

М.Ю. ЯКОВЛЕВ

СИСТЕМНАЯ ЭНДОТОКСИНЕМИЯ

ГОМЕОСТАЗ И ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЯ



РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова

М.Ю. ЯКОВЛЕВ

СИСТЕМНАЯ ЭНДОТОКСИНЕМИЯ

ГОМЕОСТАЗ И ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЯ

Москва Наука 2021

УДК 616.1/.9
ББК 53.0/57.8
Я47

Рецензенты:

доктор химических наук, профессор *Р.И. Жданов*
доктор медицинских наук, профессор *Е.Л. Туманова*
научный редактор доктор медицинских наук,
профессор *О.К. Поздеев*

Яковлев М.Ю.

Системная эндотоксинемия / М.Ю. Яковлев. — М.: Наука, 2021. — 184 с. — ISBN 978-5-02-040858-6.

Монография представляет собой краткое изложение оригинальных работ (1985–2020), результаты которых получены при помощи авторских методов лабораторного анализа, позволивших создать методологию изучения в клинических условиях роли грамотрицательной кишечной микробиоты, точнее, бактериального липополисахарида (ЛПС) в биологии человека. Сформулированы общие представления об участии кишечного эндотоксина и стресса в процессах адаптации, индукции воспаления и прогрессировании старения. Обоснована целесообразность использования интегральных показателей системной эндотоксинемии в объективной оценке качества лечебно-профилактического процесса и повышения его эффективности.

Для студентов медицинских и биологических факультетов университетов, ординаторов, аспирантов, врачей и исследователей практически всех клинических и медико-биологических специальностей.

ISBN 978-5-02-040858-6

© Яковлев М.Ю., 2021
© ФГУП Издательство «Наука»,
редакционно-издательское
оформление, 2021

*Светлой памяти профессора Юрия Петровича Яковлева,
одного из создателей диатермической системы охлаждения
ядерных ракетных двигателей*



Список сокращений

АД – атопический дерматит, артериальное давление
АИЗ – аутоиммунные заболевания
АСБ – атеросклеротическая бляшка
АТ – антитела
АТ-ЛПС – антитела к липополисахариду
АТ-ЛПС-ФИЛ – антитела к гидрофильной форме молекулы эндотоксина
АТ-ЛПС-ФОВ – антитела к гидрофобной форме молекулы эндотоксина
АТ-ЛПС-ФИЛ/АТ-ЛПС-ФОВ – соотношение анти-эндотоксиновых антител
АТ-ОБМ – АТ к нейроантигену
АТ-S100B – АТ к нейроантигену
АХЗ – анемия хронического заболевания
АЭИ – антиэндотоксиновый иммунитет
АЭС – антиэндотоксиновая составляющая
БОС – бронхообструктивный синдром
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВИЧИ – ВИЧ-инфекция
ВМП – высокотехнологическая медицинская помощь
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГЛП – Re-гликолипид
ГМК – гладкомышечная клетка
Грам- – грамотрицательные бактерии
ГФШ – генерализованный феномен Шварцмана
ДВС – ДВС-синдром
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИА – индекс атерогенности
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЛ-1 – интерлейкин-1
ИЛ-2 – интерлейкин-2
ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИЛ-8 – интерлейкин-8
КА – катехоламины
КДО – остаток кетодезоксиоктулоновой кислоты
ЛАЛ-тест – люмиллюс тест лизат
ЛПВП – липопротеины высокой удельной плотности
ЛПНП – липопротеины низкой удельной плотности
ЛПС – липополисахарид
ЛЭ – лейкоцитарная эластаза
МАЭС – мультивекторная антиэндотоксиновая
составляющая
МС – макрофагальная система
МФ – макрофаг
МФШ – местный феномен Шварцмана
ОАС – общий адаптационный синдром
ОАЭ – общий антиген энтеробактерий
ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОХС – общий холестерин
ОЭА – острая эндотоксиновая агрессия
ПН – практические нормы
ПЭА – подострая эндотоксиновая агрессия
ПЭС – психоэмоциональный стресс
ПЯЛ – полиморфно-ядерный лейкоцит
СОЭ – скорость осаждения эритроцитов
ССВО – синдром системного воспалительного ответа
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
СПОН – синдром полиорганной недостаточности
СРБ – С-реактивный белок
СЭЕ – системная эндотоксинемия
ТГ – триглицериды
У.Е.О.П. – условные единицы оптической плотности
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФН – физиологические нормы

ФНО – фактор некроза опухолей
ФС – физический стресс
ХВГВ – хронический вирусный гепатит В
ХВГС – хронический вирусный гепатит С
ХВГЗ – хронические воспалительные гинекологические заболевания
ХГВИ – хроническая герпес-вирусная инфекция
ХИНК – хроническая ишемия нижних конечностей
ХС – холестерин
ХЭА – хроническая эндотоксиновая агрессия
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭА – эндотоксиновая агрессия
ЭГП – эндогенные психозы
ЭТ – эндотоксин
ЭЦ – эндотелиоцит
LBP – липополисахарид-связывающий белок
РАМР – патоген-ассоциированные молекулярные образы
TLR – рецепторы врожденного иммунитета
TLR4 – центральный ЛПС-рецептор врожденного иммунитета
TRIF – внутриклеточный адаптерный белок

Введение

На рубеже веков состоялись выдающиеся достижения в области высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП), особенно в сосудистой хирургии, трансплантологии и кардиологии, где Врач выступает в качестве очень эффективного кризисного менеджера или пожарного. Но «пожаров», увы, не становится меньше, а потребность в ВМП настолько велика (и будет возрастать с увеличением продолжительности жизни), что бюджет даже экономически развитых стран с высокой социальной ответственностью не в состоянии ее удовлетворить в полном объеме. Выход из этой ситуации всего один — развитие первичного звена здравоохранения и профилактической медицины. Однако у нас в стране мы наблюдали обратное — деструктивные процессы в системе здравоохранения до недавнего времени только набирали силу в связи с изменением общественного строя. Базисным элементом этой деградации явилась понятийная подмена, произошедшая в начале 90-х, когда «медицинская помощь» была изъята из юрисдикции и заменена «медицинской услугой», что а priori означало отмену Клятвы Гиппократова как духовно-нравственной основы любой медицины. Сегодня медицинские министерства и ведомства являются, скорее, коммерческими, нежели государственными учреждениями (т.е. предприятиями) по продвижению на рынке тех или

иных медицинских товаров и услуг. Приводными ремнями реализации понятийной подмены явились: Болонские соглашения (разрушающие традиционную и прекрасно зарекомендовавшую себя систему медицинского образования) и введение «стандартов лечения болезни», которая нацелена на лечение не Больного, а лишь наиболее пострадавшей части его тела (т.е. болезни). Стандартизация лечебного процесса, т.е. его примитивизация, обусловила рост (не находит должного отражения в статистике) ятрогенной патологии. Выездной Пленум Правления Всесоюзного общества патанатомов, состоявшийся в Казани (1987) по инициативе академиков Доната Семёновича Саркисова и Николая Константиновича Пермякова, оказался первым и единственным за последние треть века научным форумом, который был посвящен ятрогениям. Как известно, тонкая интуиция и дар предвидения свойственны только очень талантливым людям.

Так откуда же появились эти «Соглашения» и «Стандарты»? Они преследовали, как впрочем и всегда, благие намерения: повышение качества образования и медицинской помощи... А на деле получилось то же самое, что и с нозологическим принципом построения диагноза. Сегодня мало кто знает, откуда взялись нозологии. Их основой явилась потребность оптимизации техники общения между врачами в начале—середине XIX века, когда единственным средством связи были почтовые службы с использованием конной тяги. Именно тогда появились такие термины, как «очаговая правосторонняя нижнедолевая пневмония» или «крупозная (позже — лобарная)... пневмония», заменившие описание процесса, занимавшего много места на листе бумаги. Так создавался профессиональный язык общения, который со временем трансформировался в нозологический принцип построения диагноза, что сыграло решающую роль в разви-



Донат Семёнович
Саркисов



Николай Константинович
Пермяков

тии клинической медицины и науки, прогрессе в области фармакологии и медицинской техники, но..., имело и свои негативные последствия. С середины XX века его «оседлала» Фарминдустрия, получившая, благодаря статистическим данным ВОЗ, возможность построения бизнес-планов по удовлетворению общественных потребностей. По законам бизнеса это совершенно правильно, но далеко не всегда полезно Обществу. Поскольку любая равновесная система стремится к упрощению, у Фарминдустрии возник соблазн (и он достоин уважения) создать систему: «Одна нозология — одна таблетка». Так гораздо проще составить успешный бизнес-план, привлечь необходимые финансы, мобилизовать или подготовить научные и производственные кадры и ресурсы. И это не вина, а беда Фарминдустрии, поскольку сегодняшний уровень знаний биологии человека не позволяет реализовать эту полезную и благородную по своей сути идею. Преодоле-

нию дефицита системных знаний биологии человека мешает и сложившаяся система финансирования науки, которая нацелена на создание и продвижение того или иного продукта на рынке. Публикация в рейтинговых журналах независимыми учеными практически заблокирована, поскольку ее оплачивает заказчик (Фарминдустрия, в конечном итоге). Ситуация стала настолько абсурдной, что главный редактор одного из самых престижных журналов заявил: «...более 50% научных статей является дезинформацией». Мы грешным делом считали, что Андрей Платонов в своем романе «Котлован» описывал советскую действительность, так, то было лишь «прямым»...

Следствием вышеуказанного встает извечный русский вопрос: Что делать? Отменить страховую медицину, которая, собственно, в нашей стране, по сути, таковой не является: совершенно ненужное отраслевое министерство финансов (ФОМС) и посредник в виде страховой компании («по дороге» к конечному потребителю теряется до 50% средств). Но это опять революция..., которую страна уже вряд ли осилит. Есть и другой путь — эволюционный. Он должен заключаться в прямом финансировании здравоохранения из бюджета на первом этапе через страховые компании, далее через еще сохранившиеся региональные и муниципальные органы управления, т.е. поэтапный вариант возврата в прошлое, а затем — прямое финансирование крупных вертикально-интегрированных медицинских центров. Вторым элементом реформирования здравоохранения является возрождение независимой патологоанатомической службы, которая в советское время выполняла функции: контрольную и непрерывного образования (еженедельные клиничко-анатомические конференции). В-третьих, необходимо создать «рамочные стандарты лечения» (на базе уже имеющихся) и предоставить вра-

чу большую свободу по использованию предусмотренных финансовых средств, разрешить медучреждениям (на законодательном уровне) использовать при необходимости личные средства пациента, конечной целью которых должно быть лечение Больного, а не Болезни, как это предусматривается действующими стандартами, которые носят в большинстве своем лишь симптоматическую направленность.

Одним из базисных элементов эволюционного процесса улучшения качества лечебно-профилактических мероприятий и их индивидуализации могут быть результаты исследований, которые в кратком изложении представлены в настоящей монографии и прямо связаны с воспалением.

Воспаление является основой механизма развития подавляющего числа заболеваний, реализующее свой патогенный эффект, в том числе посредством перекисного окисления липидов. Поэтому антиоксиданты и нашли широкое применение во врачебной практике. Также успешно применяют и иные противовоспалительные лекарства (гормональные и нестероидные), имеющие мишенью различные рецепторы и иные объекты белковой природы, в том числе проявляющие свойства иммунодепрессантов. Но все они практически без исключения обладают в большой или меньшей степени нежелательными побочными эффектами. В связи с этим усилия по поиску эффективных лечебно-профилактических средств должны быть направлены на естественные индукторы воспаления, к числу которых в первую очередь относится эндотоксин кишечной грамотрицательной микрофлоры. Он является облигатным фактором гомеостаза и представляет собой «экзогормон адаптации», взаимодействующий с центральным рецептором врожденного иммунитета — TLR4, поддерживая тем самым активность

адаптивных систем на необходимом уровне. Объем поступления эндотоксина из кишечника из депо в общий кровоток определяется гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системой. Именно поэтому стресс может быть единственной причиной индукции системного воспаления и самых различных заболеваний или их обострения. Среди иных, наиболее частых причин развития эндотоксиновой агрессии: структурные изменения состава микробиоты, которые могут быть прямым следствием не всегда обоснованного применения антибиотиков, и повышение кишечной проницаемости. Яркие примеры чрезмерного увлечения антибиотическими средствами можно наблюдать в хирургической практике. Сифонное очищение кишечника (в просторечии — клизма), многими десятилетиями успешно использовавшееся для предупреждения послеоперационных осложнений, заменили антибиотиками. Безрецептурный отпуск этих лекарств и практически полная ликвидация хорошо продуманной советской системы первичного звена здравоохранения породили массовое самолечение, что приобрело поистине катастрофический характер, поскольку организм человека, по своей сути, представляет собой лабораторию по селекции резистентных («озлобленных») штаммов кишечной микрофлоры. Ярким примером допущенного варварства по отношению к этим нашим «квартирантам» является появление полирезистентных, особенно госпитальных, штаммов бактерий, бывших еще совсем недавно в большинстве своем безвредными «сожителями» организма человека. И это только верхушка айсберга! Необходимы срочные меры, а лучше государственная или международная программа, по выходу из этого кризиса, требующая тесной кооперации фундаментальной и прикладной науки. В противном случае нас ожидает жестокая месть со стороны нашего бывшего друга, про-

тиводействие которой потребует колоссальных финансовых затрат (несоизмеримо больших, чем требуют научные исследования сегодня), и не факт, что оно будет успешным...

Безусловно, что кишечная микробиота играет важную роль в эволюции животных и является, по своей сути, связующим звеном между внешней средой и своим хозяином, являясь «поставщиком» ряда облигатных факторов гомеостаза (аминокислоты, витамины, др) и обязательным участником процесса пищеварения. Правда, и эту несомненную истину некоторые авторы доводят до абсурда (на первый взгляд), высказывая предположения о том, что бактерии «стояли» у истоков появления животных, инициировав организацию первичной кишечной трубки как средства защиты микроорганизмов от угроз внешней среды, поскольку у примитивных кишечнорастворимых она отсутствует или весьма и весьма скудна. Насколько последнее может отрицать первое, вопрос весьма спорный.

Связующим звеном между микробиотой и хозяином является кишечный ЛПС (лиганд центрального рецептора врожденного иммунитета — TLR4) и «антиэндотоксиновый иммунитет» (АЭИ), т.е. «системная эндотоксинемия» (СЭЕ), постулированная отечественными учеными в 1987 году и подтвержденная спустя 10 лет Нобелевскими достижениями зарубежных коллег (номинация — 2008, премия — 2011). Однако в научной литературе есть публикации о том, что не только ЛПС способен взаимодействовать с TLR4 (что «умалчивает» регулирующую роль СЭЕ), но и некоторые острофазные белки. Является ли это правдой, ошибкой или преднамеренной дезинформацией, покажет время. По времени появления этой информации «случайно» совпало с ликвидацией (путем слияния) International Endotoxin Society и его научного журнала Endotoxin Research...

Монография представляет собой своеобразное «по-пурри» приоритетных оригинальных и теоретических научных фактов и концепций группы отечественных ученых за последние треть века, «имплантированных» в современные представления функционирования иммунной системы и участия в этом процессе кишечного фактора, что позволило сформулировать междисциплинарные определения таким терминам, как «воспаление» и «сепсис», ввести в научную семантику новые дефиниции: «системная эндотоксинемия» (как физиологическое явление), «эндотоксиновая агрессия» (как универсальный фактор патогенеза и пред-болезнь) и «эндотоксиновая толерантность» (как индуктор низкоинтенсивного воспаления). Приводимые в монографии новые междисциплинарные определения и дефиниции не являются «истиной в последней инстанции», отражают современный уровень знаний о принципах взаимодействия кишечной микробиоты (опосредовано ЛПС) с иммунной системой и способны к эволюции в процессе дальнейшего научного поиска.

Во Франции долгое время была популярна притча о Святом Дионисии Парижском, или о чуде Сен Дени, который после казни прошел 9 км, неся в руках свою отрубленную голову. В XVIII веке Мари де Виши-Шамрон, маркиза дю Деффан в ответ на учтивый упрек Жана Д'Аламбера, что она позволяет в своем знаменитом салоне рассказывать небылицы, написала известному математику и философу: «Расстояние не имеет значения. Важен первый шаг». Эволюция наших представлений о гомеостазе еще не раз удивит нас своими изящными и волнующими «решениями», потому что новые знания станут реальностью, а не мифом.

Выражаем надежду, что информация, приводимая в монографии, будет полезна представителям фундаментальных наук при планировании научных исследований и врачам в их практической деятельности.

Внемлите тем, кто начинал,
Искал, горел, трудился.
Кто мало брал, кто много дал,
Кто жил, не суетился.
академик А.П. Авцын

Глава 1

Этапы и методология изучения роли эндотоксина в биологии

Около 130 лет назад Илья Ильич Мечников интуитивно почувствовал взаимосвязь между составом микрофлоры кишечника, заболеваниями и скоростью старения. На эту гениальную мысль его натолкнула высокая продолжительность жизни болгар, систематически использующих в пищевом рационе простоквашу, и непоколебимая убежденность в ненужности для организма человека толстой кишки (основногоместилища микрофлоры), которую он считал атавизмом. Авторитет Нобелевского лауреата 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 также не было получено, так как отсутствовала контрольная группа, состоящая из однояйцевых близнецов, которые не подвергались оперативному вмешательству. Гениальная по своей сути идея Мечникова о способности микрофлоры влиять на продолжительность жизни очаровала не только обывателя, но и научное сообщество, которое на протяжении многих десятилетий изучало особенности состава кишечной микрофлоры долгожителей в местах их компактного проживания. Интерес к составу кишечной микрофлоры проявился вновь совсем недавно, и связан он с открытием рецепторов врожденного иммунитета, новыми знаниями о важнейшей роли бактериального фактора в регуляции активности иммунитета и иных адаптивных систем обеспечения гомеостаза.

За долгий период (с 1882 по 1993 г.) изучения роли кишечного фактора в процессах старения, а значит, и механизмах развития важнейших возрастных заболеваний человека, не было достигнуто сколько-нибудь существенного прогресса (исключением является появление лекарственных препаратов и пищевых добавок: эубиотиков и энтеросорбентов). Причинами этого являются: преувеличение патогенной роли гнилостных процессов (если принять на веру ее наличие) в толстом кишечнике; отсутствие до недавнего времени необходимой методической базы для изучения симбионтных взаимоотношений между различными сапрофитными и условно патогенными представителями микрофлоры; отсутствие доступных методов оценки состояния антиэндотоксикозной защиты и выявления лигандов врожденного иммунитета. Среди последних это в первую очередь касается ЛПС, или эндотоксина, история изучения структуры и биологических свойств которого насчитывает около 140 лет.

Знаковым (если не мистическим) представляется тот факт, что практически в то же самое время и «на расстоянии вытянутой руки» — в новом здании института, построенного Луи Пастером, Рихард Пфайффер проводил эксперименты по изучению лизата грамотрицательных бактерий. Что было бы, если бы о результатах этих и более поздних исследований знал последовательный эволюционист И. И. Мечников, равно как и о том, что число молекул эндотоксина на планете сопоставимо с количеством молекул воды или по меньшей мере газов воздуха (поскольку сине-зеленые водоросли, являющиеся основным источником этого термостабильного соединения, заселили Мировой океан около двух миллиардов лет тому назад). Можно полагать, что этот яркий проповедник учения Дарвина сделал бы вполне логичное заключение о том, что эволюция представителей живой природы происходила не в двух, как это было принято считать до недавнего времени, а в трех океанах: водном, воздушном и эндотоксиновом..., а обнаружение рецептора врожденного иммунитета к эндотоксину (TLR4), равно как и прогресс в изучении роли кишечной микрофлоры в процессах старения и патогенезе важнейших заболеваний человека, наступил бы лет на 30—50 ранее. Но, увы..., всему свое время, предстоял столетний период кропотливого труда ученых самых различных отраслей знаний в области фундаментальных и прикладных наук.

История изучения эндотоксина уходит своими корнями в XIX столетие. Точкой отсчета этой увлекательной истории логично считать время появления самого термина «эндотоксин» (ЭТ), который был введен в научную литературу Рихардом Пфайффером в 1882 г. [232]. Этим термином ученый-микробиолог охарактеризовал термостабильный (разрушается только при двухчасовом автоклавировании

в две атмосферы) компонент лизата грамотрицательных бактерий, приводящий после парентерального введения в больших дозах к быстрой гибели подопытных животных. На протяжении двух последующих лет были постулированы два очень важных биологических свойства ЭТ: противоопухолевая [144] и пирогенная активность [143]. Американский исследователь W. Coley обнаружил способность ЭТ вызывать некроз прививных опухолей у крыс, а итальянский ученый E. Centanni – способность ЭТ (при его парентеральном введении) вызывать повышение температуры тела экспериментальных животных. С этого момента ЭТ стал одним из наиболее изучаемых объектов живой природы.

На первом этапе изучения ЭТ все усилия исследователей были направлены на разработку методов экстракции ЭТ и выяснение его биохимической организации. Наибольшие успехи в этом направлении достигнуты в 1930-е годы французским ученым А. Буавеном и румынским исследователем Л. Месробяну, которые в результате совместной научной работы пришли к выводу, что в состав ЭТ входят сахара и липиды [127, 128]. Аналогичные данные получены М. Шером и Ф. Тёрнером [251]. Они же и ввели в научный обиход термин «липополисахарид» (ЛПС), который и по сей день используют в литературе как синоним термина «эндотоксин». Но этим событием нельзя завершить краткое изложение первого этапа истории изучения ЭТ (которую мы условно подразделили на три периода), поскольку параллельно с кропотливой работой микробиологов трудились ученые и иных клинических и экспериментальных отраслей знания. В экспериментах на животных была обнаружена способность ЛПС (при парентеральном введении) индуцировать лейкоцитоз, который при шокогенных дозах ЭТ сменялся лейкопенией (вплоть до агранулоцитоза). Способность ЛПС активировать миело-

поэз легла в основу оценки профессиональной вредности свинцовых производств (еще в начале XX в. была известна миелотоксичность свинца). Отсутствие лейкоцитоза при парентеральном введении небольших доз ЭТ было основанием для перевода работников свинцовых производств на менее вредную работу. В соответствии с теорией «лихорадочной терапии», предложенной Ю. Вагнером фон Яуреггом (1890), ЛПС-содержащие препараты применяли в лечении больных шизофренией, сифилисом, туберкулезом и инкурабельными онкологическими заболеваниями. ЭТ-содержащие препараты нашли успешное применение и в гинекологической практике (например, пирогенал), в лечении хронических воспалительных заболеваний органов малого таза (благодаря их способности переводить воспаление в острую фазу). И все это происходило в 20–30-е годы прошлого столетия, т.е. задолго до расшифровки биохимической формулы и молекулярной структуры ЭТ, который в то время обозначался терминами: «пиротоксин», «кахектин», «кахексин». С позиций современной фармакопеи трудно даже представить, что это было возможно.

В первой трети XX в. практически одновременно двумя учеными: Д. Санарелли и Г. Шварцманом были постулированы два очень важных феномена: «местный феномен Шварцмана» (МФШ), проявляющийся гнойно-некротической реакцией после внутривенного введения ЛПС спустя 24 ч после его (подкожного) введения в месте первой инъекции, и «генерализованный феномен Шварцмана» (ГФШ), имеющий и более справедливое название «феномен Санарелли–Шварцмана», который моделируется двумя внутривенными инъекциями ЭТ (в суммарной дозе на порядок ниже шокогенной, с интервалом 24–26 ч, не больше и не меньше!) и проявляется в виде «тромбо-геморрагического синдрома»

или, говоря современным языком, в виде ДВС-синдрома с тяжелой коагулопатией потребления. Приблизительно в это же время была постулирована способность парентерально введенного ЛПС вызывать тромбоцитоз и/или тромбоцитопению. ГФШ представляет собой наиболее приемлемую экспериментальную модель септического и кардиогенного шока, тогда как механизм развития острых воспалительных процессов в органах, граничащих с внешней средой, может быть аналогичен МФШ. Это касается в первую очередь органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и легких. Результаты работ наших предшественников и их осмысление, с позиции сегодняшнего уровня знаний представляющиеся весьма наивными, трудно переоценить, поскольку они явились Предтечей череды исследований, которые принципиально изменили понимание процессов адаптации и индукции воспаления, фундаментальной роли кишечного фактора и врожденного иммунитета в общей патологии.

Второй этап истории изучения ЛПС неразрывно связан с фундаментальными исследованиями (стартовавшими в начале 40-х годов XX в.) двух немецких ученых из Фрайбурга Отто Вестфалья и Отто Людерица [278–281], их последователями и учениками. Благодаря результатам совместной работы этих выдающихся ученых было создано морфофункциональное направление изучения биологических свойств ЭТ, которому предшествовало появление нового (водно-фенольного) метода экстракции ЛПС, ими же разработанного. Этот метод позволяет выделять «чистую фракцию» ЭТ, т.е. свободную от белков.

В самом начале своих совместных исследований Вестфаль и Людериц сосредоточились, пожалуй, на самом главном – верификации структурных компонентов молекулы ЛПС, которые ответственны за пирогенность и токсичность самых различных грамотрицательных бак-

терий: *Salmonella enterica*, *E. coli* и других энтеробактерий. Использование «горячего водно-фенольного» метода экстракции ЭТ из лизата этих бактерий позволило выделить чистую фракцию ЛПС, которая обладала очень высокой степенью токсичности и пирогенности. Достаточно сказать о том, что внутривенное введение человеку ЭТ в дозировке 1,0 нг/кг обуславливало развитие лихорадки. Эта дозировка при массе волонтера 70,0 кг и объеме крови около 5,0 л соответствует дозе ЛПС 14 пг/мл или (очень приблизительно) 0,1 EU/ml. Исследования группы Вестфаля–Людерица доказали, что используемые ранее термины «эндотоксин», «пиротоксин», «О-антиген» являются синонимами, представляют собой ЛПС, являющийся обязательным компонентом наружной части клеточных мембран всех (как непатогенных, так и патогенных) грамотрицательных бактерий. Эти данные создали возможность обобщения ранее полученных научных фактов и предопределили успешный старт последующим этапам изучения роли кишечного ЛПС в биологии человека и животных. Многолетние и очень масштабные микробиологические, биохимические, серологические исследования увенчались феноменальными результатами, без которых дальнейшее продвижение в понимании биологической роли ЛПС вряд ли было бы возможно. Была расшифрована биохимическая структура ЭТ, выделены различные общие и индивидуальные компоненты молекулы ЛПС многочисленных разновидностей Грам-. Оказалось, что молекула ЭТ состоит из трех структурных компонентов (рис. 1): полисахарида, ядра и липида А.

Расшифровка структуры молекулы ЭТ и определение роли того или иного компонента в биологии человека и животных стали возможны благодаря элегантной постановке экспериментов с использованием генетически дефектных штаммов грамотрицательных бактерий (R-мутантов), у которых отсутствует одна или более полимерсинтетаз, ответ-



Рис. 1.

Структура липополисахарида грамотрицательных бактерий [278–281] в авторской модификации

ственных за синтез полисахаридной части и ядра. Наиболее дефектные штаммы (Re-мутанты) отличаются полным отсутствием этих ферментов. Именно поэтому в структуре молекулы ЛПС этих грамотрицательных бактерий отсутствует: полисахаридная часть, а ядро состоит исключительно из трех остатков кетодеооксиоктанатовой кислоты (КДО).

Таким образом, молекула ЭТ Re-мутантов состоит лишь из липида А и КДО и получила название Re-глицолипид (ГЛП). Изучение биологических свойств ЛПС этих наиболее генетически дефектных штаммов позволило получить чрезвычайно важную информацию. Оказалось, что именно ГЛП ответствен за весь «букет» общих для ЭТ всех грамотрицательных бактерий биологических свойств (пирогенность, лейкоцитоз, активация процессов перекисного окисления липидов, ДВС-син-

дром и др.). Тогда как индивидуальные (в первую очередь, серологические) свойства обуславливаются качественным и количественным составом сахаров ядра и полисахаридной части. Структура этих двух компонентов в молекуле различных видов Грам- (и их многочисленных штаммов) очень вариабельна. Именно на этом основана серологическая верификация тех или иных грамотрицательных бактерий. А вот молекулярная формула липида А, представляющая собой уникальный липидный (гидрофобный) остов, практически идентична у всех Грам-. Потребовалось несколько десятилетий для того, чтобы ученикам и последователям Вестфаля и Людерица удалось расшифровать молекулярную формулу липида А, масса которого составляет около 2,0–2,5 kD. В 1984 г. группе японских ученых удалось синтезировать липид А *E.coli*, который обладал всем спектром биологической активности ЭТ [190]. Сравнительное изучение биологических свойств 506 образцов ЛПС различного происхождения и синтетического липида А (способность вызывать гибель мышей, повышать температуру тела кроликов и активировать моноциты человека) обнаружило их идентичность [189]. Результаты этих исследований окончательно убедили ученых в том, что носителем практически всего спектра биологических свойств ЭТ является небольшой гидрофобный фрагмент полной (гидрофильной) молекулы ЛПС под именем «липид А» или ГЛП. Эти научные данные сыграли ключевую роль в создании новой методологической и методической базы изучения роли ЭТ в биологии, поскольку позволили при помощи АТ к ГЛП выявлять ЛПС-несущие клетки крови, органов и тканей.

Для этого этапа истории изучения ЭТ, завершившегося в конце 80-х годов XX столетия, характерно отсутствие даже предположения о возможном участии кишечного ЛПС

в гомеостазе и общей патологии. И тому были две причины: гипноз самого термина «эндотоксин», который а priori не допускал такой возможности; и отсутствие (на то время) достоверных (корректных) методов обнаружения ЛПС в крови. Хотя уже в середине 80-х годов были единичные публикации о присутствии кишечного ЭТ в портальной крови у ложнооперированных (по поводу острого аппендицита) больных. Однако сами же авторы этих публикаций считали это артефактом, так как, с одной стороны, находились под гипнозом термина «эндотоксин», а с другой стороны, специфичность использованного исследователями метода определения ЛПС (ЛАЛ-теста) подвергалась большому сомнению. Резкой критике подвергся ЛАЛ-тест на страницах ведущих научных зарубежных журналов со стороны производителей лабораторных животных, которые использовались для определения безвредности солюционных препаратов. Недобросовестная конкуренция (заказные статьи), если не сказать прямая ложь, в адрес ЛАЛ-теста и авторитет научных изданий, который в то время не подвергался нами сомнению, побудили нас к созданию новых методов верификации ЭТ в плазме и клетках крови. Кроме того, возможность участия ЛПС в патогенезе заболеваний ограничивалась лишь септическими состояниями, сопровождавшимися присутствием в общем кровотоке больных грамотрицательных бактерий (бактериемии), которые являются единственным источником ЭТ в организме. Теоретическая возможность участия ЛПС кишечного происхождения в патогенезе иных заболеваний или синдромов допускалась лишь для экстремальных состояний, сопровождающихся ишемическим повреждением слизистой кишечника, которое могло бы обеспечить транслокацию грамотрицательных бактерий и ЛПС из кишечника в кровь. Преодолеть эти ограничения в изу-

чении роли кишечного ЭТ в биологии человека удалось лишь в 80-е годы прошлого столетия [96, 97, 104, 108].

Третий этап истории изучения ЭТ, роли кишечного ЛПС в биологии человека, стартовал в середине 80-х годов XX столетия [104], когда отечественными учеными при помощи иммунохимической реакции было впервые обнаружено наличие в периферическом кровотоке практически здоровых людей ЭТ-позитивных гранулоцитов [108]. Всего через один год [96] была сформулирована концепция изучения этой новой научной проблемы (которая потребовала и создания новых методов исследования). В основополагающей публикации «Роль кишечной микрофлоры и недостаточности барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления» [96] было постулировано участие кишечного ЛПС в физиологии человека и обозначены возможные причины его избыточного поступления в общий кровоток, среди которых: стресс, повышение проницаемости кишечника и недостаточность барьерной функции печени. Для проверки этой крамольной (на тот период времени) идеи потребовалось создание новой методической и методологической базы, которая подтвердила ранее высказанные предположения и позволила уже в 1993 г. [97] квалифицировать кишечный ЛПС как «экзогормон адаптации» и сформулировать «Эндотоксиновую теорию физиологии и патологии человека» [97–99, 286]. Правомочность эндотоксиновой теории была подтверждена результатами Нобелевских (номинация – 2008, премия – 2011) достижений зарубежных ученых [209–211], открывших в конце девяностых годов ЛПС-рецептор врожденного иммунитета (TLR4) у человека, который определяет уровень активности всех звеньев иммунной системы.

Начатые в 1989 г. сотрудниками Лаборатории патологической анатомии экстремальных состояний (ор-

ганизованной академиком Н. К. Пермяковым) НИИ морфологии человека АМН СССР (РАМН) и ООО «Клинико-Диагностическое Общество» (ООО «КДО») клинические исследования по изучению роли кишечного ЛПС в патогенезе самой различной патологии нашли свое продолжение (с 2015 г. по настоящее время) в Лаборатории системной эндотоксинемии и шока ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии». Результаты исследований, проведенных совместно с Казанским медицинским университетом, Медицинской академией Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, другими вузами и НИИ РФ, позволили создать эндотоксиновое направление диагностики, лечения и профилактики заболеваний, которое уже около 30 лет успешно применяется в практической деятельности ООО «КДО», являющегося клинической базой ФГБНУ «НИИОПП».

До недавнего времени патогенетическая роль ЭТ изучалась исключительно в ракурсе инфекционных заболеваний, перитонита и иных септических состояний, индуцированных грамотрицательными бактериями (Грам-). Допускалось участие ЛПС и в патогенезе ожогового и раневого процессов, поскольку нарушение целостности кожного покрова и инфицирование раневой поверхности создают условия для проникновения в кровоток бактерий (развития бактериемии). Вместе с тем целый ряд симптомов самых различных заболеваний воспалительного генеза, нозологически относящихся как к «инфекционным», так и к «внутренним болезням», к числу которых, во-первых, относятся: повышение температуры тела, лейкоцитоз (или лейкопения), тромбоцитопения и ДВС-синдром (ДВС), могут быть индуцированы путем парентерального введения раствора ЭТ экспериментальным животным. Более того, обратила на себя внимание клинико-лабораторная схожесть картины шо-

ковых процессов (независимо от первопричины), которая наиболее ярко манифестируется в их терминальной фазе — развитии синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). Для этого синдрома характерны: ДВС с коагулопатией потребления и почечная недостаточность. Первый (ДВС) был постулирован К. Раби [69] при экспериментальном эндотоксиновом шоке на кроликах, а вторая приводит к избыточному накоплению ЭТ в общей гемоциркуляции, поскольку почки служат основным ЛПС-выделяющим органом [51–55]. Не поэтому ли почечная недостаточность является абсолютно неблагоприятным прогнозом течения шока? Ответом на этот вопрос могло быть определение ЭТ в крови больных в динамике развития шокового процесса. Но возможно ли было это сделать 40 лет назад? Нет, невозможно, так как ЛАЛ-тест был дискредитирован публикациями в самых престижных научных журналах производителями лабораторных животных (в конечном итоге FDA заменила биопробу на кроликах ЛАЛ-тестом). Но на тот период времени мы не подвергали сомнению «продукцию» ведущих зарубежных научных журналов, что побудило исследователей искать иные подходы к созданию новых методов верификации ЛПС в крови, основанных в том числе на иммунохимической верификации ЛПС-позитивных клеток в мазках крови (при помощи АТ к ГЛП).

Первым шагом в этом направлении явилось создание в 1985 г. иммунохимического метода верификации ЭТ-позитивных клеток в мазках периферической крови при помощи меченых антител (АТ) к ГЛП [104, 108]. Выбор АТ не был случаен, поскольку только эти АТ способны выявлять ЛПС любого происхождения, так как они взаимодействуют с гидрофобной частью молекулы ЭТ, которая входит в состав всех ЛПС, и именно она ответственна за весь спектр биологической активности ЭТ. Объект выбо-

ра исследования тоже не был случаен. Им явилась кровь больных кардиогенным шоком, т.е. процессом, который, казалось бы, никак не связан с инфекционным началом. Результаты исследования были ожидаемы и ошеломительны. В крови больных были обнаружены ЛПС-позитивные полиморфноядерные лейкоциты (ПЯЛ) [108]. Этот факт объяснял и природу ДВС при кардиогенном шоке, поскольку этот синдром был постулирован К. Раби [69] в эксперименте на кроликах, получивших парентерально ЭТ (весьма любопытен и другой факт – генерализованный феномен Шварцмана (ГФШ) использовался в экспериментальной кардиологии как наиболее удачная модель кардиогенного шока). Но эйфория длилась недолго, поскольку ЛПС-позитивные ПЯЛ обнаружили и в мазках периферической крови практически здоровых молодых людей. Последнее было расценено нами как дефект аффинной очистки АТ, и на протяжении последующих двух лет мы совершенствовали эту технику, но результат оставался прежним. Лишь в середине 80-х годов, после того как пришло убеждение, что нет технических ошибок в очистке АТ, была постулирована «системная эндотоксинемия» (СЭЕ) как физиологическое явление, был преодолен гипноз термина «эндотоксин», который а priori не допускал даже мысли о возможности участия кишечного ЛПС в процессах гомеостаза [96, 104].

Вторым шагом в создании методологии изучения кишечного фактора в биологии человека было создание способа оценки активности гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета (АЭИ). Определять концентрацию АТ ко всем видам (к полисахаридной части молекулы) ЛПС, тем более в клинических условиях, — дело бесперспективное, поскольку пейзаж граммотрицательных бактерий кишечника многолик, для этого необходима постановка нескольких сотен, если не десятка тысяч ана-

лизов. В связи с этим мы ограничились всего лишь двумя антигенами: гидрофобным ГЛП [47] (носителем общих биологических свойств ЭТ) и гидрофильным (полной молекулой ЛПС) — общим антигеном энтеробактерий (ОАЭ) [76]. Эти способы оценки активности АЭИ очень хорошо себя зарекомендовали при проведении ежегодных профессиональных осмотров сотрудников заводов, позволили выявлять группы риска скрытопротекающих, в том числе онкологических заболеваний (были признаны Сессией РАМН одним из выдающихся достижений отечественной науки за 1993—1995 гг.). Большой опыт использования этого метода оценки интегральных показателей активности АЭИ выявил и его недостатки, которые были в определенной степени исключены при введении третьего показателя — концентрации ЛПС в общем кровотоке [8]. Последнее потребовало создания клинической модификации ЛАЛ-теста, который определяет уровень содержания ЭТ в крови [30, 77]. Микро-ЛАЛ-тест базируется на способности ЛПС вызывать коагуляцию белков гемолимфы мечехвоста (*Lumulus poliphetus*) с образованием фракталов. Этот метод уступает хромогенной модификации по точности результата, так как он полуколичественный, но имеет и существенное преимущество — не дает ложноположительного результата (при повышенном уровне билирубина в крови). Забегая вперед, необходимо заметить, что для системного изучения роли кишечного фактора в гомеостазе и общей патологии необходимо определять не только концентрацию ЛПС в общем кровотоке, но и как минимум интегральные показатели активности АЭИ, поскольку вектор биологического действия ЭТ зависит не только от уровня его содержания в общей гемоциркуляции, но и от способности иммунной системы на него реагировать.

Третьим шагом в создании отечественными учеными методологии изучения роли кишечного фактора в адап-

тации и общей патологии *явилось определение нормативных показателей СЭЕ* [73]. Первая попытка определения «точки опоры» была осуществлена Р.А. Уразаевым с соавт. [77] около 30 лет назад, в которой показатели СЭЕ у новорожденных с ранними реакциями адаптации сравнивались с таковыми у детей с «гладким течением» постнатального периода, что побудило нас к проведению отдельного исследования (см. главу 2) [73].

Заключение к главе 1

Изучение структуры, биохимической формулы, свойств и роли ЭТ в биологии человека имеет 140-летнюю историю. Термостабильный компонент лизата Грам- получил имя «эндотоксин» и до расшифровки своей биохимической формулы имел синонимы: «пиротоксин», «кахектин», «кахексин». В настоящее время в научной литературе используется всего лишь один его синоним — ЛПС, который отражает структуру молекулы ЭТ, устраняет распространенное во врачебном сообществе заблуждение в том, что под этим термином следует понимать коктейль токсичных субстанций, состоящий из продуктов перекисного окисления липидов и распада некротизированных тканей (лизосомальных ферментов и др.). Удивительным представляется тот факт, что впервые за 50 лет изучения структуры и биологических свойств ЭТ его параллельно использовали в диагностических и лечебных целях (так демократично была устроена фармация). В этот же «романтический» период истории изучения ЭТ были постулированы два очень важных для понимания его роли в биологии феномена: местный феномен Шварцмана (МФС) и ГФС, которые обнаружили способность ЛПС индуцировать как местное, так и системное воспаление. К великому сожалению, в тот период времени научное сообщество оказалось не готово к ос-

мыслению этих фактов. Тем не менее процесс познания продолжался, и во второй 50-летний период была расшифрована биохимическая формула ЭТ, верифицирован общий для всех грамотрицательных бактерий гидрофобный фрагмент его молекулы, который оказался носителем практически всего спектра биологических свойств ЛПС. Этот факт заложил основу создания отечественными учеными способов верификации ЛПС в крови и оценки активности АЭИ, при помощи которых стало возможно изучение роли кишечного ЭТ в клинической практике, что позволило постулировать биологическое явление СЭЕ, т.е. облигатную роль кишечного ЛПС в гомеостазе и общей патологии. Этим результатом, пожалуй, и завершился 100-летний период изучения ЭТ и стартовал новый — третий, результатами которого мы поделимся с читателем в последующих разделах настоящей монографии.

Глава 2

Нормативные показатели системной эндотоксинемии

Нормативные показатели в лабораторной аналитике играют ключевую роль в оценке результатов исследования, постановке диагноза и принятии врачом того или иного решения, которое определяет алгоритм дальнейшего обследования и последующего лечения больного. Вместе с тем за последние 50 лет диапазоны лабораторных показателей крови претерпевали существенные изменения. В частности, значительно расширен диапазон показателей для ПЯЛ и скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Чем это обусловлено и оправдано ли это? Ответить на этот вопрос непросто, но представляется возможным допустить, что в ряде случаев это может делаться в угоду страховым компаниям для сокращения страховых выплат в первую очередь по острым респираторным заболеваниям. В частности, в ряде европейских стран повышение температуры тела до $37,5\text{--}37,6\text{ }^{\circ}\text{C}$ не является основанием для признания человека временно нетрудоспособным, а значит и соискателем страховой выплаты (это может определяться и условиями договора страхования). В связи с этим мы сочли обязательным для себя тщательно подойти к определению диапазона нормативных показателей СЭЕ, учитывая ее базисную роль в поддержании иммунного гомеостаза

и индукции системного воспаления, лежащего в основе патогенеза подавляющего числа заболеваний и старения [105]. Результаты первого этапа определения диапазона интегральных показателей СЭЕ, которые нами были приняты за нормативные, опубликованы ранее [73] и в кратком изложении приводятся ниже. Но прежде необходимо прояснить, какие принципы лежали в основе определения диапазона нормативных показателей при анализе крови и прежде всего лейкоформулы. Активность миелоцитарного ростка костного мозга определяли у лиц, не имевших острой воспалительной патологии и, как правило, без учета возраста (за исключением периодов новорожденности и раннего детства). Последнее, по-видимому, не совсем корректно, поскольку в основе старения лежит низкоинтенсивное воспаление [9, 156–160, 244], которое должно находить свое выражение и в показателях лейкоформулы. Считать нормативными очень широкий диапазон ее показателей — значит, в определенной мере отказать от мечты продления жизни. Ключевым в процедуре определения нормы для лабораторной аналитики является выбор «натуры», т.е. объекта исследования.

2.1. Физиологический диапазон интегральных показателей СЭЕ

Очевидным является послыл, что объектом для установления диапазона «физиологических концентраций» (ФК) кишечного ЛПС должны быть здоровые, успешные, без вредных привычек и хронических заболеваний люди, с хорошей наследственностью, а еще лучше — потомки долгожителей. Но много ли таких людей, если каждый третий молодой человек призывного возраста в России по состоянию здоровья непригоден для воинской службы? В связи с этим перед нами стояла архитрудная задача, к решению которой мы приступили в конце 80-х — начале 90-х годов прошлого столетия, когда нами была отобрана пер-

вая группа волонтеров в возрасте от 30 до 45 лет мужского и женского пола, к которым предъявлялись весьма строгие требования. Ими могли быть только лица без избыточного веса и вредных привычек, профессионально успешные и материально обеспеченные, регулярного и качественного питания, с нормированным рабочим днем и режимом отдыха, без верифицированных хронических заболеваний, ближайшие предки которых не болели онкологическими заболеваниями и прожили более 80 лет. Кроме того, для волонтеров было характерно отсутствие «простудных» (сезонных вирусных) заболеваний в предыдущие 1–2 года. В результате этого строгого отбора в период с 1990 по 1995 г. была сформирована первая группа из 13 человек, проживающих в Москве, Казани и Московской области, у которых 2–4 раза с интервалом в 3–6 мес забирались образцы сыворотки крови. В результате было отобрано всего 37 образцов крови, в сыворотке которых определялась концентрация ЛПС при помощи Микро-ЛАЛ-теста с чувствительностью 0,05 EU/ml (иная не потребовалась). Исследование образцов сыворотки проводилось в пять этапов, по мере их накопления, со сроком хранения в морозильной камере не более двух месяцев при температуре минус 18–20 °С. В результате исследования установлен диапазон колебания концентрации ЛПС: от 0,1 до 0,6 EU/ml, со средними показателями 0,22 [0,1–0,3] EU/ml, которые на протяжении 10–12 лет использовали в наших исследованиях как нормативные. Однако уже в начале первого десятилетия текущего столетия обратил на себя внимание один очень интересный факт возросшего уровня ЭТ в крови как у пациентов при первичной диспансеризации, так и у постоянного контингента лиц. Даже поверхностное ознакомление с лабораторными журналами, где зафиксированы эти показатели, свидетельствовало о наличии четкой тенденции к увеличению содержания ЛПС в крови паци-

ентов. Аналогичная ситуация обнаружена при проведении профилактических осмотров сотрудников предприятий. В связи с этим в период с 2007 по 2009 г. были отобраны 7 волонтеров (отобранных по той же схеме, что и добровольцы первой группы), у которых 3–6 раз забиралась кровь (на протяжении 6–12 мес), что позволило установить важный факт расширения диапазона цифровых показателей концентрации ЛПС (от 0,15 до 1,0 EU/ml), с увеличением их средних показателей более чем в 2 раза (рис. 2, см. цв. вклейку). В связи с этим представлял не меньший интерес как изменились (и изменились ли) показатели АЭИ.

Потребность в оценке активности АЭИ (как способности иммунной системы реагировать на ЭТ) мы ощутили уже в начале 90-х, когда стала очевидной основополагающая роль кишечного ЛПС в биологии человека. При этом возник ряд вопросов, среди которых был основной — в каком направлении двигаться? Если следовать традиционно в иммунологии пути, то предстояло определять концентрацию АТ к десяткам, сотням, а быть может, и тысячам ЛПС различного происхождения, так как представители сапрофитной и условно-патогенной грамотрицательной микрофлоры кишечника очень многочисленны. Был избран иной путь — попытаться оценить активность АЭИ на основании определения концентрации АТ к наиболее общим антигенным детерминантам молекулы ЭТ, а именно: ГЛП и ОАЭ, обозначенных нами как «интегральные показатели активности АЭИ» [97], которые определялись в обеих группах исследования (рис. 2).

Сравнение этих двух групп позволило констатировать два очень важных факта: за исторически короткий период времени (на стыке двух столетий) в крови благополучных (с биологической и социальной точек зрения) людей (возрастом 30–45 лет) произошло существенное увеличение концентрации ЛПС, с четкой тенденцией к снижению

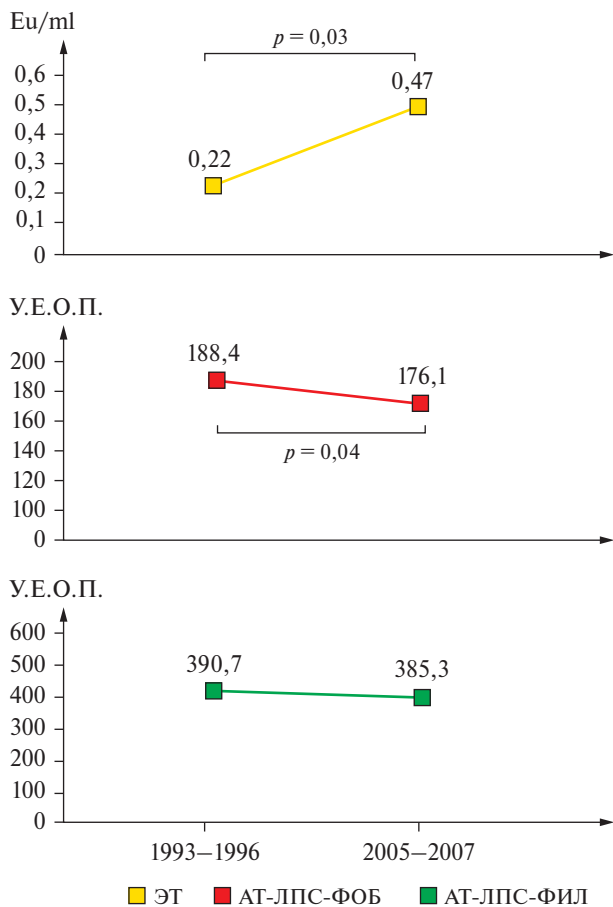


Рис. 2. Динамика интегральных показателей системной эндотоксинемии за двадцатилетний период [73]

активности АЭИ; интегральные показатели концентрации ЭТ в системном кровотоке и АЭИ находятся в обратной зависимости. В связи с этим мы сочли целесообразным установить возможную взаимосвязь изменения интегральных показателей СЭЕ с численностью популяции циркулирующих ПЯЛ и СОЭ (табл. 1) [73].

Таблица 1. Динамика изменений интегральных показателей СЭЕ (и их средних величин) в сопоставлении с изменением числа ПЯЛ и СОЭ в периоды с 1993–1996 по 2005–2007 гг.

п/п	Временные периоды	1993–1996	2005–2007	1993–2007	Общепринятые нормативы
	Количество исследований	37	18	55	33
1.1 1.2	Средние показатели ЛПС	0,22 [0,1–0,3]	0,47 * [0,3–0,6]	0,31 [0,1–0,5]	-
	Диапазон концентрации	0,1–0,6	0,15–1,0	0,1–1,0	
2.1 2.2	Средние показатели АТ к ГЛП	188,4 [183–193]	176,1 * [168–187]	188,4 [183–193]	-
	Диапазон концентрации	180–200	160–191	160–200	
3.1 3.2	Средние показатели АТ к ОАЭ	390,7 [386–396,5]	385,3 [382–393]	388,7 [385–394]	-
	Диапазон концентрации	380–400	360–400	360–400	

4.1	Средние показатели СОЭ	2,9 [2–4]	3,5 [2–5]	3,15 [2–4]	5,4 [4–7]
4.2	Диапазон показателей	2–5	2–7	2–7	2–12
5.1	Средние показатели ПЯЛ	5,09 [4,5–5,7]	5,34 [4,7–6,1]	5,1 [4,5–5,8]	5,9 ** [5–7]
5.2	Диапазон показателей	4200–6100	4400–6600	4200–6600	4–9

Примечания. * $p < 0,05$ (при сравнении групп здоровых волонтеров 1993–1996 и 2005–2007 гг.); ** $p < 0,05$ (при сравнении группы здоровых волонтеров 1993–2007 гг. и группы условно здоровых). Значения представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

Таким образом, проведенное исследование позволило расширить ранее использованный диапазон показателей физиологической нормы (ФН) СЭЕ у здоровых волонтеров 30–45 лет, а также установить факт прямой зависимости между концентрацией ЛПС в сыворотке периферической крови и цифровыми значениями численности пула циркулирующих ПЯЛ. Кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что диапазон числа циркулирующих ПЯЛ и СОЭ у волонтеров с ФН уже, а цифровые показатели верхней границы нормы значительно ниже по сравнению с общепринятыми. Это могло быть прямым следствием того, что при определении диапазона показателей ПЯЛ и СОЭ использовались менее строгие ограничения по отбору волонтеров. Для проверки нашего предположения было предпринято отдельное исследование (третья группа) показателей СЭЕ в широком (общепринятом) диапазоне нормативных цифровых значений числа циркулирующих ПЯЛ и СОЭ.

2.2. Практический диапазон интегральных показателей СЭЕ

Изначально третья группа исследования включала в себя 136 студентов обоих полов в возрасте от 18 до 22 лет, проживающих преимущественно в общежитии. Однако в процессе наблюдений этот контингент волонтеров был сокращен до 116, поскольку у 20 молодых людей обнаружили лабораторные признаки острого воспалительного процесса: высокие показатели СОЭ (более 10 у мужчин и 15 у женщин) и числа лейкоцитов (более 9000). Среди 116 студентов преобладал мужской пол (71 или 61%). Подавляющее число студентов (92 или 79%) имели различные хронические заболевания (в стадии ремиссии): аднексит, бронхит, гастрит, дуоденит, панкреатит, пиелонефрит, тонзиллит, холецистит, цистит и др. Результаты лабораторного исследования этого контингента волонтеров представлены в таблицах 2 и 3.

Первое, что привлекло наше внимание, это больший диапазон колебаний в показателях СЭЕ. Наиболее значительные отличия от физиологической нормы зафиксированы в отношении концентрации ЛПС в сыворотке крови (табл. 3), их средние показатели возросли с 0,33 [0,24–0,54] до 1,09 [0,35–1,25] EU/ml ($p < 0,01$). И лишь у 26% студентов концентрация ЛПС (0,6 EU/ml) соответствовала ранее установленной норме, а у остальных она была значительно выше: 1,25 EU/ml у 68% и 2,0 EU/ml у 6% волонтеров. Трехкратное увеличение концентрации ЛПС в сыворотке крови в изучаемой группе волонтеров, которую мы назвали «практической нормой» (ПН), по-видимому, и обеспечивает повышение провоспалительного фона, который проявляется в виде увеличения числа циркулирующих ПЯЛ (с 5,2 [4,3–5,4] до 6,7 [4,2–7,3]; $p < 0,05$), тенденции к увеличению СОЭ, существенного снижения интегральных показателей АЭИ (рис. 3, см. цв. вклейку).

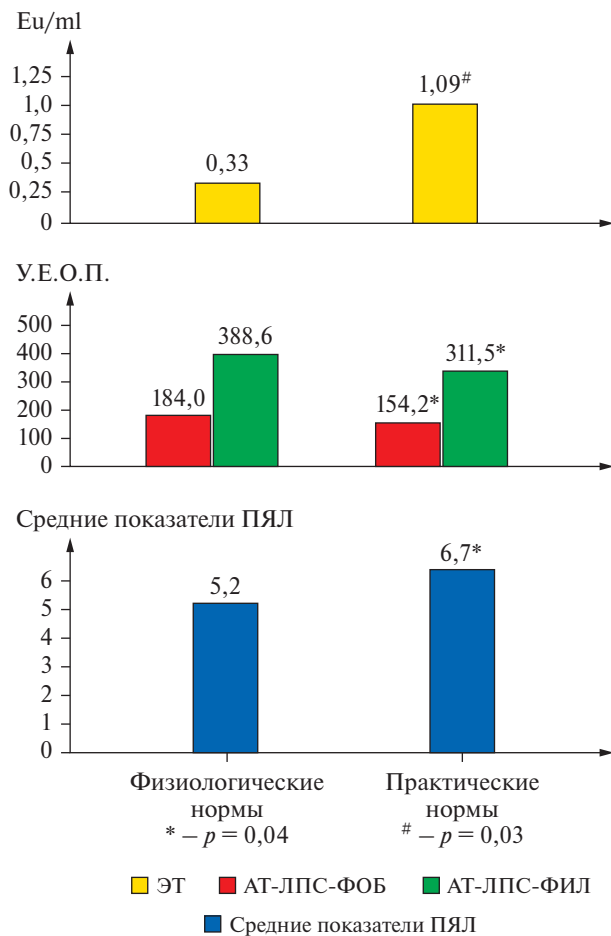


Рис. 3. Различия в интегральных показателях системной эндотоксинемии и численности пула циркулирующих полиморфно-ядерных лейкоцитов при ее физиологических и практических нормативных интегральных показателях

Таблица 2. Сравнение диапазона колебаний показателей СЭЕ (их средних величин), числа ПЯЛ и СОЭ у «практически здоровых студентов» с «физиологической нормой»

п/п		ФН	ПН*	р
1.1	Средние показатели ЛПС	0,33 [0,24–0,54]	1,09 [0,35–1,25]	<0,01
1.2	Диапазон концентрации	0,1–1,0	0,6–2,0	-
2.1	Средние показатели АТ к ГЛП	184,0 [165–195]	154,2 [134–175]	<0,05
2.2	Диапазон концентрации	160–200	110–198	-
3.1	Средние показатели АТ к ОАЭ	388,6 [375–390]	311,5 [268–354]	<0,05
3.2	Диапазон концентрации	360–400	233–388	-
4.1	Средние показатели СОЭ	3,15 [3–5]	4,9 [3–7]	>0,05
4.2.	Диапазон показателей	2–7	2,0–12,0	-
5.1	Средние показатели ПЯЛ	5,2 [4,3–5,4]	6,7 [4,2–7,3]	<0,05
5.2	Диапазон показателей	4200–6600	4000–9000	-

Таблица 3. Диапазон концентрации ЛПС в группах с «физиологической нормой» и «практической нормой»

Концентрация ЛПС, EU/ml	Физиологическая норма		Практическая норма	
	Число анализов	Процент	Число анализов	Процент
0,1–0,2	26	47	-	-
0,25–0,5	17	31	-	-

Таблица 3. (Продолжение)

0,6	10	18	30	26
1,0	2	4	-	-
1,25	-	-	79	68
2,0	-	-	7	6
Итого	55	100	116	100

* «Практическая норма» — под этим термином следует понимать показатели СЭЕ, полученные у волонтеров с «нормальным диапазоном» показателей СОЭ и ПЯЛ.

Таким образом, представляется возможным констатировать, что общепринятый диапазон нормативных показателей СОЭ и числа ПЯЛ является явно завышенным, поскольку он включает в себя и хроническую воспалительную патологию в стадии ремиссии. Если следовать этой логике, то и более высокие средние показатели концентрации ЭТ (1,09 [0,35–1,25] EU/ml, в диапазоне от 0,6 до 2,0 EU/ml) при сниженной активности АЭИ можно считать условно нормативными, т.е. «практической нормой» — нормой для пациентов с хронической воспалительной патологией. Но, поскольку таковая имела место только у 92 из 116 волонтеров, а среди них находились и спортсмены, которые, как известно, менее подвержены хроническим заболеваниям, мы решили сделать выборку и проанализировать показатели СЭЕ у спортсменов в контексте с наличием у них хронических заболеваний. Среди 116 волонтеров были 11 физкультурников и лишь у двух из них имелось хроническое воспалительное заболевание (бронхит), т.е. лишь у 18% спортсменов, что было в 4 раза ниже общегрупповых показателей. В связи с этим мы ожидали и более низких концентраций ЛПС в этой подгруппе, но это оказалось совсем не так. Они находились в том же диапазоне (от 0,6 до 2,0 EU/ml), а их средние показатели не отличались от

общегрупповых и не имели даже тенденции к снижению. Таким образом, мы решили провести отдельное исследование совместно с О. Н. Опариной и соавт. [114].

2.3. Спортивный диапазон интегральных показателей СЭЕ

Определялся у спортсмена высоких спортивных достижений в начале тренировочного процесса (табл. 4, рис. 4, см. цв. вклейку). Для спортсменов характерны более высокие концентрации ЭТ в периферическом кровотоке и сниженная активность АЭИ, что необходимо учитывать в лабораторной аналитике.

Таблица 4. Сравнительная характеристика нормативных показателей СЭЕ

Нормативные показатели	Спортивные	Физиологические	Практические
Концентрация эндотоксина, EU/ml	1,44 [1,25–3,0]	0,33 ** [0,24–0,54]	1,09 # [0,35–1,25]
Концентрация АТ к ГЛП, у.е.о.п.	133,5 [115–165]	184,0 ** [165–195]	154,2 # [134–175]
Концентрация АТ к ОАЭ, у.е.о.п.	368,4 [325–395]	388,6 [375–390]	311,5 # [267–345]
Резервы связывания ЛПС*** гранулоцитами, %	2,5 [1,5–3,0]	4,58 * [4,1–6,1]	3,92# [2,3–4,7]

Примечания. * $p < 0,05$ при сравнении спортивных и физиологических норм; ** $p < 0,01$ при сравнении спортивных и физиологических норм; # $p < 0,05$ при сравнении спортивных и практических норм. *** Резервы связывания определялись способностью ПЯЛ связывать ЭТ в условиях *in vitro* в мазках периферической крови [47].

Таким образом, результаты исследования позволяют констатировать наличие нескольких вариантов нормативных показателей СЭЕ: «физиологические нормы», для которых характерны невысокие концентрации ЛПС при высокой активности АЭИ и устойчивое функционирование иммунной системы; «практические нормы» со свойственными для них более высокой концентрацией ЭТ, сниженной активностью АЭИ и наличием хронического воспалительного процесса в стадии ремиссии. Между этими нормативами существуют и значимые различия в численности пула циркулирующих ПЯЛ, и тенденция к увеличению СОЕ. Учитывая то обстоятельство, что среди ныне живущей популяции 18–45-летних людей мало кто отличается отсутствием хотя бы одного хронического заболевания (в стадии ремиссии либо протекающего субклинически), в качестве нормативных показателей СЭЕ для лабораторной аналитики следует принять «практические нормы», которые более *соответствуют общепринятым нормативам клинического анализа крови и являются далеко не идеальными*. Кроме того, при изучении роли СЭЕ в биологии человека следует учитывать и факт более высоких концентраций ЭТ у спортсменов, равно как возрастные и конституциональные аспекты, которым посвящены следующие разделы исследования.

2.4. Возрастные особенности интегральных показателей СЭЕ

Определялись на ограниченной выборке пациентов, которые на момент забора крови не имели острой воспалительной патологии и выявленных хронических заболеваний. Выборка осуществлялась из регистрационных лабораторных журналов (1999–2010 гг.) среди лиц, прошедших диспансеризацию или завершивших курс лечения по поводу того или иного заболевания. Из 3500

пациентов отвечали этим требованием только 146 (4,2%) человек, среди которых женского пола 67 (46%), мужского — 79 (54%). Значения интегральных показателей СЭЕ (табл. 5, рис. 4, 5, см. цв. вклейку) свидетельствуют о том, что с возрастом увеличивается содержание ЭТ в общем кровотоке, тогда как с активностью АЭИ происходит обратное, они неуклонно уменьшаются.

Таблица 5. Диапазон концентрации ЭТ (их средние показатели) и уровень активности АЭИ в различных возрастных группах

Возрастные группы, количество	Концентрация в сыворотке		
	ЛПС, EU/ml	АТ-ЛПС- ФОВ, у.е.о.п.	АТ-ЛПС- ФИЛ, у.е.о.п.
1. От 2 до 11 лет, n=25	0,1–0,6	200–250	400–450
Средние показатели	0,28 [0,2–0,4]	217,5 [208–232]	418,9 [401–433]
2. От 13 до 41, n=53	0,3–1,0	160–200	340–410
Средние показатели	0,58 [0,3–,75]	183,2 [172–190]	361,3 [245–389]
p (между группами 1 и 2)	<0,05	<0,05	<0,01
3. От 43 до 50, n=32	0,3–1,25	150–170	320–350
Средние показатели	0,78 [0,6–1,0]	161,6 [155–165]	333,8 [325–338]
p (между группами 1 и 3)	<0,05	<0,01	<0,001
4. От 52 до 60, n=36	0,6–1,25	130–160	260–330
Средние показатели	0,94 [0,6–1,0]	147,0 [134–150]	292,2 [280–310]
p (между 1 и 4)	<0,05	<0,01	<0,001

Хорошо известно, что с возрастом уменьшается и способность иммунной системы реагировать на избыточно поступающий в кровоток ЛПС повышением температуры тела. Этот феномен получил название «эндотоксиновая толерантность», выраженность которой с возрастом нарастает, но сама способность к гипертермическому ответу на ЭА не утрачивается полностью даже в старческом возрасте. Сам факт того, что возрастное увеличение концентрации ЭТ в общей гемодинамике не сопровождается повышением активности интегральных показателей активности АЭИ и, более того, характеризуется их снижением, свидетельствует о частичной утрате способности иммунной системы реагировать на ЛПС. С другой стороны, этот факт свидетельствует и о том, что для изучения роли кишечного ЭТ в биологии человека необходимо и определение активности АЭИ.

Другим важным для лабораторной аналитики аспектом изучения роли СЭЕ в биологии человека является и конституциональный фактор, который ранее рассматривался нами на примере ожирения 1–2-й степени [229]. В этих исследованиях было обнаружено, что при ожирении диапазон показателей концентрации ЛПС значительно изменяется (от 1,5 до 3,0 EU/ml) и характеризуется более чем двукратным увеличением их средних величин при отсутствии повышения активности АЭИ. О чем может свидетельствовать этот факт? О наличии эндотоксиновой толерантности? Вряд ли, поскольку для ожирения характерно повышение провоспалительного фона, в индукции которого роль ЛПС может быть ведущей. Ответы на поставленные вопросы могут быть получены в отдельных исследованиях, но сам факт более высокой концентрации ЭТ в периферической крови у лиц с предрасположенностью к ожирению (в том числе реализованной) необходимо учитывать при отборе кандидатов в волонтеры.

На следующих этапах исследования мы задались целью определить, насколько часто показатели СЭЕ, характерные для возрастной нормы, встречаются у больных с различными заболеваниями, насколько им можно «доверять» для определения постулированной нами роли кишечного ЛПС в биологии человека. Для достижения поставленной цели объектами исследования выбирались больные самыми различными воспалительными, в том числе и онкологическими заболеваниями, которые будут рассмотрены в последующих разделах монографии.

Заключение к главе 2

СЭЕ как базисный элемент управления адаптивными системами организма была постулирована более четверти века назад и потребовала определения диапазона ее интегральных нормативных показателей. На первом этапе установления диапазона нормы в качестве «натуры» был выбран «идеальный контингент» здоровых (без выявленных хронических заболеваний), социально успешных, без вредных привычек волонтеров среднего возраста, потомков долгожителей. Однако диапазоны цифровых показателей клинического анализа крови (ПЯЛ и СОЭ) у строго отобранных нами волонтеров значительно отличались от общепринятых, что побудило нас еще раз вернуться к этой проблеме, значительно расширив контингент обследуемых как в возрастном аспекте, так и за счет включения в их число волонтеров с наличием хронических заболеваний в стадии ремиссии. На первом этапе исследования мы решили повторить (спустя 15 лет) исследование, которое показало, что у строго отобранных волонтеров за этот период времени произошли существенные изменения в интегральных показателях СЭЕ в сторону увеличения концентрации ЭТ и уменьшения содержания АТ к ГЛП и ОАЭ, повлекшие за собой корректировку нормы, диапазон которой мы обозначили как «физиологические нормы» (ФН) СЭЕ.

Контингент волонтеров, расширенный нами за счет лиц (имеющих в том числе различные воспалительные заболевания в стадии стойкой ремиссии), показатели общепринятых лабораторных показателей которых находились в диапазоне нормативных, позволил установить иные нормативные показатели, которые были обозначены как «практические нормы» (ПН) СЭЕ. Они значительно отличались от ФН в сторону увеличения показателей концентрации ЛПС и снижения активности АЭИ. В результате изучения именно этого контингента волонтеров в качестве объекта исследования был установлен очень важный факт — с возрастом происходит постепенное увеличение концентрации ЛПС в сыворотке периферической крови и снижение интегральных показателей АЭИ (рис. 4, 5), что, по-видимому, является проявлением нарастающей по мере старения эндотоксиновой толерантности, проявляющейся в виде хронической ЭА и отсутствия способности организма соразмерно реагировать на избыток ЭТ повышением температуры тела. Для изучения роли СЭЕ в биологии человека и формирования контингента волонтеров необходимо учитывать еще ряд факторов, а именно: конституциональный, требующий отдельного исследования, и «спортивный».

Таким образом, результаты исследований, полученные отечественными учеными, позволили выделить три варианта нормативных показателей СЭЕ: «физиологические нормы» (к которым необходимо стремиться каждому из нас), «практические нормы» (в рамках которых реализуется ускоренный вариант процесса старения организма) и «спортивные нормы», которые, по своей сути, являются платой за реализованное стремление к успеху.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что наше исследование является первой и, надеемся, не последней попыткой определения нормативных показателей

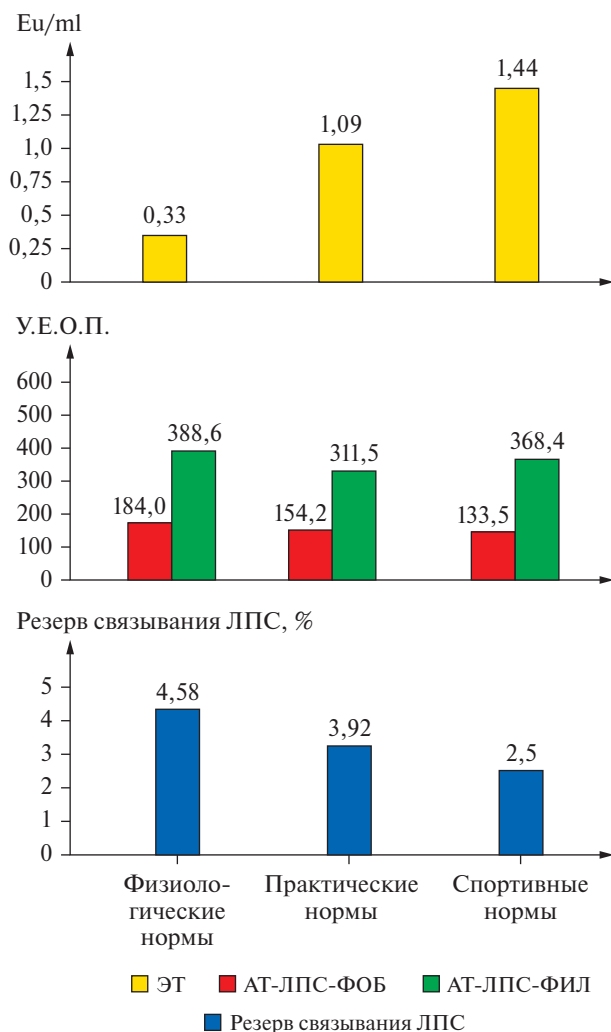


Рис. 4. Нормативные показатели системной эндотоксинемии: концентрации ЛПС, антител к гидрофобной (АТ-ЛПС-ФОВ) и гидрофильной (АТ-ЛПС-ФИЛ) формам молекулы эндотоксина и резервной способности гранулоцитов его связывать

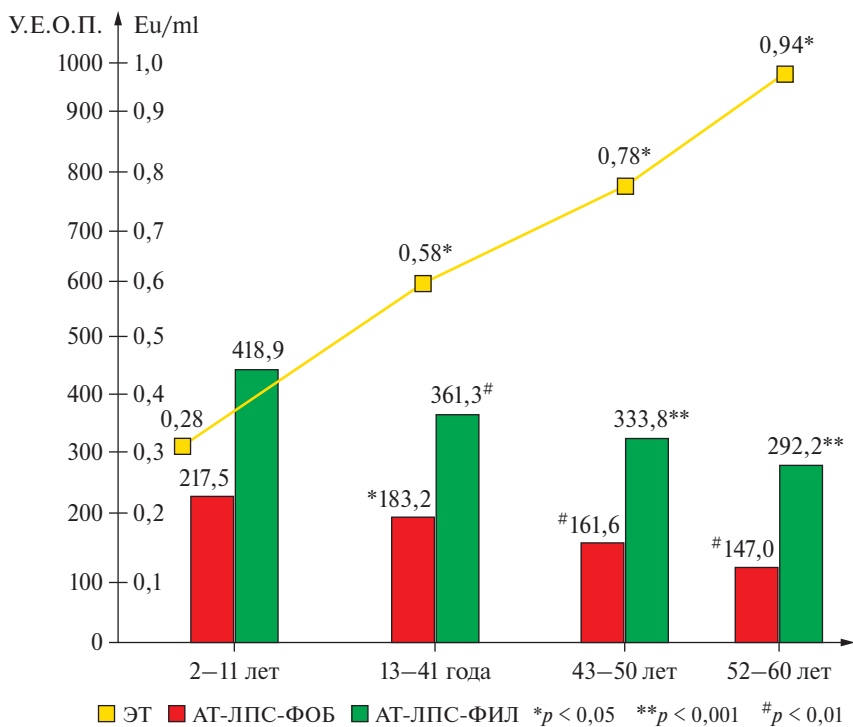


Рис. 5. Возрастная динамика изменения интегральных показателей системной эндотоксинемии

СЭЕ, и желательно на значительно больших выборках и в разных возрастных группах (начиная с периода новорожденности). Арсенал лабораторных анализов также должен быть расширен и включать в себя: маркеры системного воспаления (в первую очередь, С-реактивный белок и sTLR4), провоспалительный цитокиновый профиль крови и sCD14.

Глава 3

Системная эндотоксинемия — облигатный фактор гомеостаза

Термин «системная эндотоксинемия» (СЭЕ) был впервые озвучен в 1990 г. на Первом Всесоюзном симпозиуме по экстремальной патологии, который проходил в НИИ морфологии человека АМН СССР под председательством основателя института А. П. Авцына и его преемника Н. К. Пермякова. Эти выдающиеся патологи поддерживали «сумасшедшую» (на тот период времени) идею участия кишечного ЛПС в гомеостазе и общей патологии и дали «зеленый свет» изучению этого феномена. В научной печати термин СЭЕ появился в 1993 г. в названии диссертации «Системная эндотоксинемия в физиологии и патологии человека» [97]. Определение термину СЭЕ было дано лишь 10 лет спустя [98, 99], в последней редакции оно сформулировано следующим образом [103]: *«Системная эндотоксинемия — процесс управления активностью адаптивных систем (в том числе иммунитета) кишечным эндотоксином при участии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы»*. СЭЕ, являясь облигатным фактором адаптации, имеет и свою патогенную

форму, обусловленную избытком ЭТ в гемоциркуляции, которая получила название «эндотоксиновая агрессия» (ЭА)[98–102]. Основным источником СЭЕ в физиологических условиях является кишечная грамотрицательная флора. В связи с этим необходимо привести краткую информацию о составе и функции кишечной микрофлоры (микробиоты).

3.1. Кишечная микробиота

Кишечная микробиота представлена более чем 1000 видов бактерий, и практически все из них локализованы в дистальных отделах тонкого и толстого кишечника. Она является жизненно важным пищеварительным, защитным, синтетическим и эндокринным «органом». И это неудивительно, поскольку число ее компонентов (не считая вирусов) представляет собой астрономическую цифру – около 40 триллионов бактерий, что существенно превосходит число клеток, составляющих человеческий организм (около 30 триллионов), из которых большая часть (около 25 триллионов) – клетки крови. Таким образом, численность кишечной микробиоты в 8 раз превышает таковую всех остальных паренхиматозных органов! Она делится на доминирующие виды, более редкие виды и транзиторные виды, которые циркулируют по всему пищеварительному тракту. Более 90% клеток микробиоты относятся к двум таксонам: Firmicutes (лакто- и бифидобактерии) и Bacteroidetes, численное соотношение которых (1:1) является одним из наиболее важных показателей состояния кишечной микрофлоры и имеет свои возрастные особенности (рис. 6, см. цв. вклейку).

Формирование индивидуальной микробиоты завершается у ребенка в возрасте двух лет, и она сохраняется практически неизменной на протяжении всей жизни. Возрастными особенностями кишечной микрофлоры яв-

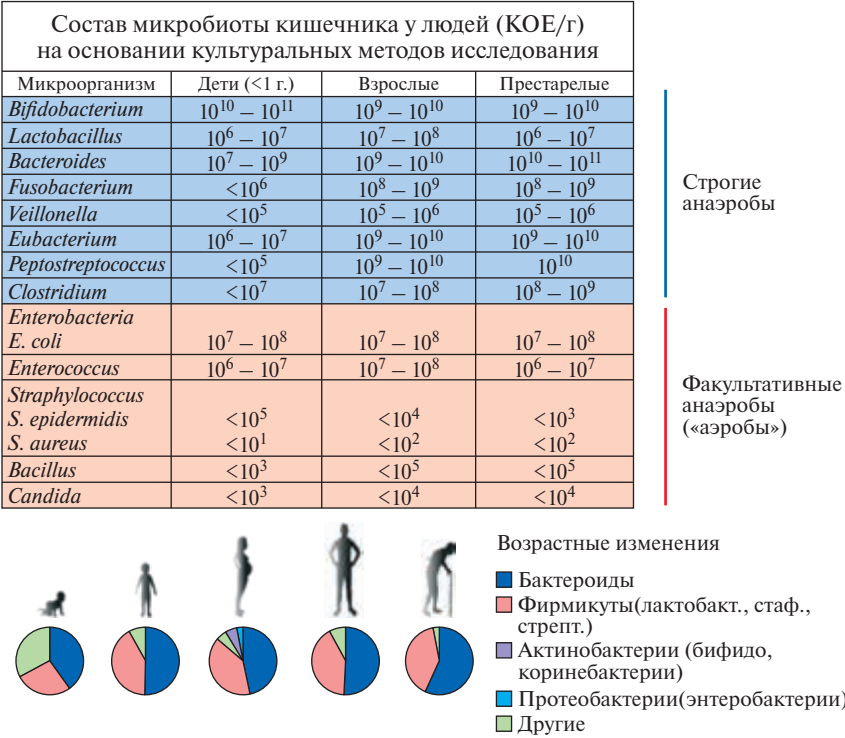


Рис. 6. Возрастные изменения в структуре микробиоты кишечника [13, 37]

ляются: нарастающее оскудение микробного многообразия и количественное преобладание у престарелых людей бактероидов (соотношение изменяется до 1:3), что имеет (забегая вперед) принципиальное значение, поскольку бактероиды являются одним из главных источников ЭА. При общей массе кишечной микробиоты 1,5–2,0 кг доля Грам- составляет не менее 1 кг. При очень коротком сроке жизни Грам- (до 24 ч) общая масса ЛПС, освобождаемого при их гибели, весьма велика и может исчисляться десятками граммов, большая часть бактерий экскретируется с калом (до 60% сухого остатка составляют микробные тела).

Уже достаточно давно обнаружена взаимосвязь между «перекосом» в структуре микробиоты (дисбиозом или дисбактериозом кишечника) и развитием или прогрессированием многих заболеваний аллергической, атеросклеротической, аутоиммунной, онкологической и иной природы. В последние годы предпринимаются грандиозные (в том числе с использованием секвенирования) и пока безуспешные усилия по изучению способности той или иной бактерии из состава кишечной микрофлоры выступать в качестве этиологического фактора развития самых различных заболеваний. Наверное, это было и мечтой Ильи Мечникова, хотя этому великому ученому все же удалось «нащупать» главное — роль Firmicutes (в виде лактобактерий) в нормализации функции толстой кишки и перспективу продления жизни. Найти «этиологическую привязку» кишечной микробиоты к той или иной нозологической форме заболевания вряд ли удастся (хотя мы искренне того желаем нашим коллегам). Более перспективными, на наш взгляд, являются исследования по поиску (или селекции) штаммов бактерий из таксона Firmicutes, которые способны более эффективно «защищать» и «укреплять» кишечный барьер — препятствовать

избыточному поступлению ЭТ в кровоток. Отрадно констатировать успех наших коллег из НПО «Вектор» (во главе с профессором Л. С. Сандахчиевым), которые создали штамм бифидумбактерий с более высокой, чем грамотрицательные бактерии, адгезивной способностью. Созданный на его основе препарат весьма успешно используется в схеме лечения многих заболеваний [20, 93, 115, 155], в качестве одного из средств снижения кишечной проницаемости и объема поступления ЛПС в кровоток.

3.2. Механизмы транспорта ЛПС в кровь и его депо

Изучение ЛПС должно быть одним из приоритетов фундаментальной медицины и биологии. И в этом направлении достигнуты первые успехи.

3.2.1. Три варианта поступления кишечного ЛПС в кровь (рис. 7)

Активный (специализированный) механизм транспорта кишечного ЛПС, вероятнее всего, не существует [229]. Возможность поступления цельной молекулы ЭТ (гидрофильный механизм) возможен, как нам представляется, лишь при повреждении целостности слизистой кишечника. Возможен ли таковой в физиологических условиях? Думаем, что да, если считать физиологическим явлением «проживание» в кишечнике вирусов, которое, по определению, должно сопровождаться циклическим процессом репликации в клетках слизистой кишечника (нуждается в проверке), а значит их повреждением. В отношении липидного механизма транспорта кишечного ЛПС в кровь есть ряд косвенных подтверждений, которые свидетельствуют о его наличии. Об этом свидетельствуют и результаты мониторинга интегральных показателей СЭЕ у лиц, которые употребляли ингибиторы желудочно-кишечных липаз (рис. 8) [229].

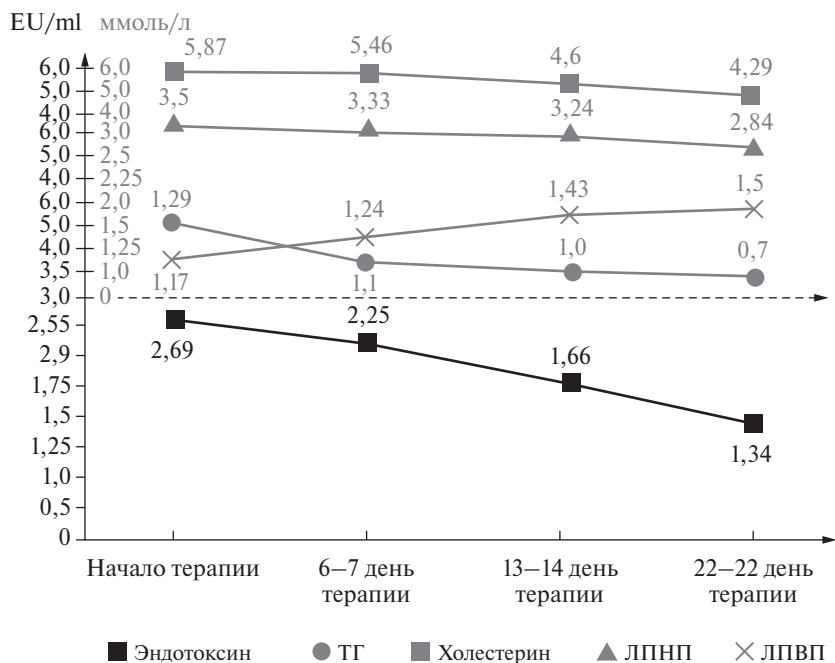


Рис. 8.

Динамика изменения интегральных показателей концентрации ЛПС и липидного спектра крови при употреблении орлистата волонтерами с избыточной массой тела [229]

Трехнедельный курс приема ингибитора желудочно-кишечных липаз пациентами с ожирением обуславливает: существенное снижение массы тела, концентрации ЭТ, холестерина, триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и увеличение концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) крови. При всей простоте эксперимента его результаты позволили предположить наличие двух депо ЛПС: «стационарного депо» – жировая ткань и «циркулирующего депо» – ЛПНП, поскольку последние, по всей вероятности, представляют собой комплекс ЛПС

и ЛПВП. В связи с этим мы сочли возможным рассмотреть «алиментарное ожирение» в настоящем — «физиологическом разделе» монографии.

3.2.2. Ожирение

По своей сути ожирение является предболезнью, для него характерна тесная взаимосвязь со многими хроническими воспалительными заболеваниями, в том числе атеросклеротической и аутоиммунной природы, к числу которых относятся в первую очередь сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет и метаболический синдром. И это неудивительно, поскольку уже давно известен факт повышенного провоспалительного фона у лиц с избыточным весом и все более очевидным становится участие кишечного ЭТ в индукции низкоинтенсивного воспаления. Избыток ЛПС в общей гемодинамике, который не манифестируется какими-либо клиническими проявлениями (в первую очередь, повышением температуры тела и увеличением числа лейкоцитов в крови и не повышением активности АЭИ, а его снижением), свидетельствует о частичной утрате способности иммунной системы реагировать на ЭТ. Каковы причины этого феномена, не совсем понятно, хотя биологическая целесообразность очевидна — блокировать индукцию острого системного воспаления, разрушительного как для организма в целом, так и для его составных частей (органов и систем).

Оставляя эту фундаментальную проблему для обсуждения в последующих разделах монографии, мы сочли целесообразным вкратце привести крайне интересные и, на первый взгляд, противоречивые (если не взаимоисключающие, по первопричинности) факты, свидетельствующие о тесной взаимосвязи ожирения и кишечной микробиоты [17, 26]. Одни авторы полагают, что ожирение влияет на структуру кишечной микробиоты, тогда как другие, про-

тивоположного мнения, считают, что ожирение является следствием изменений кишечной микробиоты. В формировании структуры последней окружающей среда доминирует над геномом хозяина [242]. Микробиота кишечника является своеобразным эндокринным органом, функция которого регулируется разнообразием пищевых продуктов. Об этом свидетельствуют быстрые изменения микробиома под воздействием диеты [185].

Не менее впечатляющие результаты получены при фекальной трансплантации: микробиота животных особей с ожирением вызывает у стерильных мышей аналогичные изменения жирового обмена [221, 265]; микробиота «худых особей» препятствует развитию ожирения у находившихся на атерогенной диете [241].

Важным в осознании роли кишечной микробиоты в гомеостазе и ожирении явился факт установления способности пробиотиков снижать не только массу тела, но и устранять инсулинорезистентность [272]. Последнее имеет принципиальное значение, поскольку: парентеральное введение ЛПС способно обуславливать инсулинорезистентность и ожирение [136–139]; бифидумбактерии снижают объем поступления ЭТ в кровь [20, 273], что позволяет квалифицировать *ожирение как неиспользованную возможность организма востребовать депонированный в жировой ткани ЛПС для повышения активности адаптивных систем, столь необходимого в экстремальных ситуациях.*

Правомочность квалификации жировой ткани как депо ЭТ подтверждается и динамическим мониторингом показателей СЭЕ у пациентов с избыточной массой тела в результате 40-дневного курса лечебного голодания (рис. 9) [229]. Важным представляется тот факт, что у всех волонтеров в начале курса лечения концентрация ЛПС превышала почти вдвое (и более) верхнюю границу нормы, что сопровождалось существенным снижением

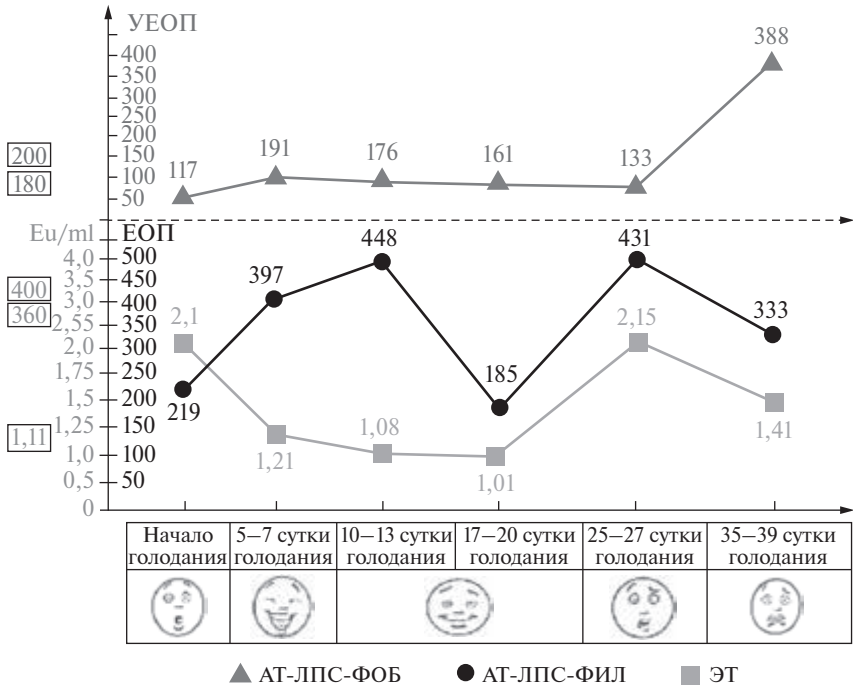


Рис. 9.

Динамика интегральных показателей системной эндотоксинемии в результате лечебного голодания [229]

интегральных показателей активности АЭИ, т.е. пациенты находились в состоянии хронической ЭА (ХЭА). С учетом известного факта повышения провоспалительного фона у лиц с избыточной массой тела представляется возможным полагать, что именно ХЭА является тому причиной.

Лечебное голодание приводит к улучшению самочувствия и работоспособности, прогрессирующему значительному снижению массы тела и концентрации ЛПС в общем кровотоке, нормализации активности АЭИ на протяжении первых трех недель голодания. Однако ситуация меняется на диаметрально противоположную

уже через неделю, а к 35–39-му дню голодания на фоне резкого ухудшения самочувствия показатели СЭЕ напоминают таковые при начальной фазе развития синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и по своей сути являются моделью нервной анорексии. Однако «иммунная» и «эндотоксиновая» составляющие отсутствуют в схеме лечения этого заболевания. Так не потому ли мы не располагаем сегодня технологией эффективного лечения нервной анорексии? Каков механизм повышения кишечной проницаемости при длительном голодании? По-видимому, в его основе лежит преобладание катаболических процессов над анаболическими.

3.3. Эндотоксин как «экзогормон» управления активностью иммунитета

Исследования последних десятилетий позволили пересмотреть роль врожденного иммунитета в работе иммунной системы, открыть рецепторы врожденного иммунитета и их определяющую роль в регуляции активности этой важной защиты организма от инфекционной и онкологической опасности. Пришло понимание и того, что гиперактивность иммунной системы столь же вредна (и не только при аутоиммунном процессе), как и иммунодефицит [84–87, 113]. В связи с этим возникла потребность привести свои знания в определенный порядок и поделиться ими с коллегами.

3.3.1. Базисные элементы организации работы иммунной системы

Современный уровень знаний позволяет рассматривать врожденный и адаптивный иммунитет, гипоталамо-гипофизарную систему и кишечную микробиоту как единый орган защиты организма от инфекций, паразитов и онкологических угроз.

3.3.1.1. Адаптивный иммунитет

Адаптивный иммунитет является относительно «юным звеном» иммунной системы и выполняет крайне важную роль — «клеточный надзор», соблюдение чистоты нашего клеточного пула. Его роль аналогична античным спартамцам, которые безжалостно избавлялись от дефектного потомства, дабы не обременить свое сообщество в будущем и сохранить свою сущность. Выполнение этой надзорной функции адаптивным иммунитетом обеспечивается астрономическим числом рецепторов (10^{14} – 10^{18}), которые ставят «черную метку» на уничтожение. В основе этого стохастического процесса лежит соматическая мутация лимфоцита, который обеспечивает возможность распознавания, уничтожения и элиминации чужеродных (в том числе синтетических) и собственных антигенов [209–211]. Последнее является крайне важным для понимания процесса старения и лежащего в его основе низкоинтенсивного воспаления. Повышение активности адаптивного звена иммунной системы чревато интенсификацией аутоиммунных процессов, которые в физиологических условиях протекают без клинической манифестации, участвуют в процессе самообновления молекулярных структур. В связи с этим крайне важным представляется знание механизмов регуляции активности адаптивного иммунитета. Ключевым звеном этого процесса являются рецепторы врожденного иммунитета, источники и механизмы поступления их лигандов в общий кровоток.

3.3.1.2. Врожденный иммунитет

Долгое время врожденный иммунитет был в забвении (ему не уделялось должного внимания, поскольку иммунологи были очень увлечены «лимфоцитом»), считался неспецифическим (т.е. лишенным рецепторов) звеном иммунной системы. В связи с этим мы долгое время не могли

составить целостного представления о работе иммунитета, роли его врожденного звена в регуляции активности иммунной системы и инициации воспаления. На сегодняшний день верифицировано несколько семейств рецепторов врожденного иммунитета, среди которых ведущими являются TOL-подобные рецепторы (TLR). Линейка TLR у человека состоит из 10 рецепторов (у мыши – 11). Благодаря TLR осуществляется быстрый (если не мгновенный) ответ на самые различные инфекционные агенты (рис. 10, см. цв. вклейку), поскольку TLR взаимодействуют с их наиболее консервативными (древними) антигенными структурами, которые получили название «патоген-ассоциированные молекулярные образы» (PAMP) и имеют исключительно инфекционное происхождение [277]. Другой, не менее (а быть может, и более) важной функцией TLR является регуляция активности адаптивного иммунитета. Часть этих рецепторов (TLR3, TLR7, TLR8, TLR9) находится на внутренней стороне цитоплазматической мембраны, и их роль в физиологическом процессе регуляции активности синтеза провоспалительных цитокинов минимальна или по меньшей мере не столь существенна по сравнению с рецепторами, которые располагаются с наружной стороны клеточной мембраны (а быть может, и антагонистична [4]). Среди рецепторов «наружной локализации» (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR11) особое место в физиологическом процессе регуляции активности иммунной системы занимает TLR4, что обуславливается следующими обстоятельствами: постоянным присутствием ЛПС в крови; наличием механизма дополнительного вброса кишечного ЭТ в общий кровоток, минуя печень (при стрессе) и депонирования в крови и жировой ткани с возможностью его рекрутирования; большим (по сравнению с другими TLR) числом молекул, необходимых для взаимодействия ЛПС с TLR4, что обеспечивает участие в процессе регуляции активности иммуни-

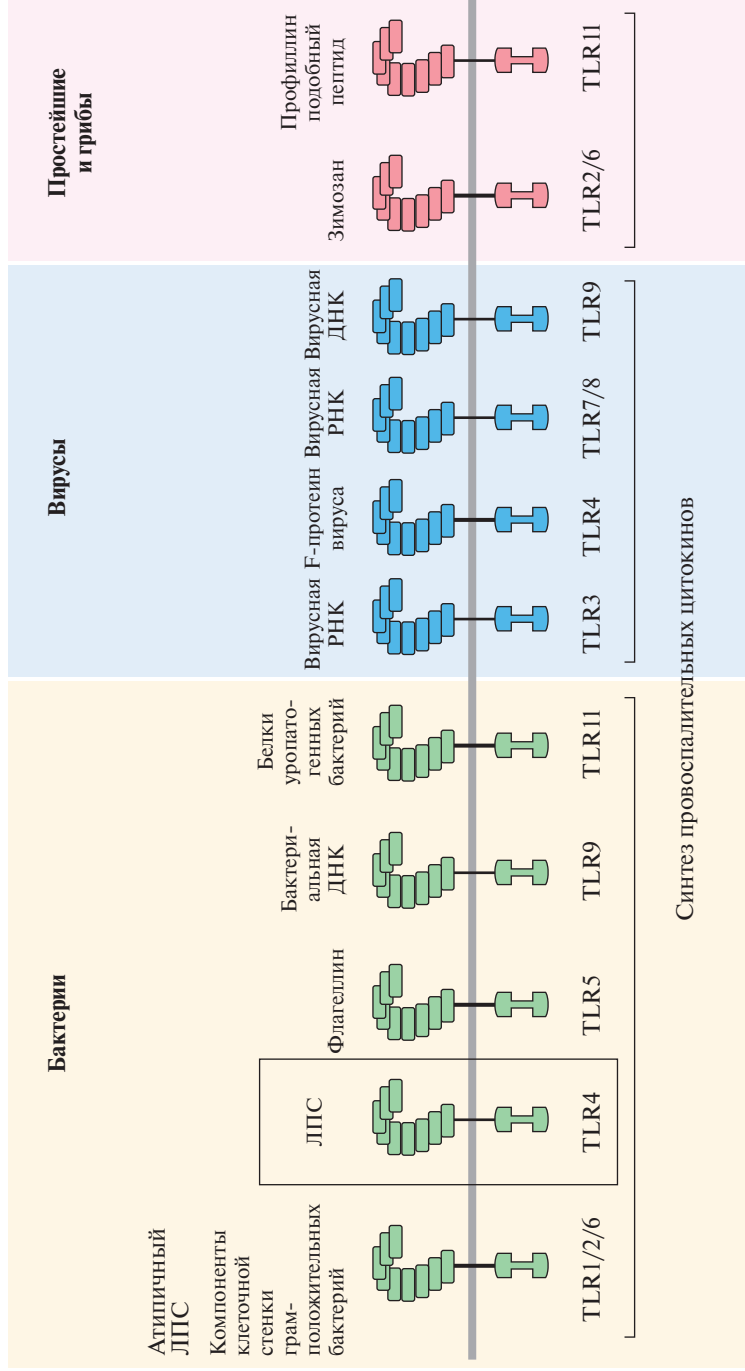


Рис. 10. Семейство TLR врожденного иммунитета [277] в модификации автора книги

тета многих органов и систем; особенностями прохождения трансмембранного сигнала до ядра — только TLR4 (из всех рецепторов наружной локализации) использует TRIF-зависимый механизм (рис. 11, см. цв. вклейку, [36]).

Все эти особенности взаимодействия ЭТ со своим рецептором и передачи сигнала к ядру, равно как и участие многих систем в этом процессе, позволяют квалифицировать кишечный ЛПС как «экзогормон адаптации», TLR4 — как ключевой рецептор регуляции активности врожденного иммунитета и иммунной системы в целом. Какова же роль иных наружных рецепторов врожденного иммунитета? Представляется возможным предположить, что в физиологических условиях она невелика, но существенно возрастает при инфицировании, развитии локального воспаления и bacteriemia, ими обусловленных, сепсисе. Важным представляется и давно известный факт, полученный в эксперименте на животных, о способности экзотоксинов стафилококка усиливать биологическую активность. К великому сожалению, это направление научного поиска уже более 50 лет как предано забвению и, безусловно, нуждается в развитии.

Таким образом, в основе работы адаптивного иммунитета лежит стохастический процесс соматических мутаций лимфоцита, который обеспечивает производство астрономического числа рецепторов, способных идентифицировать любое «клеточное инакомыслие», что является основой соблюдения чистоты нашего клеточного пула. Платой за осуществление клеточного надзора является аутоиммунное воспаление (поскольку адаптивный иммунитет работает без разбора как против чужеродных, так и против собственных антигенов), интенсивность которого определяется врожденным иммунитетом. Активность последнего регулируется кишечным ЭТ, объем поступления которого в общий кровоток (минуя печень по шунтам) регулирует

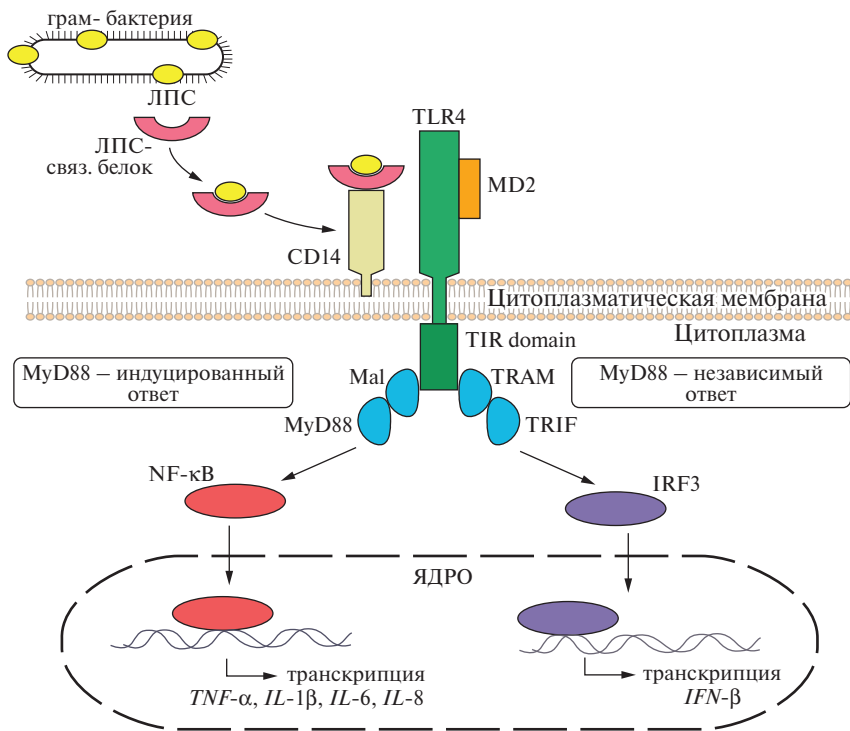


Рис. 11. Механизмы рецепции эндотоксина и передачи сигнала к ядру [36]

гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система [114]. Кроме того, стресс может обуславливать липолиз и соответственно рекрутировать депонированный в жировой ткани ЛПС. Отличие в механизмах рецепции эндотоксина TLR4 и передачи трансмембранного сигнала к ядру от иных рецепторов врожденного иммунитета семейства TLR позволяет квалифицировать ЛПС как экзогормон регуляции активности работы иммунной системы. Таким образом, микробиоту кишечника, иммунную и гипоталамо-гипофизарную систему следует рассматривать как единый орган защиты организма от инфекций и зловредных мутаций. В самой организации работы иммунной системы заложена «мина замедленного действия», основанная на аутоиммунном (низкоинтенсивном) воспалении, которая реализует самоуничтожение организма и его старение [105].

3.4. ЛПС-потребляющие, выделяющие и инактивирующие системы

К числу таких систем в большей или меньшей степени следует отнести практически все органы и системы организма. Преобладание одной из обозначенных в названии раздела зависит от функциональной нагрузки и предназначенной роли в функционировании (специализации) организма как целостной системы. У иммунокомпетентных клеток это во многом предопределяется способностью экспрессировать на своей поверхности TLR4, CD14 и Fc-рецепторы. К числу последних относятся гранулоциты, лимфоциты, макрофаги (на всех уровнях их дифференцировки), фибробласты, эпителий и нейтроглия.

3.4.1. Полиморфноядерные лейкоциты

Полиморфноядерные лейкоциты (ПЯЛ) – самая многочисленная и быстро обновляемая популяция белой крови, которую можно назвать «пехотой иммунной системы», ее численность составляет до 70% всех циркулирующих

в общем кровотоке клеток миелоцитарного происхождения. Приблизительно одна половина пула ПЯЛ находится в гемоциркуляции, т.е. не является активированной или находится в самом начале этого процесса, другая — формирует пристеночный пул. Продолжительность циркуляции ПЯЛ в общем кровотоке составляет 4–8 ч. Этого отрезка времени достаточно для того, чтобы фагоцит нашел свой активирующий агент — повысил свою адгезивную активность и принял участие в формировании пристеночного пула как первого этапа миграции в ткани пограничных с внешней средой органов и систем. ПЯЛ представляет собой «камикадзе», который, осуществляя защитную функцию ценой своей жизни, покидает организм со всеми видами экскретов (кал, моча, пот и др.) [63]. Уникальность и важность ПЯЛ для реализации защитной (в первую очередь, против бактерий) функции во многом определяет наличие Fc-рецепторов на их клеточной мембране. ПЯЛ можно сравнить с противокорабельной миной, армированной антителами к самым разнообразным антигенам, присутствующим в кровотоке. Именно поэтому долгое время способность ПЯЛ фагоцитировать самые различные антигены квалифицировалась как неспецифическая реакция. На самом деле в ее основе лежит мультиспецифическая рецепция. Именно этот, Fc-зависимый механизм принимает участие и в процессе акцепции ЛПС гранулоцитами [61, 97, 203].

Первые шаги в области познания роли кишечного ЛПС в биологии человека были сделаны нами треть века назад и были прямо связаны с ПЯЛ. Именно тогда, в 1987 г. в мазках периферической крови практически здоровых людей были обнаружены ЭТ-позитивные ПЯЛ [108]. Чуть позже система ПЯЛ была квалифицирована как основная ЛПС-связывающая и выводящая система крови человека [63, 97, 109]. Дальнейшие исследования, проведенные нами в начале 90-х годов прошлого века совместно с В. Г. Лихо-

дедом [46, 47, 61, 63], позволили получить крайне важный результат – наряду с постоянным присутствием в крови здоровых людей 5–7% ПЯЛ, которые несут на своей поверхности ЭТ, еще такое же число гранулоцитов способно связывать ЛПС в мазках крови *in vitro*. Не менее интересными представляются и следующие факты: по мере нарастания клинических проявлений самых разнообразных заболеваний сначала истощаются резервы связывания ЭТ гранулоцитами (до нулевых показателей), а затем происходит аналогичное и с числом ЛПС-позитивных ПЯЛ в периферической крови; выздоровление пациентов сопровождается восстановлением этих показателей в обратном направлении. Сначала восстанавливается число ЭТ-позитивных ПЯЛ и с некоторым опозданием – резервы связывания ЛПС гранулоцитами.

Таким образом, в физиологических условиях суммарно около 15% из всех ПЯЛ периферической крови несут на своей поверхности ЭТ и способны его акцептировать. Оставшиеся 85% циркулирующего пула ПЯЛ не несут на своей поверхности ЛПС и не обладают способностью его акцептировать. Это может быть следствием: дефицита антиэндотоксиновых АТ, армирующих поверхность ПЯЛ, и/или отсутствия Fc-рецепторов на их клеточной мембране. Первое маловероятно, так как в физиологических условиях в общем кровотоке достаточно высока концентрация АТ как к гидрофильной (полной), так и к гидрофобной формам молекулы ЭТ. Второе может быть следствием «незрелости ПЯЛ», которые еще не экспрессируют на своей поверхности Fc-рецепторы, или их «сбросом» (постоянным или временным, пока неясно), что происходит при активации фагоцита. Последнее представляется нам наиболее вероятным, поскольку ЛПС активирует как мембранную (адгезивную), так и фагоцитарную функции ПЯЛ. Учитывая постоянное присутствие ЭТ в общем кровотоке и высокую

суточную в нем потребность, которая, по мнению классиков эндотоксиновой проблематики Т. Ритшеля и О. Вестфала [240] (квалифицирующих ЛПС как витамин), исчисляется в граммах, представляется возможным полагать, что именно ЭТ принадлежит главная роль в подготовке ПЯЛ к фагоцитозу, пополнению пристеночного пула с последующей миграцией в граничащие с окружающей средой слизистые и кожу.

В понимании роли кишечного ЛПС в этом процессе важны и хрестоматийные истины: лейкоцитоз индуцируется приемом пищи и стрессом (физическим и психоэмоциональным). Таким образом, ПЯЛ является мультиспецифической (а не неспецифической, как это было принято считать ранее) эффекторной клеткой иммунной системы. Их производство костным мозгом и численность в общем кровотоке во многом (если не исключительно) определяются уровнем ЭТ и, забегая вперед, — способностью иммунной системы на него реагировать. А поскольку объем поступления кишечного ЛПС в общий кровоток и интенсивность его рекрутирования из депо определяются активностью гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (способной блокировать системное воспаление), продолжение этой увлекательной истории должно осуществляться комплексно, рассмотрением кишечной микробиоты, гипоталамо-гипофизарно-адреналовой и иммунной систем как единого органа.

3.4.2. Моноцитарно-макрофагальная система

Иерархически моноцитарно-макрофагальная система (МС) стоит выше ПЯЛ-системы, а потому и численность его циркулирующего пула на порядок меньше, чем ПЯЛ. Многолетний опыт (не опубликовано) изучения мазков периферической крови (80-е годы прошлого столетия) обнаружил лишь единичные ЛПС-позитивные моноциты. Этот факт свидетельствует об очень важном — предшественник МС

(моноцит) практически не способен реагировать на «экзо-гормон» регуляции активности иммунитета (ЛПС), когда он находится в движении. Проникая в тот или иной орган, под влиянием стромальных факторов моноцит трансформируется в макрофаги (МФ): в печени – в клетки Купфера, в легких – в альвеолярный макрофаг, в головном мозге – в нейроглию и т.д.

3.4.2.1. Клетки Купфера

Клетки Купфера представляют собой наиболее многочисленную популяцию фиксированных макрофагов, что неудивительно, поскольку печень является своеобразным фильтром портальной крови, связующим звеном между кишечной микробиотой и адаптивными системами организма. Не ставя перед собой цели обсуждать все функции этого незаменимого органа (они изложены в многочисленных публикациях), мы вкратце охарактеризуем печень как один из центральных органов иммунитета, который определяет уровень активности иммунной системы благодаря взаимодействию МС с кишечным ЛПС (рис. 12, см. цв. вклейку), которое обеспечивает иммунную реакцию необходимыми цитокинами [50].

Необходимо отметить, что взаимодействует с TLR4 не полная молекула ЭТ, а лишь его гидрофобный фрагмент (липид А), который находится в агрегатном состоянии, и для взаимодействия с рецептором он должен быть водорастворим. Эту очень важную функцию выполняет ярко выраженный острофазный белок (концентрация его повышается в 50 и более раз) – ЛПС-связывающий белок (ЛСБ). Принципиально важным является и тот факт, что весь ЭТ, поступивший в печень, элиминируется из портальной крови, а непотребленный МС ЛПС возвращается (с участием гепатоцитов) с желчью обратно в кишечник. Что происходит с молекулой ЭТ в гепатоцитах, можно только догадываться. Теоретически она может утрачивать часть ацильных и/или фосфатных

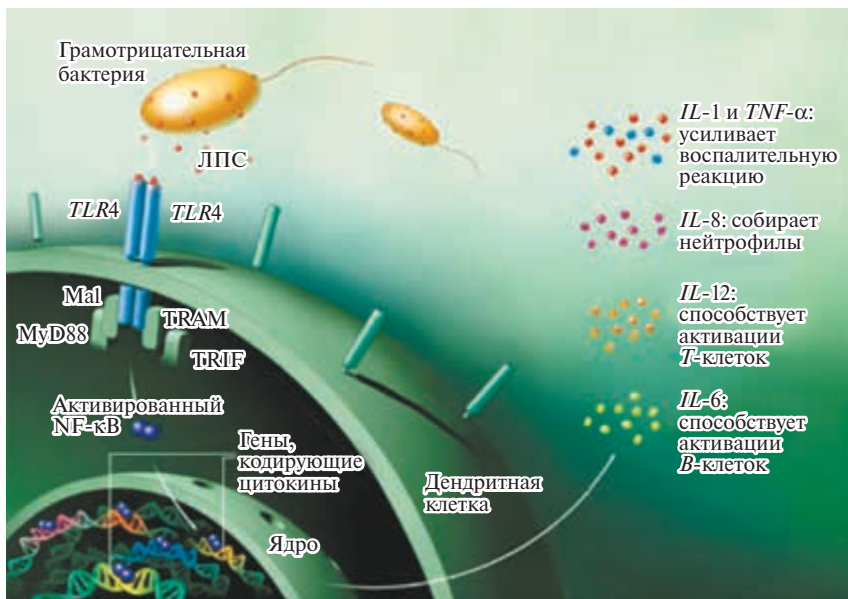


Рис. 12. Взаимодействие эндотоксина с TLR4 обеспечивает продукцию цитокинов [50]

групп и изменять уровень биологической активности ЛПС, что должно стать предметом будущих исследований, поскольку рециркуляция вернувшегося в кишечник ЭТ представляется весьма вероятной. Представляет фундаментальный интерес и продолжение исследований М. Фройденберг с соавт., результаты которых дают основания полагать, что определенная часть ЛПС-акцептировавших клеток Купфера трансформируется обратно в моноциты, поступают в общий кровоток и, достигая легких, дифференцируются в альвеолярные макрофаги.

3.4.2.2. Альвеолярные макрофаги

Альвеолярные макрофаги (АМ) являются второй или третьей (сопериная с кишечником) по численности популяцией макрофагов, граничащих с окружающей средой. Взаимоотношениям АМ и ЛПС за последнюю треть века (прямо или косвенно) посвящены всего два обзора литературы [12, 107], но они достаточно полно освещают научный опыт исследований от их начала до сегодняшнего дня. АМ не только играют важную роль в защите от различных вредных (в том числе инфекционных) факторов внешней среды, но и регулируют тонус бронхов. В развитии бронхообструкции принимает участие как «внутренний» (кишечный) ЭТ, находящийся в гемоциркуляции [12, 107], так и «внешний», поступающий в легкие с воздухом [216]. Недавние исследования обнаружили прямую взаимосвязь между содержанием ЛПС в домашней пыли и тяжестью течения бронхиальной астмы (БА), обратную с параметрами внешнего дыхания. Обнаружено, что дозозависимый эффект ЭТ зависит от типа полиморфизма аллелей CD14-рецепторов: гомозиготные по минорному аллелю rs2569190 уменьшают риск БА при низких концентрациях ЛПС и увеличивают — при более высоких концентрациях ЛПС [140]. Несколько ранее был установлен факт ассоциации гомозиготного генотипа 159TTCD14 на ЛПС со снижением в четыре раза риска развития БА [102].

Таким образом, взаимодействие АМ с внешним ЛПС выполняет как полезную, так и патогенную функцию. Преобладание одной из них зависит от уровня содержания ЭТ во вдыхаемом воздухе и от особенности АМ на него реагировать.

3.4.2.3. Нейроглия

Нейроглия занимает до 40% объема головного мозга, ее роль активно изучается, но до конца не осмыслена (в особенности в разделе: кишечник—мозг). Однако уже сегодня можно утверждать, что именно нейроглия определяет уровень активности нейрона. Психиатрическое сообщество является одним из наиболее консервативных в клинической медицине, и тем более приятно отметить, что именно благодаря отечественным ученым во главе с Т. П. Ключник получены первые свидетельства того, что в патогенезе эндогенных психозов важное (если не инициирующее) место занимает СЭЕ и индуцированное ею повышение активности врожденного иммунитета [32–34, 40–42]. Таким образом, взаимоотношения между кишечной микробиотой (в виде ЛПС) и ее хозяином не ограничиваются способностью кишечного ЭТ управлять активностью иммунной системы, но распространяются и на мозг.

3.4.3. Иные выделительные и инактивирующие эндотоксин системы

Эти системы не менее важны для гомеостаза, чем ЛПС-потребляющая активность выше упомянутых систем, а их недостаточность может лежать в основе (или по меньшей мере участвовать) развития самой серьезной патологии. Это касается в первую очередь почек, которые наряду с кишечником являются основным ЭТ-выделяющим органом. К числу таковых относятся гуморальные и ферментативные системы, которые участвуют в процессах минимизации патогенной функции ЛПС и ферментативных процессах модификации его молекулы.

3.4.3.1. Мочевыделительная система

Мочевыделительная система участвует в процессе выведения ЭТ избыточно поступившего и/или не потребленного иммунокомпетентными клетками ЛПС опосредованно клубочковой фильтрацией, что наиболее актуально в экстремальных условиях, т.е. при ЭА. Результаты исследований М. В. Мешкова с соавт. [51–54] убедительно это подтверждают (рис. 13).

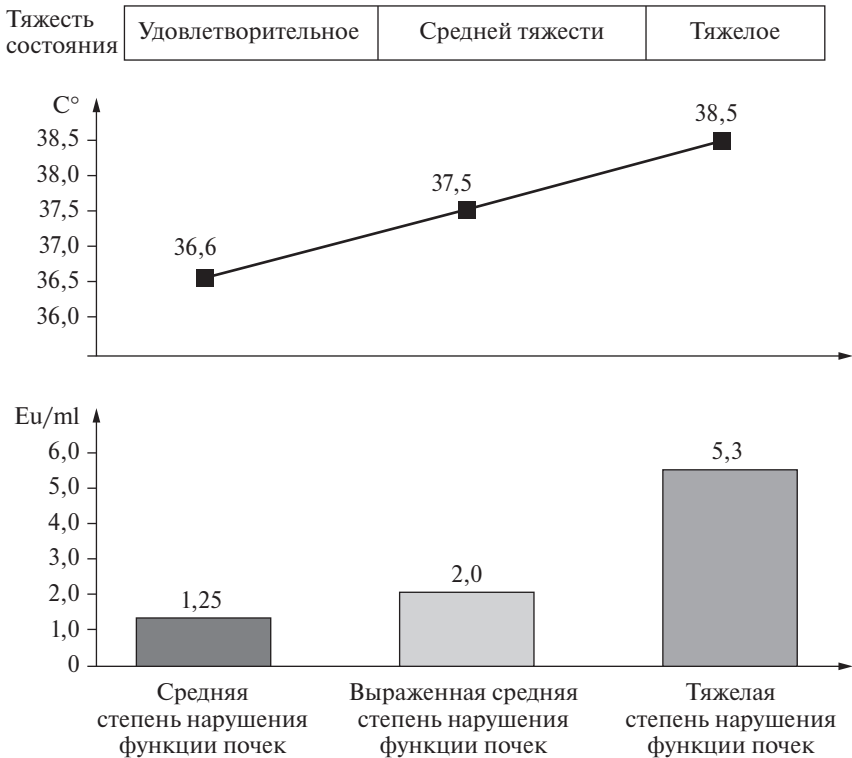


Рис. 13.

Прямая взаимосвязь между почечной недостаточностью, уровнем эндотоксина в крови и температурой тела у детей с обструктивной уропатией

Обобщенные в рис. 13 результаты исследований М. В. Мешкова и соавт. [51–54] трудно переоценить, поскольку они объясняют основную причину хорошо и давно известного реаниматологам факта – развитие (и нарастание) явления почечной недостаточности у септических больных является абсолютно неблагоприятным прогностическим признаком. Это означает, что подключение больного к гемодиализу должно происходить не только по факту фиксации признаков острой почечной недостаточности (ОПН), но и в угрожающих ее развитием состояниях.

3.4.3.2. Гуморальные и ферментативные системы связывания и инактивации ЛПС

Эти системы изучены недостаточно. Что касается в целом судьбы молекулы ЭТ в организме, то и она представляет собой во многом загадку. Удивительным является и тот факт, что сегодня практически никто не финансирует исследования в данном направлении, и это несмотря на то обстоятельство, что ежедневно наш организм контактирует с очень большим объемом ЛПС, который исчисляется в граммах. С высокой степенью вероятности представляется возможным квалифицировать ПЯЛ как главную ЭТ-элиминирующую клеточную систему крови [63]. Что касается источников информации о гуморальных и ферментативных факторах связывания и инактивации ЛПС, то они недопустимо малы, численны, а единственная попытка их систематизации была осуществлена почти треть века назад [11]. В этом обзоре, пожалуй, главным было обобщение информации о способности ЛПВП существенно снижать биологическую активность ЭТ. Осмысление этого факта пришло не так давно, что позволило рассматривать комплекс ЛПС+ЛПВП как мобильное депо ЭТ(циркулирующее в кровотоке) [229]. Появилась и весьма новая ин-

формация о способности ряда ферментативных систем видоизменять молекулу ЛПС (лишать части ацильных и/или фосфатных групп) и соответственно ослаблять биологическую активность ЭТ. К числу таковых относится щелочная фосфатаза (ЩФ) [28], которая способна подвергать гидролизу фосфатные группы липида А и существенно снижать его биологическую активность [234]. Участие ЩФ в процессах гидролиза молекулы ЛПС (с частичной утратой его биологических свойств) может реализовываться в крови, кишечнике и гепатоцитах. Энзиматическая модификация молекулы ЭТ заслуживает самого пристального изучения, поскольку утрата одной из шести ацильных групп молекулой (которая происходит в гепатоцитах) снижает риск развития IgE-опосредованной бронхиальной астмы (БА) [31, 223].

Заключение по разделу, основанное на представленных фактах и с элементами предположения, в кратком изложении представляется возможным сформулировать следующим образом. Поступающий из кишечника и депо в общий кровоток ЛПС акцептируется клетками, экспрессирующими на своей поверхности TLR4 и Fc-рецепторы. Большая часть массы циркулирующих в общем кровотоке молекул ЭТ потребляется миелоидными клетками на всех уровнях их дифференцировки (начиная с ростковых). Основной объем ЛПС, находящийся в гемоциркуляции, потребляется ПЯЛ, поскольку эти «пехотинцы-камикадзе» составляют самую многочисленную и быстро обновляющуюся систему крови. В разы меньшая часть циркулирующего ЭТ потребляется моноцитарно-макрофагальной системой, которая занимает более высокую позицию в иерархии управления активностью иммунитета. «Непотребленная часть» ЛПС (объем которой никто не пытался измерить) выводится из организма с экскретами (моча, желчь, пот и др.).

Пожалуй, наиболее интересным и малоизученным аспектом «судьбы» ЭТ являются структурные изменения молекулы ЛПС под воздействием энзимов. Стартовым аспектом изучения этой проблемы явилась установленная способность ЩФ дефосфорилировать ЭТ в печени, снижать биологическую активность и выводить его с желчью. Этот факт позволяет предположить наличие механизма рециркуляции «ослабленной молекулы» ЛПС по маршруту: «кишечник – портальная кровь – гепатцит– желчь – кишечник» и возрастное увеличение его доли в депо (жировой ткани), что может быть одной из причин возрастного снижения иммунореактивности. Этот посыл может быть полезен в осмыслении результатов исследований по изучению роли микробиоты в гомеостазе и общей патологии и в перспективе может иметь важное прикладное значение для системы здравоохранения и клинической геронтологии.

3.5. Стресс и участие СЭЕ в его адаптивной функции

Стресс как термин был введен в научную семантику Кэнэном в начале XX в., но только полвека спустя стал дефиницией благодаря выдающимся научным достижениям Ганса Селье. Главное адаптивное предназначение стресса, в основе которого лежит активация системы гипоталамус–гипофиз–надпочечники, – приведение объема сосудистого русла в соответствие с объемом циркулирующей крови, что крайне важно для кровоснабжения головного мозга в условиях гиповолемии и шокового процесса любой этиологии. По сути это аварийный механизм адаптации на уровне целого организма, который направлен на уменьшение объема сосудистого русла за счет констрикторного эффекта катехоламинов и блокировки процессов потери жидкой части крови с мочой, потом и другими экскретами. Однако «цена» спасения

жизни в этих экстремальных условиях может быть крайне высока — острая почечная недостаточность как следствие повреждения или гибели проксимального отдела нефрона (ответственного за процессы реабсорбции первичной мочи), клетки которого (проксимальные каналы) наиболее чувствительны к ишемии (потому полиурия и является абсолютно неблагоприятным признаком у «шоковых больных»). Другим зловредным последствием перенесенного стресса могут быть язвы желудочно-кишечного тракта, которые долгое время ошибочно квалифицировались как «стероидные» (N.B.: на самом деле они в условиях ЭА развиваются по механизму, аналогичному местному феномену Шварцмана). Очень долгое время как адаптивная, так и патогенная роль стресса рассматривалась исключительно с классических позиций автора Общего адаптационного синдрома (ОАС). Авторитет Ганса Селье был настолько (и совершенно заслуженно) велик, что в какой-то степени наносил определенный вред его детищу, не допуская развитие его идей. Это происходило до появления новых научных фактов, которые вкратце приведены ниже.

3.5.1. Психоэмоциональный стресс

Психоэмоциональный стресс (ПЭС) имеет ряд синонимов: «эмоциональный», «экзаменационный», «психологический», «ментальный», «информационный» и др. [1, 5]. Стресс является атрибутом нашей повседневной жизни, который испытывает человек по нескольку раз в день (радость, испуг, тревожные ожидания и т.д.). ПЭС, в частности, обеспечивает вбросы в общий кровоток таких вазоконстрикторов, как катехоламины (КА), определенная порция которых депонируется в адренергических сосудистых сплетениях и освобождается из них обратно в гемоциркуляцию по мере надобности, что создает необходимые условия для стабильности показателей

артериального давления (АД) в условиях покоя (N.B.: с возрастом адренергические сплетения подвергаются инволюции, что является причиной резких скачков АД в обоих направлениях).

ПЭС, развивающийся в результате чрезмерной (или длительной по времени) активности коры головного мозга, может быть причиной развития самой разнообразной патологии или высоким фактором риска ее возникновения, обострения или прогрессирования, а именно: атеросклероза, инфаркта миокарда и сахарного диабета, различных воспалительных заболеваний глаза, легких, желудочно-кишечного тракта, других органов и систем [90, 113–115, 124, 125]. Он может индуцировать воспаление и в 40% являться единственным фактором риска развития атеросклероза [195], влиять на течение хронических воспалительных заболеваний [216]. Депрессию ряд авторов [110, 154] квалифицируют как одно из проявлений воспаления, что подтверждается и способностью антидепрессантов его устранять [231]. Кроме того, обнаружена: способность провоспалительных цитокинов инициировать развитие депрессии [254]. Последнее представляется принципиально важным, поскольку позволяет квалифицировать ПЭС как первопричину развития воспаления, а его медиаторы – как фактор, усугубляющий течение депрессии и развитие психосоматической патологии, что косвенно подтверждается ранее обнаруженным фактом активации миеоцитарного ростка костного мозга и гомеостаза у волонтеров в экзаменационный период [48]. Однако причины провоспалительного действия ПЭС до последнего времени были неизвестны. И лишь совсем недавно отечественными учеными были обнаружены первые факты (табл. 6, рис. 14), которые позволяют квалифицировать кишечный ЛПС как индуктор воспаления при ПЭС [5, 114].

Таблица 6. Динамика изменения показателей концентрации эндотоксина и кортизола у волонтеров при психоэмоциональном стрессе

Фаза исследования, число волонтеров	Концентрации в сыворотке крови	
	эндотоксина, ЕУ/мл	кортизола, нмоль/л
Начальная, диапазон показателей, n=25	от 0,3 до 1,25	от 65 до 279
Начальная, средние показатели, n=25	$0,84 \pm 0,06$	$187,5 \pm 9,0$
Конечная, диапазон показателей, n=25	от 0,6 до 1,50	от 147 до 670
Конечная, средние показатели, n=25	$1,19 \pm 0,04$	$361,1 \pm 14,1$
Достоверность, t-критерий	4,62	10,48
Число и процент волонтеров с повышением показателей	13 / 52%	23 / 92%

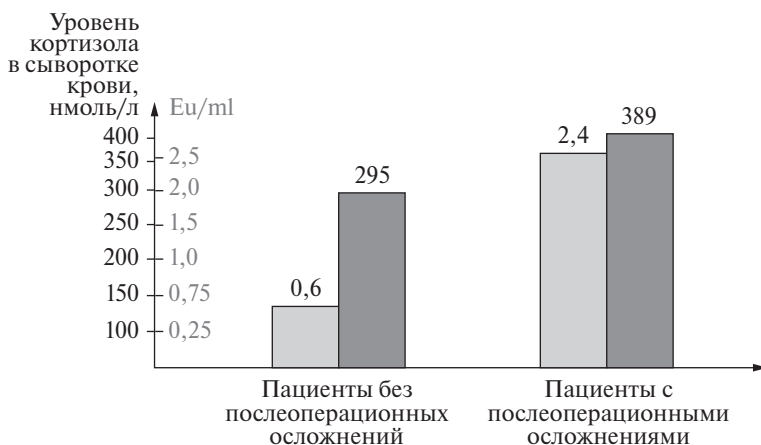


Рис. 14.

Влияние предоперационного стресса на концентрацию эндотоксина в кровотоке и развитие послеоперационных осложнений при «плановой» хирургической патологии у детей (паховые и пупочные грыжи, варикоцеле) [28]

Таким образом, было подтверждено предположение, высказанное нами еще треть века назад [96], об участии системы гипоталамус–гипофиз–надпочечники в индукции воспаления, что в то, теперь уже далекое время, воспринималось старейшинами науки как крамола: «...опровергающая основные постулаты общей патологии...» [104].

3.5.2. Физический стресс

Физический стресс (ФС) – менее частое по сравнению с ПЭС явление, но, как и ПЭС, являющееся атрибутом нашей жизни. ФС является предметом пристального изучения в спортивной медицине, и существующая в этой отрасли знаний проба RWC170 (физическая нагрузка, которая прекращается при увеличении пульса до 170 ударов в минуту) была использована отечественными учеными при изучении динамики изменения интегральных показателей СЭЕ при ФС. В результате этих исследований обнаружено, что ФС (так же как и ПЭС) обуславливает увеличение концентрации кишечного ЭТ в общем кровотоке, которое может обеспечиваться как стресс-обусловленным шунтированием портального кровотока, так и, возможно, процессами липолиза с освобождением гидрофобной формы из депо (жировой ткани), и нарастает по мере роста спортивных достижений (рис. 15, см. цв. вклейку).

Важным представляется и тот факт, что этот феномен сопровождается снижением интегральных показателей АЭИ. Чем это обусловлено? Казалось бы, должно быть совсем наоборот. При увеличении антигенной нагрузки следовало бы ожидать активацию АЭИ. Однако имеет место обратное, и объяснение тому может быть лишь одно. Кишечный ЛПС – не просто чужеродный антиген, а экзогормон, «экзогормон адаптации», избыточное поступление которого в общий кровоток при ФС

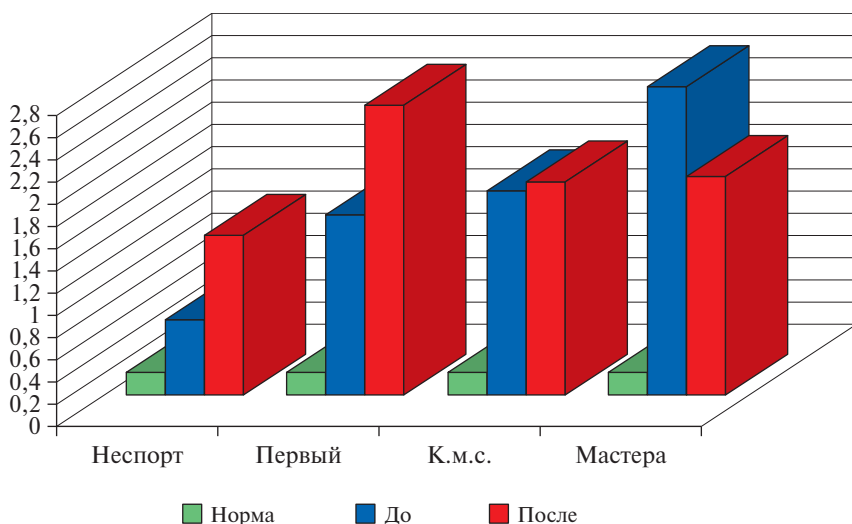


Рис. 15. Увеличение концентрации эндотоксина в общем кровотоке и способности его потреблять при физическом стрессе по мере роста спортивного мастерства

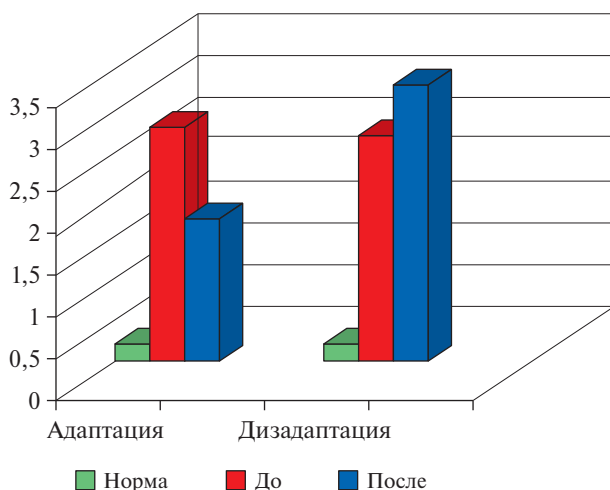


Рис. 16. Нормальная переносимость PWC170 сопровождается снижением концентрации эндотоксина в общем кровотоке, тогда как при реакциях дизадаптации имеет место обратное

интенсифицирует в том числе анаболические процессы (опосредованно через активацию эндотоксином протеинкиназы С) и пластически обеспечивает гиперфункцию, что в нашем случае обуславливает гипертрофию мышц. А сам факт отсутствия адекватного ответа на ЭА свидетельствует о наличии механизма регуляции способности иммунной системы реагировать на ЛПС, частично или полностью блокировать или по меньшей мере ограничивать его — обуславливать развитие эндотоксиновой толерантности. Этот феномен практически не изучен и крайне важен не только для фундаментальной биологии человека, но и для практической медицины, в чем мы убедимся несколько позже. Не менее интересными представляются и данные, представленные на рис. 16 (см. цв. вклейку).

При нормальной переносимости PWC170 спортсменами высоких спортивных достижений (мастера спорта и выше) изначально высокий уровень ЭТ существенно снижается, тогда как при развитии реакций дезадаптации (в результате которых нагрузка прекращалась) имела место обратная картина. Интересными представляются и другие показатели (рис. 17).

Это свидетельствует о том, что независимо от физической подготовки и изначально уровня содержания ЛПС в общей гемоциркуляции, PWC170 переносится волонтерами нормально только тогда, когда в результате физического стресса ЭТ потребляется и концентрация его в общем кровотоке снижается. В то же время реакции дезадаптации развиваются исключительно на фоне повышения содержания ЛПС в крови. Таким образом, переносимость ФС во многом зависит от способности организма потреблять ЭТ.

3.5.3. Стресс → системная эндотоксинемия → гемостаз

Способность стресса активировать систему гемостаза известна достаточно давно, но лишь совсем недавно отече-

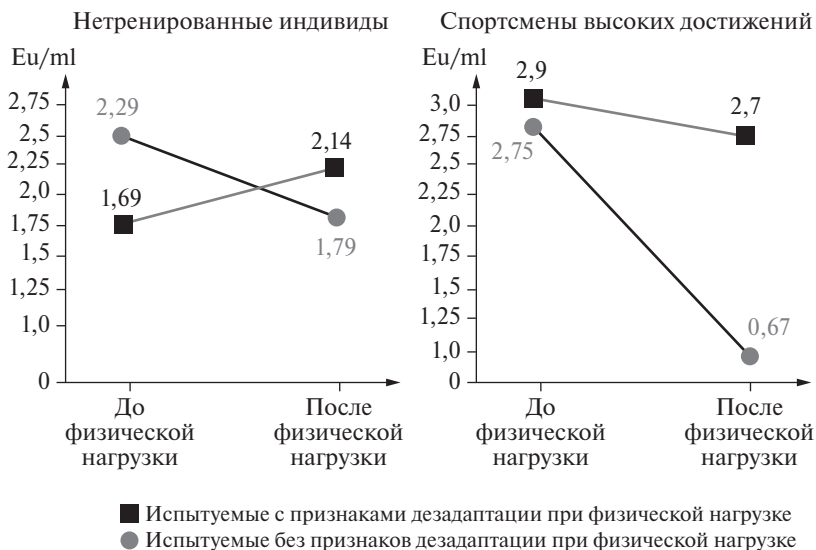


Рис. 17.

Нормальная переносимость физического стресса зависит от способности организма потреблять эндотоксин

твенными учеными получены первые факты, которые свидетельствует об участии в этом процессе кишечного фактора, а точнее СЭЕ [51–55, 213]. Это достаточно убедительно проиллюстрировано рис. 13, где в структуре осложнений в детской хирургии ведущая роль принадлежит послеоперационным осложнениям, а именно кровотечениям (как проявлению ЛПС-индуцированной коагулопатии). Результаты исследований, которые приведены в табл. 7, также демонстрируют прямую взаимосвязь между показателями кортизола, концентрации ЛПС в общем кровотоке и активности системы гемостаза.

Таким образом, вкратце изложенные результаты исследования, проведенного М. В. Мешковым и соавт. [51–55, 213], позволяют полагать, что стресс реализует свою способность активировать систему гемостаза при участии кишечного ЭТ,

Таблица 7. Показатели концентрации в сыворотке кортизола, эндотоксина, антиэндо-токсинавых антител и активности системы гемостаза у детей перед плановым операционным вмешательством

п	Показатели концентрации в сыворотке			Показатели электро тромбоэластограммы			
	кортизола, нмоль/л	эндотокси- на, ЕУ/ml	антител к ЛПС, у.е. о.п.	Am, у.е.	T, с	A0, у.е.	ФА, %
1	201±2,28***	0,42±0,02 *	201±2,28***	3,4±0,04**	551±10*	0,4±0,02*	23±1,3*
2	272±14***	0,98±0,06*	272±14***	3,5 ±0,04**	678± 13*	0,2±0,04*	11±3,8*
3	222±15**	1,63±0,11*	222±15**	3,3 ±0,1**	859± 28*	0,9±0,1*	41±5,0*

концентрация которого в общем кровотоке при ПЭС увеличивается, что может быть следствием как шунтирования портальной крови, так и стресс-индуцированного липолиза.

Заключение по разделу. Адаптивная роль стресса, в основе которого лежит повышенная активность системы гипоталамус–гипофиз–надпочечники, не ограничивается аварийными ситуациями, когда возникает острая потребность в уменьшении объема сосудистого русла и сохранении жидкой части крови, столь необходимых при гиповолемии, снижении перфузионного давления в жизненно важных органах и шоковых процессах любой этиологии. Она заключается и в обеспечении адаптивных систем (ЦНС, гемостаз, иммунитет и др.) дополнительной (к уже имеющейся в общем кровотоке) порции ЛПС, которая повышает уровень активности этих систем, что является базисным элементом процесса приспособления организма к изменяющимся условиям внешней среды. Ценой этой адаптации могут быть индукция воспаления и прогрессирование самых разнообразных хронических заболеваний, а в аварийных ситуациях – острая почечная недостаточность и язвы желудочно-кишечного тракта, развивающиеся по механизму, аналогичному местному феномену Шварцмана.

3.6. Гемостаз и клинико-лабораторные формы СЭЕ

Использование авторских методов [8, 30, 47, 77] изучения роли ЛПС в биологии человека (в клинических условиях) при моделировании стресса и различных заболеваниях позволило выделить патогенную форму СЭЕ – ЭА, которая индуцирует системное воспаление и, как многие заболевания, может иметь различные формы течения (острая, подострая, хроническая) и соответственно свои клинико-лабораторные особенности. В связи с этим было необходимо первоначально

решить, какую из адаптивных систем поставить во главу угла? — Гемостаз. По вполне понятным причинам именно он является самой быстро реагирующей адаптивной системой, предназначенной «штопать» постоянно возникающие (и в физиологических условиях) дефекты эндотелиального монослоя. Наиболее ярко это манифестируется при экспериментальной ЭА (генерализованный феномен Шварцмана), которая индуцирует развитие ДВС. Именно поэтому мы сочли важным обобщить результаты исследований по сопоставлению интегральных показателей состояния гемостаза и СЭЕ у детей с нарушениями выделительно-накопительной функции почек [51–55, 213], имеющих перед собой цель охарактеризовать клинико-лабораторные формы течения СЭЕ, которые требуют порой диаметрально противоположной тактики ведения пациента, т.е. позволяют индивидуализировать лечебно-профилактический процесс.

Исследования М. В. Мешкова и соавт. [51–55, 213] выявили прямую корреляцию между тяжестью общего состояния, температурой тела, концентрацией ЛПС и количеством ПЯЛ в кровотоке (рис. 18, см. цв. вклейку), подтвердив предположение, что почки человека являются важным ЭТ-выделяющим органом, при нарушении функции которого развивается ЭА, различная по течению: хроническая, подострая и острая (рис. 19, см. цв. вклейку).

Хроническая ЭА (ХЭА) у детей со средней степенью снижения накопительно-выделительной функции почек характеризуется отсутствием клинических проявлений ЭА и послеоперационных осложнений, увеличением уровня ЛПС (в 1,5–2 раза превышающих верхнюю границу возрастной нормы) в кровотоке, уменьшением концентрации АТ-ЛПС-ГФОВ (ниже нижней границы возрастной нормы) и активацией гемостаза до компен-

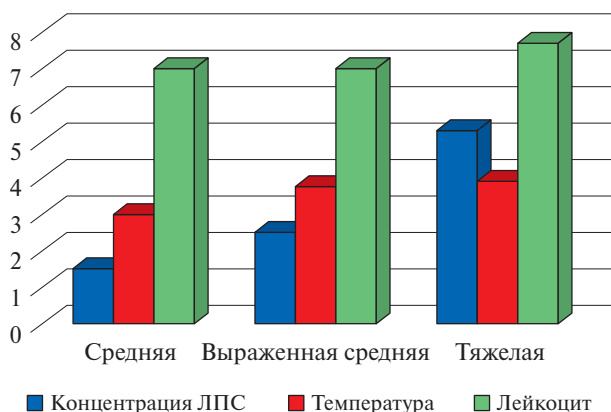


Рис. 18. Концентрация ЭТ, температуры тела и количества лейкоцитов в зависимости от степени нарушения накопительно-выделительной функции почек: средняя – ЭТ ($1,5 \pm 0,2$ EU/ml), температура тела ($36,5 \pm 0,3$ °C), ПЯЛ ($7,0 \pm 0,4 \times 10^9$ /л); выраженная средняя – ЭТ ($2,0 \pm 0,2$ EU/ml), температура тела ($37,0 \pm 0,2$ °C), ПЯЛ ($7,0 \pm 0,6 \times 10^9$ /л); тяжелая – ЭТ ($5,3 \pm 1,2$ EU/ml), температура тела ($39 \pm 0,5$ °C), ПЯЛ ($7,7 \pm 0,8 \times 10^9$ /л); ЛПС и ПЯЛ (масштаб 1:1), температура тела (масштаб 1:10)

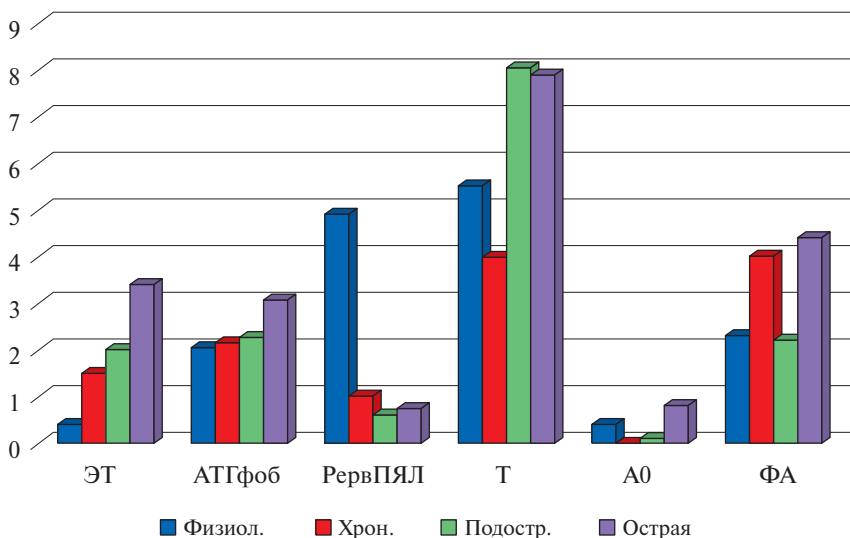


Рис. 19. Нарушения в системе гемостаза в зависимости от формы эндотоксиновой агрессии. Физиологическая эндотоксинемия:

ЭТ ($0,4 \pm 0,2$ EU/ml), АТ-ЛПС-ФОВ (200 ± 10 у.е.о.п.), резервы связывания эндотоксина гранулоцитами ($4,9 \pm 0,2\%$), Т (551 ± 14 с), А0 ($0,4 \pm 0,03$), ФА ($23 \pm 2,1\%$); хроническая в стадии эндотоксиновой толерантности: ЭТ ($1,6 \pm 0,2$ EU/ml), АТ-ЛПС-ФОВ (214 ± 23 у.е.о.п.), резервы ПЯЛ ($1,0 \pm 0,3\%$), Т (433 ± 46 с), А0 (0), ТЗ (609 ± 109 с); ФА ($40 \pm 4,5\%$); подострая: ЭТ ($2,0 \pm 0,2$ EU/ml), АТ-ЛПС-ФОВ (250 ± 31 у.е.о.п.), резервы ПЯЛ ($0,6 \pm 0,03\%$), Т (358 ± 48 с), А0 ($0,1 \pm 0,02$ у.е.), ФА ($22 \pm 5,3\%$); острая: ЭТ ($3,4 \pm 0,3$ EU/ml), АТ-ЛПС-ФОВ (307 ± 27 у.е.о.п.), резервы ПЯЛ ($0,7 \pm 0,03\%$), Т (788 ± 41 с), А0 ($0,8 \pm 0,1$ у.е.), ФА ($44 \pm 3,0\%$); АТ-ЛПС-ФОВ – масштаб (1:100); Т – масштаб (1:100); ФА – масштаб (1:10)

сированной хронометрической и структурной гиперкоагуляции, что позволяет констатировать наличие **эндотоксиновой толерантности**.

Подострая ЭА (ПЭА) у детей с выраженной средней степенью снижения накопительно-выделительной функции почек (на фоне обострения хронического пиелонефрита) характеризуется слабо выраженной клинической манифестацией (повышенное СОЭ, относительная лейкопения, эпизоды субфебрилитета при удовлетворительном общем состоянии), еще более высоким уровнем содержания ЛПС в общем кровотоке по сравнению с ХЭА (в 2–3 раза превышающим верхнюю границу нормы), повышением концентрации АТ-ЛПС-ФОВ (до верхней границы нормы и выше) и еще большей активацией гемостаза – до хронометрической и структурной субкомпенсированной или некомпенсированной гиперкоагуляцией (рис. 18). ПЭА по своей сути является рубежным этапом преодоления эндотоксиновой толерантности добавочной порцией ЛПС в общей гемоциркуляции и трансформации хронического воспаления в острую форму (как здесь не вспомнить лечебный эффект пирогенала в схеме терапии женщин с хроническими воспалительными гинекологическими заболеваниями (ХВГЗ)?).

Острая ЭА (ОЭА) у детей с тяжелой степенью нарушения накопительно-выделительной функции почек характеризуется еще более высоким уровнем ЛПС в крови (в 4 и более раз превышающим верхнюю границу нормы) и очень высокой СОЭ, истощением резервных возможностей миелопоэза и гранулоцитарного звена АЭИ, крайне высокой или крайне низкой концентрацией АТ-ЛПС-ГФОВ и дальнейшей активацией гемостаза вплоть до развития коагулопатии потребления и геморрагического синдрома.

Заключение по разделу. Определение интегральных показателей гемостаза и СЭЕ у детей с различной степенью снижения накопительно-выделительной функции почек позволило выделить три варианта течения патогенной формы СЭЕ–ЭА: хроническую, подострую и острую, каждая из которых требует своего подхода (иногда взаимоисключающего) ее устранения. Градация ЭА (по интегральным показателям СЭЕ) на формы своего течения при различных заболеваниях может иметь свои нозологические особенности, что должно стать предметом дальнейших исследований. Последнее необходимо для создания алгоритмов лечебно-профилактического процесса.

Заключение к главе 3

СЭЕ является облигатным фактором гомеостаза, а кишечный ЛПС представляется возможным квалифицировать как «экзогормон адаптации», который реализует свое активирующее функцию адаптивных систем действие, благодаря взаимодействию с ключевым рецептором врожденного иммунитета – TLR4. Для реализации этого взаимодействия необходим ряд факторов белковой природы (рецепторов и молекул), которые «производятся» в самых различных клеточных системах, локализованных, главным образом, в печени, что *позволяет квалифицировать печень как один из центральных органов иммунной системы*. Последнее имеет принципиальное значение для реализации способности эндотоксина регулировать активность адаптивных систем, работающих как во благо, так и во вред организму. Наиболее ярко это проявляется при эндотоксиновой толерантности, т.е. неспособности организма повышать температуру своего тела (уровень метаболизма) при избыточном содержании ЛПС в общем кровотоке. Но и в условиях эндотоксиновой толерантности (т.е. ХЭА) избыток ЛПС в гемоциркуляции реализует свой патогенный эффект, индуцируя низкоинтенсивное

воспаление, которое является основой патогенеза хронических воспалительных заболеваний. В связи с этим возникают два принципиальных вопроса: как устранить (или преодолеть) эндотоксиновую толерантность и как индуцировать ее развитие (последнее иногда полезно в неотложной медицине для предупреждения прогрессирования ССВО). Преодолеть эндотоксиновую толерантность представляется возможным (на сегодняшний день) следующим образом: увеличить концентрацию ЭТ путем парентерального введения ЛПС-содержащих лекарств (или повысить чувствительность к ЭТ, допустим полиоксидонием, что нуждается в проверке) или уменьшить уровень ЭТ в общем кровотоке (диета, голодание, эубиотики, энтеросорбция, селективная гемосорбция, иное), что в отличие от первого варианта не является травматичным. Каким же образом сегодня клиницисты вызывают эндотоксиновую толерантность? Двумя способами. Реаниматологи для этой цели весьма успешно используют глюкокортикоидные лекарственные препараты, а терапевты и ревматологи – нестероидные противовоспалительные и цитостатики соответственно. Не потому ли катастрофически увеличивается число ятрогенной патологии, которая не находит своего отражения в официальной статистике из-за реформаций в системе здравоохранения? Ведь именно этого опасались Донат Семёнович Саркисов и Николай Константинович Пермяков еще треть века назад.

Глава 4

Эндотоксиновая агрессия как базисный элемент общей патологии

Механизмы развития болезни издавна привлекали пристальное внимание врачей, и в разные периоды времени преобладали различные подходы к изучению этой проблемы. Следует отметить, что наши предшественники, исповедовавшие холистический подход в лечении больного, на протяжении 5 тыс. лет более или менее успешно справлялись с поставленными задачами. Однако со временем, в условиях отсутствия средств быстрого коммуникации либо невозможности созыва консилиума, для обсуждения состояния больного с другими специалистами возникла необходимость кратко излагать объективные данные обследования пациента. Появилась потребность в создании профессионального языка общения, когда вместо подробного описания данных аускультативного и перкуторного обследования легких (с указанием их локализации) стали употребляться такие термины, как «правосторонняя нижнедолевая пневмония», «правосторонняя среднедолевая очаговая пневмония», «левосторонняя нижнедолевая пневмония» и т.д. Появление этих дефиниций существен-

но упростило возможность профессионального общения и обмена мнениями между врачами. Таким образом, на базе профессионального языка общения создавались принципы нозологического образа мышления, а научный прогресс в области выявления этиологических факторов развития комплекса тех и или иных симптомов способствовал этому процессу.

Вместе с тем у наших предшественников было ясное понимание того, что нозологический диагноз в неполной мере отражает состояния больного, а указывает лишь на состояние части его тела, где протекает патологический процесс. Патологи, стоявшие у истоков создания нозологических принципов построения диагноза, указывали на его условность и предупреждали нас о том, что «лечить надо не болезнь, а больного». Создается впечатление, что они «прозрели» угрозу стандартизации лечения, т.е. его примитивизации. Тем не менее нельзя не отметить и пользу, которую принесло внедрение нозологии во врачебную деятельность, в особенности в хирургическую практику. Но, пожалуй, наибольшую пользу нозологии привнесли в осознание того научного факта, что практически все нозологические формы заболеваний (за исключением ряда генетически обусловленных) имеют общую платформу своего развития — **воспаление**, которое до недавнего времени не имело междисциплинарного определения, что серьезно затрудняло процесс осознания его роли в биологии человека. Определение этого наиважнейшего биологического явления было впервые озвучено на 4 съезде РОП (Самара, 2006) [101] и в последней редакции сформулировано следующим образом: ***«Воспаление — аварийный механизм иммунной защиты, направленный на выявление, уничтожение и элиминацию чужеродных и собственных антигенов, который носит адаптивный и/или патогенный характер»*** [103]. Другими словами, воспаление всегда зловредно, даже если

оно жизненно необходимо. В связи с этим возникает принципиальной важности вопрос — может ли воспаление быть изначально патогенным (без какой-либо полезной функции для организма)? Да, может. Об этом свидетельствуют результаты экспериментов начала-середины XX в. (феномен Санарелли—Шварцмана, ДВС-синдром и др.), осмысленные с позиции современного уровня знаний: роли СЭЕ в регуляции активности иммунитета, принципов организации работы врожденного иммунитета (его рецепторов и лигандов), способности стресса быть единственной причиной развития ЭА. Определение ЭА было сформулировано еще в 2003 г. [98] и уточняется на страницах настоящей монографии: *«Эндотоксиновая агрессия кишечного и/иного происхождения индуцирует системное воспаление, является предболезнью и универсальным фактором патогенеза, который манифестируется той или иной нозологической формой заболевания в силу генетической и/или приобретенной предрасположенности»*. Первое время эта дефиниция не давала покоя многим известным патологам, порой вызывала агрессию и подвергалась не всегда обоснованной критике, но продолжала находить все новые подтверждения в клинической практике.

4.1. Воспалительная патология глаза

Воспалительная патология глаза многообразна, но в контексте заявленной темы мы рассмотрим наиболее манифестную — «эндогенную», а именно: «эндогенный иридоциклит» (воспаление сосудистой оболочки передней камеры глаза) и «эндогенный эндофтальмит», который является неблагоприятным вариантом течения увеита, нередко завершающимся утратой зрения и даже его органа.

4.1.1. Эндогенный иридоциклит

Может быть вызван у животных (мыши, кролика, морской свинки, крысы) парентеральным (внутривен-

ным, подкожным, переднекамерным, интравитриальным) введением ЛПС различных грамотрицательных бактерий или липида А, что находит свое подтверждение при помощи офтальмоскопических и гистологических методов исследования, проявляется двухфазной экссудацией протеина и клеточной инфильтрацией, состоящей из макрофагов и ПЯЛ [121, 146, 173, 180, 220, 286, 287]. Отечный синдром и клеточная инфильтрация в переднем отрезке глаза достигают максимума через 20–24 ч после введения ЭТ [217], которые реализуются при помощи активации комплемента и синтеза интерлейкинов, интерферонов, факторов роста и др. [170, 205, 227, 271]. Инициация воспалительной реакции происходит при участии селектинов, которые опосредуют взаимодействие ПЯЛ с эндотелиальными клетками. Блокирование как Р-селектина, так и Е-селектина приводит к снижению выраженности ЛПС-индуцированного внутриглазного воспаления [262, 263, 282]. *Таким образом, результаты экспериментальных исследований зарубежных ученых позволяют констатировать важный факт — ЭА может быть единственной причиной инициации увеита и эндофтальмита.* Не менее важным представляется и другой (полученный в клинической практике) факт — участие гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы в механизме рецидивирования иридоциклита. Для острой фазы развития увеита характерно повышение уровня катехоламинов в крови больных [29, 39]. Эти два факта имели принципиальное значение для осмысления кишечного фактора в патогенезе эндогенной офтальмопатологии и определения дизайна будущих исследований, поскольку стресс может быть единственной причиной развития ЭА.

Эндогенный иридоциклит в своем рецидивирующем течении (до 8–10 эпизодов в год) является по сути

предтечей глаукомы, катаракты, отслойки сетчатки и иных тяжелых (порой инвалидирующих) заболеваний глаза. Первая попытка определения предполагаемой отечественными учеными роли ЭА в патогенезе иридоциклита была предпринята Т.Т. Аликовой и соавт. [2] на рубеже столетий, около 20 лет назад. Она позволила получить два очень важных научных факта: *заболевание развивается на фоне ЭА, общепринятая схема лечения увеита неясной этиологии устраняет клинические проявления заболевания, но вопреки ожиданиям ученых, никаким образом не влияет на показатели СЭЕ*. В связи с этим схема лечения больных была дополнена МАЭС, клиническая эффективность которой оценивалась по ее способности влиять на частоту рецидивирования (модель позволяет феноменологически определить роль ЭА в патогенезе) заболевания [22]. Результаты (рис. 20) исследования Я.Х. Вышегурова и др. [18–21] превзошли все ожидания.

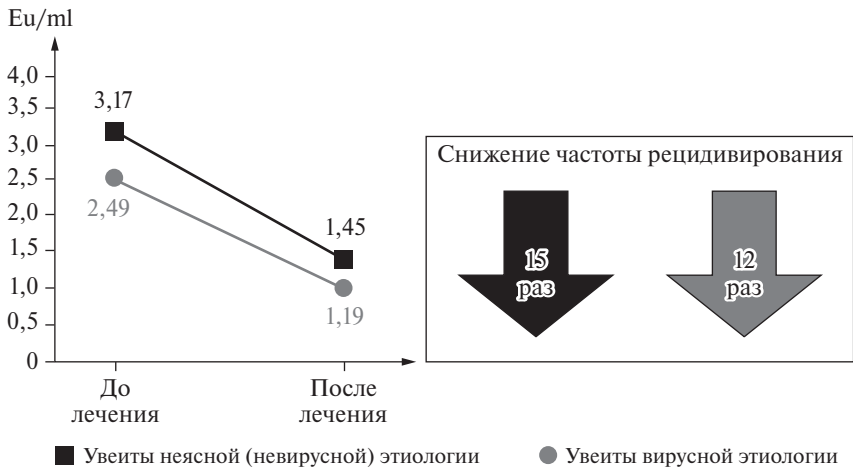


Рис. 20.

Уменьшение уровня ЛПС в общем кровотоке в результате лечения больных на порядок снижает частоту рецидивирования иридоциклита

Общепринятая схема лечения больных иридоциклитами (как неясной, так и вирусной этиологии), дополненная МАЭС, более чем в два раза снижает концентрацию ЛПС в общем кровотоке и на порядок уменьшает частоту рецидивирования заболевания, что свидетельствует об участии кишечного фактора в инициации заболевания. Обращает на себя внимание и другой немаловажный факт. Для развития вирусного увеита требуется значительно меньший уровень содержания ЭТ в гемоциркуляции, что говорит о способности вирусного фактора потенцировать патогенный эффект ЭА.

4.1.2. Эндогенный эндофтальмит

Заболевание несет в себе серьезную угрозу потери зрения. Как и иридоциклит, может быть индуцировано в эксперименте на животных при помощи парентерального введения ЛПС. Для него также характерно наличие ЭА, и, пожалуй, самое интересное заключается в том, что и у больных экзогенным эндофтальмитом уровень ЭТ в крови в разы превышает нормативные, т.е. наружное повреждение глаза является лишь провоцирующим фактором для реализации патогенного эффекта ЭА [20]. Это свидетельствует о том, что ЭА можно квалифицировать как универсальный фактор патогенеза воспалительной патологии глаза.

4.2. Женское бесплодие

Женское бесплодие представляет собой серьезную демографическую угрозу обществу. В последние десятилетия число бесплодных женщин прогрессивно нарастало, в России оно достигло 20%. Самой частой причиной женского бесплодия являются хронические воспалительные гинекологические заболевания, которые далеко не всегда сопровождаются непроходимостью маточных труб. Широкое внедрение экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) существенно улучшило ситуацию по женскому бесплодию,

в том числе за счет государственной поддержки. Но эффективность этой дорогостоящей процедуры могла бы быть значительно выше при совершенствовании технологии подготовки женщины к ЭКО, которая не предусматривает динамического контроля за интегральными показателями СЭЕ и мероприятий по их нормализации. Правомочность такой постановки вопроса определяется многолетними исследованиями Г.Г. Энукидзе и соавт. [93, 155], результаты которых свидетельствуют о высокой эффективности МАЭС (при проходимости маточных труб) в комплексном лечении женского бесплодия (рис. 21) [102].

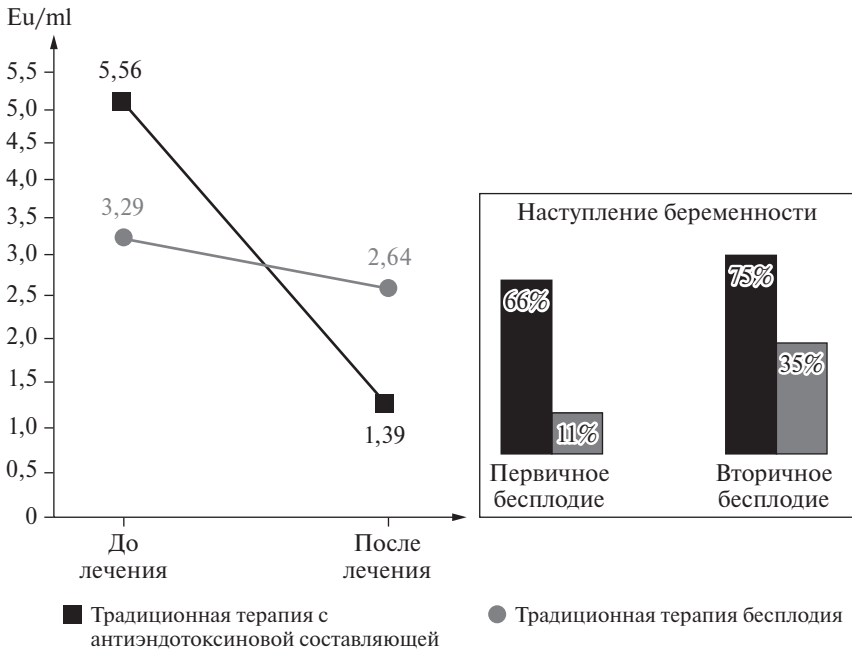


Рис. 21.

Динамика изменения концентрации эндотоксина при общепринятой схеме лечения женского бесплодия (серый) и с добавлением МАЭС (черный), их сравнительная эффективность [102]

Как для первичного, так и для вторичного бесплодия характерны признаки наличия у женщин ХЭА (более выраженные у первых), которые проявляются в виде высокого уровня (кратно превышающего верхнюю границу нормы) содержания ЛПС и значительного снижения главного показателя активности АЭИ – концентрации АТФОБ, что в отсутствие повышения температуры тела следует квалифицировать как эндотоксиновую толерантность (но так ли это?). Общепринятая схема терапии не обуславливает достоверных изменений показателей СЭЕ и характеризуется не очень высокой эффективностью лечения, тогда как использование МАЭСкратно снижает уровень ЭТ в крови (хотя и не достигает верхней границы нормы) и в разы повышает эффективность лечебного процесса (в большей степени у женщин с первичным бесплодием). Таким образом, то, что принято называть эндотоксиновой толерантностью, таковой по своей сути в полном объеме не является, а заключается лишь в утрате способности ЭА активировать метаболизм и соответственно повышать температуру тела.

4.3. Аллергозы и аутоиммунные заболевания

Аллергозы и аутоиммунные заболевания представляют собой очень серьезную угрозу, которая лавинообразно нарастает в связи с прогрессивно ухудшающейся экологией, низким качеством пищевых продуктов, бесконтрольным употреблением антибиотиков и иных, порой далеко небезвредных (если не сказать опасных для здоровья), лекарственных препаратов, стресс-изобилующими ситуациями (в первую очередь, депрессиями как наиболее частой формой хронического стресса).

4.3.1. Аллергические кризы

Аллергические кризы (чаще детского возраста: отек Квинке, тяжелый БОС) представляют собой большую проб-

лему, весьма часто требуют реанимационных мероприятий. В периоде ремиссии этим контингентом больных занимаются врачи-аллергологи, усилия которых сосредоточены на выявлении аллергенов и проведении целенаправленной специфической десенсибилизации и неспецифической терапии по предупреждению криза в угрожающих их развитием состояниях (антигистаминные, гормональные и противовоспалительные средства). Не ставя под сомнение общепринятую и рекомендованную ВОЗ тактику ведения больных, считаем целесообразным поделиться опытом отечественных врачей по предупреждению аллергических кризов у детей с использованием МАЭС (рис. 22, 23, см. цв. вклейку).

Длительный курс лечения детей-аллергиков с использованием МАЭС предупреждает развитие кризов, сопровождается кратным снижением концентрации ЛПС, «аллергенов» и IgE, что позволяет констатировать участие ЭА в индукции аллергических кризов и открывает новые перспективы в аллергологии.

4.3.2. Атопический дерматит

Частота обнаружения атопического дерматита (АД) за период с 1990 по 2010 г. увеличилась в два раза и охватывает 2% всего населения. Первые признаки этого заболевания проявляются еще в раннем детстве и в большинстве своем сочетаются с БОС, аллергическим ринитом и пищевой аллергией [16]. Использование антиэндоксиновой составляющей (АЭС), состоящей из энтеросорбентов, в схеме лечения больных АД повышает его эффективность, сопровождается снижением уровня содержания ЛПС в общем кровотоке (рис. 24).

Таким образом, кишечный ЭТ является существенным фактором патогенеза атопического дерматита, поскольку об этом свидетельствует способность энтеросорбента повышать эффективность лечения. Весьма интересным представляется и тот факт, что энтеросорбция более эффективна при



Спектры аллергенов:

- 1 – Бытовые
- 2 – Пищевые
- 3 – Деревья и сорные травы
- 4 – Травы
- 5 – Условно патогенные м/о

Рис. 22. Снижение концентрации эндотоксина в крови уменьшает уровень «аллергизации» детей с частыми аллергическими кризами в период ремиссии

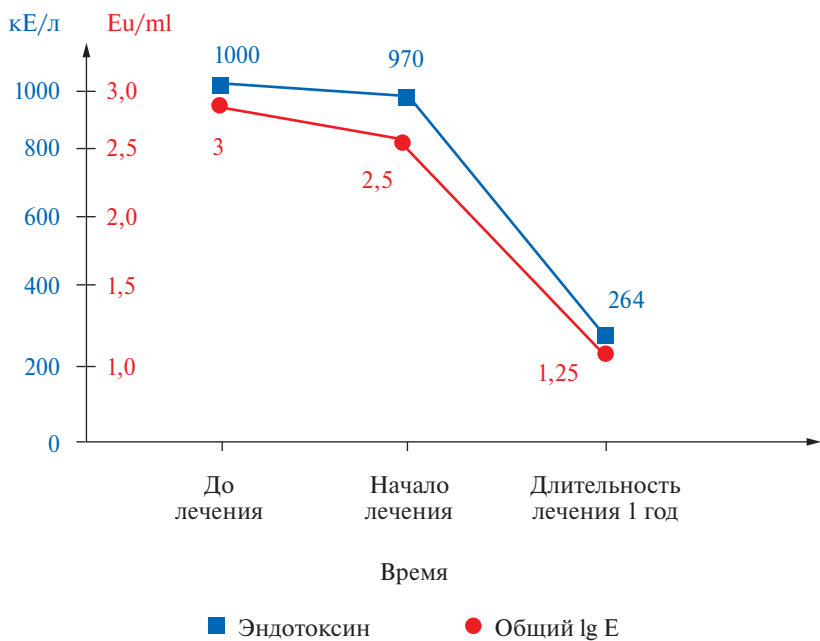


Рис. 23. Снижение уровня содержания эндотоксина в крови детей-аллергиков сопровождается уменьшением концентрации иммуноглобулинов E

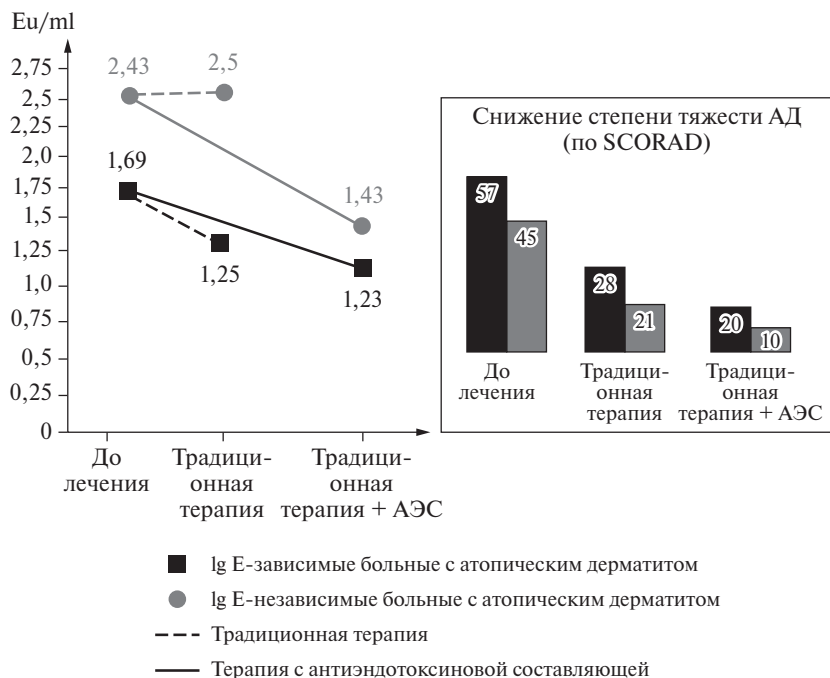


Рис. 24.

Энтеросорбция обуславливает снижение концентрации эндотоксина в общем кровотоке больных с атопическим дерматитом и повышает эффективность лечебного процесса

лечении больных с Ig-независимой формой АД, что говорит о необходимости расширения линейки АЭС, т.е. использования МАЭС.

4.3.3. Аутоиммунные заболевания

Аутоиммунные заболевания (АИЗ) являются не меньшей клинической проблемой, чем аллергозы, а быть может и большей (несмотря на их меньший вес в структуре заболеваемости), поскольку эти заболевания имеют более неблагоприятную форму течения и прогноз. Основной причиной отсутствия прогресса в лечении АИЗ является чрезмерное «увлечение цитостатиками» (мотивированное фирмами,

их производящими). Длительное употребление этих лекарственных препаратов приводит к развитию серьезной ятрогенной патологии почек и печени, которая по своей сути и является основой фатального исхода (причиной смерти больных). Вместе с тем основой патогенеза АИЗ является гиперактивность врожденного иммунитета, которая определяется как уровнем содержания его лигандов в общем кровотоке (среди которых ведущая роль принадлежит ЛПС), так и способностью иммунной системы на них реагировать. Для ревматоидного артрита характерно как повышение концентрации ЭТ в гемоциркуляции, так и очень высокие показатели активности АЭИ [3]. А для аканталитической пузырчатки (одной из наиболее тяжелых нозологических форм АИЗ, для лечения которой используются высокие дозы гормональных препаратов) характерен дефицит АТ-ЛПС-ФОВ (IgM) и другие изменения показателей АЭИ, часть которых прямо коррелирует с активностью аутоиммунного процесса (рис. 25) [166]. Однако, несмотря на явную очевидность участия ЭА в патогенезе АИЗ, научные публикации, касающиеся изучения роли ЛПС-фактора в индукции или прогрессировании этих заболеваний, единичны, не находят источников финансирования.

Заключение по разделу. Немногочисленные научные (практически исключительно отечественные) публикации свидетельствуют об участии кишечного фактора и врожденного иммунитета в патогенезе аллергозов и аутоиммунных заболеваний. Использование МАЭС в схеме терапии способно существенно повысить эффективность лечебно-диагностических мероприятий. В связи с этим проведение когортных исследований по созданию алгоритма ведения больных аллергозами и АИЗ под контролем интегральных показателей СЭЕ представляется весьма перспективным, их результаты могут иметь большое фундаментальное и прикладное значение.

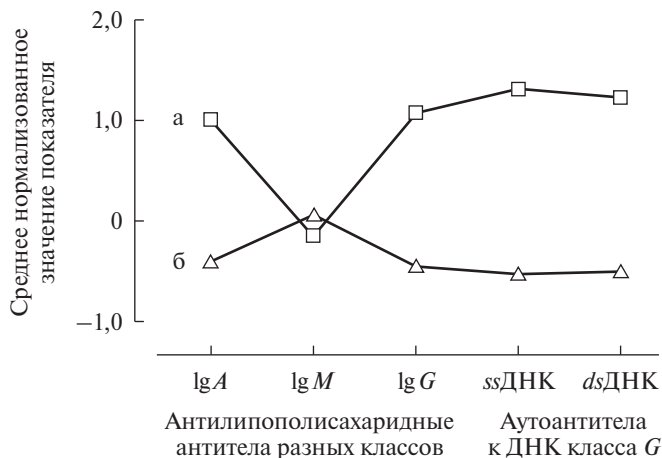


Рис. 25.

Ассоциативные связи между уровнями сывороточных антилипополисахаридных антител разных классов и содержанием в крови аутоантител класса *G* к денатурированной однонитевой ДНК и нативной двунитевой ДНК для обследованной выборки больных АП (итерационный метод *k*-средних Мак-Кина). *a* – кластер АП-1; *б* – кластер АП-2; *ss*ДНК – однонитевая денатурированная ДНК; *ds*ДНК – нативная двунитевая ДНК [167]

4.4. Сахарный диабет

Сахарный диабет как первого (СД1), так и второго типа (СД2) является производным системного воспаления (с преобладанием аутоиммунного компонента), индукция которого может быть обусловлена ЭА. Об этом свидетельствует ряд косвенных признаков в отношении как СД1, так и СД2 [24, 228], при которых ХЭА инициирует и поддерживает низкоинтенсивное воспаление. Участие ЛПС в индукции СД1 было обнаружено очень давно в эксперименте на стрептозоциновой модели СД1 [62]. Это соединение обладает селективной токсичностью по отношению β -клеток островкового аппарата под-

желудочной железы и в зависимости от дозы препарата (парентрального введения) обуславливает 100% развитие СД1. При использовании недиабетогенных (малых) дозировок препарата также можно достичь 100% избирательной токсичности стрептозоцина, если он вводится вместе с ЛПС. С учетом того, что в клинических условиях повреждение β -клеток может обеспечиваться и иными повреждающими агентами, решающим фактором в развитии аутоиммунного процесса в поджелудочной железе может быть наличие у больного ЭА, которая чаще всего в повседневной жизни индивида обусловлена стрессом. Первая (и, к сожалению, последняя на сегодняшний день) попытка обнаружения взаимосвязи между уровнем содержания ЭТ в общем кровотоке и развитием СД1 была осуществлена П. Л. Окорочковым и соавт. [228]. В результате этого исследования был обнаружен крайне важный факт — для старта диабетического процесса у детей необходимы значительно большие уровни содержания ЛПС в общей гемоциркуляции, чем это имеет место у больных со стажем (рис. 26), хотя и у последних концентрация ЛПС в кровотоке значительно превышает верхнюю границу нормы, т.е. ЭА сопровождает детей с СД1. Последнее позволило дополнить общепринятую схему патогенеза заболевания, в которой ЭТ квалифицируется как индуктор СД1 (рис. 27). Исследования А. А. Гордиенко и соавт. [24] больных СД2 также обнаружили наличие эндотоксинового фактора патогенеза заболевания, заключающегося в дисбалансе показателей гуморального звена АЭИ, характерного для ХЭА, которая инициирует низкоинтенсивное воспаление.

Таким образом, результаты экспериментальных и клинических исследований прямо или косвенно свидетельствуют об участии кишечного ЛПС в индукции СД1 и СД2 или по меньшей мере в их патогенезе, которое

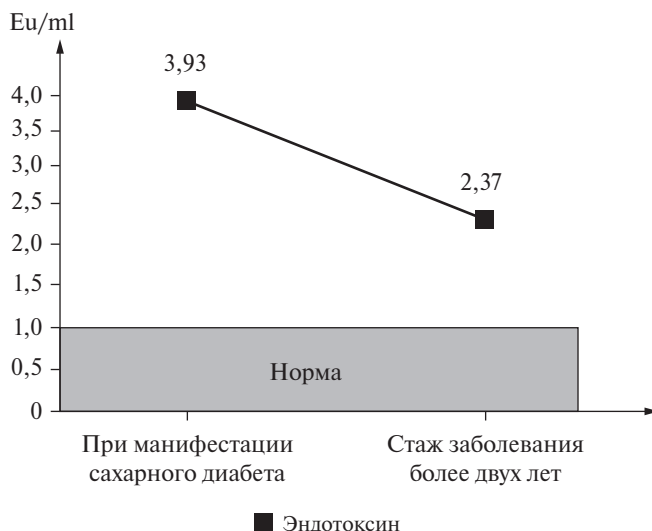


Рис. 26.

Начало развития сахарного диабета характеризуется очень высоким уровнем содержания ЛПС в крови больных [228]

реализуется гиперактивацией врожденного иммунитета. Участие ЭТ в индукции СД2 находит свое подтверждение и в результатах многочисленных экспериментальных исследований, которые свидетельствуют о способности ЛПС (при парентеральном введении самым различным экспериментальным животным) обуславливать развитие инсулинорезистентности [136, 137, 192]. Крайне важным представляется и тот факт, что некоторые полипептиды нативного и синтетического происхождения способны пробуждать спящие стволовые клетки с их последующей дифференцировкой в полноценные эндокринные клетки поджелудочной железы. Развитие этого направления способно полностью решить проблему «неизлечимости» сахарного диабета. Ученые Пенсильванского университета синтезировали такой полипептид и даже провели (еще в 2006–2007 гг.) его первые и очень успешные

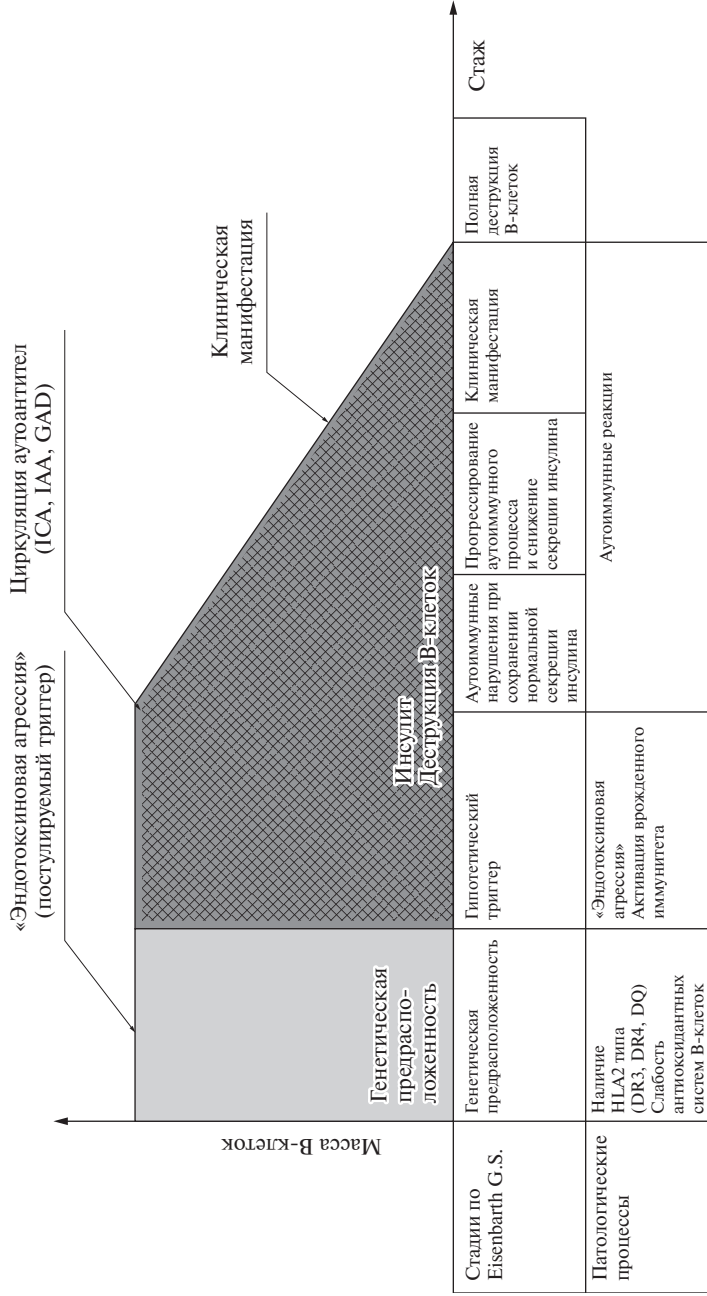


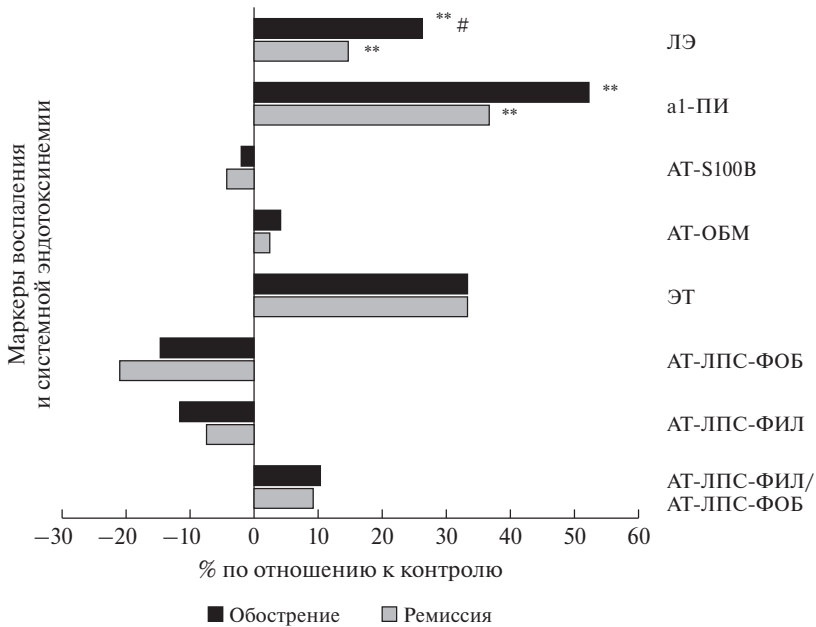
Рис. 27. Эндотоксинная агрессия как триггер реализации генетической предрасположенности развития сахарного диабета [228]

(со 100% эффективностью) клинические испытания, но не учли ЛПС-компонент его индукции (использовались нестероидные противовоспалительные лекарства), что привело к рецидиву заболевания у всех волонтеров в период от 3 до 11 мес. Последнее явилось одной из причин прекращения клинических испытаний.

4.5. Эндогенные психозы

Эндогенные психозы (ЭГП) также являются одной из наиболее актуальных проблем клинической и фундаментальной медицины. Участие ЭА в их патогенезе представляется нам весьма вероятным в силу двух обстоятельств: клетки нейроглии определяют уровень активности нейрона и несут на своей поверхности TLR4; хронический стресс, являющийся спутником ЭГП, сам по себе может быть непосредственной причиной развития ЭА. Теоретически ЭА может быть как индуктором ЭГП, так и фактором его прогрессирования, что находит свои прямые [32, 33] и косвенные подтверждения в работах отечественных ученых, осуществленных С. А. Зозулей и соавт. [34, 40–42] под руководством Т. П. Ключник в Лаборатории нейроиммунологии ФБГНУ «Научный центр психического здоровья». Поверхностный анализ результатов сопоставления маркеров активности врожденного иммунитета (ЛЭ, a1-ПИ), наличия аутоиммунного процесса в головном мозге (АТ-S100B, АТ-ОБМ), интегральных показателей концентрации ЛПС в крови и активности АЭИ (АТ-ЛПС-ФОВ, АТ-ЛПС-ФИЛ и соотношения АТ-ЛПС-ФИЛ/АТ-ЛПС-ФОВ), ожидаемых авторами, каких-либо взаимосвязей не обнаружил (рис. 28). Однако проведение кластерного анализа, в основу которого была положена эффективность проведенного лечения, показало обратное (рис. 29).

Таким образом, есть основание полагать наличие кишечного фактора если не инициации, то прогрессирования

**Рис. 28.**

Маркеры системного воспаления и системной эндотоксинемии у пациентов с эндогенными психическими заболеваниями до и после проведенной фармакотерапии
 ** — статистически значимые различия с контролем;
 $p < 0,001$; # — различия показателей до и после проведенной фармакотерапии; $p < 0,05$ [33]

ЭГП и резистентности пациентов к проводимой терапии. Участие ЭА в патогенезе ЭГП представляется возможным проверить в клинических условиях. Определить способность МАЭС повышать эффективность традиционной схемы лечения заболевания как по общепринятым в психиатрии шкалам, так и по длительности периода ремиссии.

4.6. Послеоперационные осложнения

В детской хирургии послеоперационные осложнения являются нередким явлением не только при ургентных, но

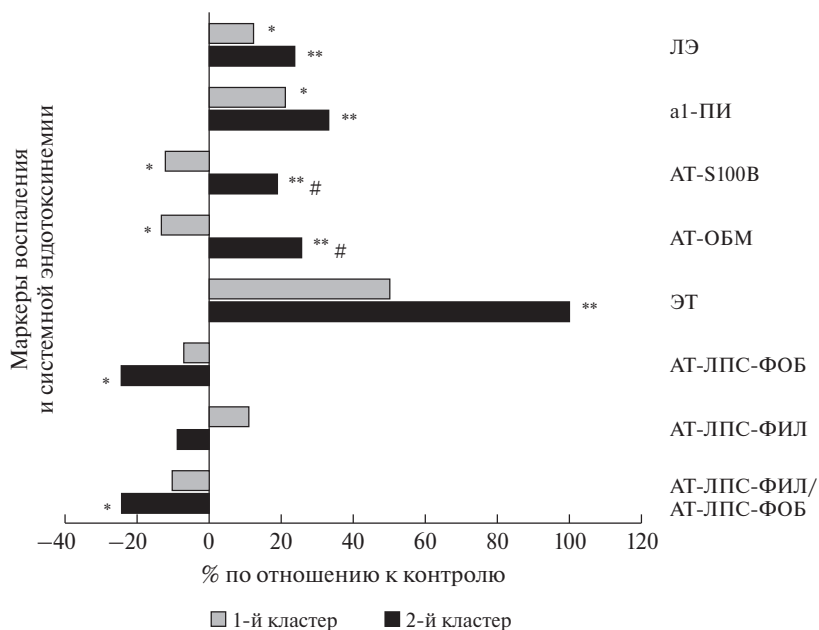


Рис. 29.

Сравнение маркеров воспаления и показателей системной эндотоксинемии у пациентов выделенных кластеров после проведенной фармакотерапии. Статистически значимые различия с контролем: ** – $p < 0,001$; * – $p < 0,05$; # – различия показателей до и после проведенной фармакотерапии; $p < 0,05$ [33]

(как это ни парадоксально на первый взгляд) и при плановых хирургических вмешательствах. Развитие осложнений патогенетически связано с кишечным фактором (не потому ли еще каких-то 30–35 лет назад очищение кишечника при помощи сифонной клизмы было обязательной предоперационной процедурой?), и в первую очередь с ЛПС. Информация, свидетельствующая об участии ЭА в патогенезе послеоперационных осложнений в детской хирургии, частично уже приведена выше, подробно изложена в монографии и научных публика-

циях М. В. Мешкова и соавт. [51–55, 213], а потому ограничимся лишь рис. 30, который это иллюстрирует.

Представленная на рис. 30 информация свидетельствует о важной роли ЭА как в патогенезе заболеваний, так и при послеоперационных осложнениях:

– ургентная патология в детской хирургии развивается на фоне многократного увеличения уровня содержания ЭТ в общем кровотоке, что свидетельствует об участии ЭА в патогенезе заболеваний; она может развиваться в том числе по механизму, аналогичному местному феномену Шварцмана;

– в раннем послеоперационном периоде концентрация ЭТ еще прирастает, что может быть прямым следствием операционного стресса (см. рис. 13), но к 3–5-му дню значительно снижается;

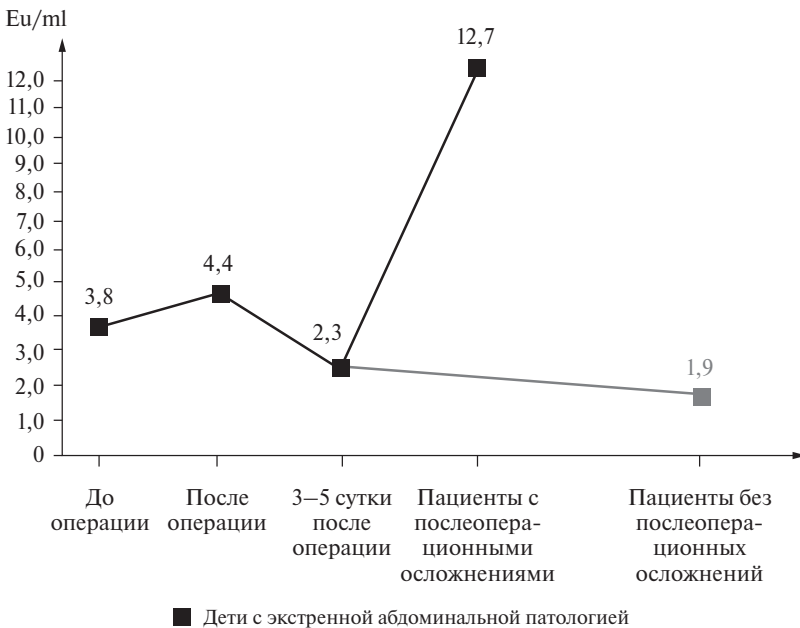


Рис. 30.

Динамика изменения показателей концентрации эндотоксина у детей с ургентной хирургической патологией в зависимости от течения послеоперационного периода

– при благоприятном течении послеоперационного периода концентрация ЛПС в общей гемодикуляции продолжает снижаться (двукратно по сравнению с изначальным уровнем), но остается кратно выше нормативных, что может быть причиной отсроченных осложнений;

– послеоперационные осложнения у детей с ургентной хирургической патологией развиваются на фоне кратного увеличения (по сравнению с изначальной) концентрации ЭТ, которая на порядок превышает нормативные.

Таким образом, ЭА принимает непосредственное участие как в патогенезе ургентной патологии, так и в ее осложнениях.

4.7. Вирусы, иммунодефицит и сепсис

Словосочетание в названии раздела не является случайным, так как персистирующие в кишечном эпителии вирусы могут быть причиной повышения кишечной проницаемости, обуславливать развитие ЭА, индуцировать системное воспаление циклического характера (как проявление периодичности репликации вируса с повреждением кишечного барьера) и... быть одной из причин развития сепсиса. До настоящего времени этот процесс квалифицируется исключительно как патологический. Но его можно характеризовать и как физиологический, который время от времени «дырявит» кишечный барьер и обеспечивает поступление в кровоток ЛПС, поскольку он является экзогормоном адаптации, т.е. облигатным фактором гомеостаза. Пока это всего лишь предположение, но ведь не так давно стала известна и роль вирусов в эволюции, когда был установлен факт вирусного происхождения внушительной части генома человека. Исходя из того, что вирусы являются одной из наиболее древних форм живой природы, вполне вероятно допустить возможность существования и таких взаимоотношений с хозяином.

4.7.1. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ)

Факт участия кишечного ЛПС в патогенезе этих респираторных заболеваний был постулирован отечественными учеными около 30 лет назад [10, 81, 97]. Этим исследованиям предшествовало теоретическое обоснование (на основе разрозненных экспериментальных данных) потенциальной возможности ЭА индуцировать бронхообструктивный синдром (БОС) и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [106]. Результаты клинических исследований В.А. Анохина и соавт. [10, 81] подтвердили наличие таковой в отношении БОС при ОРВИ у детей. Использование этих знаний во врачебной деятельности Клиники ООО «КДО» (являющейся с 2015 года клинической базой НИИОПП РАН) во главе с И.А. Аниховской позволило достичь серьезных успехов в лечении БА и квалифицировать последнюю как «БОС не выявленной этиологии» [102]. Использование МАЭС в лечебном процессе больных на ранних сроках постановки (и начала лечения) этого «инвалидирующего диагноза» позволяет, как правило, устранить БОС и квалифицировать БА как ятрогенное заболевание. По сути это — проявление порочности стандартизации лечения болезни (а не больного) в отсутствие достаточных знаний ее патогенеза.

Весьма похожая ситуация складывается и в отношении лечебной тактики ведения больных с COVID. Совершенно не учитывается «кишечный фактор» патогенеза ОРДС, что приводит к необходимости (по жизненным показаниям) искусственной вентиляции легких (ИВЛ), которая только усугубляет ЛПС-индуцированное воспаление в органе [105] и обуславливает более высокую летальность. А ведь использования ИВЛ можно избежать при помощи МАЭС (см. разд. 3.7), и для лечения кри-

тически больных COVID (с тяжелой легочной недостаточностью) целесообразнее использовать «кислородную подушку» с сурфактантом в сочетании с ЛПС-фильтрами и свежзамороженной плазмой, или иммунопрепараты и гормоны, или иные средства нормализации показателей СЭЕ. Безусловно, этот алгоритм ведения больных COVID еще надо отрабатывать, но иного пути нет. Вызывает некоторое удивление, почему это не делается? Ведь хорошо известно, что у части больных COVID присутствует «кишечная симптоматика» (вплоть до развития диареи), а носителями рецептора ACE2 («входных ворот инфекции») являются клетки (в том числе эпителиальные) не только бронхолегочной системы, но и желудочно-кишечного тракта. ОРДС у COVID-больных может развиваться по механизму, аналогичному местному феномену Шварцмана. Для этого необходимы одновременно воздушно-капельный и энтеральный пути инфицирования. Прямые или косвенные признаки наличия ЛПС-фактора патогенеза вирусных заболеваний обнаружены как при гриппе А [92], так и при хронической вирусной патологии [84, 86, 87, 113, 257–259].

4.7.2. Хронические вирусные инфекции

В зависимости от преобладающей тропности к тем или иным клеточным системам хронические вирусные инфекции обуславливают развитие самых разнообразных нозологических форм заболеваний. Но это совершенно не означает, что не повреждаются и иные органы, они являются «менее пострадавшими», и изучению их роли в патогенезе заболеваний уделяется незаслуженно мало внимания. К числу таковых относятся кишечник и его микробиота, изучению которых посвящены единичные работы исключительно отечественных ученых (кроме ВИЧ и СПИД, рассматриваемых в следующем разделе монографии).

Хроническая герпес-вирусная инфекция

Хроническая герпес-вирусная инфекция (ХГВИ)— одна из наиболее распространенных причин развития самых различных хронических заболеваний и опухолевых процессов. Однако изучение ЛПС-фактора их патогенеза практически не проводилось, за исключением герпес-вирусных увеитов (см. разд. 4.1.1). В результате исследований Я. Х. Вышегурова и соавт. [21] был установлен бесспорный факт участия кишечного ЭТ в механизмах развития (если не инициации) эндогенных герпес-вирусных иридоциклитов, поскольку использование МАЭС в схеме комплексного лечения больных позволило на порядок снизить частоту рецидивирования заболевания.

Хронические гепатиты В и С

Хронические гепатиты В и С также характеризуются наличием ЛПС-фактора патогенеза этих заболеваний, которое наиболее полно проиллюстрировано А. С. Созиновым [75, 257, 258], хотя и роль его в значительной степени меньшая по сравнению с ХГВИ (на примере иридоциклита).

4.7.3. ВИЧ-инфекция и СПИД

ВИЧ-инфекция и СПИД— глобальный вызов здравоохранению и всему человечеству. Именно поэтому мы решили уделить особое внимание эволюции научных представлений об их патогенезе, которые были проанализированы и обобщены в оригинальных клинических исследованиях Г.Р. Хасановой и др. [82—87, 113], позволивших постулировать ведущую роль ЭА в развитии ВИЧ-инфекции (ВИЧИ), инициации и прогрессировании СПИД.

Долгое время патогенез ВИЧИ рассматривался исключительно в контексте прямого воздействия вируса на CD4+клетки, что позволило создать математическую модель прогрессирования заболевания, основанную на массовой гибели клеток-мишеней (преимуществен-

но CD4+) [181], которая сегодня не может быть использована, поскольку противоречит ряду фактов: только 0,1–1% CD4+ клеток крови содержат ВИЧ, все лимфоциты на момент проникновения в них вируса уже активированы (т.е. обречены на скорую гибель), большая часть погибших CD4+ клеток не содержат ВИЧ [206, 233]; CD8+лимфоциты не являются мишенью для ВИЧ и демонстрируют высокую степень активации [178].

4.7.3.1. Гиперактивация иммунитета и прогрессирование ВИЧ-инфекции

Постулированная треть века назад [96] способность кишечного ЛПС быть непосредственной (и единственной) причиной развития воспаления (в условиях стресса) нашла в тот же год свое первое подтверждение и при ВИЧ-инфекции. В 1988 г. М. Asher [116] и пятью годами позже Z. Grossman с соавт. [168] высказали предположение о решающей роли гиперактивации иммунной системы в развитии иммуносупрессии при ВИЧИ, согласно которому гибель CD4+ клеток является следствием не столько репликации в них вируса, сколько предшествующей их активации при этой инфекции, а развитие СПИД — ее финалом. Спустя некоторое время J. Giorgi с соавт. [164] обнаружили, что степень активации иммунитета (повышение экспрессии CD38-белка на Т-клетках) является основным маркером прогрессирования заболевания и согласуется с результатами исследований отечественных ученых, которые обнаружили существенное увеличение уровня содержания в сыворотке крови маркеров воспаления: интерлейкина-1 β (IL-1 β), ферритина, С-реактивного белка (С-РБ) и TNF- α , характерных для всех пациентов с ВИЧИ независимо от стадии заболевания [80, 87, 113]. Это свидетельствует об универсальной роли системного воспаления в индукции СПИД и согласуется с исследованием К. Tesselaar с соавт. [264], результаты которого показали, что при экспериментальном хроническом воспалении у мышей

формируются оппортунистические инфекции (на фоне иммунной дисфункции) и в отсутствие ВИЧИ. Важная (если не главная) роль гиперактивации иммунной системы в прогрессировании ВИЧ-инфекции признается большинством ученых, она основана на многих фактах, среди которых: прямое активирующее действие ВИЧ на Т-лимфоциты [180]; способность ВИЧ активировать врожденный иммунитет через TLR [122] и продукцию провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 и др.) с последующей индукцией апоптоза активированных Т-клеток [118]; уменьшение числа или дисфункция Т-регуляторных клеток, которые в норме подавляют активацию иммунитета [276]. Это может быть прямым следствием репликации вируса — повреждения кишечного барьера.

4.7.3.2. Эндотоксиновая агрессия как индуктор системного воспаления при ВИЧ-инфекции

Впервые способность ЛПС индуцировать транскрипцию ВИЧ была обнаружена 20 лет назад [154], что прямо или косвенно подтверждено последующими исследованиями [129, 187, 198, 266], и более того, высокий уровень ЛПС в начале развития инфекции ассоциирован с ускоренными темпами прогрессирования заболевания вне зависимости от количества CD4+клеток и концентрации вируса в крови [187]. J. Brenchley с соавт. [128] обнаружили высокие уровни ЭТ, sCD14 и ЛСБ в плазме крови больных ВИЧ-инфекцией при снижении концентрации АТ к ЛПС. Тогда как S. Nowroozalizadeh с соавт. [226] наблюдали высокий уровень ЭТ в крови лишь у пациентов с наличием симптомов оппортунистических инфекций. Похожие результаты были обнаружены и отечественными учеными — Г.Р. Хасановой с соавт. [82–87, 113]. Статистически значимо высокие концентрации ЛПС были характерны для всех больных ВИЧ-инфекцией, независимо от стадии развития заболевания, в том числе и для пациентов с латентной стадией заболевания (без клинических и лабораторных признаков

иммунодефицита). Последнее представляется крайне важным, поскольку свидетельствует о том, что ЭА предшествует развитию клинических и лабораторных проявлений ВИЧ-инфекции. Отличались от нормативных и интегральные показатели АЭИ: существенное снижение уровня содержания АТ-ЛПС-ГФ ОБ (у 63%) и АТ-ЛПС-ГФИЛ (у 81%) или повышение этих показателей АЭИ у другой группы больных (рис. 31, 32), поскольку только у 2,9 и 1,4% (соответственно) пациентов уровни этих АТ находились в диапазонах физиологической нормы [82]. Концентрация АТ-ЛПС-ГФ ОБ была выше физиологической нормы у 34% пациентов, а АТ-ЛПС-ГФИЛ – у 17,4% обследованных лиц, что свидетельствует о волнообразном течении заболевания

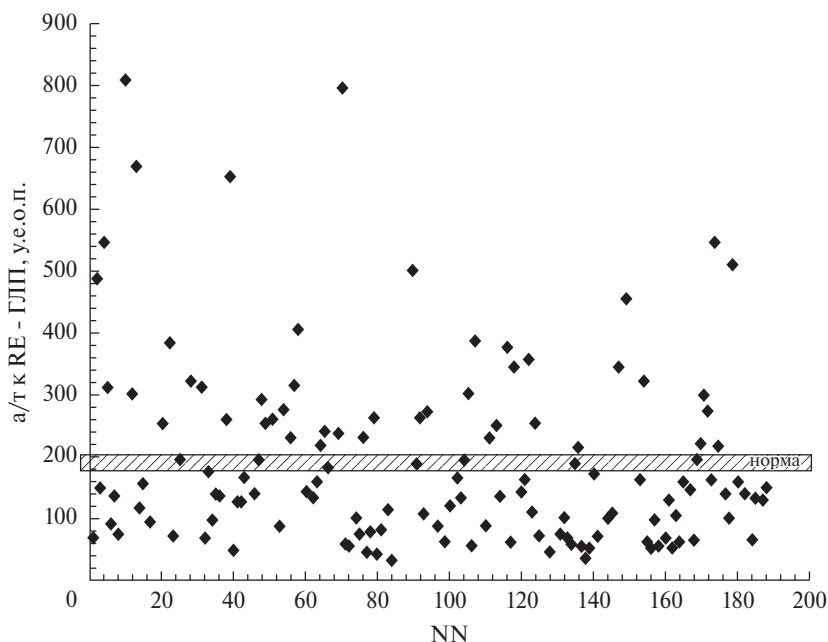


Рис. 31.

Титры антител к гидрофобной части молекулы эндотоксина у больных ВИЧ-инфекцией [82]

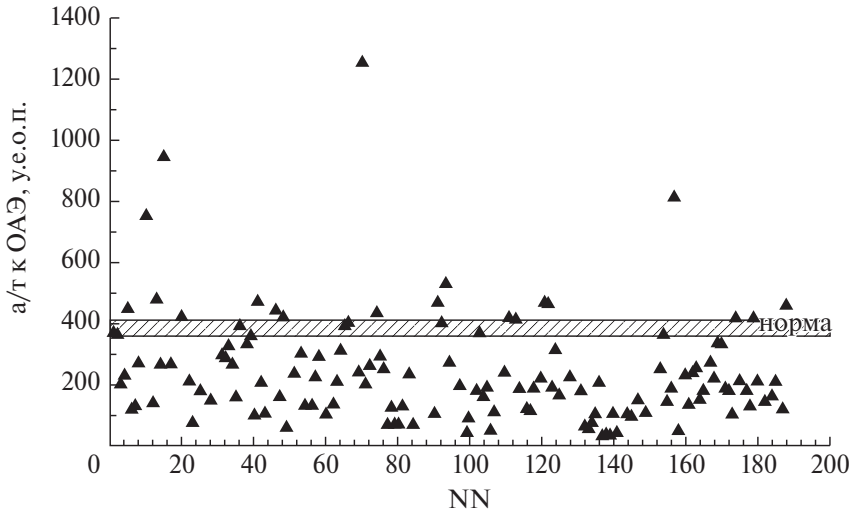


Рис. 32.

Титры антител к гидрофильной части
молекулы эндотоксина у больных ВИЧ-инфекцией [82]

и позволяет рассматривать ЛПС-индуцированное системное воспаление как «*ССВО подострого течения*».

Таким образом, ЭА сопровождает развитие и прогрессирование ВИЧИ, о чем свидетельствует и динамика показателей концентрации (рис. 33) растворимого CD14 (sCD14), который является маркером реализовавшегося взаимодействия ЛПС и TLR4 [246]. Для когорты больных с концентрацией sCD14, превышающей максимальные показатели здоровых волонтеров, характерен значимо больший риск быстрого прогресса иммуносупрессии, нежели у пациентов с меньшим уровнем sCD14 (независимо от стадии ВИЧИ и исходного уровня CD4+), а высокие уровни sCD14 на момент начала антиретровирусной терапии (АРВТ) ассоциированы с большим риском «иммунологической неэффективности лечения» (т.е. отсутствием подъема CD4+клеток) на протяжении двух лет наблюде-

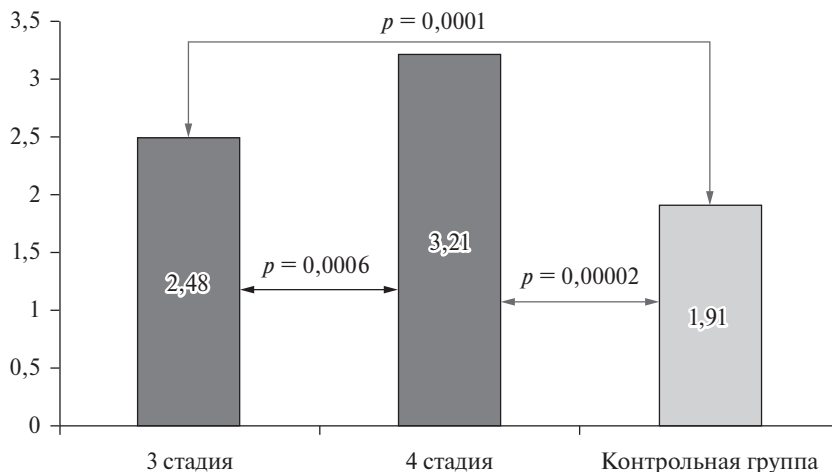


Рис. 33.
Концентрация sCD14 (Me, мкг/мл)
на разных стадиях ВИЧ-инфекции

ния [82]. Похожие результаты были получены N. Sandler и соавт. [244], которые установили, что высокий уровень sCD14 ассоциирован с общим повышением уровня смертности в популяции ВИЧ-инфицированных. Наличие прямой связи между показателями концентрации ЭТ и sCD14 в плазме крови с большинством маркеров воспаления [195, 197] позволяет квалифицировать ЭА как индуктор ССВО при ВИЧИ и как облигатный фактор ее прогрессирования и развития СПИД. Аналогичного мнения придерживается G. Marchetti с соавт. [207].

4.7.3.3. Нарушение кишечного барьера при ВИЧ-инфекции

Кишечник является наиболее емким резервуаром грамотрицательной флоры в организме и основным «полем боя» иммунной системы с вирусом на начальных стадиях заболевания. Кишечные CD4⁺лимфоциты «принимают на

себя основной удар» в первые месяцы заболевания ВИЧИ ввиду того, что именно на слизистых оболочках локализована большая часть Т-клеток; помимо этого они в высокой степени экспрессируют CCR5-рецепторы, т.е. уже являются «активированными» [206]. Массовая гибель CD4+клеток кишечника в острую стадию ВИЧИ становится невосполнимой потерей для иммунной системы организма. Разные масштабы этой потери определяют различные темпы дальнейшего прогрессирования болезни [233]. Даже комбинированная АРВТ кардинально ситуации не меняет. Если пул периферических лимфоцитов у 70–80% больных, получающих АРВТ, восстанавливается до уровня, близкого физиологическому, то у большей части (70%!) этих же пациентов восстановления числа CD4+ кишечника не наблюдается вовсе, даже при условии непрерывно проводимой терапии в течение длительного времени. Среднее число CD4+лимфоцитов кишечника через несколько лет терапии с подавлением вирусной репликации в крови составляет лишь 50–60% от уровня здоровых людей [208]. На основании этого было высказано предположение о возможном продолжении репликации ВИЧ в Т-клетках кишечника даже при эффективной АРВТ [162], которая развивается на фоне хронического воспаления стенки кишки с формированием фиброза в пейеровых бляшках уже на начальных стадиях заболевания. Изменения архитектоники лимфоидных образований кишечника напрямую связаны со способностью кишечных CD4+лимфоцитов к регенерации и прогнозом заболевания [247]. Подтверждением этого являются результаты исследования аутопсийного материала больного в 4-й стадии ВИЧ-инфекции, которые проявляются в виде «обеднения» всего пула лимфоцитов и в CD4+ (рис. 34, см. цв. вклейку) и увеличением числа плазмцитоподобных дендритных (CD303+) клеток (рис. 35, см. цв. вклейку) [126].

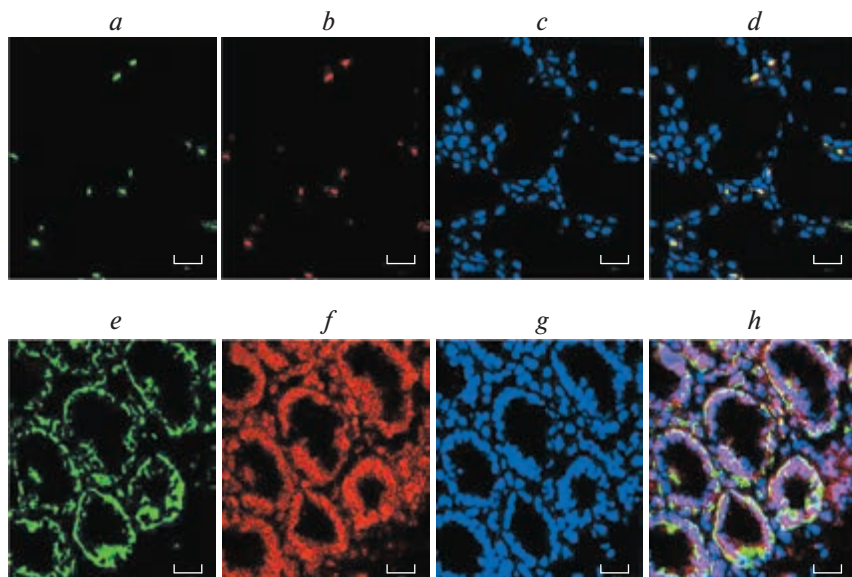


Рис. 34. Гистологические срезы слизистой двенадцатиперстной кишки погибшего ВИЧИ больного (*a–d*) и биоптат слизистой двенадцатиперстной кишки условно здорового пациента (контроль) (*e–h*). У пациента с ВИЧИ наблюдается «обеднение» слизистой кишечника всего пула лимфоцитов и CD4+ клеток в сравнении с материалом, полученным от пациента без ВИЧ-инфекции. *a, e* – CD3-рецепторы; *b, f* – CD4-рецепторы; *c, g* – ядра клеток; *d, h* – суммарное прокрашивание. Образцы обработаны моноклональными антителами. Увеличение: 400×. Шкала 50 мкм [126]

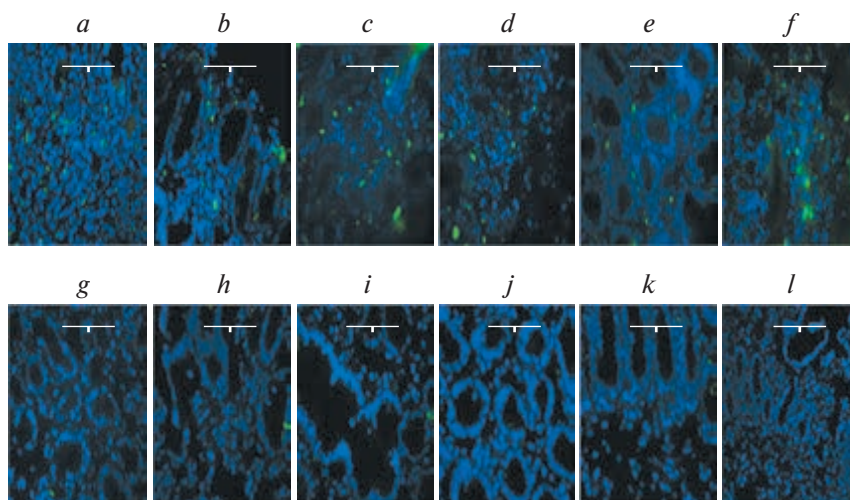


Рис. 35. Инфильтрация слизистой двенадцатиперстной кишки плазмацитоидными дендритными клетками у 6 пациентов с ВИЧ-инфекцией (*a–f*) и 6 пациентов без ВИЧ-инфекции (*g–l*). Биоптаты обработаны FITC-меченными CD303-моноклональными антителами (зеленый цвет), ядра прокрашены ТОРОЗ (синий цвет). Шкала 20 мкм [126]

Причиной повышения кишечной проницаемости может быть и прямое действие вируса на эпителий кишечника с нарушением связей между клетками, реализуемое гиперпродукцией TNF- α , ИЛ-6 и ИЛ-8 самими же эпителиальными клетками, подвергшимися ВИЧ-воздействию [225]. Существенную роль в повышении кишечной проницаемости могут играть изменения состава микробиоты (в том числе антибиотик-индуцированные), которые выявляются уже на начальных стадиях ВИЧ-инфекции [152, 187, 224]. В этой связи представляют большой интерес результаты исследования Г. Р. Хасановой и соавт. [84], которые обнаружили нарушения кишечного микробиоценоза у 298 из 317 больных (в 94%) независимо от клинической стадии заболевания и наличия (отсутствия) нарушений стула. Они заключались в уменьшении численности облигатной кишечной микрофлоры (преимущественно бифидобактерий) и избыточном росте условно-патогенных аэробных микроорганизмов (лидирующие позиции занимали *S. aureus* и грибки *Candida*), выраженность которых ассоциировалась с низкими уровнями CD4+лимфоцитов. Известна также иммуномодулирующая и противовоспалительная активность нормобиоты кишечника, к примеру лактобактерий, которые способны в том числе подавлять продукцию провоспалительных цитокинов активированными ЛПС моноцитами [203]. Представители индигенной микрофлоры ответственны за обеспечение должных метаболических процессов в кишечном эпителии, пролиферацию клеток слизистой кишки и устойчивость ее к различным агрессивным воздействиям; они участвуют в дифференцировке кишечных CD4+лимфоцитов и активации регуляторных Т-клеток [132, 197, 256]. Баланс между Th17 и регуляторными Т-клетками, в значительной степени обеспечиваемый индигенной кишечной микрофлорой, в соответствии с современными

представлениями рассматривается как важнейшее условие успешной защиты человеческого организма как от развития аутоиммунных заболеваний, так и от воспаления инфекционного генеза [161].

4.7.3.4. Анемия хронического заболевания

Анемия хронического заболевания (АХЗ) — одна из немногих нозологий, которую можно квалифицировать как клинический маркер иммунодефицита и которая часто сопровождает больных ВИЧИ при ее прогрессирующем течении. Проведенное Г.Р. Хасановой и др. [85] сравнение показателей уровня содержания в крови ЛПС, sCD14 и провоспалительных цитокинов с таковыми у больных железодефицитной анемией обнаружило большее участие ЭТ-фактора в механизмах развития АХЗ при ВИЧ-инфекции и степенью выраженности виремии, прямо коррелирующуюся с тяжестью течения АХЗ.

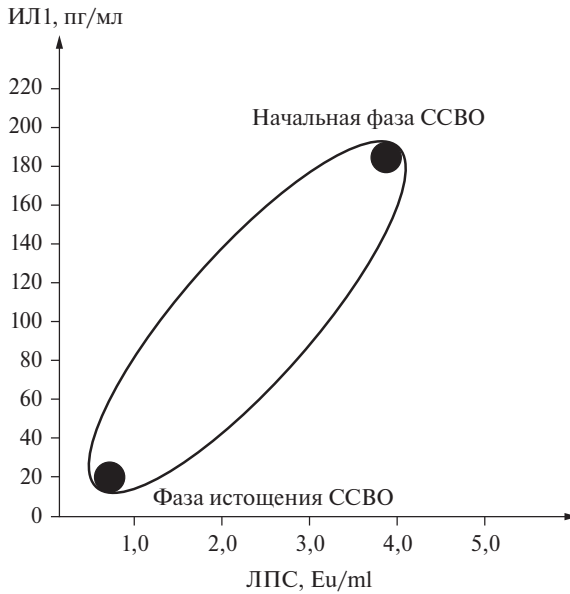
Действие ЛПС на гемопоэз опосредуется главным образом острофазным белком гепсидином (через трансмембранный белок ферропортин) и снижает дуоденальную абсорбцию железа, результатом чего является дефицит железа в крови и в кроветворных органах при избытке его в клетках системы фиксированных макрофагов [163]. Участие ЭТ в патогенезе АХЗ подтверждается следующими фактами: АРВТ купирует анемию у большей части больных даже при сочетанных с дефицитом железа формах [86] и обуславливает снижение интенсивности транслокации микробных продуктов через кишечную стенку (но полностью ее не устраняет) [129, 187]. Исходя из этого, было логично предположить, что средства снижения (энтеросорбенты, эубиотики, желчегонные и др.) концентрации ЛПС в общем кровотоке [6], ранее показавшие свою эффективность в терапии иных заболеваний [19, 20, 93, 103, 115, 155], могут быть полезны и при купировании проявлений анемии у ВИЧИ боль-

ных. Это оказалось действительно так. МАЭС улучшала показатели гемоглобина, СЭЕ, маркеров системного воспаления, самочувствие больных и уменьшала проявления кишечной дисфункции [86]. Таким образом, представляется возможным заключить, что кишечный фактор является крайне важным (если не ключевым) элементом индукции системного воспаления и прогрессирования ВИЧ-инфекции.

4.7.3.5. ВИЧ – ССВО – СПИД

Вполне возможно, что повторяющиеся пики эндотоксиновой агрессии связаны с циклическим процессом репликации ВИЧ в эпителии и повреждением кишечного барьера и, как следствие, индукцией ССВО, носящего волнообразный характер, когда гиперактивация иммунитета, обусловленная ЭА, сменяется его истощением – иммунодефицитом (рис. 36) [113]. При этом нужно понимать, что ЛПС – хотя и главный, но не единственный участник этого процесса, поскольку экзотоксины стафилококка и кандиды способны потенцировать биологические свойства ЭТ, тогда как вирусы (скорее всего) – снижать [4].

ВИЧ-индуцированное повреждение кишечного барьера лежит в основе развития ССВО на ЭА кишечного происхождения. Особенностью ССВО при ВИЧ-инфекции является его цикличность, которая связана с периодами репликации вируса в энтероцитах и обусловленной ею повышенной кишечной проницаемостью. В лечении ВИЧ-инфекции достигнуты серьезные успехи, обусловленные использованием комбинированной АРВТ, которая у большей части больных приводит к подавлению репликации вируса, увеличению количества CD4+лимфоцитов и снижению риска смерти от оппортунистических заболеваний. Тем не менее АРВТ далеко не всегда приводит к купированию ЛПС индуцированного ССВО,

**Рис. 36.**

Периодичность ССВО при ВИЧ-инфекции, когда фаза ЛПС-индуцированной гиперактивации иммунной системы сменяется ее истощением, связана с циклами репликации вируса и обусловленным ими повреждением кишечного барьера [113]

которое ассоциируется с отсутствием восстановления количества CD4+клеток, повышенным риском развития опухолей и заболеваний, на первый взгляд не связанных с ВИЧ-инфекцией.

Представляется возможным констатировать, что ВИЧ-инфекция по своей сути обуславливает преждевременное старение организма, обусловленное хроническим ЛПС-индуцированным ССВО, которое носит циклический характер. Для повышения эффективности лечебно-профилактического процесса и увеличения продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных целесо-

образно начинать АРВТ сразу после постановки диагноза (с целью максимальной защиты слизистой кишечника), использовать комплекс средств, направленных на предупреждение поступления ЛПС в системный кровоток и выведение его избыточных количеств из организма, включающих в себя как АРВТ, так и энтеросорбенты, желчегонные препараты, пробиотики и др., в том числе препараты селективной энтеросорбции ЛПС, которые могут быть созданы на основе аптамеров (олигонуклеотидов) [4]. Резюмируя, можно констатировать, что *основой прогрессирования ВИЧ-инфекции и патогенеза СПИД является ЛПС-индуцированный ССВО, или, другими словами, хронический сепсис подострого течения.*

4.7.4. Сепсис и шок

Сепсис и шок являются стародавними научными проблемами, к решению которых мы существенно приблизились лишь на рубеже последних двух столетий благодаря новым знаниям в области природы врожденного иммунитета и главенствующего положения его в регуляции активности иммунной и иных адаптивных систем. Постулирование биологического явления под именем «системная эндотоксинемия» и открытие рецепторов врожденного иммунитета позволили систематизировать разрозненные и многочисленные научные факты и дать следующее междисциплинарное определение сепсиса: *«Сепсис — это синдром системного воспалительного ответа на эндотоксिनую агрессию кишечного и/или иного происхождения, который в отсутствие эффективной терапии сопровождается бактериемией и полиорганной недостаточностью»* [100–103]. Ключевая роль ЛПС в индукции ССВО ярко манифестируется высокой эффективностью селективной ЛПС-гемосорбции при лечении септических состояний, профилактики развития эндотоксинового шока [35, 88, 140] и прогрессирования иных шоковых процессов. *Шок* — это

синдром полиорганной недостаточности (СПОН) острого течения. Этиология его различна: септический (синоним: эндотоксиновый), травматический, ожоговый, кардиогенный, острой кровопотери и др., т.е. различен пусковой механизм развития шокового процесса. Общими в патогенезе различных шоковых процессов являются: ДВС (в фазе коагулопатии потребления) и ССВО. Основой развития ЭА при шоке любой этиологии (кроме анафилактического) служат нарушение кишечного барьера, развивающегося в силу трофического неблагополучия, и стресс. Создаются условия повышенного поступления ЛПС в портальную кровь и увеличения ее сброса по шунтам в общую гемодикуляцию. По своей сути шок любой этиологии в неблагоприятной фазе своего развития становится эндотоксиновым шоком. Другими словами, в основе прогрессирования шокового процесса лежит ЛПС-индуцированное системное воспаление, течение которого может отягощаться появлением в общем кровотоке и иных лигандов TLR (бактерий, вирусов, грибов и продуктов их жизнедеятельности), способных активировать врожденный иммунитет или потенцировать провоспалительный эффект ЛПС. Спасительными для пациента в этой ситуации являются: подъем онкотического давления (для профилактики полисерозита и уменьшения объема циркулирующей крови), противовоспалительная терапия (в первую очередь глюкокортикоиды), «укрепление» кишечного барьера, селективная энтеросорбция (в перспективе возможная при помощи аптамеров), голодание, элиминация ЭТ из общей гемодикуляции, в том числе с использованием селективной ЛПС-гемосорбции.

Реаниматологам хорошо известно, что почечная недостаточность, возникающая в первую очередь в результате стресс-обусловленного шунтирования кровотока в юстамедуллярной зоне почек, является абсолютно неблаго-

приятным прогностическим признаком. Возникает вопрос, а почему? Да потому, что почки являются основным ЛПС-выделяющим органом неизрасходованного адаптивными системами эндотоксина. Подтверждением важной ЛПС-выделительной функции могут служить результаты, полученные М. В. Мешковым и др. (рис. 12) при изучении уропатии у детей с различной степенью почечной недостаточности [51]. При неблагоприятном течении шокового процесса вслед за повышением температуры тела следует ее снижение ниже нормы как следствие развития эндотоксиновой толерантности, которая является абсолютно неблагоприятным прогностическим признаком.

Заключение к главе 4

Эндотоксиновая агрессия является универсальным фактором патогенеза самых различных по своей природе заболеваний и синдромов. В основе этого лежит взаимодействие ЛПС с центральным рецептором врожденного иммунитета (TLR4) – индукция ССВО, который может иметь острый (шок), подострый (ВИЧ) и хронический характер. Ярким примером последнего является атеросклероз (см. главу 5).

Глава 5

Атеросклероз и старение

Атеросклероз — «возраст-ассоциированное» заболевание, выраженность которого является маркером скорости старения, а механизм его развития имеет общий базис — иммунный. Это предопределено самой природой организации работы иммунной системы, врожденного иммунитета, его рецепторами и лигандами, которые не только защищают организм человека от инфекций и зловредных мутаций, но и уничтожают его при помощи адаптивного иммунитета, тем самым обеспечивая самообновление популяции и реализуя возможность эволюции вида за счет полезных мутаций и самоликвидации. Именно поэтому атеросклероз и старение кратко (без подробной истории научной разработки этих проблем) рассматриваются нами в формате одной главы.

5.1. Атеросклероз

Атеросклероз имеет одну из самых продолжительных историй изучения своего патогенеза. Предположение «отца патологии» Рудольфа Вирхова о воспалительной природе атерогенеза в конечном итоге оказалось абсолютно верным. Далее последовали различные концепции

этиологии и патогенеза атеросклероза, в основе которых лежала абсолютизация того или иного нового научного факта. К числу таковых относятся «холестериновая теория» Н.Н. Аничкова [112], которая находила и продолжает находить все более новые научные подтверждения, являясь главенствующей теорией атерогенеза [45, 89, 169, 184, 191, 259]. Это выражается в потреблении статинов, объем продажи которых сопоставим с таковым у инсулина и приближается к одному триллиону долларов США. Однако прогрессирование атеросклероза отмечается у людей как с дислипидемией, так и без нее, как с наличием эпизодов повышения давления, так и при их отсутствии, и даже у людей с кахексией [43, 165]. Еще раньше обнаружено отсутствие взаимосвязи между уровнем ОХС и повышением смертности от ИБС [230, 259] или ее обратный характер [251]. Более того, отмечены снижение кардиальной и общей смертности и признаки долгожительства у лиц с гиперхолестеринемией [250], что послужило толчком к изучению не самого ОХС в патогенезе атеросклероза, а его окисленных модификаций, поскольку инкубация ХС ЛПНП с макрофагами не приводила к образованию «пенистых клеток» [212]. Таким образом, «холестериновая теория атеросклероза» как таковая себя не оправдала и в настоящее время «дрейфует» в сторону воспалительной, в чем мы сможем убедиться далее.

5.1.1. Факторы риска развития атеросклероза

Факторы риска многочисленны, и потому мы кратко рассмотрим лишь некоторые из них. Курение влияет на развитие хронической ишемии нижних конечностей (ХИНК) и зависит от его интенсивности [145], однако для развития коронарного атеросклероза является менее важным фактором риска [190], а для сонных артерий таковым не является [66]. К атерогенезу может быть причастен и генетический фактор, поскольку обнаружена связь модификации

апоЕ- и апоВ-белков или рецепторов к ХС ЛПНП с развитием спонтанного атеросклероза [148, 274]. Эти факторы необходимо учитывать, но гораздо больший интерес представляют агенты и факторы, которые могут индуцировать атерогенез, к числу которых относятся инфекции [72, 196]. Их роль в атерогенезе изучалась и ранее [133, 194, 241]. Различные микроорганизмы и их антигены в атеросклеротических бляшках были выявлены почти в 50% наблюдений, но попытки повлиять на атерогенез при помощи антибиотиков не увенчались успехом [130, 131, 219]. Вирусы также вряд ли являются индукторами, но принимать участие в атерогенезе могут, об этом свидетельствует обнаруженная М. Knoflach и S. Kiechi [194] связь цитомегаловирусной инфекции с субклиническим атеросклерозом. Однако не все вирусы обладают этим свойством. Вирусы простого герпеса 1 и 2 типа таковым не обладают [284]. Инфекции способны изменять реологические свойства крови с нарушением фибринолиза, стимулировать синтез цитокинов, в том числе в атероме. Таким образом, доминирующей на сегодняшний день является воспалительная теория атеросклероза как проявление хронического повреждения сосудистой стенки иммунными клетками [134].

5.1.2. Воспалительная теория атеросклероза

Эта теория наиболее предпочтительна (из сформулированных ранее) и возвращает нас к ее истокам, т.е. работам Р. Вирхова. Воспалительный процесс в артериях носит системный хронический характер, длительное время протекающий латентно (при равновесии повреждающих и репаративных систем) [25, 123]. Воспаление и гиперхолестеринемия при атерогенезе рассматривают как два зависимых процесса [38, 274], что сегодня находит свое подтверждение. При «атерогенной диете» на поверхности эндотелия экспрессируются молекулы адгезии (VCAM-1), которые обеспечивают инфильтрацию стенки артерий

макрофагами, формированием пенистых клеток и разрастанием внеклеточного матрикса под воздействием цитокинов и факторов роста [141, 255]. Взаимосвязь ожирения с воспалением при атеросклерозе может обуславливаться и способностью цитокинов влиять на обмен жиров и углеводов с развитием диабета и дислипидемии. Кроме того, и сама жировая ткань синтезирует ряд цитокинов (ФНО и ИЛ-6) [27]. Воспаление и сахарный диабет связаны оксидативным стрессом, развивающимся при гипергликемии за счет гликозилирования провоспалительных цитокинов с формированием конечных активных молекул [136]. Данный процесс вызывает и поддерживает воспаление и объясняет возможные механизмы влияния гипергликемии на процессы атерогенеза. С целью профилактики и стратификации риска раннего развития атеросклероза в популяционных исследованиях наибольшую прогностическую значимость показали такие маркеры воспаления, как ИЛ-6, ФНО, ICAM-1, Р- и Е-селектины, СРБ, фибриноген и сывороточный амилоид А [284]. Данные агенты не являются причинами воспаления — они участники этого процесса. Как индуктор воспаления (в том числе атерогенеза) следует рассматривать ЭА, изучению которой по вполне понятным причинам (так как это не в интересах Фарминдустрии) не уделяется должного внимания.

5.1.3. Эндотоксиновая теория атерогенеза

Сформулирована лишь в 2015 г. [7], чему на протяжении трети века предшествовали исследования многих ученых различных отраслей медицины и биологии. Первые факты, позволяющие квалифицировать ЛПС как индуктор атеросклероза, были получены в 1975 г. в модельных опытах на кроликах при генерализованном феномене Шварцмана [104], которые были опубликованы в центральной научной прессе лишь 10 лет спустя (рис. 37) [94], а осмыслены только в 1987 г. [95].

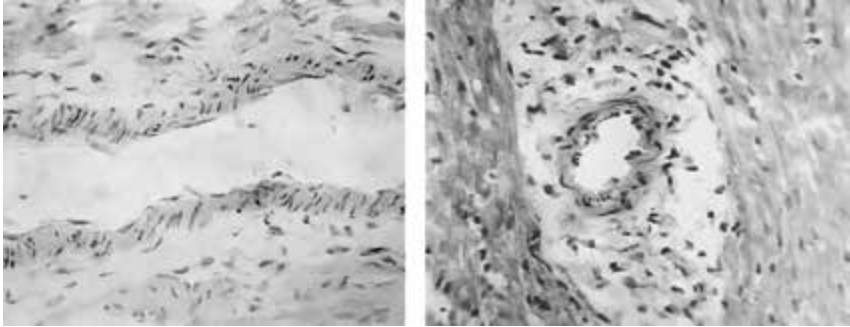


Рис. 37.

Альтеративные изменения в стенке сосуда (слева) развиваются уже в первый час экспериментальной эндотоксической агрессии, которые на 3–5-е сутки сменяются пролиферацией эндотелиальных и мезангиальных клеток (справа). Миокард кролика. Окраска гематоксилином и эозином [94]

Альтерации эндотелиальных (ЭК) клеток и их десквамация имеют место уже в первые часы развития ЭА, которые начиная с третьих суток сменяются пролиферацией ЭК и мезангиальных клеток. Такая молниеносная скорость индукции начальной фазы атерогенеза, которая впоследствии была обозначена В. С. Савельевым как «эндотелиальная дисфункция» [72], не соответствовала временным параметрам моделирования атеросклероза при помощи атерогенной диеты и во многом именно поэтому отвергалась патологами. Такова была гипнотическая сила «холестериновой теории атеросклероза», которая являлась по своей сути аксиомой и практически не допускала иного, даже малейшего проявления инакомыслия. Под влиянием этого гипноза оказались не только врачи и ученые, но и Фарминдустрия, потратившая гигантские финансовые ресурсы на поиск средств снижения уровня ОХС в крови. Однако время расставляет все на свои места.

Появились публикации о способности ЛПС активировать процессы деления гладкомышечных клеток (ГМК), принимающих участие в атерогенезе [70, 150], и прямом повреждающем действии липида А на тромбоциты с активацией тромбообразования, которое провоцируется нарушением выработки NO эндотелием через тромбаксан А2 и супероксид-анион [91, 120, 151]. Установлен дозозависимый эффект ЛПС увеличивать продукцию супероксида и на всей толщине сосудистой стенки, а не в одном типе клеток, как было принято считать ранее [237, 239]. Обнаружена способность MIF (одного из медиаторов действия ЭТ) влиять на экспрессию TLR4, повышать чувствительность клеток к ЛПС и синтез воспалительных цитокинов [236], тогда как мутация TLR4 связана со снижением частоты атеросклероза и развитием острого коронарного синдрома (ОКС) [186]. Не менее важно и то, что установлен факт увеличения уровня TLRs (свободно циркулирующих TLR4) и их экспрессии на ЭК в месте образования бляшки у больных с ОКС [215]. Участие ЭА в патогенезе атеросклероза (прямо или косвенно) подтверждается и результатами многочисленных исследований, проведенных на различных животных, чувствительность которых к ЛПС имеет существенные видовые различия, что связывается с особенностями врожденного иммунитета. Наиболее чувствительными к ЛПС животными являются кролики, менее – крысы (поэтому именно на кроликах моделировали атеросклероз). В частности, у крыс чувствительность к ЭТ в разы ниже, чем у человека [260, 261]. Имеются и этнические особенности в уровнях ЭТ в крови, которые прямо коррелируют со степенью риска развития ССЗ [218], что косвенно свидетельствует об участии ЭА в патогенезе атеросклероза. Этнические различия в уровне ЛПС в кровотоке могут иметь как генетические, так и социальные корни, быть

следствием особенностей национальной кухни и пищевых предпочтений. Установлено, что «западная диета» (в стиле «фаст-фуд»), богатая жирами и углеводами, повышает проницаемость кишечника и концентрацию ЭТ в общем кровотоке [272], а генетические изменения при ряде заболеваний кишечника (мутация *CARD15*) *повышают кишечную проницаемость*.

Стресс → эндотоксиновая агрессия → воспаление → гиперхолестеринемия как строго определенная последовательность событий представляется нам наиболее вероятной причиной повышения уровня ОХС в крови (рис. 38, см. цв. вклейку) [102].

Избыточно поступающий в общий кровоток ЛПС (из кишечника и/или в результате липолиза, обусловленных стрессом) может конкурировать с ХС за ЛПВП (в силу большего сродства), обуславливать дефицит сырья для синтеза противовоспалительных гормонов — быть одной из причин развития системного воспаления (обусловленного ЭА) и гиперхолестеринемии (в силу недостаточного изъятия ОХС из кровотока надпочечниками).

Клинические исследования по изучению роли СЭЕ в патогенезе атеросклероза единичны, что, по мнению Роберта Мюнфорда, президента (2000—2002 гг.) Международного эндотоксинового общества [222], затруднены в связи с отсутствием единого мнения о методах определения концентрации ЛПС в общем кровотоке и оценки активности АЭИ, которые, что отрадно отметить, отечественными учеными уже давно преодолены (см. главу 2). В единственном популяционном исследовании («Brunek») было установлено, что повышение концентрации ЛПС в плазме крови более 50 пг/мл является независимым фактором развития и прогрессирования атеросклероза [283]. В настоящее время завершается международное мультицентровое исследование «BIOFLOW-III VIP Registry» по

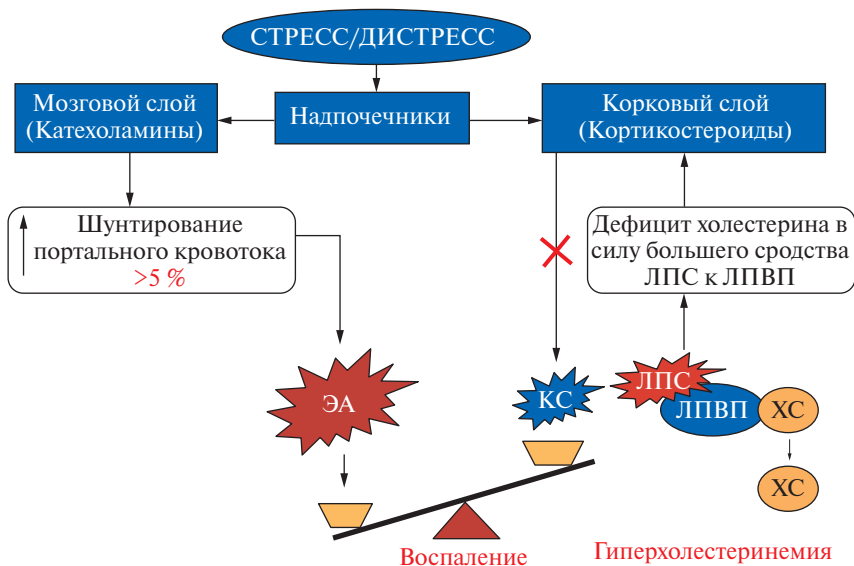


Рис. 38. Избыток эндотоксина в кровотоке в условиях стресса может вызывать дефицит поступающего в корковый слой надпочечников холестерина [102]

изучению роли «эндотоксического фактора» в механизме развития рестенозастентированных коронарных артерий [71], предварительный анализ результатов которого позволяет с оптимизмом оценивать возможность создания алгоритма его медикаментозной профилактики на основе интегральных показателей СЭЕ. В преддверии этого проекта аспирант Лаборатории системной эндотоксинемии и шока НИИОПП РАН Д. П. Покусаева изучала роль СЭЕ в прогрессировании атеросклеротического повреждения сонных артерий с их визуализацией при помощи УЗИ [66–68]. Наиболее важным результатом этого исследования явилась обнаруженная логарифмическая связь между показателями концентрации ЭТ, значениями индекса атерогенности (ИА), уровнями ОХС и ЛПНП (рис. 39) [67]. Если рассматривать атерогенез как динамическую модель (а он таковым и является), то последовательность событий можно представить следующим образом: возрастание уровня ЭТ сопровождается аналогичной динамикой показателей атерогенного профиля и развитием первых признаков атеросклероза (утолщение интимы); затем наступает фаза относительного «спокойствия» — снижается концентрация ЛПС и нормализуются показатели липидного профиля; затем очередной и более высокий подъем уровня ЭТ и повышение концентрации атерогенных маркеров с формированием бляшки, которое происходит на фоне истощения АЭИ.

Таким образом, проведенное Д. П. Покусаевой с соавт. [66–68] изучение прогрессирования атеросклеротического процесса в сонных артериях (без каких-либо клинических проявлений) является очередным, но очень важным клиническим подтверждением правомерности эндотоксической теории атеросклероза. В основе индукции и прогрессирования атерогенеза лежит ЭА, которая имеет хроническое течение, о чем свидетельствует низ-

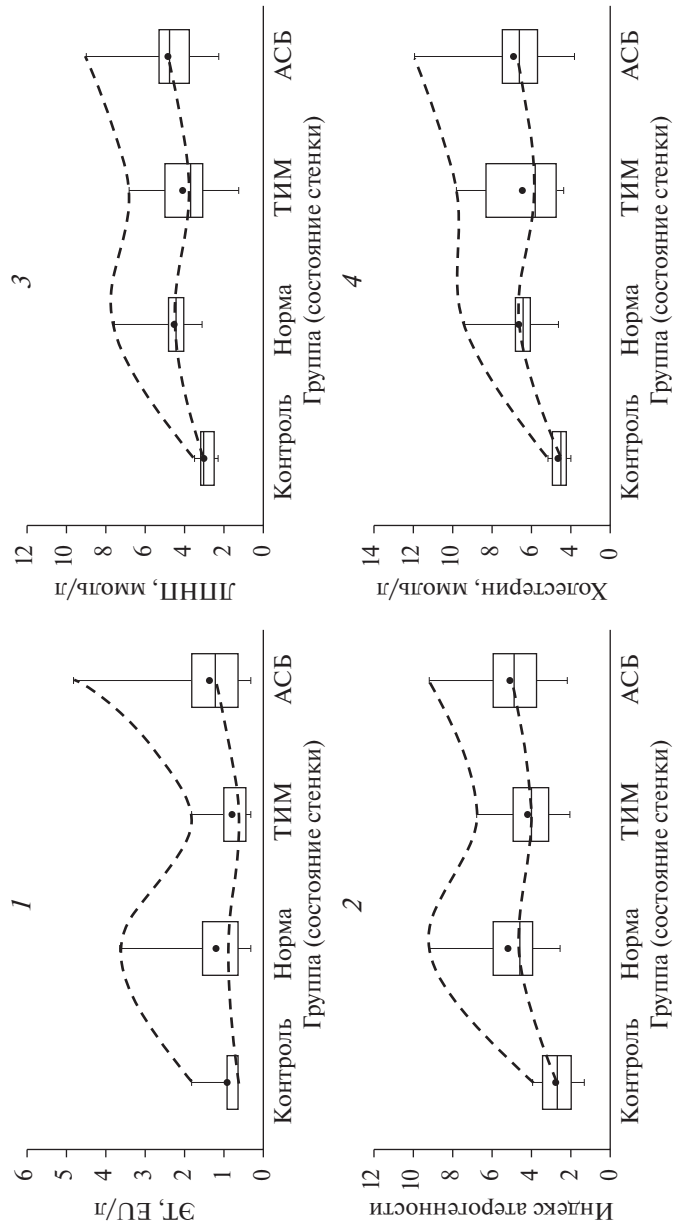


Рис. 39. Динамическая модель взаимосвязи ультразвуковых изменений структуры стенки артерии (ось X – группа по состоянию стенки) и показателей (ось Y): 1 – ЭТ, ЕУ/мл, 2 – ИА, 3 – ЛПНП, ммоль/л, 4 – ХС, ммоль/л. Группы: «Контроль» – нормальные показатели СЭЭ и липидного профиля; «Норма» – без морфологических изменений артерии; «ТИМ» – утолщение комплекса интима-медиа; «АСБ» – наличие атеросклеротической бляшки [67]

кая активность АЭИ. Истощение АЭИ (или отсутствие способности повышать его активность в ответ на избыточный уровень ЛПС) может быть следствием ранее перенесенных эпизодов острой ЭА или иных причин, повлекших за собой развитие эндотоксиновой толерантности. При этом необходимо понимать, что и сама ХЭА может являться (и вероятнее всего является) индуктором низкоинтенсивного воспаления, которое, по мнению Клаудио Франчески и его научной школы, лежит в основе старения [157–160].

5.2. Старение

Старение является одним из основных биологических явлений, изучение которого инициировал основоположник геронтологии И.И. Мечников. Причиной старения и преждевременной смерти ученый считал токсичные продукты жизнедеятельности микроорганизмов кишечника [56, 57]. За последующие 113 лет было сформулировано немало концепций и теорий старения, среди которых следует выделить: вероятностные (стохастические) теории [135], клеточную репликационную концепцию [175], элевационную теорию В.М. Дильмана [151], свободно радикальную теорию Харманна–Эмануэля [49, 58, 151, 174], теорию программированного старения В.П. Скулачёва [74, 253], теломерную и редусомную концепцию А.М. Оловникова [59, 60, 249], теорию воспалительного старения Клаудио Франчески [157–160] и ряд других. В частности, по одной из них, эпигенетической, предполагается, что биологические часы находятся в геноме и представляют собой функцию метилирования геномной ДНК [182, 183]. С другой стороны, В.В. Фролькис считал, что определяющие продолжительность жизни биологические часы заключены не в клетках, а в системе нервной регуляции, в частности в гипоталамусе, регули-

рующем деятельность желез внутренней секреции — это положение адапционно-регуляторной теории возрастного развития [78, 79].

Но что является движущей силой самого процесса старения? Хотя, без сомнения, оно обусловлено генетически и эпигенетически, связано, в конечном итоге, со структурами ДНК [15]. Каковы же «приводные ремни» реализации этого индивидуально обидного, но целесообразного с видовой точки зрения процесса старения? Блестящий, на наш взгляд, ответ на этот вопрос дали результаты исследований научной школы Клаудิโอ Франчески [157–160], которые достаточно убедительно свидетельствуют о том, что базисным элементом старения является низкоинтенсивное воспаление. Авторы справедливо полагают, что основой этого воспаления является аутоиммунный процесс, а значит врожденный иммунитет, который определяет уровень активности — адаптивного, работающего практически «без разбора» как против чужих (в том числе синтетического происхождения), так и против своих антигенов. Таким образом, природа адаптивного иммунитета такова, что он работает как на защиту организма, так и на его уничтожение. Возможно, это и является основой самообновления популяции? Это обстоятельство, на наш взгляд, может быть ключевым элементом старения, в основе которого лежит низкоинтенсивное воспаление. Не потому ли иногда весьма полезно использование лекарств из нового поколения статинов (являющихся по своей сути нестероидными противовоспалительными препаратами), которые ингибируют ЛПС-индуцированное низкоинтенсивное воспаление? Клиницисты хорошо знают побочные эффекты этих лекарств, а потому их применение не должно носить пожизненный характер и использоваться в сочетании средств нормализации показателей

СЭЕ, получивших название МАЭС [104]. Таким образом, высокая активность адаптивного иммунитета ускоряет процессы старения. Поскольку активность этого звена иммунной системы определяется врожденным иммунитетом, следует полагать, что именно он играет ключевую роль в скорости старения. В этом разделе осмысления механизмов старения мы всецело разделяем точку зрения Клаудио Франчески, что жизнь по своей сути является процессом «сгорания в огне хронического воспаления» [105].

С философской точки зрения, «старение» как биологическое явление — абсолютно необходимый элемент эволюции [9, 105], обеспечивающий смену поколений в условиях естественного отбора и закрепления полезных наследуемых ошибок. Процессы адаптации и старения являются неотъемлемыми компонентами существования материи на всех уровнях ее организации: от молекулярного и субклеточного до организменного и социального. Старение лежит в основе необходимости развития и самообновления, которые невозможны без отмирания старого и появления нового. На биологическом и социальном уровнях старение — фундаментальное и полезное явление, поскольку служит одним из базисных элементов самообновления человеческой популяции, а на индивидуальном — мучительный и «обидный» процесс увядания и самоликвидации. А поскольку на популяционном уровне такие понятия, как «жизнь» и «смерть», равновелики, то ***фундаментальные факторы адаптации должны быть одновременно и зловердными.*** Теоретически таковыми могут быть только два: кишечный эндотоксин и стресс, поскольку индивидуальная генетическая программа (помимо предрасположенности к тому или иному заболеванию) определяет лишь «среднюю скорость старения» индивида, которую можно замедлить, воздействуя на микрофлору

кишечника, что и удалось впервые сделать И. И. Мечникову, прожившему на 10–15 лет дольше своих родителей и ближайших родственников (хотя, по современным меркам, 71 год — не срок).

Заключение к главе 5

Эволюция базируется на ошибках (полезных мутациях) и смене поколений, которые обеспечивают развитие вида или его исчезновение, понятия «жизнь» и «смерть» равновелики, а «старение» представляет собой обязательный связующий их элемент. Для того чтобы эта неразрывная связь была стабильной (жизнь—воспаление—старение—смерть), должен быть обязательный и единый для всех трех этапов развития вида элемент, имя которого — кишечный ЛПС и «приводные ремни» реализации. Последними являются все адаптивные системы (ЦНС, эндокринная и иммунная системы, гомеостаз и др.), клетки которых снабжены TLR4. Особое место в реализации вышеприведенной череды событий принадлежит адаптивному иммунитету, который работает без разбора как против чужеродных, так и против собственных антигенов, что заложено в самой его двуликой природе. Основное предназначение этого сегмента иммунной системы — соблюдение чистоты клеточного пула (противоопухолевый иммунитет), а цена этого явления — аутоиммунные процессы, интенсивность которых определяется активностью врожденного иммунитета. В связи с этим возникает вопрос: что определяет уровень активности врожденного иммунитета? Наш ответ — лиганды его рецепторов, среди которых ведущая роль принадлежит TLR4. Это означает, что интенсивность процесса самоуничтожения определяется ЛПС кишечного и/или иного происхождения.

Другими словами, жизнь предстает перед нами как «процесс сгорания в огне низкоинтенсивного воспаления», продолжительность которого определяется уровнем

(возрастающим с возрастом) содержания эндотоксина в крови и способностью иммунной системы реагировать на него. Данная способность изменчива, зависит от ряда (в том числе не известных сегодня) факторов, а к числу известных следует отнести способность гормонов коры надпочечников блокировать иммуностимулирующий эффект ЛПС. Гениальное предположение И. И. Мечникова о важной роли кишечного фактора (на тот период времени не имеющее доказательной базы) в механизме старения подтвердилось.

Нашел свое развитие и не менее великий постулат Ганса Селье [248], гласящий, что в основе развития болезней лежат адаптивные механизмы. И, несомненно, ключевая роль принадлежит сейчас концепции Клаудио Франчески «Inflammageing». Благодаря этим великим ученым, постулированию системной эндотоксинемии как биологического явления и открытию рецептора TLR4 нам удалось приблизиться к пониманию фундаментальных основ биологии старения, которому можно дать следующее определение: «Старение — генетически обусловленный процесс самоуничтожения, который реализуется иммунной системой при участии кишечного эндотоксина и стресса, характеризуется низкоинтенсивным системным воспалением и хроническими заболеваниями прогрессирующего течения [105].

Принципиально важным является то обстоятельство, что прогрессирующее с возрастом повышение уровня содержания ЛПС в общем кровотоке сопровождается снижением активности АЭИ, т.е. способности иммунной системы реагировать на избыток ЭТ в гемоциркуляции. Эту ситуацию можно охарактеризовать как «эндотоксиновая толерантность», так как организм стареющего индивида частично утрачивает и способность к повышению температуры тела в ответ на избыточный уровень ЛПС

в крови. В этой связи крайне интересным представляются наши совместные (неопубликованные) с профессором Ю. В. Коневым единичные наблюдения, которые зафиксировали факт невысоких концентраций ЭТ в плазме крови (0,3 EU/ml) у долгожителей с активной жизненной позицией и сохранной способностью к повышению температуры тела при ОРВИ. Неспособность стареющего организма адекватно потреблять избыточно поступающий из кишечника ЛПС является, на наш взгляд, одним из ключевых (наряду с ожирением и повышенной кишечной проницаемостью) аспектов процесса старения и прогрессирования возраст-ассоциированных заболеваний. Надеемся, что исследования в этом направлении могут быть успешны и для улучшения качества жизни стареющего населения, повышения его трудоспособности.

Глава 6

Микробиота → иммунитет → воспаление → старение как звенья одной цепи

Последовательность и словосочетание в названии главы неслучайны. Первым, кто интуитивно почувствовал этот ход событий и его «участников», был И. И. Мечников, гениально предсказавший взаимосвязь между скоростью старения организма человека и особенностями кишечной микрофлоры, состав которой может определяться вкусовыми предпочтениями индивида и особенностями национальной кухни [56, 57]. «Простокваша Мечникова» и сейчас достаточно широко используется в качестве пищевого продукта, нашла свое развитие в виде концентрата живой культуры бифидумбактерий (НПО «Вектор», Новосибирск), снижающей кишечную проницаемость [115], которая и является компонентом МАЭС, с успехом используемой в схеме лечения самых различных заболеваний.

Участие кишечного фактора (микробиоты и диеты) в ожирении и патогенезе самых различных заболеваний находит многочисленные прямые и косвенные подтверждения [117, 144, 147, 156, 167, 188, 199, 200, 204, 237, 243, 246, 267–270], среди которых и фекальная трансплантация [171,



Илья Ильич Мечников

172, 289, 290]. Во всех публикациях, посвященных изучению кишечной проницаемости, повышение которой констатировалось на основании увеличения концентрации ЛПС в кровотоке, используется термин «бактериальная транслокация», что, на наш взгляд, является неудачным. Действительно, бактерии при ряде условий могут проникать в кровь, но быть причиной развития ЭА – вряд ли, поскольку только один ПЯЛ способен фагоцитировать сотни или даже тысячи микроорганизмов [63]. Но это не умаляет заслуги исследователей, которые установили очень важный факт участия кишечной микробиоты в общей патологии и ожирении. Главной причиной развития ожирения принято считать алиментарный фактор (пища, богатая жирами), но эта диета создает и благоприятные условия для проникновения в кровотоки гидрофоб-

ной формы ЭТ в составе холомикрон [229]. В этой связи интересным представляется проведение исследований по изучению вполне вероятной, на наш взгляд, *способности ЛПС активировать процессы липогенеза*, поскольку жировую ткань можно рассматривать как депо ЛПС в организме, рекрутирование которого в общий кровоток в условиях стресса может происходить гораздо быстрее, чем через портокавальные анастомозы. Последнее представляется нам крайне важным для обеспечения срочной адаптации к резким изменениям внешней и внутренней среды, которая требует мобилизации резервных возможностей адаптивных систем (ЦНС, иммунитета, гемостаза и др.). Таким образом, мы «нащупали» взаимосвязь между кишечной микробиотой (как источника ЭТ — «экзогормона адаптации»), жировой тканью (как депо ЛПС) и общим адаптационным синдромом (ОАС), честь открытия которого принадлежит другому великому ученому — Хансу Селье (Яношу Шейе) [248].



Ханс Селье

Гениальные идеи Мечникова и Селье, результаты их открытий явились своеобразной платформой для «сборки» уже имевшихся фактов, получения новых и их систематизации в формате эндотоксиновой концепции [96, 97], формулировки основных дефиниций эндотоксиновой теории [98, 102]. Ключевыми в осознании универсальной роли кишечного ЛПС и стресса в гомеостазе и общей патологии явились: обнаружение кишечных ЭТ-позитивных ПЯЛ в крови практически здоровых людей [108] — преодоление гипноза термина «эндотоксин» (название молекулы не допускало ее участия в гомеостазе) [97]; открытие ЛПС-рецептора — TLR4 [209–211]. Эти два открытия позволили системно представить регуляцию активности иммунной системы при участии кишечной микробиоты и стресса, понять механизмы индукции системного воспаления (постулированное нами треть века назад [96]) и активации аутоиммунитета.

Врожденный иммунитет опосредованно провоспалительных цитокинов активирует адаптивное звено иммунной системы, которое благодаря астрономическому числу рецепторов, образующихся в результате стохастического процесса соматических мутаций лимфоцита, обеспечивает противоопухолевую защиту, но «работает» и против собственных антигенов [50]. И потому любые лиганды врожденного иммунитета способны (в первую очередь, избыток ЛПС) активировать или индуцировать аутоиммунный процесс, могут быть единственной (при наличии генетической и/или приобретенной предрасположенности) причиной развития аутоиммунных заболеваний, что находит свое подтверждение при акантолической пузырьчатке [166], или низкоинтенсивного воспаления, лежащего в основе процесса старения [105]. Таким образом, широко используемое клиницистами словосочетание «повысить или поднять иммунитет» яв-

ляется неудачным, так как гиперактивация иммунной системы лежит в основе широкого спектра воспалительных заболеваний, к числу которых относятся аллергозы, аутоиммунные заболевания, ряд хронических вирусных заболеваний циклического или рецидивирующего течения, сепсис, старение и СПИД [103, 113]. Да и вообще за любой стимуляцией всегда следует период релаксации. У больных ВИЧ-инфекцией ЛПС-гиперактивация иммунитета имеет циклический характер и, по всей вероятности, прямо связана с периодами репликации вируса в слизистой кишечника и соответственно с повышением кишечной проницаемости. Гиперактивация иммунной системы сменяется периодами истощения АЭИ и имеет волнообразный характер.

В условиях целостности кишечного барьера ЭТ поступает в систему портальной вены в составе хиломикрон (богатая жирами пища увеличивает его объем). Большая часть (95%) портальной крови поступает в печень, меньшая порция (5%) сбрасывается по шунтам в общий кровоток. Поступивший в печень ЛПС активирует систему фиксированных макрофагов печени и таким образом определяет уровень активности врожденного и опосредованно провоспалительных цитокинов адаптивного иммунитета. Судьба молекулы ЭТ после взаимодействия с TLR4 неизвестна. Теоретически ЛПС может разрушаться, видоизменяться или возвращаться в составе желчи обратно в кишечник (последнее установлено). Известен также и тот факт, что из печени кровь выходит «свободная» от ЛПС, т.е. поступивший с портальной кровью ЭТ печени полностью элиминируется и/или утилизируется (потребляется) МС. Меньшая часть портальной крови поступает в общую гемодициркуляцию, и находящийся в ее составе ЛПС активирует иные адаптивные системы (ЦНС, гемостаз, иммунокомпетентные и эндокринные

органы и клетки). Степень участия этого «экзогормона» в процессах адаптации, которая может быть и зловредна, определяется выраженностью стресса, т.е. активностью и режимом функционирования системы гипоталамус—гипофиз—надпочечники, которая регулирует объем сброса портальной крови через шунты, минуя печень, в общую гемоциркуляцию.

Стресс-индуцированное перераспределение кишечного ЛПС в пользу общего кровотока для печени «безболезненно», поскольку объем поступления ЭТ в этот орган избыточен и часть его возвращается обратно в кишечник. Дальнейшая судьба ЛПС, возвращенного с желчью в кишечник, доподлинно не известна, равно как и качество «репатрианта». Молекула ЭТ может претерпевать качественные изменения в гепатоцитах, в частности утрачивать часть ацильных и фосфатных остатков, что снижает биологическую активность ЛПС. В связи с этим крайне важны исследования по определению объема рециркулирующего ЭТ, его молекулярной структуры и биологической активности. Мы допускаем возможность участия в процессах старения рециркулирующего ЛПС, избыток которого вызывает не острый, а низкоинтенсивный воспалительный процесс. И если это действительно так, то многократная рециркуляция видоизмененного ЭТ по маршруту: кишечник—печень—кишечник с частичным депонированием его в жировой ткани может обусловить возрастное замещение пула полноценной молекулы ЛПС на ослабленную, частично или полностью утратившую свою биологическую активность и свое предназначение как «экзогормона адаптации». Если встать на эти позиции, представится возможность по-иному трактовать возрастную динамику хорошо известных биологических показателей, представленных на рис. 40 (см. цв. вклейку).

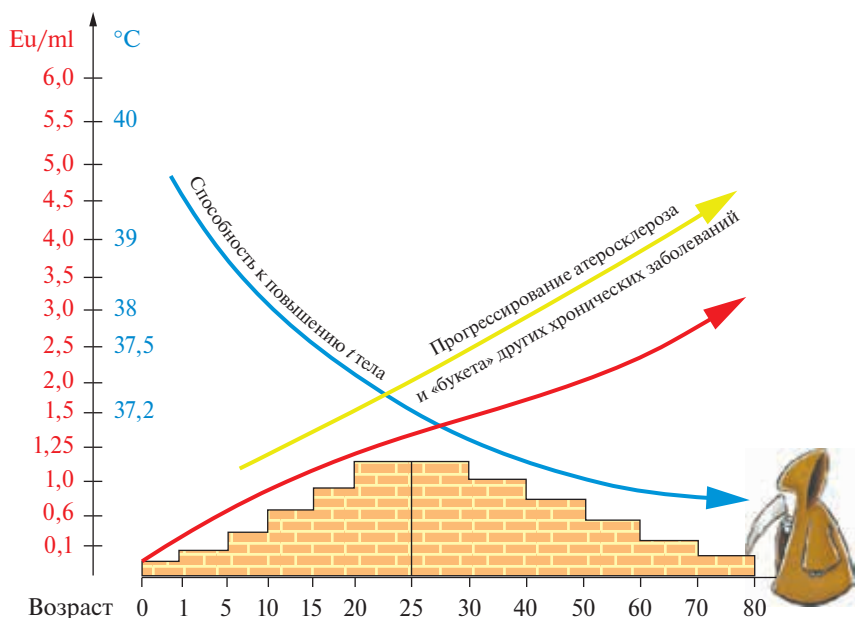


Рис. 40. Возрастная динамика показателей концентрации эндотоксина в общем кровотоке, способности организма к повышению температуры тела и числа хронических заболеваний [105]

С возрастом прогрессируют хронические заболевания (в том числе атеросклероз) и нарастает их число, повышается уровень содержания ЛПС в общем кровотоке и снижается активность АЭИ. Существенно уменьшается или полностью утрачивается способность организма повышать температуру тела при ОРВИ и пневмониях. Налицо все признаки наличия ХЭА или эндотоксиновой толерантности, механизмы развития которой до сих пор необъяснимы. Эмпирически установлено, что преодолеть толерантность можно: либо внутривенным введением ЛПС-содержащих препаратов (пирогенал) в пирогенных дозировках (старый способ перевода хронического воспаления в острую фазу, часто использовался в гинекологической практике [93]), либо путем длительного лечебного голодания, которое обуславливает двукратное снижение уровня ЭТ в крови [229]. Что же касается лиц пожилого и старческого возраста, то представляется возможным допустить, что одним из факторов развития возрастной эндотоксиновой толерантности является увеличение пула видоизмененных молекул ЛПС. Научные исследования в этом направлении являются крайне перспективными, поскольку потенциально способны изменить стратегию поиска эффективных геронтологических лекарственных препаратов.

Заключение

Результаты исследований, полученные за последние сорок лет группой отечественных энтузиастов, нашли свое подтверждение в Нобелевских достижениях зарубежных ученых (номинация — 2008, премия — 2011), что позволяет квалифицировать кишечный ЛПС как «экзо-гормон адаптации» и, возможно, как облигатный фактор эволюции, поскольку это термостабильное соединение окружает нас повсюду, а носителями центрального рецептора врожденного иммунитета TLR4 являются не только человек и животные, но и растения.

В условиях целостности кишечного барьера ЛПС поступает во внутреннюю среду организма (портальную кровь и, возможно, в лимфу) в составе хиломикрон (гидрофобная форма молекулы), объем поступления определяется содержанием липидов в принимаемой пище. Возможен и иной механизм проникновения ЭТ во внутреннюю среду — «вирусный», т.е. с повреждением целостности кишечного барьера, поскольку в момент выхода дочерних популяций зараженные энтероциты погибают, что нарушает кишечный барьер и буквально «дырявит кишечник». В подобных ситуациях возможно поступление в лимфу полной (гидрофильной) молекулы ЛПС. Учитывая срок сосуществования вирусов с организмом и микробиотой кишечника, этот вариант «транспорта» ЭТ во внутреннюю среду условно можно считать физиологическим, поскольку ЛПС является облигатным фактором гомеостаза. И если допустить, что в результате рециркуляции гидрофобной формы молекулы ЭТ по маршруту: «кишечник→ кровь→ печень→ кишечник→ кровь» частично утрачивается его активность (в результате потери части ацильных и/или фосфатных групп), то механизм вирус-индуцированного поступления в кровоток цельной молекулы ЛПС можно считать биологически целесообразным. Но если этот процесс чрезмерен, как это имеет

место, в частности, при ВИЧИ, развивается ЭА, которая индуцирует синдром системного воспалительного ответа.

Поступающий в печень с портальной кровью ЛПС активирует синтез провоспалительных цитокинов обеими популяциями макрофагов, что задает необходимый базовый уровень функционирования иммунной системы в целом. Тогда как меньшая часть портальной крови сбрасывается по шунтам в общую гемодинамику и находящийся в ней ЭТ активирует иные TLR4-несущие клетки ЦНС, иммунной и эндокринной систем, систему гемостаза. В условиях стресса (физической или психоэмоциональной природы) организм нуждается в дополнительном стимулировании адаптивных систем, которое обеспечивается большим объемом поступления в общий кровоток портальной крови и, возможно, рекрутированием ЛПС из жировой ткани гидрофобной формы ЭТ в результате стресс-индуцированного липолиза.

Участие кишечного фактора и стресса в гомеостазе и общей патологии схематично можно проиллюстрировать рисунком 41 (см. цв. вклейку), свидетельствующим о том, что чрезмерная активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы может быть единственной причиной развития ЭА и той или иной нозологической формы заболевания (при наличии генетической и/или приобретенной предрасположенности). Эта способность реализуется посредством ЛПС-индуцированного системного воспаления, а превышение физиологического уровня ЭТ в крови можно квалифицировать как «предболезнь». Среди причин развития ЭА следует назвать недостаточность кишечного и печеночного барьеров, почечную недостаточность. Последняя является ключевой при неблагоприятном течении сепсиса, поскольку почки являются основным ЛПС-выводящим органом. Таким образом, причин развития ЭА не так уж много, а нозологических форм хронических заболеваний несоизмеримо больше. Все они в большей или меньшей мере являются проявлениями процесса старения или ее маркерами.

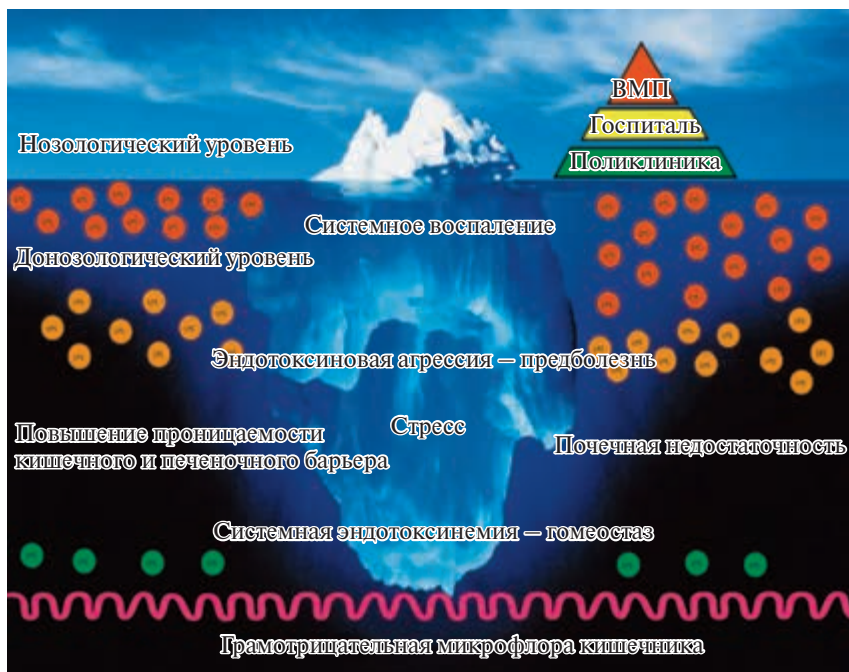


Рис. 41. Универсальная роль кишечного эндотоксина в адаптации и общей патологии [104]. Зеленым цветом обозначены физиологические концентрации липополисахаридов, оранжевым — пограничные с нормой («предболезнь»), красным — патогенные, индуцирующие системное воспаление

Старение представляет собой вялотекущий процесс самоуничтожения организма при помощи обязательных для жизнеобеспечения адаптивных систем, среди которых: кишечная микробиота, иммунная система и стресс. По своей сути завершение земной жизни индивида является конечной точкой непрерывного процесса адаптации, обязательной для эволюции вида через ошибки и самообновление его популяции. Полезные ошибки являются основой эволюции, а их носитель должен уступить место новому поколению. Реализует этот процесс иммунная система, поскольку сама ее природа такова. Оказывая сиюминутную защиту организма от какой-либо «заразы» или потенциально опасной мутации, она одновременно уничтожает своего хозяина, так как «работает» одновременно и против собственных антигенов. Приводными ремнями этого процесса являются эпизоды как острого, так и низкоинтенсивного воспаления. Последнее является более зловредным, поскольку это непрерывный процесс, интенсивность которого, т.е. скорость старения, можно замедлить воздействием на микробиоту (диета, селективная элиминация зловредных бактерий, фекальная трансплантация), стабилизация кишечной проницаемости (живые культуры бифидумбактерий), селективная энтеро- и гемосорбция, нормализация функции печени, почек и активности АЭИ. Среди наиболее доступных средств продления жизни — гармоничный и подвижный образ жизни (как средство профилактики депрессивных состояний), основой которого могут быть человеколюбие, философия Ганса Селье: «Альтруистический эгоизм».

Завершая краткое изложение результатов изучения роли кишечной микробиоты (в виде ее важнейшего эффекторного агента — ЛПС), которые были получены при помощи специально разработанных авторских методов лабораторного анализа, в гомеостазе и общей патологии, мы сочли необходимым еще раз привести сформулированные нами новые дефиниции и междисциплинарные

определения таких широко используемых терминов, как «воспаление», «сепсис» и «старение».

«Системная эндотоксинемия — процесс управления активностью адаптивных систем (в том числе иммунной) кишечным эндотоксином при участии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы».

«Эндотоксиновая агрессия кишечного и/иного происхождения — патогенный процесс индукции системного воспаления, является предболезнью и универсальным фактором общей патологии, которая манифестируется той или иной нозологической формой заболевания в силу генетической и/или приобретенной предрасположенности».

«Эндотоксиновая толерантность — неспособность организма повышать температуру тела и обуславливать острый воспалительный ответ на повышенный уровень содержания эндотоксина в кровотоке при сохранной способности индуцировать низкоинтенсивное воспаление».

«Воспаление — аварийный механизм иммунной защиты, направленный на выявление, уничтожение и элиминацию чужеродных и собственных антигенов, который носит адаптивный и/или патогенный характер».

«Сепсис — синдром системного воспалительного ответа на эндотоксиновую агрессию кишечного и/или иного происхождения, который в отсутствие эффективной терапии сопровождается бактериемией и полиорганной недостаточностью».

«Старение — генетически обусловленный процесс самоуничтожения, реализуемый иммунной системой при участии кишечного эндотоксина и стресса, который характеризуется низкоинтенсивным воспалением и хроническими заболеваниями прогрессирующего течения».

Слова благодарности в хронологии событий

Завершая краткое изложение результатов изучения роли «кишечного фактора» в биологии человека, начало которых датируется 1972 годом, нельзя не вспомнить (в хронологическом порядке) замечательных людей, доброжелательность, талант, знания и труд которых оказали автору неоценимую помощь в организации исследований, создании их методологической и методической базы, осмыслении полученных фактов и формулировании основных положений эндотоксической теории физиологии и патологии человека.

Стартовали исследования 49 лет назад (в 1972 г.) на кафедре патологической анатомии Казанского государственного медицинского института при отеческой поддержке заведующего кафедрой профессора Виталия Алексеевича Добрынина (фронтовика и блистательного лектора) с изучения морфологии миокарда при экспериментальном ЭШ. Инициатором этих исследований была Диляра Шакировна Еналеева, которая первой обнаружила парадоксальную (на тот период времени) способность однократной массивной дозы преднизолона предупреждать развитие ЭШ или оказывать высокий терапевтический эффект — существенно снижать или устранять (в зависимости от времени начала лечения) летальность животных. В результате морфологического изучения миокарда были обнаружены способность экспериментальной ЭА индуцировать развитие ОИМ (на основе транзиторного коронароспазма) и воспалительное повреждение сосудистой стенки (артерий и вен), которое начиналось с альтеративного повреждения ЭК (вплоть до их десквамации), впоследствии обозначенное академиком Виктором Сергеевичем Савельевым термином «эндотелиальная дисфункция». Альтеративное и экссудативное воспаление стенки коронарной артерии уже на 3–5-е сутки сменялось выраженной пролиферативной реакцией со стороны эндотелиальных и мезангиальных клеток, что «при подсказке» куратора СНО кафедры патологической анатомии доцента Юрия

Георгиевича Забусова (патолога энциклопедических знаний и талантливого поэта) позволило предположить участие ЭА в индукции атерогенеза, что спустя 25 лет стало находить свое подтверждение в клинических исследованиях отечественных и зарубежных ученых. Нельзя не поблагодарить сотрудников кафедры Ирину Васильевну Цыплакову и Георгия Михайловича Харина за обучение методам гистохимии и гистоэнзимологии; тогдашних студентов Казанского медицинского института: Марину Пейсахову и Ольгу Кочергину (ныне прекрасных врачей), Рустема Фассахова (известного отечественного аллерголога), с участием которых были приготовлены тысячи парафиновых и криостатных срезов внутренних органов кролика при ЭШ. Нельзя не вспомнить с большой благодарностью и научного руководителя СНО КГМИ — заведующего кафедрой гистологии профессора Эрнста Галимовича Улумбекова, человека энциклопедических знаний, ироничного, свято чтившего традиции Казанской школы нейрогистологов и память своих Учителей.

Новые идеи чаще «рождаются в подвалах», поскольку только большим энтузиастам под силу творить в этих условиях. Да и такие «условия» получить было бы крайне трудно, если бы не доброжелательное отношение заведующего патологоанатомическим отделением Бориса Давыдовича Перчука и главного врача городской больницы № 36 г. Москвы Энвера Абдрахмановича Якубова. Неоценима и дружеская поддержка начальника ГУУЗ МЗ РФ профессора Владимира Николаевича Шляпникова, носителя лучших качеств русского аристократа и знаний классической патологической анатомии, который курировал Проблемную студенческую лабораторию, не раз и не два защитил ее от нападков завистников и злопыхателей всех мастей. Именно в подвале морга ГКБ № 36 г. Москвы студентом ММСИ им. Н.А. Семашко Алексеем Крупником была разработана модель ОИМ [44], которая позволила установить способность транзиторного коронароспазма обуславливать развитие ОИМ [64]. Велика заслуга Алексея Николаевича Крупника и в создании первого

иммунохимического способа выявления ЭТ на поверхности ПЯЛ в мазках периферической крови. Консультировали этот важнейший раздел методической работы крупные ученые: профессор Виктор Михайлович Бондаренко (в поиске оптимальных для иммунизации животных антигенов) и доктор биологических наук Иван Николаевич Головистиков (по аффинной очистке иммуноглобулинов). За что низжайший поклон их светлой памяти.

Иммунохимический способ выявления ЛПС в крови позволил в 1983 г. обнаружить факт присутствия кишечного ЭТ в общем кровотоке практически здоровых людей (преодолен гипноз термина «эндотоксин») и предположить участие ЭТ в патогенезе гестозов и кардиогенного шока, что явилось стартовой площадкой для создания нового поколения лабораторных методов анализа и методологии изучения роли кишечной микробиоты в гомеостазе и общей патологии. Однако на пути реализации задуманного стали появляться новые преграды. Одной из них была невозможность публикации результатов в центральных журналах. Неприятие идеи со стороны именитых ученых можно проиллюстрировать отрывком из рецензии на статью «Кишечная микрофлора и недостаточность барьерной функции печени в механизме развития эндотоксинемии и воспаления» [96] — *«...статья не может быть опубликована, так как она перечеркивает основные постулаты общей патологии»* (в то время никто не позволял себе и мысли о том, что воспаление может быть изначально патогенным). И здесь в очередной раз свое отеческое плечо подставил академик Донат Семёнович Саркисов. Он рекомендовал эту статью заведующему кафедрой биохимии профессору Диливеру Мирзабдулловичу Зубаирову (автору непрерывной теории свертывания крови) для публикации в «Казанском медицинском журнале». С тех пор с Д. М. Зубаировым нас связывали теплые дружеские отношения, которые были особенно важны в непростой период истории страны и отечественной науки. Пришедшее понимание универсальной роли кишечного ЛПС в патогенезе ДВС и шока

позволило использовать модель ЭШ для отбора перспективных соединений нового синтеза, который осуществлялся потомственным химиком Владимиром Борисовичем Ивановым. Сотрудничество с этим талантливым ученым позволило создать малотоксичные имидазол-серосодержащие субстанции, которые обладали как противошоковой, так и антиатеросклеротической активностью. Осуществлялись эти исследования исключительно на «голом энтузиазме», дружбе и преданности при отеческой поддержке академика Николая Константиновича Пермякова, прошедшего Великую Отечественную войну, который не считал себя участником ВОВ, поскольку не имел прямых столкновений с врагом, а лишь эшелоны с боеприпасами на фронт..., не раз горел и чудом оставался жив при авиационных налетах [23]. Именно Николай Константинович спас Студенческую лабораторию (после ее разгрома в 1987 г.), приютил ее сотрудников в подвале морга НИИ СП им. Н. В. Склифосовского, а затем (в 1989 г.) предоставил ей целый этаж в НИИ морфологии человека АМН СССР.

С 1989 г. стартовал новый, не менее важный этап изучения роли кишечного ЛПС в биологии человека, который проходил уже в академической среде, в Институте морфологии человека АМН СССР/РАМН, созданном крупным ученым-энциклопедистом академиком Александром Павловичем Авцыным. Александр Павлович собрал коллектив из профессионалов различных медико-биологических специальностей, среди которых профессора: Анна Георгиевна Бабаева, Михаил Шнеерович Вербицкий, Алексей Александрович Жаворонков, Борис Борисович Фукс, Владимир Аркадьевич Шахламов.

Живое общение с этими талантливыми учеными приносило новые знания и радость общения, глубокую благодарность им автор испытывает и по сей день. Благодаря Николаю Константиновичу в Институте морфологии сложилась на редкость доброжелательная и демократичная атмосфера. Чего стоит только тот факт, что на должность старшего на-

учного сотрудника лаборатории патологической анатомии экстремальных состояний был избран по конкурсу Алексей Николаевич Крупник, не имевший степени ни доктора, ни кандидата наук, ни диплома о высшем образовании. За 10 лет существования лаборатории (1989–1998 гг.) ее сотрудниками и соискателями была создана методическая база изучения роли СЭ в биологии человека, получены новые приоритетные научные факты и сформулированы основные положения эндотоксиновой теории гомеостаза и общей патологии. Большой вклад в решение очень амбициозных задач внесли блестящие ученые и врачи: Ирина Альфредовна Аниховская, Владимир Алексеевич Анохин, Владимир Гаврилович Лиходед, Алексей Николаевич Крупник и Рустем Азатович Уразаев. Профессор Владимир Гаврилович Лиходед усовершенствовал иммунохимический метод верификации ЛПС в мазках крови и создал на его основе способ определения резервов связывания ЛПС гранулоцитами. В.А. Анохин (ныне известный клиницист, заведующий кафедрой детских инфекций КГМУ) впервые зафиксировал факт участия ЭА в патогенезе БОС у детей при ОРВИ. Р.А. Уразаев обнаружил участие СЭ в механизме развития ранних реакций адаптации у новорожденных детей. Он же, совместно с И.А. Аниховской и А.Н. Крупником, создал способ оценки активности гуморального звена АЭИ («СОИС-ИФА») и фрактальный способ («Микро-ЛАЛ-тест») определения концентрации ЛПС в плазме крови.

Именно этим ученым принадлежит заслуга в создании методической базы изучения роли ЛПС-фактора патогенеза заболеваний в клинических условиях. Особо необходимо выразить признательность И.А. Аниховской – носителю редкой врачебной интуиции, которая эмпирическим путем обнаружила информативность интегральных показателей АЭИ в диагностике скрыто протекающих заболеваний, в том числе онкологической природы, что позволило создать принципиально новую лечебно-диагностическую технологию, получившую название «СОИС-технология» (признана

Общим собранием РАМН одним из важнейших достижений отечественной науки в 1995 г.). Важную роль в развитии онкологической направленности СОИС-технологии сыграл и профессор Юрий Яковлевич Грицман.

Нельзя не выразить благодарность и докторантам лаборатории: Юрию Владимировичу Коневу, обнаружившему участие кишечного ЛПС в патогенезе ИБС, и Наталье Ивановне Ахминой, выявившей факт участия ЭА в патогенезе септических состояний у новорожденных детей, не имевшей «этиологической привязки» к грамотрицательным бактериям. Важными являются и результаты исследований докторанта Ильшата Мозгаровича Салахова, полученные совместно с профессорами Алексеем Станиславовичем Созиновым, Андреем Павловичем Киясовым и другими сотрудниками КГМИ, которые обнаружили принципиально важный факт (для осмысления физиологической роли ЛПС) способности экспериментальной ЭА активировать клетки Ито печени без их трансдифференцировки в миофибробласты (т.е. без индукции цирроза). Большую поддержку лаборатории оказывали академики Александр Павлович Авцын, Валентин Иванович Покровский и Вячеслав Александрович Таболин, это проявлялось в виде как одобрения и живого обсуждения результатов исследований, так и прямого в них участия.

Дорогого стоили слова Валентина Ивановича Покровского, произнесенные на симпозиуме (Москва, ИМЧ РАМН, 1992 г.): «...я всегда считал, что все заболевания имеют инфекционную природу...». Мнение такого крупного ученого было большой поддержкой.

Дальнейшие исследования (после ликвидации лаборатории патанатомии экстремальных состояний ИМЧ РАМН в 1998 г.) были продолжены в ООО «Клинико-диагностическое общество», в структуре которого было создано научное подразделение – «Институт общей и клинической патологии», которое благодаря академику Юрию Анатольевичу Рахманину в 2002 г. приобрело статус коллективного члена РАЕН. Этот институт, состоявший из Ученого совета, лабора-

тории и клинического подразделения, в последующие 13 лет являлся идеологическим и методическим центром развития «эндотоксиновой идеи» и успешно сотрудничал с учеными Казанского медицинского университета, Российского государственного медицинского университета им. Н. И. Пирогова, Российской медицинской академии последипломного образования, Пензенского государственного медицинского института и Московского государственного медико-стоматологического университета, которым выражаю глубокую благодарность. Нельзя переоценить заслугу профессора Алексея Ивановича Майского в развитии СОИС-технологии, явившегося инициатором российско-индийского сотрудничества, в том числе по объективизации результативности аюрведических препаратов и процедур при помощи интегральных показателей СЭЕ. Необходимо выразить самую глубокую признательность академику Гурию Ивановичу Марчуку, крупному индологу Мире Львовне Солганик и Светлане Асафовне Майской, благодаря которым стало возможным проведение этих исследований.

Первым докторантом института, находившегося в помещении «шарашки» Сергея Павловича Королева (Нижняя Масловка, 19), был Николай Васильевич Чижилов, обнаруживший прямую взаимосвязь между ЭА и прогрессированием хронической ишемии нижних конечностей. Этот замечательный человек с очень непростой судьбой (дом малютки — детдом — интернат) совместно с А. И. Аниховской, О. Н. Опариной и М. М. Маркеловой принял участие и в других важных исследованиях, которые обнаружили факт участия стресса в увеличении содержания ЭТ в общем кровотоке. Фундаментальные факты были получены и Михаилом Викторовичем Мешковым. Этот замечательный врач и ученый постулировал участие кишечного ЛПС и стресса в регуляции активности гемостаза, индукции ДВС и развитии осложнений у детей после экстренных и плановых оперативных вмешательств. Кроме того, М. В. Мешков совместно с Ю. К. Гаутауллиным впервые на клиническом материале показал

важнейшую роль почек в элиминации ЭТ из системного кровотока, что позволило по-новому осмыслить фатальную роль острой почечной недостаточности в патогенезе шокового процесса различной этиологии.

Нельзя не выразить благодарности и другому докторанту Института — Яхье Хаджибикаровичу Вышегурову, который совместно с профессором Юрием Евгеньевичем Батмановым и практическим врачом-офтальмологом Александром Юрьевичем Расческовым обнаружил факт участия кишечного фактора (ЭА) в патогенезе эндогенной воспалительной патологии глаза и совместно с А. И. Аниховской создал технологию ее успешного лечения, объединив элементы традиционной и современной медицины.

Бесспорной является и заслуга Георгия Георгиевича Энукидзе и др. в выявлении роли ЭА в патогенезе женского бесплодия. Использование этих знаний позволило в разы повысить эффективность лечения первичного и вторичного бесплодия, создать эффективную технологию подготовки женщины к экстракорпоральному оплодотворению, успешного сопровождения беременности. Важные результаты были получены и в других клинических дисциплинах: Павел Леонидович Огороков совместно с другими сотрудниками Института обнаружил участие кишечного ЛПС в патогенезе сахарного диабета первого типа и алиментарного фактора в индукции воспаления; профессора Алексей Станиславович Созинов и Гульшат Рашатовна Хасанова постулировали участие ЭА соответственно в патогенезе ХВГС и ВИЧ-инфекции.

Велика заслуга и Светланы Ильязаровны Лазаревой, которая под руководством Вячеслава Александровича Таболина обнаружила факт участия ЭА в патогенезе антифосфолипидного синдрома. Нельзя не выразить самую глубокую благодарность академику Геннадию Ивановичу Сторожакову, профессору Лидии Ивановне Ильиной, профессору Владимиру Павловичу Туманову и профессору Елене Леонидовне Тумановой, которые первыми оценили важность эндо-

токсиновой теории и включили эти новые знания о биологии человека в программу преподавания патологической анатомии Московского факультета РГМУ им. Н. И. Пирогова.

Семнадцатилетний «подвальный период» завершился, когда по инициативе академика Аслана Амирхановича Кубатиева, на протяжении 40 лет всячески поддерживавшего «эндотоксиновую идею», в НИИ Общей патологии и патофизиологии РАН была создана «Лаборатория системной эндотоксинемии и шока». Так, в 2015 г. стартовал второй «академический период» развития, продолжающийся и по настоящее время. Автор и сотрудники лаборатории искренне ценят интерес и глубоко благодарны за доброе отношение руководству НИИ ОПП РАН и лично Аслану Амирхановичу. За пятилетний период времени были обобщены основные положения: эндотоксиновой теории атерогенеза и старения, эндотоксиновой концепции патогенеза хронических инфекций и участия кишечной микробиоты (ЭА) в индукции синдрома приобретенного иммунодефицита при ВИЧ-инфекции, получены новые научные факты. Нельзя не выразить признательность аспиранту Дарье Павловне Покусаевой, подтвердившей в клинических исследованиях правомочность квалификации кишечного ЛПС как индуктора атерогенеза и возможность использования интегральных показателей СЭЕ в определении прогноза течения атеросклеротического процесса; научному сотруднику компании BIOTRONIK Ильдару Шамильевичу Хасанову, инициировавшему мультицентровое клиническое исследование «BIOFLOW-III-VIP-Registry», в рамках которого на протяжении уже пяти лет изучается корреляция основных параметров СЭЕ и частоты неблагоприятных послеоперационных событий в кардиохирургии.

Научное сотрудничество с Крымским федеральным университетом им. В. И. Вернадского позволило установить участие кишечного ЛПС в патогенезе аутоиммунной патологии и постулировать способность хаотропного

агента повышать активность АЭИ, за что мы благодарны профессорам Владимиру Алексеевичу Белоглазову, Андрею Ивановичу Гордиенко, Анатолию Владимировичу Кубышкину и другим сотрудникам КФУ.

В рамках научного сотрудничества с Научным центром психического здоровья были получены первые свидетельства участия кишечного фактора (ЭА) в активации врожденного иммунитета и индукции аутоиммунного процесса в патогенезе эндогенных психозов, за что выражаем признательность профессору Татьяне Павловне Ключник, Светлане Александровне Зозуле и другим сотрудникам Центра.

Этими учеными не ограничивается круг замечательных людей, которые приняли самое активное участие в становлении, развитии и продвижении безумной на тот период времени идеи. Среди них крупные ученые и личности: профессор Виктор Васильевич Гаврюшов, профессор Алексей Борисович Окулов, академик Рамиль Усманович Хабриев, профессор Шамиль Сагитович Каратай, профессор Оскар Кимович Поздеев, профессор Юрий Сергеевич Бутов, профессор Игорь Давыдович Панфилов, профессор Леонид Семёнович Финкер, Олег Владимирович Пилипец и партийный руководитель московской медицины и науки Виктор Петрович Петрунук.

Нельзя не вспомнить и не выразить самую глубокую признательность членам Ученого совета Военно-медицинской академии и его председателю члену-корреспонденту АМН СССР профессору Владимиру Олеговичу Самойлову, которые на специальном заседании (30 января 1990 г.) заслушали, обсудили (на протяжении двух с половиной часов) и поддержали сумасшедшую для того времени эндотоксиновую концепцию гомеостаза и общей патологии, и здесь не обошлось без отеческой поддержки Доната Семёновича Саркисова.

Завершая монографию, которая представляет собой результат командной работы, хочу выразить свою глубокую признательность всем людям, которые помогли мне в жизни.

Литература

1. Агаджанян Н.А., Двоеносов В.Г. Адаптационная и этническая физиология, восстановительная медицина: качество жизни и здоровье человека // Избранные главы фундаментальной и трансляционной медицины (Жданов Р.И., отв. ред.). Казань: Изд-во Казанского ун-та, 2014. С. 202–243.
2. Аликова Т.Т., Батманов Ю.Е., Вышегуров Я.Х., Яковлев М.Ю. Показатели системной эндотоксинемии и титров антибактериальных антител у больных с передними увеитами неясной этиологии // Bulletin of Russian State Medical University. 2003. № 3. С. 43.
3. Аниховская И.А. Выявление групп риска, выбор тактики обследования и оценка эффективности лечения различных заболеваний по показателям антиэндотоксинового иммунитета: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 2001
4. Аниховская И.А., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И. и др. Краткая история изучения роли кишечного фактора в старении и/или индукции системного воспаления: достижения, проблемы, перспективы // Патогенез. 2019. Т. 17, № 1. С. 4–17.
5. Аниховская И.А., Двоеносов В.Г., Жданов Р.И. и др. Психосоциальный стресс как клиническая модель начальной фазы общего адаптационного синдрома // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2015. Т. 59, № 4. С. 87–93.
6. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Майский И.А. и др. Направления поиска средств снижения концентрации эндотоксина в общей гемодиализации // Патогенез. 2014. № 4. С. 25–30.
7. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновая теория атеросклероза // Физиология человека. 2015. Т. 41, № 1. С. 106–116.
8. Аниховская И.А., Салахов И.М., Яковлев М.Ю. Способ диагностики скрытопротекающих заболеваний на основании показателей системной эндотоксинемии: Патент на изобретение RU2609763.
9. Аниховская И.А., Салахов И.М., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин и стресс в адаптации и старении // Вестник РАЕН. 2016. Т. 16, № 1. С. 19–24.
10. Анохин В.А., Булатова Г.Р., Крупник А.Н., Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия и бронхообструктивный синдром при острой респираторной вирусной инфекции у детей // Казанский мед. журнал. 1992. Т. 73, № 2. С. 8–12.

11. Аполонин А.В., Яковлев М.Ю., Рудик А.А. и др. Эндотоксинсвязывающие системы крови // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1990. Т. 11, № 3. С. 126–129.
12. Белоглазов В.А., Попенко Ю.О., Гордиенко А.И., Туманова Е.В. Эндотоксин и астма: друзья или враги? // Патогенез. 2020. Т. 18, № 1. С. 17–28.
13. Бондаренко В.М., Мацулевич Т. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. Руководство для врачей. М., 2007.
14. Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В. Роль дисфункции кишечного барьера в поддержании хронического воспалительного процесса различной локализации // ЖМЭИ. 2010. № 1. С. 92–100.
15. Ванюшин Б.Ф., Бердышев Г.Д. Молекулярно-генетические механизмы старения. М.: Наука, 1977. 295с.
16. Васенова В.Ю., Федорова Ю.С., Аниховская И.А. Роль эндотоксинемии в патогенезе атопического дерматита // Вестник Российского государственного ун-та. 2010. № 2. С. 72–75.
17. Воловникова В.А., Котрова А.Д., Иванова К.А. и др. Роль кишечной микробиоты в развитии ожирения // Juvenis Scientia. 2019. № 6. С. 4–10.
18. Вышегуров Я.Х., Аниховская И.А., Батманов Ю.Е., Яковлев М.Ю. Антиэндотоксиновая составляющая в терапии иридоциклитов неясного генеза // Вестник Российского государственного мед. ун-та. 2004. № 4. С. 125.
19. Вышегуров Я.Х., Аниховская И.А., Батманов Ю.Е., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин в патогенезе воспалительной патологии глаза и антиэндотоксиновая составляющая ее лечения // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2007. № 1. С. 12–14.
20. Вышегуров Я.Х., Закирова Д.З., Расческов А.Ю., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин как облигатный фактор патогенеза эндогенных иридоциклитов и эндофтальмитов неясной этиологии. М., 2006. Сер. Новые лечебно-диагностические технологии. Кн. 1.
21. Вышегуров Я.Х., Закирова Д.З., Расческов А.Ю., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин как важный фактор патогенеза иридоциклитов и эндофтальмитов неясной этиологии // Казанский мед. журн. 2007. № 6. С. 570–573.
22. Вышегуров Я.Х., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновая агрессия в патогенезе увеитов неясной этиологии // Успехи современной биологии. 2004. Т. 124. № 6. С. 581–588.
23. Галанкина И.Е., Михалёва Л.М., Яковлев М.Ю. Николай Константинович Пермяков. К 95-летию со дня рождения // Клиническая и экспериментальная морфология. 2020. Т. 9, № 1. С. 73–75.

24. 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. Т. 60, № 3. С. 61–67.
25. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса // Цитокины и воспаление. 2007. Т. 6, № 4. С. 9–21.
26. Драккина О.М., Корнеева О.Н. Кишечная микробиота и ожирение. Патогенетические взаимосвязи и пути нормализации кишечной микрофлоры // Терапевтический архив. 2016. Т. 88, № 9. С. 135–142. Doi:10.17116/terarkh2016889135–142
27. Душкин М.И., Кудинова Е.Н., Шварц Я.Ш. Интеграция сигнальных путей регуляции липидного обмена и воспалительного ответа // Цитокины и воспаление. 2007. № 2. С. 29–37.
28. Ефимцева Э.А., Челпанова Т.И. Щелочная фосфатаза: участие в детоксикации бактериального эндотоксина // Успехи современной биологии. 2015. Т. 135, № 3. С. 279–296.
29. Зайцева Н.С., Кацнельсон Л.А. Увеиты. М.: Медицина, 1984. 318 с.
30. Зинкевич О.Д., Аниховская И.А., Сафина Н.А. и др. Способ определения активности эндотоксина (варианты): Патент на изобретение RUS2169367.
31. Знаменская Л.К., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И. Применение специфической иммунотерапии аллергенами, пробиотиками и антиэндотоксиновым иммунитетом // Иммунология та алергология. 2010. № 1. С. 82–88.
32. Зозуля С.А., Отман И.Н., Олейчик И.В. и др. Сопряженность процессов системного воспаления и системной эндотоксинемии при эндогенных психозах // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2020. Т. 108, № 3. С. 17–27.
33. Зозуля С.А., Отман И.Н., Юнилайнен И.А. и др. Показатели маркеров системного воспаления и системной эндотоксинемии у пациентов с эндогенными психозами // Патогенез. 2020. Т. 18, № 1. С. 34–41.
34. Зозуля С.А., Сизов С.В., Олейчик И.В., Ключник Т.П. Клинико-психопатологические и иммунологические особенности маниакально-бредовых (в том числе маниакально-парафренических) состояний, протекающих с бредом величия // Социальная и клиническая психиатрия. 2019. Т. 29(4). С. 5–13.
35. 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. С. 161–164.

36. Интернет-ресурс: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/4/831/htm>. Дата обращения: 20.06.2019 г.
37. Интернет-ресурс: ppt-online.org
38. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В., Фомичева О.А. Воспаление и атеросклероз: состояние проблемы и нерешенные вопросы // Сердце. 2003. Т. 2, № 4. С. 190–192.
39. Кацнельсон Л.А., Танковский В.Э. Увеиты (клиника, лечение). М.: 4-й филиал Воениздата, 1998. 203 с.
40. Ключник Т.П., Зозуля С.А., Андросова Л.В. и др. Иммунологический мониторинг эндогенных приступообразных психозов // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114(2). С. 37–41.
41. Ключник Т.П., Зозуля С.А., Олейчик И.В. Маркеры активации иммунной системы в мониторинге течения эндогенных психических заболеваний // Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение / Под ред. Н.А. Бохана, С.А. Ивановой. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2017. С. 34–46.
42. Ключник Т.П., Андросова Л.В., Зозуля С.А. и др. Сравнительный анализ воспалительных маркеров при эндогенных и непсихотических психических расстройствах // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2018. Т. 2(99). С. 64–69. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-64-69](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-64-69)
43. Коваленко В.Н., Талаева Т.В., Братусь В.В. Холестерин и атеросклероз: традиционные взгляды и современные представления // Украинский кардиологический журнал. 2010. № 3. С. 7–35.
44. Крупник А.Н., Яковлев М.Ю. Моделирование транзитного коронароспазма в условиях острого опыта // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1987. № 8. С. 247.
45. Кухарчук В.В., Тарарак Э.М. Атеросклероз: от А.Л. Мясникова до наших дней // Кардиологический вестник. 2010. Т. 5, № 1(17). С. 12–20.
46. Лиходед В.Г., Аниховская И.А., Аполлонин А.В. и др. Fc-зависимое связывание эндотоксинов грамотрицательных бактерий полиморфноядерными лейкоцитами крови человека // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1996. № 2. С. 76–79.
47. Лиходед В.Г., Яковлев М.Ю., Аполлонин А.В. и др. Способ оценки состояния антиэндотоксинового иммунитета в отношении грамотрицательных бактерий («ЛПС-тест-ИФА»): Патент на изобретение RU 2088936.
48. Ложкин А.П., Чернохвостов Ю.В., Двоеносов В.Г. и др. Влияние психо-эмоционального стресса на содержание лейкоци-

- тов и тромбодинамику у здоровых добровольцев // Казанский мед. журн. 2013. № 5. С. 718–722.
49. *Мамаев В.Б.* Актуальные проблемы геронтологии // Биофизика. 2018. Т. 63, № 5. С. 1035–1040.
50. *Меджитов Р., Джаневей Ч.* Врожденный иммунитет // Казанский мед. журн. 2004. № 3. С. 161–167.
51. *Мешков М.В., Аниховская И.А., Гатауллин Ю.К., Яковлев М.Ю.* Эндотоксиновая агрессия как универсальный фактор патогенеза расстройств гемостаза у детей с урологическими заболеваниями // Урология. 2006. № 1. С. 15–19.
52. *Мешков М.В., Гатауллин Ю.К., Иванов В.Б., Яковлев М.Ю.* Эндотоксиновая агрессия как причина послеоперационных осложнений в детской хирургии // Новые лечебно-диагностические технологии. М., 2007. Кн. 2.
53. *Мешков М.В., Гатауллин Ю.К., Файзуллин А.К., Яковлев М.Ю.* Современный взгляд на профилактику послеоперационных осложнений у детей с obstructивными уропатиями // Андрология и генитальная хирургия. 2011. Т. 12, № 1. С. 59–64.
54. *Мешков М.В., Файзуллин А.К., Гатауллин Ю.К.* и др. Антиэндотоксиновая составляющая в профилактике послеоперационных осложнений у детей с obstructивной уропатией // Детская хирургия. 2012. № 2. С. 37–41.
55. *Мешков М.В., Аниховская И.А., Уразаев Р.А., Яковлев М.Ю.* Эндотоксиновая агрессия в развитии нарушений гемостаза у детей с хирургическими заболеваниями // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2006. № 3. С. 32–37.
56. *Мечников И.И.* Этюды о природе человека. М.: Наука, 1961.
57. *Мечников И.И.* Этюды оптимизма. М.: Научное слово, 1907.
58. *Обухова Л.К., Эмануэль Н.М.* Роль свободнорадикальных реакций окисления в молекулярных механизмах старения живых организмов // Успехи химии. 1983. Т. 52. С. 353–372.
59. *Оловников А.М.* Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов // Докл. Акад. наук. 1971. Т. 201. С. 1496–1499.
60. *Оловников А.М.* Редусомная гипотеза старения и контроля биологического времени в индивидуальном развитии // Биохимия. 2003. Т. 68, № 1. С. 7–41.
61. *Пермяков Н.К., Аниховская И.А., Лиходед В.Г., Яковлев М.Ю.* Иммуноморфологическая оценка резервов связывания эндотоксина полиморфноядерными лейкоцитами // Архив патологии. 1995. Т. 57, № 2. С. 4–7.

62. *Пермяков Н.К., Яковлев М.Ю.* Патология органов пищеварения и системная эндотоксинемия // Архив патологии. 1989. Т. 51, № 12. С. 74–79.
63. *Пермяков Н.К., Яковлев М.Ю., Галанкин В.Н.* Эндотоксин и система полиморфноядерного лейкоцита // Архив патологии. 1989. Т. 51, № 5. С. 3–11.
64. *Пермяков Н.К., Яковлев М.Ю., Крупник А.Н., Кубатиев А.А.* Транзиторный коронароспазм в генезе инфаркта миокарда // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1989. Т. 108, № 7. С. 121–122.
65. *Поддубный И.В., Мешков М.В., Майский И.А.* и др. Эндотоксикоз в патогенезе послеоперационных осложнений у детей с болезнью гиришпунга // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2013. № 12. С. 56–60.
66. *Покусаева Д.П., Аниховская И.А., Коробкова Л.А., Яковлев М.Ю.* Возрастные и гендерные особенности показателей системной эндотоксинемии в атерогенезе // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2019. Т. 63, № 3. С. 13–19.
67. *Покусаева Д.П., Аниховская И.А., Коробкова Л.А.* и др. Прогностическая значимость показателей системной эндотоксинемии в атерогенезе // Физиология человека. 2019. Т. 45, № 5. С. 543–551. DOI:10.1134/Б10131164619050138
68. *Покусаева Д.П.* Системная эндотоксинемия как фактор риска развития атеросклероза экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий // Патогенез. 2020. Т. 18, № 1. С. 42–50.
69. *Раби К.* Локализованная и рассеянная внутрисосудистая коагуляция. М.: Медицина, 1974. 215с.
70. *Репин В.С.* Стволовые клетки сердечно-сосудистой системы и атеросклероз // Патогенез. 2004. Т. 2, № 1. С. 9–20.
71. *Рябов В.В., Кретов Е.И., Попов С.В.* и др. Технология коронарного стентирования и роль воспаления в атерогенезе: проблемы и перспективы // Бюллетень сибирской медицины. 2021. № 1. В печати.
72. *Савельев В.С., Петухов В.А., Каралкин А.В.* и др. Синдром кишечной недостаточности в urgentной абдоминальной хирургии: новые методические подходы к лечению // Трудный пациент. 2005. Т. 3, № 4. С. 30–37.
73. *Салахов И.М., Аниховская И.А., Майский И.А.* и др. Нормативные показатели системной эндотоксинемии как базисный элемент определения роли липополисахаридов кишечной микрофлоры в общей патологии // Патогенез. 2015. № 1. С. 18–27.
74. *Скулачёв В.П.* Феноптоз: запрограммированная смерть организма // Биохимия. 1999. Т. 64(12). С. 1418–1426.

75. *Созинов А.С.* Системная эндотоксинемия в патогенезе повреждения и регенерации печени при хронических вирусных гепатитах В и С: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 2004. 35 с.
76. *Уразаев Р.А., Яковлев М.Ю., Аниховская И.А. и др.* Способ оценки резистентности организма: Патент на изобретение RU 2011993.
77. *Уразаев Р.А., Крупник А.Н., Яковлев М.Ю.* Эндотоксинемия в раннем периоде адаптации новорожденных и их матерей // Казанский мед. журн. 1992. № 2. С. 114–118.
78. *Фролькис В.В.* Старение и биологические возможности организма. М.: Наука, 1975. 269 с.
79. *Фролькис В.В.* Старение и увеличение продолжительности жизни. Л.: Наука, 1988. 239 с.
80. *Хасанова Г.Р., Анохин В.А., Биккинина О.И., Яковлев М.Ю.* Эндотоксиновый компонент патогенеза ВИЧ-инфекции // Патогенез. 2020. № 1. С. 4–16.
81. *Хасанова Г.Р., Анохин В.А., Уразаев Р.А., Яковлев М.Ю.* Системная эндотоксинемия и синдром бронхиальной обструкции при респираторных вирусных инфекциях // Казанский мед. журн. 1993. Т. 74, № 1. С. 21–24.
82. *Хасанова Г.Р., Биккинина О.И., Анохин В.А. и др.* Кишечный эндотоксин как вероятный индуктор системного воспалительного ответа при ВИЧ-инфекции // Практическая медицина. 2012. № 1(56). С. 52–56.
83. *Хасанова Г.Р., Анохин В.А., Нагимова Ф.И.* Значение уровня растворимого рецептора CD14 для прогноза прогрессирования ВИЧ-инфекции // Практическая медицина. 2014. Т. 4. С. 119–123.
84. *Хасанова Г.Р., Анохин В.А., Биккинина О.И. и др.* Нарушения микробиоценоза кишечника у больных ВИЧ-инфекцией // Казанский мед. журн. 2013. Т. 94(1). С. 34–39.
85. *Хасанова Г.Р., Анохин В.А., Абросимова А.А., Нагимова Ф.И.* Оценка вероятности развития анемии у больных с ВИЧ-инфекцией с использованием метода Каплана–Майера // Современные технологии в медицине. 2011. Т. 4. С. 109–112.
86. *Хасанова Г.Р., Биккинина О.И., Акчурина Л.Б. и др.* Системный воспалительный ответ и прогрессирование ВИЧ-инфекции // Вестник современной клинической медицины. 2013. Т. 6(3). С. 21–27.
87. *Хасанова Г.Р., Биккинина О.И., Анохин В.А. и др.* Кишечный фактор прогрессирования ВИЧ-инфекции // Успехи современной биологии. 2020. Т. 140, № 3. С. 278–288.

88. *Хорошилов С.Е., Карпун Н.А., Половников С.Г. и др.* Селективная гемосорбция эндотоксина в лечении абдоминального сепсиса // *Общая реаниматология*. 2009. № 6. С. 83–87.
89. *Хотина В.А., Сухоруков В.Н., Каширских Д.А. и др.* Метаболизм холестерина в макрофагах // *Комплексные проблемы в сердечно-сосудистых заболеваниях*. 2020. Т. 9, № 2. С. 91–101.
90. *Чазов Е.И.* Руководство по кардиологии в четырех томах. М., 2014.
91. *Шварц Я.Ш.* Роль эндотоксинемии в атерогенезе // *Атеросклероз*. 2005. Т. 1, № 1. С. 18–31.
92. *Шмойлов Д.К., Каримов И.З.* Показатели активности гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета у больных гриппом А // *Патогенез*. 2020. № 1. С. 51–57.
93. *Энукидзе Г.Г., Аниховская И.А., Марачев А.А., Яковлев М.Ю.* Антиэндотоксиновое направление в лечении хронического воспаления и женского бесплодия. М., 2007. Сер: Новые лечебно-диагностические технологии. Кн. 3.
94. *Яковлев М.Ю.* Морфология миокарда при эндотоксиновом шоке // *Архив патологии*. 1985. Т. 47, № 7. С. 34–40.
95. *Яковлев М.Ю.* Эндотоксиновый шок // *Казанский мед. журн*. 1987. № 3. С. 207–211.
96. *Яковлев М.Ю.* Роль кишечной микрофлоры и недостаточность барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления // *Казан. мед. журн*. 1988. Т. 69, № 5. С. 353–358.
97. *Яковлев М.Ю.* Системная эндотоксинемия в физиологии и патологии человека: Автореф. дис. ...д-ра мед.наук. М., 1993. 55с.
98. *Яковлев М.Ю.* «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных // *Успехи совр. биол*. 2003. Т. 123, № 1. С. 31–40.
99. *Яковлев М.Ю.* Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека // *Физиология человека*. 2003. Т. 29, № 4. С. 98–109.
100. *Яковлев М.Ю.* Кишечный липополисахарид: системная эндотоксинемия – эндотоксиновая агрессия – SIR – синдром и полиорганная недостаточность как звенья одной цепи // *Волгоградский науч.-мед. журн*. 2005. № 1. С. 15–18.
101. *Яковлев М.Ю.* Кишечный эндотоксин – SIRS – полиорганная недостаточность // *Труды II съезда РОП*. 2006. Т. 1. С. 437–440.
102. *Яковлев М. Ю.* Кишечный эндотоксин и воспаление // *Дерматология. Национальное руководство*. М., 2011. С. 99–110.
103. *Яковлев М.Ю.* Дерматовенерология. Национальное руководство (краткое издание). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. Кишечный эндотоксин и воспаление. Глава 8. С. 70–76.

104. Яковлев М.Ю. Воспоминания о лучшем или об истоках эндотоксиновой теории // Актуальные проблемы общей патологии. Юбилейная научно-практическая конференция. Казань, 2015. С. 68–80.
105. Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин: иммунитет – воспаление – старение как звенья одной цепи // Патогенез. 2020. Т. 18, № 1. С. 82–94.
106. Яковлев М.Ю., Галанкин В.Н., Ипатов А.И. и др. Острый респираторный дистресс-синдром при эндотоксиновом шоке // Архив патологии. 1988. Т.50, № 11. С. 84–89.
107. Яковлев М.Ю., Зубаирова Д.Л., Крупник А.Н. Альвеолярные макрофаги в физиологии и патологии легких // Архив патологии. 1991. Т.53, № 4. С. 3–8.
108. Яковлев М.Ю., Крупник А.Н., Бондаренко Е.В. и др. Диагностическая информативность иммуноморфологической идентификации эндотоксин-положительных гранулоцитов в клинике и эксперименте // Актуальные вопросы теоретической и прикладной инфекционной иммунологии, механизмы противоинфекционного иммунитета. М., 1987. С. 127–28.
109. Яковлев М.Ю., Крупник А.Н., Кубатиев А.А. и др. Эозинофил – супераффинная клетка к эндотоксину // Бюллетень экспериментальной биологии. 1989. № 6. С. 765–766.
110. Almond M. Depression and inflammation// Current Psychiatry. 2013. Vol. 12, № 6. P. 24–32.
111. Amar J., Burcelin R., Ruidavets J.B. et al. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men // Am.J. Clin.Nutr. 2008. Vol. 87, № 5. P. 1219–1223.
112. Anichkov N.N. Osnovnye theoreticheskie polozhenia k dalneishemuizucheniu problemy atherosclerosa // Atheroscleros. L.: Med., 1965. P. 14–21.
113. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Khasanova G.R., Yakovlev M.Yu. Endotoxin is a component in the pathogenesis of chronic viral diseases // Human Physiology. 2015. Vol. 41, № 3. P.328.
114. Anikhovskaya I.A., Oparina O.N., Yakovleva M.M., Yakovlev M.Yu. Intestinal endotoxin as a universal factor of adaptation and pathogenesis of general adaptation syndrome // Human Physiology. 2006.Vol. 32, № 2. P. 200–2003.
115. Anikhovskaya I.A., Vyshegurov Ya.Kh., Rascheskov A.Yu. et al. Bifidobacteria as a means of prevention or treatment of endotoxin aggression in patients with chronic diseases during remission or exacerbation // Human Physiology. 2004. Vol. 30, № 6. P. 732.
116. Ascher M.S. AIDS as immune system activation: a model for pathogenesis // Clin. Exp. Immunol. 1988. Vol. 73. P. 165–167.

117. *Avolio E., Gualtieri P., Romano L. et al.* Obesity and body composition in man and woman: associated diseases and new role of gut microbiota // *Curr. Med. Chem.* 2019. Mar 25. Doi: 10.2174/0929867326666190326113607
118. *Badley A.D., Pilon A.A., Landay A., Lynch D.H.* Mechanisms of HIV-associated lymphocyte apoptosis // *Blood*. 2000. Vol. 96. P. 2951–2964.
119. *Bajaj J.S., Kassam Z., Fagan A. et al.* Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: A randomized clinical trial // *Hepatology*. 2017. Vol. 66. P. 1727–1738. Doi: 10.1002/hep.29306
120. *Bahador M., Cross A.S.* From therapy to experimental model: a hundred years of endotoxin administration to human subjects // *Journal of Endotoxin Research*. 2007. Vol. 13. P. 251–279.
121. *Becker M.D., Crespo S., Martin T.M. et al.* Intraocular *in vivo* imaging of activated T-lymphocytes expressing green-fluorescent protein after stimulation with endotoxin // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2001. Vol. 239, № 8. P. 609–612.
122. *Beignon A.S., McKenna K., Skoberne M. et al.* Endocytosis of HIV-1 activates plasmacytoid dendritic cells via Toll-like receptor-viral RNA interactions // *J. Clin. Inves.* 2005. Vol. 115. P. 3265–3275. Doi: 10.1172/JCI26032
123. *Binder C.J., Chang M.K., Shaw P.X. et al.* Innate and acquired immunity in atherogenesis // *Nat. Med.* 2002. Vol. 8, № 11. P. 1218–26.
124. *Black P.H.* Stress and the inflammatory response: A review of neurogenic inflammation // *Brain, Behavior, and Immunity*. 2002. Vol. 16. Issue 6. P. 622–653.
125. *Black Ph., Garbutt L. D.* Stress, inflammation and cardiovascular disease // *J. Psychosom. Res.* 2002. Vol. 52, № 1. P. 1–23.
126. *Boichuk S.V., Khaiboullina S.F., Ramazanov B.R. et al.* Gut-associated plasmacytoid dendritic cells display an immature phenotype and upregulated granzyme B in subjects with HIV/AIDS // *Frontiers in Immunology*. 2015. Sep. 24. Vol. 6. P. 485. Doi: 10.3389/fimmu.2015.00485
127. *Boivin A., Mesrobian J., Mesrobian L.* Technique pour la preparation des polyosides microbiens specifiques // *Compt. Rend. Soc. Biol.* 1933. Vol. 113. P. 490–492.
128. *Boivin A., Mesrobian L.* Recherchessur les antigenes somatiquesetsur les endotoxines des bacteries // *Rev. Immunol.* 1935. № 1. P. 553–569.

129. *Brenchley J.M., Price D.A., Schacker T.W. et al.* Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV // *Nat. Med.* 2006. Vol. 12. P. 1365–1371. Doi: 10.1038/nm1511
130. *Brown J.M., Hazen S.L.* The gut microbial endocrine organ: bacterially derived signals driving cardiometabolic diseases // *Ann. Rev. Med.* 2015. Vol. 66. P. 343–359.
131. *Brown J.M., Hazen S.L.* Microbial modulation of cardiovascular disease // *Nat. Rev. Microbiol.* 2018. Vol. 16(3). P. 171–181. Doi: 10.1038/nrmicro.2017.149
132. *Brown E.M., Kenny D.J., Xavier R.J.* Gut Microbiota Regulation of T Cells During Inflammation and Autoimmunity // *Ann. Rev. Immunol.* April 2019. Vol. 37. P. 599–624. Режим доступа: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042718-041841>/ Датаобращения: 10.09.2019
133. *Buja L.M.* Does atherosclerosis have an infectious etiology? // *J. Circulation.* 1996. Vol. 94. P. 872–873.
134. *Burut D.F., Karim Y., Ferns G.A.* The role of immune complexes in atherogenesis // *Angiology.* 2010. Vol. 61. P. 679–89.
135. *Campisi J., Kapahi P., Lithgow G.J. et al.* From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing // *Nature (London).* 11.07.2019. Vol. 571. P. 183–192.
136. *Canı P.D., Amar J., Iglesias M.A. et al.* Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance // *Diabetes.* 2007. Vol. 56, № 7. P. 1761–1772.
137. *Canı P.D., Bibiloni R., Knauf C. et al.* Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice // *Diabetes.* 2008. Vol. 57. P. 1470–1481.
138. *Canı P.D., Delzenne N.M.* The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease // *Curr. Pharm. Des.* 2009. Vol. 15(13). P. 1546–1558.
139. *Carnes M.U., Hoppin J.A., Metwali N.A. et al.* House dust endotoxin levels are associated with adult asthma in a U.S. farming population // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017. Vol. 14(3). P. 324–331. Doi: 10.1513/AnnalsATS.201611-861OC PMC5427722 PMID: 27977294
140. *Cavaillon J.M.* Polymyxin B for endotoxin removal in sepsis // *Lancet Infect Dis.* 2011. Vol. 11, № 6. P. 426–427.
141. *Cesari M., Penninx B.W., Newman A.B. et al.* Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study // *Circ.* 2003. Vol. 108, № 19. P. 2317–2322.
142. *Centanni E.* *Über Infektionsfieber* // *Chem. Zentr.* (4th Series). 1884. Bd 6. S. 597.

143. *Coley W.B.* The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas // *Am.J. Med. Sci.* 1883. Vol. 105. P. 487–511.
144. *Cox A.J., West N.P., Cripps A.W.* Obesity, inflammation, and the gut microbiota // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015. Vol. 3. P. 207–215. Doi: 10.1016/S2213–8587(14)70134–2
145. *Criqui M.H.* Peripheral arterial disease – epidemiological aspects // *Vasc. Med.* 2001. Vol. 6. P. 3–7.
146. *Cuello C., Wakefield D., Girolamo N.D.* Neutrophil accumulation correlates with type IV collagenase/gelatinase activity in endotoxin-induced uveitis // *Br. J. Ophthalmol.* 2002. Vol. 86. P. 290–295.
147. *David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N.* et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome // *Nature.* 2014. Vol. 505. P. 559–563. Doi: 10.1038/nature12820
148. *Davidson M.H.* Is LDL–C passed its prime? The emerging role of Non-HDL, LDL-P, and apoB in CHD risk assessment // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008. Vol. 28. P. 1582–1586.
149. *Dehua J., Yu Yang, Dongye Li.* Lipopolysaccharide induced vascular smooth muscle cells proliferation: A new potential therapeutic target for proliferative vascular diseases // *J. Cell Proliferation.* 2017. Vol. 50. P. 1–8.
150. *Diks S.H.* Lipopolysaccharide recognition, internalisation, signalling and other cellular effects // *Journ. Endotoxin Res.* 2001. Vol. 7, № 5. P. 335–348.
151. *Dilman V.M.* Age-associated elevation of hypothalamic, threshold to feedback control, and its role in development, aging, and disease // *Lancet.* 1971. Vol. 1(7711). P. 1211–1219.
152. *Dillon S.M., Frank D.N., Wilson C.C.* The gut microbiome and HIV-1 pathogenesis: A two way street // *AIDS.* 2016. Vol. 30(18). P. 2737–2751. Doi: 10.1097/QAD.0000000000001289
153. *Dinan T.G.* Inflammatory markers in depression // *Curr.Opion. Psychiatry.* 2009. Vol. 2, № 1. P. 32–36.
154. *Equils O., Faure E., Thomas L.* et al. Bacterial lipopolysaccharide activates HIV longterminal repeat through Toll-likereceptor 4 // *J. Immunol.* 2001. Vol. 166. P. 2342–2347. Doi: 10.4049/jimmunol.166.4.2342
155. *Enukidze G.G., Anikhovskaya I.A., Marachev A.A., Yakovlev M.Yu.* Endotoxin aggression in the pathogenesis of chronic inflammatory diseases of small pilvisorgans anninfertility, or an antiendotoxin approach to their treatment // *Human Physiology.* 2006. Vol. 32, № 3. P. 351–356.

156. *Fei N., Zhao L.* An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice // *ISME J.* 2013. Vol. 7(4). P. 880–884. Doi: 10.1038/ismej.2012.153
157. *Franceschi C., Capri M., Monti D.* et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans // *Mechanisms of ageing and development.* 2007. Vol. 128, № 1. P. 92–105.
158. *Franceschi C., Garagnani P., Vitale G.* et al. Inflammaging and “Garb-aging” // *Trends in Endocrinology and Metabolism.* 2017. Vol. 28, № 3. P. 199–212.
159. *Franceschi C., Olivieri F., Marchegiani F.* et al. Genes involved in immune response/inflammation, IGF1/insulin pathway and response to oxidative stress play a major role in the genetics of human longevity: the lesson of centenarians // *Mechanisms of ageing and development.* 2005. Vol. 126, № 2. P. 351–361.
160. *Franceschi C., Zaikin A., Gordeeva S.* et al. Inflammaging 2018: An update and a model // *Seminars in Immunology.* 2018. Vol. 40. P. 1–5. Doi: 10.1016/j.smim.2018.10.008
161. *Freiberg M.S., Chang C.H., Skanderson M.* et al. Association between HIV infection and the risk of heart failure with reduced ejection fraction and preserved ejection fraction in the antiretroviral therapyera: results from the Veterans Aging Cohort Study // *JAMA Cardiol.* 2017. Vol. 2. P. 536–546. Doi: 10.1001/jamacardio.2017.0264
162. *Furtado M.R., Callaway D.S., Phair J.P.* et al. Persistence of HIV-1 transcription in peripheral-blood mononuclear cells in patients receiving potent antiretroviral therapy // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340(21). P. 1614–1622. Doi: 10.1056/NEJM199905273402102
163. *Ganz T.* Hepcidin: a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2005. Vol. 18. P. 171–182. Doi: 10.1016/j.beha.2004.08.020
164. *Giorgi J.V., Lyles R.H., Matud J.L.* et al. Predictive value of immunologic and virologic markers after long or short duration of HIV-1 infection // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2002. Vol. 29. P. 346–355.
165. *Glass C.K., Witztum J.L.* Atherosclerosis. The road ahead // *Cell.* 2001. Vol. 104, № 4. P. 503–16.
166. *Gordienko A.I., Beloglazov V.A., Kubyshkin A.V.* et al. Humoral anti-endotoxin immunity imbalance as a probable factor in the pathogenesis of autoimmune diseases // *Human Physiology.* 2019. Vol. 45. Issue 3. P. 337.
167. *Gózd-Barszczewska A., Koziół-Montewka M., Barszczewski P.* et al. Gut microbiome as a biomarker of cardiometabolic disorders // *Ann. Agric. Environ. Med.* 2017. Vol. 24(3). P. 416–422. Doi: 10.26444/aaem/75456

168. Grossman Z., Bentwich Z., Herverman R.B. From HIV infection to AIDS: are the manifestations of effective immune resistance misinterpreted? // Clin.Immunol. Immunopathol. 1993. Vol. 69. P. 123–135.
169. Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N. et al. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2004. Vol. 24. P. 149–161.
170. Guex-Crosier Y., Wittwer A.J., Roberge F.G. Intraocular production of a cytokine (CINC) responsible for neutrofil infiltration in endotoxin-induced uveitis // Br.J. Ophthalmol. 1996. Vol. 80, № 7. P. 649–653.
171. Gundling F., Tiller M., Agha A., Schepp W., Iesalnieks I. Successful autologous fecal transplantation for chronic diversion colitis // Tech. Coloproctol. 2015. Vol. 19. P. 51–52. Doi: 10.1007/s10151-014-1220-2
172. Gundling F., Roggenbrod S., Schleifer S. et al. Patient perception and approval of faecal microbiota transplantation (FMT) as an alternative treatment option for obesity // Obes. Sci. Pract. 2019. Vol. 5(1). P. 68–74. Doi: 10.1002/osp4.302
173. Hanashiro R., Fujino K., Gugunfu Y. et al. Syntetic lipid A-induced uveitis and endotoxin-induced uveitis – comparative study // Jpn. J. Ophthalmol. 1997. Vol. 41, № 6. P. 355–361.
174. Harman D. Aging: A theory based on free radicals and radiation chemistry // J. Gerontol. 1956. Vol. 11. P. 298–300.
175. Hayflick L. How and why we age. New York: Ballantine, 1994.
176. He M., Shi B. Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: the role of probiotics and prebiotics // Cell Biosci. 2017. Vol. 7. P. 54. Doi: 10.1186/s13578-017-0183-1
177. Hekler E.B., Rubenstein J., Elliot J. et al. Inflammatory markers in myocardial infarction patients: Preliminary evidence of a prospective association with depressive symptoms // J. Appl. Biobehavioral Res. 2007. Vol. 12, № 2. P. 65–81.
178. Hellerstein M.K., Hoh R.A., Hanley M.B. et al. Subpopulations of long-lived and short-lived T cells in advanced HIV-1 infection // J. Clin. Invest. 2003. Vol. 112. P. 956–966. Doi: 10.1172/JCI17533
179. Herbeval J.P., Hardy A.W., Boasso A. et al. Regulation of TNF-related apoptosis-inducing ligand on primary CD4+ T cells by HIV-1: role of type I IFN-producing plasmacytoid dendritic cells // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005. Vol. 102. P. 13974–13979. Doi: 10.1073/pnas.0505251102

180. *Hikichi T., Ueno N., Chakrabarti B.* et al. Evidence of cross-link formation of vitreous collagen during experimental intraocular inflammation // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1996. Vol. 234, № 1. P. 47–54.
181. *Ho D.D., Neumann A.U., Perelson A.S.* et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection // *Nature.* 1995. Vol. 373. P. 123–126. Doi: 10.1038/373123a0
182. *Horvath S.* DNA methylation age of human tissues and cell types // *Genome Biol.* Vol. 14. R115 (2013).
183. *Horvath S., Raj K.* DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing // *Nat. Rev. Genet.* 2018. Vol. 19. P. 371–384.
184. *Hsia J., Otvos J.D., Rossouw J.E.* et al. for the Women's Health Initiative Research Group. Lipoprotein particle concentrations may explain the absence of coronary protection in the Women's Health Initiative Hormone Trials // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008. Vol. 28. P. 1666–1671.
185. *Huang T., Hu F.B.* Gene-environment interactions and obesity: Recent developments and future directions // *BMC Med. Genomics.* 2015. Vol. 8(Suppl. 1). P. S2. Doi: 10.1186/1755–8794–8-S1-S2
186. *Ji Y., Liu J., Wang Z., Li Z.* PPARgamma agonist rosiglitazone ameliorates LPS-induced inflammation in vascular smooth muscle cells via the TLR4/TRIF/IRF3/IP-10 signaling pathway // *Cytokine.* 2011. Vol. 55. P. 409–419.
187. *Jiang W., Lederman M.M., Hunt P.* et al. Plasma levels of bacterial DNA correlate with immune activation and the magnitude of immune restoration in persons with antiretroviral-treated HIV infection // *J. Infect. Dis.* 2009. Vol. 199. P. 1177–1185. Doi: 10.1086/597476
188. *John G.K., Mullin G.E.* The gut microbiome and obesity // *Curr. Oncol. Rep.* 2016. Vol. 18(7). P. 45. Doi: 10.1007/s11912–016–0528–7
189. *Immoto M., Yoshimura S., Shiba T.* Total synthesis of lipid A, active principle of bacterial endotoxin // *Proc. Jpn. Acad. Sci.* 1984. Vol. 60. P. 285–288.
190. *Ingolfsson I.O., Sigurdsson G., Sigvaldason H.* et al. A marked decline in the prevalence and incidence of intermittent claudication in Icelandic men 1968–1986: a strong relationship to smoking and serum cholesterol – the Reykjavik Study // *J. Clin. Epidemiol.* 1994. Vol. 47. P. 1237–1243.
191. *Karagodin V.P., Sukhorukov V.N., Orekhov A.N.* et al. Atherosclerosis prevention: The role of special diets and functional food // *Frontiers in Bioscience – Scholar – Elite.* 2020. № 1. P. 51–59.

192. Kim J.J., Sears D.D. TLR4 and Insulin Resistance // *Gastroenterology Research and Practice*. Vol. 2010. Article ID212563. 11 p. Doi:10.1155/2010/212563
193. Knoflach M., Kiechi S. Cardiovascular risk factors and atherosclerosis in young males: ARMY study (Atherosclerosis Risk-Factors in Male Youngsters) // *J. Circulation*. 2003. Vol. 108, № 9. P. 1064–1069.
194. Kol A., Bourcier T., Lichtman A.H., Libby P. Chlamydial and human heat shock protein 60s activate human vascular endothelium, smooth muscle cells, and macrophages // *J. Clin. Invest.* 1999. Vol. 103, № 4. P. 571–577.
195. Kupriyanov R.V., Zhdanov R.I. The eustress concept: problem-sand outlooks // *World J. of Med. Sci.* 2014. Vol. 11, № 2. P. 179–185.
196. Lassenius M.I., Pietiläinen K. H., Kaartinen K. et al. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34, № 8. P. 1809–1815.
197. Lazar V., Ditu L.-M., Pircalabioru G.G. et al. Aspects of gut microbiota and immune system interactions in infectious diseases, immunopathology, and cancer // *Front. Immunol.* 15 August 2018. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01830>
198. Lester R.T., Yao X.D., Ball T.B. et al. HIV-1 RNA dysregulates the natural TLR response to subclinical endotoxemia in Kenyan female sex-workers // *PLoS One*. 2009. Vol. 4. P. e5644. Doi: 10.1371/journal.pone.0005644
199. Ley R.E., Backhed F., Turnbaugh P. et al. Obesity alters gut microbial ecology // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2005. Vol. 102(31). P. 11070–11075. Doi: 10.1073/pnas.0504978102
200. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity // *Nature*. 2006. Vol. 444. P. 1022–1023. Doi: 10.1038/4441022a
201. Leynaert B., Guilloud-Bataille M., Sous-san D. et al. Association between farm exposure and atopy, according to the CD14 C-159T polymorphism // *J. Allergy Clin Immunol.* 2006. Vol. 118. P. 658–665.
202. Likhoded V.G., Anikhovskaya I.A., Salachov I.M. et al. Fc-receptor-mediated binding of lipopolysaccharides (LPS) by human leukocytes in physiology and pathology // *J. Endotoxin Res.* 2000. Vol. 6, № 2. P. 121.
203. Lin Y.P., Thibodeaux C.H., Pena J.A. Probiotic lactobacillus reuteri suppress proinflammatory cytokines via c-Jun // *Bowel Dis.* 2008. Vol. 14. P. 1068–1083.
204. Liu R., Hong J., Xu X., Feng Q. et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention // *Nat. Med.* 2017. Vol. 23(7). P. 859–868. Doi: 10.1038/nm.4358

205. *Mathison J.C., Ulevitch R.J.* The clearance, tissue distribution and cellular localization of intravenously injected lipopolysaccharide in rabbits // *J. Immunol.* 1979. Vol. 123. P. 2133–2143.
206. *Mattapallil J.J., Douek D.C., Hill B.* Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection // *Nature.* 2005. Vol. 434(7037). P. 1093–1097. Doi: 10.1038/nature03501
207. *Marchetti G., Cozzi-Lepri A., Merlini E.* et al. ICONA Foundation Study Group. Microbial translocation predicts disease progression of HIV-infected antiretroviral-naïve patients with high CD4 cell count // *AIDS.* 2011. Vol. 25(11). P. 1385–1394. Doi: 10.1097/QAD.0b013e3283471d10
208. *Mehandru S., Poles M.A., Tenner-Racz K.* et al. Lack of mucosal immune reconstitution during prolonged treatment of acute and early HIV-1 infection // *PLoS Med.* 2006 Dec. Vol. 3(12). e484. Doi: 10.1371/journal.pmed.0030484
209. *Medzhitov R., Janeway C.A., Jr.* Innate immunity: impact on the adaptive immune response // *Curr. Opin. Immunol.* 1997. Vol. 9. P. 4–9.
210. *Medzhitov R., Janeway C.A., Jr.* Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition // *Cell.* 1999. Vol. 91. P. 295–298.
211. *Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C.A., Jr.* A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity // *Nature.* 1997. Vol. 388. P. 394–397.
212. *Memon R.A., Staprans I., Noor M.* et al. Infection and inflammation induce LDL oxidation in vivo. *Arterioscler // Thromb. Vasc. Biol.* 2000. Vol. 20. P. 1536–1542.
213. *Meshkov M.V., Anikhovskaya I.A., Yakovleva M.M., Yakovlev M.Yu.* Intestinal endotoxin in regulation of hemostasis activity and in pathogenesis of the DIC syndrome // *Human Physiology.* 2005. Vol. 31, № 6. P. 700–705.
214. *Michelsen K.S., Arditi M.* Toll-like receptor signaling and atherosclerosis // *Curr. Opin. Hematol.* 2006. Vol. 13, № 3. P. 163–168.
215. *Michel O.* Role of lipopolysaccharide (LPS) in asthma and other pulmonary conditions // *J. Endotoxin Res.* 2003. Vol. 9(5). P. 293–300. Doi: 10.1179/096805103225002539
216. *Miller G.E., Cohen S., Ritchey A.K.* Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: A glucocorticoid-resistance model // *Health Psychology.* 2002. Vol. 21, №. 6. P. 531–541.

217. *Miller W.F., Ellis M.K., Williams D.F., Han D.P.* Retained intraocular foreign bodies and endophthalmitis // *Ophthalmology*. 1990. Vol. 97, № 11. P. 1532–1538.
218. *Miller M.A., McTernan P.G., Harte A.L. et al.* Ethnic and sex differences in circulating endotoxin levels: a novel marker of atherosclerotic and cardiovascular risk in a British multi-ethnic population // *Atherosclerosis*. 2009. Vol. 203. P. 494–502.
219. *Mizuno Y., Jacob R.F., Mason R.P.* Inflammation and the development of atherosclerosis // *J. Atheroscler. Thromb.* 2011. Vol. 18. P. 351–358.
220. *Mo J.S., Matsukawa A., Ohkawara S., Yoshinaga M.* Role and regulation of IL-8 and MCP-1 in LPS- induced uveitis in rabbits // *Exp. Eye. Res.* 1999. Vol. 68, № 3. P. 333–340.
221. *Morelli L., Capurso L.* FAO/WHO guidelines on probiotics: 10 years later // *J. Clin. Gastroenterol.* 2012. Vol. 46. P. S1–S2. Doi: 10.1097/MCG.0b013e318269fdd5
222. *Munford R.S.* Endotoxemia—menace, marker, or mistake? // *J. Leukoc. Biol.* 2016. Vol. 100, № 4. P. 687–698.
223. *Norbäck D., Markowicz P., Cai G. et al.* Endotoxin, ergosterol, fungal DNA and allergens in dust from schools in Johor Bahru, Malaysia—associations with asthma and respiratory infections in pupils // *PloS One*. 2014. Vol. 9(2). P. e88303. Doi: <http://dx.doi.org/10.1371>
224. *Nowak P., Trosheid M., Avershina E. et al.* Gut microbiota diversity predicts immune status in HIV-1 infection // *AIDS*. 2015. Vol. 29(18). P. 2409–2418(10). Doi: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000869>
225. *Nazli A., Chan O., Dobson-Belair W.N. et al.* Exposure to HIV-1 directly impairs mucosal epithelial barrier integrity allowing microbial translocation // *PloS Pathog.* 2010 April. Vol. 6(4). e1000852. Doi: 10.1371/journal.ppat.1000852
226. *Nowroozalizadeh S., Månsson F., da Silva Z. et al.* Microbial translocation correlates with the severity of both HIV-1 and HIV-2 infections // *J. Infect. Dis.* 2010. Vol. 201(8). P. 1150–1154. Doi: 10.1086/651430
227. *Ohta K., Wiggert B., Taylor A.W., Streilein J.W.* Effects of experimental ocular inflammation on ocular immune privilege // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999. Vol. 40, № 9. P. 2010–2018.
228. *Okorokov P.L., Anikhovskaya I.A., Volkov I.E., Yakovlev M.Yu.* Intestinal endotoxin as a trigger of type 1 diabetes mellitus // *Human Physiology*. 2011. Vol. 37, № 2. P. 247–249.

229. *Okorokov P.L., Anikhovskaya I.A., Yakovleva M.M.* et al. Nutritional factors of inflammation induction or lipid mechanism of endotoxin transport // *Human Physiology*. 2012. Vol. 38, № 6. P. 649.
230. *Orchard T.J.* The impact of gender and general risk factors on the occurrence of atherosclerotic vascular disease in non-insulin dependent of diabetes mellitus // *Ann. Med.* 1996. Vol. 28. P. 323–333.
231. *Patel A.* The role of inflammation in depression. Review // *Psychiatria Danubina*. 2013. Vol. 25. Suppl. 2. P. 216–223.
232. *Pfeiffer R.* Untersuchungen über das Choleragift // *Z. Hygiene*. 1882. Bd 11. S. 393–412.
233. *Picker L.J., Watkins D.I.* HIV pathogenesis: the first cut is the deepest // *Nat. Immunol.* 2005. Vol. 6. P. 430–432. Doi: 10.1038/ni0505–430
234. *Poelstra K., Bakker W.W., Klok P.A.* et al. Dephosphorylation of endotoxin by alkaline phosphatase in vivo // *Am. J. Pathol.* 1997. Vol. 151, № 4. P. 1163–1169.
235. *Pussinen P.J., Havulinna A.S., Lehto M.* et al. Endotoxemia is associated with an increased risk of incident diabetes // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34. P. 392–397.
236. *Raetz C.R., Whitfield C.* Lipopolysaccharide endotoxins // *Ann. Rev. Biochem.* 2002. Vol. 71. P. 635–700.
237. *Reinhardt C., Reigstad C.S., Bäckhed F.* Intestinal microbiota during infancy and its implications for obesity // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009. Vol. 48. P. 249–256.
238. *Rice J.B., Stoll L.L., Li W.-G.* et al. Low level endotoxin induces potent inflammatory activation of human blood vessels: inhibition by statins // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2003. Vol. 23. P. 1576–1582.
239. *Ridaura V.K., Faith J.J., Rey F.E.* et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice // *Science*. 2013. Vol. 341(6150). P. 1241214. Doi: 10.1126/science.1241214
240. *Rietschel T., Westphal O.* Endotoxin: Historical perspectives // *Endotoxin in Health and Disease* / Ed. H. Brade et al. N.Y.; Basel, 1999. P. 1–30.
241. *Ross R.* Atherosclerosis—an inflammatory disease // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340. P. 115–126.
242. *Rothschild D., Weissbrod O., Barkan E.* et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota // *Nature*. 2018. Vol. 555(7695). P. 210–215. Doi: 10.1038/nature25973
243. *Ruan J.W., Statt S., Huang C.T.* et al. Dual-specificity phosphatase 6 deficiency regulates gut microbiome and transcriptome response

- against diet-induced obesity in mice // *Nat. Microbiol.* 2016. Vol. 2. P. 1622. Doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.220
244. *Salvioli S., Capri M., Valensin S.* et al. Inflammaging, cytokines and ageing: state of the art, new hypothesis on the role of mitochondria and new perspectives from systems biology // *Curr. Pharms. Des.* 2006. Vol. 12, № 24. P. 3161–3171.
 245. *Sandler N.G., Wand H., Roque A.* et al. INSIGHTSMART StudyGroup. Plasma levels of soluble CD14 independantly predict mortality in HIV-infection // *J. Infect. Dis.* 2011. Vol. 203 (6). P. 780–790. Doi: 10.1093/infdis/jiq118
 246. *Santacruz A., Collado M.C., García-Valdés L.* et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women // *Br. J. Nutr.* 2010. Vol. 104(1). P. 83–92. Doi: 10.1017/S0007114510000176
 247. *Schacker T.W., Reilly C., Beilman G.J.* et al. Amount of lymphatic tissue fibrosis in HIV infection predicts magnitude of HHART-associated change in peripheral CD4 cell count // *AIDS.* 2005. Vol. 19. P. 2169–2171. Doi: 10.1097/01.aids.0000194801.51422.03
 248. *Selye H.* Stress in Health and Disease. Boston: Butterworths, 1976. 1256 p.
 249. *Shammas M.A.* Telomeres, lifestyle, cancer, and aging // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2011. Vol. 14, № 1. P. 28–34.
 250. *Schatz I.J., Masaki K., Yano K.* et al. Cholesrterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study // *Lancet.* 2001. Vol. 358. P. 351–355.
 251. *Shear M.J., Turner F. C.* Chemical treatment to tumors // *J. Natl. Cancer Inst.* 1943. Vol. 4. P. 81–97.
 252. *Shestov D.B., Deev A.D., Klimov A.N.* et al. Increased risk of coronary heart disease death in men with low total and low density lipoprotein cholesterol in the Russian Lipid Research Clinics Prevalence Follow-up Study // *Circulation.* 1993. Vol. 88. P. 846–853.
 253. *Skulachev V.P.* Mitochondrial physiology and pathology; concepts of programmed death of organelles, cells and organisms // *Mol. Aspects Med.* 1999. P. 139–184.
 254. *Slavich G.M., Irvin M.R.* From stress to inflammation and major depressive disorder: A social signal transduction theory of depression // *Physiol. Bull.* 2014. Vol. 140, № 3. P. 774–815.
 255. *Slocum C., Coats S.R., Hua N.* et al. Distinct lipid a moieties contribute to pathogen-induced site-specific vascular inflammation // *PLoSPathog.* 2014. Vol. 10. P. e1004215.
 256. *Smith C.J., Ryom L., Weber R.* et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D: A: D): a multicohort

- collaboration // *Lancet*. July, 19, 2014. Vol. 384(9939). P. 241–248. Doi: 10.1016/S0140-6736(14)60604-8
257. *Sozinov A.S., Anikhovskaya I.A., Baiazitova L.T.* et al. Intestinal microflora and concomitant gastrointestinal diseases in patients with chronic hepatitis B and C // *J. Microbiology Epidemiology Immunology*. 2002. № 1. P. 61–64.
 258. *Sozinov A.S., Anikhovskaya I.A., Enaleeva D.S.* et al. Functional activity of endotoxin binding factors in chronic viral hepatitis B and C // *J. Microbiology Epidemiology Immunology*. 2001. № 6. P. 56–59.
 259. *Steinberg D.* Thematic review series: The Pathogenesis of Atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part V: The discovery of the statins and the end of the controversy // *J. Lipid Res*. 2006. Vol. 47. P. 1339–1351.
 260. *Stoll G., Bendszus M.* Inflammation and atherosclerosis: novel insights into plaque formation and destabilization // *Stroke*. 2006. Vol. 37, № 7. P. 1923–1932.
 261. *Stoll L.L., Denning G.M., Weintraub N.L.* Endotoxin, TLR4 signaling and vascular inflammation: Potential therapeutic targets in cardiovascular disease // *Current Pharmaceutical Design*. 2006. Vol. 12, №32. P. 4229–4245.
 262. *Suzuma K., Mandai M., Kogishi J.* et al. Role of P-selectin in endotoxin-induced uveitis // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 1997. Vol. 38, № 8. P. 1610–1618.
 263. *Takamiya A., Takeda M., Yoshida A., Kiyama H.* Expression of serine protease inhibitor 3 in ocular tissues in endotoxin-induced uveitis in rat // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2001. Vol. 42. P. 2427–2433.
 264. *Tesselaar K., Arens R., van Schijndel G.M.* et al. Lethal T cell immunodeficiency induced by chronic costimulation via CD27-CD70 interactions // *Nat. Immunol*. 2003. Vol. 4. P. 49–54. Doi: 10.1038/ni869
 265. *Tilg H., Moschen A.R., Kaser A.* Obesity and the microbiota // *Gastroenterology*. 2009. Vol. 136(5). P. 1476–83. Doi: 10.1053/j.gastro.2009.03.030
 266. *Trøseid M., Nowak P., Nyström J.* et al. Elevated plasma levels of lipopolysaccharide and high mobility group box-1 protein are associated with high viral load in HIV-1 infection: reduction by 2-year antiretroviral therapy // *AIDS*. 2010. Vol. 2(11). P. 1733–1737. Doi: 10.1097/QAD.0b013e32833b254d
 267. *Tsukumo D.M., Carvalho B.M., CarvalhoFilho M.A., Saad M.J.* Translational research into gut microbiota: new horizons on obesity treatment: updated 2014 // *Arch. Endocrinol. Metab*. 2015. Vol. 59(2). P. 154–60. Doi: 10.1590/2359-3997000000029

268. *Turnbaugh P.J., Backhed F., Fulton L., Gordon J.I.* Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome // *Cell Host Microbe*. 2008. Vol. 3. P. 213–223.
269. *Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunenko T., Cantarel B.L. et al.* A core gut microbiome in obese and lean twins // *Nature*. 2009. Vol. 457(7228). P. 480–484. Doi: 10.1038/nature07540
270. *Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A. et al.* An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest // *Nature*. 2006. Vol. 444(7122). P. 1027–31. Doi: 10.1038/nature05414
271. *deVos A.F., Haren M.A., Verhagen C. et al.* Kinetics of intraocular tumor necrosis factor and interleukin-6 in endotoxin-induced uveitis in the rat // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1994. Vol. 35, № 3. P. 1100–1106.
272. *Vrieze A., Van Nood E., Holleman F. et al.* Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome // *Gastroenterol.* 2012. Vol. 143. P. 913–916. Doi: 10.1053/j.gastro.2012.06.031
273. *Vyshegurov Ya.Kh., Anikhovskaya I.A., Rascheskov A.Yu. et al.* Etiology of endotoxin aggression and its role as an obligate pathogenic factor in iridocyclitis of different origins // *Human Physiology*. 2006. Vol. 32, № 6. P. 726–730.
274. *Wassmann S., Czech T., van Eickels M. et al.* Inhibition of diet-induced atherosclerosis and endothelial dysfunction in apolipoprotein E/angiotensin II type 1A receptor double-knockout mice // *Circulation*. 2004. Vol. 110. P. 3062–3067.
275. *Weber M.* Should treatment of hypertension be driven by blood pressure or total cardiovascular risk? // *Renin-Angiotensin System in Cardiovascular Medicine*. 2006. Vol. 2, № 3. P. 16–19.
276. *Weiss L., Donkova-Petrini V., Caccavelli L. et al.* Human immunodeficiency virus-driven expansion of CD4+CD25+ regulatory T cells, which suppress HIV-specific CD4 T-cell responses in HIV-infected patients // *Blood*. 2004. Vol. 104. P. 3249–3256. Doi: 10.1182/blood-2004-01-0365
277. *West A. Ph.* Species TLR and their ligands // *Rev. Cell Dev. Biol.* 2006. Vol. 22. P. 409–437.
278. *Westphal O., Luderitz O.* Chemische und biologische Analyse hochgereinigter Bakterien polysaccharide // *Deutsch. Med. Wochenschr.* 1953. № 2. P. 17–19.
279. *Westphal O., Luderitz O., Bister F.* Über die Extraktion von *Westphal O., Luderitz O., Galanos C. et al.* The story of endotoxin // *Proc. 2-rd Internat. Conf. Adv. Immunopharm.* 1975. P. 13.

280. Westphal O., Jann K., Himmelspach K. Chemistry and immunochemistry of bacterial lipopolysaccharides as cell wall antigens and endotoxins // Prog. Allergy. 1983. Vol. 33. P. 9–33.
281. Whitcup S.M., Rizzo L.V., Lai J.C. et al. IL-12 inhibits endotoxin-induced inflammation in the eye // Eur. J. Immunol. 1996. Vol. 26, № 5. P. 995–999.
282. Wiedermann C.J., Kiechl S., Dunzendorfer S. et al. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results from the Bruneck Study // J. Am. Coll. Cardiol. 1999. Vol. 34, № 7. P. 1975–1981.
283. Wu M.Y., Li C.J., Hou M.F., Chu P.Y. New Insights into the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atherosclerosis // International Journal of Molecular Sciences. 2017. Vol. 18, № 10. P. 2034.
284. Yakovlev M.Yu. Elements of endotoxin theory of human physiology and pathology: Systemic endotoxemia, endotoxin aggression and insufficiency // J. Endotoxin Res. 2000. Vol. 6, № 2. P. 120.
285. Yang P., de Vos A.F., Kijlstra A. Macrophages in the retina of normal Lewis rats and their dynamics after injection of lipopolysaccharide // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996. Vol. 37, № 1. P. 77–85.
286. Yoshida M., Yoshimura N., Hangai M. et al. Interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta, and tumor necrosis factor gene expression in endotoxin-induced uveitis // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1994. Vol. 35, № 3. P. 1107–1113.
287. Yu L.C., Wang J.T., Wei S.C., Ni Y.H. Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: From physiology to pathology // World J. Gastrointest. Pathophysiol. 2012. Vol. 3(1). P. 27–43. Doi: 10.4291/wjgp.v3.i1.27
288. Zhang F., Cui B., He X. et al. Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization // Protein Cell. 2018. Vol. 9. P. 462–473. Doi: 10.1007/s13238-018-0541-8
289. Zoller V., Laguna A.L., Prazeres Da Costa O. et al. Fecal microbiota transfer (FMT) in a patient with refractory irritable bowel syndrome // Deutsch. Med. Wochenschr. 2015. Bd 140. S. 1232–1236. Doi: 10.1055/s-0041-103798

Приложение

Рецензия

на книгу: **Яковлев М.Ю.**
**«Системная эндотоксинемия: гомеостаз и
общая патология»**

В монографии профессора Михаила Юрьевича Яковлева «Системная эндотоксинемия: гомеостаз и общая патология» подведен итог сорокалетних оригинальных исследований автора в области кишечной микрофлоры и ее центрального агента – кишечного эндотоксина или липополисахарида и их роли в биологии и патологии человека. Монография представляет собой уникальное явление не только в российской, но и в мировой медицинской науке и литературе, поскольку является первым обобщением ставших уже классическими представлений автора об участии кишечного эндотоксина и стресса в процессах адаптации, в индукции воспаления и старения. Автором продемонстрирована важная роль кишечного эндотоксина как естественного индуктора воспаления и облигатного фактора гомеостаза. В открытых автором явлениях системной эндотоксинемии и эндотоксиновой агрессии эндотоксин охарактеризован как «экзогормон адаптации», который, взаимодействуя с центральным рецептором врожденного иммунитета – TLR4, поддерживает активность адаптивных систем на необходимом уровне. Автором был открыт эндотоксиновый механизм, посредством которого стресс может быть единственной причиной индукции системного воспаления и самых различных заболеваний или их обострения. В книге обоснована целесообразность использования интегральных показателей системной эндотоксинемии в объективной оценке качества лечебно-профилактического процесса и повышения его эффективности. Данная монография предназначена для широкой аудитории: студентов медицинских и биологических факультетов университетов, орди-

наторов, аспирантов, врачей и исследователей практически всех клинических, биомедицинских и медико-биологических специальностей.

Р.И. Жданов, доктор химических наук, профессор
Почетный член Академии наук Республики Татарстан,
профессор общеуниверситетской кафедры физвоспи-
тания и спорта Казанского (Приволжского) федерально-
го университета, главный научный сотрудник Института
перспективных исследований Московского педагогического
государственного университета, ведущий научный сотруд-
ник Института системной медицины Межрегионального
клинико-диагностического центра, МЗ РТ, Казань

Рецензия

на книгу: **Яковлев М.Ю.**
**«Системная эндотоксинемия: гомеостаз и
общая патология»**

Монография профессора М.Ю. Яковлева «Системная эндотоксинемия: гомеостаз и общая патология» является итогом многолетней работы группы исследователей под руководством автора. Изучение структуры, биохимической формулы, свойств и роли эндотоксина в биологии человека имеет 140-летнюю историю. Автор проанализировал этапы изучения эндотоксина, его роль в понимании процессов адаптации и индукции воспаления, а также фундаментальное значение и участие кишечного фактора и врожденного иммунитета в общепатологических процессах путем создания новой методологической базы изучения роли кишечного ЛПС в биологии человека. Использование этой методологии в клинической практике позволило сформулировать межотраслевые определения воспаления и сепсиса, ввести в научную семантику новые дефиниции: «системная эндотоксинемия» как облигатный фактор гомеостаза и «эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор общей патологии. Обосновано участие эндотоксиновой агрессии в развитии синдрома полиорганной недостаточности. Кишечный ЛПС представляется возможным квалифицировать как «экзогормон адаптации», который реализует свою активирующую функцию для адаптивных систем, благодаря взаимодействию с ключевым рецептором врожденного иммунитета — TLR4. Данная монография предназначена для студентов медицинских университетов, биологических факультетов университетов, ординаторов, аспирантов, врачей, научных работников в сфере биологии и медицины.

Е.Л. Туманова, доктор медицинских наук, профессор,
заведующая патологоанатомическим
отделением ДГКБ им. Н.Ф. Филатова,
заведующая кафедрой патологической анатомии
и клинической патологической анатомии
РНМУ им. Н.И. Пирогова

Оглавление

Список сокращений	4
Введение	7
Глава 1.	
Этапы и методология изучения роли эндотоксина в биологии	15
Глава 2.	
Нормативные показатели системной эндотоксинемии	32
Глава 3.	
Системная эндотоксинемия — облигатный фактор гомеостаза	48
Глава 4.	
Эндотоксиновая агрессия как базисный элемент общей патологии	84
Глава 5.	
Атеросклероз и старение	120
Глава 6.	
Микробиота → иммунитет → воспаление → старение как звенья одной цепи	135
Закключение	142
Слова благодарности в хронологии событий	146
Литература	156
Приложение	179

Научное издание

Яковлев Михаил Юрьевич

СИСТЕМНАЯ ЭНДОТОКСИНЕМИЯ

ГОМЕОСТАЗ И ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЯ

Редактор *Л.В. Филиппова*

Художник *П.Э. Палей*

Корректоры

А.Ю. Обод, С.О. Розанова

Подписано к печати 12.03.2021
Формат $60 \times 90^{1/16}$. Гарнитура Newton
Печать офсетная. Усл.печ.л. 12,5. Уч.-изд.л. 9,0
Тип. зак.

ФГУП Издательство «Наука»
117997, Москва, Профсоюзная ул., 90

E-mail: info@naukaran.com
<https://naukapublishers.ru>
<https://naukabooks.ru>

ФГУП Издательство «Наука»
(Типография «Наука»)
121099, Москва, Шубинский пер., 6



Яковлев Михаил Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, заведующий лабораторией системной эндотоксинемии и шока НИИОПП РАН, профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии педиатрического факультета РНИИМУ им. Н.И. Пирогова, научный руководитель ООО «Клинико-Диагностическое Общество», автор эндотоксиновой теории физиологии патологии человека.



ISBN 978-5-02-040858-6

