

УДК 612.821

## ЭНДОТОКСИНОВАЯ ТЕОРИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

© 2015 г. И. А. Аниховская<sup>1,2</sup>, А. А. Кубатиев<sup>1</sup>, М. Ю. Яковлев<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ НИИ общей патологии и патофизиологии, Москва

<sup>2</sup>Институт общей и клинической патологии КДО РАЕН, Москва

<sup>3</sup>РНИМУ Российский государственный медицинский университет, Москва

E-mail: yakovlev-lps@yandex.ru

Поступила в редакцию 15.06.2014 г.

Постулируется участие бактериальных липополисахаридов в индукции атерогенеза, избыток которых (эндотоксиновая агрессия) наблюдается в общем кровотоке испытуемых с наличием факторов риска развития атеросклероза (ожирение, сахарный диабет, стресс, патология гемостаза, почек, кишечника и др.). Результаты исследований позволяют с оптимизмом оценивать перспективы предложения развития и прогрессирования болезней атеросклеротической природы.

**Ключевые слова:** атеросклероз, эндотоксин, патогенез, воспаление, стресс, сахарный диабет, ожирение.

DOI: 10.7868/S0131164615010026

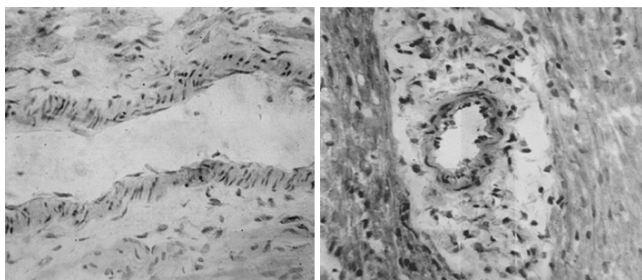
История изучения атеросклероза уходит своими корнями в глубокую древность (подробное описание атеросклероза присутствует в папирусах 1500 г. до н.э.), но лишь в XX веке появились первые научные теории его патогенеза. Каждая из теорий была основана на способности того или иного фактора индуцировать развитие атеросклероза в эксперименте на животных, что неизбежно приводило к абсолютизации этого факта и становилось тормозом изучения проблемы. Наиболее ярким примером является холестеринная теория Н.Н. Аничкова (по сути правильная, как показало время), но на определенный срок сдерживавшая иные подходы к изучению проблемы. Тем не менее, они появлялись вслед за получением все более новых данных, которые расширяли представления о патогенезе атеросклероза и его тромбогенных проявлений (инфарктов, инсультов). Многочисленные теории патогенеза атеросклероза можно объединить в две: “алиментарную” (липидную, холестеринную, липидно-инфильтрационную) и “воспалительную” (гладкомышечно-клеточную, стрессорную, тромбогенную, хламидийную, герпес-вирусную, аутоиммунную и др.). С учетом ниже приведенных фактов и обобщений их можно объединить в единую — “эндотоксиновую теорию”, поскольку она вмещает в себя практически все ранее полученные факты и сформулированные на их основе гипотезы (теории).

Наиболее важными факторами риска развития атеросклероза являются: генетическая предрас-

положенность, ожирение, сахарный диабет, стресс (психоэмоциональные и физические перегрузки), а также кишечный, почечный (в том числе гипертонический) и тромбогенный факторы.

**Ожирение и алиментарный фактор** индукции атерогенеза безусловно принимают участие в патогенезе заболевания, но общепринятые механизмы объяснения их атерогенного эффекта явно устарели. В связи с этим, нам представилось важным установить возможную взаимосвязь между ожирением, липидным профилем сыворотки крови, особенностями питания, с одной стороны, и показателями системной эндотоксинемии (СЭ) — с другой, поскольку избыток кишечного липополисахарида (ЛПС) в системном кровотоке, получивший название “эндотоксиновая агрессия” (ЭА), может быть причиной индукции атеросклероза. Об этом убедительно свидетельствуют результаты экспериментальных исследований [1], опубликованные в середине 80-х годов прошлого столетия (рис. 1), позволившие постулировать атерогенную способность ЭА [2]. Последняя была подтверждена работами Школы академика В.С. Савельева [3, 4], который в конце прошлого века обратил внимание на очень важный факт — для подавляющего числа больных, оперированных по поводу разлитого гнойного перитонита, характерно прогрессирующее течение болезни атеросклеротической природы [5].

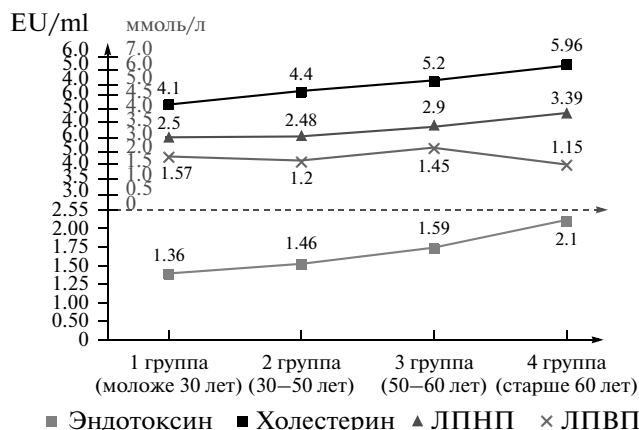
**Липидный фактор риска атеросклероза** известен давно. Сам факт развития и прогрессирования атеросклероза традиционно связывают со



**Рис. 1.** Альтеративные изменения в стенке сосуда (слева) развиваются уже в первый час экспериментальной “эндотоксиновой агрессии” и на 3–5 сутки ее развития сменяются пролиферацией эндотелиальных и мезангиальных клеток (справа). Миокард кролика. Окраска гематоксилином и эозином [1].

старением и чрезмерным употреблением жирной пищи. В связи с этим, мы решили выявить возможные корреляции между средними показателями концентрации ЛПС и липидного спектра крови у случайной выборки лиц в различных возрастных группах (неопубликованное), у которых имелось не менее одного хронического заболевания в стадии ремиссии (рис. 2). Всего было обследовано 107 человек в возрасте от 25 до 82 лет ( $43.6 \pm 1.0$  лет), разделенных на 4 возрастные группы, у которых в сыворотке крови определялись концентрации общего холестерина (ОХС), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), эндотоксина (ЭТ). С увеличением возраста испытуемых была обнаружена четкая тенденция к возрастанию концентрации ЛПС, ОХС и ЛПНП, при снижении содержания ЛПВП. Это позволяет предположить, что ЛПНП могут представлять собой комплекс ЛПС с ЛПВП (гидрофобная часть молекулы ЛПС обладает большим сродством к ЛПВП, чем холестерин) и рассматривать ЛПНП как своеобразное “циркулирующее депо эндотоксина” (последнее нуждается в дополнительных исследованиях).

**Ожирение как важный фактор риска атеросклероза** сегодня пытаются рассматривать не столько с позиции нарушения липидного обмена, сколько с позиции воспаления. Авторы работы [6] показали, что у нокаутированных крыс по синтезу *CD14*, обязательного для индукции эндотоксином воспаления, диета с высоким содержанием жиров не обуславливает увеличение веса и развитие ожирения. Это позволило авторам предположить, что воспаление является неотъемлемой частью развития ожирения. Очень похожие результаты были получены и другими [7, 8] зарубежными исследователями, показавшими, что дефицит *TLR4* у мышей защищает их от рацион-индуцированного (богатая жирами диета) ожирения и инсулинорезистентности. И наконец, для генетически предрасположенных к ожирению крыс ха-



**Рис. 2.** Динамика изменения средних показателей концентрации эндотоксина и липидного спектра крови по мере старения.

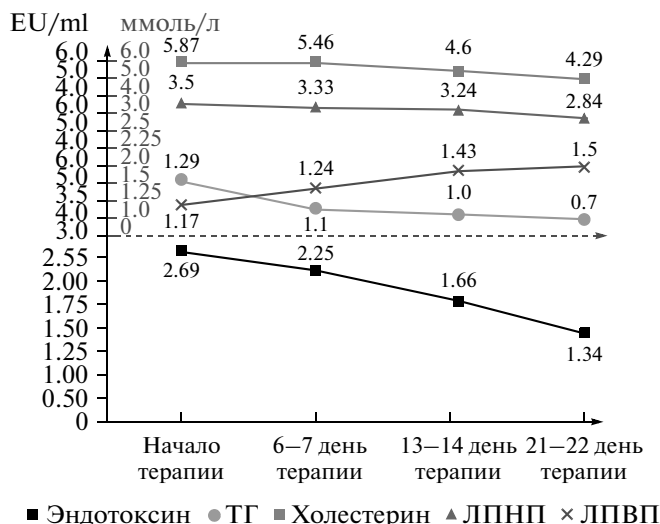
ЛПНП и ЛПВП – липопротеины низкой и высокой плотности, соответственно.

рактерны более высокая кишечная проницаемость и концентрация ЛПС в сыворотке крови, чем у устойчивых к ожирению мышей [9].

Обобщая многочисленные (полученные исключительно на животных) данные научной литературы, авторы обзора [10] формулируют следующее: “дислипидемия, окислительный стресс, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность и вялотекущее воспаление связаны с ожирением, в индукции которого важнейшую роль играет эндотоксин. – Проведение исследований в этом направлении (определение ЛПС в крови человека при ожирении) может определить важность эндотоксина в этиологии сердечно-сосудистых заболеваний” [10]. Целиком и полностью разделяя эту точку зрения, мы еще в начале века приступили к проведению ряда исследований на добровольцах, результаты которых опубликованы [11] и частично приводятся ниже.

**Ингибиторы кишечных липаз как средство лечения ожирения** были использованы для выяснения предполагаемой нами способности орлистата снижать концентрацию кишечного ЛПС в общем кровотоке, а значит и возможности участия липидного фактора в механизмах его транспорта в гемоциркуляцию. Трехнедельный курс применения орлистата добровольцами (лица в возрасте от 46 до 65 лет, употреблявшие привычную для себя жирную пищу в сочетании с приемом 50–100 граммов алкоголя в этаноловом эквиваленте) обеспечил 3–6% снижение массы тела и существенные изменения изучаемых показателей концентрации ЛПС и липидного спектра крови (рис. 3) [11].

Первый очень важный факт, который был обнаружен в результате этого исследования, это очень высокие показатели концентрации ЛПС у



**Рис. 3.** Динамика изменения интегральных показателей концентрации ЛПС и липидного спектра крови испытуемых-добровольцев при употреблении орлистата [11].

ТГ — триглицериды. Остальные обозначения см. рис. 2.

всех испытуемых, страдающих ожирением ( $2.69 \pm 0.13$  при норме:  $1.13 \pm 0.05$  EU/ml), что подтверждает ранее полученные на животных данные наших зарубежных коллег. Второй, не менее важный факт, заключается в способности орлистата (т.е. искусственно обедненной жирами диеты) обуславливать двукратное снижение концентрации ЛПС в сыворотке крови, которое сопровождается существенным улучшением показателей липидного профиля крови. В частности, уровень ЛПНП в сыворотке крови ( $3.5 \pm 0.12$ ), значительно превышающий нормативный ( $2.65 \pm 0.08$ ), существенно снижается (до  $2.84 \pm 0.26$ ), тогда как концентрация ЛПВП по окончании курса приема ингибитора кишечных липаз существенно повышается (с  $1.17 \pm 0.12$  до  $1.5 \pm 0.08$ ). Таким образом, представляется возможным постулировать липидный механизм транспорта кишечного эндотоксина (ЭТ) в гемоциркуляцию. Участие липидного фактора в механизмах транспорта кишечного ЛПС, по-видимому, не ограничивается только процессом поступления его из кишечника в кровь, а, вероятнее всего, распространяется и на возможности его “депонирования” в общем кровотоке в виде комплекса ЛПВП + ЛПС = ЛПНП. Другим, не менее важным аспектом проблемы (несомненно требующим изучения) является возможность депонирования гидрофобной формы ЛПС (лишенной полисахаридной части) в жировой ткани, которое нам представляется весьма вероятной, поскольку роль ЭТ в биологии человека

на сегодняшний день представляется явно недооцененной<sup>1</sup>.

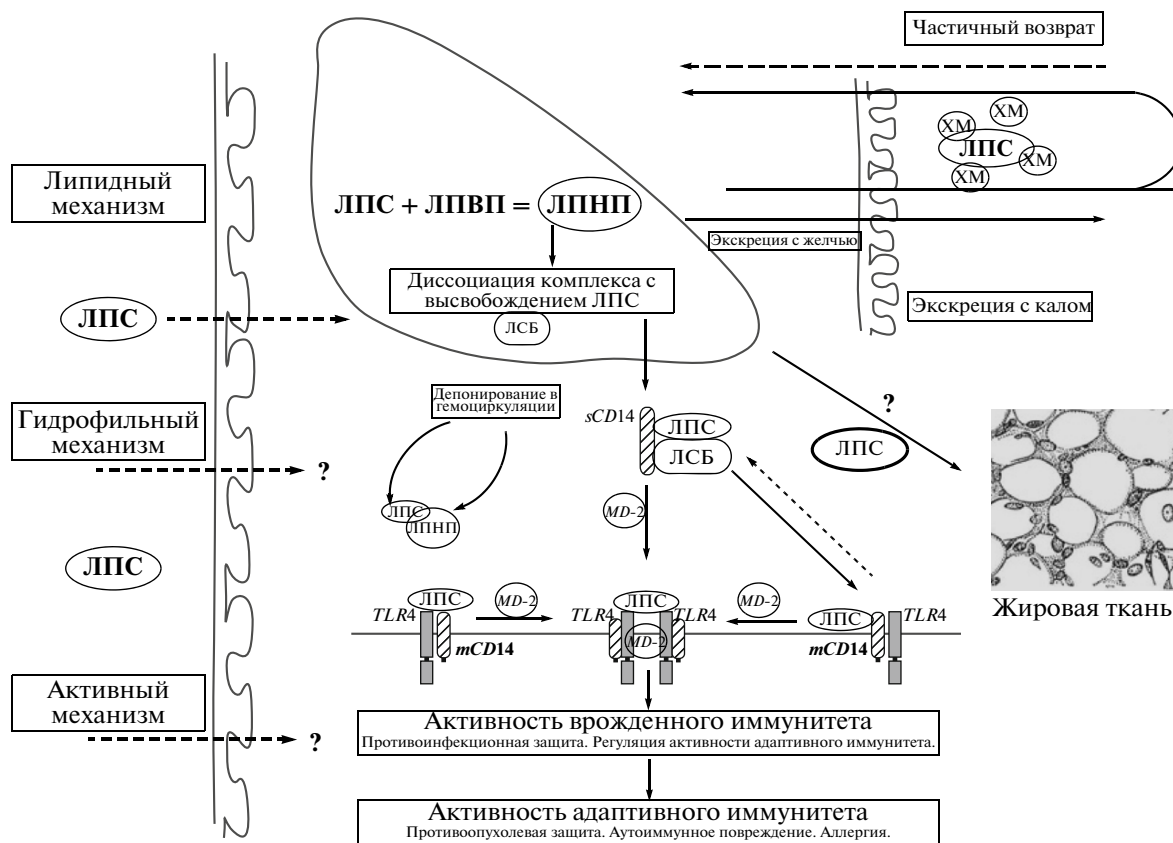
Таким образом, следуя этой логике, из всех теоретически возможных механизмов транспорта кишечного ЛПС в гемоциркуляцию, реально существующим можно считать только липидный (рис. 4), который осуществляет доставку гидрофобной формы ЭТ (без полисахаридной части) обратно в печень, где судьба его может быть различной: потребление системой фиксированных макрофагов (активирование врожденного иммунитета); комплексирование с ЛПВП (с образованием ЛПНП?); выведение с желчью обратно в кишечник. Дефицит жиров в пищевом рационе (на клинической модели ингибирования кишечных липаз), наряду с уменьшением концентрации ЛПС, обуславливает и снижение массы тела за счет жировой ткани. Вероятной представляется возможность депонирования гидрофобной формы ЭТ в жировой клетчатке, равно как и потенциальная способность стресс-реакции рекрутировать его (как “экзогормон адаптации”) из депо в общую гемоциркуляцию за счет активации липолиза.

Исследовав один из наиболее частых вариантов алиментарного механизма индукции атеросклероза (чревоугодие и ожирение), мы сочли важным рассмотреть и противоположное — насколько голодание способно влиять на показатели СЭЕ, тем более что посты присутствуют в ритуалах практически всех религий и вряд ли носят зловерный для здоровья характер<sup>2</sup> (рис. 5).

В результате проведенного исследования была обнаружена [11] позитивная динамика изменения средних показателей концентрации ЛПС, которые к 20-му дню голодания снижались с  $2.1 \pm 0.1$  до  $1.01 \pm 0.08$  EU/ml (рис. 5) при уменьшении веса тела на 7.7% и хорошем самочувствии. Однако было выяснено, что ситуация сменяется на противоположную уже спустя несколько дней, когда концентрация ЛПС удваивается, что при резком увеличении уровня антител (АТ) к общему антигену энтеробактерий (ОАЭ) свидетельствует

<sup>1</sup> Основным природным источником ЛПС являются синезеленые водоросли (населяющие Мировой океан), которые появились на планете за миллиарды лет до появления человека. Учитывая то обстоятельство, что ЭТ является термостабильным соединением, число его молекул, присутствующих в природе, сопоставимо с водой и кислородом. А это означает, что эволюция живой материи на земле, вероятнее всего, происходила при непосредственном участии ЛПС. Подтверждением тому является недавно обнаруженный факт наличия *TLR4* (рецептора к ЭТ) не только у человека, животных, рыб, губок, но и у растений.

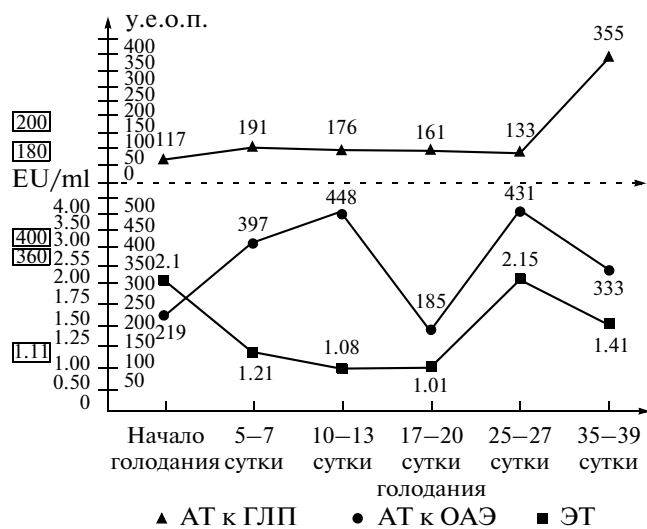
<sup>2</sup> В этой группе исследования также изучались пациенты (средний возраст  $41.3 \pm 3.6$  лет) с ожирением (но только I степени), которые длительное время практически не получали пищевых продуктов (лечебное голодание по методу проф. Ю.С. Николаева [12]).



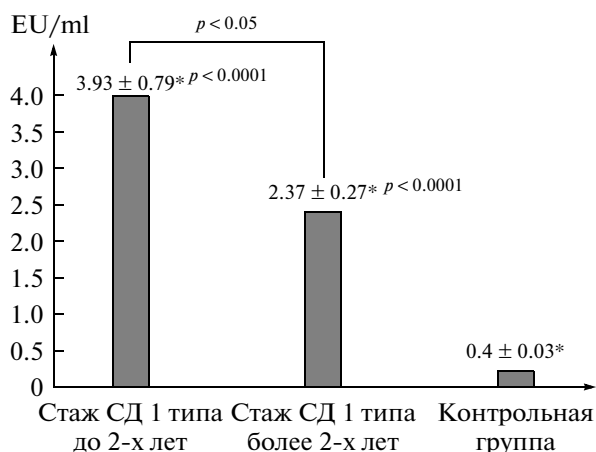
**Рис. 4.** Схема липидного механизма транспорта кишечного эндотоксина в кровь и депонирования его в гемоциркуляции в виде ЛПНП(?) и в жировой ткани(?). “ЛСБ” – ЛПС связывающий белок. ЛПС – липополисахариды. Остальные обозначения см. рис. 2.

о поступлении в кровоток цельной молекулы ЭТ, которое, вероятнее всего, является прямым следствием дистрофических изменений слизистой и обусловленной ими повышенной кишечной проницаемости. Последующее (на 5-й неделе голодания) значительное (почти трехкратное) увеличение концентрации АТ к гидрофобной части молекулы ЛПС – гликолипиду (ГЛП) при снижении уровня ЭТ (являющегося, по всей вероятности, следствием потребления его иммунными клетками) можно квалифицировать как начальную фазу синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), который может вносить существенный вклад в прогрессирование атеросклероза.

Завершая рассмотрение алиментарного ожирения как фактора риска атеросклероза, следует констатировать, что оно, как и ЭА, является следствием употребления жирной пищи, которое обеспечивает избыточное поступление кишечного ЛПС, а значит, и повышение провоспалительного фона. Липиды пищевого рациона играют исключительно важную роль в механизме транспорта гидрофобной формы молекулы ЛПС в кровь. Вероятным представляется участие ЛПВП в депонировании гидрофобной формы ЭТ в кровото-



**Рис. 5.** Динамика изменения интегральных показателей системной эндотоксемии при голодании. По оси абсцисс указан период голодания. Слева указаны значения нормативных показателей [11]. АТ – антитела, ГЛП – гликолипид, ОАЭ – общий антиген энтеробактерий, ЭТ – эндотоксин, у.е.о.п. – условные единицы оптической плотности.



**Рис. 6.** Зависимость интегральных показателей концентрации липополисахарида (ЛПС) в сыворотке крови от стажа сахарного диабета (СД) у детей и подростков [14].

ке (ЛПВП + ЛПС = ЛПНП?) и, возможно, жировой ткани, поскольку роль кишечного ЛПС в процессах адаптации представляется крайне важной. Другой крайний вариант нарушения пищевого поведения – голодание более 20 дней (модель нервной анорексии) приводит к повреждению кишечного барьера – развитию острой ЭА и старту ССВО.

**Сахарный диабет** наряду с ожирением является фактором риска атеросклероза, что может свидетельствовать о наличии единого индуктора их развития, которым может быть ЭА. Впервые эта крамольная (на тот период времени) идея была сформулирована более 25 лет назад [13], однако в последние годы она находит подтверждения, в том числе и в наших исследованиях [14].<sup>3</sup> Основой развития сахарного диабета (СД) первого типа является аутоиммунное повреждение  $\beta$ -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Очень важную, если не определяющую, роль в патогенезе заболевания отводят генетической предрасположенности, которая может реализоваться развитием СД лишь в случае воздействия на организм триггерного фактора. Им, как было предсказано нами, может быть избыток ЛПС в общем кровотоке – ЭА [2]. Совсем недавно в зарубежной

<sup>3</sup> Целью настоящего раздела явилось определение возможной роли ЭА в инициации СД, что было реализовано нами при изучении сыворотки крови 45 детей и подростков (24 мальчика и 21 девочка, в возрасте от 3 до 17 лет, в среднем  $10.46 \pm 0.72$  года, с неотягощенной по СД наследственностью и стажем заболевания от 0 до 13 лет, в среднем  $4.94 \pm 0.59$  года) в двух группах: в дебюте развития заболевания (первая группа) и со стажем более двух лет (вторая группа), проходивших обследование в отделении диабетологии и эндокринологии Республиканской детской клинической больницы. Контрольная группа состояла из 50 здоровых детей, без каких-либо нарушений углеводного обмена.

печати стали появляться первые сообщения об участии микрофлоры кишечника в инициации СД [15]. Сама возможность участия кишечного фактора в инициации СД предполагалась как “эндотоксиновой теорией” [2, 16], так и хорошо известной способностью ЛПС в десять раз снижать диабетогенную дозу стрептозоцина в экспериментах на животных [17].

У всех больных СД детей и подростков концентрация кишечного ЛПС в кровотоке ( $2.89 \pm 0.33$  EU/ml) в 7 раз (!) превышала таковую в контрольной группе ( $0.4 \pm 0.03$  EU/ml). Существенно отличались и показатели содержания ЭТ в каждой из исследуемых групп по сравнению с группой контроля. И, наконец, крайне интересным представляется тот факт, что у детей и подростков в дебюте СД показатели концентрации ЛПС были значительно выше, нежели у пациентов со стажем заболевания более двух лет (рис. 6).

Пациенты первой группы нуждались в инсулине в дозе, в два раза меньшей, чем пациенты второй группы ( $0.45 \pm 0.07$  и  $94 \pm 0.04$  Ед/кг, соответственно), при том, что уровень гликированного гемоглобина также был меньше в группе детей со стажем заболевания менее двух лет ( $8.1 \pm 0.59\%$  в дебюте заболевания против  $8.73 \pm 0.33\%$  – у пациентов со стажем). Различия в группах по уровню гликированного гемоглобина и потребности в инсулине оказались ожидаемы и объяснимы. После манифестации заболевания и назначения адекватных доз инсулинотерапии, у многих детей и подростков отмечается период “медового месяца”, характеризующийся низкой потребностью в инсулине и снижением средних показателей гликемии, а следовательно, и уровня гликированного гемоглобина. Высокая инсулинопотребность и уровень гликированного гемоглобина в группе пациентов со стажем сахарного диабета более двух лет, закономерны, так как для подростков характерна “пубертатная инсулинорезистентность” и ухудшение качества самоконтроля, что приводит к неудовлетворительной компенсации углеводного обмена.

Более высокие концентрации ЛПС в дебюте заболевания могут свидетельствовать об участии ЭА кишечного происхождения в инициации СД, а сам патогенез заболевания, с позиций эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека, может быть представлен в следующем виде (см. рис. 7).

Очень похожие результаты (и практически одновременно с нами) были опубликованы зарубежными исследователями, которые обнаружили прямую взаимосвязь между концентрацией ЭТ в дебюте СД и повышением провоспалительного фона [18]. В это же время авторы работы [19], обнаружившие прямую взаимосвязь между концентрацией ЭТ и риском развития СД, делают вывод



Рис. 7. Фазы развития сахарного диабета первого типа [14].

о том, что ЛПС является ключевым звеном в патогенезе заболевания.

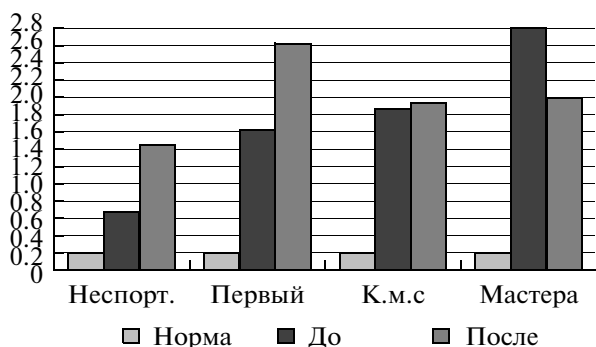
Таким образом, индуктором развития СД (при наличии у детей генетической предрасположенности) и атеросклероза может быть ЭА кишечного происхождения, что открывает новые возможности в лечении и профилактике этих заболеваний.

**Стресс** является серьезным фактором риска развития атеросклероза. Однако до настоящего времени никто из исследователей не дал этому факту внятного объяснения, за исключением одной отечественной публикации конца 80-х годов, в которой было высказано предположение о том, что стресс может быть причиной избыточного поступления кишечного ЛПС с портальной кровью, минуя печень, в общий кровоток. Сама по себе стресс-реакция лежит в основе способности приспособления организма к постоянно изменяющейся среде и определяет возможность существования его как единого целого. Однако процессы, лежащие в основе адаптации, могут быть и причиной развития самых разнообразных заболеваний человека. Общность этих механизмов была постулирована Гансом Селье [20, 21], который убедительно продемонстрировал важнейшую роль стресс-реакции как в обеспечении срочной адаптации к действию чрезвычайного по силе раздражителя, так и в патогенезе общего адаптационного синдрома.

Наиболее вероятным “регулятором” поступления кишечного ЛПС в общую гемодинамику может быть симпатoadrenalовая система, по-

скольку она способна обеспечивать дополнительный сброс портальной (“богатой” ЭТ) крови через шунты в общий кровоток. Однако в доступной литературе мы не обнаружили информации о роли стресс-реакции в регуляции концентрации ЛПС в общем кровотоке, что мотивировало нас к проведению настоящего исследования, так как этот аспект механизма адаптации представляется нам чрезвычайно важным (если не краеугольным) для понимания процессов приспособления организма к условиям среды, оценки резерва адаптации и патогенеза общего адаптационного синдрома.

Наши совместные с О.Н. Опариной исследования [22] подтвердили ранее сформулированное предположение об участии стресс-реакции в регуляции концентрации ЭТ в общем кровотоке и развитии ЭА [2]. Мы основывались на изучении динамики изменения показателей концентрации ЭТ и кортизола на модели физического стресса. Клиническую модель стресса мы нашли в практике спортивной медицины – тест *PWC<sub>170</sub>*. На протяжении 10 минут испытуемый выполнял на велоэргометре нагрузку, которая обеспечивала частоту сердечных сокращений до 170 уд/мин. Испытуемыми-добровольцами были 92 мужчины: 13 студентов, никогда не занимавшихся спортом, и 79 спортсменов различной спортивной квалификации, в венозной крови которых дважды (за 3–10 мин до нагрузки и спустя 5–10 мин после ее завершения) определялись показатели СЭЕ и концентрация кортизола. Степень утомляемости оценивали клинически [22].

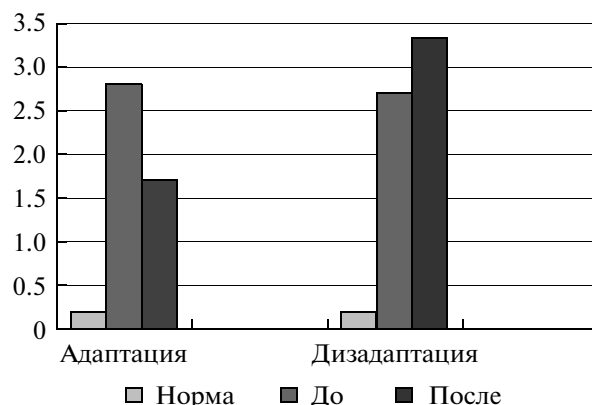


**Рис. 8.** Динамика изменения интегральных показателей концентрации эндотоксина в сыворотке крови испытуемых-добровольцев в зависимости от уровня спортивных достижений (неспортсмены, первый разряд, кандидаты в мастера спорта, мастера спорта) в результате физического стресса ( $PWC_{170}$ ) [22].

Боле того, эти исследования позволили установить факт увеличения физиологической концентрации ЛПС в общем кровотоке испытуемых по мере роста их спортивного мастерства (рис. 8). Исходя из биологической целесообразности этого феномена, представляется возможным предположить участие кишечного ЭТ в механизмах пластического обеспечения гиперфункции мышц. Правомочность этого предположения косвенно подтверждается снижением концентрации ЛПС в крови у мастеров спорта в результате теста  $PWC_{170}$ , что может быть объяснено более высокой способностью спортсменов потреблять кишечный ЭТ, которая становится все более очевидной по мере роста спортивных достижений. В связи с этим представилось важным провести сравнение динамики изменения показателей концентрации ЭТ в зависимости от клинической реакции добровольцев на  $PWC_{170}$ : “адаптация” и “дизадаптация” (тошнота, рвота, головокружение, боли в правом подреберье и мышцах, пошатывание, беспорядочное дыхание и др.), которое показало, что ЭА лежит в основе срыва адаптации (рис. 9).

Таким образом, представляется возможным заключить, что кишечный ЭТ является облигатным фактором механизма адаптации и общего адаптационного синдрома, объем поступления которого в общую гемодинамику определяется активностью симпатoadrenalовой системы. Длительный по времени стресс может быть непосредственной причиной развития ЭА, а это означает, что он способен индуцировать повышение провоспалительного фона и воспалительные процессы в сосудистой стенке, лежащие в основе развития атеросклероза.

**Кишечный фактор риска** развития атеросклероза складывается, по меньшей мере, из трех составляющих: алиментарного фактора и повышенной



**Рис. 9.** Динамика изменения интегральных показателей концентрации ЛПС у испытуемых-добровольцев в зависимости от реакции на тест  $PWC_{170}$  [22].

кишечной проницаемости, нарушений микробиотоза — наличия дисбиоза, причины развития которых многообразны, в том числе и взаимообусловлены. Первым на важную роль кишечного фактора в старении (а значит, и атеросклероза) указал И.И. Мечников [23], который полагал, что гнилостные бактерии (при дефиците лактобактерий) “отравляют” организм и обуславливают его старение. В связи с этим нам представилось важным установить возможную (и предполагаемую нами [2]) взаимосвязь между дисбактериозом кишечника и повышением концентрации ЛПС в общем кровотоке. Были проанализированы истории болезни 32 больных, обратившихся (в период с 2000 по 2008 гг.) в нашу клинику по поводу дисбиоза кишечника 1–2 стадии (подтвержденного лабораторно), из которых нами была сделана выборка в количестве 17 пациентов обоего пола (в возрасте от 35 до 52 лет), у которых развитие дисбактериоза этиологически было связано с длительным курсом антибиотикотерапии (препаратами пенициллинового ряда: амоксиклав, ампицилин и др.). Другими словами, нами изучался “антибиотик-индуцированный” дисбактериоз кишечника у пациентов с нормальной температурой тела (от 36.4 до 36.8 град), который весьма часто является осложнением антибактериальной терапии, а вернее, изучалась его способность влиять на показатели СЭЕ, как предполагаемой причины развития ЭА (неопубликованное).

В результате ретроспективного анализа нами был установлен очень важный факт (табл. 1). У пациентов с антибиотик-индуцированным дисбактериозом кишечника имеет место двукратное увеличение средних показателей содержания ЛПС в сыворотке крови (с  $0.82 \pm 0.04$  до  $1.63 \pm 0.09$  EU/ml) и столь же значительное снижение концентрации АТ к ОАЭ (с  $348.71 \pm 4.82$  до  $174.59 \pm 3.81$  усл. ед. оптической плотности — у.е.о.п.),

**Таблица 1.** Интегральные показатели системной эндотоксинемии: концентрации ЛПС и активности антиэндотоксинового иммунитета у пациентов с дисбиозом кишечника по сравнению с контрольной группой

Группы исследования	Средние показатели концентрации		
	ЛПС, EU/ml	антитела к ГЛП, у.е.о.п.	антитела к ОАЭ, у.е.о.п.
Контрольная, $n = 21$	$0.82 \pm 0.04$	$167.5 \pm 2.9$	$348.7 \pm 4.8$
Дисбактериоз, $n = 17$	$1.63 \pm 0.09$	$165.5 \pm 2.6$	$174.6 \pm 3.8$
<i>t</i> -критерий	8.66	0.52	27.75

*Примечание:* ЛПС – липополисахариды, ГЛП – гликолипид, ОАЭ – общий антиген энтеробактерий, у.е.о.п. – условные единицы оптической плотности.

**Таблица 2.** Прямая корреляционная взаимосвязь между концентрацией ЛПС, тяжестью общего состояния больных и температурой тела у больных с прогрессированием почечной недостаточности [24]

Степень нарушения накопительной/выделительной функции почек	Концентрация ЛПС, EU/ml	Тяжесть общего состояния	Температура тела	Лейкоциты $\times 10^9$ /л
Средняя, $n = 12$	$1.5 \pm 0.2$	Удовлетворительное	$36.6 \pm 0.25$	$7.0 \pm 0.4$
Выраженная средняя, $n = 12$	$2.0 \pm 0.2^*$	Средней тяжести	$37.5 \pm 0.2^*$	$7.0 \pm 0.6$
Тяжелая, $n = 9$	$5.3 \pm 1.2^*$	Тяжелое	$38.5 \pm 0.45^*$	$7.7 \pm 0.8$

\* Разница показателей статистически достоверна ( $p < 0.05$ ).

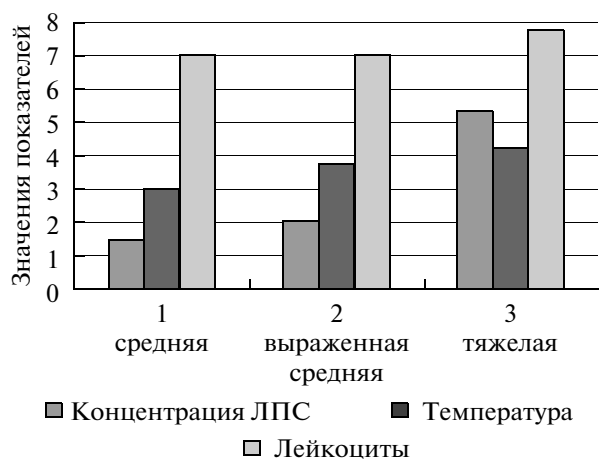
при том, что средние показатели содержания АТ к ГЛП не отличались от нормативных.

Приведенные в табл. 1 результаты позволяют констатировать, что дисбиоз кишечника сопровождается значительным увеличением поступления кишечного ЭТ в общий кровоток при столь же значительном снижении АТ к ОАЭ. Другими словами, представляется возможным утверждать следующее: качественно-количественные изменения состава кишечной микрофлоры могут быть причиной развития ЭА, течение которой носит хронический характер, поскольку не обуславливает повышение температуры тела и концентрации АТ к ГЛП. Дать однозначное объяснение этому явлению трудно, поскольку дисбиоз кишечника у пациентов клинически носил разнонаправленный характер: у одних он проявлялся запорами (в 63%), у других – диареей или тенезмами (в 37%), т.е. “синдром раздраженной толстой кишки” встречался лишь у трети обследованных. Возможно, это и является основным поводом для дискуссии, что является первичным: изменения состава микрофлоры кишечника или повышение механической активности этого крайне важного органа желудочно-кишечного тракта. Считаем, что это взаимообусловленный процесс, где, по-видимому, микробному фактору принадлежит более важная (или индуцирующая) роль.

Таким образом, “кишечный фактор” риска атеросклероза связан с повышенной кишечной проницаемостью и обусловленной ей ЭА, причиной развития которой могут быть и иные факторы (паразиты, инфекция и др.).

**Почечный фактор риска** является одним из предполагаемых участников патогенеза атеросклероза, поскольку многие заболевания почек обуславливают гипертонию, роль которой во времена “господства” липидно-инфильтративной теории Н.Н. Аничкова было трудно переоценить, поскольку механический фактор, безусловно, должен был способствовать повышению проницаемости, а значит, и процессу инфильтрации холестерина в интиму сосуда. Однако, в связи с появлением новых теорий патогенеза заболевания, интерес ученых к этому “механическому” фактору атерогенеза постепенно угас, но возобновился с появлением эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека, которая квалифицирует почечную недостаточность (наряду со стрессом) как одну из главных причин развития ЭА [2, 15]. В связи с этим нами, совместно с М.В. Мешковым и соавт. [24], были проведены исследования, которые обнаружили прямую взаимосвязь между степенью нарушения накопительно-выделительной функции почек, тяжестью общего состояния пациентов, увеличением концентрации ЛПС в общей гемодинамике и по-





**Рис. 10.** Прогрессирование почечной недостаточности у детей обуславливает увеличение показателей концентрации ЛПС в общем кровотоке и температуры тела [24].

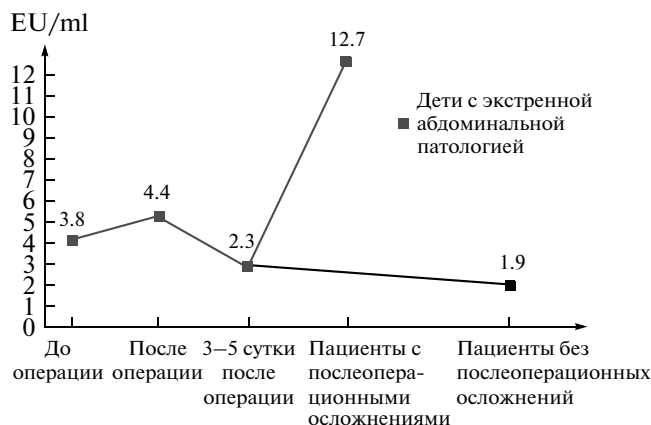
Концентрация эндотоксина и температура тела прямо коррелировали со степенью тяжести нарушения накопительно-выделительной функции почек.

вышением температуры тела у детей с обструкцией мочевыводящих путей (табл. 2, рис. 10).

Нарастание почечной недостаточности обуславливает прогрессирующее увеличение концентрации ЭТ в сыворотке крови (от  $1.5 \pm 0.2$  до  $5.3 \pm 1.2$  EU/ml,  $p < 0.05$ ) и, как следствие, увеличение температуры тела, поскольку ЛПС является эксклюзивным носителем пирогенности. Численность лейкоцитов при разных степенях нарушения функции почек достоверно не отличалась и была в пределах нормы. Вместе с тем, во второй и третьей группах наблюдался “провал по юным формам”, что является манифестацией истощения резервных возможностей миелопоэза и свидетельствует о длительном по времени раздражении костного мозга, которое может быть прямым следствием длительно нарастающей ЭА.

Таким образом, почки являются важным ЛПС-выделяющим органом, а почечная недостаточность – одной из причин развития ЭА, а значит, и развития или прогрессирования атеросклероза.

**Тромбогенный фактор риска** (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания или ДВС-синдром) развития и/или прогрессирования атеросклероза очевиден, поскольку система гемостаза всегда и в числе первых реагирует на повреждение сосудистой стенки, а организация возникающих микротромбов является одной из наиболее вероятных причин стеноза и прогрессирующей облитерации приносящего сосуда. Способность ЛПС обуславливать активацию системы гемостаза и индуцировать развитие ДВС достаточно убедительно продемонстрирована в экспе-



**Рис. 11.** Нарушения в системе гемостаза в послеоперационном периоде у детей с ургентной абдоминальной патологией обуславливаются нарастающей эндотоксиновой агрессией [26].

риментальных исследованиях, начиная с классических работ К. Раби [25]. Однако клинических подтверждений этого явления в доступной нам литературе мы не обнаружили, что предопределило необходимость их проведения. В исследованиях, проведенных совместно с М.В. Мешковым и соавт. [26], объектом которых явились дети с различной ургентной абдоминальной патологией, была обнаружена прямая зависимость между концентрацией ЭТ в общей гемоциркуляции и нарушениями в системе гемостаза (рис. 11).

Таким образом, представляется возможным констатировать, что кишечный ЛПС принимает непосредственное участие в регуляции активности системы гемостаза, а его избыточная концентрация в общем кровотоке (т.е. эндотоксиновая агрессия) является индуктором развития ДВС. Последнее имеет принципиальное значение, поскольку “тромбогенная” активность ЭА может играть существенную роль как в индукции, так и в прогрессировании атеросклероза, так как благоприятный исход тромбоза (т.е. его организация) играет первостепенную роль в стенозировании приносящих сосудов, развитии ишемии и инфаркта (в том числе мозга и миокарда).

**Острый инфаркт миокарда** является прямым (как правило) следствием и одним из наиболее частых осложнений атеросклероза. Оба заболевания имеют одни и те же факторы риска (ожирение, сахарный диабет, стресс, гипертония, ДВС и др.), что свидетельствует и об общности причин, индуцирующих их развитие, одной из которых является ЭА. В связи с этим мы, совместно с кардиологами [27], предприняли первую попытку пролить свет на этот, пока еще не изученный, аспект патогенеза этого заболевания, в результате чего обнаружилось наличие ЭА у 89% больных,

что свидетельствует о целесообразности продолжения исследований в этом направлении.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов многочисленных научных данных и многолетний собственный опыт позволяет констатировать, что ЭА является причиной инициации и/или прогрессирования атеросклероза, поскольку индуцирует ССВО (в данном случае хронического течения) и, как следствие, — развитие эндотелиальной дисфункции, микротромбообразования и следующего затем склероза. Причины развития ЭА многообразны, большинство из них отнесено к факторам риска атеросклероза или являются его следствием, что открывает новые перспективы профилактики данного заболевания. Поражает гениальность Ильи Мечникова и Ганса Селье, которые предсказали роль кишечного фактора в старении и адаптации в патогенезе заболеваний, являющихся предтечей эндотоксикозной теории атеросклероза.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яковлев М.Ю. Морфология миокарда при эндотоксикозном шоке // Архив патологии. 1985. № 7. С. 34.
2. Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия в физиологии и патологии человека: Автореф. ... дис. докт. мед. наук. М., 1993. 56 с.
3. 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. № 4. С. 2.
4. Савельев В.С., Петухов В.А., Магомедов М.С. Липидный дистресс-синдром. М.: МАКС Пресс, 2007. 438 с.
5. Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Петухов В.А. Дислипидемия при панкреонекрозе // Хирургия. 1995. № 3. С. 23.
6. Cani D., Amar J., Iglesias M.A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance // Diabetes. 2007. V. 56. № 7. P. 1761.
7. Poggi M., Bastelica D., Gual P. et al. C3H/HeJ mice carrying a toll-like receptor 4 mutation are protected against the development of insulin resistance in white adipose tissue in response to a high-fat diet // Diabetologia. 2001. V. 50. № 6. P. 1267.
8. Shi H., Kokoeva M.V., Inouye K. et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance // J. Clinical Investigation. 2006. V. 116. № 11. P. 3015.
9. de la Serre C.B., Ellis C.L., Lee J. et al. Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation // Am. J. Physiology. 2000. V. 299. № 2. P. G440.
10. Harris K., Kassis A., Major G., Chou Ch.J. Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders? // J. Obesity. 2012. V. 2012. P. 14. Article ID 879151.
11. Окорочков П.Л., Аниховская И.А., Яковлева М.М. и др. Алиментарный фактор как вероятный индуктор воспаления или липидный компонент механизма транспорта кишечного эндотоксина // Физиология человека. 2012. Т. 38. № 6. С. 105.
12. Николаев Ю.С., Нилов Е.И., Черкасов В.Г. Голодание ради здоровья. Ростов-на-Дону: "Дон", 1990. 191 с.
13. Пермяков Н.К., Яковлев М.Ю. Патология органов пищеварения и системная эндотоксинемия // Архив патологии. 1989. № 12. С. 74.
14. Окорочков П.Л., Аниховская И.А., Волков И.Э., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин в индукции сахарного диабета первого типа // Физиология человека. 2011. Т. 37. № 2. С. 138.
15. Vaarala O., Atkinson M., Neu J. The "perfect storm" for type 1 diabetes the complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity // Diabetes. 2008. V. 57. P. 2555.
16. Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин и воспаление // Дерматология. Национальное руководство. Краткое издание. 2013. Гл. 8. С. 70.
17. Flechner I., Muntefering H., Smadja Y., Laron Z. Immunomodulation of streptozotocin-induced diabetes in mice by a lipopolysaccharide // Diabetes Res. 1984. V. 1. № 4. P. 231.
18. Lassenius M.I., Pietilainen 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. V. 34. № 8. P. 1809.
19. Pussinen P.J., Havulinna A.S., Lehto M. et al. Endotoxemia is associated with an increased risk of incident diabetes // Diabetes Care. 2011. V. 34. № 2. P. 392.
20. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М.: Медицина, 1960. 130 с.
21. Селье Г. На уровне целого организма. М.: Мир, 1972. 131 с.
22. Аниховская И.А., Опарина О.Н., Яковлева М.М., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин как универсальный фактор адаптации и патогенеза общего адаптационного синдрома // Физиология человека. 2006. Т. 32. № 2. С. 87.
23. Мечников И.И. Этюды о природе человека. М.: Изд-во АМН СССР, 1961. 288 с.
24. Мешков М.В., Аниховская И.А., Гатауллин Ю.К., Яковлев М.Ю. Эндотоксикозная агрессия как универсальный фактор патогенеза расстройств гемостаза у детей с урологической патологией // Урология. 2006. № 1. С. 15.
25. Раби К. Локализованная и рассеянная внутрисосудистая коагуляция. М.: Медицина, 1974. 215 с.
26. Мешков М.В., Аниховская И.А., Яковлева М.М., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин в регуляции системы гемостаза и патогенезе ДВС-синдрома // Физиология человека. 2005. Т. 31. № 6. С. 91.
27. Аниховская И.А., Гольшев И.С., Телбеев К.И., Яковлев М.Ю. Роль эндотоксикозной агрессии в патогенезе острого инфаркта миокарда // Физиология человека. 2014. Т. 40. № 3. С. 129.

## **Endotoxin Theory of Atherosclerosis**

**I. A. Anikhovskaya, A. A. Kubatiev, M. Yu. Yakovlev**

*E-mail: yakovlev-lps@yandex.ru*

The involvement of bacterial lipopolysaccharides in the induction of atherogenesis is postulated. The excess of bacterial lipopolysaccharides (endotoxin aggression) is observed in the general blood circulation of volunteers with the presence of atherosclerotic risk factors (obesity, diabetes, stress, pathology of haemostasis, kidney, intestines, etc.). The results allow to be optimistic about the prospects for preventing the development and progression of atherosclerotic pathology.

*Keywords:* atherosclerosis, endotoxin, pathogenesis, inflammation, stress, diabetes mellitus, obesity.