

УДК 616-092

Механизмы влияния системной эндотоксинемии на развитие и течение атеросклероза на клеточном, системном и организменном уровнях

Покусаева Д.П.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Осложнения атеросклероза, такие, как инсульт головного мозга и инфаркт миокарда, занимают ведущее место среди причин смерти в экономически развитых странах. Существует множество гипотез атерогенеза. Анализ научных публикаций позволил проследить эволюцию представлений о патогенезе болезни атеросклеротической природы, индукции атерогенеза, рисков его прогрессирования. Абсолютизация одного из них привела к доминированию холестериновой теории атеросклероза. Появление научных фактов, свидетельствующих об участии вирусов и грамотрицательных бактерий в прогрессировании атеросклероза, позволило рассматривать атерогенез с позиции воспаления (что подтверждено многочисленными исследованиями). Рассмотрены клеточные механизмы, пути активации макрофагов, действие воспалительных цитокинов на гладкомышечные клетки стенки артерии и эндотелиоциты с позиции воспалительной теории атеросклероза. На основании современных публикаций описываются точки приложения и механизмы воздействия эндотоксина при атерогенезе, как уникального липополисахарида, способного индуцировать воспаление. Эндотоксиновая концепция атерогенеза по своей сути является современным этапом развития воспалительной теории атеросклероза. Описаны механизмы его влияния на эндотелиоцит, моноцит и гладкомышечные клетки стенки артерии. Приведены примеры новейших исследований по изучению роли эндотоксина в патологии сердечно-сосудистых заболеваний на клеточной модели с участием подкожной вены человека, на модели животных с различными линиями нокаутных мышей. Приводятся данные исследований с участием человека, включая единственное популяционное исследование Брунек. Рассмотрены возможные пути взаимосвязи липидного обмена и обмена липополисахарида за счет единых механизмов транспорта. Проанализированы трудности изучения роли эндотоксина в патологии, которые связаны с недостаточной информативностью и точностью тест систем. Приводится сравнительная характеристика различных методов анализа концентрации липополисахарида в системном кровотоке и активности антиэндотоксинового иммунитета (АЭИ), такие, как ЛАЛ-тест, микро-ЛАЛ-тест, ЛПС-тест-ИФА, ELISA, тест ЕАА, метод СОИС-ИФА, ЕНА.

Ключевые слова: эндотоксин; атеросклероз; системная эндотоксинемия; воспаление.

Для цитирования: Покусаева Д.П. Механизмы влияния системной эндотоксинемии на развитие и течение атеросклероза на клеточном, системном и организменном уровнях. Патогенез. 2018; 16(2): 12—22
DOI: 10.25557/2310-0435.2018.02.12-22

Для корреспонденции: Покусаева Дарья Павловна, e-mail: pokydawka@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 18.02.2018

Mechanisms of the effect of systemic endotoxemia on development and course of atherosclerosis at cell, systemic and body levels

Pokusaeva D.P.

Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltijskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

Complications of atherosclerosis, such as stroke and myocardial infarction, has taken a lead among causes of death in developed countries. Multiple hypotheses of atherogenesis exist. The review of 60 reports enables tracking the evolution of understanding the pathogenesis of atherosclerotic diseases, induction of atherogenesis, and risks for atherosclerosis progression. Absolutization of one of them has resulted in predominance of the cholesteric theory of atherosclerosis. Emergence of evidence for participation of viruses and gram-negative bacteria in progression of atherosclerosis allowed atherogenesis to be considered from the standpoint of inflammation (as confirmed by numerous studies). This review focuses on cellular mechanisms, ways of macrophage activation, effects of inflammatory cytokines on arterial smooth muscle cells and endotheliocytes from a position of the inflammation theory of atherosclerosis. Based on current reports, atherogenic mechanisms of endotoxin effects are described as effects of a unique lipopolysaccharide capable for induction of inflammation. The endotoxin concept of atherogenesis is essentially a current stage of the inflammation theory of atherosclerosis. The author described mechanisms of the endotoxin effect on endotheliocytes, monocytes, and arterial smooth muscles cells.

Examples of recent studies demonstrated the role of endotoxin in the pathology of cardiovascular diseases on a cell model with the human saphenous vein and on different strains of knockout mice. Data from human studies are presented, including the only population-based study by Bruneck. Possible interrelations of lipid and lipopolysaccharide metabolism based on single transport mechanisms are described. Difficulties of measuring endotoxin concentration in the systemic circulation are related with insufficient informative value and accuracy of available tests. Characteristics of different tests for measuring the LPS concentration and the activity of antiendotoxin immunity were compared, including the LAL-test, micro-LAL-test, LPS-test-ELISA, EAA test, SOIS-method, and ENA.

Key words: endotoxin; atherosclerosis; systemic endotoxemia; inflammation.

For citation: Pokusaeva D.P. [Mechanisms of the effect of systemic endotoxemia on development and course of atherosclerosis at cell, systemic and body levels]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2018; 16(2): 12–22. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.02.12-22

For correspondence: Pokusaeva Daria Pavlovna, e-mail: pokydawka@yandex.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 18.02.2018

Введение

Вопросы старения, смерти, ухудшения качества жизни занимали умы людей на протяжении всего времени существования человечества. По мере развития медицины и накопления статистических данных стало ясно, что основной причиной смерти в мире являются заболевания, связанные с поражением сердечно-сосудистой системы. Клинические диагнозы, наиболее часто выставляемые в патологоанатомических заключениях в экономически развитых странах — инфаркт миокарда и инсульт головного мозга [1]. Эти заболевания связаны чаще всего с атеросклеротическим поражением сосудистой стенки и развитием коронарного и церебрального стенозирующего атеросклероза. По данным Всемирной Организации Здравоохранения «атеросклероз — это изменения внутренней оболочки артерий (интимы), включающие накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, отложение солей кальция и сопутствующие изменения средней оболочки (медии) в артериальной стенке» [2]. В авторитетной Robbins Pathologic basis of disease (2000), по которой учится большинство врачей Запада, сообщается: «Атеросклероз — это хронический воспалительный ответ артериальной стенки, инициированный некоторыми формами повреждения эндотелия» [3]. Из этого определения очевидна функциональная и гистоморфологическая природа атеросклероза, но этиологический фактор никак не отражается. Во всех публикациях и рекомендациях отмечаются факторы риска развития атеросклероза, но они «работают» не у всех групп населения, бывают исключения. Поэтому вопрос этиологической составляющей атерогенеза остается открытым.

Изучению факторов, способствующих развитию атеросклероза, посвящено множество научных работ. В последние годы произошла переоценка роли холестерина в процессах атерогенеза. Сейчас холестериновая теория уже не рассматривается как доминирующая, а ведущим механизмом развития атеросклероза считается хроническое иммунное воспаление, на разных стадиях которого происходит активация клеток иммунной системы [4]. Однако «участники» этого воспалительного ответа, точки приложения и пути запуска типового патологического процесса не полностью ясны. Представляется интересным факт изучения роли эндотоксина (ЭТ) как уникального липополисахарида (ЛПС), способного инициировать врожденный иммунитет через TLR4 рецепторы (toll-like receptor 4 — мемб-

ранный белок, главный компонент системы врожденного иммунитета, так как он единственный из своего семейства рецепторов способен связываться со всеми пятью паттернами активации врожденного иммунитета) и поддерживать хроническое воспаление [5, 6]. Уже получены первые факты, косвенно свидетельствующие об участии ЭТ в патогенезе острого инфаркта миокарда [7, 8], и сформулирована эндотоксиновая концепция атерогенеза [9], которые нуждаются в осмыслении и проведении новых научных исследований в этом направлении.

История изучения патогенеза атеросклероза

Термин «атеросклероз» (от греч. «athere» — каша и «skleros» — твердый) введен в употребление лишь в 1904 г. F. Marchand [10], хотя сам факт утолщения и уплотнения крупных артерий был известен уже в древние времена. При рассмотрении исторических трудов, можно определить некоторые этапы в развитии теории атеросклероза. Первым учёным, который обнаружил (в 1755 году) жировые отложения в стенке сосуда, был А. Галлер. Далее эти исследования были продолжены австрийским патологом Р. Вирховым, который даже предложил рассматривать воспаление как этиологический фактор повреждения сосудов в виде «инкрустации» фибрина и тромботических включений в стенку сосудов, описанную К. Ротиканским. Его работы продолжил Ю. Конгейм (1839—1884), который поддерживал идею хронического воспаления сосудистой стенки с исходом в жировую дистрофию, склероз и кальциноз [11]. В 1883 году Ж. Лобштейн ввел в научную семантику термин «артериосклероз», который отражал на тот момент идею отсутствия единой теории о патогенезе характерных изменений в стенке артерий. Первые морфологические данные о изменении в стенке артерий с точки зрения развития атеросклероза были предложены немецким патологом Л. Ашоффом. Он описывает морфологию типичных отложений холестерина в стенке артерий эластическо-мышечного типа. Наиболее подробное описание изменений сосудистой стенки при атеросклерозе принадлежит В.Д. Цинзерлингу и соавторам, описавшим пять стадий атеросклероза (липоидоз, липосклероз, атероматоз, атерокальциноз, атероматозная язва). В середине 60-х годов XX века А.Л. Мясниковым и А.М. Вихертом была описана «долипидная стадия», отражающаяся в повреждении эндотелиального слоя сосудов [12].

В 1908 году А. Игнатовский предложил первую модель отложения холестерина при атеросклерозе в эксперименте на кроликах, которым скармливали молоко и желтки яиц. В 1913 году эта модель была уточнена Н.Н. Аничковым и С. Халатовым на примере скармливания кроликам чистого холестерина, что, как посчитали авторы, явилось доказательством холестериновой теории атеросклероза, которая занимает одно из главенствующих положений по сей день [13].

Холестериновая теория атеросклероза развивалась в направлении изучения метаболизма холестерина и поиска новых возможных точек приложения терапии. Исследования перешли с уровня патоморфологии на изучение клинических, патофизиологических и биохимических аспектов процесса. В конце XX века американские ученые М.С. Браун и Дж.Л. Гольдштейн работали над исследованием механизмов регуляции метаболизма холестерина и открыли рецепторы липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [14]. Следующим этапом изучения ЛПНП было обнаружение факта, что не все липопротеины захватываются макрофагами с последующим образованием «пенистых клеток», а только их модифицированная фракция [15]. В то время как инкубация неизмененных ЛПНП с макрофагами не приводит к образованию «пенистых клеток» [16]. Данное открытие дало возможность связать холестериновую теорию с гипотезой «ответа на повреждение». Такие липопротеины, как липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), также имеют проатерогенный эффект. Доказана роль ЛПВП как участников обратного транспорта холестерина и транспортных белков антиокислительных ферментов (ацетилгидролаза и параоксоназа), которые нейтрализуют окисленные липиды и нивелируют их провоспалительные эффекты [17]. Только остается вопросом, что же повреждает ЛПНП?

Предложено несколько возможных гипотез повреждения эндотелия с исходом в атеросклероз.

Существуют *перекисная теория* с позиции нарушения антиоксидантной системы [3] и теория *дисфункции эндотелия* с нарушением защитных свойств эндотелия и его медиаторов. Впервые о самостоятельной роли эндотелия в регуляции сосудистого тонуса было объявлено в статье R.F. Furchgott и J.V. Zawadzki, опубликованной в журнале «Nature» в 1980 г. [18].

Вирусная гипотеза: некоторыми исследователями было отмечено, что инфекционные агенты могут являться пусковым моментом для развития атеросклероза. Роль инфекционных агентов в прогрессировании атеросклероза изучается с середины 19 века [19].

Аутоиммунная теория. Порядка 20 лет назад в структуре атеросклеротической бляшки были верифицированы активированные Т-лимфоциты, а в эндотелиоцитах (ЭЦ) отмечена продукция цитокинов. Эти два фактора навели на мысль о ведущей роли иммунных механизмов в атеросклерозе [4].

Гипотеза о первичном нарушении функции макрофагов и лейкоцитов, инфильтрация ими сосудистой стенки. Согласно данной теории патогенез атеросклероза, предложенной А. Климовым и соавт., запуск атеросклеротического процесса вызывают не столько липопротеины, сколько аутоиммунные комплексы, содержащие липопротеины в качестве антигена [12].

Генетическая: имеются данные о генетических особенностях, связанных с модификацией апо- и апоЕ-белка или изменением рецепторов к ЛПНП и развитием спон-

танного атеросклероза у мышей [20]. В исследованиях с мышами с генетической модификацией рецепторов к ангиотензину II типа (AT1-R) или с применением их блокаторов, отмечалось резкое угнетение прогрессирования атеросклероза, даже несмотря на наличие дислипидемии или повышение уровня общего холестерина.

Моноклональная гипотеза: предложена Е.Р. Benditt и J.M. Benditt (1976) [17]. В ходе исследований было отмечено, что гладкомышечные клетки (ГМК) фиброзных бляшек всегда гомозиготны и гомогенны по своему составу, и происходят из одного клона клеток, а возможно, из одной единственной ГМК и являются моноклональными (до 80% клеток).

По-иному объясняют причину пролиферации ГМК R. Jackson и A. Gotto (1976) в своей гипотезе, получившей название «*мембранной*». Было высказано предположение, что неэстерифицированный холестерин играет важную роль в поддержании физического состояния мембраны животных клеток, в том числе и ГМК артерий, а нарушение состояния мембраны ведет к воспалению [21].

Не так давно была сформулирована концепция атерогенеза, связанная с *дефектами обновления эндотелия* коронарных артерий и других магистральных артерий на почве перераспределения циркулирующих ангиогенитических клеток в жировую ткань [22].

И.В. Давыдовским было высказано предположение о неизбежном развитии атеросклероза, как естественном признаке старения [23]. Но в противовес этой гипотезе существуют данные различных исследований аутопсийного материала, которые показывают, что атеросклероз поражает и молодое население уже от 2 лет жизни [1].

Доминирующей на сегодняшний день является *воспалительная теория атеросклероза* как проявление хронического поражения сосудистой стенки иммунными клетками [4, 24].

Воспалительная теория атеросклероза

Основоположником воспалительной теории атеросклероза считается R. Ross. Он оценивает развитие атеросклероза как реакцию локального воспаления в стенке сосуда [19].

Воспаление при атеросклерозе имеет ряд отличий: оно хроническое, носит системный характер, длительное время протекает латентно при равновесии повреждающих и репаративных систем [25]. Современные представления о патогенезе атеросклероза рассматривают воспалительную теорию и взаимосвязь с гиперхолестеринемией как два зависимых процесса. Отмечен интересный факт снижения иммунного ответа при гипохолестеринемии, что выражается в уменьшении общего числа Т-лимфоцитов, CD4⁺ и CD8⁺ клеток при снижении уровня общего холестерина в кровотоке [26]. Имеется мнение, что гиперхолестеринемия при воспалении может даже иметь защитный характер. При остром воспалительном процессе происходит транспорт холестерина к макрофагам с возрастанием их активности. Однако при хроническом течении воспалительного процесса происходит срыв адаптации и идет формирование атеросклеротической бляшки [27].

В норме эндотелий интактен для лейкоцитов, но при атерогенной диете происходит экспрессия на поверхности ЭЦ молекул адгезии для различных классов лейкоцитов (VCAM-1) с дальнейшей инфильтрацией стенки артерий макрофагами, формированием пенистых клеток и разрастанием внеклеточного матрикса под действием ци-

токинов и факторов роста [28]. Наиболее выражен воспалительный процесс в участках ветвления сосудов, где нарушен ламинарный ток крови, что связывают со снижением производства эндотелием NO. Данная молекула является сильным вазодилататором и может иметь противовоспалительный эффект [29]. Считается, что сам поток может способствовать продукции молекул адгезии и пролиферации ГМК артериальной стенки. После проникновения лейкоцитов в стенку артерии под действием хемоаттрактантов происходит закрепление воспалительного процесса за счет продукции макрофагами MCP-1 и M-CSF, и T-лимфоцитами гамма-интерферона и лимфотоксина (ФНО-β) [4]. Воспалительный процесс не только способствует появлению и росту атеросклеротической бляшки, но и является ведущим механизмом развития тромбоза и разрыва покрышки. Данный процесс идет за счет продукции макрофагами протеолитических ферментов, нарушения синтеза коллагена в ГМК и появления прокоагулянтов на поверхности ЭЦ с последующим тромбообразованием и размягчением покрышки [18], что вызвано взаимодействием моноцитов с ЭЦ и ГМК стенки артерий.

Еще одним фактором риска развития атеросклероза является гипертония. Взаимосвязь гипертонии, атеросклероза и воспаления опосредована ангиотензином II (АП), который обладает сосудосуживающим действием и может спровоцировать воспаление интимы за счет стимуляции выработки провоспалительных цитокинов ГМК-ми стенки артерий и на поверхности ЭЦ [30].

При другом факторе риска развития атеросклероза, диабете, отмечается оксидативный стресс, развивающийся при гипергликемии за счет гликозилирования провоспалительных цитокинов с формированием конечных активных молекул [31]. Данный процесс вызывает и поддерживает воспаление и объясняет возможные механизмы влияния гипергликемии при атеросклерозе.

Взаимосвязь ожирения с воспалением при атеросклерозе может осуществляться за счёт способности цитокинов влиять на обмен жиров и углеводов с развитием диабета и дислипидемии. Кроме того, и сама жировая ткань синтезирует ряд цитокинов (ФНО и IL-6) [26].

Роль инфекции при атеросклерозе проявляется в изменении реологических свойств крови с нарушением фибринолиза, выбросе цитокинов и в непосредственном обнаружении инфекционных агентов в атероме (Хламидии, Хеликобактер пилори) [32], которые являются источником эндотоксина (ЭТ), обладающим прямым повреждающим действием на стенку артерий [33]. С целью профилактики и стратификации риска раннего развития атеросклероза в популяционных исследованиях наибольшую прогностическую значимость показали такие маркеры воспаления, как IL-6, ФНО, ICAM-1, P и E селектины, C-реактивный белок, фибриноген и сывороточный амилоид A [34]. Данные агенты не являются причинами воспаления — они продукты воспалительного процесса. Как индуктор воспаления можно рассматривать ЭТ, изучению которого не уделено должного внимания.

Эндотоксин как индуктор воспаления при атеросклерозе

ЭТ — обязательный компонент наружной стенки всех грамотрицательных бактерий (Гр⁻), содержит изменчивую углеводную часть и общую для всех бактерий липидную

Гр⁻ бактерии заселяют все внутренние среды организма человека, имеющие соприкосновение с окружающей средой, а в крови постоянно регистрируется определённый базисный уровень ЭТ [35], который повышается при наличии хронических заболеваний [36].

В 1952 г. O. Westphal и O. Luderitz расшифровали биохимическую формулу ЭТ. Его молекула представляет собой ЛПС, который состоит из трех фрагментов: хвоста (полисахарида), ядра и липида A [37]. При этом собственно история изучения ЭТ в организме человека началась в 1882 году, когда Р. Пфейффер присвоил термостабильному компоненту лизата Гр⁻ бактерий имя «эндотоксин». Буквально через 1 год была определена его способность индуцировать повышение температуры тела и противоопухолевая активность [38]. Следующим этапом было открытие видоспецифических отличий молекул ЛПС у разных Гр⁻ бактерий. В 1940-х годах G.O. Favorite и H.R. Morgan описали толерантность к ЭТ при изучении свойств ЛПС у больных сифилисом. После обширных исследований с применением ЭТ на животных моделях в 1950-х годах, S.E. Greisman, и S.M. Wolff в 1960-х годах приступили к серии исследований, в которых они вводили препараты ЛПС человеку для изучения ответов на ЭТ человеческим организмом [39]. В течение 30-летнего периода S.M. Wolff и его коллеги описали гематологические и лихорадочные реакции у людей после эндотоксиновой инфузии, измеряли концентрации в крови: кортизола, гормона роста, кинина, фактора некроза опухолей α (TNF-α), GM-CSF и интерлейкин 1 (IL-1), а также связывание C5a с нейтрофилами. Исследования проводились на людях на протяжении более 10 лет путем введения терапевтических доз ЭТ [40]. В настоящее время ЛПС широко используется в эксперименте для моделирования воспалительных заболеваний, и краткосрочная толерантность к ЭТ в ответ на повторное воздействие хорошо известна, но продолжительность эндотоксиновой толерантности у людей остается неизученной [41].

Биологическая (в том числе физиологическая) роль системной эндотоксинемии (СЭЭ) была постулирована М.Ю. Яковлевым в 80-е годы прошлого столетия [42]. Потребовалось около 25 лет клинических исследований, чтобы дать определение этому термину, равно как и её патогенному проявлению — эндотоксиновой агрессии (ЭА) [43]. Изучение роли ЭА в индукции и прогрессировании хронического воспаления осуществлялось научной школой профессора М.Ю. Яковлева на феноменологическом уровне, что внесло свою лепту в понимание этиологии атеросклероза, но рассмотрение данного вопроса необходимо начать с клеточного уровня.

ЛПС является мощным агентом в динамическом программировании моноцитов [44]. Однако механизмы, ответственные за поддержание воспалительных моноцитов при атеросклерозе, плохо изучены. Возможным механизмом влияния ЭТ является активация TLR-4 рецептора моноцитов с последующей их дифференцировкой в макрофаги и дендритные клетки за счет активации внутриклеточного каскада с транслокацией NF-βB и усилением активности провоспалительных генов [45]. Отмечено увеличение уровня свободно циркулирующих TLRs и экспрессии данных рецепторов на ЭЦ в месте образования бляшки у больных с острым коронарным синдромом. Кроме того, ЛПС вызывает экспрессию Lp6C-моноцитов

и повышение уровней CCR5, MCP-1 и снижение содержания SR-B1. На геномном уровне у активированных ЭТ моноцитов повышалось количество транскрипционного фактора IRF5 и снижался уровень Blimp-1, который выступает репрессором воспалительной реакции. Крайне важным представляется тот факт, что активация данного процесса осуществляется через TRAM / TRIF путь, а не MyD88, как считалось ранее [46]. Последнее обеспечивает особую роль ЛПС и TLR-4 среди лигандов и рецепторов врожденного иммунитета.

При первичном проникновении в кровеносное русло ЭТ активирует систему комплемента (классическим путём через липид А и альтернативным путём благодаря изменчивой полисахаридной части молекулы), пропердиновую и каллекреин-кининовую системы. Имеются сведения о прямом повреждающем действии липида А на тромбоциты с активацией тромбообразования [47] и способности ЛПС активировать процессы деления ГМК [21].

Развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС) при сепсисе является прямым следствием повреждения эндотелиальных клеток и/или их дисфункции [48]. Имеются исследования, показывающие механизм воздействия ЛПС на эндотелий [31]. При этом происходит нарастание продукции цитокинов эндотелиальными клетками, простагландинов, тканевого фактора, экспрессия молекул адгезии, потеря монослоя ЭЦ и нарушение барьерной функции эндотелия с последующим апоптозом. Это дает доказательную базу для решения вопроса о роли ЭТ в атеросклерозе, но уровень ЛПС при сепсисе значительно выше, чем его значение в плазме, необходимое для атерогенеза.

Передача сигналов ЭТ на эндотелиальные клетки возможна за счет влияния на ряд белков мембраны, а именно на LBP (липополисахарид связывающий белок), CD14, TLR-4 и MD-2, что приводит к активации ядерного фактора NF-κB за счет запуска продукции протеинкиназы. Экспрессия CD14 может влиять не только на запуск воспалительной реакции в ЭЦ, но и на активацию подобных изменений в ГМК стенки артерий [21]. Последние исследования показали независимость жесткости аорты и образования бляшек на сонной артерии от уровня CD14. Имеет значение определение отношения LBP/CD14. При высоком значении данного параметра отмечается более низкий риск развития атеросклероза, что объясняется повышением клиренса ЛПС со снижением его провоспалительной активности. CD14 не в состоянии сам повлиять на ЭЦ и осуществляет свое действие через TLR-4, которые распознают чужеродные белки, а именно молекулы ЭТ. Было отмечено, что мутация TLR-4 связана со снижением частоты атеросклероза и других сердечно-сосудистых заболеваний, а также развитием острого коронарного синдрома [49]. Хотя имеются и другие исследования, не показывающие данной связи, что может объясняться критериями отбора пациентов и протоколами исследования.

Влияние ЛПС на ЭЦ через LBP / CD14 / MD-2 / TLR-4 — не единственный возможный путь активации воспаления при атеросклерозе. В исследованиях P.Y. Perera имеются данные об активации альтернативного пути с высвобождением ФНО у нокаутированных мышей по CD14 [36].

Непосредственные провоспалительные эффекты ЭТ объясняются увеличением активных форм кислорода в ЭЦ и стимуляцией активности НАДФ-оксидазы за счет

фосфолирования. НАДФ-оксидаза обнаруживается в клетках всех трех слоев сосудистой стенки (эндотелиальные, ГМК и фибробласты). В исследовании J.V. Rice и соавт. [50] было отмечено, что ЛПС увеличивает продукцию супероксида в зависимости от дозы ЛПС и на всей толщине сосудистой стенки, а не в одном типе клеток [33]. Самым ранним цитокином, имеющим значение при атеросклерозе, активирующимся под действием ЭТ, является MIF. Он оказывает аутокринное и паракринное влияние на экспрессию TLR-4, что, в свою очередь, влияет на повышение чувствительности клеток к ЛПС и повышение уровня других воспалительных цитокинов и медиаторов воспаления [50]. MCP-1 и IL-8 играют ведущую роль в развитии атеросклероза в качестве активаторов лейкоцитов и хемоаттрактантов. В исследовании с подкожной веной человека отмечается значительное увеличение продукции этих хемокинов под действием ЭТ даже в незначительных концентрациях (менее 1 нг/мл). Было отмечено в экспериментах на мышах, с использованием подкожной вены человека и HSAEC, что ЛПС влияет не только на производство цитокинов хемотаксиса, которые привлекают моноциты и другие лейкоциты к эндотелию, но и повышение молекул адгезии, которые облегчают связывание и миграцию этих клеток в стенку сосуда (ICAM-1, VCAM-1) [26, 33].

Таким образом, ЭТ обладает всеми необходимыми для инициации и/или прогрессирования атеросклероза прямыми и опосредованными свойствами: способностью повреждать и слущивать эндотелиальные клетки, обуславливать появление «пенистых клеток» (активированных макрофагов), вызывать десмолитические изменения стромы и активировать пролиферативный процесс [37].

Роль ЛПС в атерогенезе связана с транспортной функцией липопротеинов. Большая часть исследований на животных показала, что ЭТ преимущественно связывается с ЛПВП [51]. Отмечено, что при повышении уровня ЛПВП происходит снижение концентрации ЭТ и степени прогрессирования атеросклероза при неизменности уровня CD14 (эти данные получены на мышах и не могут быть экстраполированы полностью на человека). Так же было отмечено, что имеет значение отношение ЛПНП/ЛПВП, которое в норме составляет 3/1. При таких значениях нет прогрессирования атеросклероза даже при значительном повышении общего холестерина [52]. Данный момент может указывать на взаимосвязь между ЛПНП и ЛПВП, например, с точки зрения участия ЛП в транспорте ЭТ. При этом ЛПВП будут изменять свое биохимическое строение за счет увеличения количества липидного компонента (предположение), так как произошло их соединение с молекулой ЛПС, а полисахаридная часть будет ответственной за модификацию ЛПНП. Данное утверждение является предположением и не нашло убедительного подтверждения в научной литературе.

В патогенезе атеросклероза выделяют системное и локальное воспаление. Описание процессов, происходящих в атеросклеротической бляшке, в стенке артерии и структуре ЭЦ отражает локальные процессы и подлежит изучению в рамках лаборатории. Напротив, системное воспаление и изучение уровня ЭТ и параметров антиэндотоксинового иммунитета (АЭИ) в рамках клиники более показательно и доступно большему числу исследователей.

Последние эксперименты на мышах, хотя объем исследований и не велик, показывают преимущественно

лимфогенный путь поступления ЭТ в систему гемодинамики [36]. Исследователи рассматривают два пути транспорта ЛПС через кишечную стенку в кровоток. Первый путь за счет формирования хиломикрон. Он имеет свое отражение при применении колоректальной клеточной линии Caco-2, которую стимулируют жирными кислотами, и происходит повышение образования хиломикрон. Второй путь — за счет внеклеточной утечки ЛПС через плотные соединения в эпителиальной выстилке [53]. У мышей с генетическим ожирением отмечается исходно более высокие значения ЭТ в общем кровотоке и понижение электрического сопротивления кишечного эпителия [26]. В исследованиях P.D. Cani и соавт. отмечалось значительное повышение проницаемости стенки кишечника для ЛПС и увеличение его концентрации в крови при диете с повышенным содержанием жира, что так же указывает на взаимосвязь СЭЕ с атеросклерозом через влияние на факторы риска [27].

При исследовании на животных еженедельные инъекции ЭТ приводили к прогрессированию атеросклероза у кроликов на гиперлипидемической диете и у мышей с дефицитом аполипопротеина-Е [54]. Но необходимо отметить, что у различных видов животных отмечается разная чувствительность к ЛПС. Полагают, что эта особенность связана с разными видами врожденного иммунного ответа [5]. В частности, для получения ответа у грызунов требуются значительные дозы ЭТ, в разы превышающие концентрации для стимуляции таких же изменений у человека. Ткани и клетки также имеют разную чувствительность к ЛПС. При исследовании стенки коронарных артерий человека выявлена более чем в 2 раза повышенная чувствительность ГМК в сравнении с ЭЦ. Приведённые немногочисленные литературные источники свидетельствуют о необходимости изучения эндотоксинового компонента атерогенеза в клинических условиях на людях.

Первым и пока единственным популяционным исследованием, показавшим важную роль ЭТ в прогрессировании атеросклероза является Brugneck study, в ходе которого было установлено, что повышение концентрации ЭТ в плазме крови более 50 пг/мл является независимым фактором развития и прогрессирования атеросклероза [55]. Несколько ранее у больных с застойной сердечной недостаточностью [26] был обнаружен повышенный провоспалительный фон, происхождение которого автор предположительно связал с ЛПС. Косвенным подтверждением важной роли кишечного ЭТ в атерогенезе является возрастная динамика показателей СЭЕ и липидного профиля [9].

Анализ литературных источников (в большинстве представленных зарубежными авторами) свидетельствует о все более нарастающем интересе исследователей к микробиоте, ее роли в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Большинство факторов риска этих заболеваний, включая старение, ожирение, особенности образа жизни индуцируют дисбактериоз кишечника и снижение целостности кишечного барьера с последующим выходом структур бактерий в системный кровоток [23, 27]. При этом особо отмечается, что микробиота влияет на процессы старения, а не наоборот. В экспериментах на животных, а впоследствии и на людях, постулирована положительная роль физических упражнений на состав кишечной микрофлоры [31]. Вместе с тем, следует отметить, что данные исследования упускают инициру-

ющий агент в развитии атеросклероза, носят наблюдательный характер. Хотя, как нами было отмечено ранее, имеется достаточный объем данных для соотношения нарушения микробиоты и повышения уровня ЭТ плазмы крови при атеросклерозе. Трудности выявления взаимосвязи между дисбиозом кишечника и уровнем ЛПС могут быть связаны с отсутствием единого мнения о методах оценки уровня ЭТ и видов ответа на эндотоксиновую агрессию организмом.

Определение уровня ЭТ и состояния антиэндотоксинового иммунитета

Поскольку избыток кишечных ЛПС в системной гемодинамике, получивший название ЭА, является общим фактором патогенеза заболеваний и синдромов [22, 43], представляется крайне важным определить нормативные показатели СЭЕ, которые были определены сотрудниками лаборатории системной эндотоксинемии и шока НИИ общей патологии и патофизиологии в возрастном аспекте [35].

Идеальный анализ для оценки концентрации ЭТ плазмы крови должен определять ЛПС, который может стимулировать клетки хозяина. Тест должен быть высокочувствительным, чтобы определять небольшие концентрации ЛПС в плазме, стандартизированным, воспроизводимым, легко выполняемым, количественным (а не оператор-зависимым), недорогим и быстрым. Ни один из известных методов определения ЭТ в полной мере не отвечает всем этим критериям, но каждый может быть полезен при определенных обстоятельствах.

Молекулы ЛПС от различных Гр-бактерий гетерогенны. Эта вариабельность сильно ограничивает интерпретацию полученных количественных данных и часто не дает возможность достоверно сравнить значение ЭТ у разных людей [56]. Важным моментом является то, что в плазме крови одновременно присутствуют как молекулы активации ЛПС, так и его подавления или полной элиминации из кровотока [28]. В плазме крови существует множество механизмов для ферментной инактивации ЭТ, чтобы он не мог осуществить свою сигнализацию через TLR4 и активировать врожденный иммунитет. Таким образом, определяемый уровень ЛПС показывает количество «неактивного» ЭТ, который может выполнять адаптивную функцию, поддерживающую иммунную систему, а не оказывать пирогенное или специфическое действие ЭТ на организм. Важно отметить, что ЛПС достигает периферической крови после прохода микроциркуляторной системы печени и легких. Также при использовании большинства систем идет сравнение уровня ЭТ в плазме крови с уровнем ЛПС, растворенного в воде, что по своей сути тоже приводит к ошибкам. Например, уровни ЭТ в сыворотке могут быть недооценены из-за секвестрации внутри сгустков крови [39], поэтому предпочтительнее изучение уровня ЛПС плазмы крови, чем сыворотки. Использование антикоагулянтов при получении плазмы может вызвать интерференцию с анализом лизата *Limulus Amebocyte LALate* — LAL-тест (наиболее распространенный метод обнаружения ЭТ). Было предложено оценивать уровень ЛПС-связывающего белка (LBP) и растворимый кластер дифференцировки-14 (sCD-14) в качестве маркеров активности ЛПС. Проведенные исследования показали взаимосвязь LBP с толщиной комплекса

интима-медиа, артериальной жесткостью и риском смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Только до конца не ясно, отражает это показатель активности ЭТ или имеется прямое действие LBP [57].

Кроме того, ЛПС, связанный с ЛПВП или другими ингибиторами в циркулирующей крови, может опять стать биологически активным уже после того, как попадет в ткани и клетки периферических органов. Это представляет совсем неисследованную область действия ЭТ.

Имеется стандарт ВОЗ для определения уровня ЛПС, но большинство поставщиков эндотоксин-тест систем имеют собственную систему подготовки и обработки ЛПС *E.coli* в качестве стандарта для анализа [58]. В данном случае знание и контроль индивидуальных изменений уровня ЭТ плазмы крови должно быть более надежным методом диагностики динамики ЛПС, чем применение различных тест систем или сравнение с уровнем ЭТ у других индивидуумов.

Были созданы диагностические эндотоксин-тест-системы: «ЛПС-тест-ИФА» [59] и в авторской микро модификации LAL-тест [23], последний в первоначальном виде не соответствовал параметрам для применения в общелинической практике, использовался исключительно фармакопей.

Семидесятые годы — это период начала применения LAL-теста, когда была выявлена возможность коагуляции гемолимфы краба *Limulus polyphemus* или *Tachypleus* при контакте с ЛПС любого происхождения [39]. Данный тест является на настоящий момент самым широко применяемым и используется в тест-системах для скрининговой оценки. Данный анализ может быть активирован также с помощью углеводов, производимых грибами рода *Candida* и других грибов, поэтому некоторые тест-системы были модифицированы или включают только рекомбинантный фактор ЭТ и хромогенный субстрат, что снижает чувствительность метода, но повышает специфичность. Перед проведением анализа LAL плазму необходимо обработать, чтобы удалить ингибиторы. Существенным ограничением использования хромогенных модификаций LAL-теста для количественного определения концентрации ЛПС являются индивидуальные и приобретенные различия концентрации билирубина в крови, которые могут искажать результаты анализа. Единица измерения в авторской модификации LAL-теста («Микро-ЛАЛ-тест») — EU/ml, показатель активности, принятый системой СИ [43]. Иная модификация LAL-теста: метод под названием ELISA, где возможно определение только О-антигена за счет связывания в лунках, покрытых специфическими АТ, с полисахаридной частью молекулы ЛПС. Этот метод при сопоставлении с LAL-тестом давал настолько различные результаты, что было выдвинуто предположение, что в общем кровотоке содержится как целая молекула ЭТ, так и отдельно ее гидрофильная и гидрофобная части. Получалось, что LAL-тест определяет гидрофобную часть, общую для всех молекул ЛПС, а метод ELISA — специфическую гидрофильную, в зависимости от сенсибилизации плашек, но не дает представления о общей концентрации ЭТ в системном кровотоке [36]. Этот метод все равно остается в практике, так как имеется необходимость в определении специфичных ЛПС.

Имеются альтернативные тест системы для определения уровня ЛПС [36]: тест ЕАА с применением гемолюминисценции активированных нейтрофилов. Степень

свечения отличается для пробирок без АТ на поверхности нейтрофилов к ЭТ, содержащих только ЛПС, и просто с наличием АТ, без свободного ЛПС. Максимальное свечение наблюдается при одновременном обнаружении в пробе АТ-содержащих нейтрофилов и свободного ЭТ. Но параметры являются взаимозависимыми и тест часто выдает спорные результаты. Иным примером является «ЛПС-тест-ИФА» [59]. В данном анализе определяется ЛПС, связанный с полиморфно-ядерными лейкоцитами (ПЯЛ). Количественная оценка производится с применением меченных антител к универсальной, общей для всех ЭТ частице — липиду А (ЛПС Re-хемотипа). Количественное выражение полученных данных осуществляется в процентах, которые отражают выявленные ЭТ-позитивные ПЯЛ и резервные возможности гранулоцитов связывать ЛПС *in vitro*.

Вышеизложенные методы определения концентрации ЭТ в общем кровотоке дают возможность оценки общего уровня ЛПС (без учета видоспецифичности), что очень важно при проведении клинических исследований. Но знание только концентрации этого вещества не отражает роль СЭЕ в общей патологии, необходимо учитывать и активности АЭИ [35].

Для оценки активности АЭИ можно использовать два метода: СОИС-ИФА [60] и EndoCab. Первый базируется на определении АТ к двум формам молекулы ЛПС: гидрофобной (лишенной полисахаридной части) и гидрофильной (полной молекуле ЭТ), а также соотношении этих двух показателей [60, 61]. Второй основан на определении уровней IgG и IgM к ядру ЛПС. Выбор антигенов ядра ЛПС был не случаен, поскольку структура ядра хорошо сохраняется, а титры АТ к липиду А стабильны с течением времени в полученной плазме. Эти два метода оценки активности АЭИ дополняют друг друга, но первый предпочтительнее по информативности и доступности.

Анализ нейтрализации эндотоксина (ЕНА) определяет эндотоксинсвязывающую способность плазмы. Плазму инкубируют с известным количеством ЭТ и затем оценивают какое количество ЛПС осталось нетронутым. Ученые сделали вывод, что чем меньше осталось ЭТ, тем активнее работает АЭИ [62]. Но данный анализ не дает ответа, истинно ли уменьшается количество ЛПС за счет активации клеток иммунной системы или идет связь с ЛПС-связывающим белком (LPB), который может снижать биологические свойства ЭТ.

Резюмируя, можно сделать вывод, что для изучения роли СЭЕ в атерогенезе и определения способности того или иного препарата или процедуры (равно как и их сочетания) предупреждать развитие и/или прогрессирование заболеваний атеросклеротической природы необходимо определять показатели как концентрации ЛПС в общем кровотоке, так и активности АЭИ.

Заключение

Анализ данных научной литературы позволяет констатировать, что, несмотря на улучшение методов диагностики, открытия новых биохимических маркеров и углубление знаний патогенеза атеросклероза, заболевания атеросклеротической природы сохраняют ведущие позиции в структуре смертности и заболеваемости населения. Результаты экспериментальных и клинических исследований выявили большое разнообразие молекул и клеточных

реакций в атеросклеротических бляшках, что, по всей вероятности, обусловлено высокой вариабельностью процессов атерогенеза у разных больных и в различных сосудистых бассейнах. Поэтому перенос полученных данных с животной модели на человека не всегда корректен. Более приближенными к естественным условиям считаются исследования в культурах ЭЦ, но и они не всегда успешны, что обуславливает необходимость использования клинических моделей изучения проблемы.

Существенным методологическим успехом является признание воспаления базисным элементом патогенеза атеросклероза и квалификация болезней атеросклеротической природы — хроническими воспалительными заболеваниями. Этот посыл принципиально меняет акценты в проведении научных исследований и поиске средств профилактики атеросклеротических повреждений сосудистой стенки. Среди таковых особое место должны занять имеющиеся и вновь создаваемые лекарственные препараты и процедуры, способные уменьшать уровень содержания ЛПС в общей гемодинамике и/или его регулировать, а лучше «управлять» показателями СЭЕ. Комитет IAS (International Atherosclerosis Society) признает, что прогностической значимостью в отношении развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза могут обладать различные, еще не изученные факторы риска и на основании этого развитие новых подходов к лечению атеросклероза.

Основным инструментом для практикующих врачей при работе с пациентами для выбора тактики ведения является Фремингемская шкала оценки рисков. Но на настоящий момент список внесенных туда факторов ограничен и не имеет широкого применения в ежедневной практике терапевта или кардиолога, несмотря на большое количество исследований. Поэтому поиск новых легко воспроизводимых, достоверных параметров для оценки риска развития атеросклероза является актуальной проблемой.

На основании этого коррекция показателей СЭЕ, применяемые при этом препараты могут выступать в роли средств профилактики и лечения болезней атеросклеротической природы. Дальнейшие исследования в этом направлении представляются весьма перспективными и внушают определённый оптимизм.

Список литературы

1. Fuster V., Mearns B.M. The CVD paradox: mortality vs prevalence. *Nat. Rev. Cardio.* 2009; 6: 669. DOI:10.1038/nrcardio.2009.187
2. Всемирный атлас профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и борьбы с ними. Под ред. S. Mendis, P. Puska, B. Norving. Режим доступа: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/112548/> Дата обращения: 03.04.2017
3. Аймагамбетова А.О. Атерогенез и воспаление. Обзор литературы. *Наука и здравоохранение.* 2016; 1: 24-39. DOI: <http://orcid.org/0000-0003-1496-3281>
4. Hansson G.K., Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat. Immunol.* 2011; 12(3): 204-212. DOI:10.1038/ni.2001
5. Stoll L.L., Denning G.M., Weintraub N.L. Endotoxin, TLR4 Signaling and Vascular Inflammation: Potential Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease. *Curr. Pharm. Des.* 2006; 12(32): 4229-4245.
6. Suffredini A.F., Noveck R.J. Human endotoxin administration as an experimental model in drug development. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2014; 96: 418-422. DOI:10.1038/clpt.2014.146
7. Аниховская И.А., Гольшев И.С., Телблов К.И., Яковлев М.Ю. Роль эндотоксиновой агрессии в патогенезе острого инфаркта миокарда. *Физиология человека.* 2014; 40(3): 129-132. DOI: 10.7868/S0131164614030035
8. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Салахов И.М., Телблов К.И., Яковлев М.Ю. Динамика концентрации эндотоксина в сыворотке крови у больных с острым неосложнённым Q-инфарктом миокарда. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2015; 59(3): 55-61.
9. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновая теория атеросклероза. *Физиология человека.* 2015; 41(1): 106-116. DOI: 10.7868/S0131164615010026
10. Бородулин В.И., Толопянский А.В. К научным итогам XX века; роль отечественных исследователей в разработке проблемы атеросклероза. *Клиническая медицина.* 2013; 11: 70-73.
11. Из истории изучения атеросклероза. Теории атеросклероза. Режим доступа: <http://xn—e1akbokk.com/patologicheskaya-fiziologiya/istorii-izucheniya-ateroskleroza-teorii-38003.html>. Дата обращения: 03.04.2017
12. Кухарчук В.В., Тарарак Э.М. Атеросклероз: от А.Л. Мясникова до наших дней. *Кардиологический вестник.* 2010; V (XVII): 12-20.
13. Коваленко В.Н., Талаева Т.В., Братусь В.В. Холестерин и атеросклероз: традиционные взгляды и современные представления. *Український кардіологічний журнал.* 2010; 3: 7-35.
14. Anderson T.J., Gregoire J., Hegele R.A., Couture P., Mancini G.B., McPherson R., Francis G.A., Poirier P., Lau D.C., Grover S., Genest J. Jr., Carpentier A.C., Dufour R., Gupta M., Ward R., Leiter L.A., Lonn E., Ng D.S., Pearson G.J., Yates G.M., Stone J.A., Ur E. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can. J. Cardiol.* 2013; 29(2): 151-167. DOI:10.1016/j.cjca.2012.11.032
15. El Harchaoui K., van der Steeg W.A., Stroes E.S., Kuivenhoven J.A., Otvos J.D., Wareham N.J., Hutten B.A., Kastelein J.J., Khaw K.T., Boekholdt S. Value of low-density lipoprotein particle number and size as predictors of coronary artery disease in apparently healthy men and women. The EPIC-Norfolk prospective population study. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 547-553. DOI:10.1016/j.jacc.2006.09.043
16. Tabas I., Williams K.J., Boren J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation.* 2007; 116(16): 1832-1844. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676890
17. Frostegard J. Autoimmunity, oxidized LDL and cardiovascular disease. *Autoimmun. Rev.* 2002; 1: 233-237.
18. Packard R.S., Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin. Chem.* 2008; 54(1): 24-38. DOI:0.1373/clinchem.2007.097360
19. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 115-126.
20. Wassmann S., Czech T., van Eickels M., Fleming I., Bohm M., Nickenig G. Inhibition of diet- induced atherosclerosis and endothelial dysfunction in apolipoprotein E/angiotensin II type IA receptor double-knockout mice. *Circulation.* 2004; 110: 3062-3067. DOI:10.1161/01.CIR.0000137970.47771.AF
21. Jiang D., Yang Y., Li D. Lipopolysaccharide induced vascular smooth muscle cells proliferation: A new potential therapeutic target for proliferative vascular diseases. *J. Cell Proliferation.* 2017; 50: e12332. DOI:10.1111/cpr.12332
22. Репин В.С. Стволовые клетки сердечно-сосудистой системы и атеросклероз. *Патогенез.* 2004; 2(1): 9-20.
23. Аниховская И.А., Салахов И.М., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин и стресс в адаптации и старении. *Вестник РАЕН.* 2016; 1: 19-24.
24. Chistiakov D.A., Orekhov A.N., Bobryshev Y.V. Links between atherosclerotic and periodontal disease. *Exp. Mol. Pathol.* 2016; 100(1): 220-235. DOI: 10.1016/j.yexmp.2016.01.006
25. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса. *Цитокины и воспаление.* 2007; 4: 9-21.
26. Caesar R., Fak F., Backhed F. Effects of gut microbiota on obesity and atherosclerosis via modulation of inflammation and lipid metabolism. *J. Intern. Med.* 2010; 268: 320-328. DOI:10.1111/j.1365-2796.2010.02270.x
27. Battson M.L., Lee D.M., Weir T.L., Gentile C.L. The Gut Microbiota as a Novel Regulator of Cardiovascular Function and Disease. *Jnb.* 2017; DOI:10.1016/j.jnutbio.2017.12.010
28. Slocum C., Coats S.R., Hua N., Kramer C., Papadopoulos G., Weinberg E.O., Gudino C.V., Hamilton J.A., Darveau R.P., Genco C.A. Distinct lipid a moieties contribute to pathogen-induced si-

te-specific vascular inflammation. *PLoS Pathog.* 2014; 10, e1004215. DOI:10.1371/journal.ppat.1004215

29. Арабидзе Г.Г. Клиническая иммунология атеросклероза — от теории к практике. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2013; 10: 4-19.

30. Mueller C.F.H., Nickenig G. Angiotensin II. One driving force behind atherogenesis. *Hypertension.* 2008; 51: 175181. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.102376

31. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A., Poggi M., Knauf C., Bastelica D., Neyrinck A.M., Fava F., Tuohy K.M., Chabo C., Waget A., Delmee E., Cousin B., Sulpice T., Chamontin B., Ferrieres J., Tanti J.F., Gibson G.R., Casteilla L., Delzenne N.M., Alessi M.C., Burcelin R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007; 56(7): 1761-1772. DOI:10.2337/db06-1491

32. Stock J. Gut microbiota: an environmental risk factor for cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2013; 229(2): 440-442. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.05.019

33. Horseman M.A., Surani S., Bowman J.D. Endotoxin, Toll-like Receptor-4, and Atherosclerotic Heart Disease. *Curr. Cardiol. Rev.* 2017; 13(2). DOI: 10.2174/1573403X12666160901145313

34. Wu P., Jia F., Zhang B., Zhang P. Risk of cardiovascular disease in inflammatory bowel disease. *J. Exp. Ther. Med.* 2017; 13(2): 395-400. DOI:https://doi.org/10.3892/etm.2016.3966

35. Салахов И.М., Аниховская И.А., Майский И.А., Маркелова М.М., О कोरोков П.Л., Хасанова Г.Р., Юркин В.А. Нормативные показатели системной эндотоксинемии как базисный элемент определения роли липополисахаридов кишечной микрофлоры в общей патологии. *Патогенез.* 2015; 13(1): 18-27.

36. Munford RS. Endotoxemia — menace, marker, or mistake? *J. Leukoc. Biol.* 2016; 100(4): 687-698. DOI: 10.1189/jlb.3RU0316-151R

37. Конев Ю.В., Лазебник Л.Б. Роль эндотоксина кишечной микрофлоры в патогенезе атеросклероза. *Терапия.* 2015; 2: 19-27.

38. Чижиков Н.В., Лиходед В.Г., Светухин А.М., Яковлев М.Ю. Эндотоксин кишечной микрофлоры в клинике и патогенезе хронической ишемии нижних конечностей. Пенза, Издательство ПГПУ, 2002. 150 с.

39. Gnauck A., Lentle R.G., Kruger M.C. Chasing a ghost? — Issues with the determination of circulating levels of endotoxin in human blood. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2016; 53: 197-215. DOI: 10.3109/10408363.2015.1123215

40. Bahador M., Cross A.S. From therapy to experimental model: a hundred years of endotoxin administration to human subjects. *J. Endotoxin Res.* 2007; 13(5): 251-279. DOI 10.1177/0968051907085986. DOI:10.1177/0968051907085986

41. Rittig N., Thomsen H.N., Bach E., Jorgensen J.O., Moller N. Hormone and Cytokine Responses to Repeated Endotoxin Exposures—No Evidence of Endotoxin Tolerance After 5 Weeks in Humans. *Shock.* 2015; 44(1): 32-35. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000384

42. Яковлев М.Ю. Воспоминания о лучшем или об истоках эндотоксиновой теории. *Актуальные проблемы общей патологии. Юбилейная научно-практическая конференция.* Казань. 2015; 68-80.

43. Яковлев М.Ю. *Кишечный эндотоксин и воспаление.* В кн.: Дерматовенерология. Национальное руководство (краткое издание). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013: 70-76.

44. Krutzik S.R., Tan B., Li H., Ochoa M.T., Liu P.T., Sharfstein S.E., Graeber T.G., Sieling P.A., Liu Y.J., Rea T.H., Bloom B.R., Modlin R.L. TLR activation triggers the rapid differentiation of monocytes into macrophages and dendritic cells. *Nat. Med.* 2005; 11(6): 653-660. DOI:10.1038/nm1246

45. Manco M., Putignani L., Bottazzo G.F. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk. *Endocr. Rev.* 2010; 31: 817-844. DOI:10.1210/er.2009-0030

46. Geng S., Yuan R., Li L. Chronic Polarization of Inflammatory Monocytes by Super-Low Grade Endotoxin Aggravates the Pathogenesis of Atherosclerosis. *J. Circ.* 2017; 136: A20934.

47. Шварц Я.Ш. Роль эндотоксинемии в атерогенезе. *Атеросклероз.* 2005; 1(1): 18-31.

48. Савельев В.С., Петухов В.А., Ан Е.С., Семенов Ж.С., Миронов А.В. Дисфункция эндотелия при липидном дистресс-синдроме и дисметаболических последствиях перитонита. *Русский медицинский журнал.* 2009; 14: 881-890.

49. Ji Y., Liu J., Wang Z., Li Z. PPARgamma agonist rosiglitazone ameliorates LPS-induced inflammation in vascular smooth muscle cells via the TLR4/TRIF/IRF3/IP-10 signaling pathway. *Cytokine.* 2011; 55: 409-419. DOI: 10.1016/j.cyto.2011.05.020

50. Rice J.B., Stoll L.L., Li W.-G., Denning G.M., Weydert J., Charipar E., Richenbacher W.E., Miller F.J. Jr., Weintraub N.L. Low level endotoxin induces potent inflammatory activation of human blood vessels: inhibition by statins. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 1576-1582. DOI:10.1161/01.ATV.0000081741.38087.F9

51. Singh S., Singh H., Loftus E.V. Jr., Pardi D.S. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 12: 382-393. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.08.023

52. Репин В.С. Клеточные механизмы атеросклероза. *Сопосовский Образовательный журнал.* 1998; 4(9): 34-44.

53. О कोरोков П.Л., Аниховская И.А., Яковлева М.М., Лазарева С.И., Меламуд А.А., Мешков М.В., Салахов И.М., Энукидзе Г.Г., Яковлев М.Ю. Алиментарный фактор как вероятный индуктор воспаления или липидный компонент механизма транспорта кишечного эндотоксина. *Физиология человека.* 2012; 38(6): 105-112.

54. Harris K., Kassis A., Major G., Chou Ch.J. Is the Gut Microbiota a New Factor Contributing to Obesity and Its Metabolic Disorders? *J. Obesity.* 2012. 2012: 879151s. DOI: 10.1155/2012/879151

55. Wiedermann C.J., Kiechl S., Dunzendorfer S., Schratzberger P., Egger G., Oberhollenzer F., Willeit J. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results from the Bruneck Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34(7): 1975-1981.

56. Boutagy N.E., McMillan R.P., Frisard M.I., Hulver M.W. Metabolic endotoxemia with obesity: Is it real and is it relevant? *Biochimie.* 2016; 124: 11-20. DOI: 10.1016/j.biochi.2015.06.020

57. Serrano M., Moreno-Navarrete J.M., Puig J., Moreno M., Guerra E., Ortega F., Xifra G., Ricart W., Fernandez-Real J.M. Serum lipopolysaccharide-binding protein as a marker of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2013; 230(2): 223-227. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.07.004

58. Findlay L., Desai T., Heath A., Poole S., Crivellone M., Hauck W., Ambrose M., Morris T., Daas A., Rautmann G., Buchheit K.H., Spieser J.M., Terao E. Collaborative study for the establishment of the WHO 3(rd) International Standard for Endotoxin, the Ph. Eur. endotoxin biological reference preparation batch 5 and the USP Reference Standard for Endotoxin Lot H0K354. *Pharmeur. Bio. Sci. Notes.* 2015: 73-98.

59. Лиходед В.Г., Яковлев М.Ю., Аполлонин А.В., Козлова Н.Н., Кудрявцев А.Е., Юшук Н.Д. Способ оценки состояния антиэндотоксинового иммунитета в отношении грамотрицательных бактерий («ЛПС-ТЕСТ-ИФА»). *Патент на изобретение RUS 2088936.*

60. Уразаев Р.А., Яковлев М.Ю., Аниховская И.А., Крупник А.Н., Суджан Е.В., Гатауллина Р.И., Гатауллин Ю.К. Способ оценки резистентности организма. *Патент на изобретение RUS 2011993.*

61. Покусаяева Д.П., Аниховская И.А. Клинический случай вероятного инфекционного эндокардита аортального клапана, вызванного внутриклеточной инфекцией. *Русский медицинский журнал.* 2017; 4: 307-311.

62. Gunti S., Notkins A.L. Polyreactive antibodies: function and quantification. *J. Infect. Dis.* 2015; 212(Suppl 1): S42-S46. DOI: 10.1093/infdis/jiu512

References

1. Fuster V., Mearns B.M. The CVD paradox: mortality vs prevalence. *Nat. Rev. Cardio.* 2009; 6: 669. DOI:10.1038/nrcardio.2009.187
2. [World atlas for the prevention and control of cardiovascular diseases] Ed. S. Mendies, P. Pushka, B. Norving. Available at: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/112548/> Retrieved: 03.04.2017 (In Russian)
3. Aimagambetova A.O. [Atherogenesis and inflammation]. *Nauka I Zdravookhranenie [Science and Health].* 2016; 1: 24-39. DOI: <http://orcid.org/0000-0003-1496-3281> (In Russian)
4. Hansson G.K., Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat. Immunol.* 2011; 12(3): 204-212. DOI:10.1038/ni.2001
5. Stoll L.L., Denning G.M., Weintraub N.L. Endotoxin, TLR4 Signaling and Vascular Inflammation: Potential Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease. *Curr. Pharmac. Des.* 2006; 12(32): 4229-4245.
6. Suffredini A.F., Noveck R.J. Human endotoxin administration as an experimental model in drug development. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2014; 96: 418-422. DOI:10.1038/clpt.2014.146

7. Anikhovskaya I.A., Yakovlev M.Y., Golyshev I.S., Tebloev K.I. [The role of endotoxin aggression in pathogenesis of acute myocardial infarction]. *Fiziologiya cheloveka [Human Physiology]*. 2014; 40(3): 129-132. DOI: 10.7868/S0131164614030035 (In Russian)
8. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Salakhov I.M., Tebloev K.I., Yakovlev M.Yu. [Changes of endotoxin concentration in blood serum in patients with uncomplicated acute myocardial Q-infarction]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological physiology and experimental therapy]*. 2015; 59(3): 55-61. (In Russian)
9. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Yakovlev M.Y. [Endotoxin theory of atherosclerosis]. *Fiziologiya cheloveka [Human Physiology]*. 2015; 41(1): 89-97. DOI: 10.7868/S0131164615010026 (In Russian)
10. Borodulin V.I., Tolopyanskiy A.V. [To the scientific results of the twentieth century; role of domestic researchers in the development of the problem of atherosclerosis]. *Klinicheskaya meditsina [Clinical Medicine]*. 2013; 11: 70-73 (In Russian)
11. [From the history of the study of atherosclerosis. Theories of atherosclerosis]. Available at: <http://xn--e1akbokk.com/patologicheskaya-fiziologiya/istorii-izucheniya-ateroskleroza-teorii-38003.html>. Retrieved: 03.04.2017. (In Russian)
12. Kukharchuk V.V., Tararak E.M. [Atherosclerosis: from A.L. Myasnikov to the present day]. *Kardiologicheskiy vestnik [Cardiologic Herald]*. 2010; V (XVII): 12-20. (In Russian)
13. Kovalenko V.N., Talaeva T.V., Bratus V.V. [Cholesterol and atherosclerosis: traditional views and contemporary ideas]. *Ukrains'kii kardiologichnii zhurnal [Ukrainian Cardiology Journal]*. 2010; 3: 7-35 (In Russian)
14. Anderson T.J., Gregoire J., Hegele R.A., Couture P., Mancini G.B., McPherson R., Francis G.A., Poirier P., Lau D.C., Grover S., Genest J. Jr., Carpentier A.C., Dufour R., Gupta M., Ward R., Leiter L.A., Lonn E., Ng D.S., Pearson G.J., Yates G.M., Stone J.A., Ur E. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can. J. Cardiol.* 2013; 29(2): 151-167. DOI:10.1016/j.cjca.2012.11.032
15. El Harchaoui K., van der Steeg W.A., Stroes E.S., Kuivenhoven J.A., Otvos J.D., Wareham N.J., Hutten B.A., Kastelein J.J., Khaw K.T., Boekholdt S. Value of low-density lipoprotein particle number and size as predictors of coronary artery disease in apparently healthy men and women. The EPIC-Norfolk prospective population study. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 547-553. DOI:10.1016/j.jacc.2006.09.043
16. Tabas I., Williams K.J., Boren J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation.* 2007; 116(16): 1832-1844. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676890
17. Frostegard J. Autoimmunity, oxidized LDL and cardiovascular disease. *Autoimmun. Rev.* 2002; 1: 233-237.
18. Packard R.S., Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin. Chem.* 2008; 54(1): 24-38. DOI:10.1373/clinchem.2007.097360
19. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 115-126.
20. Wassmann S., Czech T., van Eickels M., Fleming I., Bohm M., Nickenig G. Inhibition of diet-induced atherosclerosis and endothelial dysfunction in apolipoprotein E/angiotensin II type 1A receptor double-knockout mice. *Circulation.* 2004; 110: 3062-3067. DOI:10.1161/01.CIR.0000137970.47771.AF
21. Jiang D., Yang Y., Li D. Lipopolysaccharide induced vascular smooth muscle cells proliferation: A new potential therapeutic target for proliferative vascular diseases. *J. Cell Proliferation.* 2017; 50: e12332. DOI:10.1111/cpr.12332
22. Repin V.S. [Stem cells of the cardiovascular system and atherosclerosis]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2004; 2(1): 9-20. (In Russian)
23. Anikhovskaya I.A., Salakhov I.M., Yakovlev M.Yu. [Intestinal endotoxin and stress adaptation and aging]. *Vestnik RAEN [Messenger of RANS]*. 2016; 1: 19-24. (In Russian)
24. Chistiakov D.A., Orekhov A.N., Bobryshev Y.V. Links between atherosclerotic and periodontal disease. *Exp. Mol. Pathol.* 2016; 100(1): 220-235. DOI: 10.1016/j.yexmp.2016.01.006
25. Gusev E.Y., Chereshev V.A., Yurchenko L.N. [Systemic inflammation as a typical pathological process]. *Tsitokiny i vospalenie [Cytokines and inflammation.]*. 2007; 4: 9-21. (In Russian)
26. Caesar R., Fak F., Backhed F. Effects of gut microbiota on obesity and atherosclerosis via modulation of inflammation and lipid metabolism. *J. Intern. Med.* 2010; 268: 320-328. DOI:10.1111/j.1365-2796.2010.02270.x
27. Battson M.L., Lee D.M., Weir T.L., Gentile C.L. The Gut Microbiota as a Novel Regulator of Cardiovascular Function and Disease. *Inb.* 2017; DOI:10.1016/j.jnutbio.2017.12.010
28. Slocum C., Coats S.R., Hua N., Kramer C., Papadopoulos G., Weinberg E.O., Gudino C.V., Hamilton J.A., Darveau R.P., Genco C.A. Distinct lipid moieties contribute to pathogen-induced site-specific vascular inflammation. *PLoS Pathog.* 2014; 10, e1004215. DOI:10.1371/journal.ppat.1004215
29. Arabidze G.G. Clinical immunology of atherosclerosis — from the theory to practice. *Ateroskleroz i dislipidemii [Ateroskleroz i dislipidemii]*. 2013; 10: 4-19. (In Russian)
30. Mueller C.F.H., Nickenig G. Angiotensin II. One driving force behind atherogenesis. *Hypertension.* 2008; 51: 175181. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.102376
31. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A., Poggi M., Knauf C., Bastelica D., Neyrinck A.M., Fava F., Tuohy K.M., Chabo C., Waget A., Delmee E., Cousin B., Sulpice T., Chamontin B., Ferrieres J., Tanti J.F., Gibson G.R., Casteilla L., Delzenne N.M., Alessi M.C., Burcelin R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007; 56(7): 1761-1772. DOI:10.2337/db06-1491
32. Stock J. Gut microbiota: an environmental risk factor for cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2013; 229(2): 440-442. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.05.019
33. Horseman M.A., Surani S., Bowman J.D. Endotoxin, Toll-like Receptor-4, and Atherosclerotic Heart Disease. *Curr. Cardiol. Rev.* 2017; 13(2). DOI: 10.2174/1573403X12666160901145313
34. Wu P., Jia F., Zhang B., Zhang P. Risk of cardiovascular disease in inflammatory bowel disease. *J. Exp. Ther. Med.* 2017; 13(2): 395-400. DOI:https://doi.org/10.3892/etm.2016.3966
35. Salakhov I.M., Anihovskaya I.A., Maysky I.A., Markelova M.M., Okorokov P.L., Hasanova G.R., Jurkiv V.A. [The normative data of systemic endotoxemia as the basic element of role definition of lipopolysaccharides of gut organisms in general pathology]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2015; 13(1): 18-27. (In Russian)
36. Munford RS. Endotoxemia — menace, marker, or mistake? *J. Leukoc. Biol.* 2016; 100(4): 687-698. DOI: 10.1189/jlb.3RU0316-151R
37. Konev Yu.V., Lazebnik L.B. [The role of endotoxin in the intestinal microbiota in the pathogenesis of atherosclerosis]. *Terapiya [Therapy]*. 2015; 2: 19-27. (In Russian)
38. Chizhikov N.V., Likhodod V.G., Svetukhin A.M., Yakovlev M.Yu. [Endotoxin of intestinal microflora in the clinic and pathogenesis of chronic lower limb ischemia]. Penza: PSPU Publishing, 2002. 150 pp. (In Russian)
39. Gnauck A., Lentle R.G., Kruger M.C. Chasing a ghost? — Issues with the determination of circulating levels of endotoxin in human blood. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2016; 53: 197-215. DOI: 10.3109/10408363.2015.1123215
40. Bahador M., Cross A.S. From therapy to experimental model: a hundred years of endotoxin administration to human subjects. *J. Endotoxin Res.* 2007; 13(5): 251-279. DOI 10.1177/0968051907085986. DOI:10.1177/0968051907085986
41. Rittig N., Thomsen H.H., Bach E., Jorgensen J.O., Moller N. Hormone and Cytokine Responses to Repeated Endotoxin Exposures—No Evidence of Endotoxin Tolerance After 5 Weeks in Humans. *Shock.* 2015; 44(1): 32-35. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000384
42. Yakovlev M.Yu. [Memories of the best or the origins of endotoxin theory]. In: *Aktual'nye problemy obshchey patologii. Yubileynaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya [Actual problems of general pathology. Jubilee scientific and practical conference]*. Kazan' [Kazan]. 2015; 68-80. (In Russian)
43. Yakovlev M.Yu. [Intestinal endotoxin and inflammation]. In: *Dermatovenerologiya. Natsional'noe rukovodstvo (kratkoe izdanie) [Dermatovenerology. National leadership (short edition)]*. M.: GEOTAR-Media; 2013. 70-76 p. (In Russian)
44. Krutzik S.R., Tan B., Li H., Ochoa M.T., Liu P.T., Sharfstein S.E., Graeber T.G., Sieling P.A., Liu Y.J., Rea T.H., Bloom B.R., Modlin R.L. TLR activation triggers the rapid differentiation of monocytes into macrophages and dendritic cells. *Nat. Med.* 2005; 11(6): 653-660. DOI:10.1038/nm1246
45. Manco M., Putignani L., Bottazzo G.F. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk. *Endocr. Rev.* 2010; 31: 817-844. DOI:10.1210/er.2009-0030
46. Geng S., Yuan R., Li L. Chronic Polarization of Inflammatory Monocytes by Super-Low Grade Endotoxin Aggravates the Pathogenesis of Atherosclerosis. *J. Circ.* 2017; 136: A20934.

47. Schwartz Ya.Sh. [Hypothesis about role of endotoxaemia in atherogenesis]. *Ateroskleroz [Atherosclerosis]* 2005; 1(1): 18-31 (In Russian)
48. Savel'ev V.S., Petukhov V.A., An E.S., Semenov Zh.S., Mironov A.V. [Endothelial dysfunction with lipid distress syndrome and the dimetabolic effects of peritonitis]. *Russkii Meditsinskii Zhurnal [Russian Medical Journal]*. 2009(14): 881. (In Russian)
49. Ji Y., Liu J., Wang Z., Li Z. PPARgamma agonist rosiglitazone ameliorates LPS-induced inflammation in vascular smooth muscle cells via the TLR4/TRIF/IRF3/IP-10 signaling pathway. *Cytokine*. 2011; 55: 409-419. DOI: 10.1016/j.cyto.2011.05.020
50. Rice J.B., Stoll L.L., Li W.-G., Denning G.M., Weydert J., Charipar E., Richenbacher W.E., Miller F.J. Jr., Weintraub N.L. Low level endotoxin induces potent inflammatory activation of human blood vessels: inhibition by statins. *Arterioscler, Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 1576-1582. DOI:10.1161/01.ATV.0000081741.38087.F9
51. Singh S., Singh H., Loftus E.V. Jr., Pardi D.S. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 12: 382-393. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.08.023
52. Repin V.S. [Cellular mechanisms of atherosclerosis]. *Sorosovskii Obrazovatel'nyi zhurnal [Soros Educational Journal]*. 1998; 4(9): 34-44. (In Russian)
53. Okorokov P.L., Anychovskaya I.A., Yakovleva M.M., Melamud A.A., Salachov I.M., Enuchidze G.G., Yakovlev M.Y., Lazareva S.I., Meshkov M.V. Nutritional factors of inflammation induction or lipid mechanism of endotoxin transport. *Fiziologiya cheloveka [Human Physiology]*. 2012; 38(6): 105-112. (In Russian)
54. Harris K., Kassis A., Major G., Chou Ch.J. Is the Gut Microbiota a New Factor Contributing to Obesity and Its Metabolic Disorders? *J. Obesity*. 2012. 2012: 879151s. DOI: 10.1155/2012/879151
55. Wiedermann C.J., Kiechl S., Dunzendorfer S., Schratzberger P., Egger G., Oberhollenzer F., Willeit J. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results from the Bruneck Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34(7): 1975-1981.
56. Boutagy N.E., McMillan R.P., Frisard M.I., Hulver M.W. Metabolic endotoxemia with obesity: Is it real and is it relevant? *Biokhimie*. 2016; 124: 11-20. DOI: 10.1016/j.biochi.2015.06.020
57. Serrano M., Moreno-Navarrete J.M., Puig J., Moreno M., Guerra E., Ortega F., Xifra G., Ricart W., Fernandez-Real J.M. Serum lipopolysaccharide-binding protein as a marker of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2013; 230(2): 223-227. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.07.004
58. Findlay L., Desai T., Heath A., Poole S., Crivellone M., Hauck W., Ambrose M., Morris T., Daas A., Rautmann G., Buchheit K.H., Spieser J.M., Terao E. Collaborative study for the establishment of the WHO 3(rd) International Standard for Endotoxin, the Ph. Eur. endotoxin biological reference preparation batch 5 and the USP Reference Standard for Endotoxin Lot H0K354. *Pharmeur. Bio. Sci. Notes*. 2015: 73-98.
59. Likhoded V.G., Yakovlev M.Yu., Apollonin A.V., Kozlova N.N., Kudryavtsev A.E., Yushuk N.D. [A method for assessing the status of anti-endotoxin immunity against gram-negative bacteria («LPS-TEST-ELISA»)]. [Patent for invention] RUS 2088936 (In Russian)
60. Urazaev R.A., Yakovlev M.Yu., Anikhovskaya I.A., Krupnik A.N., Sudzhyan E.V., Gataullina R.I., Gataullin Yu.K. [Method for assessing the resistance of the body]. [Patent for invention] RUS 2011993. (In Russian)
61. Pokusaeva D.P., Anikhovskaya I.A. [Clinical case of probable infective endocarditis of the aortic valve caused by intracellular infection]. *Russkii Meditsinskii Zhurnal [Russian Medical Journal]*. 2017; 4: 307-311
62. Gunti S., Notkins A.L. Polyreactive antibodies: function and quantification. *J. Infect. Dis.* 2015; 212(Suppl 1): S42-S46. DOI: 10.1093/infdis/jiu512

Сведения об авторе

Покусаева Дарья Павловна — аспирант лаборатории системной эндотоксинемии и шока Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».