

УДК 616-092

Краткая история изучения роли кишечного фактора в старении и/или индукции системного воспаления: достижения, проблемы, перспективы

Аниховская И.А.^{1,2}, Белоглазов В.А.³, Гордиенко А.И.³, Иванов Ю.Д.⁴,
Кубышкин А.В.³, Маркелова М.М.¹, Покусаева Д.П.^{1,2}, Яковлев М.Ю.^{1,2,5}

- ¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8
- ² ООО «Клинико-диагностическое общество», 127083, Москва, ул. Нижняя Масловка, д. 19
- ³ Медицинская академия имени С.И.Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского». 295000, Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича». 119121, Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 8
- ⁵ 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

Изучение кишечного фактора в скорости старения, индукции воспаления и прогрессировании заболеваний неразрывно (прямо или косвенно) связано с великим русским учёным И.И. Мечниковым. Его интуиция инициировала изучение особенностей состава микробиоты долгожителей и операций по удалению толстой кишки (как рудимента и источника токсичных продуктов гниения), результаты которых не имели научного и практического успеха и завершились чуть менее 100 лет тому назад, ознаменовав собой завершение первого этапа исследований. Параллельно с первым стартовал второй этап. Он заключался в изучении биологических свойств и структуры эндотоксина – липополисахарида (ЛПС), число молекул которого на планете очень велико, поскольку ЛПС термостабилен, а главным его источником являются сине-зелёные водоросли, заселившие Мировой океан около 2 миллиардов лет тому назад. Третий этап изучения кишечного фактора в общей патологии стартовал в России треть века назад на стыке первых двух параллельно развивающихся направлений с постулирования системной эндотоксинемии, как облигатного биологического явления и открытия клеточного рецептора TLR4, лигандом которого является ЛПС. В дальнейшем TLR4-подобные рецепторы были обнаружены даже у растений, что позволяет квалифицировать ЛПС не только как экзогормон адаптации, но и как облигатный фактор эволюции. Последняя подразумевает самообновление популяции, для реализации которой облигатные факторы жизнеобеспечения должны обладать и противоположным действием, среди которых стресс и ЛПС. Способность средств снижения содержания ЛПС в крови повышать качество лечебно-профилактического процесса позволяет оптимистично оценивать возможность замедления процессов старения. Первоочередными задачами для достижения поставленной цели являются: определение диапазона физиологических показателей системной эндотоксинемии во всех возрастных группах и создание нового поколения доступных для широкого использования средств селективной элиминации избытка ЛПС из крови (гемодиализ) и кишечника (энтеросорбция), которые могут быть созданы на основе аптамеров.

Ключевые слова: эндотоксин; липополисахарид; системная эндотоксинемия; эндотоксиновая агрессия; воспаление; аптамеры.

Для цитирования: Аниховская И.А., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И., Иванов Ю.Д., Кубышкин А.В., Маркелова М.М., Покусаева Д.П., Яковлев М.Ю. Краткая история изучения роли кишечного фактора в старении и/или индукции системного воспаления: достижения, проблемы, перспективы. *Патогенез*. 2019; 17(1): 4-17

DOI: 10.25557/2310-0435.2019.01.4-17

Для корреспонденции: Яковлев Михаил Юрьевич, e-mail: yakovlev-lps@yandex.ru

Финансирование. Часть работы, связанная с анализом использования аптамеров в диагностике, выполнена при поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013—2020 годы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Поступила: 18.10.2018

A brief history of studying the role of intestinal factor in aging and/or induction of systemic inflammation: Achievements, challenges, and prospects

Anikhovskaya I.A.^{1,2}, Beloglazov V.A.³, Gordienko A.I.³, Ivanov Y.D.⁴, Kubyshkin A.V.³,
Markelova M.M.¹, Pokusaeva D.P.^{1,2}, Yakovlev M.Yu.^{1,2,5}

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

² Clinical Diagnostic Society LLC,
Nizhnaya Maslovka 19, Moscow 127083, Russian Federation

³ S.I. Georgievsky Medical Academy of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University.
Bulvar Lenina 5/7, Simferopol 295000, Russian Federation

⁴ V.N. Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry,
Pogodinskaya Str. 10, Bldg. 8, Moscow 119121, Russian Federation

⁵ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
Ostrovityanova Str. 1, Moscow 117997, Russian Federation

Studying the role of intestinal factor in the rate of aging, induction of inflammation, and progression of diseases is inextricably (directly or indirectly) associated with the great Russian scientist I.I. Mechnikov. His intuition initiated studying the long-livers' microbiota and the surgical removal of the colon (as a rudiment and source of toxic rotting products), which did not bring any scientific or practical success. These studies were over a little less than 100 years ago marking the end of the first stage of research. The second stage started in parallel with the first one and consisted in studying biological properties and structure of endotoxin (lipopolysaccharide, LPS). LPS molecules are as numerous on the earth as in the air since LPS is thermally stable and generated by blue-green algae that have inhabited the World Ocean two billion years ago. The third stage of studying the intestinal factor in general pathology started in Russia one third of a century ago at the junction of the two above-mentioned, paralleling endeavors – postulating systemic endotoxemia as an obligate biological phenomenon and discovery of the LPS receptor (TLR4) of innate immunity. TLR4 is carried by humans, animals, fish, sponges, and even plants, which suggests that LPS is not only an adaptive exohormone but also an obligate factor of evolution. This implies population self-renewal, which requires that the obligate life-support factors must also possess an opposite effect, including stress and intestinal LPS. The ability of LPS suppressors to enhance the therapeutic and prophylactic process makes promising a possibility of slowing aging. The primary tasks for achieving this goal are determining the range of systemic endotoxemia physiological indexes in all age groups and creating a readily accessible new generation of methods for selective elimination of LPS from blood (hemodialysis) and intestine (enterosorption) that could be developed on the basis of aptamers.

Keywords: endotoxin; lipopolysaccharide; systemic endotoxemia; endotoxin aggression; inflammation; aptamers.

For citation: Anikhovskaya I.A., Beloglazov V.A., Gordienko A.I., Ivanov Yu.D., Kubyshkin A.V., Markelova M.M., Pokusaeva D.P., Yakovlev M.Yu. [A brief history of studying the role of intestinal factor in aging and/or induction of systemic inflammation: Achievements, challenges, and prospects]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2019; 17(1): 4-17 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2019.01.4-17

For correspondence: Yakovlev Mikhail Yuryevich, e-mail: yakovlev-lps@yandex.ru

Funding. The part of the work related to the analysis of the use of aptamers in diagnostics was performed with the support of the Program of Fundamental Research of State Academies of Sciences for 2013-2020

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

Received: 18.10.2018

Введение

Более 125 лет назад И.И. Мечников, будучи уже директором Института Луи Пастера, интуитивно почувствовал взаимосвязь между составом микрофлоры кишечника, заболеваниями и скоростью старения. На это его сподвигла высокая продолжительность жизни болгар, систематически использующих в пищевом рационе простоквашу, и непоколебимая убежденность в ненужности для организма человека толстой кишки (основного местонахождения микробиоты), которую он считал атавизмом. Авторитет этого великого учёного был столь незыблем, что на протяжении нескольких десятков лет уже после его кончины по инициативе самих пациентов (число которых исчисляется тысячами) были проведены операции по удалению толстой кишки. Целесообразность этого (по своей сути членовредительского) оперативного вмешательства является спорной, поскольку

толстый кишечник является не только территорией образования потенциально токсичных продуктов гниения, но и производственной площадкой для синтеза витаминов, аминокислот и иных полезных организму веществ. Научных результатов о целесообразности этих операций тоже не было получено, поскольку отсутствовала контрольная группа, состоящая из однояйцевых близнецов. Гениальная по своей сути идея Ильи Мечникова о способности микробиоты влиять на состояние здоровья очаровала не только обывателя, но и научное сообщество, которое в надежде продления жизни на протяжении многих десятилетий изучало особенности состава кишечной микрофлоры долгожителей в местах их компактного проживания. Интерес к составу кишечной микрофлоры (но уже под названием «микробиота») проявился вновь совсем недавно в связи с открытием рецепторов врождённого иммунитета, новыми знаниями о важнейшей роли бактериального фактора в

регуляции активности иммунитета и иных адаптивных систем обеспечения гомеостаза.

История и достижения в изучения роли кишечного фактора в старении и/или индукции системного воспаления

За 111 лет изучения роли кишечного фактора в старении (1882-1993), а значит и механизмов развития важнейших заболеваний человека, которые, как правило, всегда сопровождают и манифестируют этот процесс, не было достигнуто существенного прогресса (за исключением появления новых лекарственных препаратов и пищевых добавок: зубиотиков, энтеросорбентов и др.). Главными причинами этого, на наш взгляд, является преувеличение патогенной роли гнилостных процессов (если принять на веру её наличие) в толстом кишечнике, отсутствие до недавнего времени необходимой методической базы для изучения симбионтных взаимоотношений между различными сапрофитными и условно патогенными представителями микробиоты, выявление лигандов врождённого иммунитета в общем кровотоке. Среди последних в первую очередь это касается эндотоксина (ЭТ), история изучения структуры и биологических свойств которого насчитывает уже 125 лет.

Знаковым (если не мистическим) представляется тот факт, что практически одновременно и в том же месте («на расстоянии вытянутой руки» — в новом здании Института, построенным Луи Пастером), Р. Пфейффером [1] был введён в научный лексикон новый термин — «эндотоксин». Именно так обозначил известный учёный-микробиолог термостабильный компонент лизата грамотрицательных бактерий, который разрушался только при двухчасовом автоклавировании. Знал бы об этом последовательный эволюционист И.И. Мечников, равно как и то, что число молекул эндотоксина на планете очень велико, поскольку сине-зелёные водоросли, являющиеся основным источником поступления в окружающую среду этого термостабильного соединения, заселили мировой океан около двух миллиардов лет тому назад... Думается, что Проповедник учения Дарвина сделал бы вполне логичное заключение: эволюция представителей живой природы происходила не в двух, как это было принято считать до недавнего времени, а в трёх океанах: водном, воздушном и эндотоксиновом..., а обнаружение TLR4 (клеточного рецептора врождённого иммунитета к липополисахаридам), равно как и прогресс в изучении роли кишечной микрофлоры (микробиоты) в процессах старения и патогенезе важнейших заболеваний человека и животных, наступил бы лет на 30-50 раньше. Но, увы, всему своё время, и этому предстоял столетний период кропотливого труда учёных самых различных отраслей знаний в области фундаментальных и прикладных наук.

Эндотоксин (ЭТ) или, как это выяснилось через 60 лет, липополисахарид (ЛПС), стал одной из наиболее глубоко и всесторонне изучаемых молекул микробного происхождения. Выявление биоло-

гических свойств ЭТ и, более того, использование с диагностическими и лечебными целями значительно опережало расшифровку его молекулярной структуры. Уже через 1—2 года после появления этого термина в эксперименте на животных были обнаружены два очень важных свойства ЭТ: способность повышать температуру тела (пирогенность) [2] и противовопухоловая активность [3], тогда как его химическое строение было постулировано только лишь через 60 лет [4], а структурная организация расшифрована ещё десятью годами позже (рис. 1) [5]. Пирогенная активность ЭТ использовалась в фармакопее для определения безвредности солюционных лекарственных препаратов при помощи биопробы на кроликах, которая в 90-е годы XX столетия была успешно заменена ЛАЛ-тестом, а противовопухоловая способность ЛПС уже давно применялась клиницистами для лечения инкурабельных онкологических больных. Около ста назад была обнаружена и способность ЭТ активировать миелоцитарный росток костного мозга, что широко использовалось на профессионально вредных свинцовых производствах. Отсутствие лейкоцитоза у рабочих в ответ на парентеральное введение ЛПС-содержащих препаратов являлось основанием для смены вида деятельности работника. Эмпирическим путём была обнаружена и определённая эффективность этих препаратов для лечения шизофрении, сифилиса и иных хронических заболеваний. В частности, ЭТ-содержащие лекарства уже давно используются для перевода хронического воспаления в острую фазу, что наибольшее распространение и успех принесло в лечении гинекологических заболеваний. Использование этих препаратов для лечебно-диагностических целей базировалось на результатах феноменологического изучения свойств ЛПС при экспериментальной эндотоксинемии на животных.

Эндотоксинемия как научный термин зародился в недрах экспериментальной биологии для обозначения факта присутствия ЭТ в общем кровотоке при его парентеральном введении лабораторным животным. В последствие этот термин стал использоваться и в клинической медицине при изучении инфекционных заболеваний и сепсиса, этиологически обусловленных и/или связанных с грамотрицательными микроорганизмами. В многочисленных опытах *in vivo* и *in vitro* была обнаружена способность ЛПС активировать системы комплемента, полиморфноядерных лейкоцитов и макрофагов, перекисное окисление липидов; миелоцитарный росток костного мозга и все иные звенья иммунитета; гемостаз, эндокринную и центральную нервную системы; индуцировать ДВС-синдром и атерогенез; обуславливать развитие послеоперационных осложнений и синдрома полиорганной недостаточности [6—13]. Такой широчайший спектр патогенных (и потенциально полезных) биологических свойств ЭТ, обнаруженных за 100-летний период их выявления, позволил отечественным учёным в начале 80-х годов прошлого столетия предположить фундаментальную роль ки-

шечного ЛПС в адаптации и общей патологии [13], побудил к созданию методологической и методической базы [14-16] по определению места кишечного фактора в биологии человека, который на тот период времени если и рассматривался, то исключительно в рамках инфекционных заболеваний. Главной причиной столь строго ограничения явился гипноз самого термина [17], который *a priori* не допускал даже возможности рассматривать ЛПС в качестве участника физиологических процессов адаптации и патогенеза «неинфекционных заболеваний». Переломным моментом в изучении роли микробиоты в биологии человека и животных явился обнаруженный отечественными исследователями в середине 80-х годов XX века факт наличия ЭТ в общем кровотоке условно здоровых молодых людей [18], который позволил преодолеть гипноз термина «эндотоксин» и инициировал проведение исследований, позволивших постулировать новое биологическое явление, получившее название «системная эндотоксинемия» [19], определить её нормативные показатели [20] и средства снижения уровня содержания ЭТ в крови [21], открыть ключевой рецептор врождённого иммунитета (TLR4), лигандом которого является ЛПС [22-24].

Системная эндотоксинемия (СЭЕ) как дефиниция, обозначающая участие кишечного ЛПС в физиологии и патологии человека, появился в научной семантике 25 лет назад. Правомочность этого очень смелого (если не сказать дерзкого) постулата была подтверждена Нобелевскими достижениями зарубежных коллег (Номинация 2008 г. и Премия 2011 г.), которые обнаружили ведущую роль врождённого иммунитета в регуляции адаптивного иммунного ответа. И, если последний потенциально располагает возможностью синтеза молекул антител с чрезвычайно разнообразием антиген-распознающих центров (10^{14} – 10^{16}), что обеспечивает способность реализовывать противоопухолевую защиту, то врождённый

иммунитет располагает всего одиннадцатью рецепторными молекулами семейства TLR [25]. Принято считать, что все TLR активируют процесс синтеза провоспалительных цитокинов, что у авторов настоящей публикации вызывает некоторые сомнения, поскольку хорошо известный клиницистам факт способности вирусных инфекций обуславливать иммунодефицит находится в некотором противоречии с этим мнением. Представляется возможным допустить, что часть TLR может работать в синергичном режиме, хорошо известна способность экзотоксинов стафилококка потенцировать активность ЛПС, тогда как другая (вирусы) – уменьшать. Косвенно это находит своё подтверждение и в результатах клинических исследований по изучению этиологии ЭТ-агрессии при различных нозологических формах эндогенных иридоциклитов и эндофтальмитов [26-28]. Этому аспекту функционирования врождённого иммунитета и роли СЭЕ в определении его активности должно быть уделено особое внимание, поскольку воспаление является базисным элементом патогенеза практически всех заболеваний, а уровень активности иммунной системы предопределяет форму их течения и исход.

Завершая краткую информацию, касающуюся TLR-рецепторов, следует особо отметить ключевую роль ЛПС-рецептора TLR4, который существенно отличается от других рецепторов этого семейства как по особенностям рецепции лиганда, так и по механизмам трансдукции сигнала к ядру клетки. Взаимодействие ЛПС со своим рецептором (TLR4) имеет большие ограничения по сравнению с лигандами иных мембранных TLR, что значительно расширяет возможности регуляции их чувствительности к ЭТ, а значит и регуляции активности врождённого иммунитета. Это обеспечивает более широкие возможности повышения или снижения способности рецептора реагировать на ЛПС, т.е., создаёт основу для

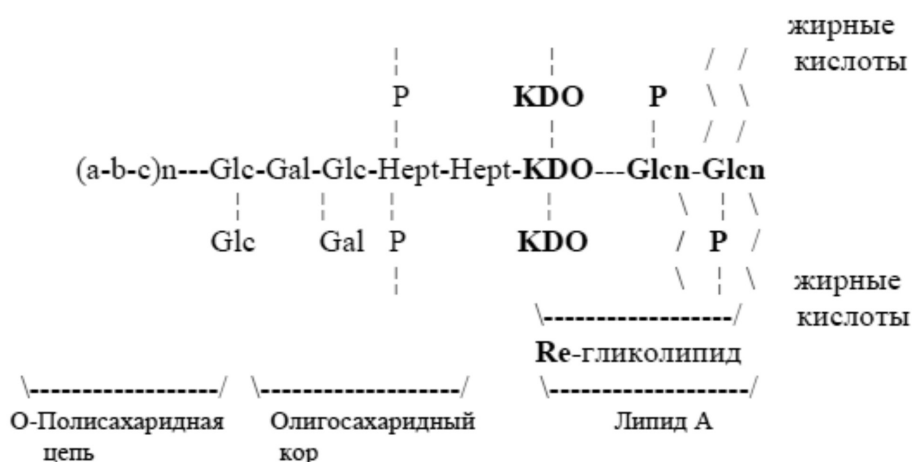


Рис. 1. Молекула эндотоксина состоит из двух вариабельных гидрофильных частей (О-полисахаридная цепь и олигосахаридный кор) и консервативного гидрофобного фрагмента (липид А) (по [5]).

управления активностью иммунной системы с учётом других «заинтересованных» в этом процессе клеток, органов и систем, в том числе продуцирующих CD14, адаптерные белки и иные кофакторы, необходимые для взаимодействия ЛПС с TLR4, что и является одним из основных предназначений гомеостатической роли СЭЕ – регуляция активности адаптивных систем. Этот аспект роли кишечного фактора в гомеостазе до сих пор является дискуссионным и нуждается в целенаправленных исследованиях. Он может быть изучен на экспериментальных и клинических моделях «эндотоксиновой толерантности» и «эндотоксиновой недостаточности» [29, 30], которые до настоящего времени не имеют чётких определений.

Эндотоксиновая толерантность (ЭТТОЛ). Этому термину можно дать следующее рабочее определение: «ЭТТОЛ – это неспособность организма отвечать повышением температуры тела в ответ на парентеральное введение животным пирогенных доз ЛПС». С этим феноменом постоянно соприкасалась фармакопея при использовании кроликов для определения безвредности салюционных лекарственных препаратов. Способность животных реагировать на пирогенные дозы ЭТ восстанавливалась через 3-6 месяцев после первой биопробы. Таким образом, ЭТТОЛ – феномен преходящий. Этот термин в настоящее время можно отнести к семантике исключительно экспериментальной биологии.

Эндотоксиновая недостаточность (ЭТНЕД) как термин был введён в научную семантику в 2000 году [29, 30]. Его появление было связано с необходимостью констатировать очень слабый гуморальный иммунный ответ (или его отсутствие) на ЛПС у волонтеров, в крови которых и концентрация ЭТ была очень незначительной. Дальнейшие исследования обнаружили, что резкое угнетение гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета (АЭИ) гораздо чаще (на порядок) имеет место при уровне содержания ЛПС в общем кровотоке, значительно превышающим верхнюю границу возрастной нормы. Под этим термином следует понимать частичную утрату иммунной системы реагировать на ЭТ синтезом специфических антител. Такие показатели СЭЕ характерны для больных хроническими герпес-вирусными инфекциями, гепатитом С и ВИЧ [31]. Наличие ЭТНЕД различной степени выраженности было обнаружено практически при всех хронических заболеваниях, в том числе у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа, хронической ишемии нижних конечностей, эндогенных иридоциклитах и эндофтальмитах, атопическом дерматите, системной красной волчанке, женском бесплодии и хронической воспалительной патологии органов малого таза [32-38]. Преодоление ЭТНЕД феноменологически возможно двумя путями: увеличением концентрации ЛПС в кровотоке (пирогенал давно используется в гинекологической практике для перевода хронического воспаления в острую фазу) и снижением уровня ЭТ в гемоциркуляции. Последнее может быть достигнуто самыми различными путями, в том числе и лечебным голо-

данием [39]. ЭТНЕД представляется возможным квалифицировать как один из базисных элементов «хронической эндотоксиновой агрессии» (ХЭА) и её проявлением.

Эндотоксиновая агрессия (ЭА) как термин употребляется в экспериментальной биологии уже достаточно давно для констатации факта присутствия в общей гемоциркуляции животных ЛПС, который в зависимости от дозы парентерально введённого ЭТ обуславливает совокупность патологических изменений: от лейкоцитоза до синдрома полиорганной недостаточности. Однако как дефиниция ЭА появилась в научной семантике относительно недавно [29, 30] и в последней редакции сформулирована следующим образом [35]: «Эндотоксиновая агрессия – предболезнь или универсальный фактор патогенеза, обусловленной избытком ЛПС кишечного и/или иного происхождения в общем кровотоке, который манифестируется той или иной нозологической формой заболевания в силу генетической и/или приобретённой предрасположенности». Появлению этой дефиниции предшествовали клинические исследования, осуществлённые главным образом отечественными учёными по определению нормативных возрастных показателей СЭЕ [20], поиску средств нормализации показателей СЭЕ [21] и использованию их как составляющей схемы терапии различных нозологических форм заболевания с целью повышения эффективности лечебного процесса. Последнее было успешно достигнуто, что на феноменологическом уровне подтвердило правомочность квалификации ЭА как универсального фактора патогенеза заболеваний человека и животных (**рис. 2**).

В физиологических условиях молекулы ЛПС в составе хиломикронных проникают в портальную кровь, большая часть которой ($\geq 95\%$) поступает в печень, где его основная часть ЭТ используется для стимуляции иммунитета, тогда как остаток выводится с желчью, а меньшая ($\leq 5\%$) – в системный кровоток для поддержания всех звеньев иммунной системы и иных адаптивных систем (ЦНС, гемостаз и др.) в состоянии физиологического тонуса. Поступивший в общий кровоток ЛПС расходуется на активирование адаптивных систем, частично депонируется в крови и жировой ткани [39, 40] и/или выводится выделительными системами в составе экскретов выделительных систем, т.е., с желчью, мочой, калом, потом и т.д. Таким образом, причинами развития ЭА может быть недостаточность кишечного барьера и одной или нескольких выделительных систем, а также стресс, который обеспечивает дополнительный сброс портальной крови в общую гемоциркуляцию [41]. Свой основополагающий патогенный эффект ЭА реализует опосредованно через индукцию системного воспаления, которое является базисным элементом патогенеза практически всех заболеваний.

В связи с этим целесообразно привести междисциплинарное определение воспаления. *Воспаление* это аварийный механизм иммунной защиты, направленный на распознавание, уничтожение и эли-

минацию чужеродных и собственных антигенов, носящий адаптивный и/или патогенный характер [35]. Другими словами, воспаление – всегда зловредный процесс. И в этом достаточно легко убедиться на примере очень широкого спектра нозологических форм заболеваний: женского бесплодия, эндогенных иридоциклитов, аллергозов, атеросклероза, синдрома приобретённого иммунодефицита и сепсиса.

Женское бесплодие как демографическая проблема имеет два важных аспекта: необходимость зачатия, которое при вторичном бесплодии решается достаточно успешно при помощи экстракорпорального оплодотворения, и вынашивание плода. И если первое сегодня уже не представляет проблемы, то второе без ликвидации вялотекущего воспалительного процесса весьма проблематично. Особое место занимает первичное бесплодие, причин развития которого очень много. И, что крайне любопытно, использование средств нормализации показателей СЭЕ в схеме терапии этих разных по своей сути заболеваний позволило существенно повысить эффективность лечебного процесса обеих нозологических форм (рис. 3) [35], что свидетельствует об универсальной патогенетической роли ЭА. Важно отметить значительное улучшение интегральных показателей СЭЕ, которое, однако, не приводило к их полной нормализации, что свидетельствует о перспективе ещё более значительных успехов в лечении женского бесплодия, которое возможно достичь при помощи динамического мониторинга за лабораторными показателями СЭЕ. Последний позволит индивидуализировать лечебно-профилактический процесс и определить продолжительность курса лечения этого хронического воспалительного заболевания.

Иридоциклиты неясной и вирусной этиологии представляют собой не менее важную медико-социальную проблему, поскольку являются предтечей таких инвалидирующих заболеваний, как катаракта, глаукома и

отслойка сетчатки. Для этого заболевания характерно рецидивирующее течение с периодами обострения воспалительного процесса от 2 до 10 раз в год. Использование средств снижения концентрации ЛПС в общей гемодиализации и повышения активности антиэндоксинного иммунитета (АЭИ) в схеме [26–28] общепринятой терапии заболеваний позволило повысить эффективность лечения больных, на порядок снизив частоту рецидива (рис. 4) [35]. Обращает на себя внимание и другой немаловажный факт. Для развития вирусного иридоциклита требуется меньшая концентрация ЭТ в общем кровотоке по сравнению с заболеванием неясной этиологии. Последнее косвенно подтверждает участие и герпес-вирусной инфекции в патогенезе иридоциклита.



Рис. 2. Трансформация системной эндотоксемии в патогенный формат своего биологического воздействия на организм (эндотоксिनотическую агрессию) может происходить в результате нарушения кишечного и печеночного барьеров, почечной недостаточности и/или стресса (по [13]).

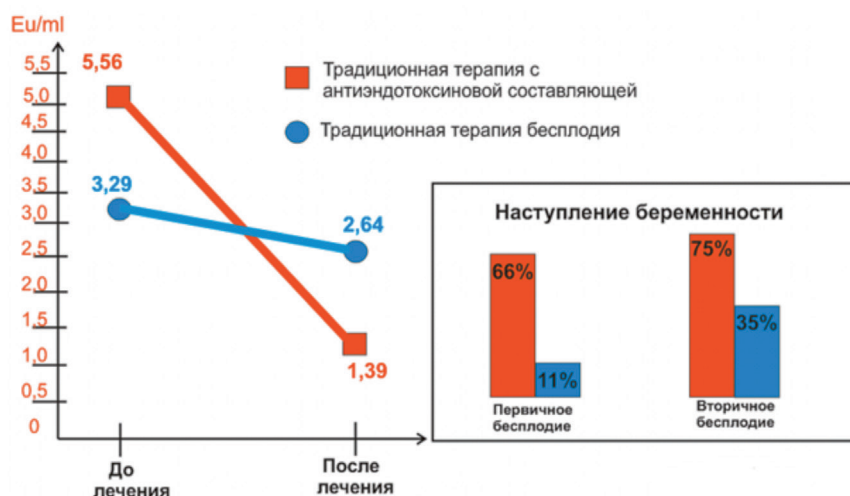


Рис. 3. Использование средств нормализации интегральных показателей СЭЕ в схеме терапии позволяет повысить эффективность лечения первичного женского бесплодия в 6 раз, вторичного – в 2 раза (по [35]).

Аллергозы представляют собой большую и всё более актуальную проблему практического здравоохранения – частота заболеваемости детей и взрослых прогрессивно растёт. Направление поиска более эффективных средств лечения аллергозов и профилактики кризов этиологически связано с аллергенами самого различного происхождения. В связи с этим представляется крайне интересным факт успешного предотвращения аллергических кризов при существенном (но не равномерном) снижении концентрации антител к аллергенам в крови больных при уменьшении уровня содержания ЛПС в общей гемоциркуляции (рис. 5) [35]. Это неспецифическое направление лечения аллергозов представляется весьма перспективным и требует дальнейшего развития.

Атеросклероз как научная проблема имеет стародавнюю историю и сегодня уже ни у кого не вызывает сомнений, что этот патологический процесс

имеет воспалительный генез. Ясно и то, что заболевания атеросклеротической природы прогрессируют с возрастом и являются одним из интегральных маркёров скорости самого процесса старения. Первое и на сегодняшний день пока единственное исследование по определению нормативных показателей СЭ в возрастном аспекте [20] позволяет представить их динамику следующим образом (рис. 6): нарастание уровня содержания ЭТ сопровождается снижением активности АЭИ.

Первые морфологические данные, свидетельствующие о способности ЭА индуцировать атерогенез в эксперименте на кроликах, были получены в середине 70-х годов прошлого столетия [13] (опубликованы в центральной научной прессе 10 лет спустя [8]), нашли своё развитие в последующих исследованиях [9, 10, 32, 42-44] и завершились формулировкой эндотоксиновой теории атеросклероза [45], которая

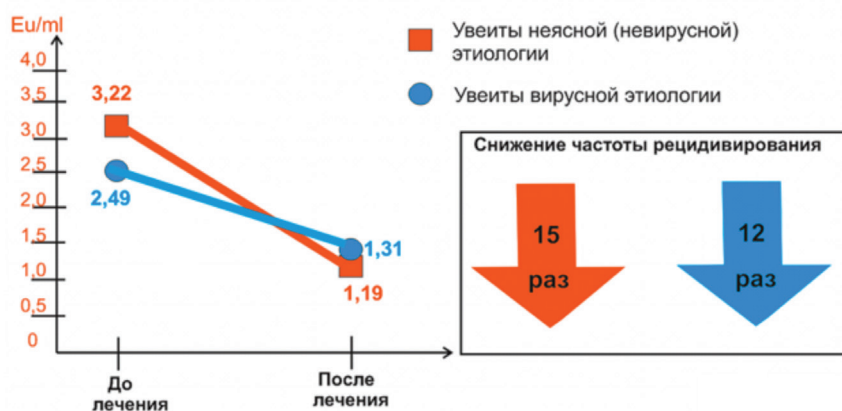


Рис. 4. Антиэндотоксиновая составляющая в схеме терапии позволяет снизить частоту рецидивирования иридоциклитов (по [35]).

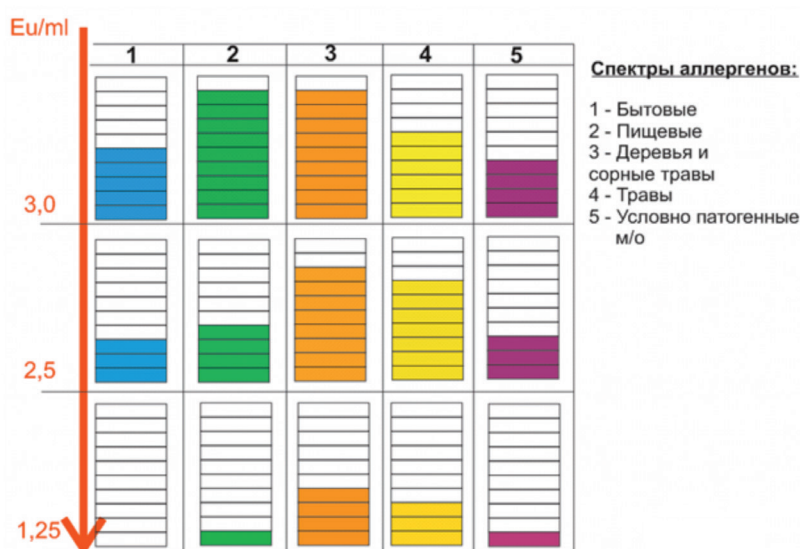


Рис. 5. Медикаментозное снижение уровня содержания эндотоксина в крови больных аллергозами предупреждает развитие аллергических кризов и существенно снижает концентрацию антител к аллергенам (по [35]).

объединяет практически все концепции патогенеза болезней атеросклеротической природы, среди которых особое место принадлежит острому инфаркту миокарда (ОИМ). Развитию ОИМ, как правило, сопутствует ЭА, имеющая острый или чаще хронический характер [46, 47]. Степень участия ЭА в патогенезе атеросклероза и ОИМ изучается в настоящее время, в том числе и в рамках международного проекта «BIOFLOW-3».

Синдром приобретённого иммунодефицита (СПИД) и сепсис сегодня тоже рассматриваются с позиций эндотоксиновой теории [12, 31, 35]. В основе развития СПИД у ВИЧ-инфицированных больных лежит синдром системного воспалительного ответа (ССВО), который индуцируется ЭА кишечного происхождения и носит циклический характер (рис. 7) [31]. Пик фазы гиперактивности ССВО у ВИЧ-инфицированных пациентов очень напоминает (если не идентичен) начальному периоду развития сепсиса, которому дано следующее междисциплинарное определение: «Сепсис — синдром системного воспалительного ответа на эндотоксиновую агрессию кишечного и/или иного происхождения, который в отсутствие эффективной терапии сопровождается бактериемией и синдромом полиорганной недостаточности» [35]. Правомочность этой дефиниции подтверждается эффективностью лечения сепсиса с использованием селективной гемосорбции при помощи ЛПС-связывающих сорбентов [48—50].

Универсальная роль ЭА в патогенезе самых различных заболеваний определяется её способностью индуцировать системное воспаление, которое лежит в основе развития если не всех, то подавляющего большинства заболеваний. К числу таковых совсем недавно причислили болезни Альцгеймера и Паркинсона [51], роль ЛПС в патогенезе которых ещё не изучалась.

Достижения в области познания роли кишечного ЛПС в биологии человека очевидны. Они позволяют квалифицировать ЭТ как «экзогормон», который является облигатным компонентом адаптации и общей патологии. Более того, наличие рецепторов к ЛПС у животных, рыб и растений наряду с присутствием ЭТ в окружающей среде в значительном количестве позволяет характеризовать ЛПС как облигатный фактор эволюции живой материи. Использование этих знаний в лечебном и профилактическом процессах уже сегодня позволяет значительно повышать их эффективность, с оптимизмом развивать эндотоксиновое направление лечения и профилактики заболеваний, надеяться на возможность замедления процессов старения и увеличения продолжительности жизни. Старение и смерть, обидная для индивида, являются базисным элементом самообновления популяции. Для того чтобы обеспечить эту фатальную популяционную необходимость, облигатные факторы жизнеобеспечения одновременно должны выполнять и уничтожающую функцию, к числу которых представляется возможным отнести ЭТ и стресс [52].

В упрощённом формате достижения в области изучения роли кишечного ЛПС в биологии человека можно представить следующим образом. В физиологических условиях целостности кишечного барьера молекулы ЭТ поступают в портальный кровоток в составе хиломикронов и поддерживают различные звенья иммунной системы в состоянии необходимого физиологического тонуса, поскольку до 5% портальной крови поступает в общую гемодинамику, минуя печень. Объём сброса портальной крови в системный кровоток (по шунтам) увеличивается при стрессе, который опосредовано ЛПС регулирует уро-

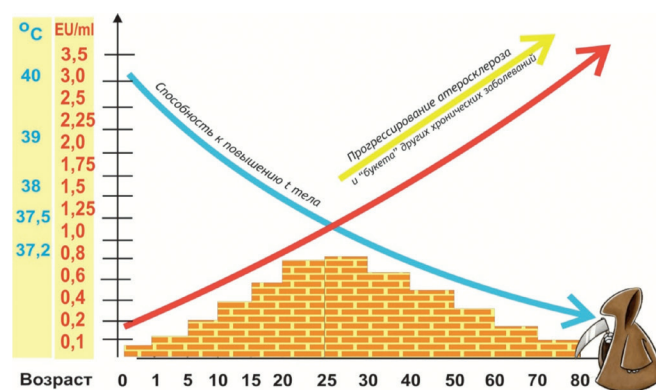


Рис. 6. Возрастное прогрессирование атеросклероза развивается на фоне повышения уровня содержания эндотоксина в крови, снижения активности антиэндотоксинового иммунитета и способности к повышению температуры тела (по [52]).

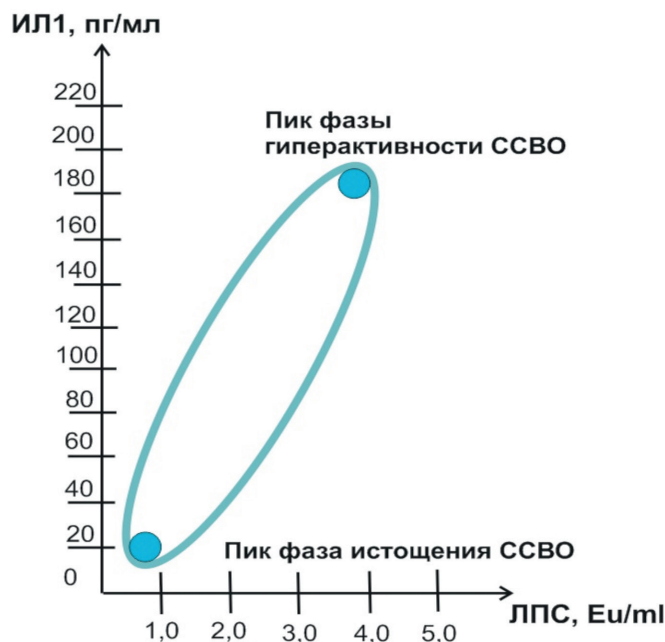


Рис. 7. Синдром приобретённого иммунодефицита у ВИЧ-инфицированных больных развивается на фоне циклического ЛПС-индуцированного синдрома системного воспалительного ответа (по [31]).

вень активности адаптивных систем. Хронический стресс (депрессия, физическая и/или эмоциональная перегрузка) может быть единственной причиной развития ЭА [35, 41, 53], которую представляется возможным квалифицировать как предболезнь [30, 35]. Кроме стресса, есть ещё две главных причины развития ЭА – недостаточность кишечного и печёночного барьеров.

Средства нормализации интегральных показателей СЭЕ: уровня содержания ЛПС в общем кровотоке и активности АЭИ

Среди средств снижения концентрации ЭТ в кровотоке можно выделить несколько направлений воздействия на организм [21]:

- уменьшение объёма поступления ЛПС из кишечника, которое можно достичь устранением причин повышенной кишечной проницаемости: дисбиоз; паразиты и инфекции; диетой, обеднённой жирами (липиды являются транспортной системой доставки ЭТ в кровотоки [39]) и обогащенной естественными сорбентами (клетчатка); приемом зубиотиков, обладающих повышенным сродством к слизистой (живые бифидумбактерии [54]); энтеросорбция [55];

- увеличение образования и выделения желчи, поскольку печень является основным ЛПС-потребляющим и выводящим (с желчью) ЭТ органом [13, 19, 30, 35];

- активация процессов мочеобразования (почки являются основным ЛПС-выводящим органом [56]) и иных выделительных органов и систем [35];

- профилактика хронического стресса самыми различными способами;

- селективная гемосорбция при помощи ЛПС-фильтров и иммунопрепаратов, представляющих собой концентрат человеческих антиэндотоксиновых антител, которые практически недоступны в силу астрономической стоимости и применяется крайне редко даже в элитарных стационарах.

Список перечисленных средств уменьшения уровня содержания ЭТ крови неполный. Его можно было бы расширить средствами повышения активности АЭИ (имеется обратная зависимость с концентрацией ЛПС в крови [20]), к числу которых предположительно можно отнести лазерное и ультрафиолетовое облучение крови, плазмаферез и гемодиализ. У пользователей искусственной почкой не развивается ССВО, что *a priori* свидетельствует о способности гемодиализной колонки задерживать ЭТ, поскольку почки наряду с печенью являются основными ЛПС-выводящими органами. Будущие исследования должны быть направлены, в том числе, на выявление ЭТ-элимирующих средств и процедур из числа имеющихся, создание новых более эффективных и доступных.

Проблемы и перспективы

Корректность и элегантность постановки проблемы определяют успешность её решения, перспективы научно-изыскательского процесса и

внедрения их результатов в практическое здравоохранение. Исходя из этого посыла, задачи должны формулироваться и решаться сразу по всем звеньям технологической цепочки создания инновационной продукции, предпочтительно в рамках государственной программы и/или частно-государственного партнёрства. Не имея возможности перечислять все проблемы, которые необходимо решить для скорейшего практического использования, остановимся лишь на главных из них:

- определение нормативных показателей СЭЕ во всех возрастных группах, используя в протоколе исследования маркёры воспаления и состояния активности иммунной системы, начиная с раннего периода новорожденности и завершая глубокой старостью;

- обучение студентов и врачей азам эндотоксикологической теории, её прикладному использованию для диагностического и лечебно-профилактического процесса;

- осуществление поиска новых средств селективной сорбции ЛПС из крови и кишечника, создание на их основе нового поколения гемо- и энтеросорбентов.

Первая задача уже предварительно решена, её необходимо расширить как возрастными группами, так и дополнительными исследованиями согласно расширенному протоколу исследования. Вторая задача уже частично решается в рамках курса патологической анатомии и последипломного образования в РНИИМУ им. Н.И. Пирогова. Третья задача может быть решена путём использования аптамеров – синтетических однопептидных молекул РНК или ДНК, способных к высокоспецифичному связыванию с другими молекулами-мишенями. Весьма большой опыт использования аптамеров для селективной сорбции различных соединений у отечественных учёных уже имеется. Это касается аптамеров к белкам, ассоциированным с онкозаболеваниями, например, D-NFATc1 [58], аптамеров к вирусным антигенам, в частности, вируса гепатита С (разрабатываемых в качестве терапевтического средства [57], аптамеров к gp120 – белку оболочки вируса иммунодефицита человека типа 1 (HIV-1). Эти аптамеры успешно использовались в качестве биоспецифических зондов для создания высокочувствительных нанопроволочных и АСМ-чипов для выявления HCVcoreAg [58], gp120 [59] и D-NFATc1 [60].

Аптамеры представляют из себя искусственно синтезированные одноцепочечные ДНК- или РНК-последовательности, которые специфически связываются со своими мишенями [61]. Они получают с помощью процедуры SELEX, в ходе которой происходит отбор нужных последовательностей олигонуклеотидов [62]. Аптамеры имеют следующие преимущества при их использовании по сравнению с антителами: дешевизна производства, стабильность, слабая иммуногенность, возможность синтеза к широкому классу как низкомолекулярных, так и высокомолекулярных мишеней, в том числе белков и липополисахаридов, дисахаридов [63, 64]. Поэтому

аптамеры могут использоваться в терапевтических или диагностических целях в качестве высокоэффективных аналогов антител. Так, для некоторых из созданных аптамеров показана потенциальная возможность использования для терапии болезней Паркинсона, Альцгеймера и ряда других заболеваний. В частности, продемонстрирована возможность блокирования ДНК-аптамерами агрегации альфа-синуклеина в клетках при болезни Паркинсона [65], а также потенциального использования амилоид-связывающего РНК-аптамера для предотвращения агрегации амилоидов в кровеносных сосудах [66]. Следует отметить, что константа диссоциации аптамеров, специфичных к белкам, может быть снижена с помощью специальной процедуры, и такие аптамеры носят название соматеры [67]. Эта модификация заключается во введении в состав молекул дополнительных гидрофобных групп, повышающих сродство к белку. В настоящее время известны порядка тысячи соматеров к широкому спектру функционально значимых белков, производимых фирмой SomaLogic и другими научными группами. Такие соматеры могут использоваться в качестве эффективных специфических сорбентов нового поколения.

Заключение

Более чем столетняя история изучения кишечного фактора старения развивалась по синусоиде и имела два пика с интервалом в 100 лет. Первый завершился неудачно и на долгое время был предан забвению, поскольку членовредительство по удалению толстой кишки не оправдало надежд волонтеров, что вызвало разочарование не только у Обывателя, но и у Исследователя. Предтечей второго пика интереса к микробиоте явилось постулирование СЭЕ как облигатного биологического явления и познание основополагающих принципов регуляции активности иммунной системы [68] – ведущей роли в этом процессе врожденного иммунитета и его главного рецептора TLR4, аналоги которого обнаружены практически у всех форм живой материи, а основным природным источником ЛПС – сине-зелёные водоросли (заселившие мировой океан около 2 миллиардов лет назад), что позволяет квалифицировать этот термостабильный компонент (ЛПС) как важный фактор эволюции в глобальном масштабе и адаптации – в индивидуальном. Способность кишечного ЭТ при участии стресса регулировать активность иммунной системы носит как полезный, так и патогенный характер даже при сохранности кишечного и/или печёночного барьеров, недостаточность которых сама по себе может быть причиной развития ЭА, инициирующей системное воспаление, которое является базисным элементом патогенеза заболеваний. А поскольку ЭА является предтечей и универсальным фактором патогенеза заболеваний [30], то средства нормализации показателей СЭЕ могут быть использованы для повышения эффективности лечебно-профилактического процесса.

Необходимыми условиями для улучшения качества лечебно-профилактической помощи, базиру-

ющейся на эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека, является определение возрастных нормативных показателей СЭЕ (под контролем маркеров активности иммунитета и системного воспаления) и создание новых средств элиминации избытка ЛПС из общей гемодинамики и кишечника при помощи селективной гемо- и энтеросорбции, что представляется возможным осуществить с помощью аптамеров с программируемыми сорбционными свойствами.

Список литературы

1. Pfeiffer R. Untersuchungen uber das Cholera Gift. *Z. Hygiene*. 1882; 11: 393-412.
2. Centanni E. Uber Infektionsfieber. *Chem. Zentr.* (4-th Series). 1884; 6: 597.
3. Coley W.B. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. *Am. J. Med. Sci.* 1883; 105: 487-511.
4. Shear M.J., Turner F.C. Chemical treatment to tumors. *J. Natl. Cancer Inst.* 1943; 4: 81-97.
5. Westphal O., Luderitz O. Chemische und biologische Analyse hochgereinigter Bacterienpolysaccharide. *Deutsch Med. Wochenschr.* 1953; 2: 17-19.
6. Раби К. *Локализованная и рассеянная внутрисосудистая коагуляция*. М.: Медицина, 1974. 215 с.
7. Morrison D.C., Ryan J.I. Bacterial endotoxins and host immune responses. *Adv. Immunol.* 1979; 28: 293-450.
8. Яковлев М.Ю. Морфология миокарда при эндотоксиновом шоке. *Архивы патологии*. 1985; 7: 34-41.
9. Яковлев М.Ю. Эндотоксиновый шок. *Казанский медицинский журнал*. 1987; 3: 207-211.
10. Freudenberg N. Reactions of the vascular intima to endotoxin shock. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1989; 308: 77-89.
11. Мешков М.В., Гатауллин Ю.К., Иванов В.Б., Яковлев М.Ю. *Эндотоксиновая агрессия как причина послеоперационных осложнений в детской хирургии (новые перспективы профилактики)*. Новые лечебно-диагностические технологии. Том 2. М.: Московские учебники-СиДиПресс, 2007. 144 с.
12. Яковлев М.Ю. Кишечный липополисахарид: системная эндотоксинемия – эндотоксиновая агрессия – SIR – синдром и полиорганная недостаточность, как звенья одной цепи. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2005; 1: 15-18.
13. Яковлев М.Ю. *Воспоминания о лучшем, или об истоках эндотоксиновой теории*. В сб.: Актуальные проблемы общей патологии. Юбилейная научно-практическая конференция. Казань, 2015. 68-79.
14. 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 (SOIS-IFA)*. Патент РФ 2011913; 1994.
15. Лиходей 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 РФ 2088936; 1994.
16. Зинкевич О.Д., Аниховская И.А., Сафина Н.А., Крупник А.Н., Салахов И.М., Уразаев Р.А., Хабриев Р.У., Яковлев М.Ю. *Способ определения активности эндотоксина (варианты)*. Патент РФ 2169367; 2000.
17. Яковлев М.Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека. *Физиология человека*. 2003; 29(4): 98-109.
18. Яковлев М.Ю., Крупник А.Н., Бондаренко Е.В. *Диагностическая информативность иммуноморфологической идентификации эндотоксин-положительных гранулоцитов в клинике и эксперименте. Актуальные вопросы теоретической и прикладной инфекционной иммунологии, механизмы противои инфекционного иммунитета*. М.: Медицина, 1987. 127-128 с.
19. Яковлев М.Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточность барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления. *Казанский медицинский журнал*. 1988; 5: 353-358.

20. Салахов И.М., Аниховская И.А., Майский И.А., Маркелова М.М., Окорочков 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.
21. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Майский И.А., Салахов И.М. Направления поиска средств снижения концентрации эндотоксина в общей гемодинамике. *Патогенез*. 2014; 14(4): 25-30.
22. Medzhitov R., Janeway C.A.Jr. Innate immunity: impact on the adaptive immune response. *Curr. Opin. Immunol.* 1997; 9: 4-9.
23. Medzhitov R., Janeway C.A.Jr. Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition. *Cell*. 1997; 91(3): 295-298.
24. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C.A.Jr. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*. 1997; 388: 394-397.
25. West A.P., Koblansky A.A., Gosh S. Recognition and Signaling by Toll-like Receptors. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2006; 22: 409-437. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.21.122303.115827
26. Вышегуров Я.Х., Аниховская И.А., Батманов Ю.Е., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин в патогенезе воспалительной патологии глаза и антиэндотоксиновая составляющая её лечения. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2007; 1: 12-14.
27. Вышегуров Я.Х., Аниховская И.А., Расческов А.Ю., Усов И.А., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновая агрессия как облигатный фактор патогенеза иридоциклитов различного происхождения и её этиология. *Физиология человека*. 2006; 6: 109-113.
28. Вышегуров Я.Х., Закирова Д.З., Расческов А.Ю., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин как облигатный фактор патогенеза эндогенных иридоциклитов и эндофтальмитов неясной этиологии. *Новые лечебно-диагностические технологии. Книга 1*. Московские учебники – СидиПресс; 2006. 133 с.
29. Yakovlev M. Elements of Endotoxin Theory of Human Physiology and Pathology: «Systemic Endotoxemia», «Endotoxin Aggression», «Endotoxin Insuficiency»? *J. Endotoxin Res.* 2000; 6(2): P188.
30. Яковлев М.Ю. «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных. *Успехи современной биологии*. 2003; 123(1): 31-40.
31. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Хасанова Г.Р., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновый компонент патогенеза хронических вирусных инфекций. *Физиологии человека*. 2015; 41(3): 118-126. DOI: 10.7868/80131164615030029
32. Чижиков Н.В., Лиходел В.Г., Светухин А.М., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин в клинике и патогенезе хронической ишемии нижних конечностей. Пенза, 2002. 169 с.
33. Энукидзе Г.Г., Аниховская И.А., Марачев А.А., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновая агрессия в патогенезе хронических воспалительных заболеваний органов малого таза или антиэндотоксиновое направление их лечения. *Физиология человека*. 2006; 32(3): 117-123.
34. Окорочков П.Л., Аниховская И.А., Волков И.Э., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин в индукции сахарного диабета 1 типа. *Физиология человека*. 2011; 37(2): 138-141.
35. Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин и воспаление. В кн.: Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание. М: Медицина, 2013: 70-76.
36. Гордиенко А.И. Показатели антиэндотоксинового иммунитета у здоровых людей с различной базовой концентрацией С-реактивного белка. *Патогенез*. 2012; 14(3): 65-70.
37. Гордиенко А.И., Белоглазов В.Н., Кубышкин А.В. Дисбаланс показателей гуморального антиэндотоксинового иммунитета и низкоинтенсивное воспаление при сахарном диабете 1 и 2 типа. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2016; 60(3): 61-67. DOI: 10.25557/0031-2991.2016.03.61-67
38. Гордиенко А.И., Кубышкин А.В., Гордиенко А.И., Кубышкин В.А. Нарушения антиэндотоксиновой защиты у больных лейкоцитозом и миелодиспластическим синдромом. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2017; 61(3): 83-90. DOI: 10.25557/0031-2991.2017.03.83-90
39. Окорочков П.Л. Алиментарный фактор как вероятный индуктор воспаления или липидный компонент механизма транспорта кишечного эндотоксина. *Физиология человека*. 2012; 38(6): 105-112.
40. Маркелова М.М., Рюмина И.И., Салахов И.М., Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия и показатели жирового обмена у новорожденных детей: одномоментное исследование. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2017; 61(3): 91-96. DOI: 10.25557/0031-2991.2017.03.91-96
41. Аниховская И.А., Опарина О.Н., Яковлева М.М., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин как универсальный фактор адаптации и общего адаптационного синдрома. *Физиология человека*. 2006; 32(2): 87-92.
42. Яковлев М.Ю., Лиходел В.Г., Аниховская И.А., Конев Ю.В., Пермяков Н.К. Эндотоксин индуцированное повреждение эндотелия. *Архив патологии*. 1996; 2: 3-9.
43. Савельев В.С. Липидный дистресс-синдром в хирургии. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 1999; 1: 36-39.
44. Савельев В.С., Петухов В.А., Каралкин А.В., Сон Д.А., Подачин П.В., Романенко К.В., Иванов В.В. Синдром кишечной недостаточности в urgentной абдоминальной хирургии: новые методические подходы к лечению. *Трудный пациент*. 2005; 4: 2-10.
45. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновая теория атеросклероза. *Физиология человека*. 2015; 41(1): 106-116.
46. Аниховская И.А., Голышев И.С., Тенблов К.И., Яковлев М.Ю. Роль эндотоксиновой агрессии в патогенезе острого инфаркта миокарда. *Физиология человека*. 2014; 40(3): 129-132.
47. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Салахов И.М., Тенблов К.И., Яковлев М.Ю. Динамика концентрации эндотоксина в сыворотке крови у больных острым неосложнённым Q-инфарктом миокарда. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2015; 59(3): 55-61. DOI: 10.25557/0031-2991.2015.03.55-61
48. Хорошилов С.Е., Карпун Н.А., Половников С.Г., Никулин А.В., Кузовлев А.Н. Селективная гемосорбция эндотоксина в лечении абдоминального сепсиса. *Общая реаниматология*. 2009; 6: 83-87. DOI: 10.15360/1813-9779-2009-6-83
49. Savaillon J.M. Polymyxin B for endotoxin removal in sepsis. *Lancet Infect. Dis.* 2011; 11(6): 426-427. DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70131-1
50. Зулкарнаев А.Б., Крстич М., Ватазин А.В., Губарев К.К. Современный этиопатогенетический подход к лечению гнойно-септических осложнений после трансплантации почки. *Медицинский альманах*. 2013; 5: 161-164.
51. Nikodemova M., Small A.L., Kimyon R.S., Watters J.J. Age-dependent differences in microglial responses to systemic inflammation are evident as early as middle age. *Physiol. Genomics*. 2016; 48(5): 336-344. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00129.2015
52. Аниховская И.А., Салахов И.М., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин и стресс в адаптации и старении. *Вестник Российской академии естественных наук*. 2016; 1: 19-24.
53. Аниховская И.А., Двоеносов В.Г., Жданов Р.И., Кубатиев А.А., Майский И.А., Маркелова М.М., Мешков М.В., Опарина О.Н., Салахов И.М., Яковлев М.Ю. Психосоциальный стресс как клиническая модель начальной фазы общего адаптационного синдрома. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2015; 59(4): 87-92. DOI: 10.25557/0031-2991.2015.04.87-92
54. Аниховская И.А., Вышегуров Я.Х., Усов И.А., Яковлев М.Ю. Бифидумбактерии как средство профилактики и лечения «эндотоксиновой агрессии» у пациентов с хроническими заболеваниями в стадиях ремиссии и обострения. *Физиология человека*. 2004; 30(6): 125-127.
55. Иванов В.Б., Яковлев М.Ю., Аниховская И.А., Савельев А.А., Гатауллин Ю.К. Чернихова Е.А., Закирова Д.З. Энтеросорбция как важное средство устранения хронической эндотоксиновой агрессии. *Физиология человека*. 2007; 33(3): 135-136.
56. Jolma A., Kivioja T., Toivonen J., Cheng L., Wei G., Enge M., Taipale M., Vaquerizas J.M., Yan J., Sillanpää M.J., Bonke M., Palin K., Talukder S., Hughes T.R., Luscombe N.M., Ukkonen E., Taipale J. Multiplexed massively parallel SELEX for characterization of human transcription factor binding specificities. *Genome Res.* 2010; 861-873. DOI: 10.1101/gr.100552.109
57. Shi S., Yu X., Gao Y., Xue B., Wu X., Wang X., Yang D., Zhu H. Inhibition of Hepatitis C Virus Production by Aptamers against

- the Core Protein. *J. Virol.* 2014; 88(4): 1990-1999. DOI: 10.1128/JVI.03312-13
58. Malsagova K.A., Pleshakova T.O., Galiullin R.A., Kaysheva A.L., Shumov I.D. Ultrasensitive nanowire-based detection of HCVcoreAg in the serum using a microwave generator. *Analytical Methods*. 2018; DOI: 10.1039/c8ay00495a
 59. Ivanov Y.D., Bukharina N.S., Pleshakova T.O., Frantsuzov P.A., Andreeva E.Yu., Kaysheva A.L., Zgoda V.G., Izotov A.A., Pavlova T.I., Ziborov V.S., Radko S.P., Moshkovskii S.A., Archakov A.I. Atomic force microscopy fishing and mass spectrometry identification of gp120 on immobilized aptamers. *Int. J. Nanomedicine*. 2014; 9: 4659-4670. DOI: 10.2147/IJN.S66946
 60. Malsagova K.A., Ivanov Y.D., Pleshakova T.O., Kaysheva A.L., Shumov I.D., Kozlov A.F., Archakov A.I., Popov V.P., Fomin B.I., Latyshev A.V., A SOI-nanowire biosensor for the multiple detection of D-NFATc1 protein in the serum. *Analytical Methods*. 2015; 7(19): 8078-8085.
 61. Iliuk A.B., Hu L., Tao W.A. Aptamer in bioanalytical applications. *Anal. Chem.* 2011; 83(12): 4440-4452. DOI: 10.1021/ac201057w
 62. Gold L., Brown D., He Y., Shtatland T., Singer B. S., Wu Y. From oligonucleotide shapes to genomic SELEX: novel biological regulatory loops. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997; 94(1): 59-64. DOI: 10.1073/pnas.94.1.59
 63. Hermann T., Patel D.J. Adaptive recognition by nucleic acidaptamers. *Science*. 2000; 287(5454): 820-825.
 64. Samimi E., Karami P., Ahar M.J. A Review on Aptamer-Conjugated Quantum Dot Nanosystems for Cancer Imaging and Theranostic. *J. Nanomed. Res.* 2017; 5(3): 117. DOI: 10.15406/jnmr.2017.05.00117
 65. Zheng Y., Qu J., Xue F., Zheng Y., Yang B., Chang Y., Yang H., Zhang J. Novel DNA Aptamers for Parkinson's Disease Treatment Inhibit a-Synuclein Aggregation and Facilitate its Degradation. *Mol. Ther. Nucleic Acids*. 2018; 11: 228-242. DOI: 10.1016/j.omtn.2018.02.011
 66. Mathew A., Aravind A., Brahatheeswaran D., Fukuda T., Nagaoaka Y., Hasumura T., Iwai S., Morimoto H., Yoshida Y., Maekawa T., Venugopal K., Kuma D. Amyloid-Binding Aptamer Conjugated Curcumin-PLGA Nanoparticle for Potential Use in Alzheimer's Disease. *BioNanoScience*. 2012; 2(2): 83-93.
 67. Strauss S., Nickels P.C., Strauss M.T. Modified aptamers enable quantitative sub-10-nm cellular DNA-PAINT imaging. *Nature Methods*. 2018; 15: 685-688. DOI: 10.1038/s41592-018-0105-0
 68. Акмаев Э.Г., Александров А.С., Алчинова И.Б., Бочаров Е.В., Карганов М.Ю., Крыжановский Г.Н., Кучеряну В.Г., Магаева С.В., Морозов С.Г., Носкин Л.А., Панфилов Д.Н., Пшенникова М.Г., Сарманаев С.Х., Сепиашвили Р.И., Слюч Н.И., Фисун А.Я., Чувин Б.Т. Санология / Под ред.: А.А. Кубатиева, В.Б. Симоненко. М.: Наука, 2014. 285 с.
- ## References
1. Pfeiffer R. Untersuchungen uber das Choleragift. *Z. Hygiene*. 1882; 11: 393-412.
 2. Centanni E. Uber Infektionsfieber. *Chem. Zentr.* (4-th Series). 1884; 6: 597.
 3. Coley W.B. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. *Am. J. Med. Sci.* 1883; 105: 487-511.
 4. Shear M.J., Turner F.C. Chemical treatment to tumors. *J. Natl. Cancer Inst.* 1943; 4: 81-97.
 5. Westphal O., Luderitz O. Chemische und biologische Analyse hochgereinigter Bacterienpolysaccharide. *Deutsch Med. Wochenschr.* 1953; 2: 17-19.
 6. Rabi K. [Localized and disseminated intravascular coagulation]. M: Medicine, 1974. 215 p. (in Russian)
 7. Morrison D.C., Ryan J.I. Bacterial endotoxins and host immune responses. *Adv. Immunol.* 1979; 28: 293-450.
 8. Yakovlev M.Yu. [Myocardial morphology with endotoxin shock]. *Arkhiv patologii [Archives of pathology]*. 1985; 7: 34-41. (in Russian)
 9. Yakovlev M.Yu. [Endotoxin shock]. *Kazanskii meditsinskii zhurnal [Kazan Medical Journal]*. 1987; 3: 207-211. (in Russian)
 10. Freudenberg N. Reactions of the vascular intima to endotoxin shock. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1989; 308: 77-89.
 11. Meshkov M.V., Gataullin Yu.K., Ivanov V.B., Yakovlev M.Yu. [Endotoxin aggression as a cause of postoperative complications in pediatric surgery (new prospects for prevention). *New medical and diagnostic technologies. Volume 2]*. M.: Moscow textbooks – SiDiPress, 2007. 144 p. (in Russian)
 12. Yakovlev M.Yu. [Intestinal lipopolysaccharide: systemic endotoxemia – endotoxin aggression – SIR – syndrome and multiple organ failure, as links in one chain]. *Volgogradskii nauchno-meditsinskii zhurnal [Volgograd Scientific Medical Journal]*. 2005; 1: 15-18. (in Russian)
 13. Yakovlev M.Yu. [Memories of the best or the origins of the endotoxin theory]. In: Actual problems of general pathology. Anniversary scientific-practical conference. Kazan, 2015. 68-79. (in Russian)
 14. Urazaev R.A., Yakovlev M.Yu., Anikhovskaya I.A., Krupnik A.N., Sudzhyan E.V., Gataullina R.I., Gataullin Yu.K. [Method for assessing body resistance (SOIS-IFA)]. Patent 2011913, RF; 1994. (in Russian)
 15. Lihodet V.G., Yakovlev M.Yu., Apollonin A.V., Kozlova N.N., Kudryavtsev A.E., Yushuk N.D. [The method of assessing the state of antiendotoxin immunity against gram-negative bacteria ("LPS-test ELISA")]. Patent 2088936, RF; 1994. (in Russian)
 16. Zinkevich O.D., Anikhovskaya I.A., Safina N.A. Krupnik A.N., Salahov I.M., Urazaev R.A., Habriev R.U., Yakovlev M.Yu. [The method of determining the activity of endotoxin (options)]. Patent 2169367, RF; 2000. (in Russian)
 17. Yakovlev M.Yu. [Elements of the endotoxin theory of human physiology and pathology]. *Fiziologiya cheloveka [Human physiology]*. 2003; 29 (4): 98-109. (in Russian)
 18. Yakovlev M.Yu., Krupnik A.N., Bondarenko E.V. [Diagnostic informational content of immunomorphological identification of endotoxin-positive granulocytes in the clinic and experiment. Topical issues of theoretical and applied infectious immunology, mechanisms of anti-infective immunity]. M. Medicine, 1987. 127-128 p. (in Russian)
 19. Yakovlev M.Yu. [The role of intestinal microflora and insufficiency of the barrier function of the liver in the development of endotoxemia and inflammation]. *Kazanskii meditsinskii zhurnal [Kazan Medical Journal]*. 1988; 5: 353-358. (in Russian)
 20. Salakhov I.M., Anikhovskaya I.A., Maysky I.A., Markelova M.M., Okorokov P.L., Khasanova G.R., Yurkiv V.A. [Regulatory indicators of systemic endotoxemia as a basic element for determining the role of intestinal microflora lipopolysaccharides in general pathology]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2015; 13 (1): 18-27. (in Russian)
 21. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Maysky I.A., Salakhov I.M. [Directions of search for means of reducing the concentration of endotoxin in the general hemocirculation]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2014; 4: 25-30. (in Russian)
 22. Medzhitov R., Janeway C.A.Jr. Innate immunity: impact on the adaptive immune response. *Curr. Opin. Immunol.* 1997; 9: 4-9.
 23. Medzhitov R., Janeway C.A.Jr. Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition. *Cell.* 1997; 91(3): 295-298.
 24. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C.A.Jr. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*. 1997; 388: 394-397.
 25. West A.P., Koblansky A.A., Gosh S. Recognition and Signaling by Toll-like Receptors. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2006; 22: 409-437. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.21.122303.115827
 26. Vyshegurov Ya.Kh., Anikhovskaya I.A., Batmanov Yu.E., Yakovlev M.Yu. [Intestinal endotoxin in the pathogenesis of inflammatory pathology of the eye and the antiendotoxin component of its treatment]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological physiology and experimental therapy]*. 2007; 1: 12-14. (in Russian)
 27. Vyshegurov Ya.Kh., Anikhovskaya I.A., Rascheskov A.Yu., Usov I.A., Yakovlev M.Yu. [Endotoxin aggression as an obligate factor in the pathogenesis of iridocyclitis of various origins and its etiology]. *Fiziologiya cheloveka [Human physiology]*. 2006; 6: 109-113. (in Russian)
 28. Vyshegurov Ya.H., Zakirova D.Z., Rascheskov A.Yu., Yakovlev M.Yu. [Intestinal endotoxin as an obligate factor in the pathogenesis of endogenous iridocyclitis and endophthalmitis of unknown etiology. *New medical and diagnostic technologies. Book 1]*. Moscow textbooks – SeaDiPress, 2006. 133 p. (in Russian)
 29. Yakovlev M. Elements of Endotoxin Theory of Human Physiology and Pathology: «Systemic Endotoxemia», «Endotoxin Aggression», «Endotoxin Insufficiency»? *J. Endotoxin Res.* 2000; 6(2): P188.
 30. Yakovlev M.Yu. [“Endotoxin aggression” as a pre-disease or uni-

- versal pathogenesis factor of human and animal diseases]. *Uspekhi sovremennoi biologii [Successes of modern biology]*. 2003; 123 (1): 31-40. (in Russian)
31. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Khasanova G.R., Yakovlev M.Yu. [Endotoxin component of the pathogenesis of chronic viral infections]. *Fiziologiya cheloveka [Human physiology]*. 2015; 41(3): 118-126. DOI: 10.7868/80131164615030029 (in Russian)
 32. Chizhikov N.V., Likhoded V.G., Svetukhin A.M., Yakovlev M.Yu. [Intestinal endotoxin in the clinic and the pathogenesis of chronic lower limb ischemia]. Penza, 2002. 169 p. (in Russian)
 33. Enukidze G.G., Anikhovskaya I.A., Marachev A.A., Yakovlev M.Yu. [Endotoxin aggression in the pathogenesis of chronic inflammatory diseases of the pelvic organs or anti-endotoxin direction of their treatment]. *Fiziologiya cheloveka [Human physiology]*. 2006; 32 (3): 117-123. (in Russian)
 34. Okorokov P.L., Anikhovskaya I.A., Volkov I.E., Yakovlev M.Yu. [Intestinal endotoxin in the induction of type 1 diabetes mellitus]. *Fiziologiya cheloveka [Human physiology]*. 2011; 37(2): 138-141. (in Russian)
 35. Yakovlev M.Yu. [Intestinal endotoxin and inflammation]. In: Dermatovenerology. National leadership. Brief edition. M.: Medicine, 2013: 70-76 p. (in Russian)
 36. Gordienko A.I. [Indicators of antiendotoxin immunity in healthy people with different basic concentrations of C-reactive protein]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2012; 14 (3): 65-70. (in Russian)
 37. Gordienko A.I., Beloglazov V.N., Kubyshkin A.V. [An imbalance in the indices of humoral antiendotoxin immunity and low-intensity inflammation in diabetes mellitus type 1 and 2]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological physiology and experimental therapy]*. 2016; 60(3): 61-67. DOI: 10.25557/0031-2991.2016.03.61-67 (in Russian)
 38. Gordienko A.I., Kubyshkin A.V., Gordienko A.I., Kubyshkin V.A. [Antiendotoxin protection disorders in patients with leukemia and myelodysplastic syndrome]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological physiology and experimental therapy]*. 2017; 61(3): 83-90. DOI: 10.25557/0031-2991.2017.03.83-90 (in Russian)
 39. Okorokov P.L. [Alimentary factor as a probable inducer of inflammation or a lipid component of the transport mechanism of intestinal endotoxin]. *Fiziologiya cheloveka [Human physiology]*. 2012; 38 (6): 105-112. (in Russian)
 40. Markelova M.M., Ryumina I.I., Salakhov I.M., Yakovlev M.Yu. [Systemic endotoxemia and fat metabolism in newborns: a one-time study]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological physiology and experimental therapy]*. 2017; 61(3): 91-96. DOI: 10.25557/0031-2991.2017.03.91-96 (in Russian)
 41. Anikhovskaya I.A., Oparina O.N., Yakovleva M.M., Yakovlev M.Yu. [Intestinal endotoxin as a universal factor of adaptation and general adaptation syndrome]. *Fiziologiya cheloveka. [Human physiology]*. 2006; 32 (2): 87-92. (in Russian)
 42. Yakovlev M.Yu., Likhoded V.G., Anikhovskaya I.A., Konev Yu.V., Permyakov N.K. [Endotoxin induced damage to the endothelium]. *Arkhiv patologii [Pathology Archive]*. 1996; 2: 3-9. (in Russian)
 43. Saveliev V.S. [Lipid distress syndrome in surgery]. *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii [Bulletin of the Russian Military Medical Academy]*. 1999; 1: 36-39. (in Russian)
 44. Saveliev V.S., Petukhov V.A., Karalkin A.V., Son D.A., Podachin P.V., Romanenko K.V., Ivanov V.V. [Intestinal Failure Syndrome in Urgent Abdominal Surgery: New Methodological Approaches to Treatment]. *Trudnyi patsiyent [Difficult patient]*. 2005; 4: 2-10. (in Russian)
 45. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Yakovlev M.Yu. [Endotoxin theory of atherosclerosis]. *Fiziologiya cheloveka [Human physiology]*. 2015; 41(1): 106-116. (in Russian)
 46. Anikhovskaya I.A., Golyshev I.S., Tenbloev K.I., Yakovlev M.Yu. [The role of endotoxin aggression in the pathogenesis of acute myocardial infarction]. *Fiziologiya cheloveka [Human physiology]*. 2014; 40 (3): 129-132. (in Russian)
 47. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Salakhov I.M., Tebloev K.I., Yakovlev M.Yu. [Dynamics of endotoxin concentration in serum in patients with acute uncomplicated Q-myocardial infarction]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological physiology and experimental therapy]*. 2015; 59(3): 55-61. DOI: 10.25557/0031-2991.2015.03.55-61 (in Russian)
 48. Khoroshilov S.E., Karpun N.A., Polovnikov S.G., Nikulin A.V., Kuzovlev A.N. [Selective hemosorption of endotoxin in the treatment of abdominal sepsis]. *Obshchaya reanimatologiya [General resuscitation]*. 2009; 6: 83-87. DOI: 10.15360/1813-9779-2009-6-83 (in Russian)
 49. Cavaillon J.M. Polymyxin B for endotoxin removal in sepsis. *Lancet Infect Dis*. 2011; 11(6): 426-427. DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70131-1
 50. Zulkarnaev A.B., Krstic M., Vatazin A.V., Gubarev K.K. [Modern etiopathogenetic approach to the treatment of purulent-septic complications after kidney transplantation]. *Meditsinskii al'manakh [Medical Almanac]*. 2013; 5: 161-164. (in Russian)
 51. Nikodemova M., Small A.L., Kimyon R.S., Watters J.J. Age-dependent differences in microglial responses to systemic inflammation are evident as early as middle age. *Physiol. Genomics*. 2016; 48(5): 336-344. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00129.2015
 52. Anikhovskaya I.A., Salakhov I.M., Yakovlev M.Yu. [Intestinal endotoxin and stress in adaptation and aging]. *Vestnik Rossijskoj akademii estestvennykh nauk [Bulletin of the Russian Academy of Natural Sciences]*. 2016; 1: 19-24. (in Russian)
 53. Anikhovskaya I.A., Dvoenosov V.G., Zhdanov R.I., Kubatiev A.A., Mayskiy I.A., Markelova M.M., Meshkov M.V., Oparina O.N., Salakhov I.M., Yakovlev M.Yu. [Psychoemotional stress as a clinical model of the initial phase general adaptation syndrome]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological physiology and experimental therapy]*. 2015; 59(4): 87-92. DOI: 10.25557/0031-2991.2015.04.87-92 (in Russian)
 54. Anikhovskaya I.A., Vyshegurov Y.H., Usov IA, Yakovlev M.Yu. [Bifidumbacteria as a means of preventing and treating "endotoxin aggression" in patients with chronic diseases in stages of remission and exacerbation]. *Fiziologiya cheloveka [Human physiology]*. 2004; 30(6): 125-127. (in Russian)
 55. Ivanov V.B., Yakovlev M.Yu., Anikhovskaya I.A., Saveliev A.A., Gataullin Yu.K., Chernikhova E.A., Zakirova D.Z. [Enterosorption as an important means of eliminating chronic endotoxin aggression]. *Fiziologiya cheloveka [Human physiology]*. 2007; 33(3): 135-136. (in Russian)
 56. Jolma A., Kivioja T., Toivonen J., Cheng L., Wei G., Enge M., Taipale M., Vaquerizas J.M., Yan J., Sillanpää M.J., Bonke M., Palin K., Talukder S., Hughes T.R., Luscombe N.M., Ukkonen E., Taipale J. Multiplexed massively parallel SELEX for characterization of human transcription factor binding specificities. *Genome Res*. 2010; 861-873. DOI: 10.1101/gr.100552.109
 57. Shi S., Yu X., Gao Y., Xue B., Wu X., Wang X., Yang D., Zhu H. Inhibition of Hepatitis C Virus Production by Aptamers against the Core Protein. *J. Virol*. 2014; 88(4): 1990-1999. DOI: 10.1128/JVI.03312-13
 58. Malsagova K.A., Pleshakova T.O., Galiullin R.A., Kaysheva A.L., Shumov I.D. Ultrasensitive nanowire-based detection of HCVcoreAg in the serum using a microwave generator. *Analytical Methods*. 2018; DOI: 10.1039/c8ay00495a
 59. Ivanov Y.D., Bukharina N.S., Pleshakova T.O., Frantsuzov P.A., Andreeva E.Yu., Kaysheva A.L., Zgoda V.G., Izotov A.A., Pavlova T.I., Ziborov V.S., Radko S.P., Moshkovskii S.A., Archakov A.I. Atomic force microscopy fishing and mass spectrometry identification of gp120 on immobilized aptamers. *Int. J. Nanomedicine*. 2014; 9: 4659-4670. DOI: 10.2147/IJN.S66946
 60. Malsagova K.A., Ivanov Y.D., Pleshakova T.O., Kaysheva A.L., Shumov I.D., Kozlov A.F., Archakov A.I., Popov V.P., Fomin B.I., Latyshev A.V. A SOI-nanowire biosensor for the multiple detection of D-NFATc1 protein in the serum. *Analytical Methods*. 2015; 7(19): 8078-8085.
 61. Iliuk A.B., Hu L., Tao W.A. Aptamer in bioanalytical applications. *Anal. Chem*. 2011; 83(12): 4440-4452. DOI: 10.1021/ac201057w
 62. Gold L., Brown D., He Y., Shtatland T., Singer B. S., Wu Y. From oligonucleotide shapes to genomic SELEX: novel biological regulatory loops. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997; 94(1): 59-64. DOI: 10.1073/pnas.94.1.59
 63. Hermann T., Patel D.J. Adaptive recognition by nucleic acidaptamers. *Science*. 2000; 287(5454): 820-825.
 64. Samimi E., Karami P., Ahar M.J. A Review on Aptamer-Conjugated Quantum Dot Nanosystems for Cancer Imaging and Theranostic. *J. Nanomed. Res*. 2017; 5(3): 117. DOI: 10.15406/jnmr.2017.05.00117
 65. Zheng Y., Qu J., Xue F., Zheng Y., Yang B., Chang Y., Yang H., Zhang J. Novel DNA Aptamers for Parkinson's Disease Treatment Inhibit

- a-Synuclein Aggregation and Facilitate its Degradation. *Mol. Ther. Nucleic Acids*. 2018; 11: 228-242. DOI: 10.1016/j.omtn.2018.02.011
66. Mathew A., Aravind A., Brahatheeswaran D., Fukuda T., Nagao-ka Y., Hasumura T., Iwai S., Morimoto H., Yoshida Y., Maekawa T., Venugopal K., Kuma D. Amyloid-Binding Aptamer Conjugated Curcumin-PLGA Nanoparticle for Potential Use in Alzheimer's Disease. *BioNanoScience*. 2012; 2(2): 83-93.
67. Strauss S., Nickels P.C., Strauss M.T. Modified aptamers enable quantitative sub-10-nm cellular DNA-PAINT imaging. *Nature Methods*. 2018; 15: 685-688. DOI: 10.1038/s41592-018-0105-0
68. Akmaev E.G., Aleksandrov A.S., Alchinova I.B., Bocharov E.V., Karganov M.Yu., Kryzhanovskij G.N., Kucheryanu V.G., Magaeva S.V., Morozov S.G., Noskin L.A., Panfilov D.N., Pshennikova M.G., Sarmanaev S.H., Sepiashvili R.I., Syuch N.I., Fisun A.YA., CHuvin B.T. [Sanologiya] / Ed. A.A. Kubatiev, V.D. Simonenko. M.: Nauka, 2014, 285 p. (in Russian)

Сведения об авторах:

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»; главный врач ООО «Клинико-диагностическое общество»

Белоглазов Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины №2 Медицинской академии имени С.И.Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»

Гордиенко Андрей Иванович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией клинической иммунологии медицинской академии имени С.И.Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского»

Иванов Юрий Дмитриевич – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией нанотехнологий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н.Ореховича»

Кубышкин Анатолий Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии Медицинской академии имени С.И.Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского»

Маркелова Марина Михайловна – научный сотрудник лаборатории системной эндотоксинемии и шока Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Покусаева Дарья Павловна – аспирант лаборатории системной эндотоксинемии и шока Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; врач ультразвуковой диагностики ООО «Клинико-диагностическое общество»

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