

Т. Г. Боровая, В. Г. Жуховицкий, М. Н. Черкасова

РЕАКТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ СЕПСИСА, ВЫЗВАННОГО ВВЕДЕНИЕМ МЫШАМ РАЗНЫХ ШТАММОВ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Лаборатория индикации и ультраструктуры микроорганизмов (зав. — ст. науч. сотр. В. Г. Жуховицкий),
ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии
имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва

Цель — выявление реактивных изменений гистологических элементов печени и почек у мышей в экспериментальных моделях сепсиса, вызванного штаммами 1840 и 1623 *Pseudomonas aeruginosa* (PsA1840, 1623).

Материал и методы. Сепсис моделировали на двух группах половозрелых самцов мышей линии C57Bl/6 интраперитонеальным введением *Pseudomonas aeruginosa*. Животным 1-й группы (8 особей) вводили штамм 1840, животным 2-й группы (12 особей) — штамм 1623. Контрольная группа состояла из 3 животных. Перед началом опыта штаммы тестировали на присутствие генов экзотоксинов U, S, T, Y (ExoU, ExoS, ExoT, ExoY) с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для визуализации продуктов ПЦР применяли электрофорез в горизонтальном 1,5% агарозном геле. Животных вскрывали на терминальной стадии сепсиса. Серийные парафиновые срезы печени и почек толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином — эозином, анализировали особенности гистоструктуры органов и фотографировали в световом микроскопе «AxioPlus» (фирма Zeiss, Германия).

Результаты. Штамм PsA 1840, имеющий ген *exoU*, вызывал выраженные деструктивные изменения пластинок гепатоцитов и замещение участков паренхимы печени гомогенным эозинофильным веществом. Присутствовали признаки стаза крови в синусоидных капиллярах, расширение и тромбоз центральных вен, немногочисленные скопления лейкоцитов. Морфологические изменения нефронов состояли в локальных деструктивных изменениях проксимальных канальцев на периферии коркового вещества почек. При введении PsA1623, имеющего ген *exoS*, возникали массовая гибель почечных телец и дегенерация канальцев нефронов. В печени дольковая гистоархитектура в основном сохранялась.

Выводы. Предполагается связь выявленных различий в реактивных изменениях гистологических элементов печени и почек в подопытных группах с особенностями геномов штаммов PsA, использованных для моделирования сепсиса.

Ключевые слова: гепатоцит, почечное тельце, *Pseudomonas aeruginosa*, экзотоксин, сепсис

В экспериментальных исследованиях реактивных морфогенетических изменений органов животных при сепсисе наиболее часто используется его моделирование путем лигирования слепой кишки с микроперфорированием ее стенки [7, 12] либо введением животным липополисахарида — эндотоксина грамотрицательных бактерий [6]. Оптимальной экспериментальной моделью сепсиса, условия которой наиболее близки к механизму его «естественного» развития, является заражение животных патогенными микроорганизмами. Для создания таких экспериментальных моделей целесообразно использовать разные виды и штаммы возбудителей. Потенциально возможные различия в механизмах и эффектах разных видов и штаммов микроорганизмов на клетки и ткани-мишени организма (в первую очередь, почек, печени, легких, функции которых наи-

более рано поражаются при сепсисе) позволят не только определить общие морфогенетические критерии сепсиса, но и выявить их специфику, характерную для конкретного вида или штамма возбудителя.

Цель исследования — выявить реактивные изменения гистологических элементов печени и почек в экспериментальных моделях сепсиса у мышей, вызванного штаммами 1840 и 1623 *Pseudomonas aeruginosa* (PsA).

Материал и методы. Для моделирования сепсиса использовали половозрелых самцов мышей линии C57Bl/6 массой 18–20 г. Животных распределили на три группы: 1-ю и 2-ю — подопытные, 3-ю — контрольную. Мышам 1-й группы (8 особей) однократно интраперитонеально вводили суточную бульонную культуру штамма 1840, выделенного из ожоговой раны человека, в дозе 1×10^6 КОЕ/мышь и объеме 0,5 мл. Животным 2-й группы (12 особей) однократно вводили суточную бульонную культуру штамма 1623, выде-

Сведения об авторах:

Боровая Татьяна Геннадьевна (e-mail: tbor27@yandex.ru), Жуховицкий Владимир Григорьевич (e-mail: zhukhovitsky@rambler.ru),
Черкасова Мария Николаевна (e-mail: mari.cherkasova.1991@bk.ru), лаборатория индикации и ультраструктурного анализа микроорганизмов,
ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава РФ,
123098, Москва, ул. Гамалеи, 18

ленного из бронхиального смыва больных, находившихся на искусственной вентиляции легких, в объеме 0,5 мл, в дозе 7×10^6 КОЕ/мышь. Расчет указанных доз возбудителей производили на основе предварительных величин летальных доз (LD_{50}) для каждого из штаммов, что соответствует общепринятым правилам экспериментального моделирования сепсиса [2]. Контрольным животным (3 особи) интраперитонеально вводили стерильный изотонический раствор хлорида натрия в объеме 0,5 мл. Перед началом опыта штаммы PsA тестировали на присутствие генов экзотоксинов с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Выделение ДНК проводили, используя комплект реагентов «АмплиПрайм ДНК-сорб-АМ» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора) согласно протоколу производителя. Структура праймеров и режим амплификации были заимствованы у Т. Ажауи и соавт. [3]. Специфичность праймеров контролировали с помощью программы BLAST (Basic Local Alignment Search Tool). Для обнаружения продуктов ПЦР использовали электрофорез в горизонтальном 1,5 % агарозном геле при постоянном токе (120 В, 400 мА) и комнатной температуре в течение 25 мин. Штаммы PsA культивировали на цитримидном агаре в течение 24 ч при температуре 37 °С. У штамма 1840 было определено присутствие генов экзотоксинов U (ExoU), T (ExoT), Y (ExoY) и отсутствие гена экзотоксина S (ExoS). У штамма 1623 из четырех генов, характерных для вида PsA (ExoU, ExoS, ExoT, ExoY), присутствовали гены ExoS, ExoT, ExoY и отсутствовал ген ExoU. У животных 1-й группы терминальное состояние наступило через 48 ч, а у животных 2-й группы — через 24 ч после введения возбудителя. Все животные были вскрыты на терминальной стадии под эфирным наркозом. Все манипуляции с животными были выполнены в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1989). Выделенные печень и почки фиксировали 10 % нейтральным формалином, обезвоживали в батарее спиртов восходящей концентрации, заливали в парафиновые блоки. Серийные срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином — эозином, анализировали и фотографировали в световом микроскопе «AxioPlus» (фирма Zeiss, Германия).

Результаты исследования. У всех животных 1-й группы реактивные изменения гепатоцитов, как основного клеточного дифферона печени, оказались резко выраженными и однотипными. В паренхиме, наряду с небольшими по величине участками, сохранявшими дольковую гистоархитектуру, находились структурно измененные участки, занимавшие значительную площадь срезов. В одних из таких участков пластинки гепатоцитов сливались в широкие пластинки или печеночные балки без видимых межклеточных границ (рис. 1, а). Многие клетки при этом имели пикнотически измененные ядра и резко вакуолизированную цитоплазму. В других участках на месте печеночных пластинок располагалось гомогенное эозинофильное вещество, содержащее остатки ядер гепатоцитов и синусоидных капилляров (см. рис. 1, б). По размерам такие участки были сопоставимы с одной или несколькими печеночными дольками. В сосу-

дах печени отмечалось расширение (практически в 2–3 раза по сравнению с контролем) центральных и междольковых вен и переполнение вен кровью с формированием тромбов (см. рис. 1, в). Также наблюдалось расширение синусоидных капилляров с образованием в их просветах скоплений эритроцитов (см. рис. 1, г). В перикапиллярных пространствах и вокруг центральных вен присутствовало гомогенное светлоокрашенное эозином вещество.

В отдельных случаях в паренхиме печени присутствовали небольшие очаги лейкоцитарной инфильтрации. Морфологические изменения почечных телец и канальцев нефронов у животных 1-й группы были значительно менее выраженными, чем изменения, отмеченные в печени. На срезах почек присутствовали деструкция эпителия проксимальных канальцев, расположенных в основном на периферии коркового вещества, и отложения эозинофильного вещества на люминальной поверхности эпителия канальцев. Дистальные канальцы, собирательные почечные трубочки и сосочковые протоки при этом не были изменены. Почечные тельца характеризовались снижением кровенаполнения капилляров. В составе некоторых почечных телец присутствовал пикноз ядер клеток мезангия, висцерального листка капсул и стенок капилляров. В отдельных участках паренхимы почек были резко расширены вены и присутствовали небольшие скопления лейкоцитов вблизи вен.

У животных 2-й группы на срезах печени сохранялись дольковая гистоархитектура и радиальное расположение пластинок гепатоцитов с синусоидными капиллярами. Отдельные участки деструкции с замещением пластинок гепатоцитов гомогенным эозинофильным веществом были зарегистрированы только у 2 животных. Реактивные изменения почечных телец и канальцев нефронов у животных 2-й группы, напротив, были более выраженными, чем морфогенетические изменения паренхимы печени, и значительно превосходили нарушения структуры почечных телец и канальцев нефронов у животных 1-й группы. Так, на всей площади коркового вещества регистрировались деформация и уменьшение размеров почечных телец, пикноз ядер клеток мезангия, висцеральных листков капсул и стенок капилляров. На месте многих почечных телец оставались лишь небольшие скопления мелких клеток с пикнотическими ядрами без различимых просветов капилляров (рис. 2, а) и полостей капсул. В почечных тельцах, лежащих в глубоких слоях коры (вероятнее всего в тельцах юкстамедуллярных нефронов), капил-

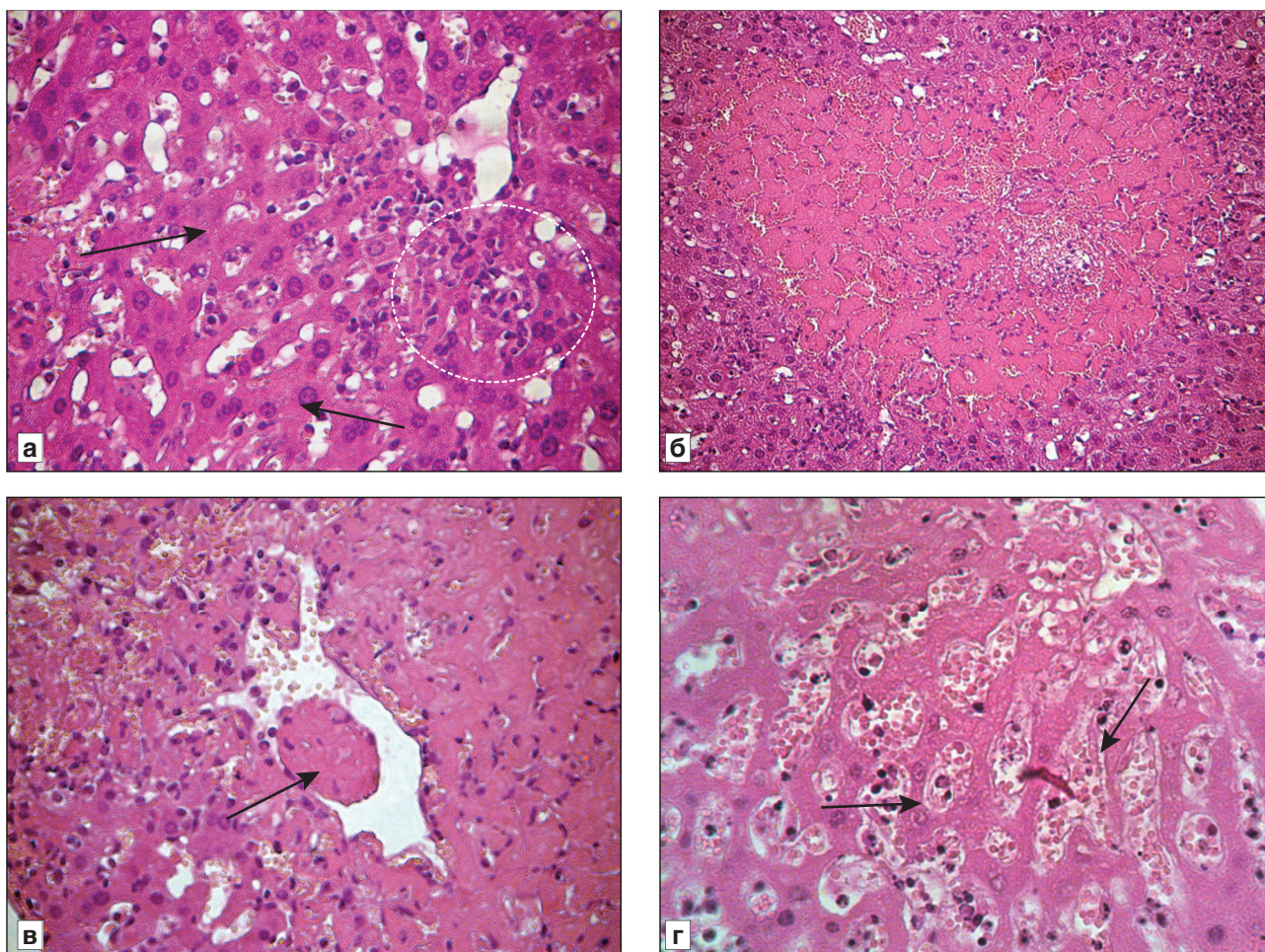


Рис. 1. Изменения гистологических элементов печени в экспериментальных моделях сепсиса у мышей, вызванного штаммом 1840 *Pseudomonas aeruginosa* (PsA).

а — слияние пластинок гепатоцитов (стрелки), отсутствие видимых границ между гепатоцитами; скопление лейкоцитов у центральной вены (пунктирная обводка), расширение и кровенаполнение синусоидных капилляров; б — участок гомогенного эозинофильного вещества в паренхиме печени с остатками ядер гепатоцитов и синусоидных капилляров; в — тромб в просвете центральной вены (стрелка); г — расширенные и кровенаполненные синусоидные капилляры, узкие участки светло-эозинофильного вещества в перисинусоидных пространствах (стрелки). Окраска гематоксилином — эозином. а, г — об. 40, ок. 10; б — об. 10, ок. 10; в — об. 20, ок. 10

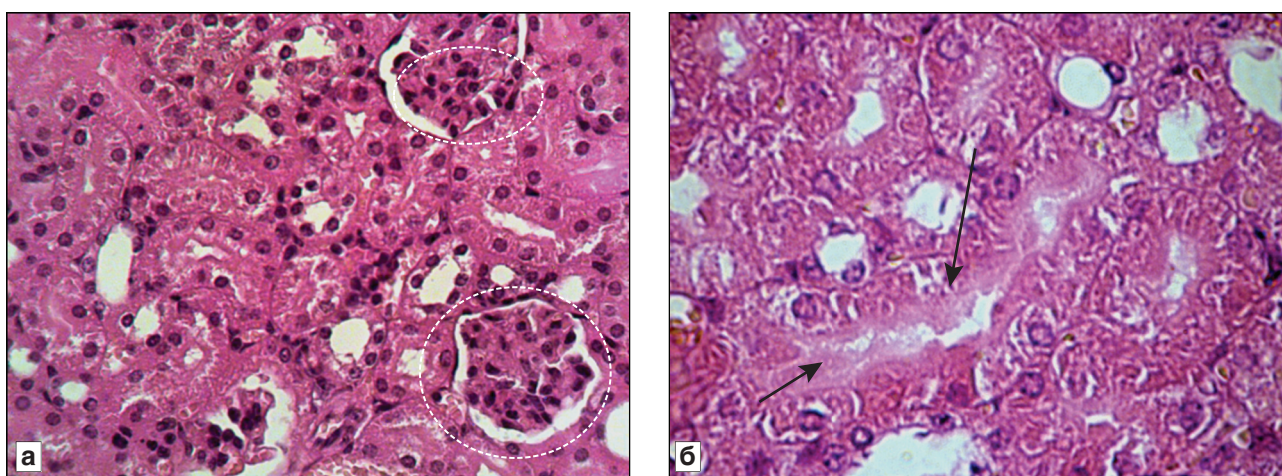


Рис. 2. Изменения гистологических элементов почки в экспериментальных моделях сепсиса у мышей, вызванного штаммом 1623 *Pseudomonas aeruginosa* (PsA).

а — деформированные почечные тельца (обводка) с пикнозом ядер клеток почечных телец и отсутствие кровенаполнения капилляров клубочков; б — деструкция клеток проксимальных канальцев нефронов, эозинофильное вещество в просветах канальцев (стрелки). Окраска гематоксилином — эозином. а — об. 40, ок. 10, б — об. 100, ок. 10

ляры были расширены и кровенаполнены, как и вены коркового и мозгового вещества почек. Эпителиоциты стенок проксимальных канальцев на всей площади срезов почек имели резко просветленную цитоплазму, апикальный полюс эпителиоцитов был разрушен, в просветах канальцев находилось эозинофильно окрашенное вещество, частично или полностью закрывавшее просветы канальцев (см. рис. 2, б). Помимо деструктивных изменений стенок проксимальных канальцев, в почках у животных 2-й группы отмечалась деструкция дистальных канальцев, петель нефрона, собирательных почечных трубочек и сосочковых протоков.

Обсуждение полученных данных. Известно, что разные штаммы PsA обладают разной степенью токсичности по отношению к эукариотам, что связано с особенностями геномов этих штаммов [1]. Выявленные реактивные изменения гистологических элементов паренхимы печени и почек в двух подопытных группах, как мы полагаем, в определенной степени могут быть обусловлены генотипическими особенностями использованных штаммов PsA, а именно — с наличием или отсутствием генов экзотоксинов U и S. Одним из важнейших свойств экзотоксина U, ген которого присутствует у штамма 1840, является выраженное мембранолитическое действие на эукариотические клетки-мишени [11, 13]. Присутствие в паренхиме печени животных 1-й группы множественных участков деструкции — от слияния гепатоцитов в пластинки до их замещения эозинофильным веществом — можно предположительно расценивать как последовательные стадии гибели паренхимы вследствие мембранолитического эффекта ExoU, кодируемого геном U. Об этом свидетельствуют и присутствующие в венах печени тромбы, поскольку экзотоксин U способен стимулировать коагуляцию. Отмеченный у животных 1-й группы стаз крови в синусоидных капиллярах, а также присутствие светлого эозинофильного вещества в перисинусоидных пространствах, вероятно, можно рассматривать как следствие внутрипеченочного венозного застоя и тромбоза. Поскольку деструктивные изменения почечных телец у животных 1-й группы не были столь значительны, как реактивные изменения элементов паренхимы печени, можно предполагать наличие у штамма 1840 более выраженного цитотоксического эффекта по отношению к гепатоцитам. В пользу данного предположения свидетельствует то, что гепатотропное цитотоксическое воздействие штамма 1623, у которого ген ExoU отсутствует, практически не проявлялось.

Зафиксированные у животных, инфицированных PsA 1623, наиболее выраженные реактивные изменения почечных телец и канальцев нефронов предположительно можно связать с наличием в геноме PsA 1623 гена ExoS и вероятным активным его состоянием. По данным литературы [5], ExoS воздействует на клетки-мишени через связывание с рецепторами врожденного иммунитета TLR 2 и 4. Этот тип рецепторов имеют клетки проксимальных канальцев [4]. Известно, что с TLR-рецепторами проксимальных канальцев нефронов связывается и липополисахарид — эндотоксин грамотрицательных штаммов бактерий, вызывающий деструкцию канальцев [15]. Поскольку липополисахарид является компонентом стенок обоих исследованных штаммов PsA, можно полагать, что разрушение проксимальных канальцев нефронов у животных 1-й группы связано с действием этого эндотоксина, а значительное повреждение канальцев нефронов, отмеченное в почках у животных 2-й группы, явилось, вероятнее всего, результатом сочетанного влияния на канальцы липополисахарида и продукта экспрессии гена ExoS. Поскольку одним из главных проявлений цитотоксического эффекта ExoS на эукариотические клетки-мишени является деструкция цитоскелета [8, 9], выявленное у животных 2-й группы повреждение апикального полюса эпителиоцитов проксимальных канальцев свидетельствует о разрушении почечной каемки, что объясняет причину раннего и значительного падения белка в плазме крови у больных с сепсисом. Объективным признаком, указывающим на утрату клетками проксимальных канальцев функции реабсорбции, является присутствие в их просветах эозинофильного вещества — по всей видимости, белка, реабсорбция которого нарушена. Обнаруженные в почках у животных 2-й группы деструктивные изменения дистальных канальцев, петель нефрона и собирательных трубочек также можно связывать с присутствием у штамма 1623 гена ExoS и влиянием соответствующего ему патогена на цитоскелет, с помощью которого в норме осуществляются процессы эндо- и экзоцитоза воды и электролитов. Основанием для высказанных выше суждений служит информация о том, что активация генов экзотоксинов PsA наступает при контакте возбудителей с тканями-мишенями [14]. Можно полагать, что отмеченные выше признаки реактивных изменений исследованных гистологических элементов печени и почек у животных под влиянием штаммов 1840 и 1623 PsA являются по своей совокупности проявлением пироптоза —

провоспалительного варианта клеточной гибели, инициируемого микробными патогенами [10].

Заключение. Таким образом, результаты проведенного анализа гистологических элементов печени и почек у мышей в модели экспериментального сепсиса, вызванного введением штаммов 1840 и 1623 *Pseudomonas aeruginosa*, позволяют предполагать существование зависимости между характером реактивных изменений этих элементов и особенностями геномов использованных штаммов возбудителя.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. Г. Ж., М. Н. Ч.

Сбор и обработка материала: М. Н. Ч., Т. Г. Б.

Анализ и интерпретация данных: Т. Г. Б., М. Н. Ч., В. Г. Ж.

Написание и редактирование текста: Т. Г. Б., М. Н. Ч., В. Г. Ж.

Авторы сообщают об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Лазарева А.В., Чеботарь И.В., Крыжановский О.А., Чеботарь В.И., Маянский Н.А. *Pseudomonas aeruginosa*: патогенность, патогенез, патология // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2015. Т. 17, № 3. С. 170–186 [Lazareva A.V., Tchebotar I.V., Kryzhanovskaya O.A., Tchebotar V.I., Mayanskiy N.A.. *Pseudomonas aeruginosa*: Pathogenicity, Pathogenesis and Diseases // Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2015. Vol. 17, № 3. P. 170–186. In Russ.].
- Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. М.: Медицина, 1975. 297 с. [Urbach V.Yu. Statistical analysis in biological and medical research. M.: Meditsina, 1975. 297 p. In Russ.].
- Ajayi T., Allmond L.R., Sawa T., Wiener-Kronish J.P. Single-nucleotide polymorphism mapping of the *Pseudomonas aeruginosa* type III secretion toxins for development of a diagnostic multiplex PCR system // J. Clin. Microbiol. 2003. Vol. 41, № 8. P. 3526–3531. doi: 10.1128/JCM.41.8.3526–3531.2003
- El-Achkar T.M., Huang X., Plotkin Z., Sandoval R.M., Rhodes G.J., Dagher P.C. Sepsis induces changes in the expression and distribution of Toll-like receptor 4 in the rat kidney // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2006. Vol. 290, № 5. P. 1034–1043. doi: 10.1152/ajprenal.00414.2005
- Epelman S., Stack D., Bell C., Wong E., Neely G.G., Krutzyk S., Miyake K., Kubes P., Zbytnuik L.D., Ma L.L., Xie X., Woods D.E., Mody C.H. Different domains of *Pseudomonas aeruginosa* exoenzyme S activate distinct TLRs // J. Immunol. 2004. Vol. 173. P. 2031–2040. https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.3.2031
- Hung Y.L., Fang S.H., Wang S.C., Cheng W.C., Liu P.L., Su C.C., Chen C.S., Huang M.Y., Hua K.F., Shen K.H., Wang Y.T., Suzuki K., Li C.Y. Corylin protects LPS-induced sepsis and attenuates LPS-induced inflammatory response // Scientific Reports. 2017. Vol. 7. Article 46299. 11 p. http://dx.doi.org/10.1038/srep46299
- Zhang J., Bi J., Liu S., Pang Q., Zhang R., Wang S., Liu C. 5-HT Drives Mortality in Sepsis Induced by Cecal Ligation and Puncture in Mice // Mediators of Inflammation. 2017. Vol. 2017. Article ID 6374283. 12 p. https://doi.org/10.1155/2017/6374283
- Kipnis E., Sawa T., Wiener-Kronish J. Targeting mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* pathogenesis // Med. Mal. Infect. 2006. Vol. 36, № 2. P. 78–91. https://doi.org/10.1016/j.medmal.2005.10.007
- Lee V.T., Smith R.S., Tummler B., Lory S. Activities of *Pseudomonas aeruginosa* effectors secreted by the Type III secretion system in vitro and during infection // Infect. Immun. 2005. Vol. 73. P. 1695–1705. doi: 10.1128/IAI.73.3.1695–1705.2005
- Man S.M., Karki R., Kanneganti T.D. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases // Immun. Rev. 2017. Vol. 277, № 1. P. 61–75. doi:10.1111/imr.12534
- Pankhaniya R.R., Tamura M., Allmond L.R., Moriyama K., Ajayi T., Wiener-Kronish J.P., Sawa T. *Pseudomonas aeruginosa* causes acute lung injury via the catalytic activity of the patatin-like phospholipase domain of ExoU // Crit. Care Med. 2004. Vol. 32. P. 2293–2299.
- Ruiz S., Vardon-Bounes F., Merlet-Dupuy V., Conil J.M., Buléon M., Fourcade O., Tack I., Minville V. Sepsis modeling in mice: ligation length is a major severity factor in ligation and puncture // Int. Care Med. Exp. 2016. Vol. 4. P. 1–13. doi: 10.1186/s40635-016-0096-z
- Sato H., Frank D.W., Hillard C.J., Feix J.B., Pankhaniya R.R., Moriyama K., Finck — Barbançon V., Buchaklian A., Lei M., Long R.M., Wiener — Kronish J., Sawa T. The mechanism of action of the *Pseudomonas aeruginosa*-encoded type III cytotoxin, ExoU // EMBO J. 2003. Vol. 22. P. 2959–2969. doi: 10.1093/emboj/cdg290
- Schmalzer K.M., Benson M.A., Frank D.W. Activation of ExoU phospholipase activity requires specific C-terminal Regions // J. Bacteriol. 2010. Vol. 192, № 7. P. 1801–1812. doi: 10.1128/JB.00904-09
- El-Achkar T.M., Dagher P.C. Tubular cross talk in acute kidney injury: a story of sense and sensibility // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2015. Vol. 308, № 12. P. 1317–1323. doi: 10.1152/ajprenal.00030.2015

Поступила в редакцию 30.09.2019

REACTIVE CHANGES OF LIVER AND KIDNEY HISTOLOGICAL ELEMENTS IN MURINE MODELS OF SEPSIS CAUSED BY ADMINISTRATION OF DIFFERENT *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* STRAINS TO MICE

T. G. Borovaya, V. G. Zhukhovitsky, M. N. Cherkasova

Objective — to identify reactive changes of liver and kidney histological elements in experimental models of sepsis in mice caused by 1840 and 1623 *Pseudomonas aeruginosa* strains (PsA1840, 1623).

Material and methods. Sepsis was modeled in two groups of mature male C57Bl/6 mice by intraperitoneal administration of *Pseudomonas aeruginosa*. Strain 1840 was administered to animals of the first group (n=8), animals of the second group (n=12) were administered strain 1623; the control group consisted of 3 animals. Before the experiment, the strains were tested for the presence of genes of exotoxins U, S, T, Y (ExoU, ExoS, ExoT, ExoY) using polymerase chain reaction (PCR). Electrophoresis in horizontal 1.5% agarose gel was used to visualize PCR

products. The animals were euthanized at the terminal stage of sepsis. The extracted liver and kidneys were fixed according to the generally accepted histological method, and embedded into paraffin blocks. Serial 4 µm thick sections of organs were stained with hematoxylin and eosin, analyzed and photographed using «AxioPlus» light microscope (Zeiss, Germany).

Results. Strain PsA 1840, carrying the gene of exotoxin U (ExoU), caused severe destructive changes of hepatocytes plates and the replacement of the liver parenchyma with homogeneous eosinophilic substance. There were signs of blood stasis in sinusoidal capillaries, expansion and thrombosis of central veins, a few accumulations of leukocytes. Morphological changes of nephrons consisted of local destructive changes in the proximal tubules at the periphery of kidney cortical substance. After

the introduction of PsA1623, carrying the gene of exotoxin S (ExoS), the massive death of renal corpuscles and degeneration of nephron tubules were registered. However, the lobular histoarchitecture in the liver remained mostly unaltered.

Conclusions. It is supposed that there is a possible connection of the observed differences in reactive changes of liver and kidney histological elements in two experimental groups with genome features of PsA strains used for the sepsis modeling.

Key words: *hepatocyte, renal corpuscle, Pseudomonas aeruginosa, exotoxin, sepsis*

Laboratory of Indication & Ultrastructural Analysis of Microorganisms, N. F. Gamaleya Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology, 18 Gamaleya St., Moscow 123098