

## РОЛЬ ЭНДОТОКСИНЕМИИ В АТЕРОГЕНЕЗЕ

Я.Ш. Шварц

*Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН, Новосибирск*

Представлена гипотеза о патогенетической роли бактериальных липополисахаридов (ЛПС, эндотоксинов) в развитии атеросклероза, систематизированы подтверждающие ее литературные данные, приведены некоторые собственные данные, свидетельствующие в пользу ключевой роли ЛПС-липопротеиновых комплексов в атерогенезе.

Более чем 150-летняя история изучения атеросклероза привела к появлению множества гипотез его патогенеза. Вплоть до недавнего времени большинство их сводилось к двум основным концепциям: концепции липидной инфильтрации и концепции “ответа на повреждение эндотелия”. С современных позиций обе концепции хорошо согласуются между собой и рассматриваются, хотя и с рядом оговорок, в качестве основы для интегральной теории атерогенеза [2]. С другой стороны, все большее количество авторов пытается строить единую теорию атеросклероза, рассматривая это заболевание как своеобразный воспалительный процесс [3, 59]. Оба подхода имеют много общего, так как предполагается, что повреждение эндотелия и накопление холестерина инициируют воспалительную реакцию, а та в свою очередь усиливает альтерацию эндотелиальной выстилки, аккумуляцию холестерина, формирование пенистых клеток и т.д. На наш взгляд, при обоих подходах наиболее слабо разработанным является вопрос об этиологическом факторе: что вызывает альтерацию эндотелия и что запускает и поддерживает воспалительный ответ – до сих пор не ясно и остается предметом дискуссии. Значение условных кандидатов на роль этиологических факторов, таких например, как окислительный стресс, минимально окисленные липопротеины низкой плотности (ЛНП), вирусные и бактериальные инфекционные агенты, дефицит эссенциальных жирных кислот, иммунные реакции и пр., в реальной ситуации *in vivo* остается недоказанным. Мы полагаем, что биологические эффекты бактериальных липополисахаридов (эндотоксинов) дают самые серьезные основания считать их наиболее реальными этиопатогенетическими факторами атерогенеза, индуцирующими и поддерживающими повреждение эндотелия, аккумуляцию липидов в арте-

риальной стенке и активный воспалительный процесс. Кроме того, эндотоксины способны стимулировать разрыв фиброзной покрышки на люминальной поверхности атеромы, тромбообразование и фатальные осложнения атеросклероза. На наш взгляд, концепция атеросклероза как эндотоксинзависимого процесса позволяет рассматривать этиологию, формирование пенистых клеток и липидную инфильтрацию сосудистой стенки, а также патогенез хронического воспалительного ответа с единой точки зрения. Рассмотрим существующие для такой точки зрения основания.

**Эндотоксинемия – частое событие** (эндотоксины, их источники в организме, причины проникновения в кровообращение).

При формировании неспецифического иммунновоспалительного ответа макроорганизм способен опознавать патогены только через очень ограниченный круг молекул микрофлоры: например, через формил-пептиды, пептидогликаны, тейхоевые кислоты, арабиноманнаны, глюканы. Молекулами, по которым макроорганизм опознает грам-негативную микрофлору, являются липополисахариды (ЛПС) (эндотоксины), главные компоненты внешней бактериальной мембраны [62], состоящие из структурно относительно консервативного биологически высокоактивного гидрофобного фрагмента, липида А, заякоренного на внешней мембране бактерии, ядерного полисахаридного участка и очень вариабельной гидрофильной О-специфической цепи с антигенными свойствами [4, 82, 98]. Когда Грам-(-) бактерии размножаются, лизируются или погибают эндотоксин высвобождается в виде свободного ЛПС и в таком виде может попадать в общий кровоток, тем самым вызывая системную эндотоксинемию. В настоящее время установлено, что человеческий организм сталкивается с

различными вариантами эндотоксинемии на протяжении почти всей жизни и это отнюдь не редкое для него событие. Эндотоксинемия сопровождается септическими состояниями, инфекционно-воспалительными заболеваниями, ожоги [69], травмы и геморрагии [63], оперативные вмешательства [12, 19, 38]. Также эндотоксинемия выявляется у больных с самыми разнообразными скрытыми и/или хроническими очагами инфекции, например, с инфекциями мочевых путей [67], воспалением периодонта или небных миндалин, заболеваниями желудочно-кишечного тракта и т.д. При этом большая роль отводится применению действующих на бактериальную стенку антибиотиков, в частности антибиотиков бета-лактамового ряда [36, 40], которые, связываясь с так называемыми пенициллин-связывающими белками на поверхности Грам(-) бактерий, вызывают эндотоксинемии и при инфекциях и сепсисах могут резко, вплоть до эндотоксинового шока, ухудшать состояние больного. Причем между выраженностью эндотоксинемии и противомикробной эффективностью антибиотика существует, как правило, прямая зависимость [39]. Очевидно, нетяжелые варианты антибиотик-обусловленной эндотоксинемии встречаются намного чаще. Кроме того, большое значение при возникновении эндотоксинемий придается явлению бактериальной транслокации, которое описывается как частое событие и представляет собой перенос бактерий и эндотоксина из просвета кишечника к *lamina propria* и далее в кровоток. Так как нормальная коли-формная флора кишечника присутствует постоянно, феномен имеет место при всех нарушениях функции интестинального барьера [7, 10], в том числе при нарушениях кровоснабжения и воспалительных патологиях кишечника, при серьезных нарушениях диеты и дисбактериозах. Проницаемость кишки для эндотоксина может быть обусловлена реактивными изменениями кишечной стенки, например, описано, что она резко возрастет при аневризме брюшной аорты. При дисбактериозах и кишечных инфекциях увеличение абсорбции эндотоксина связано не только с повышением проницаемости кишечной стенки, но и с ростом численности Грам(-) интестинальной флоры и гиперпродукции ЛПС. Чрезмерное употребление алкоголя также приводит к транслокации эндотоксина из толстой кишки [47; 72]. В просвете кишечной трубки ЛПС частично нейтрализуется желчными кислотами; соответственно эндотоксинемия развивается и при нарушении продукции и пассажа желчи [13]. Существует мнение, что из толстой кишки эндотоксин поступает в портальный кровоток даже в условиях нормы, т.е. практически беспрерывно, и лишь печень, в основном клетки Купфера, эффективно связывает и нейтрализует LPS, не да-

вая ему проникнуть в системную циркуляцию. Поэтому любые диффузные заболевания печени, просто перегрузка и функциональная недостаточность клеток Купфера или макрофагальной системы в целом, в том числе и транзитная, ассоциированы с системной эндотоксинемией [60, 73, 74].

#### БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЛПС

Биологическая активность ЛПС в организме сохраняется очень долго. Клиренс эндотоксина из кровотока осуществляется преимущественно макрофагальной системой (на 70–80 % клетками Купфера). Это связано с тем, что на моноцитах-макрофагах (и много слабее на нейтрофилах) экспрессируются специфические рецепторы для ЛПС – CD14, а также максимально представлен ряд других рецепторов, способных связывать ЛПС, в том числе скавенджер-рецепторы, toll-рецепторы и др. Нефагоцитирующие клетки связывают ЛПС только при его больших концентрациях, что происходит, в частности, за счет связывания ЛПС с растворимым CD14 (sCD14) – только в таком связанном виде ЛПС взаимодействует с эндотелиальными, гладкомышечными, эпителиальными и пр. CD14-негативными клетками. Меченые препараты ЛПС после их внутривенного введения очень медленно выводятся из организма: большая часть метки находится в ткани на протяжении нескольких недель и долго экскретируется в кишечник через желчь [29]. При этом, как продемонстрировано в экспериментах с двойной меткой разных участков эндотоксина, его молекула подвергается деградации и утрачивается главным образом O-специфический антиген. Одновременно начинается постепенное, медленное деацелирование липида А. Утрата антигенной специфичности и постепенное отщепление жирных кислот, тем не менее, не приводит к значительным изменениям макромолекулярной структуры ЛПС, и спустя длительное время после введения эндотоксина *in vivo* или его захвата макрофагами в системе *in vitro* его удается вновь экстрагировать из ткани или клеток в относительно неизменном состоянии. Принципиально при этом то, что биологическая активность липида А, компонента, которому ЛПС обязан почти всеми своими эндотоксическими и провоспалительными свойствами, остается вполне сопоставимой с исходным ЛПС [29]. Таким образом, даже однократный эпизод эндотоксинемии приводит к тому, что ЛПС оказывается в тканевых макрофагах и персистировать, сохраняя там свою структуру и потенциальную биологическую активность, в течение многих недель, только внутриклеточная изоляция ЛПС, а также маскировка его биоактивности при комплексовании с переносчиками

в сыворотке крови (см. ниже) обеспечивают быструю детоксификацию эндотоксина в организме.

**Грам-негативные инфекции в атерогенезе** (ассоциация с разными возбудителями, особенности и роль их ЛПС).

В последние годы появилось большое количество исследований о возможной роли некоторых бактериальных возбудителей в атерогенезе. В первую очередь это касается таких возбудителей, как *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Porphyromonas gingivalis* и *Prevotella intermedia*. *Chlamydia pneumoniae* — облигатные внутриклеточные бактерии, вызывающие воспалительные заболевания респираторного тракта. Исходя из сероэпидемиологических исследований, можно заключить, что более чем 60 % популяции людей старше 50 лет имели с этой бактерией контакт [14]. Ассоциация между *C. pneumoniae* и атеросклерозом была продемонстрирована сероэпидемиологически [49, 61, 84], иммуногистохимически при обнаружении этого микроорганизма внутри атером [50], электронно-микроскопически внутри пенистых клеток [91], а также методом PCR анализа при идентификации его генома внутри атером [51]. Сообщалось о выделении этого возбудителя из образца каротидной артерии, взятого при эндоатеректомии [41]. Несмотря на избыток данных о возможной роли *C. pneumoniae* в атеросклерозе, каким образом этот микроорганизм может способствовать развитию заболевания — остается неизвестным [85]. Вместе с тем недавно были получены доказательства возможного прямого участия ЛПС *C. pneumoniae* в формировании пенистых клеток. В системе *in vitro* было показано, что в присутствии липопротеинов (ЛП) низкой плотности (ЛНП) хламидийные бактерии индуцируют трансформацию макрофагов человека в пенистые клетки [43], образование которых считается ключевым событием развития атероматозного повреждения [83] и которые формируются по современным представлениям главным образом за счет избыточного нерегулируемого захвата окислительно-модифицированных ЛНП [9]. В этой же системе удалось продемонстрировать, что компонент *C. pneumoniae*, отвечающий за индукцию образования пенистых клеток, — это ЛПС [44]. В связи со структурными особенностями хламидийный эндотоксин напоминает так называемые шероховатые формы ЛПС Enterobacteriaceae [14] и имеет по сравнению с энтеробактериями слабые иммуногенные и провоспалительные свойства [71]. Поскольку на кроликах и аполипопротеин Е-дефицитных мышях разработаны модели для изучения атеросклероза при инфекции *C. pneumoniae*, вероятно, в ближайшее время могут быть получены доказательства роли ЛПС *C. pneumoniae* *in vivo* [25, 65, 68].

*Porphyromonas gingivalis* и *Prevotella intermedia* являются доминирующими анаэробными Грам-негативными бактериями, которые колонизируют периодонтальные карманы больных периодонтитами. Их ЛПС также имеет ряд химических отличий от классического ЛПС энтеробактерий и вызывает менее выраженный иммуновоспалительный ответ [17, 94]. Как и в случае с *C. pneumoniae*, пока нет прямых доказательств *in vivo* о роли ЛПС бактерий, вызывающих периодонтит в развитии атеросклероза. В то же время документирована ассоциация между тяжестью периодонтита, с одной стороны, и риском сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклеротических инсультов, с другой [11]. В недавних экспериментах на приматах при моделировании периодонтита наложением лигатуры в сыворотке крови наблюдали появление эндотоксинемии. Одновременно, по мере развития гингивита и/или периодонтита в сыворотке наблюдался значительный подъем содержания белков острой фазы и хемокинов, а также характерная “атерогенная” и заметно усиливавшаяся под действием диеты дислипидемия: изменения уровня холестерина, триглицеридов, ЛНП, ЛП высокой плотности (ЛВП), апоА-I и др. [20].

Аналогично *C. pneumoniae* и возбудителям периодонтита *H. pylori* представляют собой бактерии, ЛПС которых вызывает лишь незначительную активацию иммуновоспалительного ответа, что позволяет этим микроорганизмам долго локально колонизировать и персистировать в тканях, в норме стерильных. Имеются эпидемиологические исследования об ассоциации *H. pylori* и связанной с ней язвенной болезнью с развитием атеросклероза. Попытки обнаружить эти бактерии в атеромах пока успехом не увенчались.

В 1999 г. С. J. Wiedermann с соавт. впервые показали резкое увеличение заболеваемости атеросклерозом у людей с хроническими или возвратными инфекциями при наличии у них эндотоксинемии выше 50 пг/мл. Интересно, что курение оказалось при этом фактором риска только у людей с выраженной эндотоксинемией.

Итак, весьма разнородные микроорганизмы, относящиеся к разным семействам бактерий, имеющие в организме различную локализацию и тропность к разным тканям, ассоциированы с атеросклерозом. Очевидно, что их немногими общими свойствами являются лишь Грам-отрицательность и способность очень длительное время, годами, персистировать в организме. Последнее обстоятельство, по-видимому, объясняется невысокой способностью их ЛПС индуцировать воспалительные цитокины и хемокины, направленные на элиминацию бактерий, и объясняет субклинический характер и крайне широкую распространенность этих инфекций. Оно же делает бактериальную транслокацию именно

этой флоры и проникновение их эндотоксина в кровь наиболее вероятными. В противоположность низкой иммуновоспалительной активности эндотоксинов этих бактерий, способность их ЛПС стимулировать захват макрофагами ЛП и их трансформацию в пенные клетки не отличается от этой способности у ЛПС энтеробактерий. Собственно ассоциация Гр(-) инфекции с атеросклерозом дает многим авторам основание предполагать, что атероматозные повреждения — это инфекционные очаги с жизнедеятельной микрофлорой. Представление о зависимости атерогенеза от ЛПС позволяет обойтись без этого предположения, так как источник эндотоксина может находиться дистантно от сосудистой стенки.

**Основные мишени и атерогенные эффекты ЛПС** (действие на факторы плазмы, тромбоциты, моноциты-макрофаги, лимфоциты, эндотелий, гладкомышечные клетки).

Представление об атеросклерозе, как о своеобразном макрофаг-зависимом гранулематозном воспалении с нарушениями липидного обмена и повышенным в далеко зашедших случаях тромбообразованием, позволяет выделить “атерогенные” мишени/эффекты эндотоксина. Так как эффекты ЛПС, как правило, опосредованы цитокинами и медиаторами, продуцируемыми макрофагами и др. клетками-респондерами, эти эффекты могут быть прямыми и непрямыми.

Проникновение в сосудистое русло бактериальных эндотоксинов вызывает активацию плазматических ферментативных каскадов: через классический, опосредуемый главным образом липидом А, и альтернативный, опосредуемый полисахаридной частью ЛПС, в пути происходит активация системы комплемента; при атеросклерозе многими исследованиями обнаружены признаки активации комплемента и присутствие С5b-9 комплексов в области атероматозных поражений [54]. Путем связывания с отрицательно заряженными участками ЛПС, в частности с фосфатными группировками липида А, активируется фактор Хагемана и стимулируется тканевый фактор; соответственно активируется система свертывания крови; повышенная экспрессия этих факторов при атеросклерозе хорошо известна [8, 21]. Параллельно активируются пропердиновая и каллекреин-кининовая системы. Прямое действие липида А, а также действие ЛПС, опосредованное активацией комплемента и воспалительными факторами, индуцирует активацию тромбоцитов, что вместе с активированной системой свертывания может вызывать тромбообразование и др. расстройства, характерные для осложненного течения атеросклероза.

Провоспалительные эффекты ЛПС связаны в первую очередь с их способностью активировать моноциты-макрофаги и нейтрофилы с соответствующей генерацией реактивных мета-

болитов кислорода и азота, эйкозаноидов, хематрактантов, молекул адгезии, колониестимулирующих факторов таких цитокинов, как туморнекротизирующий фактор альфа (ТНФ), интерлейкин-1 бета (ИЛ-1), интерлейкин(ИЛ)-6, ИЛ-8 и др. В силу чрезвычайно высокой чувствительности моноцитов-макрофагов очень низкой концентрации ЛПС (25–50 пг/мл) достаточно для эффективной стимуляции синтеза ТНФ и ИЛ-1 *in vitro*, а у здоровых добровольцев инъекция 3 нг/кг ЛПС *E. coli* ведет к поистине драматическому росту уровня ТНФ в циркуляции (с меньше чем 5 пг/мл до 750 пг/мл). При предварительной сенсibilизации (примировании) мононуклеарных фагоцитов, например за счет присутствия интерферона-гамма, необходимая для активации этих клеток доза ЛПС уменьшается еще больше, а эффективность стимуляции синтеза ТНФ и др. цитокинов резко возрастает. Реактивность макрофагов по отношению к ЛПС зависит от присутствия ЛПС-связывающего белка в сыворотке крови, уровня экспрессии toll-рецепторов (tlr4 рецепторов) и от множества др. факторов. В ряде случаев возможно развитие макрофагальной гипореактивности: так, при сублетальных дозах или при хроническом/многократном попадании эндотоксина в кровь возникает феномен ранней эндотоксиновой толерантности, связанный с нарушениями внутриклеточной трансдукции сигнала и с продукцией противовоспалительных факторов и цитокинов.

Существует множество публикаций о признаках активации макрофагов при атеросклерозе и возможной роли этой активации в атерогенезе [32]. Нельзя, по-видимому, исключить и возможное возникновение и роль в атерогенезе состояний эндотоксиновой толерантности макрофагов: формирование такого их состояния могло бы, на наш взгляд, объяснять хронический характер течения воспалительного процесса в атероматозах, а механизмами его возникновения, могут быть, в частности, хроническая эндотоксинемия или локальное действие микродоз эндотоксина (аналогично толерогенным эффектам микродоз ЛПС в культуре макрофагов).

Дополнительной мишенью эндотоксина являются Т- и В-лимфоциты, опосредующие, в отличие от фагоцитов, медленный и более сложно регулируемый иммунный ответ. Полисахаридный фрагмент молекулы ЛПС обладает выраженными антигенными свойствами и спустя ~2 нед после однократной эндотоксинемии в сыворотке обнаруживаются антитела, титр которых может оказаться достаточным для нейтрализации повторно вводимого эндотоксина (так называемый феномен поздней эндотоксиновой толерантности). Как уже отмечалось выше, при атеросклерозе обнаруживаются антитела к ЛПС. Давно известна способность ЛПС вызывать по-

ликлональную активацию лимфоцитов. Опосредованно в активацию Т-клеток вовлекаются ИЛ-1 и др. продукты макрофагов, активированных эндотоксином. В атеросклеротических повреждениях сосудов уже на стадии липидных полос и пятен всегда присутствуют Т-клетки (около 10 % от числа макрофагов) и имеются признаки их активации, такие как экспрессия Th1 цитокинов, интегриновых рецепторов и др. В далеко зашедших атеромах в области инфильтрации обнаруживаются также плазматические клетки и IgG. Учитывая наличие в атеромах молекул и рецепторов, обеспечивающих костимуляцию лимфоцитов и макрофагов, в частности, экспрессию ИЛ-1, ИЛ-12, интерферона- $\gamma$ , HLA-II, VLA-1, CD40L/CD40, LFA-1/молекулы межклеточной адгезии-1 и др. [32], можно думать о роли эндотоксина в этом процессе.

Прямое и опосредованное действие ЛПС приводит также к повреждению и активации эндотелия и экспрессии на нем молекул адгезии, необходимых при воспалении и при формировании атером для прикрепления и дальнейшего проникновения в субэндотелиальное пространство нейтрофилов и моноцитов крови. Прямое действие осуществляется через растворимый CD14 [76] или независимо от него [35], а не прямое — через факторы фагоцитарного происхождения, в частности через TNF и ИЛ-1 [77]. При прямом действии липид А эффективно стимулирует адгезию фагоцитов к эндотелиальным клеткам; присутствие O-специфической цепи ЛПС делает эту стимуляцию более эффективной [87]. Наблюдаемые при атеросклерозе признаки повреждения эндотелиальной выстилки, такие как набухание эндотелиальных клеток, нарушение функций межклеточных контактов [70], полиплоидизация [37], апоптотическая гибель [42] и др., характерны также для эндотоксинемии и опосредуются главным образом провоспалительными медиаторами и цитокинами. Зависимый от воспалительного ответа окислительный стресс индуцирует образование высокоатерогенных окислительно-модифицированных ЛНП и др. продуктов, повреждающих и активирующих эндотелий [75, 78]. Под действием эндотоксина происходят быстрый (до 25 мин) синтез и экспрессия адгезивных молекул на поверхности моноцитов, полиморфонуклеаров, Т-лимфоцитов и несколько позже (1,5–2 ч) — на эндотелии. В прилипание клеточных элементов к эндотелию могут быть вовлечены 3 основных класса молекул адгезии — селектины, интегрины и иммуноглобулины. На поверхности активированного эндотелия эндотоксин, а также TNF и ИЛ-1 индуцируют экспрессию таких наиболее часто обнаруживаемых при атерогенезе адгезивных молекул, как ICAM (intercellular adhesion molecule) и VCAM (vascular cell adhesion molecule), а также

P-селектин и E-селектин. Не только ЛПС-стимулированные моноциты-макрофаги, но и активированные эндотелиальные клетки способны продуцировать также интерлейкин-8 (45), фактор, который, как и молекулы адгезии, присутствует в зонах атероматозного повреждения и ответствен за рекрутирование в зоны воспаления полиморфонуклеаров.

Гладкомышечные клетки также являются мишенью эндотоксина, и существует обширная литература о действии ЛПС-индуцированных цитокинов и медиаторов, например TNF, ИЛ-1, фактора роста происходящего из тромбоцитов, основного и кислого факторов роста фибробластов, трансформирующего фактора роста бета и пр., на хемотактическую, пролиферативную и синтетическую функции этих клеток. Поскольку в зоне атеросклеротического повреждения гладкомышечные клетки являются основными продуцентами молекул экстрацеллюлярного матрикса, а также наряду с клетками воспаления способны продуцировать кислые гидролазы, металлопротеиназы и их ингибиторы. ЛПС-зависимая стимуляция гладкомышечных клеток может влиять на формирование фиброзной покрышки и на стабильность атеромы.

**Формирование комплексов ЛПС–липопротеины** (участие разных фракций ЛП, изменение их клиренса, ускорение аккумуляции ЛП в макрофагах и в артериальной ткани, гипотеза высвобождения ЛПС из клеток после захвата ЛП–ЛПС комплексов).

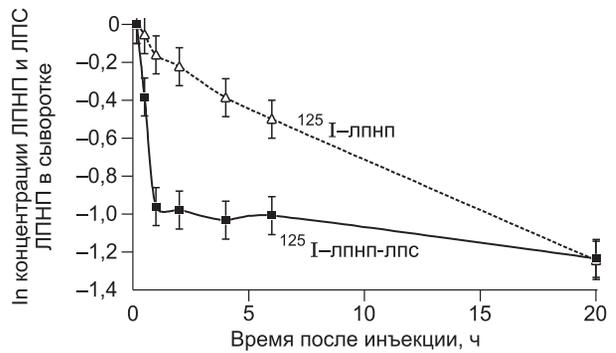
Предположение о том, что ЛПС может взаимодействовать с ЛП плазмы крови, впервые возникло еще в конце 50-х — начале 60-х годов [92, 93]. С тех пор для доказательства участия и идентификации ЛП, участвующих в связывании и инактивации ЛПС, были предприняты серьезные исследовательские усилия. При этом подавляющим большинством исследований было установлено, что в норме основными ЛПС-связывающим липопротеинами плазмы у экспериментальных животных являются ЛП высокой плотности (ЛПВП) [5, 26, 95]. Комплексы ЛПС–ЛПВП были обнаружены в сыворотке различных видов животных, включая человека. Было показано, что связывание ЛПС с ЛПВП снижает скорость клиренса крови от ЛПС [64], ингибирует связывание ЛПС с клетками и его интернализацию [27], предотвращает развитие летальных эффектов ЛПС [53], ингибирует ЛПС-индуцированную биохимиллюминесценцию и продукцию цитокинов в культуре моноцитов-макрофагов [5, 16].

Несколько позже появились работы о роли других фракций ЛП в связывании и инактивации ЛПС. Например, как было показано на некоторых линиях мышей с разной чувствительностью к ЛПС, скорость клиренса ЛПС из крови не зависит от его связывания с ЛПВП [29]. В

экспериментах на культурах Мф W.A. Flegel с соавт. [1993] установили, что ЛПНП, но не другие ЛП, блокировали ЛПС-индуцированную активацию клеток. В.J. van Lenten с соавт. [1986] обратили внимание на то, что ЛПВП является основным липопротеиновым акцептором ЛПС только у тех видов животных (кролики, крысы), у которых ЛПВП являются также основным переносчиком холестерина, тогда как у людей ЛПС распределен между ЛПВП и ЛПНП примерно поровну. Эти авторы пришли к заключению, что все основные классы ЛП связывают ЛПС прямо пропорционально содержанию холестерина в этих частицах. Действительно, у кроликов, получавших в диете холестерин, также как у кроликов с наследственной гиперлипидемией (кролики Watanabe), ЛПС был найден в крови преимущественно во фракциях ЛПНП и ЛПОНП.

Аналогично ЛВП и ЛНП триглицерид-богатые апоЕ-содержащие ЛП, хиломикроны, ЛПОНП и их ремнанты, будучи полученные у человека и преинкубированы с ЛПС, значительно снижают летальный эффект ЛПС у мышей, сенсibilизированных к ЛПС D-галактозамином [34]. В схожих экспериментах [28, 29] сыворотка, полученная от крыс или мышей, не оказывала протективно-эффекта, что, на наш взгляд, совершенно не удивительно, учитывая находки группы В.J. van Lenten и низкое содержание холестерина, ЛПНП и ЛПОНП в крысиной и мышиной плазме. Р. Rensen с соавт. [1997, 1998] показал на крысах, что человеческий рекомбинантный апоЕ эффективно связывает ЛПС и оказывает выраженный протективный эффект против летальных доз ЛПС.

Принципиально то, что ЛПС-связывающая способность ЛП крови чрезвычайно высока. Недавно нам удалось показать, что вне зависимости от типа липидемии и концентраций ЛПС, попадающих в кровь, огромное количество эндотоксина — не менее 55–60 % — связывается и нейтрализуется ЛП [111]. Согласно нашим данным, нельзя говорить о преимущественной ЛПС-связывающей активности только какого-то одного класса ЛП. При исследовании способности ЛП разных классов связывать  $^{125}\text{I}$ -меченый ЛПС *Salmonella minnesota* R595 в сыворотке больных с нормолипидемией и с гиперлипидемиями IIa и IV типа (классификация по D.S. Fredrickson) мы показали, что все фракции ЛП эффективно связывают эндотоксин; при этом увеличение содержания какой-либо из фракций в сыворотке влечет за собой повышение ее способности связывать ЛПС. В отношении атерогенеза важно, что в условиях гиперхолестеролемии такие “атерогенные” ЛП человека, как ЛПНП, способны связывать поступающие в кровь эндотоксины в повышенном количестве.



Клиренс крови от  $^{125}\text{I}$ -ЛПНП и от  $^{125}\text{I}$ -ЛПНП-ЛПС комплексов у крыс.

$^{125}\text{I}$ -ЛПНП или  $^{125}\text{I}$ -ЛПНП-ЛПС комплексы вводились внутривенно крысам Вистар в дозе 10 мКи/100 г массы тела, через определенные интервалы времени забирались образцы крови и определялась их радиоактивность, как описано в методах исследования. Представлен ln концентраций ЛПНП и ЛПНП-ЛПС комплексов. Значения даны в виде средней  $\pm$  стандартной ошибки и представляют собой средние от не менее чем 6 животных

Считается, что низкий клиренс холестерин-богатых ЛП является одним из ключевых атерогенных факторов, способствующих, в частности, окислительному модифицированию ЛП и их захвату артериальными Мф с последующей трансформацией последних в пенистые клетки. Вместе с тем, хотя было показано, что преинкубация ЛПС с апоЕ ведет к снижению захвата меченого ЛПС в печени и селезенке [80], клиренс и распределение комплексов ЛПС-апоЕ-богатые ЛП, точно так же как клиренс и тканевое распределение ЛПС-ЛПНП комплексов, до сих пор остаются не исследованными. До недавнего времени клиренс ЛПС-ЛП комплексов был изучен только с помощью детекции меченого ЛПС, т.е. клиренс комплексов исследован только с точки зрения роли ЛП в протекции против эндотоксинемии, а полученные результаты служат свидетельством способности ЛП маскировать ЛПС от CD14, toll-рецепторов и, возможно, сквенджер-рецепторов в тканях (главным образом в печени). “С точки зрения атерогенеза”, на наш взгляд, логично было бы допустить, что имеет место и обратное явление — что эндотоксинемия тормозит клиренс ЛП, т.е. что при комплексовании ЛПС маскирует ЛП от их апоВ/Е рецепторов в печени и таким образом способствует поступлению ЛП в сосудистую ткань. Это предположение тем более оправдано, что на гепатоцитах линии Нер G2 показано нарушение связывания ЛПНП в присутствии ЛПС-ЛПНП комплексов [55, 57]. Скорость клиренса различных ЛПС существенно варьирует и зависит, в частности, от способности ЛПС связываться с ЛПВП [29]. Не исключено, что эта способность зависит от структурных особенностей ЛПС. На-

пример, отрицательный заряд липида А и присутствие необычных длинноцепочечных жирных кислот в ЛПС *Chlamydia pneumoniae* делают эту молекулу очень гидрофобной [14], что может способствовать ее связыванию с апоВ/Е-содержащими атерогенными ЛП, и отчасти объясняет ассоциацию между атеросклерозом и хламидийной инфекцией.

Предположение об ЛПС-зависимой модификации клиренса ЛПНП, связанных с ЛПС, было нами проверено в экспериментах по сравнительной оценке времени полувыведения из крови  $^{125}\text{I}$ -ЛПНП и  $^{125}\text{I}$ -ЛПНП-ЛПС комплексов у крыс. При определении клиренса  $^{125}\text{I}$ -ЛПНП-ЛПС обнаружилось значительное увеличение скорости выведения эндотоксин-липопротеиновых комплексов по сравнению со свободными липопротеиновыми частицами. Вместе с тем анализ динамики клиренса ЛПНП-ЛПС комплексов в наших опытах выявил двухфазный тип выведения, характеризующийся двумя различными экспоненциальными кривыми (см. рисунок): оказалось, что уже в течение первого часа выводится  $56 \pm 10$  % комплексов и скорость их выведения соответствует  $T_s = 36 \pm 5$  мин, однако затем выведение резко замедляется и становится даже медленнее, чем при введении свободных ЛПНП ( $T_s = 40 \pm 10$  ч). Поскольку фракция ЛПНП не является однородной и состоит по крайней мере из нескольких подфракций, очевидно, что аффинность разных частиц ЛПНП к ЛПС не одинакова и, соответственно, формирующаяся популяция ЛПНП-ЛПС комплексов гетерогенна. Судя по качественным — более чем на 1,5 порядка — различиям характерных времен полувыведения, быстро- и медленно выводятся субфракции ЛПНП-ЛПС выводятся через разные системы рецепторов.  $T_s$  быстровыводящейся субфракции характерно для модифицированных частиц, захватывающихся сквенджер-рецепторами (Sc-R).

Хотя эндотоксин-обусловленная модификация ЛПНП в литературе не описана, теоретически она возможна, так как две наиболее консервативные области ЛПС, липид А и примыкающая к липиду А внутренняя ядерная область имеют отрицательно заряженные группы: липид А бифосфорилирован в 1 и 4-позициях D-глюкозаминового каркаса, а внутренняя ядерная область состоит из уникальных бактериальных сахаров — 2-кето-3-дезоксиктоновых кислот (КДО), несущих карбоксильные остатки, и гептоз, обычно фосфорилированных. Использование в наших опытах шероховатой формы эндотоксина (ReЛПС), лишенной O-специфической полисахаридной цепи (ЛПС *Salmonella minnesota* R595), позволяет исключить вероятность связывания ЛПС ЛПНП-ЛПС комплексов с различными углеводород-специфическими (галактозными-,

маннозными-, фукозными-, N-ацетилглюкозаминовыми) рецепторами, описанными для клеток Купфера и эндотелиоцитов, а также исключает возможность экранирования внутренней области ЛПС ядерными олигосахаридами и/или O-полисахаридной цепью [99]. Упомянутые фосфатные группы липида А и кислые КДО-остатки позволяют эндотоксину взаимодействовать с ScR в бессывороточных условиях [99–103]. Весьма вероятно, что в присутствии сыворотки эти же остатки придают отрицательный заряд и, соответственно, аффинность к ScR, формирующимся ЛПНП-ЛПС комплексам.

Образование медленно выводимой субфракции ЛПНП-ЛПС должно означать, что при формировании ЛПНП-ЛПС комплексов наряду с ЛПС-опосредованной модификацией большей части популяции ЛПНП оставшаяся часть, как исходно и предполагалось, маскируется от апо В,Е-рецепторов. Таким образом, комплексование ЛПС с ЛПНП приводит к ускорению клиренса входящих в комплексы ЛПНП, но одновременно вызывает появление такой субфракции ЛПНП-ЛПС комплексов, которая выводится из кровотока существенно медленнее, чем свободные ЛПНП. Очевидно, обе субфракции ЛПНП-ЛПС, быстро- и медленно выводимая, имеют высокий атерогенный потенциал.

Возможность ускоренного поступления ЛП в составе ЛПС-ЛП комплексов была нами верифицирована в экспериментах на эксплантатах ткани аорты крыс, инкубированных с  $^{125}\text{I}$ -ЛПНП и  $^{125}\text{I}$ -ЛПНП-ЛПС комплексами. Было обнаружено, что связывание ЛПНП-ЛПС комплексов (инкубация при  $0^\circ\text{C}$ ) по сравнению со свободными ЛПНП резко — более чем в 6 раз — возрастало, а их захват стенкой аорты (инкубация при  $37^\circ\text{C}$ ) увеличивался в 2,3 раза. Резкое повышение связывания комплексов по сравнению со свободными ЛПНП, очевидно, обусловлено большим количеством сайтов связывания для комплексов, и потенциально это могут быть апоВ,Е-рецепторы и различные ScR эндотелиальной выстилки. Усиление захвата комплексов может быть обусловлено ускорением их интернализации эндотелиоцитами, ускорением транзитоза ЛПНП-ЛПС частиц, их повышенной ретенцией в субэндотелиальном пространстве и более эффективным взаимодействием с клетками интимы. Способность ЛПНП связывать и транспортировать ЛПС в биологически активной форме через слой эндотелиальных клеток была доказана в экспериментах *in vitro* (Navab et al., 1988 [104]). В этих работах удалось показать, что комплексы ЛПНП-ЛПС проникают сквозь конфлуэнтный монослой эндотелиоцитов со скоростью, не отличающейся от таковой для свободных ЛПНП, не нарушают, в отличие от свободного ЛПС, целостность монослоя, но сти-

мулируют экспрессию моноцитарного хемотаксического фактора на эндотелии и на гладкомышечных клетках аорты. В аналогичной модели Kim M.J. и соавт. [105] также показали, что скорость трансэндотелиального транспорта нативных и модифицированных ЛПНП одинакова, однако обратный транспорт модифицированных ЛПНП от интимальной к люминальной поверхности значительно заторможен и масса этих ЛПНП в субэндотелиальном пространстве увеличивается по сравнению с нативными в несколько раз. Повышенная ретенция и аккумуляция в субэндотелиальном матриксе и далее в клетках интимы модифицированных или агрегированных ЛПНП хорошо известна [106, 107].

Наши данные об образовании быстро выводимой подфракции ЛПНП–ЛПС комплексов и по их ускоренной инкорпорации в ткань аорты позволили предположить модификацию ЛПНП при связывании с ЛПС и, следовательно, возможность повышенного связывания и захвата ЛПНП–ЛПС мононуклеарными фагоцитами. Нам удалось продемонстрировать достоверный рост связывания и деградации  $^{125}\text{I}$ –ЛПНП в монослое перитонеальных макрофагов после связывания  $^{125}\text{I}$ –ЛПНП с ЛПС. Н.W. Harris с соавт. [108] получили сходные данные с ТГ-богатыми ЛП: было продемонстрировано увеличение захвата меченого ЛПС макрофагами печени после его комплексования с хиломикронами (соответственно, ускорялся клиренс комплексов). В то же время Van Rensen с соавт. [109] показали, что преинкубация  $^{125}\text{I}$ –ЛПС с апоЕ-содержащими реконструированными хиломикронами ведет к снижению захвата ЛПС клетками Купфера и торможению его клиренса. По данным M. Freudenberg с соавт. [29], с ЛПВП, связывание и поглощение макрофагами меченого ЛПС ЛПС–ЛПВП комплексов по сравнению со свободным ЛПС значительно снижается, что приводит к торможению клиренса ЛПС. Сходство наших данных с данными Harris [108] и их противоречие с данными Van Rensen [109] и с данными Freudenberg [29] можно объяснить тем, что повышение связывания и захвата ЛПНП–ЛПС обусловлено взаимодействием макрофагов с апо В–ЛПС доменом ЛПС–ЛП комплексов. Как известно, в условиях эндотоксинемии липопротеиновый спектр крови резко изменяется, так что уровень ЛПВП уменьшается или не меняется, а уровень апо В-содержащих ЛП увеличивается многократно [33, 110]. Согласно нашим данным [111], при эндотоксинемии рост концентрации апо В-содержащих ЛП в сыворотке крови приводит к формированию повышенного количества ЛПС–ЛПНП комплексов. Таким образом, можно ожидать, что при эндотоксинемии в реальной ситуации *in vivo* создаются условия, благоприятные для связывания и накопления в

макрофагах ЛПНП–ЛПС комплексов. Как и в случае с эксплантатами аорты, механизм повышения связывания и деградации ЛПНП–ЛПС может быть связан и с более эффективным взаимодействием с различными ScR макрофагов, и с усилением неспецифического эндоцитоза агрегированных комплексов, и с вовлечением CD14-зависимого захвата; для уточнения этого механизма требуются дальнейшие исследования.

Как мы уже отмечали, после введения ЛПС его львиная доля, вне зависимости от того, комплексуется он с ЛП и другими плазменными переносчиками или нет, захватывается из кровообращения клетками Купфера и затем персистирует в печени в течение многих недель, претерпевая медленную деградацию и сохраняя при этом свои эндотоксические свойства [18, 29]. Это означает, что ЛПС, аккумулярованный в тканях при эндотоксинемии, оказавшись внеклеточно, способен оказывать свое биологическое действие на тканевые Мф. Высвобождение некоторых порций ЛПС из захваченных комплексов во внеклеточное пространство в зонах формирования атером представляется нам весьма вероятным в связи с внутриклеточной дезинтеграцией комплексов и апоптотической смертью Мф и происходящих из них пенистых клеток. Действительно, апоптоз этих клеток в атеросклеротических повреждениях является постоянно наблюдаемым типичным процессом, вносящим вклад в образование липидного ядра, и индуцируемым, в частности, окисленными ЛПНП и оксистеролами, содержащимися в ЛП [2, 15, 29]. Хотя возможность внеклеточного выхода захваченного макрофагами ЛПС принципиально доказана [18, 66] и при этом даже продемонстрирована стимулирующая роль ЛП [48], происходит ли этот процесс при захвате ЛПС–ЛП комплексов, в том числе в связи с апоптотической гибелью макрофагов, пока остается неизвестным.

По-видимому, периодическое локальное высвобождение ЛПС во внеклеточное пространство может модулировать реактивность макрофагов и индуцировать такие про- или противовоспалительные изменения в сосудистой стенке, которые собственно ЛПС–ЛП комплексы не вызывают. Действительно, как показано на культурах моноцитов человека, ЛПС, образовавший *in vitro* комплексы с сывороточными ЛП, индуцирует лишь минимальную экспрессию и секрецию таких воспалительных цитокинов, как ИЛ-1, TNF и интерлейкин-6 [23, 86]. Вместе с тем в области атеросклеротических поражений ИЛ-1, ИЛ-6, TNF, а также ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста бета (ТФР) обнаруживаются постоянно [59]. Очевидно, что если индукция медиаторов воспаления обусловлена эндотоксином ЛП–ЛПС комплексов, то значительные порции высвобождаемого ЛПС будут индуцировать в ок-

ружающих макрофагах генерацию провоспалительных факторов (реактивных метаболитов кислорода и азота, ИЛ-1, ИЛ-6, TNF, протеолитических ферментов и пр.), провоцируя нестабильность атеромы. В то же время хроническая эндотоксинемия или высвобождение малых порций ЛПС будут вызывать в Мф состояние эндотоксиновой толерантности с экспрессией противовоспалительных/профиброзных цитокинов, таких как ИЛ-10 и TFR. Последние, скорее, стабилизируют атерому и способствуют вялому течению воспаления. Повторимся, что вопрос о связи индукции про- и противовоспалительных цитокинов с присутствием в атероме ЛПС и ЛПС-ЛП комплексов — это предмет будущих исследований. Мы склонны думать, что процесс детоксификации ЛПС в ходе взаимодействия эндотоксина и липопротеинов (ЛП) крови — один из главных механизмов, приводящих в конечном счете к инициации и развитию атероматозных поражений.

**Действие эндотоксина на обмен липопротеинов и формирование пенистых клеток** (ЛПС-индуцированная гиперлипидемия, ее механизмы и биологическое значение, механизмы аккумуляции липидов в макрофагах, доказательства *in vivo*).

Поступление эндотоксина в кровотоки индуцирует гиперлипидемию, качественно напоминающую гиперлипидемию, вызываемую атерогенной диетой: уровень ЛПОНП и ЛПНП значительно увеличивается, а уровень ЛПВП снижается или не меняется; одновременно в плазме крови за счет холестерина ЛПНП, но не ЛПВП, растет уровень холестерина (56, 33). Эти изменения частично объясняются эндотоксин-индуцированным ингибированием липопротеинлипазы и соответствующим снижением клиренса триглицеридов; однако основной механизм, по-видимому, опосредован действием TNF и ИЛ-1 и обусловлен стимуляцией в печени синтеза жирных кислот, их реэстерификацией в триглицериды и секрецией в виде частиц ЛПОНП [22, 30]. По-видимому, мобилизации липидов в кровотоки способствует также активация гормон-чувствительной липазы и гидролиз ТГ в жировых депо. Кроме того, характерная гиперлипидемия связана со снижением клиренса ЛПНП, так как *in vivo* эндотоксин ингибирует экспрессию ЛПНП рецепторов в печени, несмотря на то, что, как продемонстрировано в экспериментах *in vitro*, TNF, ИЛ-1 и ИЛ-6, наоборот, стимулируют их экспрессию [58]. Это противоречие разрешимо, если предположить (см. выше), что снижение клиренса ЛПНП связано с ЛПС-экранированием липопротеинов от апоВ<sub>1</sub> рецепторов при формировании ЛПС-ЛП комплексов. По-видимому, есть основания рассматривать гиперлипидемию при эндотоксиновой или любой

другой воспалительной стимуляции как неотъемлемую часть неспецифического острофазового ответа (host defence), направленную на комплексование и элиминацию не только бактериальных эндотоксинов, но и продуктов тканевого распада, образующихся гидроперекисей, альдегидов и пр. По-видимому, связывание и транспортировка в макрофаги этих молекул являются вообще основными функциями ЛП обмена, и в этом смысле формирование пенистых клеток следует рассматривать как проявление данной функции в условиях общего воспалительного синдрома.

Под действием эндотоксина, TNF и др. провоспалительных цитокинов макрофаги, нейтрофилы и некоторые другие клетки генерируют реактивные свободнорадикальные метаболиты кислорода, индуцирующие липопероксидацию и окислительную модификацию ЛПНП. Одновременно ЛПС стимулирует целый ряд других ферментативных и неферментативных механизмов модификации и агрегации ЛПНП (9). Этому же способствуют снижение клиренса и, соответственно, повышенная длительность циркуляции ЛПНП в кровообращении. Вероятно, нагруженные гидроперекисями и продуктами тканевого распада модифицированные ЛПНП, в отличие от нативных, воспринимаются макрофагами как объекты, подлежащие обязательному захвату и деградации, и поэтому поглощаются неограниченным образом через скавенджер-рецепторы (ScR). Поскольку этот процесс не подвержен регуляции по типу отрицательной обратной связи, он считается основным механизмом формирования пенистых клеток. Кроме того, при инкубации макрофагов с нативными ЛПНП или  $\beta$ -ЛПОНП ЛПС ускоряет захват ЛП и приводит к формированию пенистых клеток [9, 58].

Аккумуляция в макрофагах холестерина и триглицеридов под действием эндотоксина возможна, по нашим данным, не только за счет интериоризации ЛП, но также и за счет увеличения внутриклеточного биосинтеза липидов. На перитонеальных макрофагах в системе *in vivo* и *in vitro* мы показали, что ЛПС, другие индукторы воспаления, TNF, ИЛ-1 и интерферон- $\gamma$  резко ускоряют в макрофагах синтез *de novo* триглицеридов, эфиров холестерина и фосфолипидов, приводя к быстрому формированию пенисто-подобных клеток [1, 88, 89]. Наиболее вероятно, что это резкое ускорение внутримacroфагально-го липогенеза вызвано стимуляцией формирования жирных кислот подобно тому, как это происходит в гепатоцитах. Еще один TNF-зависимый эффект ЛПС, способствующий трансформации макрофагов в пенистые клетки, может быть обусловлен способностью TNF $\alpha$  усиливать гидролиз сфингомиелина в плазматической мембране и таким образом повышать содержание холестерина в макрофагах. На воспалительную индукцию ги-

перлипидемии и повышение содержания холестерина в клетках влияет также способность ТНФ $\alpha$  индуцировать ген  $\beta$ -гидрокси, $\beta$ -метилглутарил-Ко-А редуктазы (ОМГ-редуктазы) [6], ключевого фермента мевалонатного биохимического пути, лимитирующего скорость синтеза холестерина. Терапевтическая эффективность ингибиторов этого фермента при гиперхолестеринемиях и атеросклерозе хорошо известна.

Несмотря на разнообразные экспериментальные свидетельства в пользу атерогенного действия ЛПС, это действие *in vivo* остается недоказанным, и существуют данные, как его подтверждающие [52, 79, 90], так и не подтверждающие [31, 46 (цит. по 58)]. Вероятно, недостаточность “вивальных” доказательств связана с различными в используемых моделях атеросклероза видовыми особенностями экспериментальных животных, типами эндотоксина, схемами, дозами и путями его введения, формированием гипер- или гипореактивности по отношению к ЛПС и т.д.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, в пользу участия эндотоксина в развитии атеросклероза свидетельствуют частота эндотоксинемий у человека, возможность долговременной персистенции биоактивного ЛПС в тканях, ассоциация атеросклероза с разнообразными Грам(-) инфекциями и собственно с эндотоксинемиями, способность ЛПС вызывать гиперлипидемии и гиперхолестеролемию, взаимодействие эндотоксина с разными классами липопротеинов, приводящее к нарушению их функции, проатерогенные эффекты ЛПС на уровне плазмы крови и различных клеток-мишеней, включая повреждение эндотелия, индукцию формирования пенистых и пенисто-подобных клеток из макрофагов, тромбогенные эффекты и пр.

Поскольку бактериальные эндотоксины могут инициировать альтерацию эндотелия, вызывать гиперлипидемию и липидную инфильтрацию в сосудистой стенке, а также долговременно стимулировать и поддерживать воспалительный ответ, они представляются крайне вероятными кандидатами на роль ведущих этиопатогенетических факторов, одновременно запускающих и поддерживающих атерогенный процесс. Другими словами, несмотря на мультифакториальность причин атеросклероза, доказательства роли бактериальных липополисахаридов в этом процессе могут способствовать созданию унифицированной теории атеросклероза. Очевидно, что подтверждение роли эндотоксина в атерогенезе позволит взглянуть на его природу, как на ЛПС-зависимый неспецифический воспалительный ответ и, тем самым, позволит в будущем искать новые стратегии фармакологического вмешательства.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Душкин М.И., Шварц Я.Ш., Рагино Ю.И., Сафина А.Ф. Повышенный синтез липидов в воспалительных макрофагах: возможная роль цитокинов в образовании пенистых клеток // *Материалы 1 Всероссийской конференции по проблемам атеросклероза, посвященной 100-летию А.Л. Мясникова, Москва, 1999, с. 54*
2. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения (Руководство для врачей), 3-е изд. - СПб.: Питер ком, 1999. - 512 с.
3. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса // *Российск. кардиол. журн. - 1999. - № 5. - С. 48-56.*
4. Шенкман Б.З. Молекулярные и клеточные механизмы патогенного действия бактериальных эндотоксинов // *Усп. совр. биол. - 1988. - Т.105. - № 3. - С. 423-428.*
5. Усынин И.Ф., Цырендоржиев Д.Д., Харьковский А. В., Поляков Л.М., Панин Л.Е. Влияние липопротеинов плазмы крови и аполипопротеина А-I на липополисахарид-индуцированную продукцию реактивных метаболитов кислорода клетками Купфера у крыс // *Биохимия. - 1996. - Т. 61, № 2. - С. 193-196.*
6. Aggarwal B.B., Natarajan K. Tumor necrosis factors: Developments during the last decade // *Eur. Cytokine Netw. 1996. - Vol.7 (2) - P. 93-124.*
7. Alexander J.W. The role of nutrition in preventing bacterial translocation // *In: Abstracts of IBC's 5th annual innovative strategies for the prevention and treatment of endotoxemia and sepsis. June 19-21 1995, Philadelphia.*
8. Asada Y., Marutsuka K., Hatakeyama K., Sato Y., Hara S., Kisanuki A., Sumiyoshi A. The role of tissue factor in the pathogenesis of thrombosis and atherosclerosis // *J. Atheroscler. Thromb. 1998. V. 4(3). P. 135-139.*
9. Aviram M. Oxidative modification of low density lipoprotein and its relation to atherosclerosis // *Isr. J. Med. Sci. 1995. V. 31(4). P. 241-249.*
10. Bahrami S., Schlag G., Yao Y.-M., Redl H. Significance of translocation/endotoxin in the development of systemic sepsis following trauma and/or haemorrhage // *In: Progress in clinical and biological research, Vol.392: Bacterial endotoxins: Lipopolysaccharides from genes to therapy (Eds. J. Levin, C.R. Alving, R.S. Munford, H. Redl), Wiley-Liss Inc. - 1995. - P.197-208.*
11. Beck J., Garcia R., Heiss G., Vokonas P.S., Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease // *J Periodontol. - 1996. - Vol. 67(10 Suppl). - P. 1123-1137.*
12. Berger D., Bolke E., Seidelmann M., Vasilescu C., Beger H.G. Endotoxin-induced cytokine release from whole blood - similarities between monocyte dysfunction in septic disease and during postoperative acute phase response // *J. Endotoxin Res. - 1997. - Vol. 4, № 1. - P. 17-24.*
13. Bertok L. Role of bile acids in endotoxin induced pathological processes. // *J. Endotoxin Res. - 1996. - Vol. 3. (Suppl.1). - P.16.*
14. Brade H., Brabetz W., Brade L., Holst O., Lobau S., Mucakova M., Mamat U., Rozalski A., Zych K., and

- Kosma P. Chlamydial lipopolysaccharide. // J. Endotoxin Res. - 1997. - Vol. 4(1). - P. 67-84.
15. Castells A., Hurtado I., Fiol C. Oxidized LDL and apoptosis // Atherosclerosis. - 1997. - Vol. 134 (1,2). - P. 228.
  16. Cavaillon J.M., Fitting C., Haeflner-Cavaillon N., Kirsch S.J., Warren H.S. Cytokine response by monocytes and macrophages to free and lipoprotein-bound lipopolysaccharide // Infect. Immun. - 1990. - Vol. 58. - P. 2375-2382.
  17. Darveau R.P., Cunningham M.D., Seachord C.L., Page R.C., Aruffo A. The ability of Bacteria associated with chronic inflammatory disease to stimulate E-selectin expression and neutrophil adhesion // Progress in clinical and biological research, vol.392: Bacterial endotoxins: Lipopolysaccharides from genes to therapy (Eds. J. Levin, C.R. Alving, R.S. Munford, H. Redl), Wiley-Liss Inc, 1995. - P. 69-78.
  18. Duncan R.L.Jr., Hoffman J., Tesh V.L., Morrison D.C. Immunologic activity of lipopolysaccharides released from macrophages after the uptake of intact E.coli in vitro // J. Immunol. - 1986 - Vol. 136. - P. 2924-2929.
  19. Ebentreich U., Steinmetz W.-G., Thiede A., Holzheimer R.G. IL-10 kinetics after antibiotic induced endotoxin release in colorectal operations // J. Endotoxin Res. - 1996. - Vol. 3 (Suppl.1). - P. 20.
  20. Ebersole J.L., Cappelli D., Mott G., Kesavalu L., Holt S.C., Singer R.E. Systemic manifestations of periodontitis in the non-human primate // J. Periodontal Res. - 1999. - Vol. 34(7). - P. 358-362.
  21. Engelmann B., Ziesenis S., Brand K., Page S., Lentschat A., Ulmer A.J., Gerlach E. Tissue factor expression of human monocytes is suppressed by lysophosphatidylcholine // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 1999. - Vol. 19(1). - P. 47-53.
  22. Feingold K.R., Soued M., Adi S., Staprans I., Neese R., Shigenaga J., Doerrler W., Moser A., Dinarello C.A., Grunfeld C. Effect of interleukin-1 on lipid metabolism in the rat. Similarities to and differences from tumor necrosis factor // Atherosclerosis and Thrombosis. - 1991. - Vol. 11. - P. 495-500.
  23. Flegel W.A., Wolpl A., Mannel D.N., Northoff H. Inhibition of endotoxin-induced activation of human monocytes by human lipoproteins // Infect. and Immun. - 1989. - Vol. 57(7). - P. 2237-2245.
  24. Flegel W.A., Baumstark M.W., Weinstock C., Berg A., Northoff H. Prevention of endotoxin-induced monokine release by human low- and high-density lipoproteins and by apolipoprotein A-I // Infect. Immun. - 1993. - Vol. 61. - P. 5140-5146.
  25. Fong I.W., Chiu B., Viira E., Jang D., Mahony J.B. De Novo Induction of Atherosclerosis by Chlamydia pneumoniae in a Rabbit Model // Infect. Immun. - 1999 - Vol. 67. - P. 6048-6055.
  26. Freudenberg M.A., Bog-Hansen T.C., Back U., Galanos C. Interaction of lipopolysaccharides with plasma high-density lipoprotein in rats // Infect. Immun. - 1980. - Vol. 28. - P. 373-380.
  27. Freudenberg M.A., Galanos C. The metabolic fate of endotoxins. In: Bacterial Endotoxins: Pathophysiological Effects, Clinical Significance, and Pharmacological Control (Eds. Levin J., Buller H.L., ten Cate J.W., van Deventer S.J.H., Stark A.) Alan R. Liss, N.Y. - 1988. - P. 63-75.
  28. Freudenberg M.A., Galanos C. Induction of tolerance to lipopolysaccharide (LPS)-D-galactosamine lethality by pretreatment with LPS is mediated by macrophages // Infect. Immun. - 1988. - Vol. 56. - P. 1352-1357.
  29. Freudenberg M.A., Galanos C. Metabolism of LPS in vivo // In: Bacterial endotoxic lipopolysaccharides, Vol.2 Immunopharmacology and Pathophysiology (Eds. J.L.Ryan and D.C.Morrison), CRC Press. - 1992. - P. 275-294.
  30. Grunfeld C., Gulli R., Moser A.H., Gavin L.A., Feingold K.R. Effect of tumor necrosis factor administration in vivo on lipoproteinlipase activity in various tissues of the rat // J. Lipid Res. - 1989. - Vol. 30. - P. 579-585.
  31. Gupta M., Parker J.L., Adams H.R., Myers P.R. Chronic endotoxemia suppresses atherogenesis in rabbit aorta [abstract] // Circulation. - 1993. - Vol. 88(I). - P. 522.
  32. Hansson G.K. Cell-mediated immunity in atherosclerosis // Current opinion in lipidology. - 1997. - Vol. 8. - P. 301-311.
  33. Hardardottir I. Grunfeld C., Feingold K.R. Effects of endotoxin and cytokines on lipid metabolism // Curr. Opin. Lipidol. - 1994. - Vol. 5. - P. 207-215.
  34. Harris H.W., Grunfeld C., Feingold K.R., Rapp J.H. Human very low density lipoproteins and chylomicrons can protect against endotoxin-induced death in mice // J. Clin. Invest. - 1990. - Vol. 86. - P. 696-702.
  35. Haziot A., Ferrero E., Kontgen F., Hijiya N., Yamamoto S., Silver J. et al. Resistance to endotoxin shock and reduced dissemination of gram-negative bacteria in CD14-deficient mice // Immunity. - 1996. - Vol. 4. - P. 407-414.
  36. Hurley J.C. Antibiotic-induced release of endotoxin: a reappraisal // Clin. Infect. Dis. - 1992. - Vol. 15. - P. 840-854.
  37. Ilyinskaya O.P., Loktionova S.A., Arefieva A.M., Yarovaya E.B. Polyploidization of aortic endothelium in human ontogenesis: Relation to atherosclerosis // Atherosclerosis. - 1997. - Vol.134 (1,2). - P. 242
  38. Iwagaki H., Hizuta A., Yoneyama M., Tanaka N. Pre-operative lactosucrose administration and its effect on postoperative serum endotoxin level // J. Endotoxin Res. - 1996. - Vol. 3 (Suppl.1) - P. 24.
  39. Jackson J.J., Kropp H. Quantitative variations in beta-lactam antibiotic released endotoxin from *Pseudomonas aeruginosa*: in vivo relevance. In: Progress in clinical and biological research, vol.392: Bacterial endotoxins: Lipopolysaccharides from genes to therapy (Eds. J. Levin, C.R. Alving, R.S. Munford, H. Redl), Wiley-Liss publishing. - 1995. - P. 235-251.
  40. Jackson J.J., Kropp H. Antibiotic-induced endotoxin release: important parameters dictating responses // In: Endotoxin in health and disease (Eds. H.Brade, S.M.Opal, S.N.Vogel, D.C.Morrison), Marce Dekker Inc. Publishing. - 1999. - P. 968
  41. Jackson I., Campbell L., Kuo C., Rodriguez D., Lee A., and Grayston J. Isolation of Chlamydia pneumoniae from a carotid endarterectomy specimen // J. Infect. Dis. - 1997. - Vol. 176. - P. 292-295.
  42. Kaiser S., Heinig B., Toborek M. Apoptosis of vascular endothelial cells in response to TNF and lipid treatments // Atherosclerosis. - 1997. - Vol. 134 (1,2). - P. 243.
  43. Kalayoglu M., Byrne G. Induction of macrophage foam cell formation by Chlamydia pneumoniae // J. Infect. Dis. - 1998. Vol. 177. - P. 725-729.
  44. Kalayoglu M.V., Byrne G.I. A Chlamydia pneumoniae Component That Induces Macrophage Foam Cell For-

- mation Is Chlamydial LPS // *Infection and Immunity* - 1998. - Vol. 66, No. 11. - P. 5067-5072.
45. Kaplanski G., Farigoule M., Boulay V., Dinarello C.A., Bongrand P., Kaplanski S., Farnarier C. Thrombin induces endothelial type II activation in vitro. IL-1 and TNF-alpha-independent IL-8 secretion and E-selectin expression // *J. Immunol.* - 1997. - Vol. 158. - P. 5435-5441.
  46. Kerttula Y., Vaara M., Pyhala L., Sariola H., Kostianen E., Huttunen J.K. Effect of bacterial lipopolysaccharide on serum lipids and on the development of aortic atherosclerosis in rabbits // *Atherosclerosis.* - 1986. - Vol. 59. - P. 307-312.
  47. Kitano H., Fukui H., Morimura M., Kikuchi E., Matsumoto M., Kikukawa M., Nagamoto I., Hoppou K., Nakatani Y., Takaya A. Metabolic fate of endotoxin and blood tumor necrosis factor levels in rats with acute and chronic alcohol loading // *J. Endotoxin Res.* - 1996. - Vol.3 (Suppl.1). - P. 20.
  48. Kitchens R.L., Wolfbauer G., Albers J.J., Munford R.S. Plasma Lipoproteins Promote the Release of Bacterial Lipopolysaccharide from the Monocyte Cell Surface // *J. Biol. Chem.* - 1999. - Vol. 274 - P. 34116-34122.
  49. Korner I., Blatz R., Wittig I., Pfeiffer D., Ruhlmann C. Serological evidence of Chlamydia pneumoniae lipopolysaccharide antibodies in atherosclerosis of various vascular regions // *Vasa.* - 1999. - Vol. 28(4). - P. 259-263.
  50. Kuo C., A. Gown, E. Benditt, and J. Grayston. Detection of Chlamydia pneumoniae in aortic lesions of atherosclerosis by immunocytochemical stain // *Arterioscler. Thromb.* - 1993. - Vol. 13. - P. 1501-1504.
  51. Kuo C., J. Grayston, L. Campbell, Y. Goo, R. Wissler, and E. Benditt. Chlamydia pneumoniae (TWAR) in coronary arteries of young adults (15-34 years old) // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1995. - Vol. 92. - P. 6911-6914.
  52. Lehr H.A., Sagban T.A., Zahringer U., Hungerer K.P., Blumrich M., Bhakdi S. Endotoxin accelerates atherosclerosis in rabbits on hypercholesterolemic diet // *Atherosclerosis.* 2000. Vol. 151, N 1. P.193
  53. Levine D.M., Parker T.S., Donnelly T.M., Walsh A., Rubin A.L. In vivo protection against endotoxin by plasma high density lipoproteins // *Proc. Natl. Acad. Sci.* - 1993. - Vol. 90. - P. 12040-12044.
  54. Li W., Tada T., Miwa T., Okada N., Ito J., Okada H., Tateyama H., Eimoto T. mRNA expression of complement components and regulators in rat arterial smooth muscle cells // *Microbiol. Immunol.* - 1999. - Vol. 43(6). - P. 585-593.
  55. Liao W., Floren C.H. Endotoxins inhibit endocytotic catabolism of low density lipoproteins in Hep 2G cells // *J. Biol. Chem.* - 1992. - Vol. 16 - P. 224-231.
  56. Liao W., Floren C.H. Endotoxin, cytokines and hyperlipidemia // *Scand. J. Gastroenterol.* - 1993. - Vol. 28. - P. 97-103.
  57. Liao W., Floren C.H. Enhancement by lipoprotein-free plasma of the inhibitory effect of endotoxin on endocytotic catabolism of low density lipoproteins in Hep 2G cells // *Eur. J. Biochem.* - 1994. - Vol. 220. - P. 349-357.
  58. Liao W. Endotoxin: possible role in initiation and development of atherosclerosis // *J. Lab. Clin. Med.* - 1996. - Vol. 128(5). - P. 452-460.
  59. Libby P., Hansson G.K. Biology of disease. Involvement of the immune system in human atherogenesis: current knowledge and unanswered questions // *Lab. Investigation.* - 1991. - Vol. 64. - P. 5-15.
  60. Liehr H. RES function in experimental and human liver disease // *Reticuloendothel. Syst.: Compr. Treatise.* - 1985. - Vol. 7B. - P. 223-246.
  61. Linnanmaki E., Leinonen M., Mattila K., Nieminen M., Valtonen V., and Saikku P. Chlamydia pneumoniae-specific circulating immune complexes in patients with chronic coronary heart disease // *Circulation.* - 1993. - Vol. 87. - P. 1130-1134.
  62. Lugtenberg B., van Alphen L. Molecular architecture and functioning of the outer membrane of Escherichia coli and other Gram-negative bacteria // *Biochim. Biophys. Acta.* - 1983. - Vol. 737. - P. 51-115.
  63. Machledo G.W. Bacterial translocation following trauma and hemorrhage // In: Abstracts of IBC's 5th annual innovative strategies for the prevention and treatment of endotoxemia and sepsis. June 19-21 1995, Philadelphia.
  64. Mathison J.C., Ulevitch R.J. The clearance, tissue distribution, and cellular localization of intravenously injected lipopolysaccharide in rabbits // *J. Immunol.* - 1979. - Vol. 123. - P. 2133-2143.
  65. Moazed T., Kuo C., Grayston J., Campbell L. Murine models of Chlamydia pneumoniae infection and atherosclerosis // *J. Infect. Dis.* - 1997. - Vol. 175. - P. 883-890.
  66. Morrison D.C., Danner R.L., Dinarello C.A., Munford R.S., Natanson C., Pollak M., Spitzer J.J., Ulevitch R.J., Vogel S.N., McSweeney E. Bacterial endotoxins of Gram-negative infections: current status and future direction // *J. Endotoxin Research* - 1994. Vol. 1 - P. 71-83.
  67. Morrison D.C. Perspective - pathophysiologic and therapeutic significance of antibiotic-induced endotoxin release // *J. Endotoxin Res.* - 1996. - Vol. 3 (Suppl.1.) - P. 7.
  68. Muhlestein J., Anderson J., Hammond E., Zhao L., Trehan S., Schwobe E., Carlquist J. Infection with Chlamydia pneumoniae accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model // *Circulation.* 1998. - Vol. 97. - P. 633-636.
  69. Munster A.M. Control of endotoxemia in burn patients. In: Abstracts of IBC's 5th annual innovative strategies for the prevention and treatment of endotoxemia and sepsis. June 19-21 1995, Philadelphia.
  70. Murota S-i., Nishida M., Morita I. Suppression of gap junctional intercellular communication in HUVEC by neutrophil adhesion // In: *Atherosclerosis XI* (Eds. B.Jacotot, D.Mathe, J.-C.Fruchard), Elsevier Science Pte Ltd. - 1998. - P. 969-972.
  71. Netea M.G., Selzman C.H., Kullberg B.J., Galama J.M., Weinberg A., Stalenhoef A.F., Van der Meer J.W., Dinarello C.A. Acellular components of Chlamydia pneumoniae stimulate cytokine production in human blood mononuclear cells // *Eur. J Immunol.* - 2000. - Vol. 30(2). - P. 541-549.
  72. Noguchi K., Chen X.M., Oriishi T., Sasatomi K., Mimura Y., Oishi M., Koga H., Harada M., Shikado S., Sakisaka S., Sata M., Tanikawa K. Absorptive pathway of endotoxin through colonic epithelium of chronic ethanol-fed rat // *J. Endotoxin Res.* - 1996. - Vol. 3, Suppl. 1. - P. 17.

73. Nolan J.P. The contribution of gut-derived endotoxins to liver injury // *Yale J. of Biol. and Med.* - 1979. - Vol. 52. - P. 127-133.
74. Nolan J.P., Camara D.S. Endotoxin and liver disease. // In: *Sinusoidal Liver Cells* (Eds. Knook D.L., Wisse E.), Elsevier Biomed. Press. 1982. - P. 377-386.
75. Norata G.D., Roma P., Catapano A.L. Oxidized LDL induce apoptosis in human endothelial cells // *Atherosclerosis*. - 1997. - Vol. 134 (1,2). - P. 245.
76. Pugin J., Ulevitch R.J., Tobias P.S. Activation of endothelial cells by endotoxin: direct versus indirect pathways and the role of CD14 // In: *Progress in clinical and biological research*, vol.392: *Bacterial endotoxins: Lipopolysaccharides from genes to therapy* (Eds. J.Levin, C.R.Alving, R.S.Munford, H.Redl), Wiley-Liss Inc. - 1995. - P. 369-373.
77. Pugin J., Ulevitch R.J., Tobias P.S. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta mediate human endothelial activation in blood at low endotoxin concentrations // *J. Inflammation*. - 1995. - Vol. 45. - P. 49-55.
78. Ramamurthy F.L., Pittilio R.M., Abbas B., Bandara A., Wells C. Endothelial cells and dye-sensitized exposure to singlet oxygen // *Atherosclerosis*. - 1997. - Vol. 134(1,2). - P. 245.
79. Reidy M.A., Bowyer D.E. Distortion of endothelial repair. The effect of hypercholesterolemia on regeneration of aortic endothelium following injury by endotoxin. A scanning electron microscopy // *Atherosclerosis*. - 1978. - Vol. 29. - P. 459-466.
80. Rensen P.C.N., van Oosten M., van de Bilt E., van Eck M., Kuiper J., van Berkel Th.J.C. Human apolipoprotein E prevents against the deleterious effects of bacterial liposaccharides in rats in vivo // *Atherosclerosis*. - 1997. - Vol. 134(1,2). - P. 379.
81. Rensen P.C.N., van Oosten M., van Eck M., van Amersfoort E.S., van Dam A.-M., Breve J.J.P., Kuiper J., van Berkel Th.J.C. Apolipoprotein E: An Established modulator of lipid metabolism with a new role in the modulation of sepsis // In: *Abstr. 5th Ann. Scand. Atherosclerosis Conf.*, 1998.
82. Rietschel E. T., Brade H., Holst O. et al. Bacterial endotoxin: chemical constitution, biological recognition, host response, and Immunological detoxification // *Curr. Topics in Microbiol. Immunol.* - 1996. - Vol. 216 - P. 39-81.
83. Ross, R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s // *Nature*. - 1993. - Vol. 362. - P. 801-809.
84. Saikku P., Leinonen M., Tenkanen L., Linnanmaki E., Ekman M.-R., Manninen V., Manttari M., Frick M., Huttunen J. Chronic Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study // *Ann. Intern. Med.* 1992. Vol. 116. - P. 273-278.
85. Saikku P. Chlamydia pneumoniae in atherosclerosis // *J. Intern. Med.* - 2000. - Vol. 247(3). - P. 391-396.
86. Schlichting E., Henriksen T., Lyberg T. Lipoproteins do not modulate the tissue factor activity, plasminogen activator or tumor necrosis factor production induced by lipopolysaccharide stimulation of human monocytes // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* - 1994. - Vol. 54. - P. 465-473.
87. Schonbeck U., Flad H.-D., Rietschel E.Th., Loppnow H. S-form LPS induces leukocyte adhesion to human vascular endothelial cells as potent as IL-1: lipid A precursor Ia antagonizes induction of adhesion by LPS // *Endotoxin Res.* - 1994. - Vol. 1(1). - P. 4-13.
88. Schwartz Y.Sh., Dushkin M.I., Safina A.F. Cytokine-induced enhancement of lipid biosynthesis in macrophages // *Atherosclerosis*. - 1997. - Vol. 134, N 1, 2. - P. 236.
89. Schwartz Y.Sh., Dushkin M.I., Safina A.F. Inflammatory cytokines are able to induce macrophage-derived foam cell formation via lipid biosynthesis enhancement // *Abstracts of the 5th Annual Scandinavian Atherosclerosis Conference an International Meeting*, Humlebak, Copenhagen. - 1998. - P. 65.
90. Schwartz Y.Sh., Dushkin M.I., Kuznetsova I.S. Chronic endotoxemia enhances atherogenesis // *J. Endotoxin Research*. - 2000. Vol. 6, № 2. - P. 113-114.
91. Shor, A., Kuo C., Patton D. Detection of Chlamydia pneumoniae in coronary arterial fatty streaks and atheromatous plaques // *S. Afr. Med. J.* - 1992. - Vol. 82. - P. 158-161.
92. Skarnes R.C., Rosen F.S., Shear M.J., Landy M. Inactivation of endotoxin by a humoral component. II. Interaction of endotoxin with serum and plasma // *J. Exp.Med.* - 1958. - Vol. 108 - P. 685-700.
93. Skarnes R.C. In vivo interaction of endotoxin with lipoprotein having esterase activity // *J. Bacteriology*. - 1968. - Vol. 95. - P. 2031-2034.
94. Takada H., Iki K., Sakuta T., Sugiyama A., Sawamura Sh., Hamada Sh. Lipopolysaccharides of oral black pigmented bacteria and periodontal diseases // In: *Progress in clinical and biological research*, vol.392: *Bacterial endotoxins: Lipopolysaccharides from genes to therapy* (Eds. J.Levin, C.R.Alving, R.S.Munford, H.Redl), Wiley-Liss Inc. -1995. - P. 59-68.
95. Ulevitch R.J., Johnston A.R. New function for high density lipoproteins. Their participation in intravascular reactions of bacterial lipopolysaccharides // *J. Clin. Invest.* - 1979. - Vol. 64. - P. 1516-1524.
96. van Lenten B.J., Fogelman A.M., Haberland M.E., Edwards P.A. The role of lipoproteins and receptor-mediated endocytosis in the transport of bacterial lipopolysaccharides // *Proc. Natl. Acad. Sci.* - 1986. - Vol. 83. - P. 2704-2708.
97. Wiedermann C.J., Kiechl S., Dunzendorfer S., Schratzberger P., Egger G., Oberhollenzer F., Willeit J. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results from the Bruneck Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999. Vol. 34(7). - P. 1975-1981
98. Wilkinson S.G. Bacterial lipopolysaccharides - themes and variations // *Prog. Lipid Res.* - 1996. - Vol. 35. - P. 283-343.
99. van Oosten M, van de Bilt E, van Berkel TJ, Kuiper J. (1998) *Infect Immun.*, 66, 5107-5112.
100. van Oosten M., van Amersfoort E.S., van Berkel T.J., Kuiper J. (2001) *J. Endotoxin Res.*, 7, 381-384.
101. Hampton R.Y., Golenbock D.T., Penman M., Krieger M., Raetz C.R. (1991) *Nature*, 352, 342-344.
102. Shnyra A., Lindberg A.A. (1995) *Infect. Immun.*, 63, 865-873.
103. Kobayashi Y., Miyaji C., Watanabe H., Umezu H., Hasegawa G., Abo T., Arakawa M., Kamata N., Suzuki H., Kodama T., Naito M. (2000) *J. Pathol.*, 192, 263-272.

104. Navab M., Hough G.P., Van Lenten B.J., Berliner J.A., Fogelman A.M. (1988) *J. Clin. Invest.*, 81, 601-605.
105. Kim M.J., Dawes J., Jessup W. (1994) *Atherosclerosis*, 108, 5-17.
106. Tabas I. (1999) *Annual Rev. Nutr.*, 19, 123-139.
107. Ismail N.A., Alavi M.Z., Moore S. (1994) *Atherosclerosis*, 105, 79-87.
108. Harris HW, Rockey DC, Chau P. (1998) *Hepatology*, 27, 1341-1348.
109. van Rensen P.C.N., van Oosten M., van de Bilt E., van Eck M., Kuiper J., van Berkel Th.J.C. (1997) *J.Clin. Invest.*, 99, 2438-2445.
110. Auerbach B.J., Parks J.S. (1989) *J. Biol. Chem.*, 264, 10264-10270.
111. Шварц Я.Ш., Душкин М.И. (2002) *Биохимия*, 67, 901-908.

## HYPOTHESIS ABOUT ROLE OF ENDOTOXINAEMIA IN ATHEROGENESIS

**Ya.Sh. Schwartz**

*Institute of Internal Medicine SB RAMS, Novosibirsk*

A hypothesis on the pathogenic role of bacterial lipopolysaccharides (LPS, endotoxin) in atherosclerosis is proposed, literature data testifying to the hypothesis are classified and presented, some own data corroborating a key role of LPS-lipoprotein complexes in atherogenesis are described.

---