

## ЭНДОТОКСИН (ЛПС) В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Конев Ю.В., Лазебник Л.Б.

ГУЗ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Конев Юрий Владимирович

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

E-mail: gastroenter@rambler.ru

### РЕЗЮМЕ

Современные данные о процессах лежащих в основе атерогенеза свидетельствуют о значительной роли эндотоксина (липолисахарида — ЛПС) кишечной микрофлоры в развитии сосудистых поражений. В работе обобщены материалы литературы и результаты собственных исследований об участии ЛПС грамотрицательных бактерий в иницировании и прогрессировании атеросклероза. Доказано, что ЛПС грамотрицательных бактерий взаимодействуют TLR4, запускает цитокиновый каскад с последующим формированием атером.

**Ключевые слова:** эндотоксин; ЛПС; атеросклероз; атерогенез; TLR.

### SUMMARY

Recent data on the processes underlying atherogenesis indicate the significant role of endotoxin (lipopolysaccharide — LPS) of the intestinal microflora in the development of vascular lesions. This paper summarizes the literature and material results of their research on the participation of LPS gram-negative bacteria in the initiation and progression of atherosclerosis. We prove that the LPS of gram-negative bacteria interact with TLR4, triggers cytokine cascade with the subsequent formation of atheroma.

**Keywords:** endotoxin; LPS; atherosclerosis; atherogenesis; TLR.

В настоящее время количество умирающих от атеросклероза значительно превышает количество летальных исходов от других заболеваний. Ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, ишемические поражения головного мозга, хроническая ишемия нижних конечностей, хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения — вот далеко не полный перечень тяжелых заболеваний, в основе которых лежат атеросклеротические поражения сосудистой стенки. Патогенез атеросклероза сложен и многообразен, а в процессе инволюции частота и интенсивность факторов риска резко возрастают, что и определяет высокую заболеваемость атеросклерозом людей старших возрастных групп. Однако некоторые общепатологические механизмы лежащие в основе возникновения атеросклеротического процесса, недостаточно изучены [1; 32].

Наиболее широко распространено в настоящее время положение о том, что атеросклероз является хроническим заболеванием, в основе которого лежат повреждения эндотелия и формирование в стенке артерий фиброзных атеросклеротических бляшек,

до настоящего времени, несмотря на предложенные варианты, остается недостаточно ясной причина, запускающая механизм образования атеросклеротической бляшки. Исследования последних лет заставляют предположить возможность участия в этих процессах эндотоксина, избыточному образованию которого способствуют дисбиотические изменения в кишечнике, столь нередко возникающие в пожилом и старческом возрасте [3; 4].

Эндотоксин — липополисахарид (ЛПС), входящий в состав внешней мембраны клеточной стенки грамотрицательных бактерий, обладающий широким спектром различных видов биологической активности.

В норме из толстого кишечника человека в кровоток проникает лишь незначительное количество ЛПС, так как у человека имеется ряд гуморальных и клеточных факторов, связывающих ЛПС: липопротеины высокой удельной плотности, антитела, в частности антитела к гликолипиду хемотипа Re, клетки Купфера, полиморфноядерные лейкоциты и макрофаги. Еще недавно считалось, что в физиологических условиях ЛПС проникает из кишечника

лишь в воротную вену, где захватывается в основном клетками Купффера, однако исследования последних лет показали, что эндотоксин в небольших количествах обнаруживается у здоровых людей и даже у новорожденных детей в системном кровотоке, в плазме крови и на поверхности полиморфоядерных лейкоцитов. Нормально функционирующие анти-эндотоксиновые факторы обеспечивают достаточно эффективную защиту организма от вредных последствий действия ЛПС в физиологических условиях. Однако ситуация существенно изменяется при стрессе, действии проникающей радиации и других экологически вредных факторов, различных заболеваниях инфекционного и неинфекционного генеза. В этих условиях не только увеличивается проникновение ЛПС в системный кровоток, но и истощаются факторы антиэндотоксинового иммунитета. При этом резко снижаются титры антител к гликолипиду хемотипа Re, нейтрализующих эндотоксин, содержание ПЯЛ, связывающих ЛПС *in vivo*, в кровотоке. Также практически исчезают ПЯЛ, способные связывать ЛПС *in vitro*. Иными словами, исчезают резервы связывания ЛПС антителами и гранулоцитами и организм становится почти полностью беззащитным к повторным атакам вновь поступающего в кровь ЛПС [5; 6].

Первичные или начальные этапы системного воздействия эндотоксина обусловлены взаимодействием ЛПС с различными клетками крови и тканей, а также липопротеинами крови. Из клеток, акцептирующих эндотоксин, главными участниками и индукторами воздействия эндотоксина являются эндотелиальные клетки, тромбоциты, макрофаги, нейтрофилы, базофилы, тучные клетки, гепатоциты, что свидетельствует об отсутствии селективного связывания эндотоксина клетками.

Следует отметить, что значительная часть эндотоксина транспортируется к органам и тканям в комплексе с липопротеинами низкой плотности (ЛПНП), а фиксация эндотоксина на различных клетках крови, мезенхимы и органоспецифических элементах обусловлена в значительной мере наличием на их мембране рецепторов образраспознающих рецепторов (ОРР) Toll-подобного типа (TLR) [7; 8].

Активная клеточная акцепция ЛПС в организме объясняет феномен диссоциации между явлениями умеренного содержания ЛПС и «эндотоксиновой агрессией», когда при невысоком содержании в крови циркулирующего эндотоксина развивается характерная картина эндотоксинового каскада вплоть до шока.

Элиминация эндотоксина из системного кровотока носит двухфазный характер: вслед за быстрой адсорбцией ЛПС на клетках крови возникает его депонирование преимущественно в печени и в значительно меньших концентрациях в селезенке, кишечнике, легких, почках с последующим их повреждением при участии цитокинов.

В ранний период «эндотоксиновой агрессии» установлено повышение образования острофазных

белков: С-реактивного белка, трансферрина, кислого- $\alpha$ 1-гликопротеина, гаптоглобина, ИЛ-6, коррелирующее с выраженностью степени эндотоксинемии. И, конечно же, белки острой фазы принимают активное участие в связывании и инактивации избыточного эндотоксина.

Элиминация эндотоксина из системного кровотока обеспечивается наличием антител к детерминантам ядра ЛПС, а также ингибиторов неиммунноглобулиновой природы. Отмечен выраженный детоксикационный эффект больших доз гепарина, активирующего липопротеиновую липазу, которая в свою очередь разрушает ЛПС.

Имеются сообщения об участии в процессах детоксикации ЛПС в крови лизоцима, интерферона, макроглобулинов, термолабильного сывороточного инактиватора с эстеразной активностью, фосфатаз, комплемента, белка  $\alpha$ -глобулиновой фракции крови с константой седиментации 4,5 [5; 9; 10].

Определенную роль в эндотоксинсвязывающей активности плазмы крови играют липопротеиды высокой удельной плотности, способные образовывать с ЛПС устойчивый комплекс.

Детоксикация и деградация ЛПС в клетках осуществляются при участии различных ферментативных систем: липоксигеназ, фосфоорилаз, деацетилаз, дефосфоорилаз.

Тем не менее известно что главными акцептирующими ЛПС клетками крови являются полиморфоядерные лейкоциты (ПЯЛ), макрофаги, тромбоциты. Установлено, что уже через 1–2 минуты после введения эндотоксина около 40% ПЯЛ содержат на своей поверхности эндотоксин, к 30-й минуте эндотоксинсодержащие ПЯЛ секвестрируются в микроциркуляторном русле легких, печени, почек, селезенки и в меньшей степени в надпочечниках, инициируя повреждение этих органов. Установлено, что эндотоксинстимулированная секвестрация нейтрофилов в легких не связана с усилением продукции ФАТ и тромбоксана A<sub>2</sub>, а обусловлена усилением продукции L-селектина.

Через 30–60 минут после введения эндотоксина *Sl. typhi murium* кроликам отмечалось уменьшение активности миелопероксидазы и уровня катионных белков в ПЯЛ, достигающее максимума к 3 часам.

Опосредованно, через усиление продукции фибронектина, сальмонеллезный эндотоксин увеличивает хемотаксическую, адгезивную активность нейтрофилов, усиливает пониженную и уменьшает повышенную генерацию ПЯЛ супероксидного аниона радикала.

Сложное динамическое взаимодействие эндотоксинсвязывающих систем крови и эндотоксина обуславливает интенсивность развития изменений реологических свойств крови, гемостаза и микроциркуляции при системной эндотоксинемии.

Связывание эндотоксина макрофагами, ПЯЛ, с одной стороны, индуцирует развитие комплекса защитных реакций, а с другой — продукцию цитокинов и цитокиноопосредованную деструкцию различных органов и тканей [11–13].

Таким образом, например, эндотоксин (ЛПС) — компонент внешней оболочки грамотрицательных бактерий — взаимодействует с ЛПС-связывающим протеином (LBP) и транспортируется в печень. Макрофаги печени (звездчатые ретикулоциты) и моноциты активируются и высвобождают воспалительные медиаторы. Это служит предпосылкой развития **синдрома системного воспалительного ответа** (ССВО).

ЛПС может способствовать развитию нарушений функций кишечного барьера посредством следующего механизма. ЛПС в высоких концентрациях непосредственно активирует CD14 клетки эндотелия кишечника, в результате чего теряется целостность эндотелия.

Важную роль в атерогенезе играет хронический воспалительный процесс, который обуславливает развитие альтерации и пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки и активацию макрофагов, локализованных в интима артерий. Активированные макрофаги в избыточном количестве поглощают холестерин из липопротеинов низкой удельной плотности и превращаются вследствие этого в пенистые клетки, появление которых является одним из ранних признаков формирования атером [16; 17].

Участие в патогенезе атеросклероза воспалительного процесса вполне естественно ставит вопрос о возможной роли в атерогенезе инфекционных агентов, которые, как известно, являются широко распространенной причиной развития воспаления. Как показали исследования последнего времени, такая постановка вопроса оказалась правомочной. Роль *Chlamydia pneumoniae* как одного из возбудителей атеросклероза в настоящее время можно считать вполне доказанной. Правда, относительно недавно такое мнение было поставлено под сомнение, так как не во всех случаях атеросклероза удается выделить возбудителя. Необходимо, однако, учитывать технические трудности обнаружения такого внутриклеточного паразита, как *C. pneumoniae*. К тому же сомневающиеся авторы совсем не приняли во внимание многочисленные результаты, полученные в экспериментах на чувствительных животных. В настоящее время связь между *C. pneumoniae* и атеросклерозом прослеживается довольно четко, причем очевидно, что патогенетическим фактором является эндотоксин хламидийный липополисахарид (ЛПС). ЛПС, входящий в состав клеточной стенки хламидий, может вызывать альтерацию и пролиферацию клеток эндотелия и гладких мышц, а также активировать макрофаги интимы артерий, индуцируя их трансформацию в пенистые клетки, перенасыщенные эфирами холестерина, которые активированные макрофаги отнимают у липопротеинов низкой удельной плотности. Проплиферация клеток эндотелия и гладких мышц и активация макрофагов с образованием пенистых клеток приводят в итоге к формированию атеросклеротических бляшек [18–20].

Один из механизмов действия эндотоксина реализуется через дисфункцию эндотелия. В частности, эндотелиальную дисфункцию следует назвать главной причиной смерти пациентов через несколько лет после перенесенного перитонита.

Независимо от причины ведущими звеньями патогенеза эндотелиальной дисфункции при различной патологии являются дисбиоз, избыточное поступление эндотоксинов в портальный и системный кровоток, нарушение метаболических функций печени и системная воспалительная реакция. Они образуют замкнутую патологическую систему, главной мишенью которой становится эндотелий, в том числе синусоидов ретикулоэндотелиальной системы печени.

Большинство реакций, возникающих в организме в ответ на любую инфекцию, инициирует липополисахаридный комплекс грамотрицательных бактерий — эндотоксин. Затем происходит связывание эндотоксина с плазменным белком (Lipopolysaccharide Binding Protein — LBP), который обладает высоким аффинитетом к липиду A и опосредует взаимодействие эндотоксина с мембраносвязывающим рецептором CD14 и TLR4 (toll-like receptor 4) на клетках моноцитарно-макрофагального ряда и потенцирует выработку этими клетками провоспалительных цитокинов (рис. 1).

LBP имеет массу около 60 kDa и связывает липиды/фосфолипиды, а также протеины с довольно широкой специфичностью. Его первичную ролью в отношении эндотоксина, как полагают, является связывание мономеров эндотоксина от бактериальной мембраны или от скопления циркулирующего эндотоксина с последующим взаимодействием с CD14, которое приводит к целевой клеточной активации.

Во многих исследованиях показано, что эндотелиальные клетки испытывают недостаток в mCD14 и отвечают на эндотоксин прежде всего через растворимую форму (sCD14) этого рецептора [21–23].

Таким образом, к гуморальным, неспецифическим механизмам индукции антиэндотоксинового иммунитета можно отнести LBP и sCD14.

К гуморальным механизмам деактивации эндотоксина можно отнести естественные антиэндотоксиновые антитела. Известно, что важную роль в клиренсе липополисахарида (ЛПС) как непосредственно в слизистых, так и в кровотоке играют антиэндотоксиновые антитела. Более того, антитела к консервативным частям молекулы эндотоксина можно рассматривать как универсальный интегральный маркер, одновременно отражающий реакцию организма на поступление ЛПС и характеризующий врожденный и приобретенный иммунитет к грамотрицательным микроорганизмам.

После высвобождения ЛПС связывается с сывороточными белками и образует комплекс «ЛПС-протеин», конъюгирующий со всеми доступными





Рис. 1. Патогенез повреждения сосудистой стенки при эндотоксиновой агрессии

клеточными рецепторами CD14, расположенными на мембранах макрофагов, полиморфноядерных лейкоцитов, эндотелиоцитов, активирует их, стимулируя выработку этими клетками цитокинов и других медиаторов воспалительной реакции — комплемента, вазоактивных медиаторов, метаболитов арахидоновой кислоты, адгезинов, кининов, факторов активации тромбоцитов, гистамина, эндотелинов, факторов коагуляции, активных кислородных радикалов и оксида азота (NO). Этот медиатор наделен главными патологическими полномочиями при формировании эндотелиальной дисфункции в любых ситуациях.

Синтезированный NO оказывает как аутокринное, так и паракринное действие, то есть влияет на метаболические процессы как в самих клетках, так и в расположенных по соседству. Клеточными мишенями NO являются железосодержащие ферменты и белки (гуанилатциклаза, NO-синтаза, митохондриальные дыхательные ферменты, ферменты цикла Кребса, ферменты синтеза белка и ДНК); белковые SH-группы и др. Связываясь с кислородом, NO образует чрезвычайно токсичные соединения — пероксинитриты. Образование NO и L-циррулина катализируется ферментом синтазой (NOS) из L-аргинина. Известны три типа NOS: нейрональная (nNOS), эндотелиальная (eNOS) и индуцибельная (iNOS). В физиологических условиях синтез NO обеспечивают nNOS и eNOS синтазы, а синтез iNOS увеличивается только в ответ на действие патогенных стимулов: экспрессию гена iNOS индуцируют ИЛ-1, интерферон-γ, ФНО-α и эндотоксин грамотрицательных бактерий. В физиологических условиях эти

механизмы с участием NO используются макрофагами для уничтожения опухолевых клеток, которые не только сами производят NO, но и секретируют ФНО-α, индуцируя тем самым синтез в них iNOS. Помимо проапоптотической роли, активация iNOS важна для поддержания иммунитета при остром и хроническом воспалении.

Ограничение патологического действия NO и его инактивация осуществляются с помощью супероксидрадикала  $O_2^-$ , увеличение продукции которого в кровеносной системе фагоцитирующими или эндотелиальными клетками в то же время провоцирует спазм и является основой развития последующей ЭД. Аналогичным действием обладают окисленные и гликозилированные формы липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), они ингибируют eNOS в макрофагах и эндотелиоцитах [7; 24].

Однако механизмы повреждающего действия эндотоксина на клетки эндотелия явны недостаточны. Конечно, это действие опосредуется через полиморфноядерные лейкоциты. В настоящее время известны несколько видов взаимодействия ЛПС с ПЯЛ и макрофагами: а) ЛПС связывается с рецепторным белком CD18, причем такое связывание не является необходимым для активации лейкоцитов; б) ЛПС связывается сначала с белком LBP плазмы, а затем в комплексе с этим белком реагирует с рецептором CD14, что ведет к активации лейкоцитов; в) неспецифическое взаимодействие ЛПС с мембранами клеток. К этому следует добавить также описанное Fc-зависимое связывание ЛПС клетками, армированными антиэндотоксиновыми антителами. Вклад этих видов связывания в проективную и



патогенетическую роли гранулоцитов пока еще не изучен. По-видимому, исход взаимодействия ЛПС с лейкоцитами и свойства ПЯЛ, индуцированные ЛПС, зависят от концентрации эндотоксина: при относительно низких концентрациях имеет место активация и положительный (физиологический) эффект, при высоких концентрациях — гиперактивация, перегрузка лейкоцитов эндотоксином и патологический эффект (развитие органопатологии). При гиперактивации лейкоцитов и их разрушении в окружающую среду выбрасывается много ферментов, в частности, эластазы и другие лизосомальные ферменты, которые могут оказывать повреждающее действие на клетки эндотелия [23].

Проведенные нами исследования позволили установить тот факт, что в крови лиц старших возрастных групп содержатся достаточно высокие титры антигликолипидных антител. Тот факт, что с увеличением возраста титр антител практически не изменялся, позволяет утверждать, что в инволюционном возрасте сохраняется синтез собственных антител к эндотоксину, что также косвенно подтверждает универсальное действие эндотоксина на организм человека.

Кроме этого, у пожилых с явлениями атеросклероза нами был обнаружен феномен ослабленности гранулоцитарного звена антиэндотоксиновой защиты. При исследовании в мазках крови с помощью ЛПС-теста выявлено практически полное отсутствие не только резервов связывания эндотоксина гранулоцитами, но и также недостаточное значение или полное отсутствие ЛПС-позитивных лейкоцитов в крови. Связывание эндотоксина гранулоцитами является очень важным звеном антиэндотоксиновой защиты и ЛПС-элиминирующей функции. Кроме того, акцепция эндотоксина гранулоцитами обуславливает активацию антимикробного потенциала этих клеток и является важным звеном общей антибактериальной резистентности организма в целом. Снижение нативных ЛПС-позитивных ПЯЛ в системном кровотоке лиц старших возрастных групп, по-видимому, является следствием определенной возрастной неполноценности этой популяции клеток, которые, как известно, выполняют функции первого антибактериального барьера. Наверное, именно этим обстоятельством объясняется подверженность организма лиц старших возрастных групп к неблагоприятному течению осложнений атеросклероза, в особенности бактериальных инфекций.

Снижение ЛПС-позитивных гранулоцитов в общем кровотоке лиц старших возрастных групп при наличии достаточно высоких титров антигликолипидных антител свидетельствует, на наш взгляд, и о некоторой неспособности ПЯЛ у лиц старшего и пожилого возраста к Fc-связыванию вообще (то есть и иных антигенов), что, безусловно, свидетельствует об определенной возрастной «дефектности» системы полиморфноядерных лейкоцитов у лиц инволюционного периода.

Под действием избытка эндотоксина в лейкоцитах активируются и ферменты перекисного окисления липидов, конечные продукты которого также могут вызывать повреждения эндотелия.

В действие эндотоксина на эндотелий может вовлекаться также система комплемента, которая активируется эндотоксином. В частности, с ЛПС взаимодействует фракция комплемента C5a.

Наконец, возможен еще один механизм действия эндотоксина на эндотелий. На поверхности клеток эндотелия находится фибронектин, который играет важную роль во взаимодействии клетка–клетка и в прикреплении клетки к подслою. Фибронектин плазмы антигенно идентичен фибронектину на поверхности клеток и также участвует в прикреплении клеток друг к другу и к базальной мембране. При эндотоксинемии фибронектин плазмы может разрушаться лейкоцитарными протеазами и расходоваться в качестве опсонина, что может приводить к его вымыванию с поверхности клеток эндотелия и их слущиванию. После введения эндотоксина клетки эндотелия обнаруживаются в кровотоке у 88% подопытных животных, тогда как до введения они обнаруживались лишь у 12% здоровых животных.

Предположение о возможной роли ЛПС в патогенезе атеросклероза нашло свое подтверждение в ходе проведенного в последние годы и продолжающегося в настоящее время интенсивного накопления и изучения материалов о роли образраспознающих рецепторов (ОРР) в механизмах врожденного иммунитета. Понятие об ОРР было впервые предложено С.А. Janeway. В настоящее время известно несколько семейств ОРР. Практически все ОРР являются сигнальными, они распознают главным образом чужеродные компоненты (лиганды), оповещают об их приходе и запускают каскад реакций, обеспечивающих передачу сигнала к ядру клетки и начало синтеза целого ряда биоактивных молекул. Сейчас наиболее полно изучены Toll-подобные рецепторы (TLR). Они обнаружены на клетках эпителия, эндотелия, на моноцитах и макрофагах, полиморфноядерных лейкоцитах, дендритных и других клетках, вступающих в контакт с чужеродными агентами. У человека известны 10 TLR. Рецепторы TLR 1, 2, 4, 5, 6 и 10, распознающие поверхностные компоненты микроорганизмов, локализуются на поверхности клеток, а рецепторы TLR 3, 7, 8 и 9, связывающие структуры вирусных и бактериальных нуклеиновых кислот, размещаются в эндоплазматическом ретикулуме [5; 8; 12; 19; 21].

TLR играют очень важную роль в физиологии макроорганизма (рис. 2). После взаимодействия с микробными или вирусными лигандами они обуславливают синтез провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, дефенсинов, стимулируют реакции врожденного и адаптивного



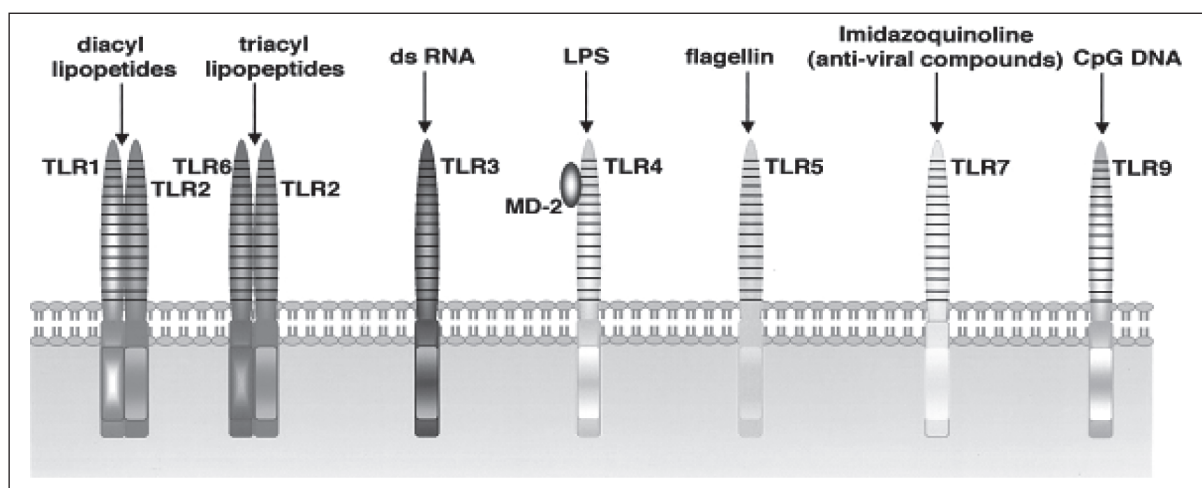


Рис. 2. Виды TLR-рецепторов (Akira и соавт., 2003)

иммунитета, обеспечивают участие кишечной микрофлоры в поддержании гомеостаза и репарации повреждений клеток эпителия слизистой оболочки. Исследователи из США по результатам проведенных недавно экспериментов сделали заключение о том, что рецепторы TLR имеют по крайней мере две функции: 1) защита от инфекции и 2) поддержание тканевого гомеостаза.

Имеется достаточно четко выраженная специфичность реакций TLR с различными структурами. Так, TLR4 играет важную роль в ответе клеток макроорганизма на ЛПС грамотрицательных бактерий. Кроме того, он распознает белок теплового шока р60, пептиды фибронектина и некоторые другие компоненты. TLR2 образует димеры с TLR1 и TLR6 и распознает пептидогликан грамположительных бактерий, липотейхоевую кислоту, зимозан, диацильный липопептид, белок теплового шока р70 и другие структуры. TLR5 связывает флагеллины грамположительных и грамотрицательных бактерий. Рецепторы TLR3, 7, 8, 9 распознают бактериальную и вирусную ДНК, вирусную двунитевую РНК и некоторые неметилированные дезоксирибонуклеотидные последовательности.

Такая специфичность реакций TLR позволила определить их функции и роль в патогенезе некоторых патологических процессов. Так, при мутации в гене *tlr4*, который кодирует синтез рецептора TLR4, отменяется ответ на ЛПС, резко возрастает чувствительность к инфекциям, вызванным грамотрицательными бактериями, но снижается риск развития атеросклероза и инфаркта миокарда. При этом наблюдается также снижение концентрации циркулирующих провоспалительных цитокинов, фибриногена и растворимых адгезинов, вовлекаемых в формирование атеросклеротических бляшек на стенках сосудов и прогрессирование атеросклероза. Следовательно, получены доказательства важной роли TLR4 в патогенезе атеросклероза, а также значимости ЛПС, одного из основных лигандов TLR4, как причинного фактора, запускающего реакции, способные в итоге вызвать

формирование атеросклеротических поражений сосудистой стенки [8; 25].

Публикация о роли хламидийного ЛПС в иницировании атерогенеза появилась еще в 1998 году, однако сообщения о возможной роли бактериальных ЛПС в иницировании атеросклеротических повреждений появились значительно раньше. В частности, было показано, что ЛПС вызывает повреждения эндотелия у экспериментальных животных. Было установлено также, что ЛПС *E. coli* и *S. typhimurium* индуцируют накопление липидов в макрофагах при их культивировании в присутствии нативных липопротеинов низкой удельной плотности. Эти материалы позволили высказать предположение о связи между эндотоксinemией и атеросклерозом. Появились также первые клинические материалы, подтверждающие это предположение. Наблюдения в течение длительного времени за довольно большим количеством пациентов с ишемической болезнью сердца показали, что инфаркт миокарда развивался в несколько раз чаще у больных с высоким содержанием эндотоксина в кровотоке. В высоких концентрациях эндотоксин обнаруживался также в кровотоке больных хронической ишемией нижних конечностей, причем тяжесть клинического течения заболевания коррелировала с концентрацией эндотоксина в крови [18].

С 1992 года после исследования BONE оформилось понятие синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). Еще в высказываниях И.И. Мечникова указывалось на воспаление, особенно его сосудистый компонент, как на универсальную защитную реакцию. В то же время И.И. Мечников отмечал возможность не только защитного эффекта от воспалительного синдрома, но и от повреждающего влияния на органы и системы больного. В настоящее время показано, что ССВО возникает не только при всех экстремальных состояниях — политравме, тяжелых инфекциях, crush-синдроме, тяжелой гипертонии, панкреатите, тяжелых операциях и др. Детали синдрома системной воспалительной реакции стали более понятны после определения

цитокинов и выявления их функции. К настоящему времени известны этапы развития синдрома системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности, которые в значительной степени определяются эндотоксином [26].

Исход реакции ЛПС с клетками макроорганизма зависит от его концентрации (рис. 3). Умеренная активация клеток и систем при низких дозах эндотоксина приводит к развитию ССВО, проявляющемуся локальным повреждением тканей. С увеличением дозы до умеренно повышенного уровня эндотоксина начинают проявляться системные реакции в виде острофазного ответа и лихорадки. И наконец высокий уровень ЛПС приводит к гиперактивации, которая сопровождается усиленной продукцией туморнекротизирующего фактора- $\alpha$  и ряда других медиаторов, усиленной активацией системы комплемента и факторов свертывания крови, что может заканчиваться развитием таких грозных осложнений, как диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС), эндотоксинальный шок и острая полиорганная недостаточность.

В зависимости от дозы ЛПС вызывает повреждение клеток или стимулирует синтез ряда физиологически активных медиаторов, таких как эндогенный пироген, интерлейкины, туморнекротизирующий фактор и другие.

Изучено влияние синдрома системного воспалительного ответа на гемостаз, развитие тромбофилического состояния. Однако проявления синдрома системного воспалительного ответа применительно к различным медицинским направлениям изучены недостаточно. В лечебной тактике пока не получили отражения в достаточной мере патофизиологические изменения, происходящие в процессе ССВО.

Исследования последних лет доказали, что кишечник играет центральную роль в патогенезе развития синдрома системного воспалительного ответа — SIRS (ССВО) и его крайнего проявления — полиорганной недостаточности. Кишечник не просто орган, отвечающий за обеспечение организма необходимыми питательными веществами. Для сохранения целостности слизистой самого кишечника необходимо наличие питательных веществ. Кишечник выполняет эндокринную, иммунную, метаболическую и механическую барьерные функции. Многие факторы участвуют в поддержании целостности и регенерации слизистого слоя желудочно-кишечного тракта. Это желудочно-кишечные пептиды, энтероглюкагон, тироксин, жирные кислоты, гормон роста, пейеровы бляшки, лимфоциты, макрофаги, иммуноглобулин А в желчном секрете. Стенка кишечника богата выполнена лимфоидной тканью, которая взаимодействует с бактериальной флорой кишечника и факторами питания; в норме бактерии и токсины из просвета кишечника в небольшом количестве проникают через систему портальной вены в печень, где осуществляется их клиренс купфферовскими и ретикулоэндотелиальными клетками. Нормальная микрофлора, являясь симбионтной, выполняет ряд функций, существенно важных для макроорганизма. Это и неспецифическая защита от бактерий, вызывающих кишечные инфекции, основанная на микробном антагонизме, и участие в выработке антител, и витаминотрофическая функция микроорганизмов, в частности, витаминов С, К, В, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, РР, фолиевой и

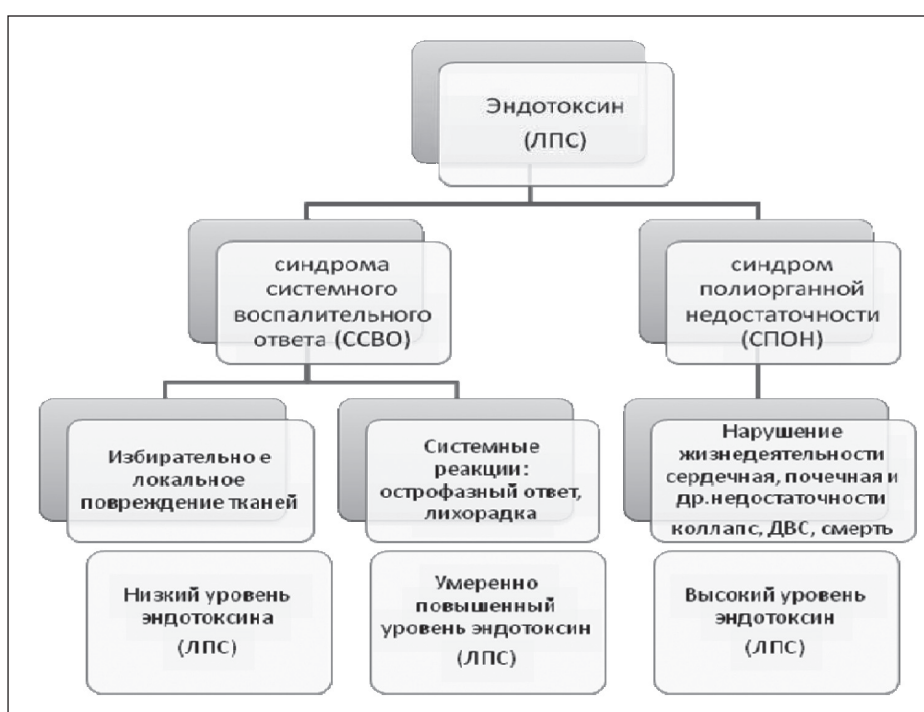


Рис. 3. Эндотоксин и воспаление



пантотеновой кислот. Кроме того, микробы, населяющие кишечник, расщепляют целлюлозу, участвуют в ферментативном расщеплении белков, жиров и высокомолекулярных углеводов, способствуют всасыванию кальция, железа, витамина D, благодаря созданию кислой среды принимают участие в обмене желчных кислот и образовании в толстой кишке стеркобилина, копростерина, дезоксихолевой кислоты, участвуют в образовании продуктов распада белка (фенола, индола, скатола), нормализующих кишечную перистальтику. Нормальная бактериальная микрофлора способствует «созреванию» макрофагально-гистиоцитарной системы, влияет на структуру и всасывающую способность слизистой оболочки кишечника [27].

Микрофлору кишечника подразделяют на облигатную, факультативную, транзитную.

Облигатная часть микрофлоры постоянно входит в состав нормальной флоры и определяет ряд метаболических процессов, осуществляет защиту организма хозяина от инфекции. Факультативная часть, встречающаяся у здоровых людей при снижении резистентности микроорганизма, может выступать в качестве этиологического фактора заболевания. Транзитная часть обнаруживается, как правило, случайно, так как неспособна к длительному пребыванию в макроорганизме.

Нередко возникают трудности в трактовке результатов бактериологического исследования кала в связи с широкими колебаниями их даже у практически здоровых людей, быстрой сменяемостью показателей у одного и того же больного при повторных исследованиях без какой-либо закономерности. К тому же известно, что микрофлора фекалий не всегда отражает содержание пристеночной, криптовой и, вероятно, даже внутрипросветной (полостной) микрофлоры кишечника [4; 28].

Слизистая кишечника постоянно обновляется, имеет высокую степень метаболической активности и, таким образом, является более уязвимой для ишемии и атрофии. Если эпителиоциты лишены номинального притока питательных веществ, то имеет место снижение активности репродукции и миграции клеток, а также синтеза ДНК и барьерной функции кишечника.

Учитывая это, в норме из просвета кишечника в кровотоки проникает лишь небольшое количество ЛПС, так как у человека имеется ряд гуморальных и клеточных факторов, связывающих ЛПС: липопротеины высокой удельной плотности, антитела, в частности антитела к гликолипиду хемотипа Re, клетки Купфера, полиморфноядерные лейкоциты и макрофаги. Антиэндотоксиновые факторы обеспечивают достаточно эффективную защиту организма от избытка ЛПС в физиологических условиях. Однако ситуация существенно изменяется при неблагоприятных экологических условиях и при различных заболеваниях, что приводит к истощению факторов антиэндотоксинового иммунитета. При этом резко снижаются титры антител к ЛПС,

содержание ПЯЛ, связывающих эндотоксин *in vivo*, в кровотоке. Также практически исчезают ПЯЛ, способные связывать эндотоксин *in vitro*. Резко снижаются резервы связывания эндотоксин антителами и гранулоцитами, и организм становится почти полностью беззащитным к повторным атакам вновь поступающего в кровь эндотоксина, и реализуются его патофизиологические эффекты [23; 29; 30].

Так, Дж. Меакинс и Дж. Маршалл еще в 1986 году впервые выдвинули гипотезу развития SIRS и ПОН в результате изменения проницаемости слизистой кишечника, что приводило к транслокации бактерий и токсинов в систему циркуляции [27; 31]. Также этими авторами были введены два очень образных и распространенных выражения: «Кишечник — двигатель ПОН (1986)» и «Кишечник — недренированный абсцесс полиорганной недостаточности» (1993).

Высокое содержание бактерий в просвете кишечника, предрасположенность слизистой к ишемии, гипоксии и атрофии — все это служит основой гипотезы о бактериальной транслокации при критических состояниях.

Было доказано, что гипоксическое повреждение слизистой желудочно-кишечного тракта приводит к перемещению эндотоксинов и бактерий в мезентериальные лимфатические узлы, а затем в кровеносные сосуды.

В последнее время большое внимание уделяется возможному участию ЛПС грамотрицательных бактерий в патогенезе различных заболеваний печени. Существует мнение, что ЛПС играет важную роль и в развитии фиброза печени. Повреждающее действие разнообразных веществ, в том числе и лекарственных, также принято связывать не только с влиянием их самих на печень, но и с альтерацией ее ЛПС. Любые качественные и количественные изменения кишечного микробиоценоза сопровождаются увеличением проницаемости кишечной стенки, бактериальной транслокацией в порталный кровоток и повышением уровня эндотоксинемии. В этом случае главным антиэндотоксиновым барьером становится печень. В связи с этим актуальным является изучение взаимосвязи клеточных реакций в печени и состава микробных сообществ как основного источника эндотоксина, а также влияния дисбиотических изменений в кишечнике на регенерацию печени и фиброгенез. Более подробного исследования требует, на наш взгляд, характер клеточных реакций в печени, вызванных введением эндотоксина.

Транслокация эндотоксина может грубо повредить физиологические процессы, что проявляется развитием SIRS. В наиболее тяжелой форме это проявляется в виде синдрома ПОН.

В дополнение к бактериям и эндотоксинам повреждение кишечника может привести к активации нейтрофилов и выбросу мощных медиаторов системного воспаления — цитокинов, эйкозаноидов



и др. Это обстоятельство усугубляет расстройства органной перфузии и дисфункцию.

Кроме этого, реализуется неспецифическая цепная реакция: избыток эндотоксина → секреция цитокинов, включая TNF-α, интерлейкины-6, -8, -2, -1 → некроз/апоптоз гепатоцитов → активация stellatных клеток Ито трансформирующим фактором роста-β → стимуляция избыточного коллагенообразования с развитием фиброза, а при длительном персистировании процесса — цирроза печени.

*Эндотоксин и ГМГ-КоА-редуктазы.* Универсальной реакцией на введение избытка эндотоксинов является не только увеличение содержания провоспалительных цитокинов, но и значительное повышение синтеза холестерина (ХС) в печени. Повышение происходит в результате увеличения скорости транскрипции, экспрессии мРНК, синтеза белковой массы и активности ключевого фермента синтеза ХС гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы). Резкий рост активности ГМГ-КоА-редуктазы под воздействием избытка эндотоксина, вероятно, связан со снижением функции LXR, которые негативно регулируют экспрессию гена этого фермента. Более того, обнаружено, что введение ЛПС животным сопровождается не только снижением функциональной активности LXR в печени, но также снижением активности и экспрессии гена митохондриальной 27-гидроксилазы, которая осуществляет синтез эндогенного агониста LXR 27-гидрокси-ХС. Интересно, что экспрессия ГМГ-КоА-редуктазы под действием ЛПС происходит независимо от присутствия ХС в диете или базального уровня активности фермента.

Повышение активности ГМГ-КоА-редуктазы не в полной мере отражается на росте уровня ХС в крови, так как одновременно ЛПС вызывает снижение экспрессии мРНК сквален-синтазы, осуществляющей циклизацию изопреноидов. Физиологический смысл повышения ГМГ-КоА-редуктазы и ингибирования сквален-синтазы заключается в создании условий для увеличения внутриклеточного пула нестероидных продуктов мевалонатного пути, таких как фарнезил и геранилгеранил, предшественников синтеза ретиноидов, долихолов, убихинона.

Известно, что долихолы необходимы для гликозилирования белков, синтез которых растет в результате острого воспалительного ответа. Фарнезил и геранилгеранил используются в реакциях пренилирования ядерных ламинов, малых G-белков и протеинкиназ, что обеспечивает их интеграцию в мембраны и проявление функциональной активности.

В условиях передачи воспалительного сигнала активация NF-κB происходит через малые G белки (Ras-Rho), которые должны быть предварительно пренилированы. Исходя из этих представлений, противовоспалительное действие ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы статинов объясняется ингибированием пренилирования малых G-белков.

Острое воспаление вызывают также характерные изменения, направленные на снижение катаболизма ХС и его экскреции в печени за счет снижения экспрессии мРНК и активности ключевых ферментов синтеза желчных кислот CYP7A1, CYP27A1 и CYP7B1 [32].

Вирусные и бактериальные инфекции ассоциируются с печеночным холестазом, который является следствием снижения транспорта и выведения желчи. Это наблюдается не только при острых и хронических инфекциях, но и при ряде других процессов, в том числе при нарушениях функций кишечного барьера, поражениях печени, травмах, ожогах, оперативных вмешательствах, стрессовых ситуациях, сопровождающихся транслокацией микроорганизмов из кишечника в кровотоки при дисбиозах. Наличие эндотоксина в кровотоке подтверждается данными о том, что у большинства обследованных людей на поверхности полиморфноядерных лейкоцитов можно обнаружить эндотоксин, связанный с Fc-рецепторами. Это подтверждает концепцию о важной роли эндотоксина кишечной микрофлоры в патогенезе атеросклероза. К такому же заключению пришли независимо и другие авторы. Однако в иницировании атерогенеза могут принимать участие не только ЛПС, но и другие компоненты микробных клеток кишечной микрофлоры. В атеросклеротических бляшках обнаружена повышенная экспрессия не только рецепторов TLR4, взаимодействующих с ЛПС, но и рецепторов TLR2, распознающих пептидогликан и другие биологически активные компоненты грамположительных бактерий, причем в атеросклеротических бляшках обнаружен в высоких концентрациях сам пептидогликан, что может способствовать хронизации воспалительного процесса, способствующего формированию синдрома системного воспалительного ответа. Пептидогликан и некоторые другие компоненты грамположительных бактерий, так же как и ЛПС, могут индуцировать продукцию провоспалительных цитокинов и других медиаторов, хотя биологическая активность пептидогликана значительно ниже, чем активность ЛПС, который может вызывать целый ряд патологических процессов вплоть до диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и эндотоксического шока с развитием полиорганной недостаточности.

Важно отметить, что при острой коронарной недостаточности, инфаркте миокарда и в постинфарктном периоде выявлена повышенная активность рецепторов TLR4 и TLR2/6 на моноцитах и повышенная активность провоспалительных цитокинов. Нужно подчеркнуть при этом, что бактериальные лиганды могут взаимодействовать не только с рецепторами на моноцитах, но и с рецепторами, расположенными на кардиомиоцитах, вследствие чего могут возникать диффузные повреждения



тканей и приводящие диффузному поражению миокарда. В экспериментах на мышах было показано, что активация рецептора TLR2 и последующее нарушение сократимости сердечной мышцы были обусловлены бактериальным липопроотеином, ассоциированным с пептидогликаном клеточной стенки. Вероятно, функции Toll-подобных рецепторов при острых патологических процессах реализуются при помощи двух механизмов, один из которых связан с активацией клеток врожденного иммунитета и высокой экспрессией этих рецепторов, а другой обусловлен активацией рецепторов, локализованных на клетках органа-мишени (сердца, почек и др.). Второй механизм может приводить к деструкции тканей. Не исключено, что именно такой механизм приводит к повреждениям клеток эндотелия при действии бактериальных и других экзогенных лигандов.

Важно отметить, что такое же действие могут оказывать и эндогенные лиганды рецепторов TLR, такие как белки теплового шока, фибриноген, компоненты фибронектина,  $\beta$ -дефенсин. Особый интерес вызывают данные о роли белков теплового шока. Белки теплового шока представляют собой целое семейство так называемых стрессовых белков, обладающих высокой степенью гомологии у различных видов организмов, от бактерий до человека. Синтез этих белков индуцируется через Toll-рецепторы. Белки теплового шока не синтезируются у животных при мутационном дефекте адаптерной молекулы MyD88, через которую передаются сигналы от

всех рецепторов TLR. В то же время сами эти белки являются лигандами Toll-рецепторов, в частности рецепторов TLR4 (белок p60) и TLR2 (белок p70). Введение животным белка теплового шока приводит к возникновению атеросклеротических повреждений. Антитела к белкам теплового шока в присутствии комплемента вызывали повреждения клеток эндотелия. Немного ранее была выявлена связь между наличием антител к белкам теплового шока и атеросклеротическими поражениями. Наконец, при сердечной недостаточности, развившейся после инфаркта миокарда, были определены высокие уровни циркулирующего белка теплового шока 70, связанные с системной воспалительной реакцией, опосредованной моноцитарным TLR2-сигналом. Все эти данные свидетельствуют о важной роли белков теплового шока в патогенезе атеросклероза [8; 21].

Очевидно, в основе патогенеза атеросклероза лежат реакции, запускаемые вследствие взаимодействия Toll-подобных рецепторов с экзогенными и эндогенными лигандами. После стимуляции лигандами Toll-подобных рецепторов осуществляется передача сигнала к ядру клетки и активация транскрипционного фактора NF-kB, что ведет к экспрессии целого ряда провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, протективных факторов и других биоактивных молекул, в том числе факторов адгезии. Активация и альтерация клеток эндотелия и гладких мышц, активация макрофагов интимы артерий и их превращение в

#### ЭНДОТОКСИНОВАЯ АГРЕССИЯ (ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЭНДОТОКСИНА)

| Мишень для эндотоксина | Высвобождаемые вещества  | Патофизиологическое действие   | Клинические проявления  |
|------------------------|--|--|---|
| Макрофаги              | IL-1; TNF- $\alpha$ ; IFN- $\gamma$ ; IL-6   | Активация фагоцитов; высвобождение простагландинов в гипоталамусе; разрегулиция всех воспалительных реакций; NO-индуцированная вазодилатация | Лихорадка; головокружение; повышение проницаемости капилляров, особенно в легких  |
|                        | Индукцибельное высвобождение NO  |  |   |
|                        | Синтез NO  |  |   |
| Комплемент             | C3a  | Вазодилатация повышенная проницаемость капилляров; активация фагоцитов   | Гипотензия; геморрагический синдром   |
|                        | C5a  |  |   |
| Тромбоциты             | Тромбоцит-активирующий фактор  | Разрегулировка воспалительного процесса; агрегация тромбоцитов; прокоагулянтный эффект   | Вазодилатация, вызывающая гипотензию<br>Внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром)  |
|                        | Тромбоксан A2  |  |   |
|                        | Тромбоцитарный фактор 3  |  |   |
| Нейтрофилы             | Катионовые протеины  | Дегрануляция тучных клеток; синтез кинина; активация комплемента   | Артериальная гипотензия; повышенная проницаемость капилляров  |
|                        | Калликреин   |  |   |
|                        | Лизосомальные энзимы   |  |   |
| Фактор Хагемана        | Активация кининовой системы; активация тромбообразующих и фибринолитических механизмов | Высвобождение калликреина и кининов; усиленное потребление фибриногена   | Внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром); геморрагии как результат повышенного потребления фибриногена; артериальная гипотензия |

пенистые клетки, насыщенные эфирами холестерина, ведут к формированию атеросклеротических бляшек, а повторяющееся поступление в кровоток экзогенных лигандов Toll-рецепторов и активный выброс в кровоток при стрессовых состояниях их эндогенных лигандов способствуют прогрессированию атеросклероза. Эта точка зрения позволяет объединить различные представления о механизмах атерогенеза и роли так называемых факторов риска. Несмотря на интенсивное изучение функций образспознающих рецепторов и Toll-подобных рецепторов, в частности, механизмы регуляции процессов, запускаемых взаимодействием рецепторов с их лигандами, практически не известны. Естественно, это затрудняет разработку мер предупреждения негативных последствий функционирования этих рецепторов. Имеющиеся у нас данные говорят о том, что пре- и пробиотические препараты могут подавлять индуцирующее действие ЛПС. Считается признанным, что повышение содержания холестерина в сыворотке является фактором риска, ассоциируемым с развитием атеросклероза и поражением коронарных сосудов, являющихся основной причиной смертности в западных странах. Для лечения таких больных используют многочисленные лекарственные препараты, снижающие содержание холестерина. Однако точки воздействия этих соединений, к примеру статинов, перекрещиваются с эндотоксинами, воздействуя диаметрально противоположно, что вызывает озабоченность относительно возможности их терапевтического применения в определенных клинических ситуациях. Прием пре- и пробиотиков является более естественным методом снижения холестерина в сыворотке людей. Так, прием этих препаратов оказывает довольно значительное профилактическое гипохолестеринемическое действие.

Обобщая известные на сегодня данные, касающиеся патогенеза атеросклероза, становится очевидным, что наука накопила огромное количество фактов о влиянии различных агентов на возникновение и течение атеросклероза. Под широким понятием «атеросклероз» скрываются патологические процессы с различными механизмами. Их объединяет лишь конечный морфологический субстрат в виде повреждения сосудистой стенки, заканчивающегося развитием атеросклеротической бляшки или специфического сужения сосуда.

Понятие «атеросклероз» некоторые авторы разделяют с понятием «артериосклероз», под которым они понимают уплотнение стенки артерий вследствие интрамурального фиброза и кальцификации последней, связанной с физиологическим старением или влиянием болезнетворных агентов (например, сифилитический артериосклероз). Так как артериосклероз может развиваться на фоне протекающего артериосклероза и последний, естественно, будет отягощать его развитие, то некоторые авторы предлагают для таких случаев ввести термин «артерио-атеросклероз» означающий ассоциацию этих поражений и вовлечение в процесс сосудистой стенки. Другие авторы, впадая в крайность иного рода, рекомендуют рассматривать атеросклероз как частный случай артериосклероза. Наконец, в зарубежной литературе иногда встречается отождествление понятий «атеросклероз» и «артериосклероз».

Очевидно, что атеросклероз представляющий собой самостоятельное заболевание, протекающее во внутренней оболочке артерий вследствие проникновения и накопления в ней липидов и связанных с этим последующим образованием фиброзных бляшек. Нет никаких оснований (патогенетических, морфологических и биохимических) путать и отождествлять атеросклероз с артериосклерозом.

Определенная автономность механизмов доказывается тем, что не всегда возникновение гиперлипидемии сразу ведет к развитию атеросклеротических изменений в сосудах. И в то же время развитие атеросклероза в определенных условиях возможно и без предшествующей гиперлипидемии. Правда, наиболее часто встречающимся фактом является все же закономерная причинно-следственная связь между гиперлипидемией и атеросклеротическим повреждением сосудистой стенки, хотя для возникновения и реализации ее требуются определенные дополнительные факторы, одним из которых является эндотоксин грамотрицательных бактерий — один из наиболее активных и постоянно действующих факторов, способствующих атерогенезу. Поэтому необходимы проведение мониторинга за содержанием эндотоксина в кровотоке и разработка методов профилактики и терапии гиперэндотоксинемий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s // *Nature*. — 1993. — Vol. 362. — P. 801–809.
2. Климов А.Н., Нагорнев В.А. Взгляд на решение проблемы атеросклероза // *Вестн. РАМН*. — 1999. — № 9. — С. 33–37.
3. Конев Ю.В., Лазебник Л.Б. Метаболизм эндотоксина в организме и его роль в процессах инволюции // *Клин. геронтол.* — 2009. — Т. 15, № 1. — С. 39–46.
4. Конев Ю.В., Каган Л.Г., Трубникова И.А. Дисбиотические процессы в кишечнике у лиц старших возрастных групп // *Справочник поликлинического врача*. — 2009. — № 3. — С. 44–48.
5. Яковлев М.Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека // *Физиология человека*. — 2003. — Т. 29, № 4. — С. 98–109.
6. Рябиченко Е.В., Бондаренко В.М. Роль кишечной бактериальной аутофлоры и ее эндотоксина в патологии человека // *Журн. микробиол.* — 2007. — № 3. — С. 103–111.
7. Cook D.N., Pisetsky D.S., Schwartz D.A. Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease // *Nature Immunol.* — 2004. — Vol. 5, № 10. — P. 975–979.
8. Akira S, Sato S. Toll-like receptors and their signaling mechanisms // *Scand. J. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 35, № 9. — P. 555–562. Review.

9. Лыкова Е.А., Бондаренко В.М., Воробьев А.А. и др. Бактериальная эндотоксинемия у детей кишечными дисбактериозами // Журн. микробиол. — 1999. — № 3. — С. 67–70.
10. Zhang H.Y., Han de W., Su A.R. et al. Intestinal endotoxemia plays a central role in development of hepatopulmonary syndrome in a cirrhotic rat model induced by multiple pathogenic factors // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13, 47. — P. 6385–6395.
11. Yokude M., Kita T. The macrophage and its role in atherogenesis // Intern. Med. — 1995. — Vol. 34. — P. 281–283.
12. Erridge C., Stewart J., Poxton I.R. Monocytes heterozygous for the Asp299Gly and Thr399Ile mutations in the Toll-like receptor 4 gene show no deficit lipopolysaccharides signaling // J. Exp. Med. — 2003. — Vol. 197. — P. 1787–1791.
13. Majdalawieh A., Ro H.S. LPS-induced suppression of macrophage cholesterol efflux is mediated by adipocyte enhancer-binding protein 1 // Int. J. Biochem. Cell. Biol. — 2009. — Vol. 41, № 7. — P. 1518–1525. Epub 2009 Jan 8.
14. Taranto M.P., Perdigon G., Medici M. et al. Animal model for in vivo evaluation of cholesterol reduction by lactic acid bacteria // Methods Mol. Biol. — 2004. — Vol. 268. — P. 417–422.
15. Яковлев М.Ю., Лиходед В.Г., Пермяков Н.К., Конев Ю.В. Эндотоксининдуцированные повреждения эндотелия // Арх. патол. — 1996. — Т. 58, № 2. — С. 41–46.
16. Ковальчук Л.В. Учение о воспалении в свете новых данных: развитие идей И.И. Мечникова // Журн. микробиол. — 2008. — № 5. — С. 10–15.
17. Liao W. Endotoxin: possible roles in initiation and development of atherosclerosis // J. Lab. Clin. Med. — 1996. — Vol. 128, № 5. — P. 452–460.
18. Ieven M.M., Hoymans V.Y. Involvement of Chlamydia pneumoniae in atherosclerosis: more evidence for lack of evidence // J. Clin. Microbiol. — 2005. — Vol. 43, № 1. — P. 19–24.
19. Rakoff-Wahoum S., Paglino J., Eslami-Varzaneh F. et al. Recognition of commensal microflora by Toll-like receptors is required for intestinal homeostasis // Cell. — 2004. — Vol. 118, № 2. — P. 229–241.
20. Бондаренко В.М., Гинцбург А.Л., Лиходед В.Г. Роль инфекционного фактора в патогенезе атеросклероза // Эпидемиол. и инфекционные болезни. — 2011. — № 1. — С. 7–12.
21. Лиходед В.Г., Бондаренко В.М. Микробный фактор и toll-подобные рецепторы в патогенезе атеросклероза // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. — 2009. — № 6. — С. 107–112.
22. Satoh M., Shimoda Y., Akatsu T. et al. Elevated circulating levels of heat shock protein 70 are related to systemic inflammation reaction through monocyte Toll signal in patients with heart failure after acute myocardial infarction // Eur. Soc. Cardiol. — 2006. — Vol. 8. — P. 810–815.
23. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г., Яковлев М.Ю. Определение эндотоксина грамотрицательных бактерий в крови человека // Журн. микробиол. — 2002. — № 2. — С. 83–89.
24. Лиходед В.Г., Конев Ю.В., Трубникова И.А. и др. Детекция эндотоксинов грамотрицательных бактерий по спектру частот электромагнитных излучений // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. — 2007. — № 3. — С. 3–6.
25. Fraunberger P., Gröne E., Gröne H.J., Walli A.K. Simvastatin reduces endotoxin-induced nuclear factor kappaB activation and mortality in guinea pigs despite lowering circulating low-density lipoprotein cholesterol // Shock. — 2009. — Vol. 32, № 2. — P. 159–163.
26. Bone R.C. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome) // JAMA. — 1992. — Vol. 268, № 24. — P. 3452–3455.
27. Meakins J.L., Marshall J.C., Carrico Memon R.F. et al. Multiple-organ-failure syndrome // Arch Surg. — 1986. — Vol. 121, № 2. — P. 196–208.
28. Чижиков Н.А., Лиходед В.Г., Светухин Ф.Б., Яковлев М.Ю. Эндотоксин кишечной микрофлоры в клинике и патогенезе хронической ишемии нижних конечностей. — Пенза, 2002. — 169 с.
29. Wiederman C.J., Kiechl S., Dunzendorfer S. et al. Endotoxemia and atherosclerosis // J. Endotox. Res. — 2000. — Vol. 6, № 2. — P. 86–88.
30. Яковлев М.Ю., Аниховская И.А., Мешков М.В., Яковлева М.М. Кишечный эндотоксин в регуляции активности системы гемостаза и патогенезе ДВС-синдрома // Физиология человека. — 2005. — № 6. — С. 91–96.
31. Stewart G.J., Anderson M.J. An ultrastructural study of endotoxin induced damage in rabbit mesenteric arteries // Brit. J. Exp. Pathol. — 1971. — Vol. 52. — P. 75–80.
32. Memon R.F. et al. Endotoxin, tumor necrosis factor? And interleukin-1 decrease hepatic squalene synthase activity, protein, and mRNA levels in Syrian hamsters // J. Lipid Res. — 1997. — Vol. 38. — P. 1620–1629.
33. Ulevitch R.J. Therapeutics targeting and innate immune system // Nature Rev. Immunol. — 2002. — Vol. 4. — P. 512–520.