

УДК 612.821

## АЛИМЕНТАРНЫЙ ФАКТОР КАК ВЕРОЯТНЫЙ ИНДУКТОР ВОСПАЛЕНИЯ ИЛИ ЛИПИДНЫЙ КОМПОНЕНТ МЕХАНИЗМА ТРАНСПОРТА КИШЕЧНОГО ЭНДОТОКСИНА

© 2012 г. П. Л. Окорочков<sup>1</sup>, И. А. Аниховская<sup>1</sup>, М. М. Яковлева<sup>1</sup>, С. И. Лазарева<sup>2</sup>, А. А. Меламуд<sup>1</sup>, М. В. Мешков<sup>3</sup>, И. М. Салахов<sup>1</sup>, Г. Г. Энукидзе<sup>1</sup>, М. Ю. Яковлев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Институт общей и клинической патологии КДО РАЕН, Москва

<sup>2</sup> РНИМУ Российский государственный медицинский университет, Москва

<sup>3</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет

Поступила в редакцию 01.05.2012 г.

Определялись интегральные показатели концентрации бактериальных липополисахаридов и активности антиэндотоксинового иммунитета сыворотки крови испытуемых с двумя крайними вариантами нарушения пищевого поведения: ожирением и нервной анорексией (на ее клинической модели – длительном голодании). В результате исследования установлено, что для пациентов, страдающих ожирением, характерны изначально более высокие концентрации эндотоксина ( $2.41 \pm 0.11$ , при контроле  $1.13 \pm 0.05$  EU/мл), которые в результате курса приема орлистата или голодания (не более 20 дней) значительно снижаются (до  $1.34 \pm 0.04$  и  $1.01 \pm 0.09$  EU/мл, соответственно). Снижение уровня эндотоксина в сыворотке сопровождается уменьшением концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и увеличением липопротеинов высокой плотности, позволяющими предположить, что их комплекс с эндотоксином и представляет из себя фракцию ЛПНП, который может выполнять функцию депо гидрофобной формы молекулы липополисахарида в гемодинамике. Длительное голодание (начиная с 20 дня) приводит к появлению симптомов, свойственных септическим состояниям, развитию которых предшествуют двукратное повышение концентрации эндотоксина и антител к общему антигену энтеробактерий, вслед за которым (начиная с 25–27 дня голодания) следует увеличение уровня антигликолипидных антител (с  $133.2 \pm 2.6$  до  $355.6 \pm 15.0$  усл. ед. оптической плотности), характерного для начальной фазы синдрома системного воспалительного ответа.

**Ключевые слова:** эндотоксин, воспаление, ожирение, липидный обмен, нервная анорексия, лечебное голодание, антиэндотоксиновый иммунитет.

“Воспаление это аварийный механизм иммунной защиты, направленный на распознавание, уничтожение и элиминацию чужеродных и собственных антигенов, который носит адаптивный и/или патогенный характер. ... всегда зловерный процесс, даже тогда, когда он жизненно необходим...” [1]. Хорошо известно, что погрешности в диете часто предшествуют развитию самых различных воспалительных заболеваний, могут быть единственной причиной их инициации, а национальные особенности культуры питания прямо связаны с продолжительностью жизни. Ее высокие средние показатели у японцев связывают с преобладанием в пищевом рационе морепродуктов, а у коренных жителей высокогорных районов – с более спокойным и гармоничным образом жизни или с особенностями состава микрофлоры кишечника, которую И.И. Мечников считал ключевым элементом процесса старения. Уже не вызывает сомнений, что практически все заболевания имеют воспалительную природу (в том

числе атеросклероз и сахарный диабет), что избыток кишечного эндотоксина (ЭТ), получивший название “эндотоксиновая агрессия” (ЭА), может быть единственным фактором инициации и прогрессирования болезни [2–5], что наиболее частой причиной развития ЭА является стресс [6]. Между тем, механизмы поступления ЭТ, являющегося липополисахаридом (ЛПС), в портальную кровь неизвестны (хотя уже известно, что прием пищи обуславливает увеличение концентрации ЛПС в крови [7, 8]) и существуют лишь предположения, что он может поступать в составе хиломикрон или активно транспортироваться М-клетками слизистой оболочки. Каких-либо отрицаний или подтверждений этих предположений в открытой научной литературе нет. Отсутствие интереса к этой проблеме вызывает определенное недоумение, поскольку способность избытка кишечного ЛПС в общем кровотоке инициировать развитие воспаления, постулирована четверть века назад [2], а рецептор врожден-

ного иммунитета — *TLR4*, при помощи которого ЭТ реализует свое активирующее (в том числе патогенное) действие, был открыт уже 15 лет тому назад [9, 10]. В связи с этим, мы решили предпринять первую попытку изучения роли алиментарных факторов в механизмах поступления ЛПС из кишечника в кровотоки, что представляется нам чрезвычайно важным, поскольку ЭА может быть единственной причиной развития заболеваний и синдромов (в том числе аутоиммунной и аллергической природы) [1–6, 10], а знание пищевых факторов, способных уменьшать объем поступления кишечного ЭТ в порталный кровоток, может быть использовано в лечебно-профилактических целях. В связи с этим, возникает основополагающий вопрос — каким образом приступить к решению поставленной проблемы и какие клинические модели использовать для этой цели? Наиболее подходящими клиническими моделями для изучения этой проблемы на уровне феноменологии являются волонтеры с двумя крайними в алиментарном аспекте исходными — пациенты с избыточным компонентом питания и с нервной анорексией (на модели длительного голодания), поскольку эти состояния сопровождаются повышенным провоспалительным фоном (высокой концентрацией фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-6 [11–13]), который может обеспечиваться всего лишь одним фактором — избыточным содержанием в общем кровотоке кишечного ЛПС [1].

В связи с этим, мы решили предпринять первую попытку по выяснению способности алиментарного фактора влиять на концентрацию ЭТ в системном кровотоке и участия липидного компонента в механизме транспорта кишечного ЛПС.

## МЕТОДИКА

Для решения поставленных задач были сформированы 2 группы испытуемых-добровольцев. В первую группу (ожирение 1–2 степени) вошли 7 испытуемых обоего пола в возрасте от 46 до 65 лет (средний возраст  $54.7 \pm 2.54$  лет), употреблявших привычную для себя жирную острую пищу в сочетании с ежедневным приемом 50–100 граммов (в этаноловом эквиваленте) алкоголя. Эти испытуемые перед каждым приемом пищи на протяжении трех недель получали капсулы с селективным ингибитором кишечных липаз (орлистат 120 мг), что было необходимо для установления факта участия липидного компонента в механизме транспорта ЛПС из кишечника в порталный кровоток. Во вторую группу вошли 7 пациентов, получивших курс лечебного голодания по методу проф. Ю.С. Николаева [14]. Группу контроля составили 135 условно здоровых испытуемых-добровольцев (студенты первого курса ВУЗа) без из-

быточного веса, в возрасте от 17 до 26 лет (средний возраст  $18.9 \pm 2.3$  лет). Все участники эксперимента подписали информированное согласие на участие в исследовании, а само проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом.

У всех пациентов проводилось определение уровня интегральных показателей кишечного ЭТ при помощи “Микро-*LAL*-теста”, авторской модификации *LAL*-теста (*Limulus Amoebocyte Lysate test*), основанной на способности ЛПС вызывать образование белковых фракталов. Этот метод адаптирован сотрудниками Института общей и клинической патологии КДО РАЕН к клиническим условиям и позволяет определять интегральные показатели концентрации всех ЛПС в сыворотке крови, поскольку взаимодействует исключительно с общим фрагментом молекулы ЭТ — *Re*-гликолипидом. Для определения интегральных показателей активности антиэндоксинозного иммунитета (АЭИ) применялся метод “СОИС-ИФА” (скрининг-оценки иммунного статуса), основанный на определении титров антител (АТ) к наиболее общим антигенным детерминантам молекулы ЭТ — гликолипиду (ГЛП) *Re*-хемотипа и общему антигену энтеробактерий (ОАЭ) в условных единицах оптической плотности (у.е.о.п.). В группах пациентов, получавших орлистат, а также в контрольной группе, дополнительно проводилась оценка липидного спектра, включавшая в себя определение уровней общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) рутинными методами. Достоверность различий между изучаемыми показателями оценивалась по величине *t*-критерия Стьюдента. Для анализа взаимосвязей между количественными показателями использовался параметрический корреляционный метод Пирсона, определенный при помощи компьютерной программы MS Excel (Vers.5.0).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В первой группе испытуемых, страдающих ожирением 1–2 степени, было выявлено статистически значимое ( $p < 0.05$ ) и значительное повышение уровня кишечного эндотоксина ( $2.69 \pm 0.13$  ЕУ/мл) до начала приема орлистата, по сравнению с контрольной группой ( $1.13 \pm 0.05$  ЕУ/мл). Снижение веса в исследуемой группе составило в среднем  $4.9 \pm 0.5$  кг (от 3 до 7.5 кг). Интересно, что на фоне трехнедельной терапии орлистатом отмечено значительное снижение уровня ЭТ в сыворотке крови (табл. 1 и рис. 1).

Показатели концентрации АТ к ГЛП и ОАЭ до начала лечения и на протяжении всего курса употребления орлистата оставались в пределах рефе-

**Таблица 1.** Динамика показателей концентрации кишечного эндотоксина, активности антиэндотоксинового иммунитета и липидного спектра крови испытуемых при употреблении орлистата

Показатель	Начало терапии	6–7 дней	13–14 дней	21–22 дня	Контроль
Число пациентов (n)	7	7	7	7	135
Уровень кишечного эндотоксина (EU/мл)	2.69 ± 0.13* **	2.25 ± 0.13*	1.66 ± 0.1*	1.34 ± 0.04*	1.13 ± 0.05
ГЛП (норма 200 у.е.о.п.)	126.5 ± 3.4	123.5 ± 2.1	103.8 ± 6.3*	102.0 ± 1.7*	149.9 ± 8.4
ОАЭ (норма 400 у.е.о.п.)	246.0 ± 14.7	257.0 ± 12.1	272.5 ± 0.7	296.1 ± 10.8*	313.6 ± 14.8
Общий холестерин (3.0–5.2 ммоль/л)	5.87 ± 0.5	5.46 ± 0.44	4.6 ± 0.38	4.29 ± 0.41*	4.16 ± 0.24
ЛПВП (0.9–2.1 ммоль/л)	1.17 ± 0.12	1.24 ± 0.14	1.43 ± 0.05	1.5 ± 0.08*	1.17 ± 0.1
ЛПНП (1.1–3.0 ммоль/л)	3.5 ± 0.12**	3.33 ± 0.14	3.24 ± 0.22	2.84 ± 0.26*	2.65 ± 0.08
ТГ (0.45–1.7 ммоль/л)	1.29 ± 0.21**	1.1 ± 0.14	1.0 ± 0.11	0.7 ± 0.08*	0.67 ± 0.12

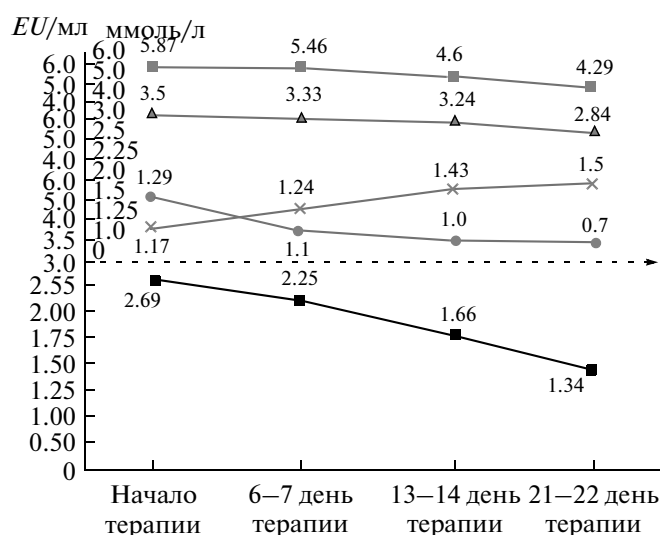
Примечание: расшифровку аббревиатур в табл. 1 и 2 см. в разделе “Методика”. \* –  $p < 0.05$  между исходными и результирующими показателями, \*\* –  $p < 0.05$  между исходными и контрольными показателями.

ренских значений и достоверно не отличались от группы контроля. Вместе с тем, даже непродолжительный прием ингибитора кишечных липаз привел к существенному улучшению показателей липидного спектра. Уровень ЛПНП до начала лечения составлял  $3.5 \pm 0.12$  ммоль/л, что было достоверно выше аналогичных значений в группе контроля ( $2.65 \pm 0.08$  ммоль/л). На фоне проводимой терапии удалось добиться статистически значимого снижения ЛПНП (с  $3.5 \pm 0.12$  до  $2.84 \pm 0.26$  ммоль/л). Динамика уровня ТГ в исследуемой группе была схожей ( $1.29 \pm 0.21$  ммоль/л – до начала лечения,  $0.7 \pm 0.08$  ммоль/л – на 21 день терапии). Отмечена тенденция к снижению уровня общего холестерина, однако без статистически достоверных различий, возможно, из-за немногочисленности контингента испытуемых. Важным представляется факт достоверного повышения концентрации ЛПВП у пациентов в результате приема орлистата (с  $1.17 \pm 0.12$  до  $1.5 \pm 0.08$  ммоль/л в конце курса приема ингибитора кишечных липаз).

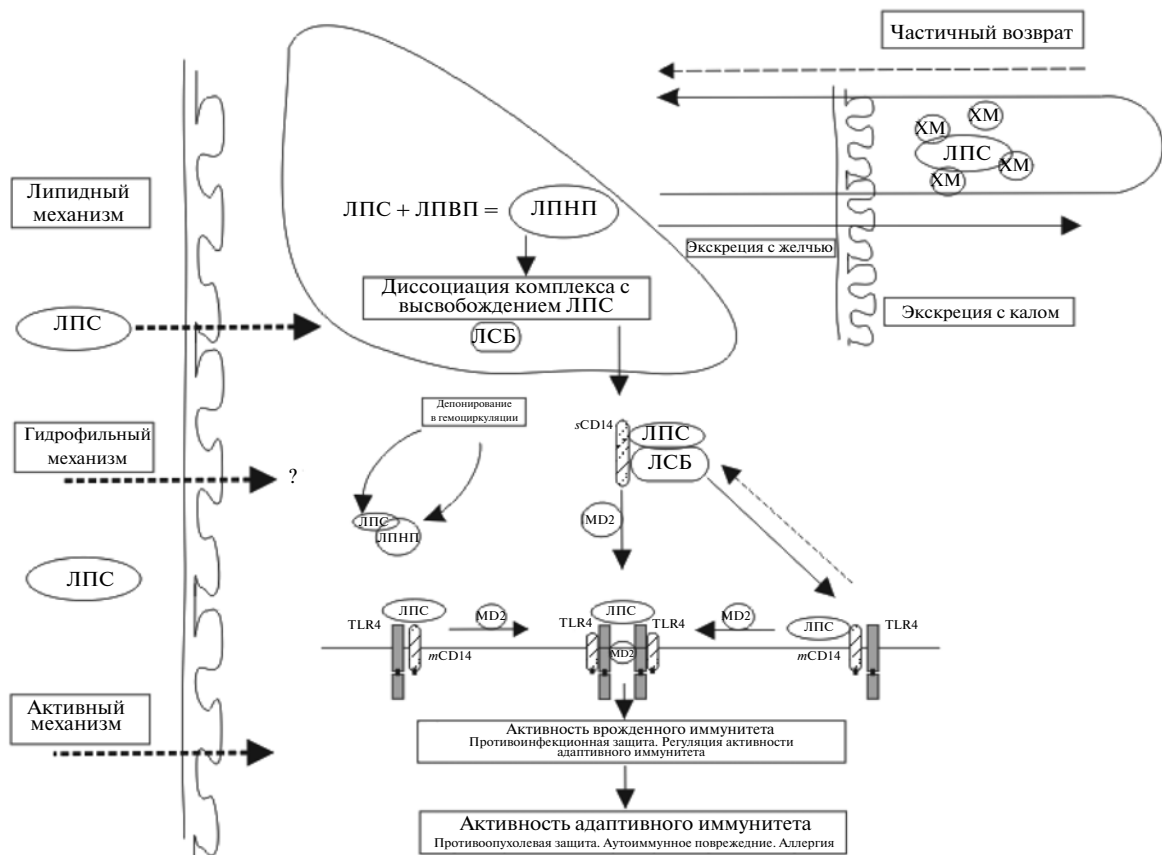
Таким образом, представляется возможным констатировать, что в механизмах транспорта кишечного ЛПС в кровотоке принимают участие липиды. Совершенно очевидно, что это касается лишь гидрофобной (жирорастворимой) части молекулы ЭТ (отвечающий за весь спектр общих биологических свойств различных ЛПС [1]). В связи с этим, возникает вполне естественный вопрос: где молекула ЭТ утрачивает свою полисахаридную (гидрофильную) часть? В кишечнике и/или в печени? Если исключительно в печени, то липидный механизм транспорта ЛПС касается только рециркулирующей (не потребленной системой фиксированных макрофагов) порции кишечного ЭТ, возвращаемой с желчью в кишечник. Не исключая возможности процесса ферментализации молекулы ЛПС еще в кишечнике, наиболее

вероятным (или более значимым) представляется печеночное происхождение “гидрофобной формы” ЭТ. В любом случае, липидный механизм транспорта кишечного ЛПС в кровоток предназначен, по меньшей мере, для обеспечения процесса рециркуляции ЭТ из кишечника в печень и обратно. По-видимому, это обеспечивает экономный вариант расхода кишечного ЛПС, который эндотоксиновой теорией физиологии и патологии квалифицируется как “экзогормон” и является жизненно необходимым для процессов адаптации [1, 3].

Участие липидного фактора в механизмах транспорта кишечного ЭТ, по-видимому, не огра-



**Рис. 1.** Динамика показателей концентрации кишечного эндотоксина, активности антиэндотоксинового иммунитета и липидного спектра крови испытуемых при употреблении орлистата. Расшифровку аббревиатур здесь и на рис. 2–4 см. в разделе “Методика”.



**Рис. 2.** Схема липидного механизма транспорта кишечного эндотоксина в кровь и депонирования его в гемоциркуляции. “ЛСБ” – ЛПС связывающий белок, “ХМ” – хиломикроны.

ничивается только процессом поступления его из кишечника в кровь, а вероятнее всего, распространяется и на обеспечение возможности “депонирования” и циркуляции его в кровотоке. Косвенным подтверждением тому являются и результаты проведенных исследований.

Снижение концентрации ЛПС в сыворотке крови сопровождается снижением концентрации ЛПНП ( $r = -0.44, p = 0.041$ ) и увеличением содержания ЛПВП ( $r = 0.49, p = 0.032$ ). Это позволяет предположить, что комплекс ЛПВП + ЛПС (в гидрофобной его форме) и представляет из себя фракцию ЛПНП (или значительную ее часть). Последнее требует дополнительной доказательной базы, но с учетом полученных нами результатов исследования позволяет предложить “рабочую” схему детального изучения липидного механизма транспорта кишечного ЭТ в крови, обеспечения возможности депонирования его в гемоциркуляции (рис. 2).

Таким образом, следуя схеме, представленной на рис. 2, из всех возможных механизмов транспорта кишечного ЛПС в кровь реально существующим на сегодняшний день можно считать толь-

ко липидный, 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); комплексообразование с ЛПВП (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 веса тела за счет жировой ткани. Вероятной представляется возможность депонирования гидрофобной формы ЭТ в жировой клетчатке, равно как и потенциальная способность стресс-реакции индуцировать его освобождение из этого депо в общую гемоциркуляцию (эти важные аспекты проблемы нуждаются в самостоятельных исследованиях).

Другим, не менее важным объектом исследования явились 7 испытуемых среднего возраста ( $41.3 \pm 3.6$  лет) с менее выраженным превышением нормативных показателей веса тела ( $90.2 \pm 0.96$  кг), с ожирением 1 степени, которые длительное время практически не получали пищевых

**Таблица 2.** Динамика изменения показателей концентрации эндотоксина и активности антиэндотоксинового иммунитета в результате лечебного голодания

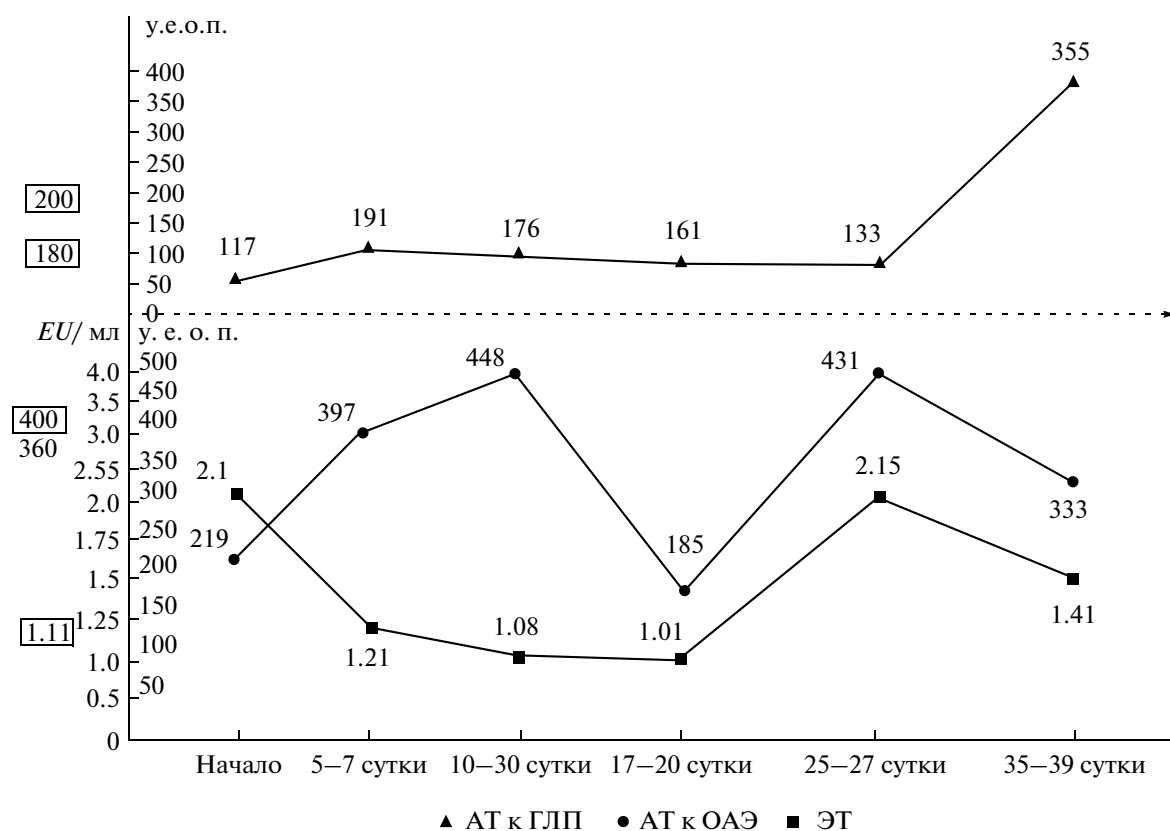
Показатель	Период голодания						Контроль
	0 дней	5–7 дней	10–13 дней	17–20 дней	25–27 дней	35–39 дней	
Число пациентов ( <i>n</i> )	7	7	7	7	5	3	135
Концентрация эндотоксина (EU/мл)	2.1 ± 0.1**	1.21 ± 0.06*	1.08 ± 0.09*	1.01 ± 0.08*	2.15 ± 0.1	1.41 ± 0.06	1.13 ± 0.05
ГЛП (норма: 190–200 у.е.о.п.)	117.0 ± 3.25	191.0 ± 2.6	176.1 ± 2.8	161.1 ± 4.0	133.2 ± 2.6	355.6 ± 15.0**	149.9 ± 8.4
ОАЭ (норма: 380–400 у.е.о.п.)	219.0 ± 6.0	397.5 ± 5.4	488.7 ± 9.4	185.8 ± 10.1	431.2 ± 9.1	333.6 ± 12.7	313.6 ± 14.8

\* –  $p < 0.05$  между исследуемой группой и до начала голодания, \*\* –  $p < 0.05$  между исследуемой и контрольной группой.

продуктов (за исключением воды). Результаты проведенных лабораторных исследований представлены в табл. 2 и на рис. 3.

Изначальные показатели концентрации ЭТ и активности антиэндотоксинового иммунитета (АЭИ) у этих испытуемых существенно отличались от таковых контрольной и нормативной групп (высокие концентрации ЛПС и понижен-

ная активность АЭИ). Спустя 5–7 дней после начала эксперимента у всех испытуемых отмечалось улучшение самочувствия (повышение работоспособности, “ощущение легкости”, хорошее настроение), что сопровождалось значительным снижением средних показателей концентрации ЭТ (с  $2.1 \pm 0.1$  до  $1.21 \pm 0.06$  EU/мл) и увеличением активности АЭИ до нормативных величин.

**Рис. 3.** Динамика изменения показателей концентрации кишечного эндотоксина и активности антиэндотоксинового иммунитета в результате голодания. По оси абсцисс указан период голодания. Слева указаны значения нормы.

Данный факт свидетельствует об участии алиментарного фактора в регуляции концентрации кишечного ЛПС в общем кровотоке.

Позитивная динамика изменения средних показателей концентрации ЭТ в сыворотке крови испытуемых наблюдалась вплоть до конца третьей недели эксперимента (до  $1.01 \pm 0.08$  EU/мл) при сохранении хорошего самочувствия и работоспособности, постепенного снижения массы тела, которая на 17–20 сутки голодания в среднем уменьшалась на 7.7 (с  $90.2 \pm 0.96$  до  $82.5 \pm 2.5$ ) кг.

Начиная с четвертой недели голодания, практически все испытуемые отметили ухудшение самочувствия, снижение работоспособности и нарастающую слабость, которая у двух из них сопровождалась головокружением и болями в области сердца, в связи с чем они прекратили участие в эксперименте. Характерным для четвертой недели голодания были более интенсивный сброс веса (с  $82.5 \pm 2.5$  до  $76.6 \pm 2.66$  кг) и резкое двукратное увеличение средних показателей концентрации ЛПС (с  $1.01 \pm 0.08$  до  $2.15 \pm 0.1$  EU/мл), которое сопровождалось столь же стремительным и значимым приростом АТ к ОАЭ (с  $185.8 \pm 10.1$  до  $431.2 \pm 9.1$  у.е.о.п.) в сыворотке крови (при неизменной концентрации АТ к ГЛП). Такая динамика изучаемых показателей свидетельствует о поступлении гидрофильной формы кишечного ЭТ, т.е. цельной молекулы ЛПС, с полисахаридной ее частью. Что же может обеспечивать эту доставку, какой механизм, активный транспорт или иной? Или, быть может, повышенная проницаемость кишечного барьера обуславливается дистрофическими изменениями эпителиальных клеток слизистой оболочки? Ответы на эти вопросы могут дать только целенаправленные самостоятельные исследования. На сегодняшний день ясно лишь одно: что механизм поступления избытка кишечного ЭТ в кровоток испытуемых на четвертой неделе голодания обусловлен не липидным (гидрофобным) транспортом, который был обсужден в первой части настоящей публикации.

Столь интенсивная потеря веса испытуемых на четвертой неделе эксперимента является, по видимому, следствием усиления катаболических процессов, которые могут затрагивать и кишечный барьер.

До последней контрольной точки (35–39 день голодания) дошли лишь трое испытуемых, двое испытуемых вынуждены были прекратить участие в эксперименте в связи с серьезным ухудшением здоровья, проявившимся за грудиными болями, тошнотой, резкой слабостью и полубоморочными состояниями, которые все более нарастали по мере продолжения курса голодания. В связи с этим, на 35–39 день исследования мы ожидали зафиксировать рост концентрации ЛПС в сыворотке крови пациентов, что на самом деле

оказалось совсем не так. Средние показатели концентрации ЭТ значимо снижались (с  $2.15 \pm 0.1$  до  $1.41 \pm 0.6$  EU/мл). Практически идентичная динамика была зарегистрирована и в отношении средних показателей содержания АТ к ОАЭ (с  $431.2 \pm 9.1$  до  $333.6 \pm 12.7$  у.е.о.п.). Но, пожалуй, наиболее интересным представляется обнаруженный факт почти трехкратного увеличения средних показателей концентрации АТ к ГЛП (с  $133.2 \pm 2.6$  до  $355.6 \pm 15.8$  у.е.о.п.), что может свидетельствовать о начальной фазе развития синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), индуцированного ЭА. Практически аналогичную картину наблюдали Г.Р. Хасанова и соавт. [15] у трети больных ВИЧ-инфекцией, в развитии иммунодефицита при которой важное место отводится именно ССВО. Высокие концентрации АТ к ГЛП характерны и для больных с аутоиммунной патологией и онкологическими заболеваниями [16]. Другой, на первый взгляд парадоксальный факт (рис. 4) – тенденция прироста средних показателей массы тела на пятой неделе голодания (с  $76.6 \pm 2.66$  до  $78.0 \pm 2.8$  кг) с позиций ССВО может быть квалифицирована как начальная фаза развития отечного синдрома, являющегося патогномоничным симптомом сепсиса [1]. Однако, ввиду малочисленности выборки, допущенную нами трактовку результатов следует квалифицировать скорее как предположение (имеющее определенное фактическое подтверждение), нежели утверждение.

Дальнейшая разработка этого направления патологии пищевого поведения, являющегося по своей сути клинической моделью для изучения анорексии, может быть весьма перспективна, поскольку существующие схемы лечения анорексии не включают иммунный и, тем более, эндотоксиновой компоненты лечения и реабилитации этих больных.

Завершая изложение результатов исследования, мы решили сравнить изначальные средние показатели концентрации ЭТ и АТ к ГЛП у 14 испытуемых, все из которых имели признаки ожирения различной степени выраженности, с таковыми у контрольной группы. Эти цифры составили соответственно:  $2.41 \pm 0.11$  и  $1.13 \pm 0.05$  EU/мл ( $p < 0.05$ ),  $121.7 \pm 2.6$  и  $149.9 \pm 8.4$  у.е.о.п. ( $t = 1.2$ ). Они свидетельствуют о том, что у пациентов с ожирением имеет место хроническая ЭА, для которой характерна эндотоксиновая толерантность (т.е. неспособность организма реагировать на избыток ЛПС повышением температуры тела) и повышенный провоспалительный фон [1]. Похожие результаты были продемонстрированы и нашими зарубежными коллегами [7, 8, 17].

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют об участии алиментарных факторов в инициации воспаления, поскольку

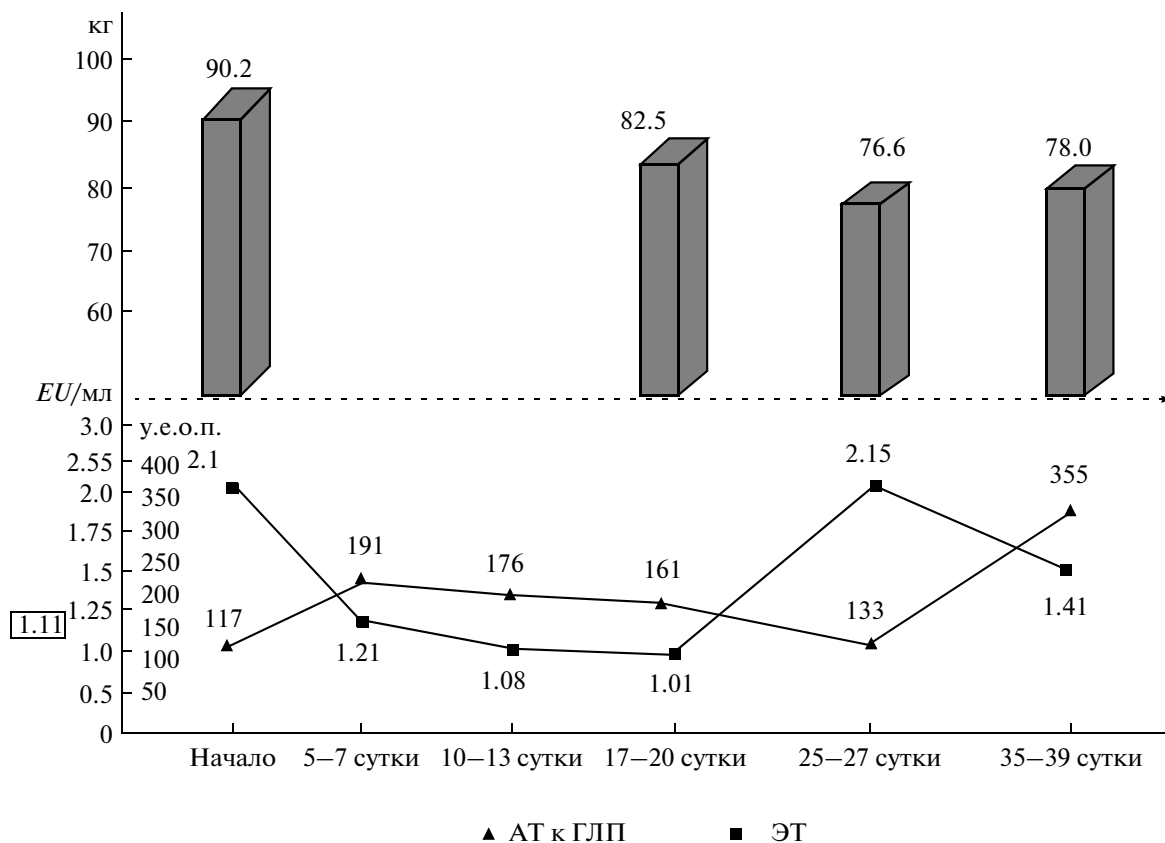


Рис. 4. Динамика изменения показателей массы тела, концентрации эндотоксина и антител к *Re*-гликолипиду (гидрофобной части молекулы ЛПС) у испытуемых в процессе голодания. По оси абсцисс указан период голодания. Слева указано значение нормы.

они могут быть единственной причиной развития ЭА, которая квалифицируется эндотоксиновой теорией как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека [1–5], что позволяет сделать следующие выводы.

## ВЫВОДЫ

1. Алиментарный фактор может быть единственной причиной избыточного поступления кишечного ЭТ в системный кровоток, а, значит, и вероятным индуктором воспаления, что обуславливает целесообразность развития этого научного направления.

2. Липидный компонент пищевого рациона играет важную роль в механизме транспорта ЛПС, его гидрофобной формы (лишенной полисахаридной части), в кровь. Ингибиторы кишечных липаз обуславливают значительное снижение концентрации ЭТ в общем кровотоке, что позволяет рекомендовать обедненную жирами пищу в схему профилактики и лечения заболеваний.

3. Липидный механизм транспорта ЛПС, по-видимому, не ограничивается лишь обеспечением

поставки его гидрофобной формы из кишечника в кровь, равно как и рециркуляции по маршруту кишечник – печень – кишечник. Вероятным представляется его участие и в депонировании ЭТ в кровотоке в комплексе с ЛПВП, который, по всей видимости, составляет значительную часть липопротеидов низкой плотности.

4. Концентрация ЛПС в общем кровотоке пациентов с ожирением значительно превышает таковую у контрольной группы, представляется возможным депонирование его гидрофобной формы в жировой ткани. Ожирение и повышение уровня содержания ЭТ в общем кровотоке являются следствием чрезмерного употребления “жирной” пищи, что в сочетании с этанолом обеспечивает большую всасываемость липидов в кровь.

5. Полное отсутствие пищевых продуктов (кроме воды) в пищевом рационе обеспечивает существенное снижение концентрации ЛПС в первые 20 дней голодания, что может быть использовано в лечебно-профилактических целях.

6. Голодание более трех недель опасно для здоровья, так как влечет за собой развитие острой

ЭА, резкое ухудшение состояния здоровья и индукцию ССВО, что совершенно не учитывают существующие схемы лечения и реабилитации больных анорексией.

7. Поставка кишечного ЛПС в кровь на четвертой неделе голодания осуществляется в виде цельной молекулы ЭТ, что может быть следствием альтернативных изменений в слизистой кишечника (в силу преобладания процессов катаболизма) и/или свидетельством наличия “гидрофильного механизма транспорта” ЛПС из кишечника в кровь.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин и воспаление. Национальное руководство по дерматовенерологии. М.: ГЭОТАР-медиа, 2011. Гл. 8.
2. Яковлев М.Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточности барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления // Казанский мед. журнал. 1988. № 5. С. 353.
3. Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия в физиологии и патологии человека: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1993. 58 с.
4. Яковлев М.Ю. “Эндотоксиновая агрессия” как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных // Успехи современной биологии. 2003. № 1. С. 31.
5. Яковлев М.Ю. Кишечный липополисахарид: системная эндотоксинемия – эндотоксиновая агрессия – SIR-синдром и полиорганная недостаточность, как звенья одной цепи // Вестник ВНИЦ РАМН. 2005. № 1. С. 15.
6. Опарина О.Н., Аниховская И.А., Девятаев А.М., Яковлева М.М. Показатели активности антиэндотоксинового иммунитета и концентрации липополисахарида кишечной микрофлоры в крови человека при физических нагрузках // Физиология человека. 2004. Т. 30. № 1. С. 135.
7. Liang Sun, Zhijie Yu, Xingwang et al. A marker of endotoxemia is associated with obesity and related metabolic disorders in apparently healthy Chinese // Diabetes Care. 2010. V. 33. № 9. P. 1925.
8. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance // Diabetes. 2007. V. 56. P. 1761.
9. Medzhitov R., Janeway C.A. Innate Immune: impact on the adaptive immune response // Curr. Opin. Immunol. 1997. V. 9. P. 4.
10. Меджидов Р., Джанневей Ч. Врожденный иммунитет // Казанский мед. журнал. 2004. № 3. С. 161.
11. Tzanavari T., Giannogonas P., Karalis K.P. TNF-alpha and obesity // Curr. Dir. Autoimmun. 2010. V. 11. P. 145.
12. Андреева В.О. Роль фактора некроза опухолей альфа в патогенезе эндокринно-метаболических расстройств у девочек с синдромом нервной анорексии // Вестник СПб. университета. 2008. № 1. С. 118.
13. Ожирение: Этиология, патогенез, клинические аспекты: руководство для врачей / Под ред. Дедовой И.И., Мельниченко Г.А. М., 2004.
14. Николаев Ю.С., Нилов Е.И., Черкасов В.Г. Голодание ради здоровья. Ростов-на-Дону: Редакция журнала “Дон”, 1990.
15. Хасанова Г.Р., Биккинина О.И., Анохин В.А., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин как вероятный индуктор системного воспалительного ответа при ВИЧ-инфекции // Практическая медицина. 2012. Т. 56. № 1. С. 52.
16. 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. 18 с.
17. Al-Attas O.S. Changes in endotoxin levels in T2DM subjects on anti-diabetic therapies // Cardiovasc. Diabetol. 2009. № 8. P. 20.

## Nutritional Factors of Inflammation Induction or Lipid Mechanism of Endotoxin Transport

P. L. Okorokov, I. A. Anychovskaya, M. M. Yakovleva, S. I. Lazareva, A. A. Melamud, M. V. Meshkov, I. M. Salachov, G. G. Enochidze, M. Y. Yakovlev

Food behavior disorders (high fat diet) and systematic strong drinks use could be the most important causes of excess intake of intestinal endotoxin (ET) in circulation (endotoxin aggression development) and induction of inflammation. In this work we investigated antiendotoxin immunity activity, ET level and some biochemical parameters in two group of patients, which were treated with orlistat or medical starvation. We suggest that lipid component of food takes a part in mechanism of ET delivery in bloodstream and its recycling in hydrophobic form. High serum ET level in obesity patients could be direct corollary of excess fat intake and strong drinks use. It provides increased lipid absorption in circulation. Fatty tissue could be depot of ET hydrophobic form in organism. We also suggest that lipid mechanism takes a part in ET deposition in bloodstream. Prolonged starvation and anorexia leads to development inflammatory changing like systematic inflammatory response syndrome (SIRS).

**Keywords:** endotoxin, antiendotoxin immunity, inflammation, obesity, lipid metabolism, anorexia.