

Определение этиологии эндотоксиновой агрессии как перспектива повышения эффективности лечебно-профилактического процесса

А.А. Расческов^{1*}, М.М. Маркелова², И.А. Аниховская^{1,2},
В.А. Белоглазов³, А.И. Гордиенко³, М.В. Мешков^{1,4}, А.Ю. Расческов¹,
Е.Л. Туманова⁵, М.Ю. Яковлев^{1,2,5}

¹ООО «Клинико-диагностическое общество», Институт общей и клинической патологии Российской академии естественных наук, г. Москва, Россия;

²Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, г. Москва, Россия;

³Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, г. Симферополь, Россия;

⁴Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, г. Москва, Россия;

⁵Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия

Реферат

Треть века назад было высказано предположение о способности кишечной микрофлоры и стресса индуцировать системное воспаление, противоречащее основополагающим постулатам общей патологии. Проверка этого очень смелого на тот период времени предположения потребовала создания новой методологической базы изучения роли кишечного эндотоксина (липополисахарида) в биологии человека, которая была успешно осуществлена отечественными учёными. Использование средств нормализации интегральных показателей системной эндотоксинемии в схеме лечения самых различных заболеваний, к числу которых относятся энтеросорбенты и желчегонные, ЛПС-фильтры и иммунопрепараты, иные лекарства и процедуры, позволило существенно повысить эффективность лечебного процесса. Правомочность эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека подтвердили и нобелевские достижения (номинация-2008, премия-2011) зарубежных коллег, открывших рецепторы врождённого иммунитета, которые позволили квалифицировать липополисахарид как «экзогормон адаптации», поскольку TLR4 — центральный рецептор регуляции уровня активности иммунной и иных адаптивных систем организма. Одной из причин повышения концентрации липополисахарида в общем кровотоке (а значит и индукции системного воспаления) может быть избыточный рост тех или иных грамотрицательных бактерий, входящих в состав кишечной микробиоты, верификация которых была впервые осуществлена отечественными учёными и приведена в настоящем обзоре. Определение этиологии эндотоксиновой агрессии служит базисным элементом создания нового направления в диетологии и фармацевтике. Поиск средств селективного ингибирования избыточного бактериального роста и создание в перспективе на их основе лекарственных препаратов, пищевых добавок и/или индивидуальной диеты — важная научная задача, решение которой способно существенно повысить эффективность лечебно-профилактических мероприятий и оптимизировать материальные затраты в системе здравоохранения.

Ключевые слова: эндотоксиновая агрессия, этиология, воспаление, селективная энтеросорбция.

Для цитирования: Расческов А.А., Маркелова М.М., Аниховская И.А., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И., Мешков М.В., Расческов А.Ю., Туманова Е.Л., Яковлев М.Ю. Определение этиологии эндотоксиновой агрессии как перспектива повышения эффективности лечебно-профилактического процесса. *Казанский мед. ж.* 2022;103(3):467–475. DOI: 10.17816/KMJ2022-467.

*Для переписки: ras4eskov@gmail.com

Поступила 10.10.2021; принята в печать 09.12.2021;
опубликована: xx.04.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: ras4eskov@gmail.com

Submitted 10.10.2021; accepted 09.12.2021;
published: xx.04.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ2022-467

Determination of the endotoxin aggression etiology as a prospect for improving the effectiveness of the treatment-and-prophylactic process

A.A. Rascheskov^{1*}, M.M. Markelova², I.A. Anikhovskaya^{1,2}, V.A. Beloglazov³, A.I. Gordienko³, M.V. Meshkov^{1,4}, A.Yu. Rascheskov¹, E.L. Tumanova⁵, M.Yu. Yakovlev^{1,2,5}

¹Clinical Diagnostic Society, Institute of General and Clinical Pathology of the Russian Academy of Natural Sciences, Moscow, Russia;

²Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia;

³Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol, Russia;

⁴Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov, Moscow, Russia;

⁵Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Abstract

A third of a century ago, an assumption about the ability of intestinal microflora and stress to induce systemic inflammation, contrary to the fundamental postulates of general pathology, was made. Verification of this very bold assumption for that period of time, required the creation of a new methodological basis for studying the role of intestinal endotoxin (lipopolysaccharide) in human biology, which was successfully carried out by Russian scientists. The use of therapeutic agents to normalize the integral indicators of systemic endotoxemia in the treatment regimen of a wide variety of diseases, including enterosorbents, choleric agents, LPS filters, immune drugs, and other medications and procedures, has significantly increased the effectiveness of the treatment. The validity of the endotoxin theory of human physiology and pathology was also confirmed by the Nobel achievements of foreign colleagues (nomination — 2008, prize — 2011). They discovered the receptors of innate immunity, which made it possible to qualify LPS as an “exohormone of adaptation”, since TLR4 is the central receptor for regulating the activity level of the immune and other adaptive systems of the body. One of the reasons for the increase in the LPS concentration in the general bloodstream (what leads to the induction of systemic inflammation) may be the overgrowth of certain gram-negative bacteria that are part of the intestinal microbiota. Verification of these bacteria was first carried out by Russian scientists and it is presented in this review. Determining of the etiology of endotoxin aggression is a basic element in creating a new direction in nutrition and pharmaceuticals. The search for selective inhibition methods of excessive bacterial growth and the creation of medicines, food supplements and/or an individual diets based on them in the future is an important scientific task, the solution of which can significantly increase the effectiveness of treatment-and-prophylactic process and optimize material costs in the healthcare system.

Keywords: endotoxin aggression, etiology, inflammation, selective enterosorption.

For citation: Rascheskov AA, Markelova MM, Anikhovskaya IA, Beloglazov VA, Gordienko AI, Meshkov MV, Rascheskov AYU, Tumanova EL, Yakovlev MYu. Determination of the endotoxin aggression etiology as a prospect for improving the effectiveness of the treatment-and-prophylactic process. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(3):467–475. DOI: 10.17816/KMJ2022-467.

Введение

Основа патогенеза подавляющего большинства заболеваний — воспаление, однако далеко не у всех оно ассоциируется с кишечной микробиотой и участием эндотоксина, или липополисахарида (ЛПС), в индукции системного воспаления, которое было постулировано треть века назад [1]. Неприятие научным сообществом данного постулата на протяжении многих последующих лет обусловлено ошибочными представлениями о роли воспаления в биологии человека, которое рассматривали исключительно как защитную реакцию организма в ответ на повреждение, а не наоборот, как это обычно и бывает. История осознания роли кишечного эндотоксина в индукции воспаления, а значит и в патогенезе различных нозологических форм широкого спектра забо-

леваний, по своей драматургии напоминает детективный роман и весьма подробно представлена в наших предыдущих публикациях [2, 3].

Решающими событиями в переосмыслении роли воспаления и его индукции стали следующие:

– постулирование феномена системной эндотоксинемии как физиологического явления [1–3];

– открытие у человека ЛПС-распознающего рецептора врождённого иммунитета (TLR4), определяющего уровень активности адаптивного звена иммунитета, который «работает» без разбора, как против чужих, так и своих антигенов [4, 5];

– накопление данных о способности стресса повышать концентрацию ЛПС в крови за счёт шунтирования портального кровотока и «ре-

крутирования» его из депо (жировой ткани в результате липолиза и, возможно, вследствие диссоциации комплексов «липопротеины высокой плотности + ЛПС» и «липопротеины низкой плотности + ЛПС») [3, 6].

Основной вклад в установление универсальной роли эндотоксиновой агрессии (ЭА) в общей патологии внесли исследования отечественных учёных, выполненные с использованием авторских методов лабораторного анализа [3] и средств нормализации показателей системной эндотоксинемии [7, 8], результаты которых позволили квалифицировать ЭА как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний [1–3]. Среди таковых атеросклероз и острый инфаркт миокарда (ОИМ) [9–11], острые и хронические вирусные инфекции [12–14], аллергозы и аутоиммунные заболевания [3, 15–18], сахарный диабет 1-го и 2-го типов [19, 20], эндогенная воспалительная патология глаза [21, 22], женское бесплодие [23, 24], нервная анорексия и эндогенные психозы [25, 26], послеоперационные осложнения у детей после плановых и экстренных хирургических вмешательств [27–29].

Средства нормализации показателей системной эндотоксинемии позволили существенно повысить эффективность лечебно-профилактического процесса. В числе этих средств энтеросорбенты, пробиотики, желчегонные и мочегонные лекарства, лечебное голодание и диета, физические нагрузки и, возможно, водные процедуры и сауна [7, 8, 30].

Целесообразен дальнейший поиск новых подходов к повышению активности антиэндотоксинового иммунитета, селективной элиминации из кровотока (при сепсисе) и кишечника не только ЛПС, но и первичных источников развития ЭА (как из кишечника, так и из крови), которыми могут быть как сапрофитные, так и условно-патогенные грамотрицательные бактерии.

К числу таких потенциально перспективных подходов можно отнести хаотропные агенты (химической и физической природы), поскольку их воздействие на иммуноглобулины повышает их антиэндотоксиновую активность за счёт индукции внутримолекулярных конформационных перестроек [31]. Подобной же способностью предположительно могут обладать плазмаферез, ультрафиолетовое и лазерное облучение крови [3].

При лечении больных сепсисом хорошо зарекомендовали себя ЛПС-фильтры, которые обеспечивают удаление из общего кровотока эндотоксинов любого происхождения, что

является основным их достоинством [32, 33]. Однако при прогрессирующем течении сепсиса, обусловленном малоэффективным лечением, развивается бактериемия, и возникает потребность в селективной элиминации этих бактерий как из кровотока, так и из кишечника [3]. Первым шагом в создании технологий селективной элиминации ЛПС и грамотрицательных бактерий из общего кровотока и кишечника должна быть верификация этиологических факторов развития ЭА. В связи с этим мы сочли необходимым проанализировать и обобщить результаты наших предыдущих исследований по выявлению этиологии ЭА, роль которой в патогенезе заболеваний уже установлена.

Острый инфаркт миокарда

Острый инфаркт миокарда — одна из ведущих причин смертности населения. В большинстве случаев его развитие прямо связано с прогрессированием атеросклеротического процесса, патогенез которого имеет воспалительную природу и может быть индуцирован ЭА [10, 11]. Результаты серологических исследований показали наличие лабораторных признаков ЭА (трёхкратное увеличение или снижение концентрации антиэндотоксиновых антител по сравнению соответственно с верхней или нижней границей нормы) у 98,4% больных ОИМ (мужчины и женщины, средний возраст 65 лет). Источниками развития ЭА были различные грамотрицательные микроорганизмы в разных сочетаниях.

Если рассмотреть вклад каждого из них в отдельности, то в 66,7% случаев (здесь и далее по тексту в процентах приведена доля соответствующих больных по отношению к общему числу обследованных пациентов) это были *Bacteroides spp.*, в 20,6% случаев — *Escherichia coli*, в 30,2% случаев — *Klebsiella spp.*, в 20,6% случаев — *Pseudomonas aeruginosa*, в 22,2% случаев — *Proteus spp.* Достаточно часто в формировании ЭА у больных ОИМ участвовали сразу несколько представителей из указанных грамотрицательных бактерий: один — в 38% случаев (чаще всего *Bacteroides spp.*), два, три, четыре и пять — соответственно в 31,7; 17,5; 8 и 3,2% случаев. У 1 больного ОИМ (1,6% случаев) этиология ЭА осталась не выявленной [10].

Это указывает на целесообразность расширения используемой диагностической панели, поскольку потенциально источниками развития ЭА могут быть любые грамотрицательные микроорганизмы из состава кишечной микробиоты. Вполне объясним и тот факт, что наиболее частыми источниками ЭА быва-

ют *Bacteroides spp.*, поскольку именно они образуют наиболее многочисленную популяцию микробных клеток в составе кишечной микрофлоры, причём численность *Bacteroides spp.* повышается с возрастом, а увеличение объёма поступления их ЛПС в кровоток может быть прямым следствием избыточного роста.

Вместе с тем наличие двух, трёх и более источников ЭА в первую очередь следует рассматривать как результат нарушения целостности кишечного барьера, что чаще всего обусловлено паразитами (обычно это лямблии, обнаружение которых не входит в протокол обследования больных), дисбактериозом кишечника, алиментарным фактором, трофическими нарушениями слизистой оболочки кишечника, хроническими вирусными инфекциями и др. [3, 7].

Иридоциклиты

Иридоциклиты представляют собой воспаленные сосудистой оболочкой передней камеры глаза и занимают особое место в воспалительной патологии глаза, поскольку являются предтечей таких хронических заболеваний, как глаукома, катаракта, отслойка сетчатки и, возможно, макулодистрофия, а в остром варианте течения — эндогенного эндофтальмита, который нередко обуславливает катастрофические последствия в виде утраты зрения или его органа.

Результаты исследований отечественных учёных обнаружили наличие ЭА у 98% больных иридоциклитом (мужчины и женщины, средний возраст 54 года) [21, 22]. Этиологию ЭА удалось выявить только у 76,1% больных (в 83 из 109 случаев). Участие отдельных видов грамотрицательных бактерий в развитии ЭА при иридоциклитах было распределено следующим образом: *Bacteroides spp.* — в 64,2% случаев, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* — соответственно в 50,5 и 37,6% случаев, *Proteus spp.* — в 32,1% случаев, *Klebsiella spp.* — в 7,3% случаев.

Весьма интересен тот факт, что у больных вирусными иридоциклитами этиология ЭА выявлялась реже (в 63,8% случаев), чем у пациентов с увеитами неясного генеза (в 85,5% случаев). Один источник развития ЭА был выявлен у 22% больных, два, три, четыре и пять — соответственно у 16,5; 15,6; 19,3 и 2,8% обследованных пациентов. У 23,9% больных иридоциклитами этиология ЭА осталась неустановленной [21].

Эндофтальмит

Эндофтальмит как разновидность острой воспалительной патологии глаза может быть

логическим завершением неблагоприятно протекающего эндогенного иридоциклита (эндогенный эндофтальмит) или формироваться при участии внешнего повреждающего фактора (экзогенный эндофтальмит).

Хорошо известен и другой очень важный факт — далеко не всякое повреждение глаза приводит к развитию данного заболевания. Для этого необходима «готовность» организма к реализации воспалительного процесса, где внешний фактор лишь провоцирует развивающиеся события. Таким провоцирующим фактором может быть ЭА, которая была выявлена у больных как эндогенной, так и экзогенной нозологической формой заболевания [21].

Этиологию ЭА удалось установить у всех больных экзогенным эндофтальмитом (8 пациентов), тогда как у пациентов с эндогенным эндофтальмитом этиология ЭА была определена только в 87,5% (у 7 из 8 больных). Среди больных эндогенным и экзогенным эндофтальмитом в 81,3% случаев источником развития ЭА были *Bacteroides spp.*, в 62,5% и 68,8% случаев — соответственно *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*, в 50% случаев — *Proteus spp.*, в 6,3% случаев (1 из 16 обследованных пациентов) этиологию ЭА установить не удалось. Количество источников развития ЭА: два и три источника — 37,5% случаев, четыре источника — 18,8%. Не удалось обнаружить источник ЭА в 6,3% случаев. Случаи с одним источником ЭА при данной патологии не зарегистрированы [22].

Женское бесплодие

Женское бесплодие считают одной из наиболее острых проблем современности, оно усугубляет демографическую катастрофу европейских стран. Использование средств нормализации показателей системной эндотоксинемии в общей схеме терапии женщин с первичным и вторичным бесплодием (средний возраст $35,3 \pm 2,3$ года) позволило самым существенным образом повысить эффективность лечебного процесса [23, 24].

Этиологию ЭА удалось выявить в 73,8% случаев (у 59 из 80 обследованных женщин). Её источниками в 42,5% случаев оказались *Bacteroides spp.*, в 36,3% — *Escherichia coli*, в 16,3% случаев — *Klebsiella spp.*, в 25% — *Pseudomonas aeruginosa*, в 33,8% — *Proteus spp.* Один, два, три, четыре и пять этиологических факторов развития ЭА были выявлены соответственно у 27,5; 21,3; 17,5; 2,5 и 5% женщин. У 26,3% женщин этиологию ЭА выявить не удалось [24].

Детские хирургические заболевания

Детские хирургические заболевания на сегодняшний день представляют собой серьёзную медицинскую проблему. В первую очередь это касается послеоперационных осложнений, в развитии которых ведущую роль играет ЭА [27–29]. Использование средств нормализации показателей системной эндотоксинеми при подготовке урологических больных к плановым операциям позволило практически полностью избежать появления осложнений в послеоперационном периоде. В связи с этим представляется крайне интересным определить источники развития ЭА и сопоставить их с другими возрастными группами исследуемого контингента, а также с возможными нозологическими различиями.

Урологическая патология

У всех детей с обструктивной уropатией присутствовала ЭА. Её источниками были: *Bacteroides spp.* — в 23,8% случаев, *Escherichia coli* — в 20,6%, *Klebsiella spp.* и *Pseudomonas aeruginosa* — в 19%, *Proteus spp.* — 17,6% случаев. У 1 ребёнка этиология ЭА не была выявлена. Чаще всего источниками развития ЭА были один или два представителя грамотрицательных бактерий — соответственно в 34,9 и 34,9% случаев. Значительно реже были выявлены три, четыре и пять представителей грамотрицательных бактерий — соответственно в 10; 7 и 13,2% случаев [28].

Неургентная хирургическая патология

Этиологическими факторами развития ЭА у 43 детей после плановых операций по поводу грыжи (пупочной, паховой и грыжи белой линии), водянки оболочек яичка и семенного канатика, фимоза и варикоцеле были: *Bacteroides spp.* — 10,5% случаев (4 ребёнка), *Escherichia coli* — 26,3% (10 детей), *Klebsiella spp.* — 26,3% (10 детей), *Pseudomonas aeruginosa* — 13,2% (5 детей), *Proteus spp.* — 23,7% случаев (9 детей). Таким образом, у детей с хирургической патологией обнаружены определённые особенности в структуре источников развития ЭА. Это касается главным образом *Klebsiella spp.*, которые при урологической патологии у детей гораздо чаще становятся этиологическим фактором развития ЭА. С возрастом роль *Klebsiella spp.* в формировании ЭА уменьшается, а при ряде нозологических форм исчезает практически полностью [28].

Таким образом, анализ литературных данных (приведённых выше) позволяет констатировать, что диагностическая панель, состоящая

из ЛПС пяти грамотрицательных бактерий, позволяет определить этиологию ЭА в 98% случаев (у 221 из 225 больных различными нозологиями): *Bacteroides spp.* (в 29,4%), *Escherichia coli* (в 22,2%), *Proteus spp.* (в 18,6%), *Pseudomonas aeruginosa* (в 18,1%), *Klebsiella* (в 11,7%). Источниками развития ЭА были от одной до пяти грамотрицательных бактерий: одна — в 28% случаев, две — в 28,9%, три — в 19,6%, четыре — в 12,9%, пять — в 5,8%. Первое обобщение немногочисленных публикаций (исключительно российских) свидетельствует о том, что источником развития ЭА может быть как одна (чаще бактероиды), так и несколько грамотрицательных бактерий. Знание этиологии ЭА может быть основой для повышения эффективности лечебно-профилактического процесса с использованием средств селективной энтеросорбции, которые ещё предстоит создать.

Заключение

ЭА — важный фактор патогенеза многих нозологических форм заболеваний, который совершенно не учитывают действующие стандарты лечения (за исключением ЛПС-фильтров при сепсисе и шоке). Одной из причин развития ЭА может быть избыточный бактериальный рост, что определяет необходимость селективного подавления и/или элиминирования бактерий из кишечника. Научные изыскания в этом направлении легки к исполнению и малозатратны, но их конечные результаты могут быть весьма эффективными.

Что касается создания новых методов селективной энтеросорбции применительно к предотвращению ЭА, то на сегодняшний день весьма перспективным подходом представляется использование олигонуклеотидов с высоким сродством и комплементарностью к молекулам ЛПС различных видов грамотрицательных бактерий [2]. Синтез, отбор и тиражирование таких аптамеров не требуют значительных материальных затрат, а использовать их можно будет не только при проведении гемо- и энтеросорбции, но и для верификации источников развития ЭА. Использование ЛПС-связывающих колонок, элиминирующих из кровотока гидрофобную форму молекулы эндотоксина, хорошо зарекомендовало себя при лечении сепсиса. Однако при неблагоприятном течении септического процесса развивается бактериемия, и возникает потребность в селективной элиминации из кровотока полной (гидрофильной) молекулы эндотоксина из кишечника и кровотока. Создание пригодных для этого средств также возможно на основе аптамеров.

Таким образом, существенного прогресса в области профилактики и лечения многих социально значимых заболеваний можно достичь малозатратным путём: верификацией нутриентов, обладающих способностью избирательно ингибировать рост тех или иных грамотрицательных бактерий из состава кишечной микробиоты (диетическая составляющая терапии), а также созданием методов выявления этиологии ЭА и средств селективной энтеро- и гемосорбции на основе аптамеров.

Участие авторов. М.М.М., И.А.А., В.А.Б., А.И.Г., М.В.М., А.Ю.Р. и Е.Л.Т. — проведение исследования; А.А.Р. — сбор и анализ результатов; М.Ю.Я. — руководитель работы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яковлев М.Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточность барьерной функции печени в развитии эндотоксемии и воспаления. *Казанский медицинский журнал*. 1988;69(5):353–358. [Yakovlev MYu. The role of intestinal microbiota and insufficient barrier function of the liver in the development of endotoxemia and inflammation. *Kazan Medical Journal*. 1988;69(5):353–358. (In Russ.)]
2. Аниховская И.А., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И., Иванов Ю.Д., Кубышкин А.В., Маркелова М.М., Покусаяева Д.П., Яковлев М.Ю. Краткая история изучения роли кишечного фактора в старении и/или индукции системного воспаления: достижения, проблемы, перспективы. *Патогенез*. 2019;17(1):4–17. [Anikhovskaya IA, Beloglazov VA, Gordienko A.I., Ivanov YD, Kubyshkin AV, Markelova MM, Pokusayeva DP, Yakovlev MYu. A brief history of studying the role of intestinal factor in aging and/or induction of systemic inflammation: Achievements, challenges, and prospects. *Patogenez*. 2019;17(1):4–17. (In Russ.)] DOI: 10.25557/2310-0435.2019.01.4-17.
3. Яковлев М.Ю. *Системная эндотоксемия: гомеостаз и общая патология*. М.: Наука; 2021. 184 с. [Yakovlev MYu. *Sistemnaya endotoksinemiya: gomeostaz i obshchaya patologiya*. (Systemic endotoxemia: homeostasis and general pathology.) Moscow: Nauka; 2021. 184 p. (In Russ.)]
4. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*. 1997;388:394–397. DOI: 10.1038/41131.
5. Меджитов Р., Джаневей Ч. Врождённый иммунитет. *Казанский медицинский журнал*. 2004;(3):161–167. [Medzhitov R, Dzhaneyev CA Jr. Congenital immunity. *Kazan Medical Journal*. 2004;(3):161–167. (In Russ.)]
6. *Дерматовенерология*. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Ю.С. Бутова, Ю.К. Скрипкина, О.Л. Иванова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. с. 70–76. [Dermatovenerologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. (Dermatovenerology. National guidelines. Short Edition.) YuS Butova, YuK Skripkina, OL Ivanova, editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. p. 70–76. (In Russ.)]
7. Okorokov PL, Anikhovskaya IA, Iakovleva MM, Lazareva SI, Melamud AA, Meshkov MV, Salakhov IM, Énukidze GG, Yakovlev MYu. Nutritional factors of inflammation induction or lipid mechanism of endotoxin transport. *Human Physiology*. 2012;38(6):649–655. DOI: 10.1134/S0362119712060102.
8. Уразаев Р.А., Крупник А.Н., Яковлев М.Ю. Эндотоксемия в раннем периоде адаптации новорождённых и их матерей. *Казанский медицинский журнал*. 1992;2:114–118. [Urzaev RA, Krupnik AN, Yakovlev MYu. Endotoxemia in early period of adaptation in infants and their mothers. *Kazan Medical Journal*. 1992;2:114–118. (In Russ.)]
9. Лиходед В.Г., Яковлев М.Ю., Аполлонин А.В., Козлова Н.Н., Кудрявцев А.Е., Юшук Н.Д. *Способ оценки состояния антиэндотоксинового иммунитета в отношении грамотрицательных бактерий («ЛПС-тест-ИФА»)*. Патент РФ RUS2088936 от 27.08.1997. [Likhoded VG, Yakovlev MYu, Apollonin AV, Kozlova NN, Kudryavtsev AE, Yushuk ND. *The method for assessing the state of anti-endotoxin immunity against gram-negative bacteria (“LPS-test-ELISA”)*. Patent for invention RF RUS2088936 from 27.08.1997. (In Russ.)]
10. Аниховская И.А., Салахов И.М., Яковлев М.Ю. *Способ диагностики скрытопротекающих заболеваний на основании показателей системной эндотоксемии*. Патент РФ RU 2609763. Бюлл. №4 от 02.02.2017. [Anikhovskaya IA, Salahov IM, Yakovlev MYu. *The method for the diagnosis of latent diseases based on indicators of systemic endotoxemia*. Patent for invention RF RU 2609763. Bul. No. 4 from 2017. (In Russ.)]
11. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Майский И.А., Маркелова М.М., Салахов И.М., Яковлев М.Ю. Направления поиска средств снижения концентрации эндотоксина в общей гемокриуляции. *Патогенез*. 2014;12(4):25–30. [Anikhovskaya IA, Kubatiev AA, Maisky IA, Markelova MM, Salakhov IM, Yakovlev MYu. The search direction means for reducing endotoxin concentration in the general haemocirculation. *Patogenez*. 2014;12(4):25–30. (In Russ.)]
12. Chernikhova EA, Anikhovskaya IA, Gataullin YuK, Ivanov VB, Yakovlev MYu. Enterosorption as an approach to the elimination of chronic endotoxin aggression. *Human Physiology*. 2007;33(3):373–374. DOI: 10.1134/s0362119707030164.
13. Чижигов Н.В., Лиходед В.Г., Светухин А.М., Яковлев М.Ю. *Эндотоксин кишечной микрофлоры в клинике и патогенезе хронической ишемии нижних конечностей*. Пенза: Издательство ПГПУ; 2002. 169 с. [Chizhikov NV, Likhoded VG, Svetukhin AM, Yakovlev MYu. *Endotoksin kishhechnoy mikroflory v klinike i patogeneze khronicheskoy ishemii nizhnikh konechnostey*. (Endotoxin of intestinal microflora in the clinic and pathogenesis of chronic lower limb ischemia.) Penza: Publishing house of the Penza State Pedagogical University; 2002. 169 p. (In Russ.)]
14. Конев Ю.В., Лазебник Л.Б., Яковлев М.Ю., Аниховская И.А. Атеросклероз и эндотоксин. *Клиническая геронтология*. 2004;10(7):36–42. [Konev YV, Lazebnik LB, Yakovlev MYu, Anikhovskaya IA. Atherosclerosis and endotoxin. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2004;10(7):36–42. (In Russ.)]
15. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Яковлев М.Ю. Endotoxin theory of atherosclerosis. *Human Physiology*. 2015;41(1):89–95. DOI: 10.1134/S0362119715010028.

16. Anikhovskaya IA, Golishev IS, Tebloev KI, Yakovlev MYu. The role of endotoxin aggression in pathogenesis of acute myocardial infarction. *Human Physiology*. 2014;40(3):348–353. DOI: 10.1134/S0362119714030037.
17. Pokusaeva DP, Anikhovskaya IA, Korobkova LA, Enukidze GG, Yakovlev MYu. Prognostic importance of systemic endotoxemia indicators in atherogenesis. *Human Physiology*. 2019;45(5):543–551. DOI: 10.1134/S036211971905013X.
18. Шмойлов Д.К., Каримов И.З. Показатели активности гуморального звена антиэндотоксина иммунитета у больных гриппом А. *Патогенез*. 2020;18(1):51–57. [Shmoylov DK, Karimov IZ. Activity of the humoral component in anti-endotoxin immunity in patients with influenza A. *Patogenez*. 2020;18(1):51–57. (In Russ.)] DOI: 10.25557/2310-0435.2020.01.51-57.
19. Anikhovskaya IA, Kubatiev AA, Khasanova GR, Yakovlev MYu. Endotoxin is a component in the pathogenesis of chronic viral diseases. *Human Physiology*. 2015;41(3):328–335. DOI: 10.1134/s0362119715030020.
20. Хасанова Г.Р., Биккина О.И., Анохин В.А., Аниховская И.А., Яковлев М.Ю. Кишечный фактор прогрессирования ВИЧ-инфекции. *Успехи современной биологии*. 2020;140(3):278–288. [Khasanova GR, Bikkinina OI, Anokhina VA, Anikhovskaya IA, Yakovlev MYu. Role of intestinal endotoxin in the progression of HIV infection. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2020;140(3):278–288. (In Russ.)] DOI: 10.31857/S0042132420030059.
21. Вышегуров Я.Х., Яковлев М.Ю. Эндотоксинавая агрессия в патогенезе увеитов неясной этиологии. *Успехи современной биологии*. 2004;124(6):581–588. [Vyshegurov YaKh, Yakovlev MYu. Endotoxin aggression in pathogenesis of uveitises of unclear etiology. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2004;124(6):581–588. (In Russ.)]
22. Васёнова В.Ю., Фёдорова Ю.С., Аниховская И.А. Роль эндотоксинемии в патогенезе атопического дерматита. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2010;(2):72–75. [Vasenova VYu, Fedorova YuS, Anikhovskaya IA. The role of endotoxemia in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2010;(2):72–75. (In Russ.)]
23. Шамо́в Б.А., Маланичева Т.Г. Коррекция системной эндотоксинемии у детей с атопическим дерматитом. *Лечащий врач*. 2011;(4):108–113. [Shamov BA, Malanicheva TG. Correction of systemic endotoxemia in children with atopic dermatitis. *Lechashchiy vrach*. 2011;(4):108–113. (In Russ.)]
24. Маланичева Т.Г., Шамо́в Б.А. Эффективность энтеросгеля в коррекции системной эндотоксинемии у детей с атопическим дерматитом. *Фарматека*. 2016;(1):51–54. [Malanicheva TG, Shamov BA. Efficiency of enterosgel in correction of systemic endotoxemia in children with atopic dermatitis. *Farmateka*. 2016;(1):51–54. (In Russ.)]
25. Gordienko AI, Beloglazov VA, Kubyshekin AV, Khimich NV, Yakovlev MYu. Humoral anti-endotoxin immunity imbalance as a probable factor in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Human Physiology*. 2019;45(3):337–341. DOI: 10.1134/s036211971903006x.
26. Okorokov PL, Anikhovskaya IA, Volkov IE, Yakovlev MYu. Intestinal endotoxin as a trigger of type 1 diabetes mellitus. *Human Physiology*. 2011;37(2):247–249. DOI: 10.1134/S0362119711020137.
27. Гордиенко А.И., Белоглазов В.Н., Кубышкин А.В. Дисбаланс показателей гуморального антиэндотоксина иммунитета и низкоинтенсивное воспаление при сахарном диабете 1 и 2 типа. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2016;60(3):61–67. [Gordienko AI, Beloglazov VN, Kubyshekin AV. Changes of humoral anti-endotoxin immunity and low-intensity inflammation in diabetes mellitus type 1 and 2. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2016;60(3):61–67. (In Russ.)] DOI: 10.25557/0031-2991.2016.03.61-67.
28. Вышегуров Я.Х., Аниховская И.А., Батманов Ю.Е., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин в патогенезе воспалительной патологии глаза и антиэндотоксинавая составляющая её лечения. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2007;(1):12–14. [Vyshegurov YaKh, Anikhovskaya IA, Batmanov YuE, Yakovlev MYu. Intestinal endotoxin in the pathogenesis of ocular inflammatory diseases and the antiendotoxin constituent of its treatment. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2007;(1):12–14. (In Russ.)]
29. Вышегуров Я.Х., Закирова Д.З., Расчёсков А.Ю., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин как облигатный фактор патогенеза эндогенных иридоциклитов и эндофтальмитов неясной этиологии. В кн.: *Новые лечебно-диагностические технологии*. Т. 1. М.: Московские учебники; 2006. 133 с. [Vyshegurov YaKh, Zakirova DZ, Raschekov AYu, Yakovlev MYu. Intestinal endotoxin as an obligate factor in the pathogenesis of endogenous iridocyclitis and endophthalmitis of unclear etiology. In: *Novye lechebno-diagnosticheskie tekhnologii*. (New therapeutic and diagnostic technologies.) Vol. 1. Moscow: Moscow textbooks; 2006. 133 p. (In Russ.)]
30. Vyshegurov YaKh, Anikhovskaya IA, Raschekov AYu, Usov IA, Yakovlev MYu. Etiology of endotoxin aggression and its role as an obligate pathogenetic factor in iridocyclitis of different origins. *Human Physiology*. 2006;32(6):726–730. DOI: 10.1134/S036211970606017X.
31. Enukidze GG, Anikhovskaya IA, Marachev AA, Yakovlev MYu. Endotoxin aggression in the pathogenesis of chronic inflammatory diseases of small pelvis organs and infertility, or an antiendotoxin approach to their treatment. *Human Physiology*. 2006;32(3):351–356. DOI: 10.1134/S0362119706030169.
32. Энукидзе Г.Г., Аниховская И.А., Марачев А.А., Яковлев М.Ю. Антиэндотоксинавое направление в лечении хронического воспаления и женского бесплодия. В кн.: *Новые лечебно-диагностические технологии*. Т. 3. М.: КДО-рект; 2007. 80 с. [Enukidze GG, Anikhovskaya IA, Marachev AA, Yakovlev MYu. Antiendotoxin direction in the treatment of chronic inflammation and female infertility. In: *Novye lechebno-diagnosticheskie tekhnologii*. (New therapeutic and diagnostic technologies.) Vol. 3. Moscow: Moskovskie uchebniki CD-Press; 2007. 80 p. (In Russ.)]
33. Зозуля С.А., Отман И.Н., Юнилайнен О.А., Аниховская И.А., Ключник Т.П., Яковлев М.Ю. Показатели маркёров системного воспаления и системной эндотоксинемии у пациентов с эндогенными психозами. *Патогенез*. 2020;18(1):34–41. [Zozulya SA, Otman IN, Yunilaynen OA, Anikhovskaya IA, Klyushnik TP, Yakovlev MYu. Markers of systemic inflammation and systemic endotoxemia in patients with acute endogenous psychoses. *Patogenez*. 2020;18(1):34–41. (In Russ.)] DOI: 10.25557/2310-0435.2020.01.34-41.
34. Зозуля С.А., Отман И.Н., Олейчик И.В., Аниховская И.А., Яковлев М.Ю., Ключник Т.П. Сопряжённость процессов системного воспаления и системной эндотоксинемии при эндогенных психозах. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2020;(3):17–27.

[Zozulya SA, Otman IN, Oleichik IV, Anikhovskaya IA, Yakovlev MYu, Klyushnik TP. Conjugacy between processes of systemic inflammation and systemic endotoxemia in endogenous psychoses. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2020;(3):17–27. (In Russ.)] DOI: 10.26617/1810-3111-2020-3(108)-17-27.

35. Meshkov MV, Anikhovskaya IA, Yakovleva MM, Yakovlev MYu. Intestinal endotoxin regulation of hemostatic activity and in pathogenesis of the DIC syndrom. *Human Physiology*. 2005;31(6):700–705. DOI: 10.1007/s10747-005-0118-9.

36. Мешков М.В., Гатауллин Ю.К., Иванов В.Б., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновая агрессия как причина послеоперационных осложнений в детской хирургии. В кн.: *Новые лечебно-диагностические технологии*. Т. 3. М.: Московские учебники CD-Press; 2007. 80 с. [Meshkov MV, Gataullin YuK, Ivanov VB, Yakovlev MYu. Endotoxin aggression as a cause of postoperative complications in pediatric surgery. In: *Novye lechebno-diagnosticheskie tehnologii*. (New therapeutic and diagnostic technologies.) Moscow: Moskovskie uchebniki CD-Press; 2007. 80 p. (In Russ.)]

37. 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):15–19. [Meshkov MV, Anikhovskaya IA, Gataullin YuK, Yakovlev MYu. Endotoxin aggression as a universal factor of pathogenesis of hemostatic disorders in children with urological pathology. *Urologiya*. 2006;(1):15–19. (In Russ.)]

38. Поддубный И.В., Мешков М.В., Майский И.А., Наковкин О.Н., Кравчук С.В., Козлов М.Ю., Яковлев М.Ю. Эндотоксикоз в патогенезе послеоперационных осложнений у детей с болезнью Гиршпрунга. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2013;(12):56–60. [Poddubny IV, Meshkov MV, Maisky IA, Nakovkin ON, Kravchuk SV, Kozlov Mlu, Yakovlev Mlu. The endotoxine aggression in the pathogenesis of postoperative complications in children with Hirsprung disease. *Khirurgiya. Zhurnal im NI Pirogova*. 2013;(12):56–60. (In Russ.)]

39. Anikhovskaya IA, Vyshegurov YaKh, Usov IA, Yakovlev MYu. Bifidobacteria as a means of prevention or treatment of endotoxin aggression in patients with chronic diseases during remission or exacerbation. *Human Physiology*. 2004;30(6):732–737. DOI: 10.1023/B:HUMP.0000049597.09577.22.

40. Gordienko AI, Khimich NV, Beloglazov VA, Kubyshkin AV, Yakovlev MYu. Polyreactive transformation of class G immunoglobulins as a vector for search of potential means for improving the activity of anti-endotoxin immunity. *Human Physiology*. 2020;46(5):554–559. DOI: 10.1134/S03621197200-40052.

41. Хорошилов С.Е., Карпун Н.А., Половников С.Г., Никулин А.В., Кузовлев А.Н. Селективная гемосорбция эндотоксина в лечении абдоминального сепсиса. *Общая реаниматология*. 2009;(6):83–87. [Khoroshilov SE, Karpun NA, Polovnikov SG, Nikulin AV, Kuzovlev AN. Selective hemosorption of endotoxin in the treatment of abdominal sepsis. *Obshchaya reanimatologiya*. 2009;(6):83–87. (In Russ.)] DOI: 10.15360/1813-9779-2009-6-83.

42. Зулкарнаев А.Б., Крстич М., Ватазин А.В., Губарев К.К. Современный этиопатогенетический подход к лечению гнойно-септических осложнений после трансплантации почки. *Медицинский альманах*. 2013;(5):161–164. [Zulkarnaev AB, Krstich M, Vatazin AV, Gubarev KK. The present-day etiopathogenetic approach to the treatment of purulent-septic complications after kidney transplantation. *Medical almanac*. 2013;(5):161–164. (In Russ.)]

43. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Салахов И.М., Теблоев К.И., Яковлев М.Ю. Динамика концентрации эндотоксина в сыворотке крови у больных с острым неосложненным Q-инфарктом миокарда. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2015;59(3):55–61. [Anikhovskaya IA, Kubatiev AA, Salakhov IM, Tebloev KI, Yakovlev MYu. Changes of endotoxin concentration in blood serum in patients with uncomplicated acute myocardial Q-infarction. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2015;59(3):55–61. (In Russ.)] DOI: 10.25557/0031-2991.2015.03.55-61.

Сведения об авторах

Расческов Арсений Алексеевич, соискатель, Институт общей и клинической патологии РАЕН, ООО «Клинико-диагностическое общество»; ras4eskov@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0888-8281>

Маркелова Марина Михайловна, науч. сотр., лаборатория системной эндотоксинемии и шока, ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии»; markelova.m.m@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0316-4153>

Аниховская Ирина Альфредовна, канд. мед. наук, вед. науч. сотр., лаборатория системной эндотоксинемии и шока, ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии»; гл. врач ООО «Клинико-диагностическое общество»; 5129118@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9381-4948>

Белоглазов Владимир Алексеевич, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. внутренней медицины, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; biloglazov@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

Гордиенко Андрей Иванович, докт. мед. наук, проф., каф. нормальной физиологии, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; uu4jeu@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1475-6138>

Мешков Михаил Викторович, докт. мед. наук, доц., каф. детской хирургии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»; ООО «Клинико-диагностическое общество», Институт общей и клинической патологии РАЕН; m.meshkcow@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0622-573X>

Расческов Александр Юрьевич, канд. мед. наук, врач-офтальмолог, докторант, ООО «Клинико-диагностическое общество», Институт общей и клинической патологии РАЕН; raskov@list.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6147-5593>

Туманова Елена Леонидовна, зав. каф., каф. патологической анатомии и клинической патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ; elena07tumanova@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1149-4061>

Яковлев Михаил Юрьевич, докт. мед. наук, проф., акад. РАЕН, зав., лаборатория системной эндотоксинемии и шока, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; проф., каф. патологической анатомии и клинической патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»; директор, Институт общей и клинической патологии РАЕН, ООО «Клинико-диагностическое общество»; yakovlev-lps@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7166-9372>

Authors details

Arsenii A. Raschekov, Applicant, Institute of General and Clinical Pathology, Russian Academy of Natural Sciences, LLC “Kliniko-Diagnosticheskoe Obshestvo”; ras4eskov@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0888-8281>

Marina M. Markelova, Research Officer, Laboratory of Systemic Endotoxemia and Shock, Institute of General Pathology and Pathophysiology; markelova.m.m@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0316-4153>

Irina A. Anikhovskaya, M.D., Cand. Sci. (Med.), Senior Research Officer, Laboratory of Systemic Endotoxemia and Shock, Institute of General Pathology and Pathophysiology; Head Physician, LLC “Kliniko-Diagnosticheskoe Obshestvo”; 5129118@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9381-4948>

Vladimir A. Beloglazov, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head, Depart. of Internal medicine, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Medical Academy named after S.I. Georgievsky; biloglazov@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

Andrey I. Gordienko, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Depart. of Normal Physiology, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Medical Academy named after S.I. Georgievsky; uu4jey@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1475-6138>

Mikhail V. Meshkov, M.D., D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Pediatric Surgery, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Kliniko-Diagnosticheskoe Obshestvo, Institute of General and Clinical Pathology, Russian Academy of Natural Sciences; m.meshckow@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0622-573X>

Aleksandr Yu. Raschekov, M.D., Cand. Sci. (Med.), Kliniko-Diagnosticheskoe Obshestvo, Institute of General and Clinical Pathology, Russian Academy of Natural Sciences; raskov@list.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6147-5593>

Elena L. Tumanova, Head, Depart. of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy, Pirogov Russian National Research Medical University; elena07tumanova@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1149-4061>

Mikhail Yu. Yakovlev, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Head, Laboratory of Systemic Endotoxemia and Shock, Institute of General Pathology and Pathophysiology; Prof., Depart. of pathological anatomy and clinical pathological anatomy, Pirogov Russian National Research Medical University; Director, Kliniko-Diagnosticheskoe Obshestvo, Institute of General and Clinical Pathology, Russian Academy of Natural Sciences; yakovlev-lps@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7166-9372>