

УДК 618.2/7-022.12(042.4)

ЧЕРНЫХ С.В., ЗОРКОВА Е.В., ВЕРТЕПНАЯ Е.Т., СЛЮСАРЬ Т.И., МЕЖОВА О.К.
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
Научно-исследовательский институт Медицинских проблем семьи

СИНДРОМ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В АКУШЕРСТВЕ Часть 2. МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ЭНДОТОКСИНА (лекция для врачей-курсантов)

РЕФЕРАТ. Цель: ознакомить практических врачей со свойствами эндотоксина грамотрицательных бактерий и его ролью в формировании синдрома эндогенной интоксикации.

В лекции рассматриваются вопросы структуры и биологических свойств, механизма повреждающего действия эндотоксина грамотрицательных бактерий, даны понятия антиэндотоксинового иммунитета, системной эндотоксинемии, эндотоксиновой агрессии, приведены результаты исследований об участии эндотоксина в развитии акушерской патологии.

Подчеркивается разноплановое воздействие липополисахаридов эндотоксина грамотрицательных бактерий на гомеостаз организма человека.

В физиологических условиях эндотоксин грамотрицательных бактерий задает необходимый уровень базовой физиологической активности различных систем организма, а феномен бактериальной транслокации грамотрицательной флоры кишечника, способствующий массивному поступлению эндотоксина в кровоток, играет ведущую роль в формировании полиорганных нарушений, в том числе у новорожденных, беременных, родильниц.

Ключевые слова: синдром эндогенной интоксикации, эндотоксин грамотрицательных бактерий.

В качестве одного из основных факторов развития эндогенной интоксикации (ЭИ) выступает эндотоксин грамотрицательных бактерий (ЭТ), который освобождается из клеточной стенки бактерий в процессе их деления или после гибели. Бактериальная ЭИ возникает всегда, когда создаются условия для накопления токсичных субстанций в организме больного с неотложным состоянием и поступления бактерий (эндотоксинов) – представителей условно патогенной флоры, которые распространяются за пределы своей среды обитания: при повреждении или ослаблении тканевых и иммунных барьеров, снижении естественной антибактериальной защиты [1, 2].

Цель лекции: ознакомить практических врачей со свойствами эндотоксина грамотрицательных бактерий и его ролью в формировании синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ).

План лекции

1. Структура и биологические свойства эндотоксина грамотрицательных бактерий.
2. Механизмы поступления и элиминации эндотоксина.
3. Роль эндотоксина в процессах адаптации.

4. Механизмы повреждающего действия бактериального эндотоксина.
5. Возможности диагностики.
6. Эндотоксиновая агрессия в патологии беременных и новорожденных детей.

Структура и биологические свойства эндотоксина

Термин «эндотоксин» в научный обиход введен R. Pfeiffer в начале 90-х годов XIX столетия. В 1892 году он, работая в лаборатории, выделил при лизисе *V. cholerae* термостабильную субстанцию, вызывавшую шок при введении животным. Затем в эксперименте была обнаружена противоопухолевая и пирогенная активность ЭТ, а также его способность вызывать системную воспалительную реакцию [1-3].

В состав клеточной стенки грамотрицательных бактерий входит волнообразная трехслойная наружная мембрана, связанная посредством липопroteина с подлежащим слоем пептидогликана, и сходная с внутренней цитоплазматической мембраной. Основным компонентом этих мембран является бимолекулярный слой липидов. Наружная мембрана представлена липополисахаридами, фосфолипидами и

белками. ЭТ представляет собой липополисахарид (ЛПС), расположенный с внешней стороны мембраны и состоящий из О-специфической цепи полисахарида, образованной повторяющимися идентичными олигосахаридными последовательностями О-цепей, ядра и липида А (рис. 1).

Антигенную индивидуальность ЭТ различного происхождения и возможность серологической верификации грамотрицательных бактерий определяют качественные и количественные различия состава сахаров в О-цепях и ядре [4-11]. Наиболее постоянной частью ядра липополисахарида является кетодезоксиоктоновая кислота. Липополисахарид заякорен в наружной мембране липидом А, придающим токсичность липополисахариду и от которого отходит базисная часть липополисахарида.

Липид А и три молекулы кетодезоксиоктаната входят в состав ЭТ всех грамотрицательных бактерий, имеют название Р-гликолипид, который и определяет **общность биологических свойств ЛПС любого происхождения:**

- пирогенность,
- митогенность,
- способность снимать репрессию с генома,
- способность активировать гемостаз и иммунитет,
- способность активировать гранулоциты и тромбоциты, лимфоциты и макрофаги, синтез интерлейкинов и интерферонов;
- способность обуславливать аутоагрессивность лейкоцитов,
- способность вызывать ДВС-синдром,
- способность вызывать аутоиммунное воспаление, SIRS и полиорганную недостаточность и т.д. [3-5, 10].
- ЭТ участвует в регуляции активности врожденного иммунитета [4],
- ЭТ участвует в патогенезе различных аллергических, аутоиммунных и воспалительных процессов [12].

Молекулярная масса эндотоксина обычно составляет от 10 до 70 кДа, но встречаются исключения в виде эндотоксина с коротким О-антигеном с молекулярной массой 2,5 кДа или с очень длинным О-антигеном и молекулярной массой 70 кДа.

Направленность биологического действия (адаптивного или патогенного) ЛПС зависит от концентрации ЭТ в общем кровотоке и активности антиэндотоксинового иммунитета [13-16].

Механизмы поступления и элиминации ЭТ, роль в процессах адаптации

Исследования зарубежных и российских ученых доказали наличие ЛПС в портальном кровотоке у 45-97% практически здоровых взрослых людей и наличие ЛПС-позитивных палочкоядерных лимфоцитов (ПЯЛ) в периферической крови всех практически здоровых добровольцев [3, 7, 11, 13-15, 17]. Предполагают, что в транспорте ЭТ через кишечный барьер участвуют М-клетки слизистой кишечника.

В физиологических условиях ЭТ грамотрицательных бактерий проникает в портальный и системный кровотоки лишь в незначительных количествах [3, 17], дробно, обнаруживается в плазме периферической крови в концентрации до 1,0 Ед/мл, но постоянно присутствует в общей гемодинамике на поверхности палочкоядерных лейкоцитов (ПЯЛ). Первым барьером для него служит неповрежденная слизистая кишечника. Большая часть ЛПС утилизируется системой фиксированных макрофагов печени, гепатоцитами, ПЯЛ, лимфоцитами, мезенхимальными клетками, ростковыми клетками костного мозга, мышечной, эндокринной и другими системами. Остальная часть кишечного ЛПС выводится всеми выделительными системами: с мочой, желчью, потом и др. биологическими жидкостями и секретами [15, 16, 18-20].

На основании проведенных исследований в 1993 году появился новый биологический феномен – «*системная эндотоксинемия*» (СЭЕ) как физиологическое явление [13]. Термин СЭЕ означает не только сам факт постоянного присутствия ЛПС в общей гемодинамике практически здоровых людей, но и участие кишечного ЭТ в физиологических процессах регуляции активности различных систем (иммунной, свертывающей, ЦНС, эндокринной, др.) организма [3, 5, 6, 16, 21-27].

ЭТ поддерживает в состоянии физиологического тонуса основную массу защитных систем организма: связывание небольших количеств ЭТ гранулоцитами является важным моментом реализации антибактериальной резистентности организма и маркером функциональной активности нейтрофилов в норме, результатом нормального взаимодействия ЛПС и аутофлоры является выработка специфических антител. Таким образом, в физиологических условиях ЭТ участвует в поддержании гуморального иммунитета и является частью общей системы противoinфекционной защиты организма. Кроме того, ЛПС активирует бактерицидную,

адгезивную и миграционную способность ПЯЛ, которые играют роль защитников первого уровня в органах, граничащих с внешней средой [4, 5, 10, 12, 13, 18, 20, 23, 24, 27-30].

За счет изменяющейся концентрации кишечного ЭТ в общем кровотоке, которая определяется как объемом его поступления в системную гемодинамику, так и активностью ЛПС-потребляющих, связывающих и выводящих органов и систем, может осуществляться регуляция активности гипоталамо-надпочечниковой системы, щитовидной железы и половых эндокринных органов [3, 6, 7, 13, 16, 19, 21, 31, 32].

В последние годы получены весьма важные научные факты, свидетельствует об участии кишечного ЛПС в процессах регуляции системы гемостаза [22].

Таким образом, кишечный ЭТ задает необходимый уровень базовой физиологической активности различных систем организма в условиях постоянно изменяющейся внешней среды, что реализуется за счет очень широкого спектра биологических свойств ЭТ, его способности взаимодействовать с многочисленными рецепторными системами. Именно этот уникально широкий спектр биологически активных свойств ЛПС является ключевым и в патогенезе самых различных воспалительных заболеваний и синдромов, которые являются прямым следствием «эндотоксиновой агрессии» кишечного или смешанного происхождения [12-14, 21, 31].

Механизмы повреждающего действия бактериального эндотоксина

При определенных обстоятельствах проникновение ЭТ в кровоток может значительно увеличиваться, что приводит к так называемой «эндотоксиновой агрессии» (ЭА), под которой понимают патологический процесс, обусловленный избытком ЛПС в системном кровотоке и относительной или абсолютной недостаточностью антиэндотоксинового иммунитета (рис. 2, 3). В дальнейшем ЭА трансформируется в ту или иную нозологическую форму заболевания [6-9, 11, 14, 15, 18, 21, 23, 24, 28, 31-38].

Основными причинами ЭА являются:

- стрессовые, шоковые,
- иммунодефицитные состояния,
- различные заболевания, сопровождающиеся недостаточностью печеночного барьера, нарушением кишечного барьера.

Наиболее частыми клиническими проявлениями ЭА являются субфебрилитет и лихорадка, атеросклероз и аллергозы, преэклампсия

и ранние реакции адаптации новорожденных [6, 31], а **лабораторным признаком** – лейкоцитоз, поскольку ЭТ активирует миелоцитарный росток [5, 20].

ЭА принадлежит ведущая роль в патогенезе ДВС-синдрома и общего адаптационного синдрома, который предшествует развитию практически всех заболеваний. ЭА способна обуславливать аутоагрессивность ПЯЛ и вызывать извращенную реакцию со стороны адаптивного иммунитета, направленную против собственных антигенов, что может завершиться SIRS и полиорганной недостаточностью [6, 10, 13, 14].

ЛПС способен самостоятельно оказывать патологическое воздействие на органы и ткани, но большинство его эффектов опосредовано стимуляцией многих естественных защитных механизмов, которые включают активацию комплемента как по классическому, так и по альтернативному пути, стимуляцию коагуляционного каскада и эффекторных клеток: макрофагов, нейтрофилов, тромбоцитов, моноцитов и лимфоцитов. Наиболее значимым является взаимодействие ЭТ с рецепторами CD14 на поверхности гранулоцитов и макрофагов [1, 39].

Исход такого взаимодействия зависит от концентрации ЭТ: при относительно низких концентрациях имеют место активация и положительный (физиологический) эффект, при высоких концентрациях – гиперактивация и развитие патологического эффекта, который реализуется через множественные межклеточные взаимодействия и высвобождение ряда активных медиаторов и цитокинов. Высокая степень эндотоксинемии, превышающая функциональные возможности гранулоцитов, обуславливает повреждение системы полиморфноядерных лейкоцитов и ведет к эндотоксин-индуцированному повреждению органов и тканей, а также развитию неконтролируемой системной воспалительной реакции [5, 7, 9, 11, 14, 34, 36, 37].

В ответ на введение ЛПС в плазму крови одним из первых возрастает уровень TNF- α , который занимает центральное место в реализации биологических эффектов ЭТ грамотрицательных бактерий [2, 9, 26, 27].

ЭТ грамотрицательных бактерий является ведущим пусковым агентом в развитии ССВО. Изучение динамики плазменной концентрации ЭТ в процессе купирования септического шока показало, что чем ниже его уровень на начальном этапе лечения, тем выше выживаемость пациентов [40]. ЭТ был обнаружен в плазме у 89% пациентов с септическим синдромом, что, в основном, было связано с процессом транслока-

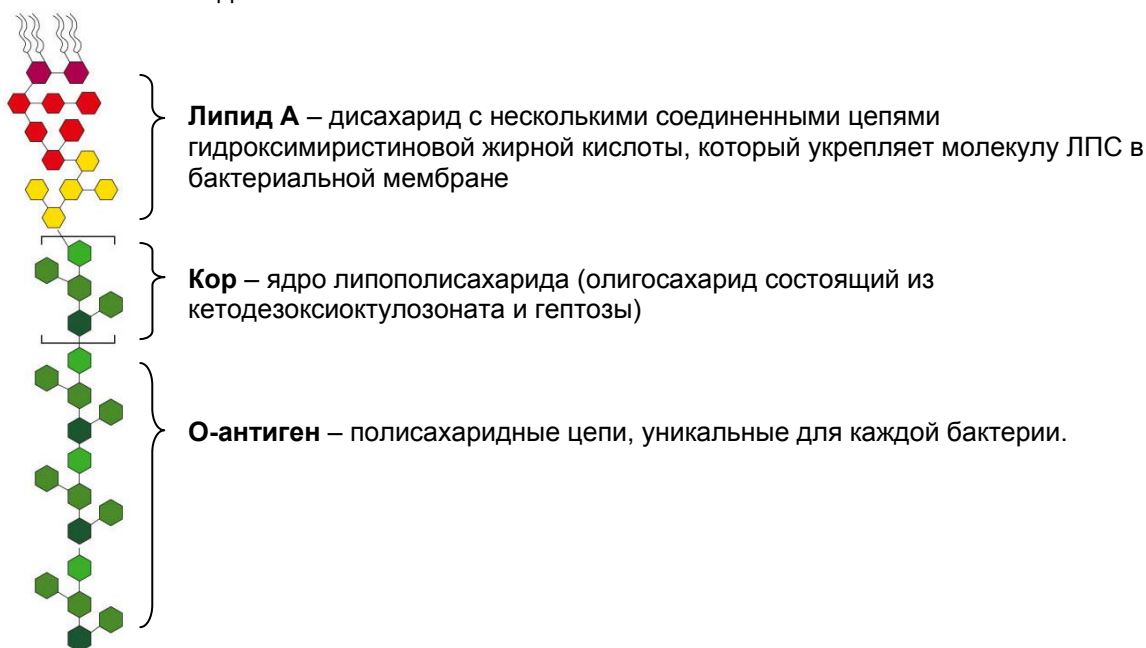


Рис. 1. Структура молекулы липополисахарида (эндотоксина) [http://www.biomin.net/]

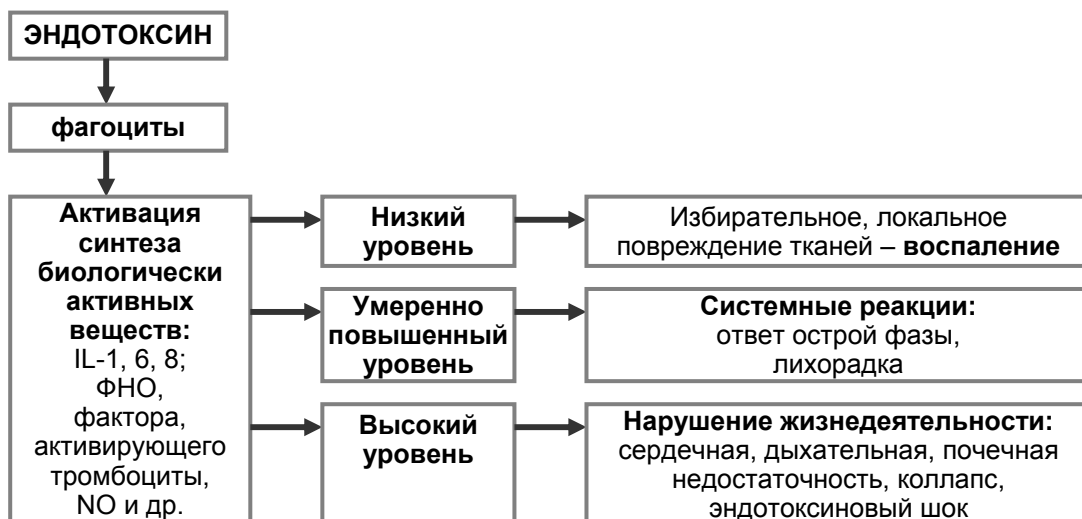


Рис. 2. Механизм действия эндотоксина

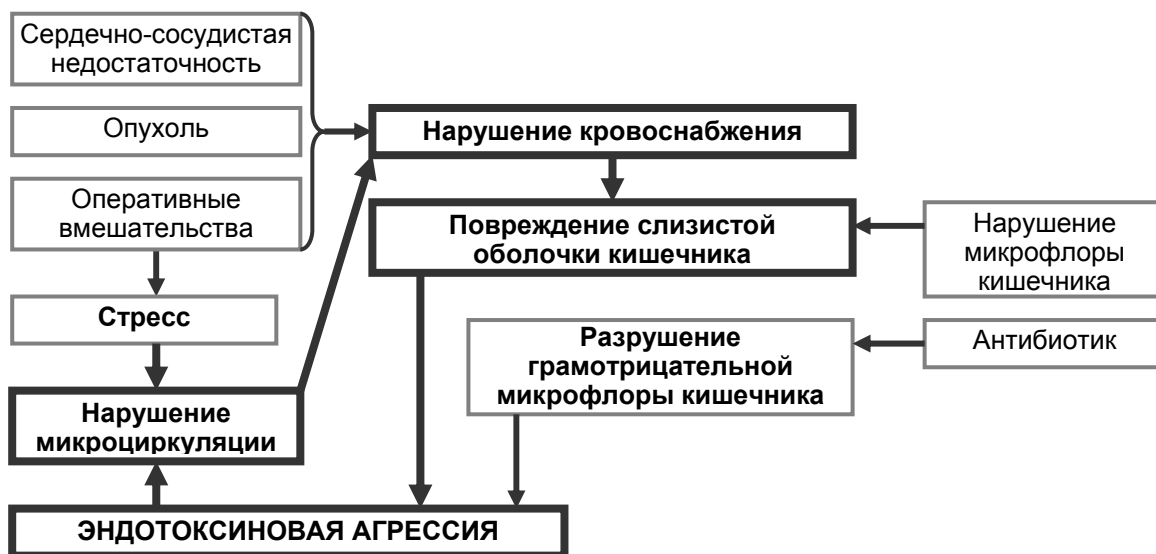


Рис. 3. Развитие эндотоксиновой агрессии

ции бактерий из просвета желудочно-кишечного тракта [41]. Однако попытка снизить концентрацию ЭТ в плазме пациентов с ожогами путем внутривенного введения полимиксина В была эффективна, но при этом не снижался уровень цитокинов (в частности IL-6), и не было выявлено различий в уровне смертности больных между данной и контрольной группами [42]. В эксперименте на животных отмечено снижение интенсивности транслокации ЭТ при использовании энтерального питания по сравнению с парентеральным [43], что подтверждает роль раннего энтерального питания в эффективности лечения сепсиса.

Возможности диагностики

Для обнаружения эндотоксина и оценки степени тяжести эндотоксикоза применяется целый ряд методов:

- биотестирование на мышах;
- метод гемокультуры, основанный на изменении свойств лейкоцитов под действием токсина;
- метод определения токсичности плазмы с помощью реакции, которая основана на гибели парамеций (простейших класса инфузорий) под влиянием токсического фактора;
- лейкоцитарный индекс интоксикации;
- метод определения уровня средних молекул;
- определение уровня прокальцитонина [44].

Для ранней диагностики заболеваний, вызванных грамотрицательными бактериями, быстрого обнаружения эндотоксинов грамотрицательных бактерий в медицине может быть использован лимулус амебоцитный лизатный тест (ЛАЛ – тест) [45-50].

Реакция лизата амебоцитов с эндотоксином была открыта в США в 1964 г. и основана на том, что у рачка *Limulus polyphemus* инъекция грамотрицательных бактерий вызывает диссеминированное внутрисосудистое свертывание, обусловленное одним компонентом бактерии – эндотоксином, для активации процесса его достаточно в количестве 1 пг. Определяемые концентрации эндотоксина порядка 10 пг/мл в плазме могут свидетельствовать о грамотрицательном сепсисе. Факторы свертывания содержатся в гранулах кровяных клеток рачка – амебоцитах. ЭТ вызывает каскадную реакцию в клетках с участием трех протеаз, ее активизирует энзим, который расщепляет клеточный протеин на 3 полипептидные цепочки, 2 из этих цепочек отвечают за гелирование лимфы. Данный процесс полностью аналогичен каскаду свертывания у человека. В резуль-

тате реакции эндотоксина и лизата происходит помутнение прозрачной реакционной смеси или образование твердого геля, что и служит индикатором присутствия эндотоксина.

В лаборатории содержание эндотоксина определяется фотометрически, добавляя к энзиму хромогенный субстрат, в качестве которого используют связанный с дипептидом п-нитроанилин. Цветная реакция происходит, если энзим отщепляет фрагмент п-нитроанилина.

Преимущества метода:

- реакция проста;
- дает быстрый ответ (30–60 мин);
- высокоспецифична и высокочувствительна по отношению к эндотоксинам грамотрицательных бактерий;
- единственный клинически практикуемый метод индикации и количественной оценки эндотоксина в плазме.

Факторы, осложняющие интерпретацию результатов теста:

- различные грамотрицательные бактерии имеют неодинаковое количество ЛПС и высвобождают различные количества эндотоксина;
- эндотоксины различных грамотрицательных бактерий имеют различную активность по отношению к тесту, что не всегда коррелирует с их биологическим действием.

Таким образом, абсолютные концентрации ЭТ не всегда точно отражают степени тяжести грамотрицательного сепсиса, обнаружение его в плазме используется для ранней индикации сепсиса.

Эндотоксиновая агрессия в патологии беременных и новорожденных детей

В настоящее время имеются данные об участии ЭТ грамотрицательных бактерий в развитии акушерской и гинекологической патологии. Подтверждена роль кишечного ЛПС в патогенезе преэклампсии и эклампсии, доказана прямая корреляционная связь между тяжестью ПЭ и содержанием ЭТ в крови беременных [13, 25]. При этом у новорожденных, родившихся у матерей с гестозом, также отмечалось повышенное содержание ЭТ, пропорциональное степени тяжести преэклампсии у матери.

В экспериментах на животных доказано патогенное действие вводимых ЛПС на антенатальное и постнатальное развитие плодов: ЛПС способен вызывать пороки внутриутробного развития плода и гемолитическую болезнь новорожденного. Было обнаружено участие ЭА в

патогенезе антифосфолипидного синдрома у матерей и их новорожденных детей [51-59].

Кроме того, некоторые ученые получили факты, свидетельствующие о том, что плацентарный барьер проходим для эндотоксина грамотрицательных бактерий и циркулирующий в общем кровотоке липополисахарид матери участвует в физиологии плода, а у детей, родившихся при физиологически протекающей беременности, концентрация ЭТ соответствует материнской [25]. Имеются факты, свидетельствующие о том, что плацентарный барьер проходим для ЭТ и циркулирующий в общем кровотоке ЛПС матери участвует в физиологии плода, а с собственным кишечным ЛПС новорожденный впервые встречается в первые часы постнатального периода жизни, что происходит по мере заселения его кишечника грамотрицательной микрофлорой [57, 58].

Течение периода ранней неонатальной адаптации также зависит от содержания в плазме крови детей ЭТ и антител к Ре-гликолипиду энтеробактерий: содержание ЭТ у новорожденных с адаптационными реакциями было выше, чем у здоровых детей, а у матерей новорожденных, перенесших асфиксию, на фоне неблагоприятного акушерского анамнеза отмечалось более высокое содержание ЭТ по сравнению с матерями здоровых детей [54].

Определение уровня ЭТ в крови родильниц с патологической кровопотерей в родах предложено как прогностический тест развития послеродовых ГВЗ [60].

ЭА кишечного происхождения является универсальным фактором патогенеза самой разнообразной патологии беременных и новорожденных, а ЭТ – одним из наиболее сильных пусковых агентов ССВО и составной частью СЭИ, уровень его в крови определяет степень нарушений в различных системах организма, выраженность ответа иммунной системы и коррелирует со степенью тяжести состояния больных.

Согласно полученным нами данным [61-65], у беременных, начиная с I триместра, отмечается достоверное увеличение содержания плазменного ЭТ в 1,2-1,5 раза, хотя эти показатели и находятся в пределах физиологической нормы. У родильниц этот показатель также достоверно выше в 2 раза, чем у небеременных и беременных, а в пуповинной крови, которая является кровью плода, содержание плазменного ЭТ выше в 1,54 раза ($p < 0,05$).

У беременных и родильниц с акушерскими осложнениями, сопровождающимися СЭИ, отмечается достоверное повышение в несколько раз уровней ЭТ грамотрицательных бактерий в

сыворотке крови: при преэклампсии – в 5,3; пиелонефрите – в 3,9; послеродовом сепсисе – в 5,0 раз ($p < 0,05$). При этом выявлено наличие высоких корреляционных связей содержания ЭТ грамотрицательных бактерий с уровнем МСМ и степенью структурных нарушений фаций сыворотки крови ($r > 0,9$).

Особенности динамики физиологической эндотоксинемии у женщин по мере прогрессирования беременности и в послеродовом периоде можно расценить как обеспечение поддержания всех частей иммунной системы в состоянии физиологического тонуса и адаптацию макроорганизма к изменяющимся во время гестации и пуэрперия условиям. Эти изменения, с одной стороны, носят защитно-приспособительный характер, с другой – являются фоном развития патологических процессов при несостоятельности систем детоксикации.

Уровень эндотоксинемии у новорожденных превышает таковой у матерей, что свидетельствует о проникновении эндотоксина через плацентарный барьер и о том, что при определенных условиях сама плацента может стать патологическим источником токсических веществ (матка, схватки). Однако при сохраненных компенсаторных возможностях организма здоровых новорожденных и удовлетворительном состоянии антиэндотоксинового иммунитета эндотоксинемия не влияет на благоприятное течение периода адаптации.

Выводы

Таким образом, эндотоксин грамотрицательных бактерий оказывает разноплановое воздействие на гомеостаз организма человека, в высоких концентрациях это находит свое выражение в чрезмерной стимуляции коагуляционного потенциала крови, иммунологических нарушениях, поражении эндотелия, что способствует дальнейшему прогрессированию патологического процесса.

В формировании полиорганных нарушений ведущую роль играет феномен бактериальной транслокации грамотрицательной флоры кишечника, способствующий массивному поступлению ЭТ в кровоток.

Определение уровня плазменного ЭТ у беременных, родильниц и новорожденных позволит прогнозировать риск развития тяжелых акушерских осложнений (преэклампсия, сепсис), проводить коррекцию проводимой терапии с включением в нее «антиэндотоксинового» направления, что может сыграть решающую роль в снижении детской и материнской смертности.

Список литературы

1. Малов В.А., Пак С.Г. Эволюция взгляда на роль бактериальных липополисахаридов в патологии человека // Вестник Росс. АМН. 1997. № 8. С. 33-38.
2. Румянцев А.Г., Касаткин В.Н., Канаева Е.С. Эндотоксин в клинике и эксперименте // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1994. № 3. С.110-114.
3. Яковлев М.Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека // Физиология человека. 2003. Т. 29, № 4. С. 98-109.
4. Меджитов Р., Джсаневей Ч. Врожденный иммунитет // Казанский мед. ж. 2004. Т.3. С.161-167.
5. Серов В.Н., Ильенко Л.Н. Биологические эффекты эндотоксина и клинко-патогенетические реакции при воспалительных заболеваниях половых органов у женщин // Акушерство и гинекология. 1997. № 3. С. 11-14.
6. Кишечный эндотоксин как универсальный фактор адаптации и патогенеза общего адаптационного синдрома / И.А. Аниховская, О.Н. Опарина, М.М. Яковлева, М.Ю. Яковлев // Физиология человека. 2006. Т. 32, № 2. С. 200.
7. Эндотоксининдуцированные повреждения эндотелия / М.Ю. Яковлев [и др.] // Архив патологии. 1996. № 2. С. 3-9.
8. Unexpected action of platelet activating factor antagonism after fluid resuscitation from traumatic shock / M.J. Schurr [et al.] // Surgery. 1998. Vol. 123, № 2. P. 248-249.
9. Jiang J., Diao Y., Tian K. Increased sensitivity to endotoxin and its molecular mechanism after hemorrhagic shock // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 1997. Vol. 77, № 4. P. 282-285.
10. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунная недостаточность. Н.Новгород. НГМА, 2003, 443 с.
11. Яковлев М.Ю. Эндотоксиновый шок // Казанский медицинский журнал. 1987. №3. С. 207-211.
12. Яковлев М.Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточность барьерной функции печени в развитии эндотоксемии и воспаления // Казан, мед. ж. 1988. № 5. С. 127-128.
13. Яковлев М.Ю. Системная эндотоксемия в физиологии и патологии человека: автореф. дис... д-ра мед. наук. М., 1993. 55 с.
14. Яковлев М.Ю. Кишечный липополисахарид: системная эндотоксемия – эндотоксиновая агрессия – SIR-синдром и полиорганная недостаточность, как звенья одной цепи // Бюлл. ВНИЦ РАМН. 2005. № 1. С. 15-18.
15. Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин – SIRS – полиорганная недостаточность // Труды II съезда РОП. Том 1. С. 437-440.
16. Endotoxin in Health and Diseases / Eds. H. Brade, S.M. Opal, S.N. Vogel, D.C. Morrison New York-Basel., 1999. 950 p.
17. Endotoxin and bacteria in portal blood / A. J. Jakob [et al.] // Gastro-enterol. 1978. Vol.72. P. 1268-1270.
18. Лиходед В.Г., Юсук Н.Д., Яковлев М.Ю. Роль эндотоксина грамотрицательных бактерий в инфекционной и неинфекционной патологии // Архив патологии. 1996. Т. 58, № 2. С. 8-13.
19. Van Leeuwen P.A., Boermeester M.A., Houdijk A.P. Clinical meaning of translocation // Gut. 1994. Vol. 35, №1. P. S28-3.
20. Deitch E.A. Bacterial translocation: influens on different diet // Gut. 1994. Vol. 35, № 1. P. S23-27.
21. Yakovlev M.Yu. Elements of endotoxin theory of human physiology and pathology: «systemic endotoxemia», «endotoxin aggression» and «endotoxin insufficiency» // J.Endo-toxin Research. 2000. Vol. 6, № 2. P. 120.
22. Кишечный эндотоксин в регуляции системы гемостаза и патогенезе ДВС-синдрома / М.В. Мешков, И.А. Аниховская, М.М. Яковлева, М.Ю. Яковлев // Физиология человека. 2005. №6. С.131-136.
23. Использование показателей антиэндотоксинового иммунитета для объективной оценки сопротивляемости организма и эффективности терапии / М.Ю. Яковлев [и др.] // Медицинский журнал России. 1998. № 1-2. С. 139-144].
24. Системная эндотоксемия и бронхообструктивный синдром при острой респираторной вирусной инфекции / В.А.Анохин, Г.Р. Булатова, А.Н. Крупник, М.Ю. Яковлев // Казанский мед. ж. 1992. №2. С. 8-12.
25. Серов В.Н. Системная эндотоксемия в патогенезе ОПГ-гестоза // Вестник Росс. ассоц. акуш.-гин. 1995. № 2. С. 12-17.
26. Splanchnic and systemic hemodynamic responses to portal vein endotoxin after resuscitation from hemorrhagic shock / T.J. Gavin [et al.] // Surgery. 1994. Vol. 115, № 3. P. 310-324.
27. Plasma tumor necrosis factor and post-traumatic hyperdynamic sepsis evoked by endotoxin/ J.D. Wilson [et al.] // Shock. 1994. Vol.1, № 3. P. 176-183.
28. Казан Л.Г. Гиперэндотоксемия при дисбиозах, вызванных антибиотикотерапией, и ее коррекция пробиотиками в гериатрической практике: автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2000. 24 с.
29. Saluk-Juszczak J., Wachowicz B. Aktywność Biologiczna lipopolisacharydu bakteryjnego // Acta UL. Folia biochim. et biophys. 1999. № 14. P. 55-69.
30. Кузнцова О.В. Роль эндотоксину грамотрицательной микрофлоры в цитокиновій регуляції активності клітинних факторів неспецифічного імунного захисту: автореф. дис... канд. мед. наук. Тернопіль, 2002. 19 с.
31. Яковлев М.Ю. «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных // Успехи совр. биол. 2003. Т. 123, №1. С. 31-40.
32. Аниховская И.А. Антиэндотоксиновое направление в лечении заболеваний // Бюлл. ВНИЦ РАМН. 2005. №1. С. 61-62.
33. Вьшигуров Я.Х., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновая агрессия в патогенезе уветов неясной этиологии // Успехи современной биологии. 2004. №6. С.581-588.
34. Современный взгляд на проблему эндотоксиновой агрессии и дисфункции эндотелия в хирургии / В.А. Петухов, Ж.С. Семенов, А.В. Миронов, Ф.С. Устинов // Амбулаторная хирургия. 2008. №3(31). С. 32-44.
35. Мартынов А.И., Макарова И.А., Фищенко А.А. Эндотоксикация – взгляд клинициста // Лечебное дело. 2006. №3. С.19-28.

36. Мусселлус С.Г. Синдром эндогенной интоксикации при неотложных состояниях. М.: Издательство БИНОМ, 2008. 200 с.
37. Окислительный стресс и эндогенная интоксикация у больных в критических состояниях / Г.А. Рябов [и др.] // Вестник интенсивной терапии. 2002. № 4. С. 4-7.
38. Бифидобактерии как средство профилактики и лечения эндотоксиновой агрессии у пациентов с хроническими заболеваниями в стадии ремиссии и обострения / И.А. Аниховская, Я.Х. Вышегуров, И.А. Усов, М.Ю. Яковлев // Физиология человека. 2004. №6. С. 125-127.
39. CD14-dependent endotoxin internalization via a micropinosytic pathway / С. Poussin, M.Foti, J.-L. Carpenter, J.Pugin // J. Biol. Chem. 1998. V. 273, № 32. P. 20285-20291.
40. Косточенко А.Л., Бельских А.Н., Тулунов А.Н. Интенсивная терапия послеоперационной раневой инфекции и сепсиса. СПб.: Фолиант, 2000. 448 с.
41. Бэлк Р. Патопфизиология септического шока // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии: Освежающий курс лекций: перевод с англ./ Под ред. Проф. Э.В. Недашковского. Архангельск-Тромсе, 1995. С.140-145.
42. Кашкин К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность // Клин. лаб. диагностика. 1998. № 11. С. 21-33.
43. Интенсивная терапия при неотложных состояниях / Черный В.И. [и др.]; Под ред. В.И. Черния, Р.И. Новиковой. К.: Здоровья, 2004. 610 с.
44. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Лабораторные методы диагностики неотложных состояний. М., Медицина, 2002. 568 с.
45. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г., Яковлев М.Ю. Определение эндотоксина грамотрицательных бактерий в крови человека // Журн. микробиол. 2002. № 2. С. 83-89.
46. Hartung T, Fennrich S, Wendel A. Detection of endotoxin and other pyrogens by human whole blood. J.Endotox.Res. 2000. Vol. 6, N 2. P.184.
47. Novitsky T.J. Limulus Amebocyte Lysate (LAL) detection of endotoxin in human blood. J.Endotox.Res. 1994. №1. P. 253-263.
48. A new and improved microassay to determine 2-keto-3-desoxyoctonate in lipopolysaccharide of gram-negative bacteria / Y.D. Karkhanis [et al.]. Annal. Biochem. 1978. N 85. P. 595-601.
49. Ситников А.Г., Травина Л.А., Багирова В.Л. ЛАЛ-тест. Современные подходы к определению пирогенности. М., 1997. 96 с.
50. Бобкова Е.Д., Шалыгина Н.Б. Применение лимулюс амебоцитного лизата (ЛАЛ-тест) для обнаружения эндотоксина в субстратах от больных инфекционными болезнями // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1988. № 10. С. 84-90.
51. Лазарева С.И. Роль эндотоксинемии в возникновении антифосфолипидного синдрома у новорожденных детей, родившихся от матерей с сердечно-сосудистой патологией: автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2002. 22 с.
52. Роль эндотоксина кишечной микрофлоры в развитии антифосфолипидного синдрома / В.А. Таболин, А.Я. Ильина, С.И. Лазарева, М.Ю. Яковлев // Детская больница. 2003. № 3. С. 39-43.
53. Антифосфолипидный синдром, возможная роль эндотоксиновой агрессии в патогенезе / В.А. Таболин, С.И. Лазарева, А.Я. Ильина, М.Ю. Яковлев // Педиатрия. 2001. № 5. С. 80-84.
54. Уразаев Р.А., Крупник А.Н., Яковлев М.Ю. Эндотоксинемия в раннем периоде адаптации новорожденных и их матерей // Казанский мед. журнал. 1992. Т.73, № 2. С. 114-118.
55. Бандажеский Ю.И. Морфофункциональный анализ действия бактериальных липополисахаридов на процессы антенатального и постнатального развития: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Каунас, 1988. 31 с.
56. Бандажеский Ю.И. Роль бактериальных липополисахаридов в провоцировании иммунного конфликта в системе мать-плод // Архив патологии 1989. – Т. 51, № 5. – С. 77-80.
57. Ахмина Н.И. Перинатальная охрана здоровья детей с конституциональной предрасположенностью к заболеваниям: автореф. дис... д-ра мед. наук. М., 2000. 40 с.
58. Бельчик Ю.Ф. Коррекция нарушений антиэндотоксिनного иммунитета при гнойно-воспалительных заболеваниях у доношенных новорожденных детей: автореф. дис... канд. мед. наук. М., 1998. 24 с.
59. Современные подходы к лечению токсико-септических состояний у новорожденных детей / В.А. Таболин, Ю.Ф. Бельчик, С.И. Лазарева, М.Ю. Яковлев // Педиатрия. 2002. № 1. С. 31-35.
60. Пестряева Л.А. Разработка информативных лабораторных критериев в оценке степени тяжести эндогенной интоксикации при патологически протекающей беременности: автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2002. 21с.
61. Чермных С.В. Новые методы диагностики эндогенной интоксикации и оценки проводимого лечения у беременных и родильниц с преэклампсией // Збірник наукових праць асоціації акушерів – гінекологів України. К.: Інтермед, 2007. С. 728-731.
62. Чермных С.В. Современные методы диагностики и эфферентной терапии акушерских осложнений, сопровождающихся синдромом эндогенной интоксикации // Эфферентная терапия. 2013. Т.19, № 1. С.88-89.
63. Чермных С.В. Некоторые показатели эндогенной интоксикации в динамике физиологической беременности и раннем послеродовом периоде. Таврический медико-биологический вестник. 2011. Т. 14, № 3, ч. 1. С. 260-262.
64. Чермных С.В. Уровень эндотоксинемии у новорожденных и их матерей // Зб. наук. праць Асоц. акуш.-гінекол. України. К.: Інтермед, 2011. С. 911-914.
65. Чермных С.В., Долгошапка О.Н., Афенченко О.В. Уровень плазменного эндотоксина у беременных и родильниц с неосложненным течением гестационного и пuerпериального периодов и их новорожденных // 19-й конф. Моск. общ-ва гематологов: тезисы докладов. М., 2011. С. 108-109.

30.10.2017

*CHERMNYKH S.V., ZORKOVA E.V., VERTEPNAYA E.T., SLYUSAR T.I., MEZHOVA O.K.
Donetsk National Medical University named after M. Gorky
Research Institute of Medical problems of Family*

**ENDOGENOUS INTOXICATION SYNDROME IN OBSTETRICS
Part 2. MECHANISMS OF DAMAGING ACTION
OF BACTERIAL ENDOTOXIN
(lecture for doctors-cadets)**

SUMMARY. Aim: to familiarize practitioners with the properties of the endotoxin of gram-negative bacteria and its role in the formation of the syndrome of endogenous intoxication.

The lecture covers the structure and biological properties, the mechanism of the damaging effect of endotoxin of gram-negative bacteria, concepts of antiendotoxin immunity, systemic endotoxemia, endotoxin aggression, the results of studies on the participation of endotoxin in the development of obstetric pathology are shown.

The diverse effects of the lipopolysaccharide endotoxin of gram-negative bacteria on the homeostasis of the human body are emphasized.

Under physiological conditions, the endotoxin of gram-negative bacteria specifies the required level of basic physiological activity of various body systems, and the phenomenon of bacterial translocation of gram-negative intestinal flora, contributing to a massive flow of endotoxin into the bloodstream, plays a leading role in the formation of multiple organ disorders, including newborns, pregnant women, postpartum women.

Key words: endogenous intoxication syndrome, endotoxin of gram-negative bacteria.