

Малкова О.Г.

## Роль нарушений липидного обмена при тяжелом сепсисе (обзор литературы)

ГБУЗ СО СОКБ № 1, г. Екатеринбург; ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, кафедра анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ПП, г. Екатеринбург

Malkova O.G.

### Role of lipid metabolism disorders in severe sepsis (literature review)

#### Резюме

Сепсис остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Эндотелий играет центральную роль в микрососудистой дисфункции и патофизиологии сепсиса. Диагностика эндотелиальной дисфункции при сепсисе остается чрезвычайно важной задачей. Большой интерес вызывают попытки установить связь между системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией и нарушениями липидного обмена. Имеющиеся в литературе данные позволяют предположить одну из возможных ведущих ролей расстройств липидного обмена в генерализации системного воспаления. Предстоит определить, является ли снижение плазменных уровней липопротеинов просто отражением тяжести воспалительной реакции или может рассматриваться как фактор риска развития сепсиса. Диагностика нарушений липидного обмена при сепсисе, являясь доступной лабораторной технологией, может способствовать выявлению новых критериев тяжести септического процесса для оценки вероятных предикторов клинического исхода заболевания и оптимизации различных направлений интенсивной терапии.

**Ключевые слова:** нарушения липидного обмена, сепсис, эндотелий, холестерин, триглицериды, липопротеины

#### Summary

Sepsis remains one of the most urgent problems of modern medicine. Endothelium plays a central role in microvascular dysfunction and pathophysiology of sepsis. Diagnosis of endothelial dysfunction in sepsis remains an extremely important task. Of great interest are attempts to establish a link between systemic inflammation, endothelial dysfunction and lipid metabolism disorders. The data available in the literature suggest one of the possible leading roles of lipid metabolism disorders in the generalization of systemic inflammation. It is to be determined whether the decrease in plasma lipoprotein levels is simply a reflection of the severity of the inflammatory response or can be considered as a risk factor for the development of sepsis. Diagnosis of lipid metabolism disorders in sepsis, being an accessible laboratory technology, can help to identify new criteria for the severity of the septic process for assessing the likely predictors of the clinical outcome of the disease and optimizing the various areas of intensive care.

**Key words:** lipid metabolism disorders, sepsis, endothelium, cholesterol, triglycerides, lipoproteins

#### Введение

По заявлению Global Sepsis Alliance ежегодно сепсисом заболевают более 26 миллионов человек во всем мире, треть из них умирает. Сепсис является болезнью более смертоносной, чем инсульт и инфаркт миокарда, имеет ежегодный прирост на 8-13% и «поражает своей разрушительной свирепостью», являясь одной из основных причин материнской, детской и младенческой смертности, не считаясь ни с возрастом, ни с расой, ни с полом, ни с экономическим статусом [<http://globalsepsisalliance.com/gsa-news-and-info/11/03/2014>]. Анализ причин летальности в ОРИТ общего профиля показал, что сепсис является основной причиной смерти у реанимационных больных в ОРИТ некоронарного профиля и составляет

25-55%. Среди всех причин смерти сепсис занимает 11-е место и приводит к большему количеству смертей, чем рак толстой кишки и молочной железы, ВИЧ/СПИД [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

Считается, что при сепсисе, протекающем с региональной гипоксией и дисфункцией органов, нарушения микроциркуляции встречаются независимо от системных гемодинамических изменений [9, 10]. Одним из ведущих звеньев в патогенезе полиорганной недостаточности является диффузное повреждение эндотелиальных клеток [11, 12, 13].

Эндотелий играет центральную роль в микрососудистой дисфункции и патофизиологии сепсиса, регулируя сосудистый тонус, клеточные перемещения,

коагуляцию и местный баланс между про- и анти-воспалительными медиаторами [14, 15]. При сепсисе повреждение сосудистого эндотелия, как одной из важнейших составляющих ПОН, происходит, когда в ответ на инфекцию из моноцитов и макрофагов высвобождаются провоспалительные медиаторы. Развитие септического шока приводит к дальнейшему прогрессированию повреждения эндотелия, что закономерно вызывает его дисфункцию вследствие прямой эндотелиальной травмы эндотоксином или в результате отрицательных эффектов провоспалительных цитокинов на эндотелиальные клетки, развитию тканевой гипоперфузии, вазодилатации и гипотензии [16, 17, 18].

Эндотелиальные клетки (ЭК) являются одними из первых клеток в организме, которые вступают в контакт с циркулирующим бактериальными молекулами, распознают структуру патогенных бактерий и могут инициировать в ответ на их появление выброс медиаторов воспаления [19].

При развитии септического шока происходит распад эндотелиальной барьерной функции, сопровождающийся морфологическими изменениями эндотелия (ядерной вакуолизацией, протрузией и цитоплазматической фрагментацией), который в нормальном, физиологическом состоянии жестко регулирует трансвазальное перемещение жидкости [14, 20, 21, 22].

Известно, что эндотелиальные клетки активно взаимодействуют с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП) и холестеринем липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Холестерин же является необходимой составляющей всех клеточных мембран. Внесосудистые триглицериды в липопротеинах очень низкой плотности (ЛПОНП) и хиломикронах обрабатываются эндотелиальной липазой, обеспечивая энергетическим субстратом ткани (в частности, мышцы) [23]. В последнее время неуклонно возрастает интерес относительно способности липопротеинов, особенно ЛПВП, участвовать в модуляции острой воспалительной реакции [24, 25]. Механизмы модуляции включают: связывание и нейтрализацию бактериальных токсинов, ингибирование экспрессии молекул адгезии, стимуляцию эндотелиальной синтазы окиси азота (E-NOS), защиту липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) от перекисидативного повреждения [26]. Было показано, что уровни липопротеинов резко падают во время острофазового ответа, и это может быть связано с тяжестью и летальностью при сепсисе [27, 28, 29].

Особое внимание исследователей к липидному обмену обусловлено следующими соображениями: во-первых, обнаружено много новых фактов, характеризующих структуру и функции липидов, их роль в организме человека в норме и при патологии; во-вторых, дислипидемии – нарушения свойств и обмена различных форм липидов – лежат в основе многих серьезных заболеваний. Липиды могут образовываться в организме из углеводов и аминокислот. В плазме крови человека присутствуют 4 основных класса липидов: жирные кислоты, холестерин и его эфиры, триглицериды, фосфолипиды. Все эти вещества отличаются по строению, свойствам и

функциям. Основные функции липидов – резервно-энергетическая, мембранообразующая, рецепторно-посредническая, регуляторно-сигнальная [30, 31].

Жирные кислоты (полиненасыщенные (ПНЖК) и мононенасыщенные) – важнейший энергетический материал для многих тканей, выполняют в клетках две основные функции. Первая – структурная: чем больше ПНЖК, тем ниже вязкость мембраны и выше активность мембранных рецепторов, транспортных и сигнальных систем. Вторая – регуляторная: ПНЖК используются в качестве предшественников синтеза лейкотриенов и эйкозаноидов, которые локально регулируют функцию эндотелия [32, 33].

Особенно важное значение в нормализации эндотелиальной функции играют  $\omega$ -3 ПНЖК, поскольку продукты окисления  $\omega$ -3 ПНЖК обладают вазодилатирующим, антиагрегационным эффектом, замещаю собой провоспалительные и атерогенные лейкотриены эндогенных  $\omega$ -6 ПНЖК, обладают противовоспалительными свойствами и способны модулировать активность протеинкиназы C, а также T- и B-клеточный ответ, а также уменьшать тромбообразование и достоверно повышать уровень ЛПВП и изменять соотношение – общий ХС/ХС-ЛПВП [34, 35]. После поступления в организм  $\omega$ -3 ПНЖК включаются в состав клеточных мембран всех тканей организма [36, 37]. Существуют данные о том, что  $\omega$ -3 ПНЖК конкурируют с  $\omega$ -6 ПНЖК за включение в клеточные мембраны, вытесняя их [32, 37, 38]. Самой важной из семейства  $\omega$ -6 ПНЖК является, пожалуй, арахидоновая кислота, которая при высвобождении из состава клеточной мембраны превращается в мощный клеточный медиатор в виде тромбоксана, простагландинов и лейкотриенов [39]. Способность  $\omega$ -3 ПНЖК вмешиваться в метаболизм арахидоновой кислоты лежит в основе их предполагаемого противовоспалительного действия [40], наряду с которым существуют данные о возможности  $\omega$ -3 ПНЖК непосредственно связываться с ядерными рецепторами, снижать синтез и секрецию цитокинов (например, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6) и СРБ, участвующих в усилении воспалительной реакции [38; 40; 41, 42]. Установлено влияние ПНЖК на разные этапы иммунного ответа. Рыбий жир и входящие в него  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 ПНЖК способны угнетать хемотаксис и миграционную способность нейтрофилов и моноцитов, цитотоксичность макрофагов, ингибировать биотрансформацию лимфоцитов [43, 44].  $\omega$ -3 ПНЖК обладают также способностью ингибировать число активных сердечных ионных каналов, что рассматривается как их антиаритмогенное свойство [45, 46, 47].

Холестерин (ХС) по химической структуре относится к стероидам и является одной из самых «гениальных» молекул в живом организме, так как обладает огромным регуляторным влиянием на многочисленные функции организма. Он является обязательной частью метаболизма клеток. Обладая жесткостью пространственной структуры, ХС понижает жидкостность и проницаемость биомембран, оказывает влияние на транспортные свойства мембран, оказывает влияние на транспортные свойства мембран, на активность мембранных ферментов, препятствует аутоокислению мембранных липидов [48].

Острое воспаление вызывает характерные изменения, направленные на снижение катаболизма ХС и его экскреции в печени. Низкие уровни ХС коррелируют с проявлениями ПОН, плазменными уровнями трансферрина, преальбумина и альбумина и уровнем СРБ и потребления кислорода [49]. Эти корреляции могут означать, что ХС может считаться надежным и дешевым воспалительным маркером.

Низкий уровень ХС является, по-видимому, самостоятельным фактором риска развития фебрильной лихорадки, сепсиса [50, 51]. Гипохолестеринемия при тяжелых инфекциях, скорее всего, является отражением интенсивного удаления ЛПВП и ЛПНП из крови. Так как фракции ЛПОНП и хиломикроны (ХМ) меньше связывают ЛПС, то уровень ТГ при этом остается высоким. Тем не менее, по мнению многих авторов, требуются дальнейшие исследования, направленные на изучение ХС как маркера тяжести и прогноза при сепсисе [52, 53, 54, 55, 56].

Триглицериды (ТГ) – самая компактная и богатая энергией форма липидов. Для их образования из свободных жирных кислот в жировой ткани необходима глюкоза, при недостатке которой синтез ТГ не происходит, и жирные кислоты покидают жировую ткань. Эндогенные ТГ входят в состав липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Триглицериды под влиянием ферментов липопротеиназ липолизуются в печени и крови. Роль ТГ при сепсисе и других критических состояниях до сих пор не изучена. В последние годы сложилось представление о том, что в условиях инфекции, эндотоксемии и системного воспаления увеличение содержания липидов и изменение профиля ЛП в крови имеют стереотипный защитный характер и способствуют выживанию организма [57].

Известно, что различные воспалительные стимулы, такие как бактериальные липополисахариды (ЛПС) и провоспалительные цитокины, включая фактор некроза опухоли  $\alpha$  и  $\beta$  (TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ ), IL-1 $\beta$ , IL-6, и другие, – быстро (уже на 2-й час после введения) вызывают универсальную индукцию синтеза жирных кислот (ЖК) в печени и развитие триглицеридемии, которая достигает максимума через 24 часа. TNF- $\alpha$  обладает угнетающим действием на ЛПЛ, замедляет гидролиз ТГ, усиливает мобилизацию липидов из жировых депо и осуществляет проатерогенные изменения профиля ЛП крови [58].

При септических состояниях липиды становятся наиболее расходуемым источником энергии. При этом увеличивается и оборот жирных кислот с длинной и средней цепью. Выброс цитокинов способствует снижению утилизации жирных кислот и триглицеридов за счет подавления активности липопротеинлипазы (ЛПЛ) [59, 60].

Эндотелиальная активация клеток при сепсисе является ключевым фактором микрососудистой дисфункции, ведущей к ПОН. Содержание модифицированных липопротеинов (ЛП) низкой плотности (ЛПНП) и продукция TNF- $\alpha$  макрофагами при инфицировании находится в прямой зависимости от активности системного воспаления и сывороточной концентрации СРБ в сыровотке

крови. Кроме того, повышенные концентрации TNF- $\alpha$  и, главным образом, окисленные ЛПНП (в т. ч. и при нормолипидемии) уменьшают синтез гептана – ключевого компонента субэндотелиального матрикса, что увеличивает размер межэндотелиальных щелей. Даже кратковременное увеличение проницаемости эндотелия для ЛПНП значительно усиливает ЭД. Так, усиленное поступление липополисахарида (ЛПС) в кровь с повышением уровня СРБ и окисленных ЛПНП, захватывающихся макрофагами с образованием пенных клеток, наблюдалось при периодонтите пропорционально его активности. У пациентов с выраженным периодонтитом отмечали типичный проатерогенный профиль ЛП крови: уменьшение содержания холестерина (ХС) ЛП высокой плотности (ЛПВП) и отношения ХС ЛПВП/ХС ЛПНП, наличие мелких плотных частиц ЛПНП и высокую концентрацию иммунных комплексов, содержащих ЛПНП и захватывающихся макрофагами [61].

ЛПОНП ведут себя во многом так же, как ЛПНП. Они входят в субэндотелиальное пространство, где претерпевают изменения, способствуя дифференциации моноцитов в макрофаги и затем в пенные клетки. Как и ЛПНП липопротеины очень низкой плотности рассматриваются как провоспалительная фракция ЛП [62].

ЛПВП защищают эндотелиоциты от апоптоза путем блокирования митохондриального апоптотического каскада посредством ингибирования активных радикалов  $O_2$  [26, 63, 64, 65]. ЛПВП вместе с лизоцимом, интерфероном и  $\alpha 2$ -макроглобулинами рассматриваются как эндотоксинсвязывающий элемент крови, противостоящий эндотоксической агрессии, при этом у ЛПВП установлена большая конкурентоспособность в отношении ЛПС [66]. ЛПВП играют одну из ключевых ролей в поддержании целостности и гомеостаза сосудистой стенки [26, 67, 68]. Кроме того, «защитный» эффект ЛПВП проявляется в способности ингибировать окисление ЛПНП, что является важным шагом в предотвращении развития воспаления, и рассматривается как явно противовоспалительное свойство ЛПВП [24].

Нарушение обмена липопротеинов при развитии септического состояния может иметь большое значение и представлять угрозу для функции миокарда. Ключевую роль при этом играет уровень ЛПОНП, так как в физиологических условиях, глюкоза и жирные кислоты являются основным субстратом для преобразования энергии в сердце. Однако роль ЛПОНП изучена на сегодняшний день не полностью. Увеличение концентрации ЛПОНП в сердечной мышце может рассматриваться как один из ответственных механизмов адаптации сердечного метаболизма. Снижение ЛПОНП в миокарде при сепсисе может приводить к сокращению энергетических запасов, к нарушениям метаболизма сердца и развитию дисфункции сердечной мышцы. В этом исследовании было четко показано, что IL-1 $\beta$  является ключевым медиатором ЛПС-индуцированной деактивации ЛПОНП [69].

Данные литературы об участии липидов в компенсаторных реакциях макроорганизма и в регуляции активности клеточного иммунитета явились

предпосылкой для установления значимости нарушений липидного обмена и системы иммунитета в механизме возникновения и развития инфекционного процесса. Анализ иммунного статуса, функционально-метаболической активности нейтрофильных гранулоцитов и липидного обмена у больных с осложнённым течением острых воспалительных заболеваний органов брюшной полости, гнойными поражениями кожи и подкожной клетчатки показал, что максимальное увеличение свободного холестерина и его эфиров с одновременным снижением НЭЖК,  $\beta$  - и пре- $\beta$  -липопротеидов соответствовало более тяжёлому клиническому состоянию больных [59, 70].

Возрастание резистентности к тяжелой инфекции у лиц с увеличенным содержанием ЛП в определенной мере связано с их способностью активировать макрофаги, повышать их реакционную способность и продукцию провоспалительных цитокинов [26, 71].

Характер изменений обмена ЛП в условиях воспаления имеет существенные отличия от того, который наблюдается при классическом течении атеросклероза. Прежде всего, параллельно с повышением уровня в крови медиаторов воспаления (СРБ, IL-6, фибриногена) увеличивается концентрация триглицеридов в апо-В-содержащих ЛП (ЛПОНП, ЛП промежуточной плотности (ЛППП), ЛПНП), тогда как в большинстве случаев между активностью системного воспаления и содержанием общего ХС и ХС ЛПНП нет зависимости или же она имеет обратный характер. Связь выраженности атеросклеротического поражения с уровнем ТГ в апо-В-содержащих ЛП значительно более сильная, чем с уровнем ХС в них [72]. В условиях системного воспаления не только изменяется профиль ЛП крови, но происходит и их модификация. Однако большинство исследователей полагает, что окисление ЛП непосредственно в циркуляции невозможно в связи с высоким антиоксидантным потенциалом плазмы и осуществляется непосредственно в стенке сосуда только после их фиксации матричными белками. Приведенные данные подтверждают существующие мнения о том, что низкий уровень ХС является самостоятельным фактором риска развития фебрильной лихорадки, сепсиса и ведет к повышению летальности [73].

В целом, имеющиеся данные не исключают, что расстройства липидного обмена, в частности, холестерина,  $\beta$ -липопротеидов, фосфолипидов и ПНЖК, играют одну из ведущих ролей в генерализации системного воспаления, что усугубляет клиническое течение инфекционного процесса и способствует развитию септических осложнений. Вместе с тем не доказано, являются ли изменения в плазме показателей холестерина и липопротеинов

просто отражением тяжести воспаления, являются ли они феноменом других регуляторных процессов, или же являются непосредственной причиной в изменении ответной реакции на воспаление, оказывая прямое влияние на смертность при сепсисе [55, 56, 74, 75]. Возможно, увеличение концентрации липидов у септических больных может рассматриваться как важный терапевтический вариант профилактики и лечения сепсиса [53, 76].

## Заключение

Таким образом, сепсис остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Эндотелий, играющий центральную роль в микрососудистой дисфункции и патофизиологии сепсиса, является плацдармом, на котором разворачиваются все процессы, характеризующие эндотоксиновую агрессию. Диагностика эндотелиальной дисфункции (ЭД) при сепсисе остается чрезвычайно важной задачей. Большой интерес вызывают попытки установить связь между системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией и нарушениями липидного обмена. Имеющиеся в литературе данные позволяют предположить одну из возможных ведущих ролей расстройств липидного обмена в генерализации системного воспаления. Предстоит определить, является ли снижение плазменных уровней липопротеинов просто отражением тяжести воспалительной реакции или может рассматриваться как фактор риска развития сепсиса. Несмотря на то, что достижения в области молекулярной биологии обеспечили более точное понимание сложности механизмов патогенеза, использование этой информации для обоснования новых эффективных методов лечения зачастую является сложным. Биомаркеры сепсиса и ЭД должны обладать хорошей чувствительностью и специфичностью, возможностью измерения, доступностью, воспроизводимостью. Диагностика нарушений липидного обмена при сепсисе, являясь доступной лабораторной технологией, может способствовать выявлению новых критериев тяжести септического процесса для оценки вероятных предикторов клинического исхода заболевания и оптимизации различных направлений интенсивной терапии. ■

*Малкова Ольга Геннадьевна – д.м.н., старший ординатор отделения анестезиологии-реанимации ГБУЗ СО СОКБ № 1, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ПП ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург. Адрес для переписки - 620102, г Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185, 8(343)3511623 E-mail: olga.malkova@mail.ru*

## Литература:

1. Linde-Zwirble W.T., Angus D.C. Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society. *Crit Care*. 2004; 8 (4): 222–226.
2. Russell J.A. Management of sepsis. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1699–1713.
3. Esteban A. Frutos-Viva F., Ferguson N.D. et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med*. 2007; 35

- (5): 1284-1289.
4. Martin C.M., Priestap F., Fisher H. et al. STAR Registry Investigators. A prospective, observational registry of patients with severe sepsis: the Canadian Sepsis Treatment and Response Registry. *Crit Care Med*. 2009; 37 (1): 81-88.
  5. Annane D., Aegerter P., Jars-Guincestre M.C. et al. Current epidemiology of septic shock: the CUBRèa Network. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 165-72.
  6. Cohen J., Vincent J.L., Adhikari N.K. et al. Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 581-614.
  7. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801-10.
  8. Epstein L., Dantes R., Magill S., Fiore A. Varying estimates of sepsis mortality using death certificates and administrative codes—United States, 1999–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65: 342-5.
  9. Baudouin S. *Sepsis*. Springer, 2008: 103 pp
  10. Den Uil C.A., Klijn E., Lagrand W.K. et al. The microcirculation in health and critical disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008; 51: 161-70.
  11. Aird W.C. Endothelium as an organ system. *Crit Care Med*. 2004; 32: S271-S279.
  12. Ye X., Ding J., Zhou X., Chen G., Liu S.F. Divergent roles of endothelial NF- $\kappa$ B in multiple organ injury and bacterial clearance in mouse models of sepsis. *J Exp Med*. 2008; 205: 1303-1315.
  13. Shapiro N.I., Schuetz P., Yano K., Sorasaki M. et al. The association of endothelial cell signaling, severity of illness, and organ dysfunction in sepsis. *Critical Care*. 2010; 14: R182.
  14. Schildberger A., Rossmann E., Weber V., Falkenhagen D. Monitoring of endothelial cell activation in experimental sepsis with a two-step cell culture model. *Innate Immunity*. 2010; 16 (5): 278 – 287.
  15. Vincent J.L., Abraham E. The last 100 years of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173: 256-63.
  16. Angus D.C., Van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med*. 2013; 369: 840-851.
  17. Lee W.L., Slutsky A.S. Sepsis and endothelial permeability. *The New England journal of medicine*. 2010; 363 (7): 689-691.
  18. London N.R., Zhu W., Bozza F.A. et al. Targeting Robo4-dependent slit signaling to survive the cytokine storm in sepsis and influenza. *Sci Transl Med*. 2010; 2: 23ra19-23ra19.
  19. Peters K., Unger R.E., Brunner J., Kirkpatrick C.J. Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. *Cardiovasc Res*. 2003; 60 (1): 49-57.
  20. Azevedo L.C.P., Janiszewski M., Soriano F.G., Laurindo F.R.M. Redox Mechanisms of Vascular Cell Dysfunction in Sepsis. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*. 2006; 6 (2): 159-164 (6).
  21. Shapiro N.I., Yano K., Sorasaki M., Fischer C. et al. Skin biopsies demonstrate site-specific endothelial activation in mouse models of sepsis. *J Vasc Re*. 2009; 46: 495- 502.
  22. Van den Berghe G., Vink H., Spaan J.A.E. The endothelial glycocalyx protects against myocardial edema. *Circ. Res*. 2003; 92: 592-594.
  23. Sandeep T.L., Ganti A.K., Laroia A.T., Tendulkar K.K. Endothelium and the lipid metabolism: the current understanding. *International Journal of Cardiology*. 2003; 88 (1): 1-9.
  24. Van Leeuwen H.J., Van Beek A.P., Dallinga-Thie G.M., Van Strijp J.A.G. et al. The role of high density lipoprotein in sepsis. *Neth J Med*. 2001; 59: 102-10.
  25. Wu. A., Hinds C.J., Thiernemann C. High-density lipoproteins in sepsis and septic shock: metabolism, actions, and therapeutic applications. *Shock*. 2004; 21: 210-21.
  26. Murch O., Collin M., Hinds C.J., Thiernemann C. Lipoproteins in inflammation and sepsis. I. Basic Science. *Intensive Care Med*. 2007; 33: 13-24.
  27. Душкин. М.И., Кудинова Е.Н., Шварц Я.Ш. Интеграция сигнальных путей регуляции липидного обмена и воспалительного ответа. Цитокины и воспаление. 2007; 6 (2): 18-25.
  28. Van Leeuwen H.J., Heezius E.C.J.M., Dallinga G.M., Van Strijp J.A.G. et al. Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2003; 31: 1359-66.
  29. Chien J.Y., Jerng J.S., Yu C.J., Yang P.C. Low serum level of high-density lipoprotein is a poor prognostic factor for severe sepsis. *Crit Care Med*. 2005; 33: 1688-1693.
  30. Bell. J.G. Essential fatty acids and phospholipase A2 in autistic spectrum disorders. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2004; 71 (4): 201-204.
  31. Nimal R.W.M., Galli C. Fat and Fatty Acids Terminology, Methods of Analysis and Fat Digestion and Metabolism: A Background Review Paper *Ann Nyr Metab*. 2009; 55: 8-43.
  32. Calder P.C. Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. *J Nutr*. 2012; 12: 592S-599S.
  33. Mayer K., Seeger W. Fish Oil in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008; 11: 121-127.
  34. Рождественский Д.А., Бокий В.А. Клиническая фармакология  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот (краткий обзор). *Лечебное дело*. 2013; 2: 15-23.
  35. Wang Q., Liang X., Wang L., Lu X. et al. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on endothelial function: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2012; 221 (2): 536-43.
  36. Surette M.E., Kouments I.L., Edens M.B. et al. Inhibition of leukotriene synthesis, pharmacokinetics, and tolerability of a novel dietary fatty acid formulation in healthy adult subjects. *Clin Ther*. 2003; 25: 948-71.
  37. Surette M.E. The science behind dietary omega-3 fatty acids. *CMAJ*. 2008; 178 (2): 177-180.
  38. Pittet Y.K., Berger M.M., Pluess T.T., Vorio P. et al. Blunting the response to endotoxin in healthy subjects: effects of various doses of intravenous fish oil. *Intensive*

- Care Med. 2010; 36: 289-295.
39. Funk C.D. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science*. 2001; 294: 1871-5.
  40. De Caterina R., Massaro M. Omega-3 fatty acids and the regulation of expression of endothelial pro-atherogenic and pro-inflammatory genes. *J Membr Biol*. 2005; 206: 103-16.
  41. Ferrucci L., Cherubini A., Bandinelli S., Bartali B. et al. Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91 (2): 439-46.
  42. Andreasen A.S., Pedersen-Skovsgaard T., Berg R.M., Svendsen K.D. et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with impaired cytokine response and adhesion molecule expression in human endotoxemia. *Intensive Care Med*. 2010; 36: 1548-1555.
  43. Mayer K., Schaefer M.B., Seeger W. Fish oil in the critically ill: from experimental to clinical data. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006; 9: 140-148.
  44. Benatti P., Peluso G., Nicolai R., Calvani V. Polyunsaturated Fatty Acids: Biochemical, Nutritional and Epigenetic Properties. *J Am Col Nutr*. 2004; 23 (4): 281-302.
  45. Heidt M.C., Vician M., Stracke S.K., Stadlbauer T. et al. Beneficial effects of intravenously administered N-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a prospective randomized study. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 57: 276-280.
  46. Siscovick D.S., Lemaitre R.N., Mozaffarian D. The fish story: a diet-heart hypothesis with clinical implications: n-3 polyunsaturated fatty acids, myocardial vulnerability and sudden death. *Circulation*. 2003; 107: 2632-4.
  47. Xiao Y.F., Sigg D.C., Leaf A. The antiarrhythmic effect of n-3 polyunsaturated fatty acids: modulation of cardiac ion channels as a potential mechanism. *J Membr Biol*. 2005; 206: 141-54.
  48. Maxfield F.R., Tabas I. Role of cholesterol and lipid organization in disease. *Nature*. 2005; 438: 612-621.
  49. Matsuda N., Hattori Y. Vascular biology in sepsis: pathophysiological and therapeutic significance of vascular dysfunction. *J. Smooth Muscle Res*. 2007; 43 (4): 117-137.
  50. Grion C.M.C., Cardoso L.T.Q., Carrilho A.J. F et al. HDL levels predict sepsis risk in hospitalized patients. *Eur J Clin Invest*. 2010; 40: 330-338.
  51. Shor R., Wainstein J., Oz D., Boaz M. et al. Low Serum LDL Cholesterol Levels and the Risk of Fever, Sepsis, and Malignancy. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 2007; 37: 343-348.
  52. Щербанова Л.Н., Молчанова Л.В., Малахова С.В. Дислипидемия при критических состояниях различной этиологии. *Общая реаниматология*. 2008; T.IV, № 1: 36-40.
  53. Vyroubal P., Chiarla C., Giovannini I., Hyspler R. et al. Hypocholesterolemia in clinically serious conditions — review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2008; 152 (2): 81-9.
  54. Nassji M., Ghorbani R. Plasma lipid levels in patients with acute bacterial infections. *Turk J Med Sci*. 2012; 42 (3): 465-469.
  55. Chiarla C., Giovannini I., Giulianti F., Zadak Z. et al. Severe hypocholesterolemia in surgical patients, sepsis, and critical illness. *J Crit Care*. 2010; 25 (2): 361.e7-361.e12.
  56. Das S., Bhargava S., Manocha A., Kantra M., Ray S., Srivastava L. M. The Prognostic Value of Hypocholesterolemia in Sepsis. *Asian J Pharm Biol Res*. 2011; 1(1): 41-46.
  57. Esteve E., Ricart W., Fernandez-Real J.M. Dyslipidemia and inflammation: an evolutionary conserved mechanism. *Clinical Nutrition*. 2005; 24 (8): 16-31.
  58. Kiichens R.L., Thompson P.A., Munford R.S. et al. Acute inflammation and infection maintain circulating phospholipid levels and enhance lipopolysaccharide binding to plasma lipoproteins. *J. Lipid. Res*. 2003; 44: 2339-2348.
  59. Парахонский А.П. Связь нарушений липидного обмена и дисфункции лейкоцитов при стафилококковой инфекции. *Фундаментальные исследования*. 2004; 1: 75-76.
  60. Pussinen P.J., Metso J., Malle E. et al. The role of plasma phospholipid transfer protein (PLTP) in HDL remodeling in acute phase patient. *Biochim Biophys Acta*. 2001; 1533: 153-163.
  61. Pussinen P.J., Vilkuna T., Alfthan G. et al. Severe periodontitis enhances macrophage activation via increased serum lipopolysaccharide. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol*. 2004; 24: 2174-2182.
  62. Doi H., Kugiyama K., Oka H., Sugiyama S. et al. Remnant lipoproteins induce proatherothrombogenic molecules in endothelial cells through a redox-sensitive mechanism. *Circulation*. 2000; 102: 670-676.
  63. Levels J.H.M., Lemaire L.C.J.M., Van den Ende A.E., Van Deventer S.J.H., Van Lanschot J.B. Lipid composition and lipopolysaccharide binding capacity of lipoproteins in plasma and lymph of patients with systemic inflammatory response syndrome and multiple organ failure. *Crit Care Med*. 2003; 31: 1647-53.
  64. Gordon B.R., Parker T.S., Levine D.M., Saal S.D. et al. Relationship of hypolipidemia to cytokine concentrations and outcomes in critically ill surgical patients. *Crit Care Med*. 2001; 29: 1563-1568.
  65. Wendel M., Rüdiger P., Heller A.R. Lipoproteins in inflammation and sepsis. II Clinical aspects. *Intensive Care Med*. 2007; 33: 25-35.
  66. Feingold K.R., Grunfeld C. The role of HDL in innate immunity. *The Journal of Lipid Research*. 2011; 52: 1-3.
  67. Barter P.J., Nicholls S., Rye K.-A. et al. Antiinflammatory properties of HDL. *Circ. Res*. 2004; 95: 764-771.
  68. Thiemermann C. Lipoproteins in inflammation and sepsis. I. Basic science. *Intensive Care Med*. 2007; 33: 13-24.
  69. Lijing J., Takahashi M., Morimoto H. et al. Changes in cardiac lipid metabolism during sepsis: The

- essential role of very low-density lipoprotein receptors. *Cardiovascular Research*. 2006; 69 (2): 545-547.
70. Levels J.H.M., Pajkt D., Schultz M., Hoek F.J. et al. Alterations in lipoprotein homeostasis during human experimental endotoxemia and clinical sepsis. *Biochim Biophys Acta*. 2007; 1771: 1429-38.
71. Khovidhunkit W., Kim M.S., Memon R.A. et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences for the host. *J Lipid Res*. 2004; 45 (7): 1169-1196.
72. Marz W., Scharnagl H., Winker K. et al. Low-density lipoprotein triglycerides associated with low-grade systemic inflammation, adhesion molecules, and angiographic coronary artery disease. *Circulation*. 2004; 110 (19): 3068-3074.
73. Stoll L.L., Denning G.M., Weintraub N.L. Potential role of endotoxin as a proinflammatory mediator of atherosclerosis. *Thromb. Vasc. Biol*. 2004; 24: 2227-2235.
74. Das U.N. Insulin and inflammation: further evidence and discussion. *Nutrition*. 2002; 18: 526-527.
75. Gruber M., Christ-Crain M., Stolz D., Keller U. et al. Prognostic impact of plasma lipids in patients with lower respiratory tract infections - an observational study. *Swiss Med Wkly*. 2009; 139 (11-12): 166-72.
76. Robert F.W., Jeffrey F.B., James G.T. Hypcholesterolemia in sepsis and critically ill or injured patients. *Crit. Care Med*. 2003; 7: 413-414.