

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616-092

Покусаева Д.П.<sup>1</sup>, Аниховская И.А.<sup>1</sup>, Коробкова Л.А.<sup>2</sup>, Яковлев М.Ю.<sup>1,3</sup>

## Возрастные и гендерные особенности показателей системной эндотоксинемии и их взаимосвязь с общепризнанными лабораторными факторами риска атеросклероза

<sup>1</sup>Федерального государственного бюджетного научного учреждения«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»,  
125315, г. Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8;<sup>2</sup>Автономная некоммерческая организация высшего образования «Сколковский институт науки и технологий»,  
121205, г. Москва, Россия, ул. Нобеля, д. 3;<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России,  
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

В последние годы большое внимание уделяется роли микробиоты в атерогенезе с позиций воспалительной теории. На основании экспериментальных и клинических данных была сформулирована эндотоксиновая теория атеросклероза. Подтверждением важной роли кишечного липополисахарида в атерогенезе является возрастная динамика показателей системной эндотоксинемии и липидного профиля. **Цель** исследования – выявление взаимосвязи между показателями системной эндотоксинемии и факторами риска атеросклероза, в аспекте возрастных и гендерных различий. **Методика.** Обследовано 113 пациентов среднего возраста. Все пациенты прошли оценку факторов риска развития атеросклероза по шкале SCORE. Пациенты были отнесены к средней группе риска (до 5%), оценивали себя как «здоровые», жалоб на момент обследования не предъявляли. Индекс массы тела был до 30 кг/м<sup>2</sup>. Определялись показатели липидного профиля (анализатор «StatFax 3300», США, реактивы «Analyticon», Германия): уровень общего холестерина, липопротеинов высокой плотности и уровень триглицеридов, рассчитывался индекс атерогенности и концентрация липопротеинов низкой плотности. Определялись параметры системной эндотоксинемии: концентрации липополисахарида (микро-ЛАЛ-тест), уровень антител к гидрофобной и гидрофильной частям молекулы ЛПС методом «СОИС-ИФА». **Результаты.** Выявлена прямая значимая корреляция концентрации общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и липопротеинов высокой плотности в зависимости от возраста. При построении регрессионной модели зависимости показателей системной эндотоксинемии от пола и возраста пациентов не выявлено. При визуальной оценке графиков обращает внимание наличие у женщин тенденции к возрастному повышению уровня липополисахарида и снижению концентрации антител к гидрофильной части молекулы липополисахарида. Обнаружены гендерные различия показателей липидного профиля и уровня липополисахарида. **Заключение.** Статистически значимая возрастная динамика показателей липидного профиля при тенденции к нарастанию уровня липополисахарида, а также снижение концентрации антител к гидрофильной части молекулы липополисахарида, имеющие определённые гендерные различия, свидетельствует о целесообразности продолжения исследований с увеличением числа обследованных в расширенном возрастном диапазоне.

**Ключевые слова:** атеросклероз; эндотоксин; факторы риска; системная эндотоксинемия; антиэндотоксиновый иммунитет; холестерин; липидный профиль.

**Для цитирования:** Покусаева Д.П., Аниховская И.А., Коробкова Л.А., Яковлев М.Ю. Возрастные и гендерные особенности показателей системной эндотоксинемии и их взаимосвязь с общепризнанными лабораторными факторами риска атеросклероза. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2019; 63(3): 13-19.

**DOI:** 10.25557/0031-2991.2019.03.13-19

**Для корреспонденции:** Покусаева Дарья Павловна, аспирант лаб. системной эндотоксинемии и шока ФГБНУ НИИОПП, e-mail: pokusaeva.d@yandex.ru

**Финансирование.** Исследование не имеет спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила** 09.04.2019

Pokusaeva D.P.<sup>1</sup>, Anikhovskaya I.A.<sup>1</sup>, Korobkova L.A.<sup>2</sup>, Yakovlev M.Yu.<sup>1,3</sup>

## Age and gender characteristics of indicators of systemic endotoxemia and their relationship with generally accepted laboratory risk factors for atherosclerosis

<sup>1</sup> Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltijskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation;

<sup>2</sup> Skolkovo Institute of Science and Technology, Nobelya str. 3, Moscow 121205, Russian Federation;

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovyanova str. 1, Moscow 117997, Russian Federation

Atherosclerosis is a polyetiologic disease. In recent years, much attention has been paid to the role of the microbiota in atherogenesis from the perspective of inflammatory theory. Based on experimental and clinical data, the endotoxin theory of atherosclerosis was formulated. Confirmation of the important role of intestinal lipopolysaccharide in atherogenesis is the age dynamics of systemic endotoxemia parameters and lipid profile. The goal of our study was to identify the relationship between the indicators of systemic endotoxemia and the generally accepted risk factors for atherosclerosis, especially the age dynamics and the influence of gender. **Methods.** We examined 113 patients middle age. All patients were assessed for risk factors for atherosclerosis according to the SCORE scale. Patients were assigned to the average risk group (up to 5%), rated themselves as "healthy", did not present any complaints at the time of the survey. The body mass index was up to 30 kg/m<sup>2</sup>. Indicators of the lipid profile were determined («StatFax» 3300 analyzer, USA, «Analyticon» reagents, Germany): the level of total cholesterol, high-density lipoprotein and triglyceride levels, the atherogenic index and the concentration of low-density lipoprotein were calculated. The parameters of systemic endotoxemia were determined: the concentration of lipopolysaccharide using a micro-LAL test, the level of antibodies to the hydrophobic and hydrophilic parts of the lipopolysaccharide molecule using the "SOIS-ELISA" method. **Results.** A direct significant correlation was found between the concentration of total cholesterol, low-density lipoprotein and high-density lipoprotein, depending on age. When constructing a regression model of the age dynamics, the concentrations of lipopolysaccharides, antibodies to the hydrophobic and hydrophilic parts of the lipopolysaccharide molecule were not detected ( $p > 0.05$ ). When adjusted for gender, the age dynamics of systemic endotoxemia was also not observed. When visually assessing the graphs, attention is drawn to the fact that women have an age-related tendency to increase the level of lipopolysaccharide and a decrease in the concentration of antibodies to the hydrophilic part of the lipopolysaccharide molecule. In addition, gender differences in lipid profile and lipopolysaccharide levels were found. **Conclusion.** The significant age-related dynamics of the lipid profile in the presence of a tendency to an increase in the level of lipopolysaccharide and a decrease in the concentration of antibodies to the hydrophilic part of the lipopolysaccharide molecule, which has certain gender differences, revealed the necessity and feasibility of continuing research with an increase in the number of subjects and in the extended age range.

**Keywords:** atherosclerosis, lipopolysaccharide, endotoxin, risk factors, systemic endotoxemia, anti-endotoxin immunity, endotoxin aggression, lipid profile

**For citation:** Pokusaeva D.P., Anikhovskaya I.A., Korobkova L.A., Yakovlev M.Yu. Age and gender characteristics of indicators of systemic endotoxemia and their relationship with generally accepted laboratory risk factors for atherosclerosis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2019; 63(3): 13-19. (in Russian).

**DOI:** 10.25557/0031-2991.2019.03.13-19

**For correspondence:** Pokusaeva Daria, Phd, Federal State Budgetary Scientific Institution «Institute of General Pathology and Pathophysiology, e-mail: pokusaeva.d@yandex.ru

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Information about authors:**

Pokusaeva D.P., <https://orcid.org/0000-0001-5960-451X>

Anikhovskaya I.A., <https://orcid.org/0000-0002-9381-4948>

Yakovlev M.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-7166-9372>

**Received** 09.04.2019

## Введение

Структурные изменения стенки артерий развиваются задолго до клинических проявлений атеросклероза (ишемическая болезнь сердца, инсульт, хроническая ишемия нижних конечностей, др.) [1–2]. Наиболее важными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по шкале SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation) являются:

возраст, пол, уровень общего холестерина (ОХС), показатели систолического артериального давления и курение [3, 4]. В последние годы большое внимание уделяется роли микробиоты в атерогенезе с позиции воспалительной теории атеросклероза. Предположение, опубликованное треть века назад [5], об участии эндотоксина (ЭТ) в атерогенезе, нашло прямое и косвенное подтверждение в экспериментальных и клиниче-

ских исследованиях [6-11], что и позволило сформулировать эндотоксिनотическую теорию атеросклероза [12]. Последняя учитывает практически все существующие теории атеросклероза и важные факторы риска заболевания: первичность системной эндотоксинемии (СЭЭ), её патогенной формы – эндотоксикозной агрессии (ЭА) и, обусловленного ею системного воспаления, как в патогенезе, так и в индукции атеросклероза. Вместе с тем, в литературе отсутствуют данные о наличии корреляционных связей между показателями СЭЭ (концентрацией липополисахарида (ЛПС) и антител к гидрофильной (АТ-ЛПС-ФИЛ) и гидрофобной (АТ-ЛПС-ФОБ) частям молекулы ЛПС) с общепринятыми факторами риска развития атеросклероза в возрастном аспекте и гендерной принадлежности. Цель исследования – выявление взаимосвязи между показателями системной эндотоксинемии и факторами риска атеросклероза в аспекте возрастных и гендерных различий.

### Методика

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2004) и письменного добровольного информированного согласия всех пациентов. Работа одобрена этическим комитетом института ФГБНУ НИИОПП.

В исследование включено 113 пациентов: 61 мужчина от 25 до 66 лет и 52 женщины от 39 до 68 лет. Пациенты отбирались из числа проходивших диспансерное наблюдение на Клинической базе НИИОПП (ООО «КДО», г. Москва). Критериями включения в исследование являлось отсутствие: верифицированных хронических заболеваний (или не менее чем 3-месячная их ремиссия), приёма липид-снижающих препаратов, оперативных вмешательств или травм в течение предшествующего исследованию месяца. Все включенные в исследование субъективно оценивали себя «здоровыми», индекс массы тела был в пределах 22,2-28,1 кг/м кв. Из исследования исключались пациенты с острой воспалительной патологией, длительно принимающие противовоспалительную терапию, перенёсшие инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, лица с хронической почечной или сердечной недостаточностью, имеющие гемодинамически значимые стенозы артерий, сахарный диабет. Пациенты прошли оценку по шкале SCORE. Риск развития фатальных сердечно-сосудистых событий в течение 10 лет среди обследованных был 2-4%, что соответствует среднему риску. Для проведения лабораторных исследований производили за-

бор венозной крови кубитальным доступом, натощак, в стерильные пробирки. Лабораторные исследования проводились в ООО «КДО». Показатели липидного профиля: ОХС, триглицериды (ТГ), липопротеины высокой плотности (общепринятое сокращение ОХС-ЛПВП) в ммоль/л определялись на биохимическом анализаторе «Stat Fax 3300» (США) при помощи наборов реактивов фирмы «Analyticon» (Германия) в соответствии с прилагаемой инструкцией. Суммарная фракция липопротеинов низкой плотности (общепринятое сокращение ОХС-ЛПНП, в ммоль/л) рассчитывалась по формуле «ОХС-ЛПНП = ОХС – (ТГ/2,2) – ОХС-ЛПВП», индекс атерогенности (ИА) рассчитывался

$$\text{ИА} = \frac{\text{ОХС} - (\text{ОХС-ЛПВП})}{\text{ОХС-ЛПВП}}$$

Интегральные показатели СЭЭ определяли при помощи авторских методов. Концентрация ЭТ в плазме крови оценивали с применением микро-ЛАЛ-теста<sup>1</sup> в ЕУ/мл. Данный метод основан на способности ЛПС вызывать коагуляцию белковых фракций лизата амёбоцитов краба *Limulus polyphenus*. Выраженность реакции оценивается визуально под микроскопом на основе специально разработанного метода кристаллографии по калибровочной шкале. В исследовании применялись реактивы фирмы «CapeCod» (США). Уровень АТ-ЛПС-ФИЛ и АТ-ЛПС-ФОБ в сыворотке крови определял методом СОИС-ИФА<sup>2</sup>, который представляет собой твердофазный иммуноферментный анализ. В качестве антигена к АТ-ЛПС-ФОБ использовали ЛПС *Salmonella minnesota RE 595* (Sigma, США), антигеном для определения АТ-ЛПС-ФИЛ являлся *E.coli O55* (Sigma, США). Регистрацию показателей экстинции осуществляли на спектрофотометре «Immunochem 2100» (США) при длине волны 495 нм в условных единицах оптической плотности (у.е.о.п.). Кроме того, рассчитывали отношение АТ-ЛПС-ФИЛ к АТ-ЛПС-ФОБ (норма 2:1).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы RStudio версии 1.1.456. Значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$ . Нормальность распределения выборки была проверена критерием Колмогорова-Смирнова. Для оценки различий в группах применялись методы параметрической статистики (критерий Стьюдента). Взаимосвязи между параметрами оценивались методами корреляционного анализа с применением критерия Пирсона. Проводил-

<sup>1</sup>Патент РФ №2169367.

<sup>2</sup>Патенты РФ №2609763, №2011993

ся регрессионный анализ для оценки взаимосвязи нескольких факторов.

### Результаты и обсуждение

При оценке гендерных различий показателей липидного профиля и параметров СЭЕ выявлены статистически значимые различия концентрации ОХС, ТГ, ОХС-ЛПНП, ОХС-ЛПВП и ЭТ в системном кровотоке между мужчинами и женщинами (табл. 1, критерий Стьюдента). Как видно из таблицы, у женщин отмечается более высокая концентрация ЭТ, которая соответствует более высокому уровню ОХС и ОХС-ЛПНП, а уровень ТГ статистически значимо ниже, чем у мужчин. При этом концентрация ОХС-ЛПВП у женщин значимо выше. Наблюдаемые у женщин изменения липидного профиля считаются более благоприятными при прогнозировании развития атеросклероза. Но как мы видим из таблицы, ошибки среднего имеют большее значение среди женщин для таких переменных как ОХС, ЭТ, ОХС-ЛПВП, ОХС-ЛПНП и ИА, что говорит о большей вариабельности этих параметров.

Более высокие значения ОХС, ОХС-ЛПНП могут быть связаны с большим влиянием возраста на показатели среди женщин.

Для оценки влияния возраста на показатели липидного профиля была построена линейная модель, при которой выявлена статистически значимая прямая корреляция с возрастом для таких показателей как ОХС, ОХС-ЛПНП, ОХС-ЛПВП ( $p < 0,01$ ) без поправки на пол. Для каждого из показателей рассчитан статистически значимый коэффициент, соответствующий

значению среднего изменения параметра при увеличении возраста на 1 год (табл. 2).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии четкой возрастной тенденции к прогрессированию нарушений липидного профиля, проявляющиеся в виде: повышения уровня ОХС, увеличения концентрации липопротеинов низкой плотности и снижении уровня липопротеинов высокой плотности, которые до настоящего времени считаются главными лабораторными маркерами прогрессирования атеросклероза и осложнений им обусловленных.

В предыдущем исследовании при проведении регрессионного анализа нами было выявлено существенное влияние уровня ЭТ и соотношения АТ-ЛПС-ФИЛ/АТ-ЛПС-ФОВ на показатели ИА и концентрацию ОХС в общем кровотоке, что выразалось в приросте уровня ОХС в среднем на 3 единицы при увеличении концентрации ЛПС на одну единицу ( $p < 0,0001$ ) ( $n=80$ ) [11]. Исходя из наличия взаимосвязи показателей липидного профиля и СЭЕ, нами была построена регрессивная модель, в которой оценивалась возрастная динамика концентрации ЛПС, АТ-ЛПС-ФИЛ и АТ-ЛПС-ФОВ. Но учитывая то обстоятельство, что в настоящем исследовании медиана возраста мужчин в среднем на 8 лет меньше женской, то было принято решение о внесении в расчеты поправки на пол обследованных. Было выявлено, что нет корреляционной связи между концентрацией ЭТ в системном кровотоке и возрастом обследованных. Такие изменения так же не зависели от пола волонтеров ( $p > 0.05$ ) (рис. 1).

Согласно источникам литературы [2, 13], существует обратная корреляция уровня АТ-ЛПС-ФИЛ и воз-

Таблица 1

#### Различия параметров липидного профиля и ЭТ по гендерному признаку

Пол	ОХС, ммоль/л	ЭТ, ЕУ/мл	ОХС-ЛПВП, ммоль/л	ОХС-ЛПНП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ИА
Мужчины	6.10 ± 1.14	0.99 ± 0.53	1.09 ± 0.24	4.06 ± 1.12	1.97 ± 1.24	4.50 ± 1.71
Женщины	6.89 ± 1.72	1.31 ± 0.99	1.55 ± 0.98	4.82 ± 1.62	1.43 ± 0.67	3.50 ± 2.89
p	<0.01	<0.05	<0.001	<0.01	<0.01	>0.05

*Примечание.* Статистическая значимость гендерных различий.

Таблица 2

#### Динамика возрастных изменений липидного профиля

Параметр	Уровень ОХС, ммоль/л	Концентрация ОХС-ЛПНП, ммоль/л	Концентрация ОХС-ЛПВП, ммоль/л
Коэффициент*	0.04774	0.0382	-0.019111
p	0.00263	0.01267	0.0145

*Примечание.* \* – коэффициент ежегодного изменения показателей липидного профиля.

раста. В построенной модели по выявлению возрастной динамики АТ-ЛПС-ФИЛ так же была осуществлена независимая оценка данного показателя у мужчин и женщин. Однако результаты настоящего анализа не выявили снижение концентрации АТ-ЛПС-ФИЛ с увеличением возраста обследованных, ни среди мужчин, ни среди женщин (рис. 2). Так же не было выявлено статистически значимой динамики концентрации АТ-ЛПС-ФОВ с возрастом.

Современные представления о патогенезе атеросклероза рассматривают воспалительную теорию и вза-

имосвязь с гиперхолестеринемией как 2 зависимых процесса, где эндотоксиновому компоненту атерогенеза отводится первостепенная роль [13]. Последнее находит своё подтверждение при визуальной оценке графиков, которое обнаруживает наличие тенденции к возрастному повышению уровня ЭТ и снижению уровня АТ-ЛПС-ФИЛ у женщин при отсутствии критерия значимости, что может быть обусловлено тем обстоятельством, что возрастная медиана у женщин на 8 лет больше, чем у мужчин. Это возраст ( $57.6 \pm 6$  лет) изменения гормонального фона, когда эстрогеновая

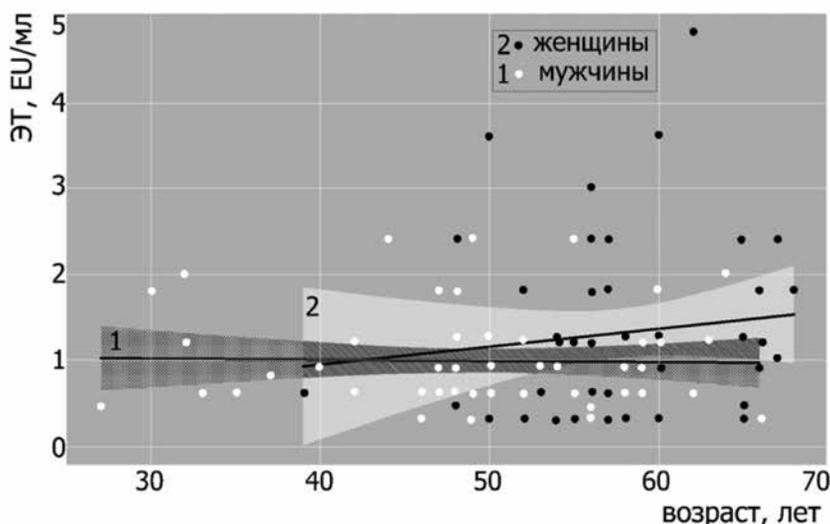


Рис. 1. Зависимость концентрации ЭТ (ЕУ/мл) от пола и возраста обследуемых (1- мужской пол, 2-женский пол).

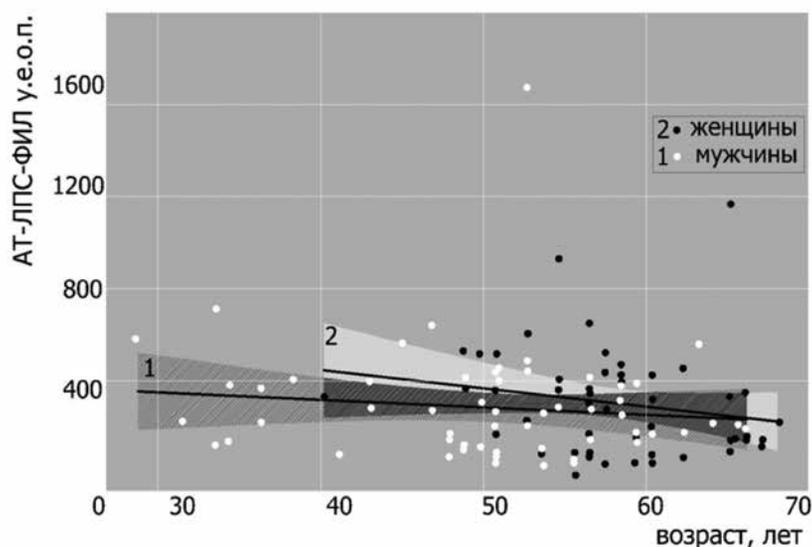


Рис. 2. Динамика концентрации АТ-ЛПС-ФИЛ (у.е.о.п.) с возрастом в зависимости от пола (1- мужской пол, 2-женский пол).

защита «отстывает» и женщины сравниваются с мужчинами по факторам риска в развитии атеросклероза. В нашей выборке отмечается неравномерное распределение количества обследованных в каждом возрастном диапазоне. Статически значимые изменения интегральных показателей СЭЕ, как показали предыдущие исследования [14], происходят каждые 7—10 лет, тогда как возрастной диапазон наших волонтеров 6—8 лет (25—75% перцентилей выборки). Такие особенности выборки влияют на результаты статистической обработки результатов и могут быть причиной «недостижения» критерия значимости при регрессивном анализе зависимости показателей СЭЕ от возраста.

### Заключение

Атеросклероз является полиэтиологичным заболеванием. Исследователями отмечается увеличение случаев сердечно-сосудистых заболеваний с возрастом. При использовании шкал оценки риска прогрессирования атеросклероза мужчины имеют менее благоприятный прогноз. Нами оценивалась возрастная динамика показателей липидного профиля и параметров СЭЕ в зависимости от возраста и пола. Полученные нами коэффициенты возрастного прироста уровней показателей липидного профиля при наличии тенденции к нарастанию уровня ЛПС и к снижению концентрации АТ-ЛПС-ФИЛ, имеющие определённые гендерные различия, свидетельствуют о целесообразности продолжения исследований по изучению роли СЭЕ в атерогенезе в расширенном формате (по возрасту и численности выборок).

### Литература

1. Конев Ю.В., Лазебник Л.Б. Роль эндотоксина кишечной микрофлоры в патогенезе атеросклероза. *Терапия*. 2015; 2: 19-27.
2. Чижиков 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 им. В.Г. Белинского. 2002.
3. Покусаева Д.П. Механизмы влияния системной эндотоксинемии на развитие и течение атеросклероза на клеточном, системном и организменном уровнях. *Патогенез*. 2018; 16(2): 12—22.
4. Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2013; 29(2): 151-67.
5. Яковлев М.Ю. Эндотоксиновый шок. *Казанский медицинский журнал*. 1987; 68(3): 207-11.
6. Яковлев М.Ю. Морфология миокарда при эндотоксиновом шоке. *Архив патологии*. 1985; 47(7): 34-40.
7. Li J, Lin S, Vanhoutte PM, Woo CW, Xu A. Akkermansia Muciniphila Protects Against Atherosclerosis by Preventing Metabolic Endo-

8. Wu P, Jia F, Zhang B, Zhang P. Risk of cardiovascular disease in inflammatory bowel disease. *J Exp Ther Med*. 2017; 13(2): 395-400.
9. Geng S., Yuan R, Li L. Chronic Polarization of Inflammatory Monocytes by Super-Low Grade Endotoxin Aggravates the Pathogenesis of Atherosclerosis. *J Circ*. 2017; 136: A20934
10. Horseman M.A., Surani S., Bowman J.D. Endotoxin, Toll-like Receptor-4, and Atherosclerotic Heart Disease. *Curr. Cardiol. Rev*. 2017; 13(2): 86-93.
11. Покусаева Д.П., Аниховская И.А., Коробкова Л.А., Яковлев М.Ю. Коррелятивные взаимосвязи между показателями системной эндотоксинемии и липидного профиля у пациентов без клинических проявлений атеросклероза. *Патогенез*. 2018; 16(4): 182-5.
12. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновая теория атеросклероза. *Физиология человека*. 2015; 41(1): 106-16.
13. Яковлев М.Ю. *Дерматовенерология. Национальное руководство (краткое издание)*. М.; ГЭОТАР-Медиа, 2013. Кишечный эндотоксин и воспаление. Глава 8, с.70-6.
14. Салахов И.М., Аниховская И.А., Майский И.А., Маркелова М.М., Огороков П.Л., Хасанова Г.Р. и др. Нормативные показатели системной эндотоксинемии как базисный элемент определения роли липополисахаридов кишечной микрофлоры в общей патологии. *Патогенез*. 2015; 13(1): 18-27.

### References

1. Konev Y.V., Lazebnik L.B. The role of endotoxin in the intestinal microbiota in the pathogenesis of atherosclerosis. *Terapiya*. 2015; 2: 19-27. (In Russian)
2. Chizhikov N.V., Likhoded V.G., Svetukhin A.M., Yakovlev M.Yu. Endotoxin of intestinal microflora in the clinic and pathogenesis of chronic lower limb ischemia [Endotoksin kishhechnoy mikroflory v klinike i patogeneze khronicheskoy ishemii nizhnikh konechnostey]. Penza, 2002. (In Russian)
3. Pokusaeva D.P. Mechanisms of the effect of systemic endotoxemia on development and course of atherosclerosis at cell, systemic and body levels. *Patogenez*. 2018; 16(2): 12—22. (in Russian)
4. Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2013 Feb; 29(2): 151-67.
5. Yakovlev M.Yu. Endotoxin shock. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 1987; 68(3): 207-11. (In Russian)
6. Yakovlev M.Yu. Myocardial morphology in endotoxin shock. *Arhiv patologii*. 1985; 47(7): 34-40. (in Russian)
7. Li J, Lin S, Vanhoutte PM, Woo CW, Xu A. Akkermansia Muciniphila Protects Against Atherosclerosis by Preventing Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in Apoe<sup>-/-</sup>Mice. *Circulation*. 2016; 133: 2434-46, 249
8. Wu P, Jia F, Zhang B, Zhang P. Risk of cardiovascular disease in inflammatory bowel disease. *J Exp Ther Med*. 2017; 13(2): 395-400.
9. Geng S., Yuan R, Li L. Chronic Polarization of Inflammatory Monocytes by Super-Low Grade Endotoxin Aggravates the Pathogenesis of Atherosclerosis. *J Circ*. 2017; 136: A20934
10. Horseman M.A., Surani S., Bowman J.D. Endotoxin, Toll-like Receptor-4, and Atherosclerotic Heart Disease. *Curr. Cardiol. Rev*. 2017; 13(2): 86-93.

11. Pokusaeva D.P., Anikhovskaya I.A., Korobkova L.A., Yakovlev M. Yu. Correlations of indices of systemic endotoxemia with lipid profile in patients without clinical manifestation of atherosclerosis. *Patogenez*. 2019; 17(2): 182-5. (in Russian)
12. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Yakovlev M.Y. Endotoxin theory of atherosclerosis. *Fiziologiya cheloveka*. 2015; 41(1): 89-97. (In Russian)
13. Yakovlev M.Yu. *Intestinal endotoxin and inflammation. Dermatovenerology. National leadership (short edition) [Dermatovenerologiya. Natsional'noe rukovodstvo (kratkoe izdanie)]*. Moscow; GEOTAR-Media; 2013. Chapter 8, pg.70-76. (In Russian)
14. Salakhov I.M., Anikhovskaya I.A., Maysky I.A., Markelova M.M., Okorokov P.L., Hasanova G.R., Jurkiv V.A. The normative data of systemic endotoxemia as the basic element of role definition of lipopolysaccharides of gut organisms in general pathology. *Patogenez*. 2015; 13(1): 18-27. (In Russian)

**Сведения об авторах:**

**Покусаева Дарья Павловна**, аспирант лаб. системной эндотоксинемии и шока ФГБНУ НИИОПП, e-mail: pokusaeva.d@yandex.ru;

**Аниховская Ирина Альфредовна**, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. системной эндотоксинемии и шока ФГБНУ НИИОПП;

**Коробкова Лаура Александровна**, магистрант Центра наук о жизни Автономной некоммерческой организации высшего образования «Сколковский институт науки и технологий», e-mail: korobkova.laura@gmail.com;

**Яковлев Михаил Юрьевич**, доктор мед. наук, зав. лаб. системной эндотоксинемии и шока ФГБНУ НИИОПП; проф. каф. патологической анатомии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, e-mail: yakovlev-lps@yandex.ru