

УДК 612

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-164-171

*Костина Д.А.,
Покровская Т.Г.,
Мартынова О.В.,
Довгань А.П.,
Литвинова А.С.*

РОЛЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ЭНДОТОКСЕМИИ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ И ОБМЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Костина Дарья Александровна,

*аспирант кафедры фармакологии, Медицинского института, НИУ «БелГУ»
308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия*

Покровская Татьяна Григорьевна,

*д.м.н., профессор кафедры фармакологии, Медицинского института, НИУ «БелГУ»
308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия*

Мартынова Ольга Викторовна,

*ассистент кафедры фармакологии, Медицинского института, НИУ «БелГУ»
308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия*

Довгань Антон Павлович,

*аспирант кафедры фармакологии, Медицинского института, НИУ «БелГУ»
308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия*

Литвинова Анна Сергеевна,

*студентка 5 курса факультета лечебного дела и педиатрии, Медицинского института,
НИУ «БелГУ»; 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия*

*Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Белгородский государственный национальный
исследовательский университет» (НИУ БелГУ), ул. Победы, 85, Белгород, 308015, Россия;
E-mail: kostina_da@bsu.edu.ru*

Аннотация

В настоящее время микробиом кишечника рассматривается как один из потенциальных источников формирования метаболической эндотоксемии (двух-трехкратного повышения уровня циркулирующих эндотоксинов в крови). В данном обзоре мы рассмотрим потенциальные причины, молекулярные механизмы и роль метаболической эндотоксемии в формировании сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний для определения диагностических, профилактических и терапевтических стратегий при выявлении факторов риска развития данного патологического состояния.

Ключевые слова: метаболическая эндотоксемия, липополисахарид, атеросклероз, ожирение, сахарный диабет.

UDC 612

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-164-171

*Kostina D.A.,
Pokrovskaja T.G.,
Martynova O.V.,
Dovgan A.P.,
Litvinova A.S.*

**ROLE OF METABOLIC ENDOTOXEMIA
IN THE DEVELOPMENT OF
CAR-DIOVASCULAR AND METABOLIC
DISEASES**

Kostina Daria Alexandrovna, *Graduate student, Department of Pharmacology*

Belgorod State National Research University

85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

Pokrovskaja Tatyana Grigorievna,

Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Pharmacology

Belgorod State National Research University

85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

Martynova Olga Victorovna, *Graduate student, Department of Pharmacology*

Belgorod State National Research University

85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

Dovgan Anton Pavlovich, *Graduate student, Department of Pharmacology*

Belgorod State National Research University

85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

Litvinova Anna Sergeevna

Fifth year student, Faculty of general medicine and pediatrics

Belgorod State National Research University

85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

E-mail: kostina_da@bsu.edu.ru

ABSTRACT

Intestinal microbiom is the one of potential source for development metabolic endotoxemia (a two- to threefold increase in serum concentrations of endotoxins). In this review, we discuss the potential causes, molecular implications and role of metabolic endotoxemia in the development of cardiovascular and metabolic diseases for their diagnosis, prevention, and treatment.

Keywords: metabolic endotoxemia, lipopolysaccharide, atherosclerosis, obesity, diabet mellitus.

Согласно современным представлениям, в основе социально значимых хронических заболеваний, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией, таких как атеросклероз, сахарный диабет, ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких, болезнь Альцгеймера, лежит хроническое воспаление низкой градации [17, 24].

Хроническое системное воспаление – это типовой, мультисиндромный, патологический процесс, развивающийся при системном повреждении и характеризующийся тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах – и микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях [2]. Одним из индукторов такого воспаления может являться метаболическая эндотоксемия [4].

Термин «метаболическая эндотоксемия» был введен недавно для отражения комплекса изменений, происходящих в организме при субклиническом (двух-трехкратном) повышении уровня циркулирующих эндотоксинов [17, 29].

Эндоксины представляют собой липополисахарид, который является структурным компонентом мембраны грамотрицательных бактерий и состоит из липида А, полисахаридного ядра и О-специфической цепи. Липид А является внутренней частью и обеспечивает инициацию воспалительной реакции. О-цепь – это наружная часть липополисахарида, ответственная за формирование типоспецифического иммунитета [5, 16].

В норме, около 5% эндоксинов поступают в системный кровоток и играют важную роль в поддержании нормальной функции иммунной системы, печени и симпатно-адреналовой системы [7].

Повышение уровня циркулирующих эндоксинов может быть связано с различными причинами: нарушением диеты (повышением потребления жиров и углеводов) [17, 29, 31, 32]; хроническими стрессами [32], курением [17], злоупотреблением алкоголем [17], заболеваниями печени (такими, как неалкогольная жировая болезнь печени, хронические вирусные гепатиты) [15], аутоиммунными заболеваниями (такими, как ревматоидный артрит) [6], хроническими заболеваниями почек [21, 29],

нарушением микроциркуляции в стенке кишечника при хронической сердечной недостаточности [1]. Таким образом, метаболическая эндотоксемия как правило ассоциирована с классическими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Эндоксины реализуют свои эффекты через активацию рецепторов врожденного иммунитета – Toll-подобные рецепторы [17, 24, 29, 36]. Связывание с данными рецепторами приводит к активации нуклеарного фактора NF-κB, который в свою очередь стимулирует транскрипцию генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-1β). [39] и вызывая дисфункцию клеток иммунной системы, адипоцитов и эндотелиоцитов. [37].

Последние клинические исследования представили доказательства для потенциальной роли Toll-подобных рецепторов, при атеросклерозе и ишемической болезни сердца. Mizoguchi et al. [12] сообщили, что экспрессия Toll-подобных рецепторов 2 и 4 типов в моноцитах коррелирует со степенью и тяжестью заболеваний коронарных артерий у пациентов со стабильной стенокардией. Аналогично, у пациентов с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда также было показано, что увеличение числа циркулирующих TLR4-положительных моноцитов [22].

Кроме того, доказана роль липополисахаридов в развитии оксидативного стресса (нарушения баланса прооксидантной и антиоксидантной систем) [7, 30, 39], что является одним из патогенетических звеньев в развитии эндотелиальной дисфункции за счет подавления биосинтеза или биоактивности оксида азота. [3].

Способность липополисахаридов Грам(-) микроорганизмов повышать уровни провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6) показано в клинических исследованиях (суммарно более 300 человек) на здоровых добровольцах [11, 18].

Последние данные показывают, что метаболическая эндотоксемия, активируя синтез провоспалительных цитокинов, может привести к развитию метаболических заболеваний, таких как инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, атеросклероз и сердечно-сосудистые заболевания [11, 15, 23, 25, 31].

Данные многочисленных исследований подтверждают, что в развитии сердечно-со-

судистых и метаболических заболеваний играют важную роль схожие патогенетические звенья: эндотелиальная дисфункция и системное воспаление низкой градации, которое может быть связано с метаболической эндотоксемией. Тесная патогенетическая связь данных нозологий обусловила появление термина «кардиометаболический континуум» [10, 38]. А роль метаболической эндотоксемии в развитии данного состояния позволяет назвать её новой кардиометаболической мишенью для поиска путей фармакологической коррекции и ранней профилактики атеросклероза, ожирения и сахарного диабета второго типа [38].

Дисфункция эндотелия является ранним маркером сердечно-сосудистых заболеваний и проявляется снижением образования и биодоступности оксида азота при одновременном повышении уровня супероксид-аниона и продукции мощных вазоконстрикторов, что приводит к дисбалансу медиаторов, обеспечивающих в норме эндотелий-зависимые процессы [9].

Роль липополисахарида в развитии эндотелиальной дисфункции отражена в клинических и доклинических исследованиях. Так, в исследовании Wiedermann et al. описаны основные механизмы формирования эндотелиальной дисфункции при воздействии липополисахарида: нарушение баланса прокоагулянтной-антикоагулянтной систем, нарушение обмена гомоцистеина, индукция аутоиммунных реакций и повышение уровня эндотелиальных адгезивных молекул. [13]. В экспериментальных исследованиях доказательством формирования эндотелиальной дисфункции является изменение эндотелий-зависимых [19, 30, 34] и эндотелий-независимых реакций [19, 30].

Изменение степени вазорелаксации при проведении манжеточной пробы у пациентов с хроническим гепатитом С служило ранним маркером эндотелиальной дисфункции и было связано с уровнем циркулирующего эндотоксина. [33].

В патогенезе атеросклероза, ассоциированного с метаболической эндотоксемией, важную роль помимо дисфункции эндотелия, хронического воспаления низкой градации и оксидативного стресса, важную роль играет влияние липополисахаридов на обмен холестерина и

триглицеридов. Так, в доклинических исследованиях была показана способность эндотоксинов повышать уровень холестерина, его фракций и триглицеридов [11, 35], в том числе на нокаутных мышах ApoE-null [35]; ингибировать обратный транспорт холестерина [11, 35] и влиять на обмен фосфатидилхолина [25, 35].

В исследовании Lehr et al. отражены и другие возможные механизмы развития атеросклероза при длительном воздействии малых доз липополисахарида: непосредственное повреждение эндотелиальных клеток, адгезия лейкоцитов, ускорение трансформации макрофагов в пенистые клетки [26].

В крупном когортном исследовании (n=2959) у пациентов с ишемической болезнью сердца, определение повышенных уровней в сыворотке липополисахарид-связывающих белков, было связано с повышением уровней общей и сердечно-сосудистой смертности [27]. Выраженность эндотоксемии также коррелирует с частотой и тяжестью развития хронической сердечной недостаточности [1] и смертностью у лиц с заболеваниями почек [20].

Необходимость профилактики и лечения метаболической эндотоксемии позволило начать поиск фармакологических агентов проведение экспериментальных исследований для коррекции данного патологического состояния. Так, свою эффективность по уменьшению выраженности эндотоксемии и хронического воспаления низкой градации показали: пробиотики [31], статины [1, 14] и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [34].

Актуальным остается изучение терапевтической эффективности противовоспалительных цитокинов [1] и моноклональных антител к провоспалительным цитокинам – ключевым субстратам, синтез которых повышается при активации эндотоксинами Toll-подобных рецепторов.

Таким образом, необходимо дальнейшее проведение экспериментальных и клинических исследований для того, чтобы использовать сведения о качественном и количественном составе микрофлоры кишечника и уровне циркулирующих эндотоксинов в качестве новых, как диагностических, так и терапевтических мишеней.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Арутюнов Г.П., Былова Н.А., Румянцев С.А. Внекардиальные проявления при хронической сердечной недостаточности. – М., 2013 – 172с.
2. Вёрткин А. Л., Скотников А. С., Губжикова О. М. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и клинико-фармакологические ниши рофлумаиаста // Лечащий врач. 2013. № 9. С. 85–88.
3. Влияние антиоксидантов на эндотелиальную дисфункцию при моделировании L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота / Якушев В.И. [и др.] // Кубанский научный вестник. 2010 №9 (123). С. 186-190
4. Егорова Е. Н., Калинин М. Н., Мазур Е. С. Системное воспаление в патогенезе хронической сердечной недостаточности // Верхневолжский медицинский журнал. 2012. Т.10 (1). С. 16-18.
5. Казюлин А.Н., Шестаков В.А., Бабина С.М. Роль эндотоксемии в патогенезе неалкогольного стеатогепатита. // Гастроэнтерология. 2014. №1. С. 18-21
6. Клеточные и гуморальные механизмы антиэндотоксинового иммунитета у больных ревматоидным артритом / Белоглазова К.В. [и др.] // Таврический медико-биологический вестник 2009. Том 12, №3. С. 10-14
7. Петухов В.А. Дисбиоз, эндотоксиновая агрессия, нарушение функций печени и дисфункция эндотелия в хирургии. Современный взгляд на проблему // Лечащий врач. 2006. Т.4, №4. С. 10-15
8. Принципы фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции / Покровская Т.Г. [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. 2007. № 1-2. С. 146-149.
9. Реалии и перспективы фармакологической коррекции «ADMA-eNOS»-ассоциированных путей при преэклампсии / Покровский М.В. [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010. № 6. С. 882-887.
10. Способ моделирования эндотелиальной дисфункции путем воспроизведения метаболических нарушений / Маяков А.И. [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. 2011. №10(105), вып.14. С. 196-201.
11. A human model of inflammatory cardiometabolic dysfunction; a double blind placebo-controlled crossover trial / Mehta N.N. [et al.] // J Transl Med. 2012; 10. P. 124.
12. Association between Toll-like receptors and the extent and severity of coronary artery disease in patients with stable angina. / Mizoguchi E. [et al.] // Coron Artery Dis. 2007. 18(1). P. 31-8.
13. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results from the Bruneck Study. / Wiedermann C.J. [et al.]. // J Am Coll Cardiol. 1999. 34(7). P.1975-81.
14. Atorvastatin suppresses LPS-induced rapid upregulation of Toll-like receptor 4 and its signaling pathway in endothelial cells. / Wang Y. [et al.] // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2011. 300(5). P. 1743-52.
15. Bacterial endotoxin and non-alcoholic fatty liver disease in the general population: a prospective cohort study / Wong V.W. [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. 2015. 42(6). P.731-40. Brade H. Endotoxin in Health and Disease. NY: CRC Press, 1999. 968.
16. Causes and consequences of low grade endotoxemia and inflammatory diseases / Glaros T.G. [et al.]// Frontiers in Bioscience. 2013. V.5. P. 754-65.

17. Characterization of inflammation and immune cell modulation induced by low-dose LPS administration to healthy volunteers / Dillingh M.R. [et al.] // J. of Infl. 2014. 11:28 URL: <http://www.journal-inflammation.com/content/11/1/28> (дата обращения 07.12.2015).
18. Chronic endotoxemia and endothelium-dependent vasodilation in coronary arteries. / Myers P.R. [et al.] // Shock. 1996. 6(4). P.267-73.
19. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. / McIntyre C.W., [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. 2011. 6(1) P.133-41.
20. Endotoxins and inflammation in hemodialysis patients. / El-Koraie A.F., [et al.] // Hemodial Int. 2013. 17(3). P.359-65.
21. Expansion of circulating Toll-like receptor 4-positive monocytes in patients with acute coronary syndrome. / Methe H. [et al.] // Circulation. 2005. 111(20). P. 2654-61.
22. Gnauck A., Lentle R.G., Kruger M.C. The characteristics and function of bacterial lipopolysaccharides and their endotoxic potential in humans // Int Rev Immunol. 2015. 25. P. 1-31.
23. Human endotoxemia as a model of systemic inflammation / Andreasen A.S. [et al.] // Curr Med Chem. 2008. 15(17). P. 1697-705.
24. Human experimental endotoxemia in modeling the pathophysiology, genomics, and therapeutics of innate immunity in complex cardiometabolic diseases. / Patel P.N. [et al.] // Arterioscler Thromb Biol. 2015. 35(3). P. 525-34
25. Immunopathogenesis of atherosclerosis: endotoxin accelerates atherosclerosis in rabbits on hypercholesterolemic diet. / Lehr H.A [et al.] // Circulation. 2001. 104. P. 914-920.
26. Lipopolysaccharide-binding protein (LBP) is associated with total and cardiovascular mortality in individuals with or without stable coronary artery disease / Lepper P.M., [et al.] // Atherosclerosis. 2011. 219(1). P. 291-710.
27. Marshall J.C. Lipopolysaccharide: an endotoxin or an exogenous hormone? // Clin Infect Dis. 2005. 41 Suppl 7. P. 470-80.
28. Metabolic endotoxemia: a molecular link between obesity and cardiovascular risk / Neves A.L. [et al.] // J Mol Endocrinol. 2013. 51(2). P. 51-64.
29. Milosh T.S., Maksimovich N.Y. The endothelium of the vessels and prooxidative-antioxidative balans in pregnancy rats with endothoxinaemia // Patol Fiziol Eksp Ter. 2015. 59(1). P.55-9.
30. Probiotics as Complementary Treatment for Metabolic Disorders / Le Barz M. [et al.] // Diabetes Metab J. 2015. 39(4). P. 291-303.
31. Punder K., Pruimboom L. Stress Induces Endotoxemia and Low-Grade Inflammation by Increasing Barrier Permeability // Front Immunol. 2015; 6. P. 223.
32. Relationship between microbial translocation and endothelial function in HIV infected patients. / Blodgett E. [et al.] // PLoS One. 2012. 7(8) P. 4262-4.
33. Role of angiotensin II in endothelial dysfunction induced by lipopolysaccharide in mice. / Lund D.D. [et al.] // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007. 293(6). P. 3726-31
34. Role of gut microbiota in the modulation of atherosclerosis-associated immune response / Chistiakov D.A. [et al.] // Front Microbiol. 2015. 6 P.671.
35. Serum Levels of Lipopolysaccharide and 1,3- β -D-Glucan Refer to the Severity in Patients with Crohn's Disease / Guo Y. [et al.] // Mediators Inflamm. 2015 URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4464677/> (дата обращения 06.12.2015)
36. Significance of systemic endotoxaemia in inflammatory bowel disease / Gardiner K.R. [et al.] // Gut. 1995. 36(6). P. 897-901.
37. The gut microbiome as novel cardio-metabolic target: the time has come! / Vinjé S. [et al.] // Eur Heart J. 2014. 35(14). P. 883-7.
38. Verma I. Nuclear factor (NF)- κ B proteins: therapeutic targets // Ann Rheum Dis. 2004. 63(Suppl 2). P. 57-61.

REFERENCES:

1. Arutyunov GP, Bylova NA Rumyantsev SA Extracardiac manifestations in chronic heart failure. – Moscow, 2013 – 172с.
2. Vertkin AL, Skotnikov A., M. Gubzhokova Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease : the role of chronic systemic inflammation and clinical pharmacology of roflumilast // Therapist. 2013. № 9. P. 85–88.
3. The effect of antioxidants on endothelial dysfunction in modeling L-NAME- induced deficiency of nitric oxide / Yakushev V.I [et al.] // Kuban Scientific Herald. 2010 №9 (123). P. 186-190
4. Egorova E.N., Kalinkin M.N., Mazur E.S. Systemic inflammation in the pathogenesis of chronic heart failure // Verhnevolzhskiy Medical Journal. 2012. V.10 (1). P. 16-18.
5. Kazyulin AN, Shestakov VA, Babin SM The role of endotoxemia in the pathogenesis of NASH // Gastroenterology. 2014. №1. P. 18-21
6. Cellular and humoral immune mechanisms antiendotoxin patients with rheumatoid arthritis / Beloglazova K.V. [et al.]// Tauride biomedical Gazette. 2009. V.12, N3. P. 10-14
7. Petukhov VA Dysbiosis, endotoxin aggression, abnormal liver function and endothelial dysfunction in surgery. Modern approach to the problem // Therapist. 2006. V.4, №4. P. 10-15
8. Principles of pharmacological correction of endothelial dysfunction / Pokrovskaya T. G. [et al.] // Kuban Scientific Herald. 2007. № 1-2. P. 146-149.
9. Realities and prospects for pharmacological correction of «ADMA-eNOS»-associated ways in preeclampsia Pokrovsky M.V. [et al.] // Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2010. № 6. P. 882-887.
10. Method of endothelial dysfunction modeling by simulating the metabolic disorders / Mayakov A.I. [et al.] // Belgorod State University Scientific bulletin Medicine Pharmacy. 2011. №10(105), issue 14. P. 196-201.
11. A human model of inflammatory cardio-metabolic dysfunction; a double blind placebo-controlled crossover trial / Mehta N.N. [et al.] // J Transl Med. 2012; 10. P. 124.
12. Association between Toll-like receptors and the extent and severity of coronary artery disease in patients with stable angina. / Mizoguchi E. [et al.] // Coron Artery Dis. 2007. 18(1). P. 31-8.
13. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results from the Bruneck Study. / Wiedermann C.J. [et al.]. // J Am Coll Cardiol. 1999. 34(7). P.1975-81.
14. Atorvastatin suppresses LPS-induced rapid upregulation of Toll-like receptor 4 and its signaling pathway in endothelial cells. / Wang Y. [et al.] // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2011. 300(5). P. 1743-52.
15. Bacterial endotoxin and non-alcoholic fatty liver disease in the general population: a prospective cohort study / Wong V.W. [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. 2015. 42(6). P.731-40. Brade H. Endotoxin in Health and Disease. NY: CRC Press, 1999. 968.
16. Causes and consequences of low grade endotoxemia and inflammatory diseases / Glaros T.G. [et al.]// Frontiers in Bioscience. 2013. V.5. P. 754-65.
17. Characterization of inflammation and immune cell modulation induced by low-dose LPS administration to healthy volunteers / Dillingh M.R. [et al.] // J. of Infl. 2014. 11:28 URL: <http://www.journal-inflammation.com/content/11/1/28> (дата обращения 07.12.2015).
18. Chronic endotoxemia and endothelium-dependent vasodilation in coronary arteries. / Myers P.R. [et al.]// Shock. 1996. 6(4). P.267-73.

19. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. / McIntyre C.W., [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. 2011. 6(1) P.133-41.
20. Endotoxins and inflammation in hemodialysis patients. / El-Koraie A.F., [et al.] // Hemodial Int. 2013. 17(3). P.359-65.
21. Expansion of circulating Toll-like receptor 4-positive monocytes in patients with acute coronary syndrome. / Methe H. [et al.] // Circulation. 2005. 111(20). P. 2654-61.
22. Gnauck A., Lentle R.G., Kruger M.C. The characteristics and function of bacterial lipopolysaccharides and their endotoxic potential in humans // Int Rev Immunol. 2015. 25. P. 1-31.
23. Human endotoxemia as a model of systemic inflammation / Andreasen A.S. [et al.] // Curr Med Chem. 2008. 15(17). P. 1697-705.
24. Human experimental endotoxemia in modeling the pathophysiology, genomics, and therapeutics of innate immunity in complex cardiometabolic diseases. / Patel P.N. [et al.] // Arterioscler Thromb Biol. 2015. 35(3). P. 525-34
25. Immunopathogenesis of atherosclerosis: endotoxin accelerates atherosclerosis in rabbits on hypercholesterolemic diet. / Lehr H.A [et al.] // Circulation. 2001. 104. P. 914-920.
26. Lipopolysaccharide-binding protein (LBP) is associated with total and cardiovascular mortality in individuals with or without stable coronary artery disease / Lepper P.M., [et al.] // Atherosclerosis. 2011. 219(1). P. 291-710.
27. Marshall J.C. Lipopolysaccharide: an endotoxin or an exogenous hormone? // Clin Infect Dis. 2005. 41 Suppl 7. P. 470-80.
28. Metabolic endotoxemia: a molecular link between obesity and cardiovascular risk / Neves A.L. [et al.] // J Mol Endocrinol. 2013. 51(2). P. 51-64.
29. Milosh T.S., Maksimovich N.Y. The endothelium of the vessels and prooxidative-antioxidative balans in pregnancy rats with endotoxinaemia // Patol Fiziol Eksp Ter. 2015. 59(1). P.55-9.
30. Probiotics as Complementary Treatment for Metabolic Disorders / Le Barz M. [et al.] // Diabetes Metab J. 2015. 39(4). P. 291-303.
31. Punder K., Pruimboom L. Stress Induces Endotoxemia and Low-Grade Inflammation by Increasing Barrier Permeability // Front Immunol. 2015; 6. P. 223.
32. Relationship between microbial translocation and endothelial function in HIV infected patients. / Blodget E. [et al.] // PLoS One. 2012. 7(8) P. 4262-4.
33. Role of angiotensin II in endothelial dysfunction induced by lipopolysaccharide in mice. / Lund D.D. [et al.] // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007. 293(6). P. 3726-31
34. Role of gut microbiota in the modulation of atherosclerosis-associated immune response / Chistiakov D.A. [et al.] // Front Microbiol. 2015. 6 P.671.
35. Serum Levels of Lipopolysaccharide and 1,3- β -D-Glucan Refer to the Severity in Patients with Crohn's Disease / Guo Y. [et al.] // Mediators Inflamm. 2015 URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4464677/> (дата обращения 06.12.2015)
36. Significance of systemic endotoxaemia in inflammatory bowel disease / Gardiner K.R. [et al.] // Gut. 1995. 36(6). P. 897-901.
37. The gut microbiome as novel cardio-metabolic target: the time has come! / Vinjé S. [et al.] // Eur Heart J. 2014. 35(14). P. 883-7.
38. Verma I. Nuclear factor (NF)- κ B proteins: therapeutic targets // Ann Rheum Dis. 2004. 63(Suppl 2). P. 57-61.