–28.
11. *Резніков О.* Проблеми етики при проведенні експериментальних медичних і біологічних досліджень на тваринах // *Вісник НАНУ*. – 2001. – № 1. – С. 5–7.
12. *Ройт А., Бростовф Дж., Мейл Д.* Иммунология / Пер с англ. – М.: Мир, 2000. – 592 с.
13. *Современные методы диагностики вирусных респираторных инфекций и их терапии с использованием препаратов интерферона (Методические рекомендации)* / Под ред. Модзольского А. Ф., Дяченко Н. С., Спивака Н. Я. – Киев, 1994. – 18 с.
14. *Соколова І. Є., Вінніков А. І., Полішко Т. М.* Основи імунології. – Дніпропетровськ: Видавництво Дніпропетровського національного університету, 2007. – 560 с.
15. *Спивак Н. Я.* Антибактериальная эффективность препаратов интерферона и его индукторов в различных биологических системах: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук: Институт микробиологии и вирусологии. – Киев, 1987. – 48 с.
16. *Спивак Н. Я., Лазаренко Л. Н., Михайленко О. Н.* Интерферон и система мононуклеарных фагоцитов. – Киев: Фитосоцицентр. – 2002. – 164 с.
17. *Хазиев А. Ф., Михайлова Н. А.* Молекулярные механизмы цитотоксического действия  $\alpha$ -токсина *Staphylococcus aureus* // *Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2007. – № 1. – С. 77–83.
18. *Холодна Л. С.* Основний фактор патогенності стафілококів – білок А // *Биополимеры и клетка*. – 1999. – т.15, №4. – С. 275–279.
19. *Чистович Г. Н.* Эпидемиология и профилактика стафилококковых инфекций. – М.:Мед, 1969. – 138 с.
20. *Якобисяк М.* Імунологія. – Вінниця: Нова книга. – 2004. – 672 с.
21. *Behnia M., Robertson K. A., Martin W. J.* Role of Apoptosis in Host Defense and pathogenesis of disease // *Chest*. – 2000. – № 117. – P. 1771–1777.
22. *Manfredi A. A., Rovere P., Galati G. et al.* Apoptotic cell clearance in systemic lupus erythematosus. I. Opsonization by antiphospholipide antibodies // *Arthritis Rheumatology*. – 1998. – Feb. 41(2). – P. 205–214.
23. *Manfredi A. A., Rovere P., Heltai S. et al.* Apoptotic cell clearance in systemic lupus erythematosus. II. Role of  $\beta$ 2-glycoprotein-1 // *Arthritis Rheumatology*. – 1998. – Feb. 41(2). – P. 215–223.

Отримано: 14 грудня 2009 р.

Прийнято до друку: 4 лютого 2010 р.