

Аниховская И.А.^{1,2}, Кубатиев А.А.¹, Салахов И.М.¹, Теблов К.И.³, Яковлев М.Ю.^{1,2,4}

Динамика концентрации эндотоксина в сыворотке крови у больных с острым неосложнённым Q-инфарктом миокарда

¹ — ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

² — Институт общей и клинической патологии РАЕН ООО «Клинико-диагностическое общество», Москва, ул. Нижняя Масловка, д. 19

³ — Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, ул. Делегатская, д. 20

⁴ — Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Эффективность лечения острого инфаркта миокарда (ОИМ) не соответствует большим материальным затратам по созданию новых лекарственных препаратов, что даёт основания предполагать существование ныне неизвестных механизмов возникновения и развития этого заболевания. Высокая вероятность участия эндотоксинового фактора в патогенезе ОИМ была теоретически обоснована нами уже более четверти века назад, однако клинического подтверждения эта гипотеза до настоящего времени не нашла. В результате проведённого исследования обнаружено значительное увеличение концентрации эндотоксина (ЭТ) в сыворотке крови больных ОИМ, нарастающее от 1 к 14 суткам заболевания. У женщин концентрация ЭТ при ОИМ выше, чем у мужчин, что можно расценивать как фактор, возможно, влияющий на известные различия в течении ОИМ у мужчин и женщин. Источником системной эндотоксинемии (СЭЕ) являлись *Bacteroides*, чаще всего: *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Escherichia coli*. В развитии эндотоксиновой агрессии (ЭА) принимали участие в большинстве случаев один или два вида бактерий. У 9,1% больных этиологию СЭЕ верифицировать не удалось, что свидетельствует о наличии источников развития ЭА, не учтенных в данном исследовании. У 25% больных ОИМ выявлены серологические признаки системного кандидоза, который способен усилить биологическое действие ЭТ.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда; эндотоксин; эндотоксиновая агрессия; этиология; патогенез

Anikhovskaya I.A.^{1,2}, Kubatiev A.A.¹, Salakhov I.M.¹, Tebloev K.I.³, Yakovlev M.Yu.^{1,2,4}

Changes of endotoxin concentration in blood serum in patients with uncomplicated acute myocardial Q-infarction

¹ — Institute of General Pathology and Pathophysiology, 125315, Moscow, Baltiyskya str., 8

² — Institute of General and Clinical Patology of Clinical Diagnostic Society, Russian Academy of Natural Sciences., 19, N.Maslovka

³ — Moscow State Medical Stomatological University n.a. A. I. Evdokimov. 20/1 Delegatskaya, Moscow, Russia

⁴ — Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU). Ostrovitianov str. 1, Moscow, Russia, 117997

The effectiveness of acute myocardial infarction (AMI) treatment does not correspond to high material costs for the study of its pathogenesis and development of new drugs. This circumstance gives the grounds to assume existence of nowadays unknown mechanisms of emergence and development of this disease. High probability of participation of endotoxin (ET) in the pathogenesis of AMI was theoretically proved by us for more than a quarter of the century ago, but it's clinical evidence to date is not found yet. As a result of the study a significant increase of endotoxin (ET) concentration in the blood serum of patients with AMI increasing from 1 to 14 day of the disease has been found. In women the concentration of ET was higher than in men. It allows to qualify the EA as a factor probably influencing the known difference in AMI tolerance in men and women. The source of ET were *Bacteroides* (most often — 67,8% of patients), *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Escherichia coli*. One or two bacteria more often took part in the development of EA. In 9.1% of patients the etiology of EA could not be verified, what indicates the presence of other sources of EA, not evaluated in this study. In 25% of patients with AMI serologic evidence of systemic candidiasis, caused by *Candida Albicans*, has been found, what is able to enhance the biological effects of ET.

Key words: acute myocardial infarction; endotoxin; endotoxin aggression; etiology; pathogenesis

Для корреспонденции: Яковлев Михаил Юрьевич, доктор мед. наук, проф., зав. лаб. системной эндотоксинемии и шока ФГБНУ «НИИ Общей патологии и патофизиологии», проф. каф. патологической анатомии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, директор Института общей и клинической патологии РАЕН ООО «Клинико-диагностическое общество», e-mail: yakovlev-lps@yandex.ru

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) занимает одно из ведущих мест среди причин смертности населения России и других экономически развитых стран. В основе развития ОИМ, как правило, лежит атеросклероз, среди факторов риска которого выделяют стрессорный, почечный (гипертензивный), диабетический, алиментарный (ожирение) и тромбогенный компоненты. Перечисленные факторы риска имеют одну общую черту. Все они являются причиной повышения концентрации кишечного эндотоксина (ЭТ) в системном кровотоке, т.е. эндотоксиновой агрессии (ЭА) и, в то же время, ее следствием. Стресс увеличивает объём сброса портальной крови в общий кровоток [1], почечная недостаточность затрудняет выведение ЭТ из гемодинамики [2], липидный компонент пищевого рациона обеспечивает механизм транспорта ЭТ в кровь в составе хиломикрон [3], а

ЭА, в свою очередь, индуцирует развитие ДВС-синдрома [4, 5] и сахарного диабета первого типа [6]. Эти факторы риска были рассмотрены в нашем предыдущем исследовании, в результате которого была сформулирована эндотоксиновая теория атеросклероза [7]. Что же касается возможного участия ЭТ в патогенезе ОИМ, то сведения об этом присутствуют лишь в экспериментальных работах на животных (рис. 1), опубликованных более 30 лет назад [8, 9].

Источником ЭТ, представляющего собой липополисахарид (ЛПС), в организме человека является грамотрицательная микрофлора (главным образом толстой кишки [10]). Молекула ЛПС состоит из трёх частей (рис. 2): липида А (или Ре-гликолипид — ГЛП), погружённого в липидный бислой клеточной мембраны, который является носителем общих для всех ЛПС биологических свойств (способность

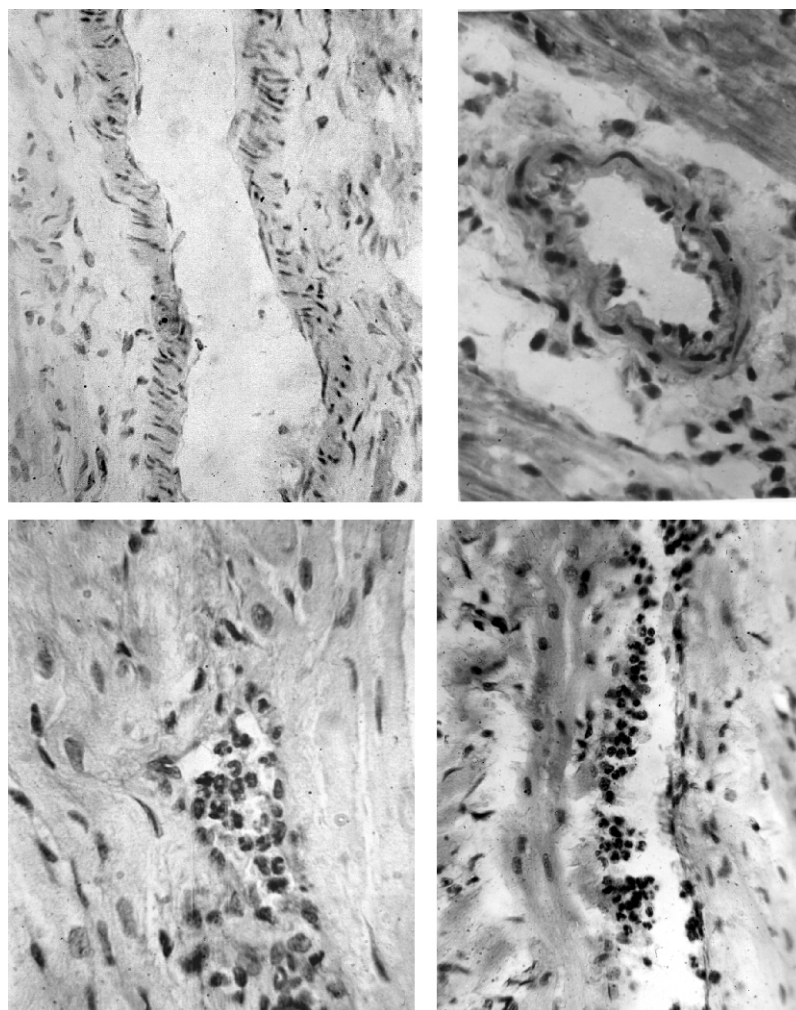


Рис. 1. Артериолы (вверху) и венулы (внизу) миокарда кролика при экспериментальном эндотоксиновом шоке. Окраска гематоксилином и эозином. Альтеративные (в первые сутки) изменения эндотелиальной выстилки артериолы (слева) уже через 3–5 суток сменяются пролиферацией эндотелиальных мезангиальных клеток. Маргинальный лейкостаз (слева) может сопровождаться нарушением целостности стенки венулы (справа) уже в первые сутки исследования [9].

активировать иммунитет, миелопоэз, гемостаз, эндокринные органы, ЦНС, перекисное окисление липидов, индуцировать развитие синдромов ДВС и полиорганной недостаточности) [10]. Структура ГЛП консервативна и практически идентична у всех грамотрицательных микроорганизмов, тогда как две других части молекулы ЭТ (полисахарид и ядро) по составу и количеству сахаров варьиабельны, что обеспечивает возможность верификации той или иной грамотрицательной бактерии при помощи серологических методов исследования [11].

ЭА индуцирует развитие различных заболеваний и квалифицируется эндотоксиновой теорией физиологии и патологии человека как предболезнь или универсальный фактор патогенеза [9], что находит своё подтверждение в клинической практике [1—6, 12—15]. В целом ряде научных публикаций показана способность ЭА индуцировать развитие локального и системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и ДВС-синдрома, обуславливать спазм коронарных артерий и снижение сократительной способности миокарда, быть важным атерогенным фактором [2, 4, 7—10], что может иметь прямое отношение к возникновению и прогрессированию ОИМ. Однако с клинических позиций эта проблема практически не разработана, что и побудило нас к настоящему исследованию.

Цель работы — определение интегральных показателей системной эндотоксинемии (СЭЕ) и её этиологии.

Методика

В исследование включены 56 больных с Q-образующим ОИМ (основная группа) и 45 здоровых лиц (контрольная группа).

Все пациенты с ОИМ поступили в блок интенсивной терапии ГКБ № 19 г.Москвы. Среди них было 40 мужчин и 16 женщин в возрасте от 39 до 84 лет (средний возраст $63 \pm 6,3$ года). У 28 больных (50%) диагностирован передний инфаркт миокарда, у 28 (50%) — задний. Диагноз ОИМ устанавливался на основании наличия интенсивного ангинозного приступа, электрокардиографических признаков острого Q-образующего ИМ (подъем сегмента ST, патологический зубец Q), лабораторных критериев (повышение концентрации в крови КФК-МВ, сердечных тропонинов). У 13 пациентов (у 23% больных) ОИМ был повторным. Среди сопутствующих заболеваний у 37 больных (66%) имела артериальная гипертензия.

Все пациенты получали стандартную терапию ОИМ (с учётом противопоказаний): нитраты, β-блокаторы, иАПФ, антиагреганты, антикоагулянты, статины. 31 больному (55%), поступившему в срок ме-

нее 12 ч от развития ангинозного приступа, проводился тромболизис.

В данное исследование были включены пациенты, у которых ОИМ протекал без осложнений. Все больные успешно прошли курс лечения и выписались в установленные сроки. В исследование не включались пациенты, имевшие признаки острых инфекционных заболеваний в момент включения в исследование и хронических инфекционных заболеваний в анамнезе, сахарного диабета 1—2 типов, ожирения 1—3 степени.

Результаты обследования основной группы сравнивались с соответствующими показателями сопоставимой по возрасту контрольной группы. Ее составили 23 мужчины и 22 женщины в возрасте 35—79 лет (средний возраст — $64 \pm 6,9$ года). У пациентов контрольной группы не было признаков острых и хронических инфекционных заболеваний, сахарного диабета и ожирения.

Определение концентрации ЛПС в сыворотке крови осуществлялось при помощи ЛАЛ-теста с использованием реактива E-toxate («Sigma») в авторской модификации (в ЕУ/мл). Определение источников развития СЭЕ осуществлялось серологическим методом, основанном на определении антител (АТ) к бактероидам, клебсиелле, синегнойной и кишечной палочке, протее (в у.е.о.п). Серологические признаки дисбиоза, ассоциированного с Candida, изучались методом иммуноферментного анализа на полистироловых планшетах (производства ЗАО «КДО»). Этиология ЭА считалась выявленной, если показатели АТ трехкратно превышали верхнюю границу нормы или были трехкратно меньше нижней границы нормативных показателей.

Статистическая обработка результатов осуществлялась в программе «Microsoft Excel» с дополнительным программным пакетом для статистического анализа. Производилось вычисление среднего значения,

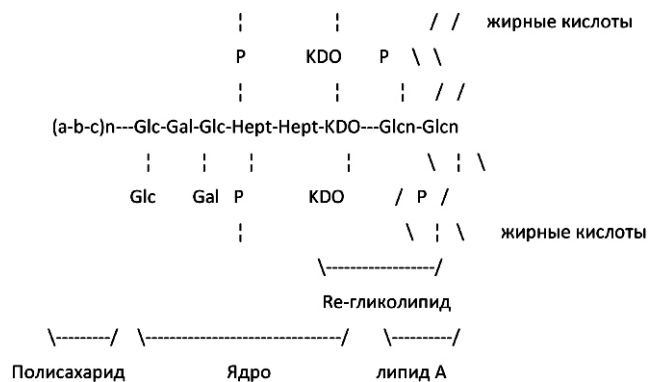


Рис. 2. Строение молекулы липополисахарида по E.Rietschel & O.Westphal [11] в авторской модификации. Гидрофильные фрагменты молекулы (полисахарид и ядро) варьиабельны. Гидробобный фрагмент ЛПС консервативен.

вычисление стандартного отклонения, расчет достоверности и критерия Стьюдента, построение диаграмм. Различия между группами считались достоверно значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Большой интерес представляет определение концентрации ЭТ в крови здоровых пациентов контрольной группы, так как этот вопрос недостаточно освещен в литературе (табл. 1).

Средняя величина концентрации ЭТ в крови у пациентов контрольной группы составила $0,70 \pm 0,03$ EU/ml. У мужчин этот показатель был равен $0,67 \pm 0,05$ EU/ml, у женщин — $0,73 \pm 0,06$ EU/ml.

Уровень СЭЕ у больных ОИМ изучался на 1-е, 7-е и 14-е сут. заболевания (табл. 2—4).

Уже в 1 сут. ОИМ имеет место достоверное (более чем в 2 раза) повышение концентрации ЭТ в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой.

К 7-м суткам ОИМ уровень этого показателя продолжал увеличиваться и почти в 3 раза превышал концентрацию ЭТ в крови пациентов контрольной группы. У женщин этот показатель был больше, чем у мужчин, однако на данном этапе заболевания это различие было статистически недостоверно.

К 14-м сут. развития ОИМ нарастание уровня СЭЕ у обследованных больных продолжалось. Концентрация ЭТ в сыворотке крови на этом этапе заболевания была достоверно повышена в сравнении не только

Концентрация эндотоксина в сыворотке крови пациентов контрольной группы

Таблица 1

	Общее количество пациентов	Концентрация ЛПС, EU/ml
1	Мужчины, n = 23	$0,67 \pm 0,05$
2	Женщины, n = 22	$0,73 \pm 0,06$
3	Всего, n = 45	$0,70 \pm 0,03$

Концентрация эндотоксина в исследуемой группе в 1 сутки ОИМ

Таблица 2

Количество больных	Концентрация эндотоксина, EU/ml		Достоверность
	1 сут.	Контроль	
Мужчины, n = 40	$1,7 \pm 0,19$	$0,67 \pm 0,05$	*
Женщины, n = 16	$1,48 \pm 0,17$	$0,73 \pm 0,06$	*
Всего, n = 56	$1,64 \pm 0,21$	$0,70 \pm 0,03$	*

Примечание. * — $P < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

Концентрация эндотоксина в исследуемой группе на 7-е сут. ОИМ

Таблица 3

Количество больных	Концентрация эндотоксина, EU/ml		Достоверность
	7 сут.	Контроль	
Мужчины, n = 40	$1,9 \pm 0,19$	$0,67 \pm 0,05$	*
Женщины, n = 16	$2,31 \pm 0,36$	$0,73 \pm 0,06$	*
Всего, n = 56	$2,02 \pm 0,17$	$0,70 \pm 0,03$	*

Примечание. * — $P < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

Концентрация эндотоксина в исследуемой группе на 14 сут. ОИМ

Таблица 4

Количество больных	Концентрация эндотоксина, EU/ml		Достоверность
	14 сут.	Контроль	
Мужчины, n = 40	$2,03 \pm 0,18$	$0,67 \pm 0,05$	*
Женщины, n = 16	$2,44 \pm 0,42$	$0,73 \pm 0,06$	**
Всего, n = 56	$2,16 \pm 0,18$	$0,70 \pm 0,03$	**

Примечание. * — $P < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ** — $P < 0,05$ по сравнению с первыми сутками ОИМ

с контрольной группой, но и с 1 сут. заболевания. При этом достигалась эта достоверность за счет большей концентрации ЭТ в крови больных ОИМ женского пола.

На рис. 3 в суммарном виде представлена динамика уровня ЭТ на 1—7—14 сутки ОИМ.

Обнаруженная нами нарастающая СЭЕ у больных ОИМ, которая квалифицируется эндотоксиновой теорией как универсальный механизм патогенеза ряда заболеваний, позволяет рассматривать как вполне вероятный механизм индукции ОИМ воспаление, являющееся доказанным следствием СЭЕ. Это предположение согласуется и с недавно сформулированной эндотоксиновой теорией атеросклероза [7], который является базисным элементом ОИМ. При этом методы воздействия на концентрацию ЛПС в современных схемах лечения ОИМ отсутствуют.

Кроме того, обращает на себя особое внимание следующее обстоятельство. И в контрольной группе, и в группе больных с ОИМ на разных его сроках содержание ЭТ в крови у женщин несколько выше, чем у мужчин, хотя статистическая достоверность этих различий появляется лишь к 14 сут. ОИМ. Известно, что женщины по сравнению с мужчинами заболевают ОИМ в более позднем возрасте, однако тяжелее переносят его осложнения, в связи с чем женская смертность от ОИМ больше, чем мужская. По нашему мнению, объяснение этому феномену в дальнейших исследованиях на большем количестве материала следует искать, в том числе, и в различии уровня СЭЕ при ОИМ у мужчин и женщин.

Определение источников развития ЭА дало следующие результаты. Трёхкратное повышение (или снижение) концентрации АТ к грамотрицательным бактериям кишечной микрофлоры обнаружено у 51 из 56 обследованных больных ОИМ (табл. 5).

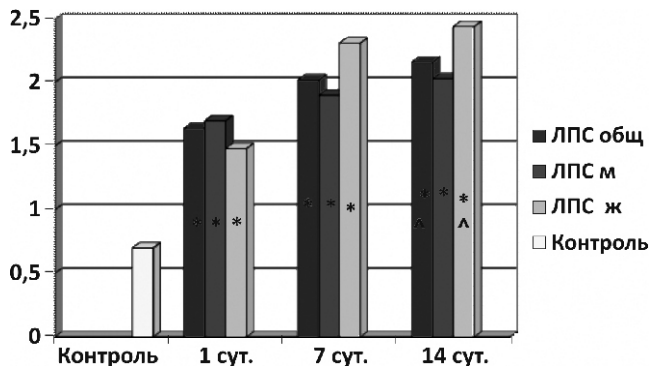


Рис. 3. Динамика нарастания концентрации ЛПС у пациентов с ОИМ в остром периоде:

* — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ^ — $p < 0,05$ по сравнению с 1 сут. заболевания.

Согласно полученным нами данным, вклад различных видов грамотрицательных бактерий в развитие ЭА у больных ОИМ неодинаков. Чаще всего в формировании СЭЕ участвуют бактероиды (у 67,8% больных).

У 5 больных не удалось выявить этиологию ЭА. Это свидетельствует о том, что источником СЭЕ при ОИМ могут быть и другие представители грамотрицательной кишечной микрофлоры, не учтенные в проведенном исследовании.

Чаще в развитии ЭА согласно полученным данным участвуют один или два вида грамотрицательных бактерий (у 57,1% и 21,4% пациентов соответственно), значительно реже — 3—5 видов (табл.6).

У 14 больных (25% всех пациентов с ОИМ) выявлено трёхкратное увеличение или снижение АТ к кандидам, что свидетельствует о наличии у них серологических признаков дисбиоза, ассоциированного с candida Albicans. Это также является очень важным

Таблица 5
Частота участия грамотрицательных бактерий в формировании эндотоксиновой агрессии у больных с ОИМ

n/n	Вид микроорганизма	Кол-во больных (%)
1	Bacteroides	38 (67,8)
2	Klebsiella	16 (28,5)
3	Pseudomonas	16 (28,5)
4	Proteus	12 (21,4)
5	Escherichia coli	11 (19,6)

Таблица 6
Сочетания источников СЭЕ (от 1 до 5) у больных с ОИМ

Количество источников СЭЕ у одного больного	1	2	3	4	5	0
Кол-во больных	32	12	4	2	1	5
%	57,1	21,4	7,1	3,6	1,7	9,1

фактом, поскольку кандиды способны потенцировать биологические эффекты ЛПС [10].

Выводы

1. У больных ОИМ обнаружено значительное повышение концентрации ЭТ кишечной грамотрицательной микрофлоры в сыворотке крови, нарастающее от 1 к 14 сут. заболевания и более выраженное у женщин.

2. Источником СЭЕ чаще являются *Bacteroides* (67,8%), реже — *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Escherichia coli* (28,5% — 19,6%).

3. В развитии ЭА в большинстве случаев принимает участие один (57,1%) или два (21,4%) вида бактерий, значительно реже — 3—5 видов. У 9,1% больных этиологию ЭА использованной методикой выявить не удалось.

4. У 25% пациентов с ОИМ выявлены серологические признаки дисбиоза, ассоциированного с *Candida Albicans*.

Список литературы

1. Anikhovskaya I.A., Oparina O.N., Yakovleva M.M. and Yakovlev M.Yu. Intestinal endotoxin as a universal factor of adaptation and pathogenesis of general adaptation syndrome. *Hum. Physiol.* 2006; 32 (2): 200.
2. Мешков М.В., Аниховская И.А., Гатауллин Ю.К., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновая агрессия как универсальный фактор патогенеза расстройств гемостаза у детей с урологической патологией. *Урология.* 2006; 1: 15.
3. Okorokov P.L., Anikhovskaya I.A., Yakovleva M.M. et al. Nutritional factors of inflammation induction or lipid mechanism of endotoxin transport. *Hum. Physiol.* 2012; 38 (6): 649.
4. Meshkov M.V., Anikhovskaya I.A., Yakovleva M.M. and Yakovlev M.Yu. Intestinal endotoxin in regulation of hemostasis activity and in pathogenesis of the DIC syndrome // *Hum. Physiol.* 2005; 31 (6): 700.
5. Мешков М.В., Гатауллин Ю.К., Иванов В.Б., Яковлев М.Ю. *Эндотоксиновая агрессия как причина послеоперационных осложнений в детской хирургии (новые перспективы профилактики)*. Москва: Новые лечебно-диагностические технологии. 2007. Книга 2.
6. Okorokov P.L., Anikhovskaya I.A., Volkov I.E. and Yakovlev M.Yu. Intestinal endotoxin as a trigger of type 1 diabetes mellitus. *Hum. Physiol.* 2011; 37 (2): 247.
7. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A. and Yakovlev M.Yu. Endotoxin Theory of Atherosclerosis. *Hum. Physiol.* 2015; 41 (1): 89.
8. Яковлев М.Ю. Метаболическая гетерогенность миокарда и феномен централизации кровообращения в сердечной мышце при эндотоксиновом шоке. *Вестник РАМН.* 1981; 5: 26.
9. Яковлев М.Ю. Морфология миокарда при эндотоксиновом шоке. *Арх. патологии.* 1985; 7: С. 34.
10. Яковлев М.Ю. *Кишечный эндотоксин и воспаление*. Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание. М., ГЭОТАР-Медиа; 2013. Гл. 8. С. 70.

11. Rietschel E. & Westphal O. *Endotoxin: Historical Perspectives*. In *Endotoxin in Health and Disease* edited by H. Bode, S. Opal, S. Vogel, D. Morrison. New York. Basel. 1999: 1.

12. Вышегуров Я.Х., Аниховская И.А., Батманов Ю.Е., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин в патогенезе воспалительной патологии глаза и антиэндотоксиновая составляющая её лечения. *Патол. физиол. и эксперим. тер.* 2007; 1: 12.

13. Enukidze G.G., Anikhovskaya I.A., Marachev A.A., Yakovlev M. Yu. Endotoxin Aggression in the Pathogenesis of Chronic Inflammatory Diseases of the Small Pelvis Organs and Infertility, or an Antiendotoxin Approach to Their Treatment. *Human Physiology.* 2006; 32 (3): 351.

14. Савельев В.С., Петухов В.А., Магомедов М.С. *Лидный дистресс-синдром*. М.: МАКС Пресс; 2007.

15. Мешков М.В., Гатауллин Ю.К., Файзулин А.К., Яковлев М.Ю. Современный взгляд на профилактику послеоперационных осложнений у детей с obstructивными уропатиями. *Андрология и генитальная хирургия.* 2011; 1: 59.

16. Пермяков Н.К., Яковлев М.Ю. Сердце при эндотоксиновом шоке. *Патол. физиол. и эксперим. тер.* 1990; 2: 45.

17. Яковлев М.Ю. Эндотоксиновый шок. *Казанский медицинский журнал.* 1987; 3: 207.

18. Егорова Е.Н., Калинин М.Н., Мазур Е.С. Эндотоксинемия и системное воспаление в патогенезе хронической сердечной недостаточности. *Патол. физиол. и эксперим. тер.* 2011; 4: 42-46.

Поступила 05.05.15

References

1. Anikhovskaya I.A., Oparina O.N., Yakovleva M.M. and Yakovlev M.Yu. Intestinal endotoxin as a universal factor of adaptation and pathogenesis of general adaptation syndrome. *Hum. Physiol.* 2006; 32 (2): 200.
2. Meshkov M.V., Anikhovskaya I.A., Gataullin Yu.K., Yakovlev M.Yu. Endotoxin aggression as a universal factor in the pathogenesis of disorders of hemostasis in children with urological pathology. *Urologiya.* 2006; 1: 15. (in Russian)
3. Okorokov P.L., Anikhovskaya I.A., Yakovleva M.M. et al. Nutritional factors of inflammation induction or lipid mechanism of endotoxin transport. *Hum. Physiol.* 2012; 38 (6): 649.
4. Meshkov M.V., Anikhovskaya I.A., Yakovleva M.M. and Yakovlev M.Yu. Intestinal endotoxin in regulation of hemostasis activity and in pathogenesis of the DIC syndrome. *Hum. Physiol.* 2005; 31 (6): 700.
5. Meshkov M.V., Gataullin Yu.K., Ivanov V.B., Yakovlev M.Yu. *Endotoxin aggression as a cause of postoperative complications in pediatric surgery (new prospects for prevention)*. Moscow: New diagnostic and treatment technologies; 2007. Book 2. 143 p (in Russian).
6. Okorokov P.L., Anikhovskaya I.A., Volkov I.E. and Yakovlev M.Yu. Intestinal endotoxin as a trigger of type 1 diabetes mellitus. *Hum. Physiol.* 2011; 37 (2): 247.
7. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A. and Yakovlev M.Yu. Endotoxin Theory of Atherosclerosis. *Hum. Physiol.* 2015; 41 (1): 89.
8. Yakovlev M.Yu. Metabolic heterogeneity of the myocardium and the phenomenon of centralization of blood circulation in the heart muscle in endotoxin shock. *Vestnik Ros-*

siiskoy Akademii Meditsinskikh Nauk. 1981; 5: 26. (in Russian)

9. Yakovlev M.Yu. Morphology of myocardium in endotoxin shock. *Arkhiv patologii*. 1985; 7: 34. (in Russian)

10. Yakovlev M.Yu. *Intestinal endotoxin and inflammation*. Dermatology. National guideline. Short publication. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. Ch. 8. P. 70. (in Russian)

11. Rietschel E. & Westphal O. *Endotoxin: Historical Perspectives*. In *Endotoxin in Health and Disease* edited by H.Bode, S.Opal, S.Vogel, D.Morrison. New York. Basel. 1999: 1.

12. Vyshegurov Ya.X., Anikhovskaya I.A., Batmanov Yu.E., Yakovlev M. Yu. Intestinal endotoxin in the pathogenesis of inflammatory diseases of the eye and anti-endotoxin component of its treatment. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2007; 1: 12. (in Russian)

13. Enukidze G.G., Anikhovskaya I.A., Marachev A.A., Yakovlev M. Yu. Endotoxin Aggression in the Pathogenesis of Chronic Inflammatory Diseases of the Smal Pelvis Organs

and Infertility, or an Antiendotoxin Approach to Their Treatment. *Human Physiology*. 2006; 32 (3): 351.

14. Savelyev V.S., Petukhov V.A., Magomedov M.S. *Lipid distress-syndrome*. Moscow. MAX Press. 2007. 438 p. (in Russian)

15. Meshkov M.V., Gataullin Yu.K., Fayzulin A.K., Yakovlev M. Yu. The modern view on the prevention of postoperative complications in children with obstructive uropathy. *Andrologiya I genitalnaya khirurgiya*. 2011; 1: 59. (in Russian)

16. Permyakov N.K., Yakovlev M. Yu. Heart in endotoxin shock. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 1990; 2: 45. (in Russian)

17. Yakovlev M. Yu. Endotoxin shock. *Kazanskiy Med. zhurnal*. 1987; 3: 207. (in Russian).

18. Egorov E.N., Kalinkin M.N., Mazur E.S. Endotoxemia and systemic inflammation in the pathogenesis of chronic heart failure. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2011; 4: 42-46. (in Russian)

Received 05.05.15

Сведения об авторах:

Аниховская Ирина Альфредовна — канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. системной эндотоксинемии и шока ФГБНУ «НИИ Общей патологии и патофизиологии», гл. врач Института общей и клинической патологии РАЕН ООО «Клинико-диагностическое общество», e-mail: 5129118@gmail.com

Кубатиев Аслан Амирханович — доктор мед. наук, проф., акад. РАН, директор ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», e-mail: aslankubatiev@gmail.com

Салахов Ильшат Мазгарович — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории системной эндотоксинемии и шока ФГБНУ «НИИ Общей патологии и патофизиологии» РАН, e-mail: 7261314@mail.ru;

Теблов Константин Иналович — доктор мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии № 2 Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, e-mail: tebloev.k@rambler.ru