

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID451025>

Роль микробиома в развитии синдрома системного воспалительного ответа и сепсиса (научный обзор)

Т.И. Хомякова, Ю.Н. Хомяков, О.В. Макарова

Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Сепсис — опасная для жизни органная дисфункция, вызванная нарушенной реакцией организма на инфекцию. Развитию сепсиса предшествует синдром системного воспалительного ответа, который представляет собой общую воспалительную реакцию организма в ответ на тяжёлое поражение. Роль условно-патогенных микроорганизмов в развитии синдрома системного воспалительного ответа и сепсиса может считаться доказанной, однако значение микробиома кишки остаётся недооценённой.

Для исследования роли микробиома в развитии сепсиса широко применяют экспериментальные модели. Методы, используемые для создания моделей сепсиса путём нарушения барьерной функции кишечника хозяина, включают перевязку/пункцию слепой кишки, установку стента восходящей кишки и внутривентрикулярную инъекцию фекалий. Токсемию воспроизводят путём инъекций липополисахаридов, пептидогликанов, липотейхоевой кислоты, ДНК CpG, зимозана и синтетических липопептидов.

В обзоре проведена систематизация данных, касающихся роли компонентов клеточной стенки или мембран грамположительных и грамотрицательных бактерий — представителей кишечного микробиома в патогенезе синдрома системного воспалительного ответа и сепсиса.

Ключевые слова: синдром системного воспалительного ответа; ССВО; сепсис; патобиом; липополисахарид; гликопротеины; тейхоевые кислоты, PAMP.

Как цитировать

Хомякова Т.И., Хомяков Ю.Н., Макарова О.В. Роль микробиома в развитии синдрома системного воспалительного ответа и сепсиса (научный обзор) // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2023. Т. 28, № 3. С. 167–182. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID451025>

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID451025>

Role of microbiome in development of systemic inflammatory response syndrome and sepsis (review)

Tatyana I. Khomyakova, Yuri N. Khomyakov, Olga V. Makarova

Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by a disturbed response to infection. Its development is preceded by systemic inflammatory response syndrome, which is the overall inflammatory response of the body to severe lesions. The role of opportunistic pathogens in the development of systemic inflammatory response syndrome and sepsis may be known, but the value of the intestinal microbiome remains underestimated in this context.

Experimental models are widely employed to study the role of the microbiome in the development of sepsis. Animal models of sepsis are created by disrupting the barrier function of the host intestine through cecal ligation/puncture, installation of an ascending bowel stent, and intraperitoneal feces injection. Toxemia is reproduced by the injection of lipopolysaccharides, peptidoglycans, lipoteichoic acid, CpG DNA, zymosan, and synthetic lipopeptides.

The review systematized data on the role of the cell wall or membrane components of gram-positive and gram-negative bacteria, which are representatives of the intestinal microbiome in the pathogenesis of systemic inflammatory response syndrome and sepsis.

Keywords: systemic inflammatory response syndrome; SIRS; sepsis; pathobiome; lipopolysaccharide; glycoproteins; teichoic acids.

To cite this article

Khomyakova TI, Khomyakov YuN, Makarova OV. Role of microbiome in development of systemic inflammatory response syndrome and sepsis (review). *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2023;28(3):167–182. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID451025>

Received: 22.05.2023

Accepted: 30.05.2023

Published: 15.06.2023

Список сокращений

ССВО — синдром системного воспалительного ответа	PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) — молекулярные паттерны, ассоциированные с патогенами
ЛПВП — липопротеины высокой плотности	NLR (NOD-like receptors) — NOD-подобные рецепторы
ЛПНП — липопротеины низкой плотности	PG (peptidoglycan) — пептидогликан
ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности	PRRs (pattern recognition receptor) — рецепторы распознавания образов
DAMPs (damage-associated molecular patterns) — молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением	TLR (toll-like receptor) — toll-подобный рецептор
LBP (lipopolysaccharide binding protein) — липополисахаридсвязывающий белок	TNF- α (tumor necrosis factor-alpha) — фактор некроза опухоли-альфа
LPS (lipopolysaccharides) — липополисахариды	WTA (wall teichoic acid) — тейхоевая кислота клеточной стенки
LTA (lipoteichoic acid) — липотейхоевая кислота	
МАРК (mitogen-activated protein kinase) — митогенактивируемая протеинкиназа	

ВВЕДЕНИЕ

Сепсис считается одной из ведущих причин смертности во всём мире [1]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, проведённым в последнее время в США и странах Европы, случаи сепсиса регистрируются чаще, чем инфаркты и инсульты, составляя в среднем 370–500 случаев на 100 000 человек. Тяжёлый сепсис является одной из основных причин госпитализации в отделение интенсивной терапии и летального исхода [2]. Летальность от сепсиса достигает 25–50%. В Российской Федерации, по данным Росстата, смертность от сепсиса составляет 1499 случаев в год [3]. Согласно Третьему международному консенсусному определению сепсиса и септического шока (Sepsis-3), данному на конгрессе ассоциаций Общества интенсивной терапии и Европейского общества интенсивной терапии (Society Critical Care Medicine /European Society Intensive Care Medicine, SCCM/ESICM) в Орландо (США) 23 февраля 2016 года [4], сепсис — это опасная для жизни органная дисфункция, вызванная нарушенной реакцией организма на инфекцию.

Тяжёлый сепсис рассматривается как прогрессирующее развитие инфекции в сепсис, тяжёлый сепсис и септический шок в порядке усиления степени тяжести состояния. Сепсис характеризуется системной воспалительной реакцией в ответ на инфекцию в условиях изменённой реактивности организма (преимущественно иммуносупрессии) с развитием полиорганной недостаточности и/или шока [5]. Понятие тяжёлого сепсиса включает в себя наличие предполагаемой или подтверждённой инфекции, органной недостаточности и признаков, которые удовлетворяют двум или более критериям синдрома системного воспалительного ответа (ССВО): наличие гипертермии (гипотермии), тахикардии, тахипноэ, лейкоцитоза (лейкопении). Доказательства инфекционной этиологии сепсиса были получены в отношении *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* и *Pseudomonas aeruginosa* [6].

Для исследования роли микробиома в развитии сепсиса широко применяют экспериментальные модели. Методы, используемые для создания моделей сепсиса путём нарушения барьерной функции кишечника хозяина, включают перевязку/пункцию слепой кишки, установку стента восходящей кишки и внутрибрюшинную инъекцию фекалий. Токсемию воспроизводят путём инъекций липополисахаридов (lipopolysaccharides, LPS), пептидогликанов, липотейхоевой кислоты, ДНК CpG (5'-C-phosphate-G-3'), зимозана и синтетических липопептидов [7]. Согласно Международному консенсусу экспертов по доклиническим исследованиям сепсиса [8], введение LPS не является релевантной моделью для воспроизведения сепсиса у человека, однако для проведения экспериментальных исследований ССВО этот метод широко используется, поскольку внутрибрюшинное или внутривенное введение LPS мышам приводит к системной активации реакций врождённого иммунитета. Если доза LPS достаточно велика, то у животных проявляются физиологические и биохимические изменения, напоминающие молниеносные формы грамотрицательной бактериальной инфекции у человека [9]. Некоторые из проявлений острой эндотоксемии у мышей включают артериальную гипотензию, лактоацидоз, нарушение сократимости миокарда, кратковременное повышение фактора некроза опухоли-альфа (tumor necrosis factor-alpha, TNF- α), более продолжительное повышение уровня интерлейкина-6 (Interleukin, IL) и отсроченное повышение ядерного белка амфотерина, т.е. все признаки сепсиса или септического шока у людей, хотя кинетика и степень этих изменений отличается от таковых при экспериментальной эндотоксемии [10]. Большое значение имеет также выбор линии животных, на которой проводится исследование. Показана примерно 40-кратная разница между LD50¹ у LPS-чувствительных

¹ LD50 — средняя доза вещества, вызывающая гибель половины членов испытываемой группы.

и резистентных линий. Мыши C3H/HeJ гипочувствительны, но не полностью невосприимчивы к токсическим эффектам LPS: доза, необходимая для того, чтобы вызвать потерю веса у мышей C3H/HeJ, примерно в 40 раз больше, чем доза, необходимая для получения аналогичной потери веса у LPS-чувствительных мышей C3H/HeN [11].

Участие микробиома кишечника в патогенезе ССВО и сепсиса считается доказанным фактом, описанным в многочисленных литературных источниках. Наибольшее количество публикаций посвящено действию LPS грамотрицательных бактерий, однако исследователи уделяют также внимание грамположительным бактериям и их компонентам.

Цель обзора — анализ и систематизация данных, касающихся роли компонентов клеточной стенки или мембран грамположительных и грамотрицательных бактерий — представителей кишечного микробиома в патогенезе ССВО и сепсиса.

КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ В ПАТОГЕНЕЗЕ СИНДРОМА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА И СЕПСИСА

Патобиом как источник повышения уровня RAMPs в системном кровотоке

Исходя из концепции нормобиома/патобиома [12], наличие нормобиома (нормального/здорового микробиома) является основой для стабильных и взаимовыгодных отношений микроорганизмов-симбионтов и хозяина. Основная часть нормобиома помогает поддерживать и регулировать стабильное состояние макроорганизма. Метаболиты микроорганизмов-компонентов нормобиома обладают бактерицидными свойствами, что обеспечивает относительно низкую долю условно-патогенных и патогенных бактерий в его структуре. Патобиом, также стабильное сообщество микроорганизмов с повышенной долей в нём патогенных микроорганизмов, не обеспечивая базовых потребностей хозяина, сам становится причиной повреждения слизистого барьера кишечника и распространения инфекционных агентов и их компонентов в кровеносное русло, лимфатическую систему и внекишечные локусы.

В последнее время в литературе значительное внимание уделяется микробным ассоциациям различных биотопов человека, которые взаимодействуют между собой, облегчая распространение и обеспечивая повышенную возможность выживаемости, распространения и колонизации. Такие ассоциации могут определять возникновение полимикробных инфекций, а также длительно сосуществовать в виде патобиома [13]. Кишечные комменсальные бактерии *Ruminococcus gnavus* нарушают структуру муцинов, обеспечивая возможность адгезии другим микроорганизмам, включая более вирулентные *Klebsiella pneumoniae*. *Bacteroides thetaiotaomicron*

способны производить из гликанов муцина сиаловую кислоту, необходимую *Clostridium difficile* и *Salmonella typhimurium*, которые сами не способны к её образованию [14].

При развитии таких заболеваний, как сахарный диабет 2-го типа [15], атеросклероз [16], неалкогольная жировая дистрофия печени [17] и другие, описаны относительно специфические для этих патологий значительные изменения структуры микробиома. В этом случае можно говорить о формировании в кишечнике стабильного микробного сообщества с выраженной степенью доминирования в нём условно-патогенных микроорганизмов. Изменения микробного гомеостаза, характеризующие такое сообщество, обычно слабо поддаются коррекции путём введения пробиотических бактерий и их продуктов, что является признаком сформированного патобиома.

Радикальные изменения качественного и количественного состава микроорганизмов обусловлены, прежде всего, применением антибиотиков и использованием препаратов, изменяющих условия окружения для бактерий-комменсалов. К этим препаратам можно отнести средства, угнетающие секрецию желудочного сока, вазоактивные агенты, препараты, подавляющие или усиливающие моторику желудочно-кишечного тракта [18]. Кроме того, острые нарушения структуры микробиома ассоциированы с недостатком нутриентов в кишечнике, а также с гипоксией и гиперкапнией [19]. Показано, что у пациентов в критическом состоянии нарушение состава микробиоты в проксимальных отделах толстой кишки служит предиктором развития вторичных инфекций, которые часто ошибочно рассматривают как нозокомиальные либо связанные с оказанием медицинской помощи [20]. Однако в их этиологии в значительной мере преобладают компоненты микробиома толстой кишки, что подтверждает участие патобиома как источника формирования внекишечных очагов инфекции и роль несостоятельности кишечного барьера.

Наличие сохранного слизистого барьера необходимо для поддержания микробного гомеостаза и низкого уровня транслокации бактерий в лимфатическое и кровеносное русло. Разрушение этого барьера может быть вызвано рядом факторов, в том числе употреблением фармакологических препаратов, нарушениями диеты и кишечной инфекцией [21]. Кишечные комменсальные бактерии, обладающие способностью проникать через кишечный барьер, и их компоненты способствуют развитию различных воспалительных [22] и иммуноопосредованных [23] заболеваний.

Известно, что микробиом кишечника человека обладает высоким адаптивным и компенсаторным потенциалом [24], сохраняя стабильность микробного ядра в течение десятилетий [25]. Адаптивные мутации могут быть обнаружены в отдельных микробиомах, они должны обеспечивать долгосрочную персистенцию бактерий в организме человека [26] и стабильность как «нормальных», так и патологических, с точки зрения организма хозяина, микробных сообществ [27]. В результате адаптационной изменчивости внутри одного штамма бактерий может

происходить формирование независимых линий патогенов, которые приобретают или утрачивают способность к адгезии и колонизации конкретных биотопов. Так, спонтанно образовавшиеся адаптированные к слизистой оболочке линии штамма *Enterococcus gallinarum* обнаруживали повышенную способность к адгезии, транслокации в брыжеечные лимфатические узлы и печень, а также к индукции воспаления в кишечнике и печени по сравнению с исходным штаммом и выделенными из просвета кишки энтерококками этого вида. «Пристеночные» штаммы *E. gallinarum* избегали взаимодействия с клетками иммунной системы, более длительно персистировали в брыжеечных лимфатических узлах по сравнению с «просветными» штаммами [27]. При изучении генетических изменений были обнаружены несинонимичные мутации или вставки/делеции в регуляторных генах *E. gallinarum*, а также изменение уровня экспрессии ряда генов. С учётом того, что энтерококки являются причиной неонатальной бактериемии и сепсиса у детей в 10% случаев, а у взрослых случаи энтерококкового эндокардита составляют примерно 15% причин септического эндокардита [28], понимание механизмов адаптационной изменчивости этих микробов указывает на актуальность разработки методов коррекции патобиома.

Аналогичные способности к адаптивной мутации показаны для других постоянных компонентов нормобиома, доля которых повышается при снижении иммунной реактивности кишечника. Так, у здоровых пациентов незначительное количество *P. aeruginosa* в толстой кишке обычно рассматривается как норма [29], вместе с тем у пациентов в критическом состоянии присутствие синегнойной палочки в проксимальном отделе толстой кишки связано с повышенной смертностью — до 70%, что в 3 раза выше, чем у пациентов того же возраста в критическом состоянии, но с отрицательным посевом кала на этот микроорганизм [20]. Это, вероятно, связано не только с недостаточно эффективным ответом иммунной системы, но и со способностью *P. aeruginosa* к адаптивной мутации [26, 30], также повышающей её способность к адгезии и разрушению плотных контактов эпителиальных клеток [31].

Обнаруживаемые в составе микробиома одного человека субпопуляции *Bacteroides fragilis* содержат значительное разнообразие мобильных генетических элементов и нуклеотидов *de novo*, а также изменения экспрессии и модификации 16 генов, многие из которых участвуют в биосинтезе клеточной оболочки и утилизации полисахаридов. Полученные результаты иллюстрируют общие механизмы долгосрочной колонизации кишечника *B. fragilis* и её адаптации к другим составляющим микробиома [32].

Пробиотические штаммы, такие как бактерии *Lactobacillus reuteri*, также способны к уклонению от распознавания и воздействия иммунной системы хозяина [27], при этом показана возможность развития сепсиса при транслокации этой бактерии в кровь при её приёме для коррекции нарушений микрофлоры [33].

Таким образом, наряду с повышением микробной транслокации, количественными и качественными изменениями микробиома, адаптивная эволюция бактерий может рассматриваться как один из механизмов развития и прогрессирования патобиом-ассоциированных заболеваний [27], в том числе ССВО и сепсиса.

Механизмы участия липополисахаридов в развитии синдрома системного воспалительного ответа и сепсиса

В ходе длительных дискуссий и согласительных конференций было принято, что ССВО и сепсис вызываются не столько прямым повреждением патогенами и их токсинами, сколько тяжёлой иммунной и метаболической дисфункцией макроорганизма. В течение последних десятилетий XX века была разработана теория ведущей роли молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (damage-associated molecular patterns, DAMPs), и молекулярных паттернов, ассоциированных с патогенами (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), с участием метаболических провоспалительных факторов. Молекулярные паттерны, ассоциированные с DAMPs, представляют собой группу различных типов молекул, полученных либо из различных компонентов клетки, либо из экзосом. В ситуации метаболических нарушений уровень образования DAMPs значительно увеличивается, они активируют рецепторы врождённой иммунной системы, в том числе рецепторы распознавания образов (pattern recognition receptor, PRRs). После взаимодействия с PRRs и различными неиммунными рецепторами DAMPs определяют следующий молекулярный сигнал, приводящий к сепсису [34].

Липополисахариды грамотрицательных бактерий (LPS) считаются наиболее иммуногенными PAMPs, способными вызывать ССВО и сепсис. LPS преимущественно распознаются toll-подобным рецептором-4 (toll-like receptor, TLR) и связываются с несколькими белками, присутствующими в клетках эукариот. Взаимодействие TLR4 с LPS через транскрипционный фактор NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) индуцирует экспрессию провоспалительных цитокинов. Другие PAMP включают бактериальный флагеллин (распознаваемый TLR5), пептидогликан (распознаваемый TLR2), которые обнаруживаются как у грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, а также липотейхоевые кислоты грамположительных бактерий (распознаваемые TLR2) [35].

LPS структурно состоит из трёх частей: липида А, основного олигосахарида и боковой цепи О. Липид А — наиболее консервативная часть молекулы LPS, представляющая собой фосфорилированный гликолипид. Наиболее часто используемый LPS *E. coli* O176 хорошо изучен как по структуре, так и по функциональным свойствам. Обнаружено, что вирулентные свойства грамотрицательных бактерий в значительной степени определяются характеристиками LPS, находящихся в составе их внешней

мембраны. Так, исследование образцов LPS, полученных из изолятов *Enterobacter cloacae*, выделенных от больных детей после вспышки фульминантного неонатального септического шока, показало структурную гетерогенность LPS, характеризовавшуюся различиями в строении липида А: было обнаружено 15 различных молекулярных его видов. Вирулентность *E. cloacae* коррелировала со структурными особенностями, обнаруженными при помощи масс-спектрометрии с лазерной десорбцией и других методов, позволивших установить наличие 2-гидроксимиристиновой кислоты в качестве заместителя в липиде А. По мнению авторов, 2-гидроксимиристиновая кислота может быть использована в качестве предиктивного маркера высокого риска развития ССВО и сепсиса [36].

Стимуляция клеток млекопитающих при введении LPS происходит через ряд взаимодействий с TLR4 и несколькими белками, включая LPS-связывающий белок, CD14 и MD-2. Липополисахаридсвязывающий белок LBP (lipopolysaccharide binding protein) представляет собой растворимый челночный белок, который непосредственно связывается с LPS и облегчает связь между LPS и CD14. LBP был предложен в качестве маркера острой фазы в 1999 году [37]. Сам по себе LBP не относится к PAMPs, но его уровень в сыворотке крови больных ССВО может использоваться для оценки тяжести течения воспалительной реакции. В сыворотке пациентов с тяжёлым сепсисом/септическим шоком была показана пониженная активность переноса LPS и повышение LPS-индуцированной секреции TNF- α по сравнению с сыворотками здоровых людей. LBP обеспечивает связь с LPS и его перенос на клеточный рецептор, состоящий из CD14 и TLR4. Недавно было показано, что высокие концентрации рекомбинантного LBP могут защитить мышей в модели перитонита от летального

действия LPS. У пациентов, отвечающих критериям тяжёлого сепсиса или септического шока, в сыворотке крови была выявлена пониженная активность связывания LPS с LBP и более выраженная LPS-индуцированная секреция TNF- α по сравнению с сыворотками здоровых людей. Связывание LBP путём добавления к нему антител и последующее добавление рекомбинантного rhLBP подтвердили роль LBP как основного компонента сыворотки, ответственного за выраженность LPS-индуцированного воспаления при ССВО и сепсисе. Таким образом, ингибирование эффектов LPS высокими концентрациями LBP в острой фазе воспаления может представлять собой новый механизм фармакологического воздействия при тяжёлом сепсисе и во время бактериальных инфекций [38].

CD14 представляет собой гликозилфосфатидилинозитол-связанный белок, который существует в растворимой и связанной формах. CD14 облегчает перенос LPS на TLR4/MD-2 рецепторный комплекс и модулирует распознавание LPS. Комплекс LPS-LBP-sCD14 в кровеносном русле расщепляется катепсином D и другими протеазами плазмы с высвобождением N-терминального фрагмента с молекулярной массой 13 кДа — молекулы sCD14-subtype (sCD14-ST), которая получила название пресепсина (P-SEP) [39].

Среди других PAMP, изучение которых в связи с разработкой критериев прогнозирования сепсиса продолжается достаточно активно, следует упомянуть прежде всего тейхоевые кислоты и пептидогликаны.

Тейхоевые кислоты

Бактерии окружены сложной клеточной оболочкой, которая выполняет множество функций. Клеточные оболочки различаются по структуре, но все они содержат слои пептидогликана (peptidoglycan, PG) — сшитого матрикса линейных углеводных (гликановых) цепей, связанных друг с другом ковалентными связями между присоединёнными пептидами (рис. 1).

Пептидогликановый матрикс необходим дляживания, и у грамположительных организмов он плотно «сшит» с другими полимерами. Тейхоевые кислоты представляют собой анионные алдитол-фосфатные полимеры, которые в большом количестве обнаруживаются в клеточной оболочке грамположительных бактерий. Они важны для физиологии и вирулентных свойств бактериальных клеток и могут быть подразделены на тейхоевые кислоты клеточной стенки (wall teichoic acid, WTA) [40] и липотейхоевые кислоты (lipoteichoic acid, LTA) [41]. WTA ковалентно связаны с пептидогликаном, а липотейхоевые кислоты связаны с мембраной. Оба полимера клеточной стенки участвуют во множестве биологических функций, таких как поддержание ионного гомеостаза, деление клеток, уклонение от иммунитета хозяина и устойчивость к таким катионным антимикробным пептидам, как полимиксин В [42]. WTA являются наиболее распространёнными PG-связанными полимерами у грамположительных

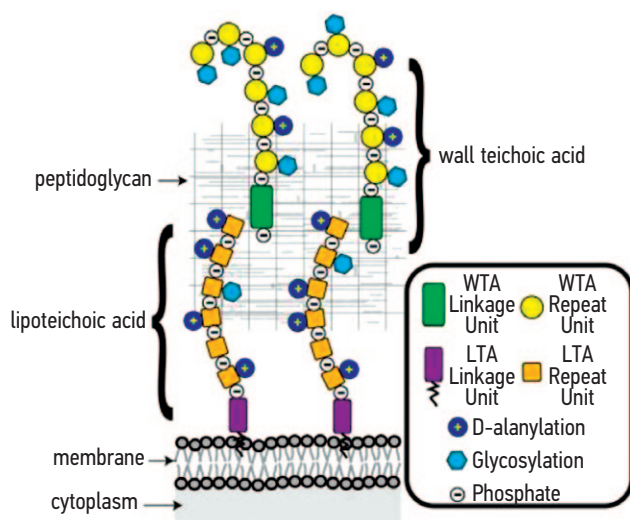


Рис. 1. Схематическое изображение клеточной стенки грамположительной бактерии (цит. по [40]).

Fig. 1. Schematic representation of the cell wall of a Gram-positive bacterium (according to [40]).

бактерий. Они участвуют в процессах клеточного деления и необходимы для поддержания палочковидной формы клеток. WTA необходимы для устойчивости к β -лактамам у метициллинрезистентного *S. aureus* и модулируют чувствительность к катионным антибиотикам. WTA благодаря своей важной роли в патогенезе являются возможными мишенями для новых терапевтических средств для преодоления резистентности бактериальных инфекций. Хотя WTA не является обязательным условием для роста и жизнеспособности клеток, мутанты WTA-null проявляют ослабленную вирулентность и колонизацию хозяина во время инфекции. Их роль в качестве PAMPs не столь велика, как LTA, которая, напротив, чрезвычайно важна для выживания бактерий. LTA по характеристикам близка к периплазматическим гликанам [41] и является регулятором аутолитических ферментов стенки (мурамидаз). В зависимости от химической структуры высвобождаемых из бактериальных клеток LTA, в настоящее время выделяют 4 типа [41]. Бактериолиз может быть вызван лизоцимом, катионными пептидами или бета-лактамами антибиотиками. LTA неспецифически связывается с мембранными фосфолипидами клеток-мишеней, либо специфически взаимодействует с CD14 и TLR. LTA, связанная с фосфолипидами, может взаимодействовать с циркулирующими антителами и активировать каскад комплемента, вызывая реакции врождённого иммунного ответа. Она также вызывает высвобождение из нейтрофилов и макрофагов активных форм кислорода и оксида азота, кислых гидролаз, протеиназ, бактерицидных катионных пептидов, факторов роста и цитотоксических цитокинов, которые могут действовать синергически, усиливая повреждение клеток.

Таким образом, механизм действия LTA аналогичен действию LPS. В исследованиях на животных LTA вызывала артрит, нефрит, увеит, энцефаломиелит, менингит и пародонтит, а также запускала сигнальные пути, приводящие к септическому шоку и полиорганной недостаточности [43]. Связывание LTA с мишенями может сдерживаться антителами, фосфолипидами и специфическими антителами к CD14 и TLR, а *in vitro* её высвобождение может быть заблокировано небактериолитическими антибиотиками и полисульфатами, такими как гепарин, которые, вероятно, препятствуют активации аутолиза [44]. LTA, выделенная из *S. aureus*, состоит из 1,3-полиглицеролфосфата, прикреплённого к грамположительной мембране с помощью гликолипидного якоря [45]. Структура LTA различна у разных видов бактерий: значительную вариативность имеет длина глицериновой цепи, в том числе её гликолипидной части, и прикреплённые боковые группы [46]. Видимо, эти структурные различия ассоциированы с эффектом LTA. В эксперименте внутрибрюшинное введение 10 мкг LTA *B. subtilis* вызывало у крыс монофазное повышение температуры тела, в то время как дозы 100 и 250 мкг вызывали первоначальную гипотермию с последующей лихорадкой. Введение 250 мкг LTA *S. aureus* вызывало монофазную гипотермию, а введение 300 мкг/кг

LTA *S. aureus* непосредственно в воротную вену не влияло на температуру тела. Роль LTA в передаче сигналов грамположительными бактериями в организме хозяина аналогична роли LPS/эндотоксина в передаче сигналов грамотрицательными микробами [47].

Исходя из всех этих данных, LTA можно считать фактором вирулентности, который играет важную роль в инфекционно-воспалительных процессах и постинфекционных осложнениях, вызванных грамположительными бактериями [41, 48].

Пептидогликаны

Пептидогликаны (peptidoglycans, PG) также являются PAMPs, составляют значительную долю сухой массы грамположительных бактерий и образуют лишь небольшой слой под внешней мембраной у грамотрицательных бактерий. PG могут перемещаться в системный кровоток после лизиса бактерий [43]. PG состоят из чередующихся остатков N-ацетилглюкозамина (N-acetylglucosamine, NAG) и N-ацетилмураминовой кислоты (N-acetylmuramic acid, NAM), которые связаны в β -конфигурации с нитями, сшитыми между тетрапептидными цепями на молекулах NAM. Большая часть различий в PG у разных видов бактерий связана с различиями в пептидной цепи. У грамотрицательных бактерий связь образуется непосредственно, а у грамположительных бактерий — через аминокислотный мостик. Третий аминокислотный остаток в этих цепях также варьирует. Грамположительные бактерии содержат L-лизин, в то время как грамотрицательные бактерии обладают остатком мезо-диаминопимелиновой кислоты (мезо-DAP). Модификации распространены в концевых остатках тетрапептидной цепи, что приводит к устойчивости к антибиотикам. Замена D-ala на D-lac в терминальном дипептиде предотвращает активность ванкомицина [43]. Как показано, эффект действия LTA и пептидогликана является синергичным, в связи с чем механизм развития грамположительного сепсиса, вызванного введением этих компонентов, отличен от механизма LPS-индуцированного сепсиса [49].

Передача сигналов LTA и PG

Грамположительные и грамотрицательные патогены продуцируют PG разного строения и в разном количестве. Вероятно, TLR2 обладает большей аффинностью к грамположительному пептидогликану, который имеет более высокое содержание лизина, чем грамотрицательный PG, что может обеспечить эволюционное преимущество, предотвращая гиперактивацию иммунной системы [50]. Грамположительные PAMPs передают сигналы по различным путям, преимущественно через NOD-подобные рецепторы (NOD-like receptors, NLR), которые представляют собой высококонсервативные рецепторы распознавания цитозольных паттернов DAMPs. NLR выполняют основные функции мониторинга внутриклеточной среды организма на наличие инфекции, вредных веществ и метаболических нарушений. Связывание «сигналов опасности» с NLR приводит

к олигомеризации в большие макромолекулярные структуры с последующим развитием эффекторных сигнальных каскадов. В то время как некоторые NLR действуют путём рекрутирования и активации воспалительных каспаз в инфламмосомах, другие запускают воспаление альтернативными путями, включая ядерный фактор-кВ, митогенактивируемую протеинкиназу (mitogen-activated protein kinase, MAPK) и пути регуляторных факторов. Доказана роль NLRs в патогенезе ряда заболеваний, включая аллергический ринит, рассеянный склероз, воспалительное заболевание кишечника, астму, мультибациллярную проказу, витилиго, раннюю менопаузу и др. [51]. Нуклеотид связывающий домен олигомеризации (NOD) действует как PRR для распознавания врождённого иммунитета в цитозоле хозяина и является основным рецептором, через который происходит распознавание пептидогликанов. NOD представляет собой центральную часть NLR, в котором также различают N-концевой гомотипический домен белок-белкового взаимодействия и C-концевую серию богатых лейцином повторов (LRR), участвующих в восприятии агонистов или связывании лиганда. После связывания лиганда LRR претерпевает конформационные изменения, которые обнажают N-концевой домен, позволяя взаимодействовать с нижестоящими сигнальными адаптерами или эффекторами и формировать олигомерный комплекс [52].

NLR, как и TLR, распознают PAMPs по богатым лейцином повторам (LRR). Основное различие между TLR и NLR заключается в их расположении: TLR обычно связаны с мембраной, в то время как NLR являются цитозольным рецептором. NOD1 и NOD2 принадлежат к подсемейству NLRC NLR, поскольку они содержат N-концевой домен CARD, они также обозначаются как NLRC1 и NLRC2 соответственно. NOD1 и NOD2 имеют аналогичную архитектуру доменов, но отличаются количеством доменов CARD. NOD1 содержит один домен, тогда как в NOD2 обнаружены два tandemных домена CARD. NOD1 распознаёт *к*-D-глутамил-мезо-диаминопимелиновую кислоту, в то время как NOD2 — мурамилдипептидный компонент PG. RIP2/RICK рекрутируются в домен CARD NOD, который впоследствии активирует NF-кВ — общую конечную точку многих сигнальных путей PRR [53].

Интернализация и деградация патогенов клетками врождённого иммунитета высвобождает основной компонент PG — N-ацетилглюкозамин (NAG) — в цитозоль иммунной клетки. Гексокиназа, гликолитический фермент, присутствующий в цитозоле, конкурентно ингибируется NAG и связывается с митохондриальной мембраной, активируя инфламмосому NLRP3, что является отличительной чертой грамположительных инфекций [43]. Таким образом, гексокиназа опосредует NLRP3-зависимую от инфламмосомы секрецию IL-1 β — путь, отличный от классических активаторов инфламмосомы [54]. Гексокиназный путь активации инфламмосом был показан при действии пептидогликана *Bacillus anthracis*. Деацетилирование пептидогликана коррелирует со снижением активации

инфламмосом [53]. Ингибирование гликолитического фермента и активация инфламмосомы также наблюдались при ведении *S. typhimurium* [43].

Сигнальные пути, активируемые при воздействии липотейхоевой кислоты, зависят от их исходного источника. Известно, что LTA, выделенная из различных видов лактобацилл, различается по структуре и уровню выработки цитокинов через путь MAPK [55]. Специфическим рецептором для LTA служит TLR2, после активации которого включается нисходящий сигнальный путь аналогично описанному выше LPS-индуцируемому TLR4-сигналу. Адаптер MyD88 рекрутируется в TLR для индуцирования продукции провоспалительных цитокинов. Внутриклеточный TRAM может служить адаптерным белком как для передачи сигналов LPS, так и LTA в некоторых клеточных линиях, обеспечивая альтернативный адаптерный белок [56]. Токсичность LTA может быть усилена за счёт синергизма с гемоглобином для активации TLR2 и TLR4-зависимых ответов в макрофагах [43]. LTA *Lactobacillus plantarum* может ингибировать иммунные эффекты LPS, в частности снижая выработку TNF- α [57]. LTA также может индуцировать выработку оксида азота. Структурные изменения, такие как замены D-аланина и длина глицериновой цепи, модулируют выработку оксида азота у различных видов бацилл [43]. В некоторых первоначальных исследованиях некоторая активность LTA, продуцирующая оксид азота, была результатом загрязнения эндотоксина в коммерческом препарате [43].

Хотя о роли грамположительных токсинов в механизмах развития сепсиса известно значительно меньше, в нескольких исследованиях предпринимались попытки провести сравнение с грамотрицательным сепсисом. Основываясь на различиях в передаче сигналов, можно ожидать некоторых различий в иммунном ответе и изменениях микроциркуляции, но степень этого в значительной степени не изучена. В.Г. Ырр и соавт. [58] сравнили лейкоцитарно-эндотелиальные взаимодействия с использованием прижизненной микроскопии при системном введении LPS или LTA. Очищенный LTA приводил к гораздо более слабому ответу, чем очищенный LPS, но ответ на введение живого *S. aureus* был похож на реакцию на введение LPS [58]. Это позволяет предположить, что PG может быть ответственным за большую часть иммунного ответа на грамположительные патогены. В дополнение к этим известным различиям существует некоторая перекрёстная реактивность между грамположительными и грамотрицательными PAMPs. Белки распознавания пептидогликанов (PGRPs), секретируемые клетками-хозяевами, связываются с пептидогликаном на поверхности патогенов. Эти белки также обладают переменным сродством к другим PAMP, включая LPS, LTA и миколовую кислоту [59]. Уничтожение бактерий этими белками опосредуется несколькими способами, включая прямое разрушение связей PG и усиление иммунного распознавания фагоцитами. Дефицит PGRP не вызывал фенотипических изменений в иммунном ответе мыши, что позволяет предположить, что эти белки служат

дополнительным защитным иммунным механизмом [43]. Эта перекрёстная реактивность также наблюдалась в LPS-связывающих белках (LBPs). Было показано, что LBP распознают гликановую основу клеточной стенки пневмококка, что указывает на дополнительную роль в грамположительных инфекциях [43] (рис. 2). Эти резервные механизмы обеспечивают дополнительный уровень защиты для хозяина в случае проблемы с первичными механизмами реагирования. Знание как различий в реакции, так и возможной перекрёстной реактивности имеет важное значение для проведения прямых сравнений между грамположительными и грамотрицательными токсинами.

Подобно высвобождению эндотоксина грамотрицательными патогенами, биодоступность PG и LTA из *S. aureus* может быть увеличена введением β-лактамов, что способствует развитию воспалительной патологии за счёт усиления высвобождения провоспалительных цитокинов [60]. Введение антибиотиков-ингибиторов синтеза белка не оказывало влияния на высвобождение PG, но высвобождение LTA было снижено [60]. Эти данные свидетельствуют о том, что при лечении инфекции, независимо от грамположительного статуса организма, необходимо тщательно подбирать антибиотики, поскольку выделение токсина зависит от механизма действия антибиотика. Это даёт дополнительные доказательства того, что в борьбе с инфекциями роль терапии может быть важна, и её можно предварительно оценить с использованием моделей эндотоксемии.

Другие бактериальные PAMPs

Лизис бактериальных клеток часто высвобождает ряд других молекул, которые могут действовать как PAMP, вызывая активацию иммунного ответа. К таким молекулам относят флагеллин, порины, липопотеины и гептозо-1,7-бисфосфат. Хотя они и не являются строго токсинами, они способны активировать врождённые иммунные реакции.

Бактериальный флагеллин представляет собой консервативную структуру, которая может действовать как бактериальный PAMP, являясь основным белковым компонентом жгутиков подвижных бактерий. Как и в случае ранее обсуждаемых PAMP грамотрицательных и грамположительных бактерий, распознавание флагеллина опосредуется TLR5, связывающимися с компонентами бактериальной мембраны. TLR5 распознает флагеллин как грамотрицательных, так и грамположительных патогенов и передаёт сигналы через цитозольный адаптерный белок MyD88 [61]. Флагеллин может также влиять на микроциркуляцию, усиливая миграцию лейкоцитов, опосредованную TLR5, экспрессируемых на эндотелиальных клетках микроциркуляторного русла [43]. Показано, что бактерия *Helicobacter pylori* является заметным исключением, поскольку изменённая аминокислотная последовательность его флагеллина препятствует иммунному распознаванию TLR5, обеспечивая таким образом персистенцию возбудителя в организме хозяина [43].

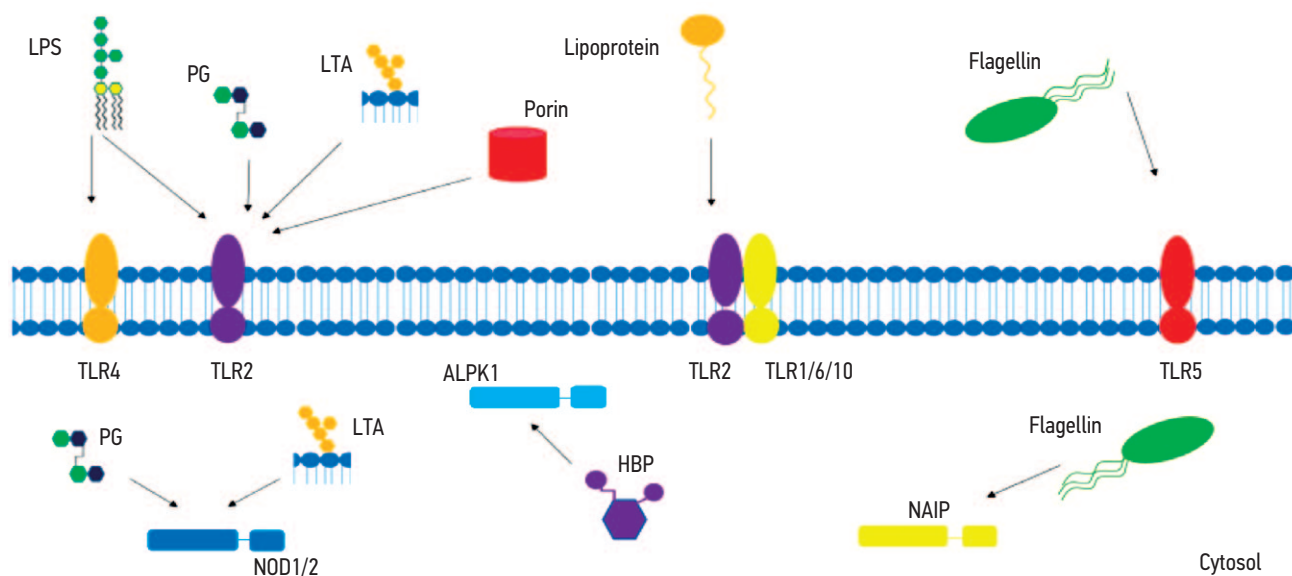


Рис. 2. Грамположительные и грамотрицательные бактериальные патогенассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs) взаимодействуют с различными мембраносвязанными и цитозольными рецепторами в клетке-хозяине. LPS — липополисахарид; PG — пептидогликан; LTA — липотейхоевая кислота; TLR — toll-подобный рецептор; NOD — нуклеотидсвязывающий домен олигомеризации, содержащий белок; NAIP — белок, ингибирующий апоптоз NOD-подобного рецептора; HBP — гептозо-1,7-бисфосфат; ALPK1 — альфа-киназа-1 (цит. по [43]).

Fig. 2. Gram-positive and Gram-negative bacterial pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) interact with various membrane-bound and cytosolic receptors in the host cell. LPS — lipopolysaccharide; PG — peptidoglycan; LTA — lipoteichoic acid; TLR — toll-like receptor; NOD — nucleotide-binding oligomerization domain containing protein; NAIP — protein that inhibits NOD-like receptor apoptosis; HBP — heptose-1,7-bisphosphate; ALPK1 — alpha kinase-1 (quoted from [43]).

Различные NAIP (белок, ингибирующий апоптоз NOD-подобного рецептора), которые являются NOD-LRR в инфламмасоме, обнаруживают цитоплазматический флагеллин и компоненты бактериальных систем секреции 3-го типа, ответственных за инъекцию белков вирулентности, для опосредования каспазависимых иммунных ответов. Множественные изоформы NAIP человека позволяют обнаруживать внутренние стержневые и игольчатые белки, флагеллин у различных видов бактерий, опосредуя таким образом иммунный ответ путём формирования инфламматомы NLRC4 [62].

Инфламмасома NAIP-NLRC4 реагирует на цитозольный флагеллин и внутренние стержневые и игольчатые белки системы секреции бактерий 3-го типа. Этот комплекс индуцирует каспаза-1-зависимое протеолитическое расщепление провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18 и порообразующего белка Gasdermin D, что приводит к воспалению и пироптозу соответственно. Локализованные реакции, вызванные инфламмасомой NAIP-NLRC4, в значительной степени защищают от бактериальных патогенов благодаря нескольким механизмам, включая высвобождение медиаторов воспаления, освобождение скрытых внутриклеточных патогенов для их последующего уничтожения другими иммунными механизмами, активацию апоптотических каспаз (каспазы-7 и каспазы-8) и удаление всех инфицированных клеток из организма хозяина. Напротив, нарушение активации инфламматомы NAIP-NLRC4 вследствие возникновения мутаций в гене, кодирующем NLRC4, может привести к активации макрофагов, энтероколиту новорождённых, тромботической васкулопатии плода, семейному аутовоспалительному синдрому и даже смерти. Некоторые из этих клинических проявлений можно лечить с помощью таргетных препаратов, направленных на продукцию цитокинов, вызванную инфламмасомой NAIP-NLRC4 [63].

Различные бактериальные порины могут активировать передачу сигналов через TLR2. Они могут действовать как PAMP самостоятельно или совместно с LPS. TLR2 распознаёт порины *Shigella flexneri* и запускает активацию NF- κ B, аналогично действию LPS, но с разной продукцией цитокинов [64]. Передача сигнала от поринов *Neisseria spp.* также осуществляется через TLR2 [43].

Уровень продукции специфических аквапоринов может повышаться или понижаться в ответ на введение LPS, что позволяет предположить, что они могут играть роль в патогенезе сепсиса. Так, порин холерного вибриона OmpU является провоспалительным, но он подавляет провоспалительный ответ TLR4 на LPS [65]. LPS, шига-токсин и холерный токсин изменяют уровень экспрессии аквапорина [66]. Аквапорины могут усиливать миграцию иммунных клеток через приток воды, способствуя ремоделированию актина, подобно AQP9, действующему в нейтрофилах [43]. Известно также, что экспрессия AQP1 повышается при сепсисе у человека, вероятно, из-за активации, вызванной LPS [67]. Порины могут выступать в роли индукции ССВО и сепсиса как самостоятельно, так и совместно с LPS [66].

Некоторые грамотрицательные бактерии экспрессируют гептозо-1,7-бисфосфат (НВР), который является основным промежуточным продуктом для синтеза LPS и компонентом грамотрицательных клеточных стенок. Известно, что НВР переносится в клетку-хозяина через систему секреции IV типа у *H. pylori*, активируемую межклеточным контрактом, где он затем может активировать NF- κ B из цитозоля. Показано также, что НВР, выделенный из *Shigella* и *Neisseria*, действует как агонист врождённого иммунитета посредством взаимодействия с рецепторной альфакиназой 1 (ALPK1) [68]. Затем ALPK1, взаимодействуя с Traf-взаимодействующим белком хозяина через специфический сигнальный путь, приводит к NF- κ B-зависимому иммунитету против грамотрицательных бактерий [69].

Взаимодействие PAMP с липопотеинами

Бактериальные липопотеины действуют как мост между PG и наружной мембраной у грамотрицательных бактерий. У грамположительных бактерий липопотеины находятся в узком периплазматическом пространстве между слоем пептидогликанов и клеточной мембраной. Эти относительно консервативные белковые структуры могут действовать как бактериальные PAMPs, передавая сигналы через TLR. Липопотеины распознаются главным образом TLR2, но TLR1, 6 и 10 также участвуют в образовании гетеродимеров с TLR2 для различения специфических липопотеинов [69].

LPS и липопотеины могут действовать синергически, продуцируя цитокины отдельными путями, что позволяет предположить, что липопотеины могут играть важную роль в механизме развития сепсиса [70]. Кроме того, введение мышам липопотеина индуцировало перекрёстную толерантность к последующему воздействию как липопотеина, так и LPS, и даже целых бактерий в моделях эндотоксемии и перевязки слепой кишки и пункции [71]. Перекрёстная толерантность может опосредоваться через TLR2 и через TLR6 мышинных макрофагов [43]. Частичная перекрёстная толерантность к грамположительному сепсису может быть вызвана введением LPS, что предполагает некоторые общие элементы в путях активации других грамположительных PAMPs [43].

По химической природе как LPS грамотрицательных патогенов, так и LTA грамположительных бактерий являются амфифильными молекулами, содержащими как гидрофобные, так и гидрофильные фрагменты, и закреплёнными в клеточной мембране липидной частью с открытой гидрофильной частью. Это биохимическое свойство делает PAMPs нестабильными в водной среде крови и облегчает их взаимодействие с белками сыворотки, липопотеинами высокой и низкой плотности [72, 73], а также LPS-связывающим белком [74]. Эта особенность липопотеинов, входящих в структуры бактерий, обуславливает способность бактериальных PAMP взаимодействовать с липопотеинами сыворотки крови хозяина. Было показано, что при введении LTA золотистого стафилококка (*S. aureus*) в цельной крови здоровых людей более 95% было

связано с общими липопротеинами плазмы в следующих пропорциях: липопротеины высокой плотности (ЛПВП) — $68 \pm 10\%$; липопротеины низкой плотности (ЛПНП) — $28 \pm 8\%$; липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) — $4 \pm 5\%$. Насыщающая способность липопротеинов для LTA превышала 150 мкг/мл. Распределение LTA зависело от температуры с оптимальным связыванием между 22°C и 37°C . Связывание LTA липопротеинами завершалось в течение 10 минут и сопровождалось последующим перераспределением из ЛПВП и ЛПОНП в ЛПНП [72].

LBP циркулирует в системном кровотоке в сочетании с ароВ-содержащими липопротеинами и усиливает взаимодействие LPS-ЛПНП/ЛПОНП. При сепсисе в сыворотке крови, содержащей высокие уровни LBP и изменённый спектр липопротеинов, большая часть LBP была связана с ЛПНП и ЛПОНП, хотя некоторые LBP, по-видимому, циркулируют в несвязанном состоянии. При этом LPS связывается преимущественно с ЛПНП и ЛПОНП [74]. Показано также, что клиренс LTA проходит по тому же пути, что и LPS, и зависит от уровня экспрессии рецепторов ЛПНП в гепатоцитах [75].

Таким образом, определение содержания липопротеидов всех классов ввиду их особой роли в транспорте амфифильных компонентов бактериальной стенки является значимым критерием при оценке тяжести воспалительного ответа при сепсисе. Будущая разработка эффективных антибактериальных препаратов и стратегий комбинированного применения для ослабления LTA-индуцированной секреции провоспалительных агонистов имеет большое значение для борьбы с шоком и полиорганной недостаточностью, вызванной грамположительными бактериями, включая сепсис. В недавних экспериментах с *S. aureus* с использованием высокоэффективных хроматографических методов и масс-спектрометрии было обнаружено массовое образование липидных медиаторов с отчётливо выраженными особенностями их профилей в острой и хронической фазах остеомиелита, вызванного введением этого возбудителя.

Подводя итоги, можно сказать, что значительная часть известного на сегодняшний день микробиома человека относится к малоизученным и некультивируемым микроорганизмам [76]. Предсказать возможные сценарии развития воспалительных процессов достаточно сложно. Выход из сложившейся ситуации видится в предварительной оценке уровня PAMPs в крови и персонализации терапии, проводимой с целью его снижения. Это позволит снизить тяжесть течения ССВО и предупредить развитие сепсиса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, развитие системного воспалительного ответа и сепсиса сопровождается выраженной иммунной и метаболической дисфункцией организма после контакта с инфекционным агентом. В понимании патогенеза ССВО и сепсиса, помимо иммунологических механизмов, генетически и фенотипически обусловленных индивидуальных реакций макроорганизма, необходимо учитывать влияние

преформированного микробиома/патобиома, который в совокупности с нарушениями механизмов адаптации, иммунной защиты и регенерации способен стать источником продукции патоген ассоциированных молекулярных паттернов взаимодействия: липополисахаридов, пептидогликанов, липотейхоевых кислот, флагеллина и некоторых других, ассоциированных с микроорганизмами, соединений. Вместе с тем нормальный микробиом призван стабилизировать состояние организма пациента вследствие нормализации процессов, происходящих в барьерных тканях, на которых находятся компоненты микробиома. При остром и хроническом стрессорном воздействии происходит переформатирование состава микробиома в патобиом, компоненты которого уже могут активно вмешаться в развитие ССВО и сепсиса в организме пациента, модулируя его. При этом следует учитывать, что лечебные мероприятия при сепсисе, способствуя выходу организма больного из критического состояния, отнюдь не способствуют нормализации микробиома и в лучшем случае способны привести к некоему неустойчивому и поддерживаемому постоянным введением пробиотиков состоянию микробиома или возврату к устойчивому микробному гомеостазу (патобиому), наличие которого, в частности, приводит к тяжёлым воспалительным осложнениям.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Хомякова Т.И., Хомяков Ю.Н. — сбор и анализ литературных данных, написание текста статьи; Макарова О.В. — сбор и анализ литературных данных, написание текста статьи, общее редактирование.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This article was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Khomyakova T.I., Khomyakov Yu.N. — collection and analysis of literature data, writing the text of the article; Makarova O.V. — collection and analysis of literature data, writing and editing the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fleischmann C., Scherag A., Adhikari N.K., et al. International forum of acute care trialists. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations // *Am J Respir Crit Care Med*. 2016. Vol. 193, N 3. P. 259–272. doi: 10.1164/rccm.201504-0781OC
2. Dugani S., Veillard J., Kissoon N. Reducing the global burden of sepsis // *CMAJ*. 2017. Vol. 189, N 1. P. E2–E3. doi: 10.1503/cmaj.160798
3. Рыбакова М.Г. Сепсис: от синдрома системной воспалительной реакции до органной дисфункции // *Архив патологии*. 2021. Т. 83, № 1. С. 67–72. doi: 10.17116/patol20218301167
4. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // *JAMA*. 2016. Vol. 315, N 8. P. 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287
5. Мишнев О.Д., Гринберг Л.М., Зайратьянц О.В. Актуальные проблемы патологии сепсиса: 25 лет в поисках консенсуса // *Архив патологии*. 2016. Т. 78, № 6. С. 3–8. doi: 10.17116/patol20167863-8
6. Ramachandran G. Gram-positive and gram-negative bacterial toxins in sepsis: A brief review // *Virulence*. 2014. Vol. 5, N 1. P. 213–218. doi: 10.4161/viru.27024
7. Lilley E., Armstrong R., Clark N., et al. Refinement of animal models of sepsis and septic shock // *Shock*. 2015. Vol. 43, N 4. P. 304–316. doi: 10.1097/SHK.0000000000000318
8. Osuchowski M.F., Ayala A., Bahrami S., et al. Minimum quality threshold in pre-clinical sepsis studies (MQTiPSS): An International Expert Consensus Initiative for Improvement of Animal Modeling in Sepsis // *Intensive Care Med Exp*. 2018. Vol. 6, N 1. P. 26. doi: 10.1186/s40635-018-0189-y
9. Gutschmann T., Schromm A.B., Brandenburg K. The physicochemistry of endotoxins in relation to bioactivity // *Int J Med Microbiol*. 2007. Vol. 297, N 5. P. 341–352. doi: 10.1016/j.ijmm.2007.03.004
10. Fink M.P. Animal models of sepsis // *Virulence*. 2014. Vol. 5, N 1. P. 143–153. doi: 10.4161/viru.26083
11. Vogel S.N., Moore R.N., Sipe J.D., Rosenstreich D.L. BCG-induced enhancement of endotoxin sensitivity in C3H/HeJ mice. I. In vivo studies // *J Immunol*. 1980. Vol. 124, N 4. P. 2004–2009.
12. Хомякова Т.И., Хомяков Ю.Н. От термина «дисбактериоз» к понятию «патобиом»: эволюция взглядов // *Лечение и профилактика*. 2022. Т. 12, № 4. С. 50–56.
13. Годовалов А.П. Микробные ассоциации биотопов человека как фактор, определяющий возникновение полимикробных инфекций // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2023. Т. 28, № 2. С. 110–117. doi: 10.17816/EID317442
14. Martens E.C., Neumann M., Desai M.S. Interactions of commensal and pathogenic microorganisms with the intestinal mucosal barrier // *Nat Rev Microbiol*. 2018. Vol. 16, N 8. P. 457–470. doi: 10.1038/s41579-018-0036-x
15. Massey W., Brown J.M. The gut microbial endocrine organ in type 2 diabetes // *Endocrinology*. 2021. Vol. 162, N 2. P. bqaa235. doi: 10.1210/endo/bqaa235
16. Wang L., Wang S., Zhang Q., et al. The role of the gut microbiota in health and cardiovascular diseases // *Mol Biomed*. 2022. Vol. 3, N 1. P. 30. doi: 10.1186/s43556-022-00091-2
17. Tilg H., Adolph T.E., Trauner M. Gut-liver axis: Pathophysiological concepts and clinical implications // *Cell Metab*. 2022. Vol. 34, N 11. P. 1700–1718. doi: 10.1016/j.cmet.2022.09.017
18. Белобородова Н.В. Интеграция метаболизма человека и его микробиома при критических состояниях // *Общая реаниматология*. 2012. Т. 8, № 4. С. 42–54. doi: 10.15360/1813-9779-2012-4-42
19. Черневская Е.А., Белобородова Н.В. Микробиота кишечника при критических состояниях (обзор) // *General Reanimatol*. 2018. Т. 14, № 5. С. 96–119. doi: 10.15360/1813-9779-2018-5-96-119
20. Marshall J.C. Gastrointestinal flora and its alterations in critical illness // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 1999. Vol. 2, N 5. P. 405–411. doi: 10.1097/00075197-199909000-00009
21. Zhou A., Yuan Y., Yang M., et al. Crosstalk between the gut microbiota and epithelial cells under physiological and infectious conditions // *Front Cell Infect Microbiol*. 2022. N 12. P. 832672. doi: 10.3389/fcimb.2022.832672
22. Chow J., Tang H., Mazmanian S.K. Pathobionts of the gastrointestinal microbiota and inflammatory disease // *Curr Opin Immunol*. 2011. Vol. 23, N 4. P. 473–80. doi: 10.1016/j.coi.2011.07.010
23. Ruff W.E., Greiling T.M., Kriegel M.A. Host-microbiota interactions in immune-mediated diseases // *Nat Rev Microbiol*. 2020. Vol. 18, N 9. P. 521–538. doi: 10.1038/s41579-020-0367-2
24. Zhao S., Lieberman T.D., Poyet M., et al. Adaptive evolution within gut microbiomes of healthy people // *Cell Host Microbe*. 2019. Vol. 25, N 5. P. 656–667.e8. doi: 10.1016/j.chom.2019.03.007
25. Faith J.J., Guruge J.L., Charbonneau M., et al. The long-term stability of the human gut microbiota // *Science*. 2013. Vol. 341, N 6141. P. 1237439. doi: 10.1126/science.1237439
26. Feliziani S., Marvig R.L., Luján A.M., et al. Coexistence and within-host evolution of diversified lineages of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in long-term cystic fibrosis infections // *PLoS Genet*. 2014. Vol. 10, N 10. P. e1004651. doi: 10.1371/journal.pgen.1004651
27. Rice T.A., Bielecka A.A., Nguyen M.T., et al. Interspecies commensal interactions have nonlinear impacts on host immunity // *Cell Host Microbe*. 2022. Vol. 30, N 7. P. 988–1002.e6. doi: 10.1016/j.chom.2022.05.004
28. Оганян К.А., Аржанова О.Н., Зацюрская С.Л., Савичева А.М. Энтерококки и их роль в перинатальной патологии // *Журнал акушерство и женские болезни*. 2015. № 5. С. 49–54.
29. Griffith S.J., Nathan C., Selander R.K., et al. The epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in oncology patients in a general hospital // *J Infect Dis*. 1989. Vol. 160, N 6. P. 1030–1036. doi: 10.1093/infdis/160.6.1030
30. Hansen F., Johansen H.K., Østergaard C., et al. Characterization of carbapenem nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* in Denmark: A nationwide, prospective study // *Microb Drug Resist*. 2014. Vol. 20, N 1. P. 22–29. doi: 10.1089/mdr.2013.0085
31. Laughlin R.S., Musch M.W., Hollbrook C.J., et al. The key role of *Pseudomonas aeruginosa* PA-I lectin on experimental gut-derived sepsis // *Ann Surg*. 2000. Vol. 232, N 1. P. 133–42. doi: 10.1097/0000658-200007000-00019
32. Zhao S., Lieberman T.D., Poyet M., et al. Adaptive evolution within gut microbiomes of healthy people // *Cell Host Microbe*. 2019. Vol. 25, N 5. P. 656–667.e8. doi: 10.1016/j.chom.2019.03.007
33. Yelin I., Flett K.B., Merakou C., et al. Genomic and epidemiological evidence of bacterial transmission from probiotic capsule to blood in ICU patients // *Nat Med*. 2019. Vol. 25, N 11. P. 1728–1732. doi: 10.1038/s41591-019-0626-9
34. Zhu X.X., Zhang W.W., Wu C.H., et al. The novel role of metabolism-associated molecular patterns in sepsis // *Front Cell Infect Microbiol*. 2022. N 12. P. 915099. doi: 10.3389/fcimb.2022.915099

35. Dammermann W., Wollenberg L., Bentzien F., et al. Toll-like receptor 2 agonists lipoteichoic acid and peptidoglycan are able to enhance antigen specific IFN γ release in whole blood during recall antigen responses // *J Immunol Methods*. 2013. Vol. 396, N 1-2. P. 107–115. doi: 10.1016/j.jim.2013.08.004
36. Augusto L.A., Bourgeois-Nicolaos N., Breton A., et al. Presence of 2-hydroxymyristate on endotoxins is associated with death in neonates with *Enterobacter cloacae* complex septic shock // *Science*. 2021. Vol. 24, N 8. P. 102916. doi: 10.1016/j.isci.2021.102916
37. Schumann R.R., Zweigner J. A novel acute-phase marker: lipopolysaccharide binding protein (LBP) // *Clin Chem Lab Med*. 1999. Vol. 37, N 3. P. 271–274. doi: 10.1515/CCLM.1999.047
38. Wegscheider K., Schumann R.R. High concentrations of lipopolysaccharide-binding protein in serum of patients with severe sepsis or septic shock inhibit the lipopolysaccharide response in human monocytes // *Blood*. 2001. Vol. 98, N 13. P. 3800–3808. doi: 10.1182/blood.v98.13.3800
39. Звягин А.А., Демидова В.С., Смирнов Г.В. Биологические маркеры в диагностике и лечении сепсиса (обзор литературы) // *Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора Б.М. Костюченко*. 2016. Т. 3, № 2. С. 20–23. doi: 10.17650/2408-9613-2016-3-2-19-23
40. Brown S., Santa Maria J.P., Walker S. Wall teichoic acids of gram-positive bacteria // *Annu Rev Microbiol*. 2013. N 67. P. 313–336. doi: 10.1146/annurev-micro-092412-155620
41. Percy M.G., Gründling A. Lipoteichoic acid synthesis and function in gram-positive bacteria // *Annu Rev Microbiol*. 2014. N 68. P. 81–100. doi: 10.1146/annurev-micro-091213-112949
42. Wezen C.X., Chandran A., Eapen R.S., et al. Structure-based discovery of lipoteichoic acid synthase inhibitors // *J Chem Inf Model*. 2022. Vol. 62, N 10. P. 2586–2599. doi: 10.1021/acs.jcim.2c00300
43. Dickson K., Lehmann C. Inflammatory response to different toxins in experimental sepsis models // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, N 18. P. 4341. doi: 10.3390/ijms20184341
44. Ginsburg I. Role of lipoteichoic acid in infection and inflammation // *Lancet Infect Dis*. 2002. Vol. 2, N 3. P. 171–179. doi: 10.1016/s1473-3099(02)00226-8
45. Richter S.G., Elli D., Kim H.K., et al. Small molecule inhibitor of lipoteichoic acid synthesis is an antibiotic for Gram-positive bacteria // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013. Vol. 110, N 9. P. 3531–3536. doi: 10.1073/pnas.1217337110
46. Schneewind O., Missiakas D. Lipoteichoic acids, phosphate-containing polymers in the envelope of gram-positive bacteria // *J Bacteriology*. 2014. Vol. 196, N 6. P. 1133–1142. doi: 10.1128/JB.01155-13
47. Szentirmai É., Massie A.R., Kapás L. Lipoteichoic acid, a cell wall component of Gram-positive bacteria, induces sleep and fever and suppresses feeding // *Brain Behav Immun*. 2021. N 92. P. 184–192. doi: 10.1016/j.bbi.2020.12.008
48. Kubicek-Sutherland J.Z., Vu D.M., Mendez H.M., et al. Detection of lipid and amphiphilic biomarkers for disease diagnostics // *Biosensors (Basel)*. 2017. Vol. 7, N 3. P. 25. doi: 10.3390/bios7030025
49. Middelveld R.J., Alving K. Synergistic septicemic action of the gram-positive bacterial cell wall components peptidoglycan and lipoteichoic acid in the pig in vivo // *Shock*. 2000. Vol. 13, N 4. P. 297–306. doi: 10.1097/00024382-200004000-00008
50. Schneewind O., Missiakas D. Lipoteichoic acids, phosphate-containing polymers in the envelope of gram-positive bacteria // *J Bacteriol*. 2014. Vol. 196, N 6. P. 1133–1142. doi: 10.1128/JB.01155-13
51. Zhong Y., Kinio A., Saleh M. Functions of NOD-like receptors in human diseases // *Front Immunol*. 2013. N 4. P. 333. doi: 10.3389/fimmu.2013.00333
52. Said-Sadier N., Ojcius D.M. Alarmins, inflammasomes and immunity // *Biomed J*. 2012. Vol. 35, N 6. P. 437–449. doi: 10.4103/2319-4170.104408
53. Wolf A.J., Underhill D.M. Peptidoglycan recognition by the innate immune system // *Nat Rev Immunol*. 2018. Vol. 18, N 4. P. 243–254. doi: 10.1038/nri.2017.136
54. Wolf A.J., Reyes C.N., Liang W., et al. Hexokinase Is an innate immune receptor for the detection of bacterial peptidoglycan // *Cell*. 2016. Vol. 166, N 3. P. 624–636. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.076
55. Jeong J.H., Jang S., Jung B.J., et al. Differential immune-stimulatory effects of LTAs from different lactic acid bacteria via MAPK signaling pathway in RAW 264.7 cells // *Immunobiology*. 2015. Vol. 220, N 4. P. 460–466. doi: 10.1016/j.imbio.2014.11.002
56. Cox K.H., Cox M.E., Woo-Rasberry V., Hasty D.L. Pathways involved in the synergistic activation of macrophages by lipoteichoic acid and hemoglobin // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, N 10. P. e47333. doi: 10.1371/journal.pone.0047333
57. Kim H.G., Kim N.R., Gim M.G., et al. Lipoteichoic acid isolated from *Lactobacillus plantarum* inhibits lipopolysaccharide-induced TNF-production in THP-1 cells and endotoxin shock in mice // *J Immunol*. 2008. Vol. 180, N 4. P. 2553–2561. doi: 10.4049/jimmunol.180.4.2553
58. Yipp B.G., Andonegui G., Howlett C.J. Profound differences in leukocyte-endothelial cell responses to lipopolysaccharide versus lipoteichoic acid // *J Immunol*. 2002. Vol. 168, N 9. P. 4650–4658. doi: 10.4049/jimmunol.168.9.4650
59. Sharma P., Dube D., Sinha M., et al. Structural insights into the dual strategy of recognition by peptidoglycan recognition protein, PGRP-S: Structure of the ternary complex of PGRP-S with lipopolysaccharide and stearic acid // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 1. P. e53756. doi: 10.1371/journal.pone.0053756
60. Van Langevelde P., van Dissel J.T., Ravensbergen E., et al. Antibiotic-induced release of lipoteichoic acid and peptidoglycan from *Staphylococcus aureus*: Quantitative measurements and biological reactivities // *Agents Chemother*. 1998. Vol. 42, N 12. P. 3073–3078. doi: 10.1128/AAC.42.12.3073
61. Imai J., Kitamoto S., Sugihara K., et al. Flagellin-mediated activation of IL-33-ST2 signaling by a pathobiont promotes intestinal fibrosis // *Mucosal Immunol*. 2019. Vol. 12, N 3. P. 632–643. doi: 10.1038/s41385-019-0138-4
62. Naseer N., Egan M.S., Ruiz V.M., et al. Human NAIP/NLRC4 and NLRP3 inflammasomes detect *Salmonella* type III secretion system activities to restrict intracellular bacterial replication // *PLoS Pathog*. 2022. Vol. 18, N 1. P. e1009718. doi: 10.1371/journal.ppat.1009718
63. Xue Y., Tuipulotu E.D., Tan W.H., et al. Emerging activators and regulators of inflammasomes and pyroptosis // *Trends Immunol*. 2019. Vol. 40, N 11. P. 1035–1052. doi: 10.1016/j.it.2019.09.005
64. Grimaldi E., Donnarumma G., Perfetto B., et al. Proinflammatory signal transduction pathway induced by *Shigella flexneri* porins in caco-2 cells // *Braz J Microbiol*. 2009. Vol. 40, N 3. P. 701–713. doi: 10.1590/S1517-838220090003000036
65. Mukhopadhyaya A., Mahalanabis D., Chakrabarti M.K. Role of *Shigella flexneri* 2a 34 kDa outer membrane protein in induction of protective immune response // *Vaccine*. 2006. Vol. 24, N 33-34. P. 6028–6036. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.03.026

66. Sugimoto N., Leu H., Inoue N., et al. The critical role of lipopolysaccharide in the upregulation of aquaporin 4 in glial cells treated with Shiga toxin // *J Biomed Sci.* 2015. Vol. 22, N 1. P. 78. doi: 10.1186/s12929-015-0184-5
67. Keskinidou C., Lotsios N.S., Vassiliou A.G., et al. The interplay between aquaporin-1 and the hypoxia-inducible factor 1 α in a lipopolysaccharide-induced lung injury model in human pulmonary microvascular endothelial cells // *Int J Mol Sci.* 2022. Vol. 23, N 18. P. 10588. doi: 10.3390/ijms231810588
68. Zhu Y., Wang Y., Teng W., et al. Role of Aquaporin-3 in intestinal injury induced by sepsis // *Biol Pharm Bull.* 2019. Vol. 42, N 10. P. 1641–1650. doi: 10.1248/bpb.b19-00073
69. Takeuchi O., Kawai T., Mühlradt P.F., et al. Discrimination of bacterial lipoproteins by Toll-like receptor 6 // *Int Immunol.* 2001. Vol. 13, N 7. P. 933–940. doi: 10.1093/intimm/13.7.933
70. Fang H., Wang Y., Deng J., et al. Sepsis-Induced gut dysbiosis mediates the susceptibility to sepsis-associated encephalopathy in mice // *Systems.* 2022. Vol. 7, N 3. P. e0139921. doi: 10.1128/msystems.01399-21
71. Wang L., Lin F., Ren M., et al. The PICK1/TLR4 complex on microglia is involved in the regulation of LPS-induced sepsis-associated encephalopathy // *Int Immunopharmacol.* 2021. N 100.P. 108116. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108116
72. Johannes H.M., Abraham P.R., van Barneveld E., et al. Distribution and kinetics of lipoprotein-bound lipoteichoic acid // *Infect Immun.* 2003. Vol. 71, N 6. P. 3280–3284. doi: 10.1128/IAI.71.6.3280-3284.2003
73. Levine D.M., Parker T.S., Donnelly T.M., et al. In vivo protection against endotoxin by plasma high density lipoprotein // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993. Vol. 90, N 24. P. 12040–12044. doi: 10.1073/pnas.90.24.12040
74. Vreugdenhil A.C., Snoek A.M., van Veer C., et al. LPS-binding protein circulates in association with apoB-containing lipoproteins and enhances endotoxin-LDL/VLDL interaction // *J Clin Invest.* 2001. Vol. 107, N 2. P. 225–234. doi: 10.1172/JCI10832
75. Leung A.K., Genga K.R., Topchiy E., et al. Reduced Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) function increases lipoteichoic acid clearance and improves outcomes in Gram positive septic shock patients // *Sci Rep.* 2019. Vol. 9, N 1. P. 10588. doi: 10.1038/s41598-019-46745-0
76. Ursell L.K., Metcalf J.L., Parfrey L.W., Knight R. Defining the human microbiome // *Nutr Rev.* 2012. Vol. 70, Suppl. 1. P. S38–S44. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00493.x

REFERENCES

1. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. International forum of acute care trialists. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(3):259–272. doi: 10.1164/rccm.201504-0781OC
2. Dugani S, Veillard J, Kissoon N. Reducing the global burden of sepsis. *CMAJ.* 2017;189(1):E2–E3. doi: 10.1503/cmaj.160798
3. Rybakova MG. Sepsis: From systemic inflammatory reaction syndrome to organ dysfunction. *Arch Pathol.* 2021;83(1):67–72. (In Russ). doi: 10.17116/ptol20218301167
4. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287
5. Mishnevo D, Grinberg LM, Zairatians OV. Actual problems of sepsis pathology: 25 years in search of consensus. *Arch Pathol.* 2016;78(6):3–8. (In Russ). doi: 10.17116/ptol20167863-8
6. Ramachandran G. Gram-positive and gram-negative bacterial toxins in sepsis: A brief review. *Virulence.* 2014;5(1):213–218. doi: 10.4161/viru.27024
7. Lilley E, Armstrong R, Clark N, et al. Refinement of animal models of sepsis and septic shock. *Shock.* 2015;43(4):304–316. doi: 10.1097/SHK.0000000000000318
8. Osuchowski MF, Ayala A, Bahrami S, et al. Minimum quality threshold in pre-clinical sepsis studies (MQTIPSS): An International Expert Consensus Initiative for Improvement of Animal Modeling in Sepsis. *Intensive Care Med Exp.* 2018;6(1):26. doi: 10.1186/s40635-018-0189-y
9. Gutschmann T, Schromm AB, Brandenburg K. The physicochemistry of endotoxins in relation to bioactivity. *Int J Med Microbiol.* 2007;297(5):341–352. doi: 10.1016/j.ijmm.2007.03.004
10. Fink MP. Animal models of sepsis. *Virulence.* 2014;5(1):143–153. doi: 10.4161/viru.26083
11. Vogel SN, Moore RN, Sipe JD, Rosenstreich DL. BCG-induced enhancement of endotoxin sensitivity in C3H/HeJ mice. I. In vivo studies. *J Immunol.* 1980;124(4):2004–2009.
12. Khomyakova TI, Khomyakov YN. From the term «dysbiosis» to the concept of «pathobiom»: The evolution of views. *Treatment Prevention.* 2022;12(4):50–56. (In Russ).
13. Godovalov AP. Microbial associations of human biotopes as a factor determining the occurrence of polymicrobial infections. *Epidemiol Inf Dis.* 2023;28(2):110–117. (In Russ). doi: 10.17816/EID317442
14. Martens EC, Neumann M, Desai MS. Interactions of commensal and pathogenic microorganisms with the intestinal mucosal barrier. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(8):457–470. doi: 10.1038/s41579-018-0036-x
15. Massey W, Brown JM. The gut microbial endocrine organ in type 2 diabetes. *Endocrinology.* 2021;162(2):bqaa235. doi: 10.1210/endo/bqaa235
16. Wang L, Wang S, Zhang Q, et al. The role of the gut microbiota in health and cardiovascular diseases. *Mol Biomed.* 2022;3(1):30. doi: 10.1186/s43556-022-00091-2
17. Tilg H, Adolph TE, Trauner M. Gut-liver axis: Pathophysiological concepts and clinical implications. *Cell Metab.* 2022;34(11):1700–1718. doi: 10.1016/j.cmet.2022.09.017
18. Beloborodova NI. Integration of human metabolism and its microbiome in critical States. *General Reanimatol.* 2012;8(4):42–54. (In Russ). doi: 10.15360/1813-9779-2012-4-42
19. Chervenskaya EA, Beloborodova NV. Gut microbiota in critical conditions (review). *General Reanimatol.* 2018;14(5):96–119. (In Russ). doi: 10.15360/1813-9779-2018-5-96-119
20. Marshall JC. Gastrointestinal flora and its alterations in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 1999;2(5):405–411. doi: 10.1097/00075197-199909000-00009
21. Zhou A, Yuan Y, Yang M, et al. Crosstalk between the gut microbiota and epithelial cells under physiological and infectious conditions. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;(12):832672. doi: 10.3389/fcimb.2022.832672
22. Chow J, Tang H, Mazmanian SK. Pathobionts of the gastrointestinal microbiota and inflammatory disease. *Curr Opin Immunol.* 2011;23(4):473–480. doi: 10.1016/j.coi.2011.07.010

23. Ruff WE, Greiling TM, Kriegel MA. Host-microbiota interactions in immune-mediated diseases. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18(9):521–538. doi: 10.1038/s41579-020-0367-2
24. Zhao S, Lieberman TD, Poyet M, et al. Adaptive evolution within gut microbiomes of healthy people. *Cell Host Microbe.* 2019;25(5):656–667.e8. doi: 10.1016/j.chom.2019.03.007
25. Faith JJ, Guruge JL, Charbonneau M, et al. The long-term stability of the human gut microbiota. *Science.* 2013;341(6141):1237439. doi: 10.1126/science.1237439
26. Feliziani S, Marvig RL, Luján AM, et al. Coexistence and within-host evolution of diversified lineages of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in long-term cystic fibrosis infections. *PLoS Genet.* 2014;10(10):e1004651. doi: 10.1371/journal.pgen.1004651
27. Rice TA, Bielecka AA, Nguyen MT, et al. Interspecies commensal interactions have nonlinear impacts on host immunity. *Cell Host Microbe.* 2022;30(7):988–1002.e6. doi: 10.1016/j.chom.2022.05.004
28. Ohanyan KA, Arzhanova ON, Zamorskaya L, Savicheva AM. Enterococci and their role in perinatal pathology. *J Art Women's Dis.* 2015;(5):49–54. (In Russ).
29. Griffith SJ, Nathan C, Selander RK, et al. The epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in oncology patients in a general hospital. *J Infect Dis.* 1989;160(6):1030–1036. doi: 10.1093/infdis/160.6.1030
30. Hansen F, Johansen HK, Østergaard C, et al. Characterization of carbapenem nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* in Denmark: A nationwide, prospective study. *Microb Drug Resist.* 2014;20(1):22–29. doi: 10.1089/mdr.2013.0085
31. Laughlin RS, Musch MW, Hollbrook CJ, et al. The key role of *Pseudomonas aeruginosa* PA-I lectin on experimental gut-derived sepsis. *Ann Surg.* 2000;232(1):133–142. doi: 10.1097/0000658-200007000-00019
32. Zhao S, Lieberman TD, Poyet M, et al. Adaptive evolution within gut microbiomes of healthy people. *Cell Host Microbe.* 2019;25(5):656–667.e8. doi: 10.1016/j.chom.2019.03.007
33. Yelin I, Flett KB, Merakou C, et al. Genomic and epidemiological evidence of bacterial transmission from probiotic capsule to blood in ICU patients. *Nat Med.* 2019;25(11):1728–1732. doi: 10.1038/s41591-019-0626-9
34. Zhu XX, Zhang WW, Wu CH, et al. The novel role of metabolism-associated molecular patterns in sepsis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;(12):915099. doi: 10.3389/fcimb.2022.915099
35. Dammermann W, Wollenberg L, Bentzien F, et al. Toll-like receptor 2 agonists lipoteichoic acid and peptidoglycan are able to enhance antigen specific IFN γ release in whole blood during recall antigen responses. *J Immunol Methods.* 2013;396(1–2):107–115. doi: 10.1016/j.jim.2013.08.004
36. Augusto LA, Bourgeois-Nicolaos N, Breton A, et al. Presence of 2-hydroxymyristate on endotoxins is associated with death in neonates with *Enterobacter cloacae* complex septic shock. *Science.* 2021;24(8):102916. doi: 10.1016/j.isci.2021.102916
37. Schumann RR, Zweigner J. A novel acute-phase marker: Lipopolysaccharide binding protein (LBP). *Clin Chem Lab Med.* 1999;37(3):271–274. doi: 10.1515/CCLM.1999.047
38. Wegscheider K, Schumann RR. High concentrations of lipopolysaccharide-binding protein in serum of patients with severe sepsis or septic shock inhibit the lipopolysaccharide response in human monocytes. *Blood.* 2001;98(13):3800–3808. doi: 10.1182/blood.v98.13.3800
39. Zvyagin AA, Demidova VS, Smirnov GV. Biological markers in the diagnosis and treatment of sepsis (literature review). *Wounds and wound infections. The prof. B.M. Kostyuchenok journal.* 2016;3(2):20–23. (In Russ). doi: 10.17650/2408-9613-2016-3-2-19-23
40. Brown S, Santa Maria JP, Walker S. Wall teichoic acids of gram-positive bacteria. *Annu Rev Microbiol.* 2013;(67):313–336. doi: 10.1146/annurev-micro-092412-155620
41. Percy MG, Gründling A. Lipoteichoic acid synthesis and function in gram-positive bacteria. *Annu Rev Microbiol.* 2014;(68):81–100. doi: 10.1146/annurev-micro-091213-112949
42. Chee Wezen X, Chandran A, Eapen RS, et al. Structure-Based discovery of lipoteichoic acid synthase inhibitors. *J Chem Inf Model.* 2022;62(10):2586–2599. doi: 10.1021/acs.jcim.2c00300
43. Dickson K, Lehmann C. Inflammatory response to different toxins in experimental sepsis models. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4341. doi: 10.3390/ijms20184341
44. Ginsburg I. Role of lipoteichoic acid in infection and inflammation. *Lancet Infect Dis.* 2002;2(3):171–179. doi: 10.1016/s1473-3099(02)00226-8
45. Richter SG, Elli D, Kim HK, et al. Small molecule inhibitor of lipoteichoic acid synthesis is an antibiotic for Gram-positive bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(9):3531–3536. doi: 10.1073/pnas.1217337110
46. Schneewind O, Missiakas D. Lipoteichoic acids, phosphate-containing polymers in the envelope of gram-positive bacteria. *J Bacteriol.* 2014;196(6):1133–1142. doi: 10.1128/JB.01155-13
47. Szentirmai É, Massie AR, Kapás L. Lipoteichoic acid, a cell wall component of Gram-positive bacteria, induces sleep and fever and suppresses feeding. *Brain Behav Immun.* 2021;(92):184–192. doi: 10.1016/j.bbi.2020.12.008
48. Kubicek-Sutherland JZ, Vu DM, Mendez HM, et al. Detection of lipid and amphiphilic biomarkers for disease diagnostics. *Biosensors (Basel).* 2017;7(3):25. doi: 10.3390/bios7030025
49. Middelveld RJ, Alving K. Synergistic septicemic action of the gram-positive bacterial cell wall components peptidoglycan and lipoteichoic acid in the pig in vivo. *Shock.* 2000;13(4):297–306. doi: 10.1097/00024382-200004000-00008
50. Schneewind O, Missiakas D. Lipoteichoic acids, phosphate-containing polymers in the envelope of gram-positive bacteria. *J Bacteriol.* 2014;196(6):1133–1142. doi: 10.1128/JB.01155-13
51. Zhong Y, Kinio A, Saleh M. Functions of NOD-like receptors in human diseases. *Front Immunol.* 2013;(4):333. doi: 10.3389/fimmu.2013.00333
52. Said-Sadier N, Ojcius DM. Alarmins, inflammasomes and immunity. *Biomed J.* 2012;35(6):437–449. doi: 10.4103/2319-4170.104408
53. Wolf AJ, Underhill DM. Peptidoglycan recognition by the innate immune system. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(4):243–254. doi: 10.1038/nri.2017.136
54. Wolf AJ, Reyes CN, Liang W, et al. Hexokinase is an innate immune receptor for the detection of bacterial peptidoglycan. *Cell.* 2016;166(3):624–636. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.076
55. Jeong JH, Jang S, Jung BJ, et al. Differential immune-stimulatory effects of LTAs from different lactic acid bacteria via MAPK signaling pathway in RAW 264.7 cells. *Immunobiology.* 2015;220(4):460–466. doi: 10.1016/j.imbio.2014.11.002
56. Cox KH, Cox ME, Woo-Raspberry V, Hasty DL. Pathways involved in the synergistic activation of macrophages by lipoteichoic acid and hemoglobin. *PLoS One.* 2012;7(10):e47333. doi: 10.1371/journal.pone.0047333

57. Kim HG, Kim NR, Gim MG, et al. Lipoteichoic acid isolated from *Lactobacillus plantarum* inhibits lipopolysaccharide-induced TNF-production in THP-1 cells and endotoxin shock in mice. *J Immunol.* 2008;180(4):2553–2561. doi: 10.4049/jimmunol.180.4.2553
58. Yipp BG, Andonegui G, Howlett CJ. Profound differences in leukocyte-endothelial cell responses to lipopolysaccharide versus lipoteichoic acid. *J Immunol.* 2002;168(9):4650–4658. doi: 10.4049/jimmunol.168.9.4650
59. Sharma P, Dube D, Sinha M, et al. Structural insights into the dual strategy of recognition by peptidoglycan recognition protein, PGRP-S: Structure of the ternary complex of PGRP-S with lipopolysaccharide and stearic acid. *PLoS One.* 2013;8(1):e53756. doi: 10.1371/journal.pone.0053756
60. Van Langevelde P, van Dissel JT, Ravensbergen E, et al. Antibiotic-induced release of lipoteichoic acid and peptidoglycan from *Staphylococcus aureus*: Quantitative measurements and biological reactivities. *Agents Chemother.* 1998;42(12):3073–3078. doi: 10.1128/AAC.42.12.3073
61. Imai J, Kitamoto S, Sugihara K, et al. Flagellin-mediated activation of IL-33-ST2 signaling by a pathobiont promotes intestinal fibrosis. *Mucosal Immunol.* 2019;12(3):632–643. doi: 10.1038/s41385-019-0138-4
62. Naseer N, Egan MS, Ruiz VM, et al. Human NAIP/NLRC4 and NLRP3 inflammasomes detect *Salmonella* type III secretion system activities to restrict intracellular bacterial replication. *PLoS Pathog.* 2022;18(1):e1009718. doi: 10.1371/journal.ppat.1009718
63. Xue Y, Tuipulotu ED, Tan WH, et al. Emerging activators and regulators of inflammasomes and pyroptosis. *Trends Immunol.* 2019;40(11):1035–1052. doi: 10.1016/j.it.2019.09.005
64. Grimaldi E, Donnarumma G, Perfetto B, et al. Proinflammatory signal transduction pathway induced by *Shigella flexneri* porins in caco-2 cells. *Braz J Microbiol.* 2009;40(3):701–713. doi: 10.1590/S1517-838220090003000036
65. Mukhopadhyaya A, Mahalanabis D, Chakrabarti MK. Role of *Shigella flexneri* 2a 34 kDa outer membrane protein in induction of protective immune response. *Vaccine.* 2006;24(33-34):6028–6036. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.03.026
66. Sugimoto N, Leu H, Inoue N, et al. The critical role of lipopolysaccharide in the upregulation of aquaporin 4 in glial cells treated with Shiga toxin. *J Biomed Sci.* 2015;22(1):78. doi: 10.1186/s12929-015-0184-5
67. Keskinidou C, Lotsios NS, Vassiliou AG, et al. The interplay between aquaporin-1 and the hypoxia-inducible factor 1 α in a lipopolysaccharide-induced lung injury model in human pulmonary microvascular endothelial cells. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18):10588. doi: 10.3390/ijms231810588
68. Zhu Y, Wang Y, Teng W, et al. Role of Aquaporin-3 in intestinal injury induced by sepsis. *Biol Pharm Bull.* 2019;42(10):1641–1650. doi: 10.1248/bpb.b19-00073
69. Takeuchi O, Kawai T, Mühlradt PF, et al. Discrimination of bacterial lipoproteins by Toll-like receptor 6. *Int Immunol.* 2001;13(7):933–940. doi: 10.1093/intimm/13.7.933
70. Fang H, Wang Y, Deng J, et al. Sepsis-induced gut dysbiosis mediates the susceptibility to sepsis-associated encephalopathy in mice. *Systems.* 2022;7(3):e0139921. doi: 10.1128/msystems.01399-21
71. Wang L, Lin F, Ren M, et al. The PICK1/TLR4 complex on microglia is involved in the regulation of LPS-induced sepsis-associated encephalopathy. *Int Immunopharmacol.* 2021;(100):108116. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108116
72. Johannes HM, Abraham PR, van Barneveld E, et al. Distribution and kinetics of lipoprotein-bound lipoteichoic acid. *Infect Immun.* 2003;71(6):3280–3284. doi: 10.1128/IAI.71.6.3280-3284.2003
73. Levine DM, Parker TS, Donnelly TM, et al. In vivo protection against endotoxin by plasma high density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90(24):12040–12044. doi: 10.1073/pnas.90.24.12040
74. Vreugdenhil AC, Snoek AM, van Veer C, et al. LPS-binding protein circulates in association with apoB-containing lipoproteins and enhances endotoxin-LDL/VLDL interaction. *J Clin Invest.* 2001;107(2):225–234. doi: 10.1172/JCI10832
75. Leung AK, Genga KR, Topchiy E, et al. Reduced proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) function increases lipoteichoic acid clearance and improves outcomes in Gram positive septic shock patients. *Sci Rep.* 2019;9(1):10588. doi: 10.1038/s41598-019-46745-0
76. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the human microbiome. *Nutr Rev.* 2012;70(Suppl 1):S38–S44. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00493.x

ОБ АВТОРАХ

* **Хомякова Татьяна Ивановна**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3451-1952>;
e-mail: tatkhom@yandex.ru

Хомяков Юрий Николаевич, канд. мед. наук, д-р биол. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0540-252X>;
e-mail: khomyakovyuri@yandex.ru

Макарова Ольга Васильевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8581-107X>;
e-mail: makarov.olga2013@yandex.ru

AUTHORS' INFO

* **Tatyana I. Khomyakova**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 3 Tsyurupa street, 117418 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3451-1952>;
e-mail: tatkhom@yandex.ru

Yuri N. Khomyakov, MD, Cand. Sci. (Med.), Dr. Sci. (Biol.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0540-252X>;
e-mail: khomyakovyuri@yandex.ru

Olga V. Makarova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8581-107X>;
e-mail: makarov.olga2013@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author