

УДК 616-037

## ВЛИЯНИЕ СИСТЕМНОЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ НА СТРУКТУРУ СТЕНКИ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ ИЛИ ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИВОЗРАСТНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

© 2024 г. Д. П. Покусаева<sup>1, \*</sup>, И. А. Аниховская<sup>1</sup>, С. Г. Морозов<sup>1</sup>, М. Ю. Яковлев<sup>1, \*\*</sup>

ФГБНУ “Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии”, Москва, Россия

\*E-mail: pokusaeva.d@yandex.ru

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

Поступила в редакцию 29.11.2022 г.

После доработки 15.03.2023 г.

Принята к публикации 23.06.2023 г.

Интегральные показатели системной эндотоксинемии (СЭЕ): уровень эндотоксина (ЭТ) и концентрация антител к гидрофобной (АТ-ЛПС-ФОб) и гидрофильной (АТ-ЛПС-Фил) формам молекулы липополисахарида (ЛПС) в общем кровотоке, могут быть использованы для определения категории риска развития и прогрессирования атеросклероза, динамика которого является объективным маркером скорости старения. Было проведено сопоставление изображений структуры стенки брахиоцефальных артерий в динамике с изменениями показателей крови, что является наиболее удачной моделью мониторинга атеросклеротического процесса в клинических условиях. Обследовали 42 чел. без наличия признанных факторов риска прогрессирования атеросклероза исходно и через 1.5–2 года. Было выявлено, что показатели липидного профиля, такие как концентрация общего холестерина, липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов, индекс атерогенности не имели прогностической ценности. Тогда как в группе с прогрессированием поражения стенки артерии отмечался прирост концентрации ЭТ со снижением концентрации АТ-ЛПС-ФОб и АТ-ЛПС-Фил. В группе с регрессом атеросклеротических изменений наоборот, на фоне снижения концентрации ЭТ, отмечался прирост АТ. При проспективном исследовании был обнаружен чрезвычайно важный факт снижения концентрации ЛПС в крови пациентов с положительной динамикой морфологических проявлений атеросклероза, свидетельствующее как об обратимости атеросклеротического процесса, так и об участии ЭТ в атерогенезе, что является реальной перспективой продления срока жизни индивида и указывает путь достижения этой цели – “антиэндотоксиновый”.

**Ключевые слова:** системная эндотоксинемия, микробиота, эндотоксин, липополисахарид, воспаление, антиэндотоксиновый иммунитет, атеросклероз, атерогенез.

**DOI:** 10.31857/S0131164624020095, **EDN:** EFHTR

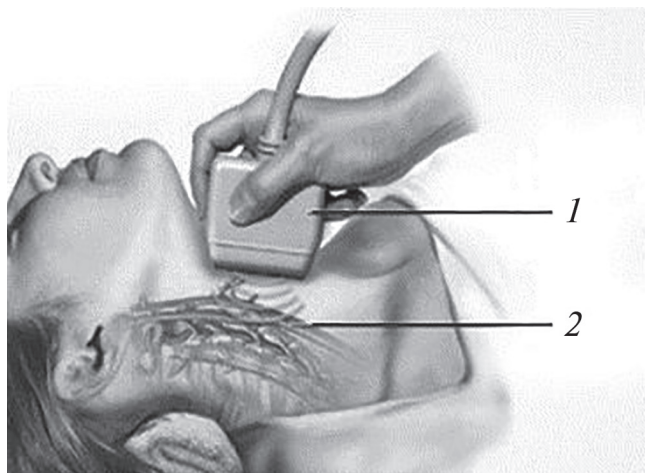
Способность кишечной микрофлоры индуцировать воспаление, постулированная более трети века назад [1], нашла свое подтверждение в исследованиях на клинических моделях стресса [2], обуславливающего мобилизацию эндотоксина (ЭТ) из депо (кишечника и жировой ткани [3]) в общую гемодинамику и повышение концентрации липополисахарида (ЛПС) крови [2]. Это биологическое явление приобрело практическое значение с появлением воспалительной концепции атерогенеза [4] и эндотоксиновой теории атеросклероза [5], которые позволили найти объяснение следующим фактам: вспышки инфекционных заболеваний увеличивают смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ); перенесенный разлитой

перитонит обуславливает прогрессирование атеросклероза [6]; наличие взаимосвязи между составом микробиома (NB определяет уровень кишечной проницаемости) и тяжестью течения ССЗ [7, 8]. Показатели системной эндотоксинемии (СЭЕ) могут быть использованы для определения категории риска развития и прогрессирования атеросклероза [9–11], динамика которого является объективным маркером скорости старения. В связи с этим, возникла необходимость проведения проспективных исследований динамики изменений структуры сосудистой стенки и интегральных показателей СЭЕ. Наиболее удачным методом прижизненного мониторинга морфологических изменений в стенке артерии является дуплексное

сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий, которое позволяет с высокой точностью охарактеризовать ее структуру, выявить начальные изменения и осуществлять достоверный контроль за динамикой развития патологического процесса путем сопоставления полученных изображений [12]. Основываясь на вышеизложенном целесообразно проведение проспективного исследования, цель которого — выявление предполагаемой взаимосвязи между уровнем содержания ЛПС в общем кровотоке и интегральными показателями активности антиэндотоксинового иммунитета (АЭИ) с морфологическими изменениями структуры стенки сонных артерий.

### МЕТОДИКА

В исследовании участвовали 42 чел. среднего возраста (55 лет [49–59 лет]) обоюбого пола без признаков воспалительных заболеваний и клинических проявлений болезней атеросклеротической природы. По лабораторным данным у пациентов отмечали изменения в показателях липидного профиля, что и явилось основанием к включению их в исследование. Набор пациентов проводили из числа лиц, наблюдающихся в ООО “КДО” (Клиническая база ФГБНУ НИИОПП — Институт общей и клинической патологии, г. Москва). При включении в исследование все пациенты заполняли опросник, включающий факт курения, артериальной гипертензии, возраст, пол. Необходимыми условиями включения в исследование были отсутствие: субъективных жалоб, крупных повреждений (в течение трех месяцев до исследования), приема липид-снижающих и противовоспалительных препаратов, инфаркта миокарда и инсульта головного мозга, сахарного диабета



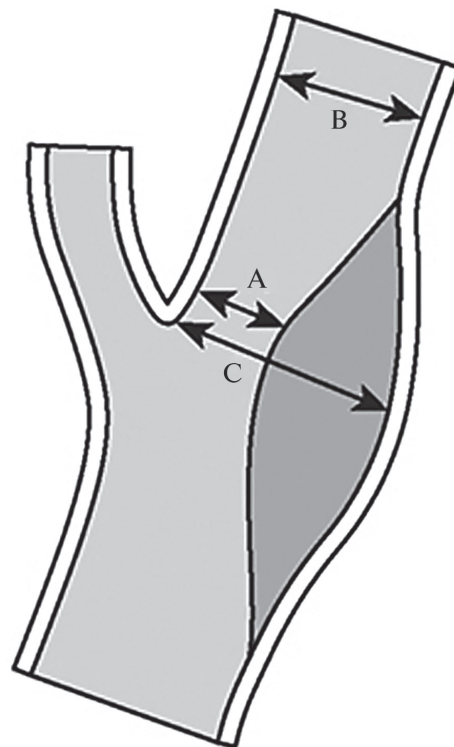
**Рис. 1.** Метод проведения дуплексного сканирования экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий. 1. Ультразвуковой датчик. 2. Сонная артерия.

(в анамнезе); с индексом массы тела не превышающим  $30 \text{ кг/м}^2$  (по методу Кетле) и уровнем артериального давления не более 150/90 мм рт. ст.

Пациентам было проведено УЗИ-сканирование на аппарате *MEDISON SA9900* (Южная Корея) экстракраниального отдела сонных артерий с применением линейного датчика с частотой 5–12 МГц. Исследование осуществляли из переднего доступа (рис. 1). Оценивали состояние артериальной стенки, производили измерение толщины комплекса интима-медиа.

При выявлении атеросклеротической бляшки описывали степень стеноза, структура бляшки за счет ее экзогенности и протяженности поражения. Поскольку единого мнения по нормативной толщине комплекса “интима-медиа” не существует [13] под динамическим наблюдением находились строго определенные участки артерии с максимально выраженными атеросклеротическими изменениями. Процент стенозирования оценивали *ECST*-методом (рис. 2). Пациенты со стенозом более 50% были исключены из исследования.

Производили забор венозной крови натощак из кубитальной вены. Оценивали такие показатели: концентрация общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в ммоль/л (реактивы “Analyticon”, Германия; анализатор “StatFax 3300”, США — в соответствии с инструкцией). Кон-



**Рис. 2.** Метод определения степени стенозирования  $ECST = 100 \times (C - A)/C$ . A, B, C — обозначение отрезков.

центрацию липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) определяли по формуле:

$$\text{ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ЛПВП} - \text{ТГ} / 2,2, \quad (1)$$

индекс атерогенности (ИА) по формуле:

$$\text{ИА} = (\text{ОХС} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП}. \quad (2)$$

Концентрацию ЛПС определяли при помощи авторской модификации ЛАЛ-теста (реактивы *Sigma*, США) в ЕУ/мл (референтные нормативные значения 0.3–1.0 ЕУ/мл) [14]. Активность антиэндоксинного иммунитета оценивали путем определения концентрации антител к гидрофобной части молекулы ЭТ (АТ-ЛПС-ФОВ) и к гидрофильной части молекулы ЭТ (АТ-ЛПС-ФИЛ) в условных единицах оптической плотности (у.е.о.п.) методом иммуноферментного анализа (ИФА) (спектрофотометр “*Immunochem 2100*”, США) методом “СОИС-ИФА” (Аниховская И.А., Салахов И.М., Яковлев М.Ю., РФ Патент № 2609763; Уразаев Р.А., Яковлев М.Ю., Аниховская И.А., Крупник А.Н., Суджян Е.В., Гагауллина Р.И. и Гагауллин Ю.К., РФ Патент № 2011993). Проспективную оценку состояния стенки брахиоцефальных артерий и показателей крови проводили через 18–24 мес. после первого исследования с сохранением критериев включения пациентов.

Статистическую обработку материалов исследования проводили с использованием программы *Statistica 10* и *SASJMP 11*. Уровень статистической значимости был принят на уровне ошибки 0.05. С использованием критерия Колмогорова–Смирнова оценивали нормальность распределения выборки. При описании количественных показателей использовали медиану и внутриквартильный размах в формате *Me* [25%; 75%]. Сравнения двух групп по количественным шкалам проводили на основе непараметрического критерия *U*-Манна–Уитни. Сравнения трех и более групп по количественным шкалам проводили на основе непараметрического критерия Краскела–Уоллеса, критерий Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона применяли при сравнении бинарных

и номинальных показателей, сравнение показателей в динамике проводили методом Вилкоксона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При первичном проведении дуплексного сканирования пациенты были распределены в зависимости от состояния стенки сонных артерий на три группы: “А-группа” – с сохраненной структурой стенки и определяемой анэхогенной медиа; “Б-группа” – с признаками утолщения комплекса медиа (нарушение трехслойной дифференциации слоев стенки); “В-группа” – определяется атеросклеротическая бляшка (АСБ) (рис. 3).

При повторном исследовании у испытуемых определялась различная динамика состояния стенки артерий (табл. 1).

У части обследуемых была отмечена положительная динамика. Определялось снижение степени стенозирования от исходных значений более чем на 5% для лиц из “Б-группы”. Для лиц из “Б-группы” стал определяться анэхогенный слой медиа. Таких пациентов отнесли в группу “регресс” (8 чел.). Нами не было выявлено ни одного человека, у которого было полное регрессирование АСБ до анэхогенного слоя медиа. В литературных источниках так же не было случаев наблюдения таких изменений. В группе “прогресс” (10 чел.) отмечалось нарастание степени стеноза более 5% от исходной степени стенозирования для лиц “Б-группы” или формирование атеросклеротической бляшки для лиц из “Б-группы”, а для пациентов из “А-группы” регистрировалось утолщение и уплотнение комплекса интима медиа. 24 чел. попали в группу без изменений (“стабильно”).

Значимых различий в группах по динамике изменений состояния стенки в зависимости от исходного состояния артерий не выявлено, что говорит о невозможности использовать визуализирующую методику, в данном случае ультразвуковое сканирование сонных артерий, как метод

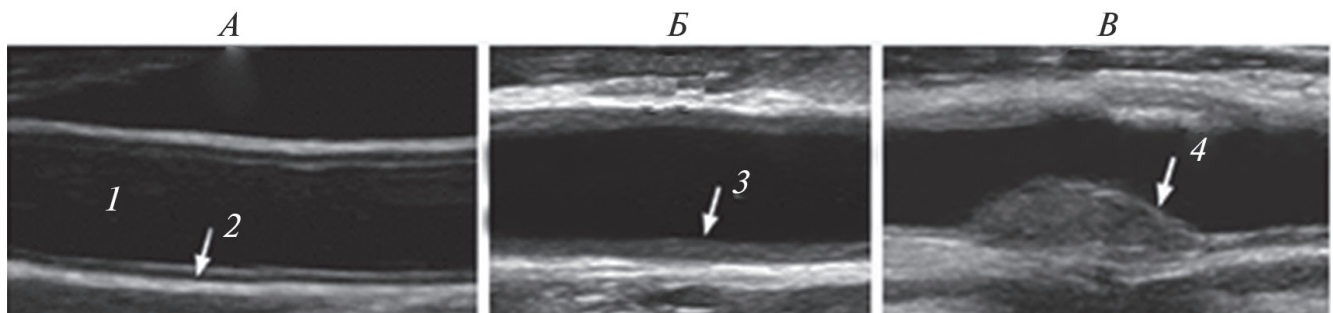


Рис. 3. Сонограммы состояния стенки при первичном сканировании (по группам).

1. Просвет сосуда. 2. Неизмененная стенка. 3. Утолщение комплекса интима-медиа. 4. Сформированная атеросклеротическая бляшка. А, Б, В — обозначение групп пациентов.

для оценки прогноза развития атеросклероза. Однако не было отмечено перехода пациентов из “А-группы” в “В-группу”, как и в обратном направлении, что говорит о постепенном прогрессировании атеросклероза.

Повышение экзогенности стенки артерии, определяемое в “В-группе”/“прогресс”, можно сопоставить с фазой отека эндотелиального слоя и разрастанием гладкомышечных клеток. Имеется большое число работ, подтверждающих именно такое влияние ЭТ на комплекс интима-медиа [15]. Однако, как объяснить улучшение ультразвуковой картины артериальной стенки у лиц из группы “регресс”? Какие показатели могли помочь нам спрогнозировать улуч-

шение состояния стенки артерии? В связи с этим мы сначала провели сравнение групп пациентов в зависимости от признанных факторов риска прогрессирования атеросклероза (табл. 2) и показателей липидного профиля (табл. 3), которое не обнаружило различий, что согласуется с ранее полученными нами результатами [11].

Однако и по показателям СЭЕ при первичном осмотре среди пациентов различий не выявлялось (табл. 4). У всех пациентов выявлено снижение концентрации АТ к ЭТ (АТ-ЛПС-ФОВ и АТ-ЛПС-ФИЛ) при повышении концентрации ЭТ. Данные изменения характерны для эндотоксической агрессии (ЭА), когда собственных иммунных механизмов недостаточно для сдерживания

**Таблица 1.** Распределение пациентов по динамике атеросклеротического процесса в зависимости от исходного состояния стенки (число человек и %)

Группы при повторном осмотре	Группа по исходному состоянию стенки			Уровень $p$ , ( $df = 6$ )
	“А-группа” ( $n = 10$ )	“Б-группа” ( $n = 4$ )	“В-группа” ( $n = 28$ )	
“Регресс”, $n = 8$	0 (0.0%)	1 (25.0%)	7 (25.0%)	0.4095
“Стабильно”, $n = 24$	9 (88.9%)	2 (50.0%)	13 (46.4%)	
“Прогресс”, $n = 10$	1 (11.1%)	1 (25.0%)	8 (28.6%)	

**Таблица 2.** Первая точка наблюдения — распределение пациентов в группах в зависимости от общепризнанных факторов риска прогрессирования атеросклероза

Показатель	Состояние при повторном осмотре			Уровень $p$ ( $df = 2$ )
	“регресс” ( $n = 8$ )	“стабильно” ( $n = 24$ )	“прогресс” ( $n = 10$ )	
Возраст	55.50 [50.00; 58.25]	56,00 [49.50; 61.00]	55.50 [54.00; 58.50]	0.9073
Курение	2 (25.0%)	2 (8.3%)	2 (20.0%)	0.4250
АГ	5 (62.5%)	8 (33.3%)	7 (70.0%)	0.0962
Мужской пол	7 (87.5%)	14 (58.3%)	4 (40.0%)	0.1228

*Примечание:* АГ — артериальная гипертензия.

**Таблица 3.** Первая точка наблюдения — сравнение показателей липидного профиля

Показатель	Состояние при повторном осмотре			Уровень $p$ ( $df = 2$ )
	“регресс” ( $n = 8$ )	“стабильно” ( $n = 24$ )	“прогресс” ( $n = 10$ )	
ОХС, ммоль/л	5.82 [5.51; 7.37]	6.49 [5.89; 7.17]	6.15 [4.60; 6.72]	0.4080
Выше нормы	8 (100.0%)	21 (87.5%)	6 (60.0%)	0.0545
ЛПНП, ммоль/л	3.87 [3.40; 5.57]	4.49 [3.95; 5.04]	3,88 [2.74; 4.73]	0.3222
Выше нормы	6 (75.0%)	23 (95.8%)	7 (70.0%)	0.0919
ЛПВП, ммоль/л	1.13 [1.08; 1.22]	1.17 [0.96; 1.45]	1.16 [1.01; 1.29]	0.8875
Ниже нормы	2 (25.0%)	7 (29.2%)	3 (30.0%)	0.9684
ТГ, ммоль/л	1.65 [1.30; 2.44]	1.48 [1.09; 2.06]	1.00 [0.94; 1.73]	0.3393
Выше нормы	3 (37.5%)	10 (41.7%)	3 (30.0%)	0.8151
Индекс атерогенности	4.67 [3.77; 5.83]	4.66 [3.63; 5.62]	4.62 [3.03; 4.95]	0.8671
Выше нормы	5 (62.5%)	15 (62.5%)	6 (60.0%)	0.9900

*Примечание:* ОХС — общий холестерин, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ТГ — триглицериды.

системного негативного влияния ЭТ и активации хронического воспаления.

Сравнив показатели липидного профиля через 18–24 мес. у пациентов с разной динамикой изменений артериальной стенки (табл. 5) значимых различий не определялось.

Было выявлено, что ЛПНП выше нормативных показателей в группе с улучшением структу-

ры стенки (группа “регресс”) или без динамики (группа “стабилизи”), что несколько противоречит концепции атерогенного действия ЛПНП. При этом значимого снижения концентрации ЛПНП (ΔЛПНП) от исходных значений со временем в этих группах так же не зарегистрировано. Однако по показателям СЭЕ были отмечены интересные факты (табл. 6).

**Таблица 4.** Первая точка наблюдения - сравнение показателей системной эндотоксинемии (СЭЕ)

Показатель	Состояние при повторном осмотре			Уровень $p$ ( $df = 2$ )
	“регресс” ( $n = 8$ )	“стабилизи” ( $n = 24$ )	“прогресс” ( $n = 10$ )	
ЭТ, ЕУ/мл	1.25 [1.05; 1.39]	1.25 [0.82; 1.80]	1.23 [0.98; 1.80]	0.9566
Выше нормы	6 (75.0%)	14 (58.3%)	7 (70.0%)	0.6336
АТ-ЛПС-ФОБ, у.е.о.п.	174.00 [86.75; 242.50]	126.50 [102.50; 194.25]	131.00 [100.00; 172.75]	0.8519
Ниже нормы	4 (50.0%)	15 (62.5%)	7 (70.0%)	
Норма	0 (0.0%)	4 (16.7%)	2 (20.0%)	0.2923
Выше нормы	4 (50.0%)	5 (20.8%)	1 (10.0%)	
АТ-ЛПС-ФИЛ, у.е.о.п.	367.50 [213.00; 436.00]	298.50 [220.75; 470.25]	215.00 [192.25; 381.75]	0.4194
Ниже нормы	4 (50.0%)	15 (62.5%)	7 (70.0%)	
Норма	1 (12.5%)	2 (8.3%)	1 (10.0%)	0.9265
Выше нормы	3 (37.5%)	7 (29.2%)	2 (20.0%)	
Отношение АТ-ЛПС-ФОБ к АТ-ЛПС-ФИЛ	1.87 [1.68; 2.43]	2.15 [1.54; 3.68]	2.19 [1.26; 3.14]	0.8291

*Примечание:* ЭТ — уровень эндотоксина, АТ-ЛПС-ФОБ и АТ-ЛПС-ФИЛ — концентрация антител к гидрофобной и гидрофильной формам молекулы липополисахарида.

**Таблица 5.** Вторая точка исследования — сравнение показателей липидного профиля

Показатель	Состояние при повторном осмотре			$p$ ( $df = 2$ )
	“регресс” ( $n = 8$ )	“стабилизи” ( $n = 24$ )	“прогресс” ( $n = 10$ )	
ОХС, ммоль/л	6.22 [5.57; 6.78]	6.45 [5.97; 7.09]	6.48 [5.53; 7.59]	0.80
ΔОХС	-0.36 [-1.56; 0.46]	0.26 [-0.87; 0.96]	0.67 [-0.28; 1.72]	0.35
Выше нормы	6 (75.0%)	17 (81.0%)	8 (80.0%)	0.93
ЛПНП, ммоль/л	3.44 [3.22; 4.19]	4.40 [4.06; 5.09]	3.49 [2.75; 4.93]	0.25
ΔЛПНП	0.26 [-1.42; 0.84]	-0.0 [-0.69; 1.00]	0.28 [-0.59; 0.80]	0.86
Выше нормы	7 (87.5%)	20 (95.2%)	6 (60.0%)	0.03*
ЛПВП, ммоль/л	1.08 [1.04; 1.17]	1.10 [0.91; 1.35]	1.17 [1.00; 1.30]	0.85
ΔЛПВП	-0.04 [-0.07; 0.03]	-0.03 [-0.21; 0.09]	0.00 [-0.16; 0.12]	0.74
Ниже нормы	2 (25.0%)	8 (38.1%)	3 (30.0%)	0.77
ТГ, ммоль/л	1.92 [1.02; 3.55]	1.62 [1.31; 2.43]	1.30 [1.02; 2.28]	0.71
ΔТГ	-0.05 [-0.63; 1.21]	0.33 [-0.65; 1.05]	0.14 [0.06; 1.08]	0.81
Выше нормы	5 (62.5%)	10 (47.6%)	3 (30.0%)	0.38
Индекс атерогенности	5.04 [4.80; 5.24]	4.10 [3.47; 5.46]	4.46 [3.55; 5.66]	0.81
ΔИА	-0.13 [-0.85; 0.67]	0.27 [-0.67; 0.52]	0.29 [0.08; 1.30]	0.67
Выше нормы	7 (87.5%)	12 (60.0%)	6 (60.0%)	0.34

*Примечание:* \* — уровень  $p < 0.05$ . ИА — индекс атерогенности. Остальные обозначения см. в табл. 3.

Таблица 6. Вторая точка исследования – сравнение показателей системной эндотоксинемии (СЭЕ)

Показатель	Состояние при повторном осмотре			$p$ ( $df = 2$ )
	“регресс” ( $n = 8$ )	“стабильно” ( $n = 24$ )	“прогресс” ( $n = 10$ )	
ЭТ, ЕУ/мл	0.6 [0.6; 0.68]	1.2 [0.6; 2.4]	0.6 [0.6; 1.12]	0.0489*
ΔЭТ	-0.65 [-0.79; -0.15]	0.0 [-0.3; 0.6]	-0.3 [-1.21; 0.0]	0.0585
Выше нормы	0 (0.0%)	12 (52.2%)	3 (30.0%)	0.0272*
АТ-ЛПС-ФОБ, у.е.о.п.	105,0 [83,0; 193,5]	168,00 [100,75; 206,25]	78,5 [56,00; 126,50]	0.0909
Δ Компонент А, у.е.о.п.	-61.0 [-135.0; 9.0]	5.0 [-53.0; 54.0]	-44.5 [-94.00; 14.25]	0.20
Ниже нормы	5 (62.5%)	12 (50.0%)	8 (80.0%)	
В пределах нормы	2 (25.0%)	6 (25.0%)	1 (10.0%)	0.56
Выше нормы	1 (12.5%)	6 (25.0%)	1 (10.0%)	
АТ-ЛПС-ФИЛ, у.е.о.п.	362.5 [177.5; 470.0]	318.5 [183.75; 517.0]	246.0 [201.0; 317.25]	0.65
Δ Компонент О, у.е.о.п.	-31.0 [-124.75; 62.0]	53.5 [-132.25; 143.25]	10.5 [-18.0; 51.0]	0.86
Ниже нормы	5 (62.5%)	15 (62.5%)	9 (90.0%)	
В пределах нормы	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)	0.52
Выше нормы	3 (37.5%)	8 (33.3%)	1 (10.0%)	
Отношение АТ-ЛПС-ФИЛ/ АТ-ЛПС-ФОБ	3.36 [1.33; 4.48]	2.36 [1.67; 2.88]	2.32 [1.7; 3.56]	0.73

Примечание: \* — уровень  $p < 0,05$ . Остальные обозначения см. в табл. 4.

Как видно из табл. 6, максимальное снижение концентрации ЭТ было в группе с улучшением структуры стенки (группа “регресс”) (-0.65 [-0.79; -0.15] Еу/мл), в то время как снижение концентрации ЭТ в группе с прогрессированием атеросклероза (группа “прогресс”) в два раза меньше (-0.3 [-1.21; 0.0] Еу/мл), хотя порог статистической значимости составлял  $p = 0.058$  и не достигал принятых значений. Но тенденция четко просматривалась. При этом абсолютное значение ЭТ пришло в норму и имело незначительный разброс показателей у 100% наблюдаемых из группы “регресс”. При оценке динамики АТ к ЭТ значимых изменений не выявлено. Следует заметить, что в группе “стабильно”, где не произошло динамических изменений стенки артерий, концентрация АТ-ЛПС-ФИЛ и АТ-ЛПС-ФОБ имели положительную динамику, несмотря на сохранение высоких показателей ЭТ (1.2 [0.6; 2.4] Еу/мл, Δ 0.0 [-0.3; 0.6]), что определяет важную роль АЭИ в процессах атерогенеза и возможность использования показателей его активности в прогнозе развития атеросклероза (нуждается в дальнейшем изучении).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атеросклероз является возраст-ассоциированным заболеванием, что позволяет квалифицировать динамику морфологических изменений стенки артерии как объективный маркер скорости старения [16]. Современные методы

УЗИ-сканирования стенки сонных артерий предоставляют возможность прижизненно отслеживать минимальные изменения в структуре стенки сосудов и их динамику, определять эффективность тех или иных воздействий, изучать механизмы атерогенеза в клинических условиях и служить базисом для индивидуализации лечебно-профилактического процесса. Проведенное нами проспективное исследование обнаружило чрезвычайно важный факт снижения концентрации ЛПС в крови пациентов с положительной динамикой морфологических проявлений атеросклероза, свидетельствующее как об обратимости атеросклеротического процесса, так и об участии ЭТ в атерогенезе, что является реальной перспективой продления срока жизни индивида и указывает путь достижения этой цели — “антиэндотоксиновый”. Это направление уже достаточно давно используется нами для повышения эффективности лечения многих хронических заболеваний, в основе патогенеза которых лежит низкоинтенсивное воспаление: аллергические и аутоиммунные заболевания, иридоциклиты неясной и вирусной этиологии, первичное и вторичное женское бесплодие, хронические вирусные инфекции и др. [14, 17–21]. Антиэндотоксиновая составляющая лечебного процесса (АЭС) многовекторна, направлена на нормализацию интегральных показателей СЭЕ (уровня ЛПС в крови и активности АЭИ), состоит из желчегонных, энтеросорбентов, пробиотиков, диеты, внутривенного лазерного облучения крови и может быть

дополнена иными средствами: селективной энтеро- и гемосорбцией, иммунопрепаратами и хаотропными воздействиями, вызывающими конформационные изменения в структуре иммуноглобулинов с приобретением ими антиэндотоксиновой активности [14, 22–24]. В связи с этим не удивителен и тот факт, что в основе процессов старения также лежит низкоинтенсивное воспаление, обусловленное активацией врожденного иммунитета [25–27], *apriori* означающее, что снижение уровня содержания ЭТ (лиганда центрального рецептора врожденного иммунитета -TLR4) в крови может оказаться решающим фактором увеличения продолжительности жизни. Ключевым звеном в изучении воспалительного компонента процессов старения является эндотоксиновая толерантность — утрата организмом способности отвечать на избыток ЛПС в общем кровотоке повышением температуры тела, механизм которой неизвестен. Обсуждению этого вопроса и других аспектов взаимодействия микробиоты и организма будет посвящен Первый международный конгресс “Микробиота: гомеостаз, воспаление, старение”, который состоится в Республике Татарстан, Набережные Челны в октябре 2024 г.

**Этические нормы.** Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным биоэтическим комитетом “Научно-исследовательского института общей патологии и патофизиологии” (Москва). (Протокол № 2 от 15.03.2019 г.)

**Информированное согласие.** Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

**Вклад авторов в публикацию.** Д.П. Покусаева — сбор и обработка материала, написание текста статьи. И.А. Аниховская — помощь в анкетировании пациентов, в отборе пациентов для исследования. С.Г. Морозов — участие в анализе результатов исследования и их обсуждении. М.Ю. Яковлев — научный руководитель исследования, редактирование текста статьи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яковлев М.Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточность барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления // Казанский медицинский журнал. 1988. Т. 69. № 5. С. 353.
2. Аниховская И.А., Опарина О.Н., Яковлева М.М., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин как универсальный фактор адаптации и патогенеза общего адаптационного синдрома // Физиология человека. 2006. Т. 32. № 2. С. 87.
3. Окорочков П.Л., Аниховская И.А., Яковлева М.М. и др. Алиментарный фактор как вероятный индуктор воспаления или липидный компонент механизма транспорта кишечного эндотоксина // Физиология человека. 2012. Т. 38. № 6. С. 105.
4. Рябов В.В., Кретов Е.И., Попов С.В. и др. Технология коронарного стентирования и роль воспаления в атерогенезе: проблемы и перспективы // Бюллетень сибирской медицины. 2021. Т. 20. № 1. С. 200.
5. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновая теория атеросклероза // Физиология человека. 2015. Т. 41. № 1. С. 106.
6. Савельев В.С., Петухов В.А., Каралкин А.В. и др. Синдром кишечной недостаточности в urgentной абдоминальной хирургии: новые методические подходы к лечению // Трудный пациент. 2005. Т. 3. № 4. С. 30.
7. Матальгина О.А. Питание - кишечная микробиота — сердечно-сосудистые заболевания. Новое измерение // Медицина: теория и практика. 2019. Т. 4. № 1. С. 271.
8. Singh S., Singh H., Loftus E.V., Pardi D.S. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2014. V. 12. № 3. P. 382.
9. Pokusaeva D. The role of lipopolysaccharide and antibodies to the lipopolysaccharide in the systemic circulation to the cardiovascular risk group determination // Eur. Heart J. 2020. V. 41. Issue Supplement 2. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.2943>
10. Покусаева Д.П., Аниховская И.А., Коробкова Л.А. и др. Прогностическая значимость показателей системной эндотоксинемии в атерогенезе // Физиология человека. 2019. Т. 45. № 5. С. 99.
11. Покусаева Д.П. Возможности применения показателей системной эндотоксинемии в стратификации риска развития и прогрессирования атеросклероза у пациентов зрелого и пожилого возраста // Клиническая геронтология. 2019. Т. 25. № 9-10. С. 56.
12. Gardin J.M., Bartz T.M., Polak J.F. et al. What do carotid intima-media thickness and plaque add to the prediction of stroke and cardiovascular disease risk in older adults? The cardiovascular health study // J. Am. Soc. Echocardiogr. 2014. V. 9. № 27. P. 998.
13. Nambi V., Chambless L., Folsom A.R. et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. V. 55. № 15. P. 1600.
14. Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия. Гомеостаз и общая патология. М.: Наука, 2021. 179 с.

15. Jiang D., Yang Y., Li D. Lipopolysaccharide induced vascular smooth muscle cells proliferation: A new potential therapeutic target for proliferative vascular diseases // *J. Cell Prolif.* 2017. V. 50. № 2. P. e12332.
16. Rivero-Segura N.A., Bello-Chavolla O.Y., Barreira-Vázquez O.S. et al. Promising biomarkers of human aging: In search of a multi-omics panel to understand the aging process from a multidimensional perspective // *Ageing Res. Rev.* 2020. V. 64. P. 101164.
17. Энукидзе Г.Г., Аниховская И.А., Марачев А.А., Яковлев М.Ю. Антиэндотоксиновое направление в лечении хронического воспаления и женского бесплодия / Серия: Новые лечебно-диагностические технологии. М.: ЗАО "КДО-тест", 2007. Т. 3. С. 42.
18. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Хасанова Г.Р., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновый компонент патогенеза хронических вирусных заболеваний // *Физиология человека.* 2015. Т. 41. № 3. С. 118.
19. Гордиенко А.И., Белоглазов В.А., Кубышкин Н.В. и др. Дисбаланс гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета как вероятный фактор патогенеза аутоиммунных заболеваний // *Физиология человека.* 2019. Т. 45. № 3. С. 123.
20. Гордиенко А.И., Белоглазов В.А., Аниховская И.А. и др. Активность гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета при анклозирующем спондилите ассоциирована с низкоинтенсивным воспалением и оксидативным стрессом или эндотоксиновый компонент патогенеза заболевания // *Физиология человека.* 2022. Т. 48. № 5. С. 100.
21. Li J., Lee D.H., Hu J. et al. Dietary Inflammatory Potential and Risk of Cardiovascular Disease Among Men and Women in the U.S. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020. V. 19. № 76. P. 2181.
22. Чернихова Е.А., Аниховская И.А., Гатауллин Ю.К. и др. Энтеросорбция как важное средство устранения хронической эндотоксиновой агрессии // *Физиология человека.* 2007. Т. 33. № 3. С. 135.
23. Расческов А.А., Маркелова М.М., Аниховская И.А. и др. Определение этиологии эндотоксиновой агрессии как перспектива повышения эффективности лечебно-профилактического процесса // *Казанский медицинский журнал.* 2022. Т. 103. № 3. С. 467.
24. Гордиенко А.И., Химич Н.В., Белоглазов В.А. и др. Полиреактивная трансформация иммуноглобулинов класса G как вектор поиска потенциальных средств повышения активности антиэндотоксинового иммунитета // *Физиология человека.* 2020. Т. 46. № 5. С. 107.
25. Franceschi C., Garagnani P., Parini P. et al. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases // *Nat. Res. Endocrinol.* 2018. V. 14. № 10. P. 576.
26. Campisi J., Kapahi P., Lithgow G.J. et al. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing // *Nature.* 2019. V. 7764. № 571. P. 183.
27. Ding, E., Wang, Y., Liu J. et al. A review on the application of the exposome paradigm to unveil the environmental determinants of age-related diseases // *Hum. Genomics.* 2022. V. 16. № 1. P. 54.

## REFERENCES

1. Yakovlev M.Y. [Role of intestinal microflora and insufficient barrier function of the liver in the development of endotoxemia and inflammation] // *Kazan medical journal.* 1988. V. 69. № 5. P. 353.
2. Anikhovskaya I.A., Oparina O.N., Yakovleva M.M., Yakovlev M.Yu. Intestinal endotoxin as a universal factor of adaptation and pathogenesis of general adaptation syndrome // *Human Physiology.* 2006. V. 32. № 2. P. 200.
3. Okorokov P.L., Anikhovskaya I.A., Yakovleva M.M. et al. Nutritional factors of inflammation induction or lipid mechanism of endotoxin transport // *Human Physiology.* 2012. V. 38. № 6. P. 649.
4. Ryabov V.V., Kretov E.I., Popov S.V., et al. Coronary stent technology and the role of inflammation in the atherogenesis: problems and prospects // *Bulletin of Siberian Medicine.* 2021. V. 20. № 1. P. 200.
5. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Yakovlev M.Y. Endotoxin theory of atherosclerosis // *Human Physiology.* 2015. V. 41. № 1. P. 89.
6. Savelyev V.S., Petukhov V.A., Karalkin A.V. et al. [Intestinal failure syndrome in urgent abdominal surgery: new methodological approaches to treatment] // *Trudny patsiyent.* 2005. V. 3. № 4. P. 30.
7. Matalygina O.A. [Nutrition — intestinal microbiota — cardiovascular diseases. A new dimensionnull] // *Medicine: theory and practice.* 2019. V. 4. № 1. P. 271.
8. Singh S., Singh H., Loftus E.V., Pardi D.S. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. V. 12. № 3. P. 382.
9. Pokusaeva D. The role of lipopolysaccharide and antibodies to the lipopolysaccharide in the systemic circulation to the cardiovascular risk group determination // *Eur. Heart J.* 2020. V. 41. Issue Supplement 2. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.2943>
10. Pokusaeva D.P., Anikhovskaya I.A., Korobkova L.A. et al. Prognostic importance of systemic endotoxemia indicators in atherogenesis // *Human Physiology.* 2019. V. 45. № 5. P. 543.
11. Pokusaeva D.P. [Possibilities of using indicators of systemic endotoxemia in stratifying the risk of development and progression of atherosclerosis in mature and elderly patients] // *Clinical gerontology.* 2019. V. 25. № 9–10. P. 56.
12. Gardin J.M., Bartz T.M., Polak J.F. et al. What do carotid intima-media thickness and plaque add to the prediction of stroke and cardiovascular disease risk in older adults? The cardiovascular health study // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2014. V. 9. № 27. P. 998.
13. Nambi V., Chambless L., Folsom A.R. et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. V. 55. № 15. P. 1600.
14. Yakovlev M.Yu. [Sistemnaya endotoksinemiya. Gomeostaz i obshchaya patologiya]. M.: Nauka, 2021. 179 p.
15. Jiang D., Yang Y., Li D. Lipopolysaccharide induced vascular smooth muscle cells proliferation: A new potential

- therapeutic target for proliferative vascular diseases // *J. Cell Prolif.* 2017. V. 50. № 2. P. e12332.
16. *Rivero-Segura N.A., Bello-Chavolla O.Y., Barreira-Vázquez O.S. et al.* Promising biomarkers of human aging: In search of a multi-omics panel to understand the aging process from a multidimensional perspective // *Ageing Res. Rev.* 2020. V. 64. P. 101164.
  17. *Enukidze G.G., Anikhovskaya I.A., Marachev A.A., Yakovlev M.Yu.* [Antiendotoxin component in the treatment of chronic inflammation and female infertility]. M: Moskovskie učebniki SiDiPress, Novye lecheno-diagnosticheskie tekhnologii. 2007. V. 3. P. 42.
  18. *Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Khasanova G.R., Yakovlev M.Yu.* Endotoxin is a component in the pathogenesis of chronic viral disease // *Human Physiology.* 2015. V. 41. № 3. P. 328.
  19. *Gordienko A.I., Beloglazov V.A., Kubyshkin A.V. et al.* Humoral Anti-Endotoxin Immunity Imbalance as a Probable Factor in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases // *Human Physiology.* 2019. V. 45. № 3. P. 337.
  20. *Gordienko A.I., Beloglazov V.A., Anikhovskaya I.A. et al.* Activity of Humoral Antiendotoxin Immunity Is Associated with Low-Intensity Inflammation and Oxidative Stress in Ankylosing Spondylitis: Endotoxin Component of Disease Pathogenesis // *Human Physiology.* 2022. V. 48. № 5. P. 577.
  21. *Li J., Lee D.H., Hu J. et al.* Dietary Inflammatory Potential and Risk of Cardiovascular Disease Among Men and Women in the U.S. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020. V. 19. № 76. P. 2181.
  22. *Chernikhova E.A., Anikhovskaya I.A., Gataullin Yu.K. et al.* Enterosorption as an approach to the elimination of chronic endotoxin aggression // *Human Physiology.* 2007. V. 33. № 3. P. 373.
  23. *Rascheskov A.A., Markelova M.M., Anikhovskaya I.A., et al.* [Determination of the endotoxin aggression etiology as a prospect for improving the effectiveness of the treatment-and-prophylactic process] // *Kazan medical journal.* 2022. V. 103. № 3. P. 467.
  24. *Gordienko A.I., Khimich N.V., Beloglazov V.A. et al.* 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. V. 46. № 5. P. 54.
  25. *Franceschi C., Garagnani P., Parini P. et al.* Inflammation: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases // *Nat. Res. Endocrinol.* 2018. V. 14. № 10. P. 576.
  26. *Campisi J., Kapahi P., Lithgow G.J. et al.* From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing // *Nature.* 2019. V. 7764. № 571. P. 183.
  27. *Ding, E., Wang, Y., Liu J. et al.* A review on the application of the exposome paradigm to unveil the environmental determinants of age-related diseases // *Hum. Genomics.* 2022. V. 16. № 1. P. 54.

## The Effect of Systemic Endotoxemia on the Structure of the Brachiocephal Arteries Wall or a Potential Clinical Model for Assessing the Efficacy of Anti-Aging Measures

**D. P. Pokusaeva<sup>a, \*</sup>, I. A. Anikhovskaya<sup>a</sup>, S. G. Morozov<sup>a</sup>, M. Yu. Yakovlev<sup>a, \*\*</sup>**

<sup>a</sup>*Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia*

\*E-mail: pokusaeva.d@yandex.ru

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

Integrated indicators of systemic endotoxemia (SEE): the level of endotoxin (ET) and the concentration of antibodies to the hydrophobic (AT-LPS-FOB) and hydrophilic (AT-LPS-PIL) forms of the lipopolysaccharide (LPS) molecule in the general circulation can be used to determine the risk category of atherosclerosis development and progression, which dynamics is an objective marker of aging rate. The comparison of images the structure of brachycephalic arteries wall in dynamics with changes in blood parameters is one of the most successful models for monitoring the atherosclerotic process in a clinical setting. 42 people were examined without the presence of recognized risk factors for the progression of atherosclerosis at baseline and after 1.5–2 years. It was found that lipid profile indicators, such as the concentration of total cholesterol, low and high density lipoproteins, triglycerides, atherogenic index had no prognostic value. Whereas in the group with the progression of damage to the arterial wall, an increase in the concentration of ET was noted with a decrease in the concentration of AT-LPS-FOB and AT-LPS-PIL. In the group with regression of atherosclerotic changes, on the contrary, against the background of a decrease in the concentration of ET, an increase in AT was noted. A prospective study revealed an extremely important fact of a decrease in the concentration of LPS in the blood of patients with positive dynamics of morphological manifestations of atherosclerosis, indicating both the reversibility of the atherosclerotic process and the participation of ET in atherogenesis, which is a real way for extending the life of an individual and indicates the direction to achieve this goal – “antiendotoxin therapy”.

*Keywords:* systemic endotoxemia, microbiota, endotoxin, lipopolysaccharide, inflammation, antiendotoxin immunity, atherosclerosis, atherogenesis.