

УДК 616-092

## Коррелятивные взаимосвязи между показателями системной эндотоксинемии и липидного профиля у пациентов без клинических проявлений атеросклероза

Покусаева Д.П.<sup>1</sup>, Аниховская И.А.<sup>1</sup>, Коробкова Л.А.<sup>2</sup>, Яковлев М.Ю.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».  
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

<sup>2</sup> Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования  
«Сколковский институт науки и технологий».  
121205, Москва, ул. Нобеля, д. 3

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

**Актуальность.** Атеросклероз является проявлением хронического системного воспаления, индукция которого может быть связана с эндотоксиновой агрессией (ЭА), как патогенной формы системной эндотоксинемии (СЭЕ). Цель: выявить коррелятивные связи между показателями липидного профиля и СЭЕ в зависимости от степени выраженности атеросклеротического процесса. **Материалы и методы.** Проводился опрос пациентов с использованием шкалы оценки риска SCORE. Всем выполнялось триплексное ультразвуковое исследование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий на аппарате Medison SA9900 (Южная Корея) с оценкой структуры и толщины комплекса интима-медиа (ТИМ), расчёта степени стенозирования методом ECST. Оценивались параметры липидного профиля (общий холестерин (ОХС), ЛПНП, ЛПВП, ТГ, индекс атерогенности (ИА)) и показатели СЭЕ: методом микро-ЛАЛ-теста концентрация липополисахарида (ЛПС) и активность АЭИ при помощи СОИС-ИФА. **Результаты.** С использованием шкалы SCORE пациенты были отнесены к средней группе риска по развитию сердечно-сосудистых осложнений. На основании данных УЗИ пациенты были разделены на три подгруппы. Первая: утолщение ТИМ; вторая: с атеросклеротическими бляшками; третья: без признаков нарушения структуры стенки артерии, но с нарушенными параметрами липидного профиля. Нами не было выявлено статистически значимых различий между подгруппами по параметрам липидного профиля, но пациенты значимо отличались от группы контроля по концентрации ЛПНП, ОХС и ИА. Не было статистически значимых различий по параметрам СЭЕ между обследуемыми в подгруппах и группой контроля. Однако множественная регрессия показала значительное влияние уровня ЭТ и соотношения антител к гидрофильной/гидрофобной частям молекулы ЛПС на уровень ОХС и ИА ( $p < 0,001$ ). **Заключение.** Обнаруженная нами прямая взаимосвязь между показателями концентрации ЛПС в общем кровотоке и ОХС может быть следствием более высокого сродства молекулы ЭТ к ЛПВП и конкурентным связываем при транспорте молекул. Это дает возможность объяснить обнаруженные прямые коррелятивные взаимосвязи параметров СЭЕ и липидного профиля.

**Ключевые слова** эндотоксин; атеросклероз; воспаление; холестерин.

**Для цитирования:** Покусаева Д.П., Аниховская И.А., Коробкова Л.А., Яковлев М.Ю. Коррелятивные взаимосвязи между показателями системной эндотоксинемии и липидного профиля у пациентов без клинических проявлений атеросклероза. Патогенез. 2018; 16(4): 182-185

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.04.182-185

**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:** 20.09.2018

## Correlations of indices of systemic endotoxemia with lipid profile in patients without clinical manifestation of atherosclerosis

Pokusaeva D.P.<sup>1</sup>, Anikhovskaya I.A.<sup>1</sup>, Korobkova L.A.<sup>2</sup>, Yakovlev M.Yu.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Institute of General Pathology and Pathophysiology,  
Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

<sup>2</sup> Skolkovo Institute of Science and Technology,  
Nobelya Str. 3, Moscow 121205, Russian Federation

<sup>3</sup> N.I.Pirogov Russian National Research Medical University,  
Ostrovitianova Str. 1, Moscow 117997, Russian Federation

**Background.** Atherosclerosis is a manifestation of chronic systemic inflammation, the induction of which may be associated with endotoxin aggression (EA) as a pathogenic form of systemic endotoxemia (SEE). **Objective:** to identify correlations of the lipid profile with SEE depending on severity of the atherosclerotic process. **Materials and methods.** Patients were interviewed using the SCORE risk assessment scale. All patients underwent a triplex ultrasound examination of extracranial brachiocephalic arteries using Medison

SA9900 (South Korea) including evaluation of the intima-media complex (TIM) structure and thickness. The ECST method was used to quantify arterial stenosis. Indices of the lipid profile (total cholesterol, LDL, HDL, TG, atherogenic index (AI)) and SEE were estimated; the micro-LAL test was used to measure the lipopolysaccharide (LPS) concentration; and the AEI activity was measured using SOIS-ELISA. **Results.** Using the SCORE scale patients were assigned to the group of intermediate risk for development of cardiovascular complications. Based on ultrasound data the patients were divided into three subgroups: first subgroup, TIM thickening; second subgroup, atherosclerotic plaques; third subgroup, no signs of disturbed structure of the arterial wall but abnormal lipid profile. There were no significant differences between subgroups in indices of the lipid profile but patients significantly differed from the control group in concentrations of LDL, cholesterol, and AI. Statistically significant differences in SEE indices between the subgroups and the control group were absent. However, multiple regression showed a significant effect of the ET level and the ratio of antibodies to the hydrophilic/hydrophobic parts of the LPS molecule on the level of total cholesterol and AI ( $p < 0.001$ ). **Conclusion.** The observed direct relationship between concentrations of LPS in the systemic circulation and total cholesterol may be due to a higher affinity of the ET molecule to HDL and the competitive binding in transport of molecules. This explains the found direct correlations of SEE indices with the lipid profile.

**Key words:** endotoxin, atherosclerosis, inflammation, cholesterol.

**For citation:** Pokusaeva D.P., Anikhovskaya I.A., Korobkova L.A., Yakovlev M.Yu. [Correlations of indices of systemic endotoxemia with lipid profile in patients without clinical manifestation of atherosclerosis]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2019; 17(2): 182-185 (in Russian)

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2018.04.182-185

**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:** 20.09.2018

## Введение

Атеросклероз является проявлением хронического системного воспаления [1, 2], индукция которого может быть обусловлена эндотоксиновой агрессией (ЭА), как патогенной формы системной эндотоксинемии (СЭЕ) [2, 3]. Роль СЭЕ в развитии атеросклероза показана в экспериментальных моделях на животных, когда применяются высокие дозы кишечного эндотоксина (ЭТ), вводимые большим пулом внутривенно или внутримышечно, и нет возможности учитывать факторы риска, свойственные человеку (курение, стресс и т.д.) [4]. Наиболее значимым является популяционное исследование Brunesk, отражающие влияние уровня липополисахарида (ЛПС) при концентрации в плазме более 50 пг/мл на прогрессирование атеросклеротического процесса вне зависимости от иных факторов риска [5]. Однако дизайном данного исследования не учитывалось состояние активности антиэндотоксинового иммунитета (АЭИ), которая во многом определяет степень патогенности ЭА. В связи с этим, нам представилось целесообразным выявить возможные коррелятивные связи между показателями липидного профиля и СЭЕ (в т.ч. АЭИ) в зависимости от степени выраженности атеросклеротического процесса.

## Материалы и методы исследования

В исследование включено 80 пациентов (44 мужчин и 36 женщин, со средним возрастом  $52 \pm 12$  лет) без клинических проявлений стеноза брахиоцефальных артерий (БЦА) (экспериментальная группа). Клинические проявления оценивали по шкале SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation), включающую в себя следующие факторы: возраст, пол, курение, уровни систолического артериального давления и общего холестерина. Критериями включения в экспериментальную группу было добровольное согласие, отсутствие обострения хронических заболеваний и приёма липид-снижающих препаратов, общее удовлетворительное самочувствие, что

позволяет квалифицировать волонтеров как условно здоровых. Всем обследуемым проводилось триплексное ультразвуковое исследование экстракраниального отдела БЦА (аппарат MEDISON SA9900, Южная Корея) с оценкой толщины и структуры комплекса интима-медиа (ТИМ), определения атеросклеротических бляшек со степенью стенозирования просвета артерий с использованием метода ECST. Контрольная группа состояла из 10 человек, и была сопоставима по полу и возрасту ( $51 \pm 12$  лет). У всех волонтеров определялся липидный профиль: общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП) и индекс атерогенности (ИА), а также уровень глюкозы в крови и СОЭ. Интегральные показатели СЭЕ определялись при помощи авторских методов [6, 7]. Концентрация ЭТ – модификацией ЛАЛ-тест в ЕУ/мл. Активность АЭИ – концентрацией антител к гидрофильной (АТ-ЛПС-ФИЛ) и гидрофобной (АТ-ЛПС-ФОБ) формам молекулы ЭТ в у.е.о.п. и их соотношения (норма: 2:1) [2]. Статистический анализ проводился с использованием программы RStudio Версии 1.0.136 с оценкой методами однофакторного дисперсионного анализа с применением критерия Тьюки для *post-hoc* сравнения средних, и множественной регрессии.

## Результаты исследования

На основании наличия и анализа факторов риска в анамнезе пациенты были отнесены к группе среднего риска по вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений. Все пациенты были разделены на три подгруппы в зависимости от степени тяжести атеросклеротического поражения БЦА: подгруппа 1 ( $n = 37$ ) имела выявленные атеросклеротические бляшки со степенью стенозирования более 20%, в подгруппе 2 ( $n = 11$ ) определялось утолщение ТИМ более 1,0 мм, изменение эхогенности и нарушение трехслойной структуры стенки БЦА, пациенты подгруппы 3 ( $n = 22$ ) имели нормальные данные дуплекс-

Показатели липидного профиля обследуемых и группы контроля.

Параметры	Экспериментальная группа (n = 80)	Группа контроля (n = 10)	p
ОХС, ммоль/л	6,07 ± 1,46	4,77 ± 0,60	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,79 ± 0,99	0,98 ± 0,30	<0,001
ЛПНП, ммоль/л	4,59 ± ,41	3,03 ± 0,44	<0,001
ИА	4,97 ± 1,46	2,35 ± 0,66	<0,001

ного сканирования БЦА, но определялось нарушение параметров липидного профиля. Исследование не показало существенных различий в липидном профиле между подгруппами (рис. 1) из-за отсутствия прямой связи между тяжестью дислипидемии и изменениями ультразвуковых проявлений атеросклероза одной локализации, что соотносится с литературными данными.

У обследованных пациентов экспериментальной группы выявлены статически достоверные различия с группой контроля по уровню ЛПНП, ОХС, ТГ, ИА (табл. 1).

У пациентов экспериментальной группы показатели СЭЕ достоверно не отличались от контрольной группы, и не различались между подгруппами.

Однако множественная регрессия показала значительное влияние уровня ЛПС и соотношения АТ-ЛПС-ФИЛ / АТ-ЛПС-ФОВ на уровень ОХС и ИА. Увеличение числового значения ЛПС для одну единицу приводит к среднему увеличению уровня ОХС на  $3,10 \pm 1,12$  ммоль/л ( $p = 0,007$ ) и ИА на  $7,84 \pm 2,14$  ( $p < 0,001$ ). Увеличение соотношения АТ-ЛПС-ФИЛ / АТ-ЛПС-ФОВ на одну единицу приводит к среднему увеличению уровня ОХС на  $3,62 \pm 0,86$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ).

Обсуждение

Проведённое исследование обнаружило весьма неожиданные результаты. Это в первую очередь касается отсутствия достоверных отличий в показателях СЭЕ у пациентов с наличием объективных признаков атеро-

склеротического процесса и без таковых. Это может быть следствием по меньшей двух причин: волнообразности процессов атерогенеза и индивидуальной предрасположенности (уязвимости) эндотелиальных клеток того или иного отдела сосудистой системы к действию патогенного фактора (нами исследовался исключительно брахецефальный сегмент). Общепринятыми лабораторными маркерами наличия и/или прогрессирования атеросклеротического процесса являются высокий уровень ОХС в крови и увеличение АИ.

Обнаруженная нами прямая взаимосвязь между показателями концентрации ЛПС в общем кровотоке и ОХС может быть следствием более высокого сродства молекулы ЭТ (по сравнению с холестерином) к ЛПВП. ЛПС затрудняет транспорт ОХС в кору надпочечников и обуславливает относительный дефицит синтеза противовоспалительных гормонов (последнее требует отдельного исследования), а значит может повышать уязвимость клеток-мишеней к действию провоспалительных факторов, в т.ч. ЛПС. Немаловажную роль в реализации патогенного действия избыточного содержания ЭТ в общей гемодинамике играет АЭИ. Его недостаточность или дисбаланс, который мы зафиксировали в настоящем исследовании, прямо коррелирует с лабораторными маркерами наличия или прогрессирования атеросклеротического процесса. Другим, на первый взгляд, неожиданным фактом является отсутствие достоверных различий в показателях СЭЕ при прогрессировании атеросклеротического процесса (в подгруппах), который становится

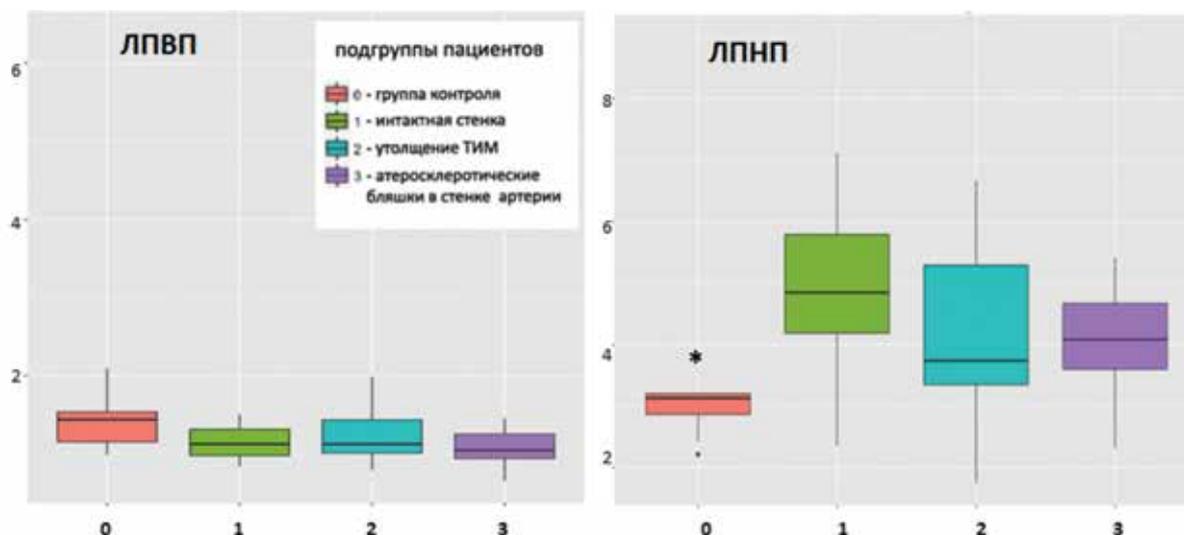


Рис. 1. Уровень ЛПВП и ЛПНП (ммоль/л) у пациентов разных экспериментальных подгрупп и группы контроля

поняты при учёте волнообразности хронического (низкоинтенсивного) воспалительного процесса.

### Заключение

В результате проведённого исследования показателей СЭЕ и липидного профиля волонтеров (50-62 лет) без клинических проявлений атеросклероза и верифицированных хронических воспалительных заболеваний, были обнаружены прямые коррелятивные взаимосвязи между этими показателями, которые позволяют констатировать наличие эндотоксического фактора атерогенеза. Последнее мотивирует дальнейшие научные исследования, результаты которого могут явиться базисным элементом эндотоксического направления профилактики и лечения болезней атеросклеротической природы.

### Список литературы

1. Покусаяева 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
2. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Яковлев М.Ю. Эндотоксическая теория атеросклероза. Физиология человека. 2015; 41(1): 106-116. DOI: 10.7868/S0131164615010026
3. Яковлев М.Ю. Воспоминания о лучшем или об истоках эндотоксической теории. В сб.: Актуальные проблемы общей патологии. Юбилейная научно-практическая конференция. Казань; 2015: 68-80.
4. Battson M.L., Lee D.M., Weir T.L., Gentile C.L. The gut microbiota as a novel regulator of cardiovascular function and disease. *J. Nutr. Biochem.* 2018; 56: 1-15. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2017.12.010
5. Horseman M.A., Surani S., Bowman J.D. Endotoxin, Toll-like Receptor-4, and Atherosclerotic Heart Disease. *Curr. Cardiol. Rev.* 2017; 13(2): 86-93. DOI: 10.2174/1573403X12666160901145313

6. Лиходед В.Г., Яковлев М.Ю., Аполлонин А.В., Козлова Н.Н., Кудрявцев А.Е., Юшук Н.Д. Способ оценки состояния антиэндотоксического иммунитета в отношении грамотрицательных бактерий («ЛПС-ТЕСТ-ИФА»). Патент на изобретение RUS 2088936
7. Уразаев Р.А., Яковлев М.Ю., Аниховская И.А., Крупник А.Н., Суджян Е.В., Гатауллина Р.И., Гатауллин Ю.К. Способ оценки резистентности организма. Патент на изобретение RUS 2011993.

### References

1. 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. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.02.12-22 (in Russian)
2. 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)
3. Yakovlev M.Yu. [*Memories of the best or the origins of endotoxin theory*]. In: Actual problems of general pathology. Jubilee scientific and practical conference. Kazan; 2015: 68-80. (In Russian)
4. Battson M.L., Lee D.M., Weir T.L., Gentile C.L. The gut microbiota as a novel regulator of cardiovascular function and disease. *J. Nutr. Biochem.* 2018; 56: 1-15. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2017.12.010
5. Horseman M.A., Surani S., Bowman J.D. Endotoxin, Toll-like Receptor-4, and Atherosclerotic Heart Disease. *Curr. Cardiol. Rev.* 2017; 13(2): 86-93. DOI: 10.2174/1573403X12666160901145313
6. 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)
7. 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)

### Сведения об авторах:

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

Аниховская Ирина Альфредовна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории системной эндотоксинемии и шока Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Коробкова Лаура Александровна – магистрант Центра наук о жизни Автономной некоммерческой организации высшего образования «Сколковский институт науки и технологий»

Яковлев Михаил Юрьевич – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией системной эндотоксинемии и шока Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; профессор кафедры патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации