

## ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ И ВОСПАЛЕНИЕ: ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ РЕАКЦИЙ И ИНФОРМАТИВНОСТЬ МАРКЕРОВ

(обзор)

В.И. СИДЕЛЬНИКОВА, А.Е. ЧЕРНИЦКИЙ, М.И. РЕЦКИЙ

Согласно современной филогенетической теории патологии (В.Н. Титов, 2003, 2013), воспаление — неспецифическая биологическая реакция, обеспечивающая удаление избыточного количества высокомолекулярных макромолекул и поддержание метаболического гомеостаза — эндэкологии. Повышение концентрации любого метаболита выше физиологического интервала представляет собой загрязнение межклеточной среды. В таких случаях включаются две неспецифические биологические реакции: экскреции — для выведения «биологического мусора» с молекулярной массой менее 70 кД и воспаления — для удаления более крупных молекул и их комплексов с помощью нейтрофилов, резидентных макрофагов, эндотелиальных клеток. Многие десятилетия содержание лейкоцитов в крови используются для оценки воспаления и интоксикации. Однако на молекулярном уровне необходима четкая дифференциация метаболитов, активирующих лейкоциты, и метаболитов, в избытке образующихся в результате активации, так как последние нарушают молекулярный гомеостаз и могут повреждать клетки и ткани. Рассматривается информативность лейкоцитарного индекса интоксикации Я.Я. Кальф-Калифа, показателей концентрации веществ низкой и средней молекулярной массы, среднемoleкулярных пептидов, общего и эффективного альбумина как маркеров эндогенной интоксикации (М.Я. Малахова, 2005). Показано, что первичным агентом, активирующим нейтрофилы и некоторые звенья гуморального иммунитета, служит липополисахарид (эндотоксин) грамотрицательной микрофлоры (М.Ю. Yakovlev, 2003; O.W. McIntyre, 2011). Избыточное поступление эндотоксина возможно при патологии кишечника, печени, активации симпатoadреналовой системы, а также с кормом и воздухом. Перегрузка систем и органов элиминации эндотоксина вызывает вторичную иммунную недостаточность, которая, в свою очередь, становится причиной острых и хронических воспалительных процессов различной локализации. Предлагается рассматривать липополисахарид грамотрицательной микрофлоры в качестве первичного агента эндогенной интоксикации, а все метаболиты, образующиеся в повышенных концентрациях в результате активации сегментоядерных нейтрофилов (активные формы кислорода, окисленные белки, продукты перекисного окисления липидов и протеолиза) — как вторичные. Такой подход позволяет выделить разные точки приложения для терапии эндогенной интоксикации. Первой может быть устранение избыточной концентрации липополисахарида в крови за счет ограничения его образования и поступления из внутренних и внешних источников, а также с помощью различных методов активного связывания и выведения эндотоксина (С.В. Смирнов с соавт., 2003; K. Battenschoen с соавт., 2010). В качестве второй рассматривается снижение концентрации вторичных метаболитов в крови и тканях.

**Ключевые слова:** эндогенная интоксикация, сегментоядерные нейтрофилы, липополисахарид, воспаление, эндотоксинемия, эндэкология.

В процессе филогенеза у человека и животных сформировался ряд базовых биологических функций — трофологии, адаптации, гомеостаза, эндэкологии (обеспечение «чистоты» внутренней среды). Согласно современным представлениям (1), функция эндэкологии поддерживает гомеостаз на молекулярном уровне, не допуская превышения верхней границы физиологического интервала ни одним из метаболитов и физико-химических параметров. Такое превышение воспринимается как нарушение «чистоты» межклеточной среды, ее «замусоривание» (2). При этом включаются две неспецифические биологические реакции — экскреции и воспаления. Если молекулярная масса биологического «мусора» составляет не более 70 кД (предел пропускания для нефрона), удаление происходит посредством экскреции (с предварительной трансформацией или без нее). В случаях, когда молекулярная масса превышает эту величину, в утилиза-

ции трансформированных или нетрансформированных метаболитов (флогенного «мусора») участвуют клетки рыхлой соединительной ткани (нейтрофилы, резидентные макрофаги, эндотелиальные клетки) (3).

Первое звено описанного механизма — сегментоядерные нейтрофилы (СН), имеющие рецепторы для идентификации патогенов (4). Первичные защитные реакции неспецифичны, стереотипны, а степень их выраженности зависит от индивидуального адаптационного потенциала организма. Независимо от иницирующего агента внутриклеточная активация СН начинается с «респираторного взрыва», генерации активных форм кислорода (5, 6), экскреции из внутриклеточных гранул большого количества ферментов (7), антимикробных белков (8, 9), пептидов (10), цитокинов (10-12), необходимых для элиминации патогена и активации других звеньев иммунной системы. Успешность этих процессов определяется следующими соотношениями и факторами: концентрация и вирулентность патогена/количество и реактивность СН, макрофагов, антимикробных и транспортных белков (5, 12); скорость образования и концентрация прооксидантных метаболитов/скорость поступления и концентрация антиоксидантов (6); скорость образования и концентрация промежуточных и конечных продуктов пероксидации и протеолиза (окисленные белки, липиды, нуклеиновые кислоты, поли- и олигопептиды)/функциональная активность систем их транспорта и элиминации (13, 14); активность про- и антикоагулянтных систем гемостаза; степень проницаемости гистогематических барьеров (15).

Все названные про- и противовоспалительные реакции затрагивают различные уровни организации — от молекулярного до организменного, и множество естественных метаболитов образуется при этом в значительно больших количествах, чем в норме. Так, эффективность первоначального межмолекулярного связывания флогена зависит от концентрации связывающих и транспортных белков (9). Выведение «мусора» из клеток и тканей в кровь (непосредственно или через лимфу) определяется микроциркуляцией, а наличие гиповолемии, сладж-синдрома или синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания приводит к накоплению метаболитов в межклеточном пространстве. Удаление из кровотока и наружное выведение продуктов обмена обеспечивается естественными системами детоксикации (печень, почки, желудочно-кишечный тракт, легкие, кожа) и зависит от их структурно-функционального состояния (3, 15).

На всех уровнях организации перечисленные процессы имеют четыре стадии развития: 1-я — стадия компенсации, когда системы выведения или нейтрализации справляются с увеличивающейся концентрацией подлежащих удалению метаболитов; 2-я — стадия напряжения, на которой скорость образования таких веществ равна максимальной скорости их выведения (нейтрализации); 3-я — стадия субкомпенсации, означающая, что скорость продукции этих метаболитов уже превышает максимальную скорость их выведения, и концентрация токсинов в крови увеличивается; 4-я — стадия декомпенсации, то есть недостаточность систем и органов детоксикации, угрожающее состояние (15).

При острых процессах 3-я и 4-я стадии наступают достаточно быстро. По такому типу развивается эндогенная интоксикация при обширных ожогах, краш-синдроме, остром панкреатите, острой почечной недостаточности. Однако в случаях, когда избыточное образование метаболитов не носит лавинообразного характера, эндогенная интоксикация (накопление «мусора») может протекать скрыто, но с высокой нагрузкой на разные системы элиминации. При этом самые незначительные воздействия на ор-

ганизм (инфицирование, стресс любой этиологии) способны нарушить нестабильное равновесие, спровоцировав увеличение концентрации тех или иных метаболитов и, как следствие, декомпенсацию детоксицирующих систем. Эти закономерности характерны как для реакции экскреции, так и для воспаления (2).

При исследовании эндогенной интоксикации, сопровождающей воспаление, целесообразно дифференцировать механизмы накопления первичных флогенов, инициирующих каскад про- и противовоспалительных реакций, и механизмы избыточного образования продуктов эффекторных реакций самих активированных СН, а также маркеры этих процессов.

В качестве одного из первых маркеров эндогенной интоксикации стал использоваться лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) Я.Я. Кальф-Калифа (16), отражающий количественное соотношение суммарной доли (%) клеток гранулоцитарного ряда (миелоциты, юные, палочкоядерные, сегментоядерные нейтрофилы) и лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, которая определяется при подсчете лейкограммы. Увеличение ЛИИ наблюдается при нейтрофилезе и сдвиге лейкоцитарной формулы влево.

Поскольку такие изменения в периферической крови характерны для воспаления различной этиологии и локализации, ЛИИ адекватно отражает реактивность гранулоцитарной системы в отношении экзо- или эндопатогена. Эта реакция неспецифическая и развивается в ответ не только на вирусы, бактерии и их токсины, но и многие другие неинфекционные факторы — физическую нагрузку, травму, гипоксию, любой вид стресса (15). Во всех случаях степень выраженности нейтрофилеза зависит не столько от природы инициирующего фактора, сколько от фазы реактивности гранулоцитарной системы, включающей циркулирующий и костномозговой пул зрелых СН и пролиферирующие клетки-предшественники гранулоцитарного ряда. Воздействие флогена в фазу декомпенсации системы вызывает нейтропению (17) и, следовательно, снижение ЛИИ, несмотря на имеющуюся интоксикацию.

Таким образом, ЛИИ и другие лейкоцитарные индексы (лимфоцитарный, ядерный индекс сдвига и др.) следует рассматривать как клеточные маркеры реактивности гранулоцитарной системы, которые в ряде случаев не отражают наличия эндогенной интоксикации (17).

В качестве молекулярного маркера эндогенной интоксикации широко используется показатель концентрации веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) или так называемых «средних молекул» (СМ) (18, 19). В основе различных методических вариантов их определения (13, 20) лежит принцип осаждения высокомолекулярных белков из исследуемого биологического материала (цельная кровь, сыворотка, плазма, эритроциты, моча, ликвор, конденсат выдыхаемого воздуха) с помощью трихлоруксусной кислоты с последующим определением оптической плотности депротенинизированного раствора при одной или нескольких длинах волн (238, 240, 254, 280 нм). Понятие «вещества (молекулы) средней массы» (13) отражает тот факт, что в растворе присутствуют неидентифицированные вещества различной химической природы (пептиды, нуклеотиды, продукты углеводного, липидного, азотистого обмена), характеризующиеся одним общим свойством — молекулярной массой от 300 до 5000 Д. Определение оптической плотности исследуемых растворов при разных длинах волн позволяет условно выделить группы веществ по максимуму поглощения. Для того чтобы повысить информативность указанного метода, используют коэффициенты к соотношениям экстинкций сы-

воротки и эритроцитов при разных длинах волн, учитывают степень элиминации ВНСММ почками, сорбционный потенциал эритроцитов (21, 22), а также ряд других биохимических показателей, совокупность которых позволяет оценить метаболический компенсаторный потенциал организма при эндогенной интоксикации (23).

Хотя содержание СМ — интегральный показатель, он весьма информативен в силу того, что именно вещества с молекулярной массой 300-5000 Д (и в первую очередь короткоцепочечные пептиды, которые входят в пул ВНСММ) ответственны за те негативные эффекты, которые обобщенно называют эндогенной интоксикацией (20, 23). Именно среднемолекулярные пептиды (СМП), представляющие собой продукты протеолиза различных белков, активированного при воспалении, способны блокировать рецепторы клеток, связываться с активными центрами молекулы альбумина, конкурируя с регуляторными пептидами, и тем самым нарушать процесс гуморальной регуляции (14, 18). Способ определения собственно пептидов посредством регистрации оптической плотности депротенинизированных растворов биологических жидкостей при  $\lambda = 210$  нм методически прост и гораздо чувствительнее приемов определения ВНСММ (24). Этот маркер отражает активность протеолитических процессов и в ряде случаев имеет иную динамику, чем ВНСММ (24).

Еще одним информативным маркером эндогенной интоксикации служит альбумин — основной транспортный белок крови. Метод флуориметрического анализа позволяет без пробоподготовки определять в сыворотке крови концентрацию общего альбумина (ОКА) и концентрацию так называемого эффективного альбумина (ЭКА), отражающую способность молекулы связывать и транспортировать различные метаболиты и лекарственные вещества (25). В норме эти величины практически одинаковы и соотношение ЭКА/ОКА равно единице. Блокирование токсинами, пептидами, билирубином и другими веществами мест связывания на молекуле альбумина выявляется при различных формах патологии, сопровождающихся эндогенной интоксикацией (14). При этом концентрация альбумина в сыворотке крови практически не меняется, но резерв его связывающей способности, характеризующийся отношением ОКА/ЭКА, снижается, а индекс токсичности (ОКА/ЭКА) – 1 возрастает. Еще более манифестно степень эндогенной интоксикации отражает коэффициент интоксикации (КИ), который определяет баланс между накоплением и связыванием метаболитов и рассчитывается как соотношение концентраций ВНСММ или СМП и ЭКА (26).

Большую роль в нарушении эндоэкологии при воспалении играют активные формы кислорода и продукты пероксидации, которые в избыточном количестве образуются при активации СН (5, 6). Они чаще рассматриваются как маркеры оксидативного стресса, а не эндогенной интоксикации, однако денатурированные в результате окисления нуклеиновые кислоты, белки и многочисленные продукты пероксидного окисления липидов служат биохимическими факторами загрязнения внутренней среды организма и создают дополнительную нагрузку на естественные системы элиминации. Динамика концентрации этих метаболитов отражает эффективность гомеостатических механизмов на молекулярном уровне (3).

При воспалении все перечисленные маркеры эндогенной интоксикации отражают различные блоки в каскаде про- и противовоспалительных реакций, запущенных активированными СН, и рассматриваются как вторичные.

Согласно современным представлениям (27-32), ведущим агентом,

инициирующим активацию СН и всей гранулоцитарной системы и определяющим общность механизмов адаптации и патологии при воспалении, служит кишечный эндотоксин (ЭТ), который образуется при гибели грамотрицательной кишечной микрофлоры, в основном кишечной палочки *Escherichia coli* (33-36). Это естественный метаболит — липополисахарид (ЛПС) по химической природе. На СН и ряде других клеток имеются специальные рецепторы (толл-подобные рецепторы — toll-like receptors), ответственные за распознавание именно ЛПС любых грамотрицательных бактерий (37-39). Это генетически закреплённая реакция клеток, имеющаяся у всех млекопитающих (40, 41).

ЛПС постоянно присутствует в системном кровотоке у здоровых людей и животных и выявляется в сыворотке крови и СН в очень низких концентрациях. Этот феномен был обозначен как системная эндотоксинемия (СЭИ) (29, 30). Около 95 % ЭТ, синтезируемого в кишечнике, связывается резидентными макрофагами печени, а также выводится через почки, слизистые оболочки и кожу (42). Избыточное поступление ЭТ в кровь может происходить в результате повышения кишечной проницаемости (при дисбиозе, воспалении кишечной стенки) (43, 44), увеличения сброса крови по портокавальным шунтам (в обход печени) (45, 46), при активации симпатoadреналовой системы или нарушении дезинтоксикационной функции печени (45). В свою очередь, активация симпатoadреналовой системы наблюдается при всех видах стресса, физической нагрузке. Выявлена прямая корреляция между концентрацией ЛПС и кортизола в крови (47). В системном кровотоке ЭТ связывают СН, ЛПС-связывающий белок, антитела к Re-гликолипиду ЛПС (48). При недостаточности ЛПС-элиминирующих систем его концентрация в крови может возрастать в несколько раз, что определяется как эндотоксиновая агрессия (ЭА) (49-51). Если системная эндотоксинемия представляет собой адаптивное физиологическое явление (27, 30), то эндотоксиновая агрессия — общепатологический феномен, поскольку, согласно эндотоксиновой теории (30, 52), она играет универсальную роль в механизмах развития большинства важнейших инфекционных (53, 54) и неинфекционных заболеваний (55, 56) и симптомокомплексов. Процесс трансформации СЭИ в ЭА проходит все стадии (от компенсации и напряжения до субкомпенсации и декомпенсации), характерные для развития других форм эндогенной интоксикации. Существенная особенность заключается в том, что стадия декомпенсации антиэндотоксиновых механизмов, которая может длиться годами, переводит гранулоцитарную систему в фазу ареактивности (декомпенсации), в результате чего любая бактериальная и вирусная микрофлора (даже условно-патогенная) вызывает локальные воспалительные процессы, плохо купируемые при традиционной антибиотикотерапии (57).

Повышение концентрации ЛПС следует рассматривать как эндогенную интоксикацию, поскольку ЛПС представляет собой естественный метаболит (в отличие от экзотоксинов, выделяемых патогенными бактериями при проникновении в организм человека и животных). Если другие метаболиты способны в высоких концентрациях вызывать полиорганную недостаточность, то ЛПС-интоксикация (эндотоксиновая агрессия) истощает адаптационный ресурс клеточного (СН, макрофаги) и гуморального (антитела) иммунитета, вызывая его вторичную недостаточность. Эта вторичная недостаточность, в свою очередь, становится причиной острых и хронических воспалений (58-61), которые сопровождаются эндогенной интоксикацией с участием уже других метаболитов. Такой порочный круг может быть успешно разорван при воздействии на инициирующий фак-

тор, в роли которого выступает эндотоксин грамотрицательной микрофлоры (62-66). Для этого необходимо не только диагностировать ЭТ в крови, но и осуществлять мониторинг этого показателя в процессе терапии (67).

В настоящее время известны несколько вариантов определения ЭТ в биологических жидкостях. Классическим методом служит ЛАЛ-тест, основанный на специфическом взаимодействии эндотоксина с гемолимфой мечехвоста *Limulus polyphemus*, в результате чего исследуемый раствор превращается в гель. ЛАЛ-тест включен в фармакопеи многих стран, а с 1997 года введен в Фармакопею РФ (ВФС 42-2960-97 «Определение содержания бактериальных эндотоксинов. ЛАЛ-тест»). Различные модификации ЛАЛ-теста позволяют определять ЭТ количественно и качественно (68-70). Разработан метод экспресс-диагностики ЭТ в крови на основе принципа латекс-агглютинации (71).

Учитывая, что концентрация ЭТ в крови представляет собой результирующий показатель двух процессов — образования ЛПС и его элиминации посредством связывания специфическими белками и клетками, необходима одновременная оценка активности этих процессов, поскольку антиэндотоксиновая резистентность организма играет ведущую роль в переходе эндотоксинемии в эндотоксиновую агрессию (49, 72). Разработана система скрининговой оценки иммунного статуса с применением иммуноферментного анализа (СОИС-ИФА) (73), в которой в качестве маркеров используются концентрации антител к различным участкам ЛПС и липополисахаридсвязывающего белка (ЛПБ), а также соотношение показателей гуморального и клеточного (резерв связывания ЛПС нейтрофилами) звеньев иммунитета. Эти маркеры отражают степень перегрузки указанных звеньев, которая, в свою очередь, может стать причиной функциональной недостаточности иммунной системы. Кроме того, и у человека, и у животных имеются индивидуальные варианты ответа иммунной системы на первичный и повторные контакты с ЛПС (67, 74).

Итак, липополисахарид (ЛПС) грамотрицательной микрофлоры следует рассматривать как естественный метаболит, способный вызывать эндогенную интоксикацию (эндотоксиновую агрессию) в случаях его повышенного поступления в кровоток и(или) снижения скорости элиминации. Вызывая неспецифическую активацию сегментоядерных нейтрофилов, ЛПС приводит, во-первых, к постепенному переходу гранулоцитарной системы в фазу декомпенсации и ареактивности в отношении патогенной и условно-патогенной микрофлоры, что, в свою очередь, повышает риск развития как инфекционных, так и ряда неинфекционных заболеваний. Во-вторых, в результате активации СН происходит избыточное образование активных форм кислорода, продуктов перекисидации и протеолиза, которые становятся причиной метаболического загрязнения и создают дополнительную нагрузку на естественные системы элиминации. Поэтому такие продукты следует рассматривать как маркеры вторичной (по отношению к первичной — ЛПС-индуцированной) интоксикации. Подобный подход позволяет выделить разные точки приложения для терапии эндогенной интоксикации. Первая — устранение избыточной концентрации ЛПС в крови посредством ограничения его образования и поступления из внутренних и внешних источников, а также с помощью различных методов активного связывания и выведения эндотоксина. Это снижает высокую нагрузку на естественные системы элиминации эндотоксина, предотвращает их декомпенсацию и развитие вторичного иммунодефицита. Второй способ заключается в снижении концентрации вторичных метаболитов в крови и тканях (например, при связывании избытка активных форм кислорода ан-

тиоксидантами), что менее эффективно, но оправдано, если отсутствует возможность применения средств и методов первой группы. Изучение молекулярных маркеров воспаления и эндогенной интоксикации также служит основой для разработки принципиально новых противовоспалительных лекарственных средств.

ГНУ Всероссийский научно-исследовательский  
ветеринарный институт патологии, фармакологии  
и терапии Россельхозакадемии,  
394087 Россия, г. Воронеж, ул. Ломоносова, 114-б,  
e-mail: cherae@mail.ru, retsky@mail.ru

Поступила в редакцию  
24 марта 2014 года

*Sel'skokhozyaistvennaya biologiya/Agricultural Biology*, 2015, V. 50, № 2, pp. 152-161

## ENDOGENOUS INTOXICATION AND INFLAMMATION: REACTION SEQUENCE AND INFORMATIVITY OF THE MARKERS (review)

V.I. Sidel'nikova, A.E. Chernitskiy, M.I. Retzky

All-Russian Research Veterinary Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy, Russian Academy of Agricultural Sciences, 114-b, ul. Lomonosova, Voronezh, 394087 Russia, e-mail cherae@mail.ru, retsky@mail.ru  
Received March 24, 2014 doi: 10.15389/agrobiol.2015.2.152eng

### Abstract

According to modern phylogenetic theory of general pathology (V.N. Titov, 2003, 2013) inflammation is a nonspecific biological reaction, providing the removal of excessive amount of high-molecular macromolecules and maintenance of metabolic homeostasis (endoecology). The increase of any metabolite concentration above the physiological range is a violation of the «purity» of intercellular medium. This triggers two nonspecific biological reactions, namely the excretion used to remove «biological waste» of a molecular weight less than 70 kD and the inflammation in case the larger molecules and their complexes should be removed via neutrophils, resident macrophages and endothelial cells. Blood concentration of leukocytes has been used for evaluation of inflammation and intoxication activity for many decades. However, at the molecular level there is a requirement in precise differentiation of metabolites, activating leukocytes, and metabolites, excessively forming as a result of activation, because the last disturb molecular homeostasis and may damage cells and tissues. Validity of leucocytal intoxication index (LII) of Ya.Ya. Kalf-Kalif, concentration ratio of low and medium molecular weight substances, average molecular peptides, total and effective albumin as markers of endogenous intoxication (M.Ya. Malakhova, 2005) are considered. It is shown that primary agent, activating neutrophils and some factors of humoral immunity, is a lipopolysaccharide (endotoxin) of gram-negative microflora (M.Yu. Yakovlev, 2003; O.W. McIntyre, 2011). An excess of endotoxin inflow is possible under intestine and liver pathologies, and due to sympathoadrenal system activation, and also with feed and air. The overload of systems and organs of elimination of endotoxin causes secondary immunodeficiency, which becomes the cause of acute and chronic inflammatory processes of various localizations. It is offered to consider lipopolysaccharide of gram-negative microflora as a primary agent of endogenous intoxication and all the metabolites, produces at increased concentrations as a result of polymorphonuclear leukocytes activation such as reactive oxygen species, oxidated proteins, products of lipid peroxidation and proteolysis, as a secondary one. Such an approach allows to single out various points of application for therapy of endogenous intoxication: i) elimination of excessive concentration of lipopolysaccharide in blood by limiting its production and income from internal and external sources, as well as by a variety of methods of active binding and excretion of endotoxin (S.V. Smirnov et al., 2003; K. Battenschoen et al., 2010); ii) reducing the concentration of «secondary» metabolites in blood and tissues.

Keywords: endogenous intoxication, segmented neutrophils, lipopolysaccharides, inflammation, endotoxemia, endoecology.

### REFERENCES

1. Titov V.N. *Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika*, 2013, 5: 27-38.
2. Titov V.N., Krylin V.V. *Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika*, 2010, 5: 20-26.
3. Titov V.N., Osipov S.G. *Ateroskleroz. Rol' endogenogo vospaleniya, belkov ostroi fazy i zhirnykh kislot* [Atherosclerosis. The role of endogenous inflammation, the acute phase proteins, and fatty acids]. Moscow, 2003.

4. Hallmann M., Ramet M., Ezekowitz R.A. Toll-like receptors as sensors of pathogens. *Pediatric Research*, 2001, 50: 315-321 (doi: 10.1203/00006450-200109000-00004).
5. Klebanoff S.J. Oxygen metabolites from phagocytes. In: *Inflammation: basic principles and clinical correlates*. J.I. Gallin, R. Snyderman (eds.). Philadelphia, 1999: 721-768.
6. Fang F.C. Antimicrobial reactive oxygen and nitrogen species: concepts and controversies. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2004, 10: 820-832 (doi: 10.1038/nrmicro1004).
7. Mayanskii D.N. *Khronicheskoe vospalenie* [Chronic inflammation]. Moscow, 1991.
8. Boxer L.A., Coates T.D., Haak R.A. Lactoferrin deficiency associated with altered granulocyte function. *N. Engl. J. Med.*, 1982, 7: 404-410 (doi: 10.1056/NEJM198208123070704).
9. Harder J., Glaser R., Schroder J.-M. Human antimicrobial proteins effectors of innate immunity. *J. Endotoxin Res.*, 2007, 6: 313-338 (doi: 10.1177/0968051907088275).
10. Borregaard N., Cowland J.B. Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocyte. *Blood*, 1997, 10: 3503-3521.
11. Baggiolini M., Dewold B. Exocytosis by neutrophils. *Contemp. Top. Immunobiol.*, 1984, 14: 221-246.
12. Condliffe A.M., Kitchen E., Chilvers E.R. Neutrophil priming: pathophysiological consequences and underlying mechanisms. *Clin. Sci.*, 1998, 94: 461-471.
13. Gabrielyan N.I., Lipatova V.I. *Laboratornoe delo*, 1984, 3: 138-140.
14. Gavrillov V.D., Bidula M.M., Durmanchuk D.A. V sbornike: *Albumin syvorotki krovi v klinicheskoi meditsine* [In: The blood serum albumin in clinical medicine]. Moscow, 1998: 132-139.
15. Vlasov V.V. *Reaktsiya organizma na vneshnie vozdeistviya: obshchie zakonomernosti razvitiya i metodicheskie problemy issledovaniya* [The body's response to external factors and methodological aspects of the survey]. Irkutsk, 1994: 17-18.
16. Kal'f-Kalif Ya.Ya. *Vrachebnoe delo*, 1941, 1: 31-35.
17. Sidel'nikova V.I., Lifshits V.M. *Fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*, 1992, 5: 28-32.
18. Vladyka A.S., Belyakov N.A., Shugaev A.I. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*, 1986, 8: 126-129.
19. Velikanov V.V., Vasilevskaya E.M. *Uchenye zapiski UO VGAVM*, 2013, 49(1): 23-26.
20. Malakhova M.Ya. *Efferentnaya terapiya*, 1995, 1: 61-63.
21. Grebneva O.L., Tkachuk E.A., Chubeiko V.O. *Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika*, 2006, 6: 17-19.
22. Kovalevskii A.N., Nifant'ev O.E. *Laboratornoe delo*, 1989, 10: 35-39.
23. Malakhova M.Ya., Zubatkina O.V. *Efferentnaya terapiya*, 2006, 1: 43-50.
24. Chernitskii A.E., Sidel'nikova V.I., Retskii M.I. *Veterinariya*, 2014, 4: 56-58.
25. Miller Yu.I., Dobretsov G.E. *Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika*, 1994, 5: 20-22.
26. Smirnov S.V., Matveeva O.B., Golikov P.P., Spiridonova T.G., Smirnov K.S., Klychnikova E.V., Nikolaeva N.Yu. *Efferentnaya terapiya*, 2003, 2: 33-37.
27. Yakovlev M.Yu. *Sistemnaya endotoksinemiya v fiziologii i patologii cheloveka. Avtoreferat doktorskoj dissertatsii* [Systemic endotoxemia in human physiology and pathology. DSc Thesis]. Moscow, 1993: 49-52.
28. *Endotoxin in health and disease*. H. Brade, S.M. Opal, S.N. Vogel, D.S. Morrison (eds.). NY—Basel, 1999.
29. Yakovlev M.Yu. Elements of endotoxin theory of human physiology and pathology: «systemic endotoxemia», «endotoxin aggression» and «endotoxin insufficiency»? *J. Endotoxin Res.*, 2000, 6(2): 120-131.
30. Yakovlev M.Yu. Elements of endotoxin theory of human physiology and pathology. *Human Physiology*, 2003, 29(4): 476-486 (doi: 10.1023/A:1024989709554).
31. Khafipour E., Krause D.O., Plaizier J.C. A grain-based subacute ruminal acidosis challenge translocation of lipopolysaccharide and triggers inflammation. *J. Dairy Res.*, 2009, 3: 1060-1070 (doi: 10.3168/jds.2008-1389).
32. McIntyre C.W., Harrison L.E.A., Eldehi M.T., Jefferies H.J., Szoto O.C., John S.G., Sigrist M.K., Barton J.O., Hothi D., Korsheed S., Owen P.J., Lai K.B., Li P.K.T. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2011, 6: 133-141 (doi: 10.2215/CJN.04610510).
33. Klut M.E., Whalen B.A., Hogg J.C. Dynamic changes in neutrophil defenses during endotoxemia. *Infect. Immun.*, 2001, 69(12): 7793-7799 (doi: 10.1128/IAI.69.12.7793-7799.2001).
34. Erdamar H., Türközkan N., Ekremoglu M., Kurt Y., Yaman H. The effect of taurine on polymorphonuclear leukocyte functions in endotoxemia. *Amino Acids*, 2007, 4: 581-585 (doi: 10.1007/s00726-007-0543-y).
35. Yagi H., Soto-Gutierrez A., Navarro-Alvarez N., Nahmias Y., Goldwasser Y., Kitagawa Y., Tilles A.W., Tompkins R.G., Parekkadan B., Yarmush M.L. Reactive bone marrow stromal cells attenuate systemic inflammation via sTNFR1. *Mol. Ther.*, 2010, 18(10): 1857-1864 (doi: 10.1038/mt.2010.155).



36. Kamp V.M., Leentjens J., Pillay J., Langreis J.D., De Kleyn S., Kox M., Netea M., Pikkers P., Koenderman L. Modulation of granulocyte kinetics by GM-CSF, IFN in a human LPS rechallenge model. *J. Leukoc. Biol.*, 2013, 3: 513-520 (doi: 10.1189/jlb.0213066).
37. Hein H., Lien E. Toll-like receptors and their function in innate and adaptive immunity. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2003, 130(3): 180-191 (doi: 10.1159/000069517).
38. Dauphinee S.M., Karsan A. Lipopolysaccharide signaling in endothelial cells. *Lab. Invest.*, 2006, 86(1): 9-22 (doi: 10.1038/labinvest.3700366).
39. Khan K.N., Kitajja M., Heruki K., Fujjisita A., Sekine I., Ishimaru T., Masuzaki H. Toll-like receptors in innate immunity: role of bacterial endotoxin and toll-like receptors-4 in endometrium and endometriosis. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 2009, 68(1): 40-52 (doi: 10.1159/000212061).
40. Likhoded V.G., Yushuk N.D., Yakovlev M.Yu. *Arkhiv patologii*, 1996, 2: 8-13.
41. *Endotoxins: structure, function and recognition*. X. Wang, P. Quinn (eds.). Ser.: Subcellular Biochemistry. V. 53. Springer, 2010 (doi: 10.1007/978-90-481-9078-2).
42. Yakovlev M.Yu. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*, 1988, 5: 353-357.
43. Permyakov N.K., Yakovlev M.Yu. *Arkhiv patologii*, 1989, 12: 74-79.
44. 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, 32(2): 200-203 (doi: 10.1134/S0362119706020149).
45. Ryabchenko E.V., Bondarenko V.M. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*, 2007, 3: 103-111.
46. Harte A.L., Da Silva N.F., Creely S.J., McGee K.C., Billyard T., Youssef-Elabd E.M., Tripathi G., Ashour E., Abdalla M.S., Sharada H.M., Amin A.I., Burt A.D., Kumar S., Day C.P., McTernan P.G. Elevated endotoxin levels in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Inflamm. (Lond.)*, 2010, 1: 15-20 (doi: 10.1186/1476-9255-7-15).
47. Oparina O.N., Anikhovskaya I.A., Devyataev A.M., Yakovleva M.M. *Fiziologiya cheloveka*, 2004, 1: 135-138.
48. Apollonin A.V., Yakovlev M.Yu., Likhoded V.G. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*, 1990, 11: 100-106.
49. Yakovlev M.Yu. *Uspekhi sovremennoi biologii*, 2003, 1: 31-40.
50. Van der Meer W., Pickkers P., Scott C.S., Van der Hoeven J.G., Gunnewiek J.K. Hematological indices, inflammatory markers and neutrophil CD64 expression: comparative trends during experimental human endotoxemia. *J. Endotoxin Res.*, 2007, 13(2): 94-100 (doi: 10.1177/0968051907079101).
51. Bahador M., Cross A.S. From therapy to experimental model: a hundred years of endotoxin administration to human subjects. *J. Endotoxin Res.*, 2007, 13(5): 251-279 (doi: 10.1177/0968051907085986).
52. Trent M.S., Slead C.M., Tran A.X., Hankis J.V. Diversity of endotoxin and its impact in pathogenesis. *J. Endotoxin Res.*, 2006, 12(4): 205-223 (doi: 10.1177/09680519060120040201).
53. Enukidze G.G. *Immunologiya*, 2007, 6: 364-368.
54. Haynes T.E., Li P., Li X., Shimotori K., Sato H., Flynn N.E., Wang J., Knabe D.A., Wu G. L-Glutamine or L-alanyl-L-glutamine prevents oxidant- or endotoxin-induced death of neonatal enterocytes. *Amino Acids*, 2009, 37(1): 131-142 (doi: 10.1007/s00726-009-0243-x).
55. Quintro E.C., Cazita P.M. Lipid transfer proteins. Past, present and perspectives. *Atherosclerosis*, 2010, 209(1): 1-9 (doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.08.002).
56. Akhmadullina Yu.A., Idrisova G.A., Mavzyutov A.P., Gil'manov A.Zh. *Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika*, 2013, 9: 122.
57. Enukidze G.G., Anikhovskaya I.A., Marychev A.A., Yakovlev M.Yu. *Antidotoksinovoe napravlenie v lechenii khronicheskogo vospaleniya i zhenskogo besplodiya* [Antidotoksin approach in treatment of chronic inflammation and female infertility]. Moscow, 2006.
58. Olson N.C., Salzer W.L., McCall C.E. Biochemical, physiological and clinical aspects of endotoxemia. *Mol. Aspects Med.*, 1988, 10(6): 511-629 (doi: 10.1016/0098-2997(88)90024-6).
59. Liebers V., Raulf-Heimsoth M., Brüning T. Health effects due to endotoxin inhalation (review). *Arch. Toxicol.*, 2008, 82(4): 203-210 (doi: 10.1007/s00204-008-0290-1).
60. Zebeli Q., Sivaraman S., Dunn S.M., Ametaj B.N. Intermittent parenteral administration of endotoxin triggers metabolic and immunological alterations typically associated with displaced abomasum and retained placenta in periparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 2011, 94(10): 4968-4983 (doi: 10.3168/jds.2011-4194).
61. Möller W., Heimbeck I., Hofer T.P., Khadem Saba G., Neiswirth M., Frankenberger M., Ziegler-Heitbrock L. Differential inflammatory response to inhaled lipopolysaccharide targeted either to the airways or the alveoli in man. *PLoS ONE*, 2012, 7(4): e33505 (doi: 10.1371/journal.pone.0033505).
62. Buttenschoen K., Radermacher P., Bracht H. Endotoxin elimination in sepsis:

- physiology and therapeutic application. *Langenbecks Arch. Surg.*, 2010, 395(6): 597-605 (doi: 10.1007/s00423-010-0658-6).
63. Gutsman T., Razquin-Olazarán L., Kowalski I., Kaconis Y., Honve J., Bartels R., Brandenburg K. New antiseptic peptides to protect against endotoxin-mediated shock. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2010, 54(9): 3817-3824 (doi: 10.1128/AAC.00534-10).
  64. Hurley J.C. Towards clinical applications of anti-endotoxin antibodies: a re-appraisal of disconnect. *Toxins (Basel)*, 2013, 5(12): 2589-2620 (doi: 10.3390/toxins5122589).
  65. Cross A.S. Anti-endotoxin vaccines: back to the future. *Virulence*, 2014, 5(1): 219-225 (doi: 10.4161/viru.25965).
  66. Zimmermann M., Busch K., Kuhn S., Zeppezauer M. Endotoxin adsorbent based on immobilized human serum albumin. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 1999, 37(3): 373-379 (doi: 10.1515/CCLM.1999.062).
  67. Gataullin Yu.K. *Antiendotoksinovaya sostavlyayushchaya v profilaktike posleoperatsionnoi makrogematurii u detei s obstruktivnoi uropatiei. Avtoreferat kandidatskoi dissertatsii.* Moscow, 2012.
  68. Anikhovskaya I.A., Gataullin Yu.K., Ivanov V.B., Khabriev R.U., Yakovlev M.Yu. *Sposob opredeleniya sodержaniya bakterial'nykh endotoksinov s ispol'zovaniem TAL-testa, v kotorom registratsiyu obrazovaniya polimera koagulogena proizvodyat po strukture obrazuyushchikhsya fraktalov. Pat. 2325645 (RF) MPK G01N33/48, G01N33/579. ZAO «KDO-Test» (RF). № 2006141572/15. Zayavl. 13.11.2006. Opubl. 27.05.2008. Byul. № 15 [Assessment of bacterial endotoxines in TAL-test. Patent 2325645 (RF) MPK G01N33/48, G01N33/579. ZAO «KDO-Test» (RF). № 2006141572/15. Published 27.05.2008. Bul. № 15].*
  69. Zinkevich O.D., Anikhovskaya I.A., Safina N.A., Krupnik A.N., Salakhov I.M., Urazaev R.A., Khabriev R.U., Yakovlev M.Yu. *Sposob opredeleniya aktivnosti endotoksina (varianty). Pat. 2169367 (RF) MPK G01N33/48, G01N33/487, G01N33/49, G01N33/579. ZAO «Kliniko-diagnosticheskoe obshchestvo» (RF). № 2000121576/14. Zayavl. 16.08.2000. Opubl. 20.06.2001. Byul. № 17 [Assessment of endotoxine activity (modifications). Patent 2169367 (RF) MPK G01N33/48, G01N33/487, G01N33/49, G01N33/579. ZAO «Kliniko-diagnosticheskoe obshchestvo» (RF). № 2000121576/14. Published 20.06.2001. Bul. № 17].*
  70. Bondarenko V.M., Likhoded V.G., Yakovlev M.Yu. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*, 2002, 2: 83-89.
  71. Bokeriya L.A., Niyazmatov A.A., Samsonova N.N., Samuilova D.Sh. *Serdechno-sosudistye zabolevaniya (byulleten' NTsSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN)*, 2004, 5(11): 266.
  72. Biswas S.K., Lopez-Collazo E. Endotoxin tolerance: new mechanisms, molecules and clinical significance. *Trends Immunol.*, 2009, 30(10): 475-487 (doi: 10.1016/j.it.2009.07.009).
  73. Likhoded V.G., Yakovlev M.Yu., Apollonin A.V., Kozlova N.N., Kudryavtsev A.E., Yushuk N.D. *Sposob otsenki sostoyaniya antiendotoksinovogo immuniteta v otnoshenii gramotritsatel'nykh bakterii (LPS-TEST-IFA). Pat. 2088936 (RF) MPK G01N33/53. Nauchno-investitsionnaya kompaniya «Mechnikov» (RF). № 94014519/14. Zayavl. 18.04.1994. Opubl. 27.08.1997. Byul. № 24 [Evaluation of anti-endotoxine immunity against gram-negative bacteria (LPS-TEST-IFA). Patent 2088936 (RF) MPK G01N33/53. Nauchno-investitsionnaya kompaniya «Mechnikov» (RF). № 94014519/14. Published 27.08.1997. Bul. № 24].*
  74. Petzl W., Giinter J., Pfister T., Sauter-Lonis C., Goetze L., Von Aulock S., Hafner-Marx A., Schubert H.-J., Seyfert H.-M., Zerbe H. Lipopolysaccharide pretreatment of the udder protects against experimental *Escherichia coli* mastitis. *Innate Immun.*, 2012, 18(3): 467-477 (doi: 10.1177/1753425911422407).