

**ВТОРИЧНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ЭНТЕРОГЕМАТИЧЕСКОГО БАРЬЕРА
КАК ТРИГГЕР ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ**

Ивницкий Ю.Ю.¹, Рейнюк В.Л.¹, Головки А.И.¹, Краснов К.А.¹, Вакуненко О.А.¹, Шефер Т.В.²

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

¹*«Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства»,
192019, Санкт-Петербург, Россия, ул. Бехтерева 1, тел./факс: (812) 365-06-80;*

E-mail: institute@toxicology.ru

²*ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной
медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, Санкт-Петербург*

**SECONDARY GUT BARRIER DYSFUNCTION AS A TRIGGER
OF COMPLICATIONS OF ACUTE POISONING**

Ivnitsky Ju.Ju.¹, Rejniuk V.L.¹, Ivanov M.B.¹, Krasnov K.A.¹, Vakunenkova O.A.¹, Schäfer T.V.²

¹*«Institute of Toxicology» of Federal Medico-Biological Agency of Russia, 192019,
Saint Petersburg, Russian Federation, ul. Bekhtereva, 1, tel./fax (812) 365-06-80;*

E-mail: institute@toxicology.ru

²*Federal State Budgetary Establishment «State Scientific Research Test Institute of the Military
Medicine», Defense Ministry of the Russian Federation, 195043, Saint-Petersburg*

Резюме. Энтерогематический барьер (ЭГБ) – система диффузионных препятствий, разделяющих кишечный химус и кровь. Цель обзора – идентификация роли вторичной дисфункции ЭГБ в формировании осложнений острых экзогенных отравлений и обоснование путей профилактики этих осложнений. Дана характеристика наиболее изученных токсичных веществ, продуцируемых нормальной кишечной микрофлорой. Показана вовлечённость эндотоксина и аммиака в патогенез сепсиса, острых нарушений кровообращения, вторичных острых поражений лёгких и острой церебральной недостаточности, осложняющих острые отравления. Предложены принципы оценки функционального состояния ЭГБ, подходы к его защите при острых отравлениях.

Ключевые слова: острые отравления, осложнения, энтерогематический барьер, вторичная дисфункция, профилактика, лечение.

Abstract. The intestinal barrier (IB) is a set of diffusion barriers separating the intestinal chyme and blood. The purpose of the review is to identify the role of secondary IB dysfunction in the pathogenesis of complications of acute exogenous poisoning and to substantiate approaches to the prevention of these complications. The most studied toxic substances produced by normal intestinal microflora, are characterized. The involvement of endotoxin and ammonia in sepsis, acute circulatory disorders, secondary pulmonary lesions and acute cerebral insufficiency, complicating acute poisoning, has been shown. Principles for assessing the function of IB and approaches to its protection in acute poisoning are proposed.

Key words: acute poisoning, complications, intestinal barrier, secondary dysfunction, prevention, treatment.

1. Введение

Причины смерти пациентов с острыми заболеваниями обусловлены непредсказуемостью осложнений, а также возможностью врачебных ошибок, что ярко проявилось в ходе эпидемии COVID-19 [1, 2, 3]. При острых отравлениях возможны осложнения: острые нарушения кровообращения, сепсис, вторичные острые поражения лёгких, острая церебральная недостаточность, которые возникают не у всех пациентов и изменчивы в проявлениях. Причины этой изменчивости требуют детализации.

Ранее [4] мы показали, что при острых отравлениях вероятность летальных осложнений растёт с исходным уровнем дисфункции сосудистого эндотелия (СЭ). Некоторые из вызывающих её гуморальных факторов являются продуктами жизнедеятельности нормальной микрофлоры кишечника [5, 6]. У здорового человека их способность преодолевать энтерогематический барьер (ЭГБ) — систему структур, разделяющих кишечный химус и кровь — незначительна. Утечка в кровь продуктов жизнедеятельности кишечной микрофлоры вовлечена в патогенез ряда хронических заболеваний [6, 7, 8]. Последствия же массированного однократного поступления в кровь таких веществ на фоне действия экзогенного токсиканта мало изучены.

Можно предположить, что при острых отравлениях прямое или опосредованное повреждение ЭГБ ксенобиотиками вызывает его вторичную дисфункцию и создаёт предпосылки к поступлению в кровь метаболитов и клеточных компонентов бактерий в дозах, влияющих на исход заболевания. *A priori* состав смеси этих веществ зависит от состава кишечной микрофлоры, который индивидуально изменчив [9], а, по некоторым оценкам, даже уникален [10]. Его изменчивостью может быть обусловлена непредсказуемость осложнений острых отравлений. Предметом настоящего обзора явились данные, позволяющие проверить эти гипотезы и проследить связь некоторых осложнений острых отравлений с происходящими при них изменениями состояния ЭГБ.

Цель обзора: идентификация роли вторичной дисфункции ЭГБ в формировании осложнений острых экзогенных отравлений и обоснование подходов к их профилактике.

2. Существенные сведения о структуре и функции ЭГБ

Ещё 10 лет назад термин «ЭГБ» употребляли в значении «эпителий слизистой оболочки кишечника» [11]. Сегодня в ЭГБ включают также ассоциированных с эпителием симбионтных бактерий [12], муцин [13] и эндотелий кровеносных и лимфатических капилляров подслизистого слоя [14]. Вещества, ускользнувшие от абсорбции капиллярной сетью кишечной стенки, на своём пути в кровь преодолевают дополнительные элементы ЭГБ: гладкую мускулатуру кишки, два слоя брюшинного мезотелия (висцеральный, париетальный), слой смачивающей их брюшинной жидкости средней толщиной 0,5 мм и эндотелий гемо- и лимфокапилляров париетальной брюшины.

Слой муцина толщиной 150 мкм, состоящий из гидратированных гликопротеинов, отделяет эпителиальные клетки от агрессивной среды — химуса. Образование муцина нарушено при ишемии слизистой оболочки, что наиболее опасно для толстой кишки с её высокой плотностью микробной колонизации. В норме симбионтные аэробные бактерии вытесняют патогенную микрофлору с апикальной поверхности энтеро- и колоноцитов, обеспечивают последние необходимыми субстратами [9]. Основная функция монослоя эпителиоцитов толщиной 20 мкм — избирательная абсорбция веществ из химуса.

Ввиду наличия ворсинок в тонкой кишке и крипт в толстой, площадь абсорбирующей поверхности слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) близка к 200 м^2 [13]. В норме абсорбция веществ в ЖКТ происходит преимущественно трансцеллюлярным путём. Доля парацеллюлярного транспорта, предположительно, пропорциональна доле, которую межклеточные контакты составляют в площади поверхности слизистой оболочки: 0,1 % [15]. Межклеточные контакты двух типов — плотные и адгезионные — состоят из актина и обеспечивают прочность эпителия, связывая плазматическую мембрану смежных клеток с их цитоскелетом [13]. Межклеточные контакты — биомишень для ряда ксенобиотиков [16], на фоне повреждающего действия которых значение парацеллюлярного транспорта возрастает.

ЭГБ здорового человека малопроницаем для бактерий, обитающих в кишечнике. ДНК кишечной микрофлоры (*Escherichia coli*, *Bacteroides*) обнаруживают в плазме крови лишь при повреждении ЭГБ [17]. Вещества, подлежащие удалению из организма, проникают из желудочно-кишечного химуса в кровь путём пассивной диффузии [18]. Их абсорбцию приближённо описывают [19] уравнением первого закона диффузии Фика для мембран: $J = D (C_i - C_o)$, где J — плотность потока вещества, $\text{моль} \cdot \text{м}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$; D — коэффициент проницаемости мембраны, $\text{м} \cdot \text{с}^{-1}$; C_i и C_o — концентрация вещества с эпителиальной и эндотелиальной сторон мембраны, $\text{моль} \cdot \text{м}^{-3}$. Биодоступность токсичных продуктов жизнедеятельности кишечной микрофлоры повышается при увеличении множителей $(C_i - C_o)$ или D . Первый из них лимитирован содержанием этих веществ в химусе, а второй — состоянием эпителия и сосудистого эндотелия ЖКТ. Предположительно, абсорбция возрастает при повышении гидростатического давления химуса в результате усиленного газообразования или гладкомышечного спазма [20].

Часть образовавшихся в химусе веществ, преодолевших эпителий, поступает в гемо- и лимфокапиллярную сети подслизистого слоя и далее в сосуды бассейнов *v. portae* и *ducti thoracici*. В норме этот путь — основной. Другая часть, пройдя сквозь висцеральный и париетальный листки брюшины, поступает в лимфатические сосуды бассейна *ducti thoracici* или в гемокапиллярную сеть бассейна *v. cavae inferioris* [21].

Такому процессу — трансперитонеальной диффузии — в толстой кишке способствует отсутствие сплошного продольного мышечного слоя, который сконцентрирован в узких *taeniae coli* и потому не представляет собою диффузионного препятствия [21]. Показана трансперитонеальная диффузия аммиака [22] и бактериальных липополисахаридов [23]. Участвующие в трансперитонеальной диффузии вещества на своём пути в общий кровоток избегают пресистемного метаболизма в печени. При портальной гипертензии значение трансперитонеальной диффузии может возрастать, поскольку диффузия веществ из просвета кишечника в бассейн *v. portae* замедляется [24]. Трансперитонеальную диффузию используют для детоксикации с помощью перитонеального диализа [25].

Таким образом, функции ЭГБ — поддержание градиента концентрации веществ между желудочно-кишечным химусом и кровью, а также селективная абсорбция этих веществ. Движение веществ по такому градиенту схематически показано на рисунке.

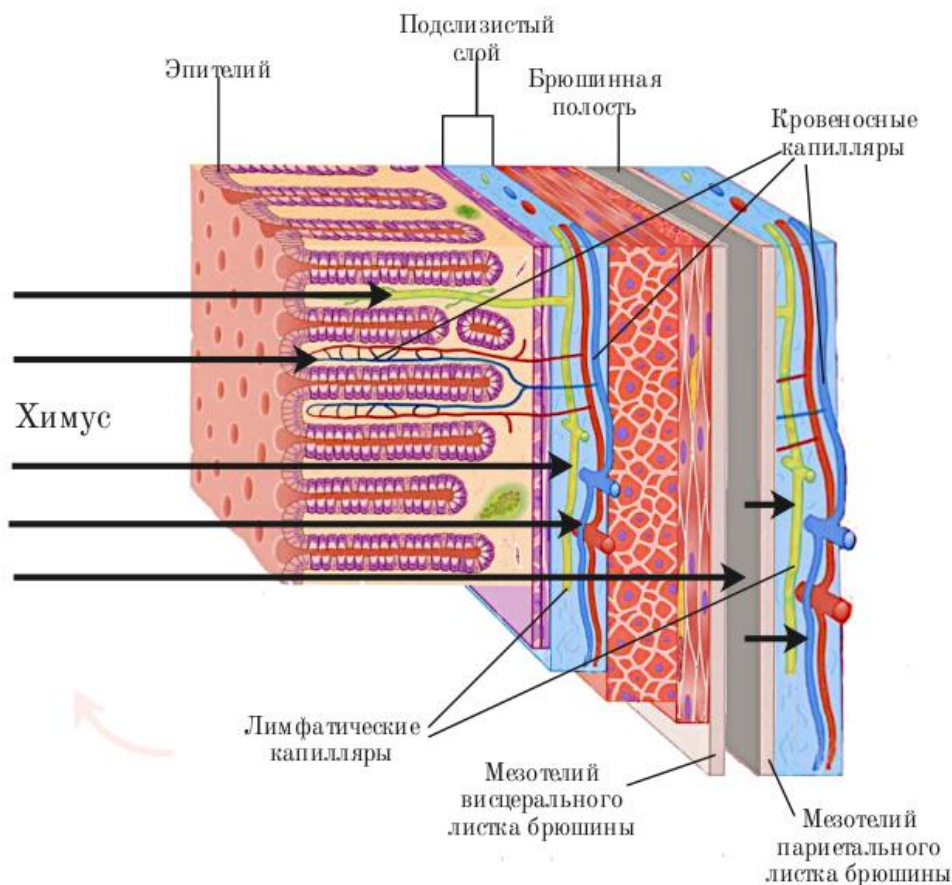


Рисунок 1. Диффузия веществ из химуса толстой кишки в кровь и лимфу
Стрелками показаны направления диффузии.

3. Нормальная микрофлора желудочно-кишечного тракта

Микроорганизмы более 400 видов колонизируют ЖКТ здорового человека. Их общая численность превышает число эукариотических клеток, а масса оценивается в

0,3 % массы тела хозяина [26]. Плотность колонизации бактериями дистальных отделов ЖКТ выше, чем проксимальных (таблица 1).

Таблица 1. Нормальное содержание бактерий в химусе желудочно-кишечного тракта человека

Отдел желудочно-кишечного тракта	Показатели		
	Концентрация, мл ⁻¹	Объём, мл	Число бактерий
Желудок	$\leq 10^3$ [9] *	250-900 [26]	$\leq 10^7$ *
Двенадцатиперстная и тощая кишка	10^3 - 10^4 [26]	400 [26]	$\sim 10^7$
Подвздошная кишка	10^8 [26]	400 [26]	$\sim 10^{11}$
Толстая кишка	10^{11} [26]	400 [26]	$\sim 10^{14}$

* При pH < 3,0

Отобранные натошак пробы содержимого **желудка** в норме имеют pH $\leq 3,0$ и практически стерильны. В присутствии пищи или при гипохлоргидрии бактерии в просвете желудка более многочисленны и представлены, преимущественно, облигатными анаэробами, стрептококками, лактобациллами, нейссериями и стафилококками. При pH > 5,0 (в старческом возрасте, при пернициозной анемии, атрофическом гастрите), микробный состав желудочного содержимого не отличим от такового в тонкой кишке. На слизистой оболочке желудка многих клинически здоровых людей (до $\frac{2}{3}$ 51-60 летней субпопуляции) в слое муцина выявляется аммиакпродуцирующая грамотрицательная бактерия *Helicobacter pylori*. У длительно инфицированных ею людей, на фоне пангастрита, значение pH желудочного содержимого повышено, а бактерицидная функция желудка снижена. Как следствие, при хеликобактериозе состав микрофлоры дистальнее лежащих отделов ЖКТ имеет неблагоприятные отличия от такового у здоровых лиц [27].

В **двенадцатиперстной и тощей кишках** вегетация бактерий уравновешена их активным удалением в результате пищеварительной секреции и моторики, а также бактерицидным действием жёлчи. Преобладают грамположительные кокки (*Streptococci*, *Peptococci*) и палочки (*Lactobacilli*, *Bifidobacteria*). Бактериальная флора терминального отдела **подвздошной кишки**, вследствие рефлюкса из слепой кишки, сходна с микрофлорой последней [9].

В химусе **толстой кишки** бактерии составляют, в среднем, 27 % его сухой массы [26]. Анаэробных бактерий (с преобладанием *Escherichia coli*, *Bacterioides fragilis*, *Lactobacilli* и *Bifidobacteria*) в толстой кишке в 1000 раз больше, чем аэробных [9]. Анаэробы представлены грамположительными (*Bifidobacteria*, *Eubacteria*, *Propionibacteria*) и грамотрицательными (*Bacteroidia*; *Fusobacteria*, *Enterobacteria*)

бактериями. Слизистую оболочку толстой кишки колонизируют не только симбионтные, но и условно патогенные бактерии (преимущественно, из семейства *Enterobacteriaceae*), обладающие уреазной активностью [8, 28, 29].

Состав нормальной кишечной микрофлоры зависит от рациона [30], возраста, приёма антибактериальных лекарственных средств [9] и ряда неконтролируемых условий [9, 10]. Образованию токсичных веществ в кишечнике способствует преобладание представителей типов *Proteobacteria* и *Fusobacteria* над *Bacteroidetes*, препятствуют же *Lactobacilli* и *Bifidobacteria* [8]. Число микроорганизмов в ЖКТ ограничено его пропульсивной активностью. В норме транзитное время для желудка составляет 10-48 мин., для тонкой кишки — 2,5-4 ч. [31] и для толстой кишки — 25-40 ч. [26]. Длительность пассажа химуса по толстой кишке определяет наибольший вклад её микробиоты в образование токсичных веществ, особенно при запорах [9, 32].

4. Токсичные продукты жизнедеятельности нормальной кишечной микрофлоры

Нормальная кишечная микрофлора образует как необходимые, так и токсичные для хозяина вещества [35]. Справедливость сформулированной более века назад [32, 34] гипотезы о способности соединений, образуемых из нутриентов нормальной кишечной микрофлорой, при определённых условиях вызывать системные патологические процессы, ныне полностью доказана. В течение последних 10 лет число ежегодных публикаций, доступных по ключевым словам «*gut-liver axis*», «*gut-brain axis*», «*gut microbiota*», «*gut microbiota AND metabolome*», «*gut microflora*» и «*human gut microbiome*», росло экспоненциально. На сайте PubMed.gov оно выросло с 2010 по 2019 год в 12, 14, 17, 30, 37 и 61 раз, соответственно, при том, что в предыдущие десятилетия практически не изменялось. Появился даже неблагозвучный термин «Фекальный волатиллом», обозначающий смесь летучих продуктов жизнедеятельности кишечной микрофлоры, содержанию которых в выдыхаемом воздухе придаётся диагностическое значение при системных заболеваниях [35]. Ниже рассмотрены обладающие системной токсичностью вещества бактериального происхождения: продукты деградации азотсодержащих нутриентов (белков, аминокислот, аминоспиртов, фосфолипидов) и липополисахариды.

Аммиак. На долю ЖКТ приходится не менее $\frac{2}{3}$ аммиака, продуцируемого в организме. В энтероцитах основным механизмом его образования является глутаминовая реакция, а в толстой кишке — метаболическая активность бактерий: дезаминирование аминокислот и азотистых оснований, гидролиз мочевины, диффундирующей к люминальной поверхности слизистой оболочки из крови [36]. Уреолитическая активность микроорганизмов, ассоциированных с толстокишечной слизистой оболочкой — источник половины аммиака, продуцируемого кишечной микрофлорой [28]. Содержание аммиака в

химусе толстой кишки крысы втрое выше, чем тонкой: 45 и 15 ммоль/кг , соответственно [37].

Из кишечного химуса в общий кровоток аммиак поступает как через воротную вену, так и путём трансперитонеальной диффузии [22]. За сутки у здорового человека из кишечника в кровь (преимущественно, портальную) поступает около 4 г аммиака [38]. Его уровень в крови печёночной вены положительно зависит от уровня в портальной крови [39], а последний — от содержания аммиака в химусе [40]. Благодаря обезвреживанию в печени концентрация аммиака в плазме крови печёночной вены — в 2-3 раза ниже, чем в плазме крови воротной вены [39], и на порядок ниже, чем в крови мезентериальных вен, дренирующих ободочную кишку [9].

В плазме артериальной крови нормальная концентрация аммиака ($[\text{NH}_3] + [\text{NH}_4^+]$) составляет 30 мкМ [41]. Её повышение сопровождается нейротоксичностью, впервые описанной в лаборатории И.П. Павлова [42]. При значениях ($[\text{NH}_3] + [\text{NH}_4^+]$) в плазме крови 50-100 мкМ гипераммониемия бессимптомна; при 100-200 мкМ отмечаются рвота, атаксия, раздражительность и гиперактивность, а при 200 мкМ — кома [43]. При среднем значении объёма химуса толстой кишки 0,4 л [26] и содержании аммиака в нём 5,7-39,0 ммоль/л [37] суммарный кишечный пул аммиака составляет 2,3-15,6 ммоль. Одномоментное равномерное распределение этого количества в крови (5 л), лимфе (2 л) и химусе толстой кишки повысило бы содержание аммиака в крови до 311-2108 мкмоль/л , т. е. до значений, намного превышающих порог комы.

В клетки аммиак проникает в неионизированной форме, NH_3 . При $\text{pH} = 7,36$, учитывая константу основности аммиака, $\text{pK}_a = 9,15$ при $t^\circ = 37^\circ \text{C}$, доля NH_3 -формы составляет 1,6 %. В цитоплазме pH ниже, что обуславливает диффузию аммиака в клетки даже при его нормальном содержании в крови [36]. При метаболическом ацидозе или газовом алкалозе разность значений pH плазмы крови и цитоплазмы возрастает, что интенсифицирует поступление аммиака в клетки по градиенту концентрации NH_3 [39, 44]. В этих случаях его токсические эффекты возможны и при отсутствии гипераммониемии.

Помимо нейротоксичности, аммиак проявляет эндотелиотоксичность, показанную как *in vitro*, так и *in vivo*. В культивируемых эндотелиоцитах мозговых капилляров он вызывал окислительный стресс, накопление NO и продуктов перекисидации арахидоновой кислоты [45, 46], повышал проницаемость плазматической мембраны для флюоресцеин-изотиоцианатного производного декстрана и экспрессию транспортёра аргинина, субстрата синтеза NO [47]. Культивационная среда эндотелиоцитов, обработанных аммиаком, при добавлении к культуре астроцитов вызывала набухание последних, что указывает на возможную вовлечённость СЭ в формирование отёка мозга при гипераммониемии [48]. Повышение концентрации аммиака в культивационной среде

разрушало внеклеточный матрикс и увеличивало парацеллюлярную проницаемость монослоя эндотелиоцитов [47].

Аммиак активирует в эндотелиоцитах Толл-подобные рецепторы 4 типа, отвечающие за воспалительную реакцию на эндотоксин, что ведёт к сверхпродукции свободных радикалов кислорода и азота, набуханию эндотелиоцитов и повышению их проницаемости для веществ, вовлечённых в патогенез печёночной энцефалопатии [48]. Гипераммониемия вызывала эндотелий-зависимое NO-опосредованное расширение артериол головного мозга, что могло способствовать повышению внутричерепного давления и отёку мозга при острой печёночной недостаточности [44]. Внутривенное введение кроликам ацетата аммония увеличивало проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) для полиэтиленгликоля ПЭГ 400 [49]. По данным позитронно-эмиссионной томографии, проницаемость ГЭБ повышена и у пациентов с хронической печёночной энцефалопатией [50]. Таким образом, интенсификация поступления аммиака в клетки СЭ головного мозга вызывает в них окислительный стресс, воспалительное повреждение, повышает проницаемость и нарушает регуляторную функцию в отношении кровотока.

Триметиламин-N-оксид (ТМАО) — рудиментарный для человека дериват аммиака, полезная функция которого (в качестве осмолита) сохранилась у морских животных [51]. Образуется в печени путём окисления триметиламина — продукта разложения бактериями *Clostridium*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Acinetobacter* и *Proteus* *L*-карнитина, холина, лецитина или бетаина в просвете толстой кишки [33]. Концентрация триметиламина в плазме крови в 38 раз ниже, чем ТМАО. Данные о концентрации ТМАО в плазме крови здоровых людей варьируют: от 0,17 мкМ [52] до 34,62 мкМ на фоне шестимесячного ежедневного приёма 1,5 г *L*-карнитина [53]. Она повышается также с увеличением доли *Gammaproteobacteria* в кишечной микробиоте [54]. Содержание ТМАО в крови мышей возрастает при их переводе на обогащённый холином рацион. В крови гнотобиотических (свободных от бактерий) мышей C57BL/6J ТМАО отсутствует даже при их содержании на богатом холином рационе. Перевод таких мышей на нестерильные условия содержания ведёт к появлению в их крови ТМАО [55].

Системная токсичность ТМАО проявляется системным воспалением [54, 56]. При оценке способности повышенного уровня ТМАО в крови вызывать окислительный стресс эндотелия получены противоречивые данные: как наличие [57], так и отсутствие [53] признаков такового. *In vitro* показана способность ТМАО вызывать вазоспазм [58]. Повышенный уровень ТМАО в плазме крови ассоциирован с сердечно-сосудистыми заболеваниями [59-63], стеатозом печени [64] фиброзом почек [33, 65], тромбообразованием [55], повышенным риском тромбоэмболии при фибрилляции

предсердий [66]. В отдельных публикациях прослежена связь нарушений кровообращения с уровнем триметиламина, а не ТМАО [67].

Роль кишечной микрофлоры в формировании опосредованной ТМАО эндотелиальной дисфункции описывается третьим постулатом Р. Коха для возбудителей заболеваний [68]: «Возбудитель болезни должен вызывать её, будучи введённым в здоровое животное». Трансплантация химуса из слепой кишки не склонных к тромбозу мышей линии NZW/LacJ гнотобиотическим мышам, содержащимся на богатом холином рационе кормления, не изменяла уровень ТМАО в крови и свёртываемость крови реципиентов. Пересадка же гнотобиотическим мышам химуса от мышей «про-тромботической» линии C57BL/6J вызывала значительное повышение как содержания ТМАО, так и свёртываемости крови [55]. Оральный приём антибиотиков блокировал подъём уровня ТМАО в крови после нагрузки лецитином [69] или карнитином [70].

Таким образом, высокое содержание ТМАО и (или) триметиламина в крови сопряжено с повышенным риском системного воспаления, вазоспазма, тромбообразования, поражений печени и почек.

Индоксилсульфат, индоксилацетат. Индол — метаболит триптофана, за который в толстой кишке конкурируют *Clostridium sporogenes*, метаболизирующая его до 3-индолпропионовой кислоты, *Lactobacillus*, метаболизирующие триптофан до индол-3-альдегида, и ряд бактерий, экспрессирующих триптофаназу, но не метаболизирующих индол. В последнем случае свободный индол поступает в печень, где ацилируется с образованием индоксилсульфата и индоксилацетата [33]. В отличие от 3-индолпропионата и индол-3-альдегида, проявляющих свойства нейропротектора и иммуномодулятора, соответственно [33], индоксилсульфат и индоксилацетат эндотелиотоксичны. Их накопление в крови ассоциировано с риском сердечно-сосудистых заболеваний и хронической почечной недостаточностью [33, 65, 71]. Содержание индоксилсульфата в плазме крови составляет от 10^{-7} до $2,4 \cdot 10^{-6}$ моль/л в норме и от $2,5 \cdot 10^{-4}$ до $5,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л при хронической почечной недостаточности [72].

p-Крезилсульфат образуется в клетках эпителия толстой кишки и в гепатоцитах сульфатированием p-крезола — продукта дезаминирования и декарбоксилирования ароматических аминокислот тирозина и фенилаланина с участием бактерий семейств *Bacteroidaceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Clostridiaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcaceae*, *Eubacteriaceae*, *Fusobacteriaceae*, *Lachnospiraceae*, *Lactobacillaceae*, *Porphyromonadaceae*, *Staphylococcaceae*, *Ruminococcaceae* и *Veillonellaceae*. Ежедневно в толстой кишке образуется 50-100 мг p-крезола [9]. p-Крезилсульфат эндотелиотоксичен при его содержании в плазме крови, наблюдаемом при хронической почечной недостаточности:

116-568 мкмоль/л при 15-35 мкмоль/л в норме [73]. Содержание *p*-Крезилсульфата в крови пациентов с отёком лёгких было повышено. Введение мышам *p*-Крезилсульфата увеличивало проницаемость лёгочных капилляров, активировало лейкоциты, повышало продукцию свободнорадикальных форм кислорода и вызывало гибель клеток и интерстициальный отёк лёгких [74].

Индоксилсульфат, индоксилацетат и *p*-крезилсульфат имеют низкий почечный клиренс, поэтому при почечной недостаточности накапливаются в крови [72, 75]. В норме плазматический пул этих веществ на 95-97 % представлен их комплексами с альбумином. При почечной недостаточности увеличивается их содержание в свободной форме, что сопровождается повышением эндотелиотоксичности [65]. Она проявляется воспалением, вазоспазмом, ишемией, тромбообразованием, формированием инсулинорезистентности тканей и мультиорганной недостаточности, повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений имеющих заболевания [65, 75-80].

Моноамины образуются в кишечном химусе из аминокислот под действием индуцибельных декарбоксилаз, некоторые из которых пиридоксальфосфат-зависимы. Наибольшую декарбоксилазную активность проявляют *Enterobacteria* [9]. В кишечном химусе новорождённых содержание моноаминов незначительно, но возрастает по мере бактериальной колонизации ЖКТ [81]. Из *L*-тирозина микрофлора образует *p*-тирамин и *p*-октопамин, из *L*-триптофана — триптамин и серотонин, из гистидина — гистамин. Количество моноаминов, поступающих в порталную систему, в норме не превышает возможности печени по их обезвреживанию — преимущественно, путём конъюгации [9]. При дисфункции ЭГБ, интенсификации синтеза и (или) нарушении конъюгации моноаминов в печени их содержание в крови повышено [33].

Тирамин [82], триптамин, октопамин [83] и серотонин [84] при поступлении в кровь оказывают сосудосуживающее действие. Инфузия октопамина вызывала у свиней гипоксемию на фоне гипервентиляции и увеличения лёгочного венозно-артериального шунтирования [85]. Накопление серотонина в крови вызывает «серотониновый синдром», симптомами которого являются тахикардия, артериальная гипертензия, гипертермия, повышение свёртываемости крови, а в тяжёлых случаях — рабдомиолиз и полиорганная недостаточность [86]. Гистамин вызывает бронхоспазм, вовлечён в патогенез воспаления, повышает вязкость крови и нарушает микроциркуляцию [33].

Таким образом, системная биологическая активность моноаминов, продуцируемых кишечной микрофлорой, характеризуется их влиянием на кровообращение, процессы газообмена в лёгких, свёртывания крови и (или) воспаления. Это определяет возможность

вовлечения моноаминов в патогенез осложнений острых отравлений: сердечно-сосудистых нарушений, сепсиса, коагулопатии, вторичных острых поражений лёгких.

Бактериальный эндотоксин. Содержание смеси липополисахаридов грам-отрицательных бактерий (именуемой «эндотоксином») в толстокишечном химусе взрослого человека составляет $2,5 \text{ г/л}$ [87]. В плазме крови оно на 9 порядков меньше: 10 нг/л , что является порогом воспалительной активации макрофагов и эндотелиоцитов. Это значение умеренно повышено при периодонтите, сахарном диабете, циррозе печени и болезни Альцгеймера, а при сепсисе оно достигает 500 нг/л [88]. Уровни эндотоксина и ТМАО в плазме крови положительно коррелируют между собой [54]. В плазме крови эндотоксин содержится как в биологически активной свободной форме, так и в форме комплексов с белками крови, не всегда выявляемых при лабораторном исследовании [25].

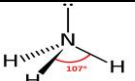
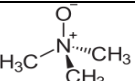
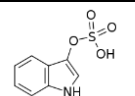
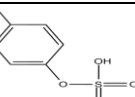
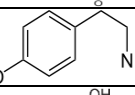
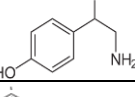
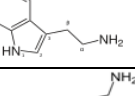
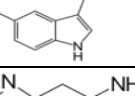
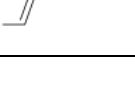
Эндотоксин обладает выраженной эндотелиотоксичностью, которая проявляется окислительным стрессом, разрушением гликокаликса, адгезией лейкоцитов, вазоспазмом и тромбообразованием [89, 90], повышением проницаемости ГЭБ [91]. Содержание эндотоксина в крови, характерное для сепсиса, ведёт к «цитокиновому шторму» и септическому шоку [92]. Его хроническое воздействие в более низкой концентрации сопровождается хроническим системным воспалением [93]. Липополисахариды *Escherichia coli* имеют намного большие провоспалительные свойства, чем липополисахариды *Bacteroides dorei* или *Bacteroides vulgatus* [94].

Эндотоксин вызывает тромбоксан-зависимую лёгочную вазоконстрикцию [95]; при более высоких концентрациях, характерных для септического шока — системную вазодилатацию и лёгочную гипертензию [96, 97]. Эндотоксинемия повышает проницаемость ГЭБ как для самого эндотоксина, так и для других веществ [98, 99], повышает проницаемость лёгочных капилляров, вызывает некардиогенный отёк лёгких [100], нарушает функции печени [101, 102] и почек [103].

Профиль системной токсичности некоторых продуктов жизнедеятельности кишечной микрофлоры представлен в таблице 2 с использованием публикаций за последние 10 лет.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
"ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ"
21 МАЯ 2021

Таблица 2. Публикации, документирующие системную токсичность некоторых продуктов жизнедеятельности нормальной кишечной микрофлоры при их содержании в крови, превышающем физиологическую норму

Вещество (молекулярная масса, Да)	Химическая формула	Проявления системной токсичности						
		Системное воспаление	Нарушения кровообращения	Коагулопатия	Нарушения лёгоч- ного газообмена	Почечная недостаточность	Печёночная недостаточность	ОЦН*
Аммиак (17,0)		[48]	[44]	—	—	—	—	[44, 47, 48, 49, 50]
ТМАО (75,1)		[54, 56]	[58-66]	[55]	—	[33, 65]	[64]	—
Индоксил- сульфат (213,2)		[65, 76, 77]	[33, 65, 71, 76, 77]	[65, 76]	—	[33, 65, 71, 75]	—	—
<i>p</i> -Крезилсуль- фат (188,2)		[65, 76, 78]	[65, 76, 78]	[65, 76]	—	[65, 76]	—	—
Тирамин (137,2)		—	[82]	—	—	—	—	—
<i>p</i> -Октопамин (153,2)		—	[83, 85]	—	[85]	—	—	—
Триптамин (160,2)		—	[83]	—	—	—	—	—
Серотонин (176,2)		—	[84]	[86]	—	[86]	—	—
Гистамин (111,2)		[104]	[104]	—	[104]	—	—	—
Эндотоксин (2,5-70,0 • 10 ³)		[89, 90, 92, 96]	[89, 90, 96]	[89, 90]	[90, 95, 100]	[103]	[101, 102]	[98, 99]

* ОЦН — острая церебральная недостаточность

5. Принципы оценки проницаемости ЭГБ

Для интегральной оценки проницаемости ЭГБ, в крови или моче определяют содержание веществ, назначенных внутрь. Идеальные маркёры проницаемости — биохимически инертные вещества, преодолевающие ЭГБ путём пассивной диффузии. Из веществ, определяемых в моче, предпочтение отдают не реабсорбируемым в почечных канальцах. В случае повышения экскреции с мочой или концентрации в крови таких веществ постулируют повышенную проницаемость ЭГБ и для других, близких к ним по размеру молекулы [15]. Молекулярная масса, липофильно-гидрофильный баланс ($\log P_{\text{октанол/вода}}$), количество образуемых молекулой водородных связей — априорные показатели преобладания трансцеллюлярного или парацеллюлярного транспорта вещества сквозь ЭГБ в норме (таблица 3).

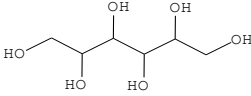
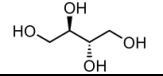
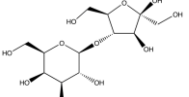
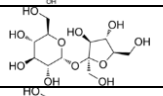
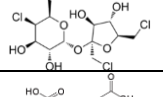
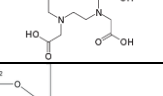
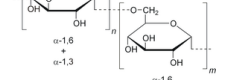
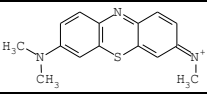
Оценивая проницаемость ЭГБ с помощью маркёров, исходят из допущения об их преимущественной абсорбции в том или ином отрезке ЖКТ. Сахарозу применяют для оценки проницаемости ЭГБ в желудке, сукралозу — в толстой кишке [105]. Однако не исключено, что при патологических состояниях или под влиянием терапии место абсорбции изменяется. Так, лактулоза и маннитол абсорбируются, преимущественно, тонкой кишкой, поскольку в толстой они быстро расщепляются кишечной микрофлорой [105]. Но на фоне подавления кишечной микрофлоры антибактериальными лекарственными средствами эти вещества могут накапливаться в толстокишечном химусе, что создаёт предпосылки для их абсорбции из толстой кишки.

Для интегральной оценки проницаемости ЭГБ используемые вещества-маркёры можно определять не только в крови или моче, но и в солевых растворах, вводимых внутрибрюшинно. В этом случае маркёры диффундируют в исследуемый раствор, минуя печень. Преимуществом такого подхода является возможность применения в качестве маркёров проницаемости не только биохимически инертных веществ, но и продуцируемых кишечной микрофлорой — например, аммиака [106, 107].

Для избирательной оценки проницаемости эпителия слизистой оболочки, изолированные петли отрезка кишки заполняют раствором вещества-маркёра, лигируют и инкубируют в буферном растворе. Скорость накопления маркёра считают показателем проницаемости эпителия, поскольку кровообращение, а, следовательно, и эндотелиальный барьер, в этих условиях не функционируют [108]. Барьерную функцию сосудистого эндотелия ЖКТ оценивают с помощью красителей (Эванс синий, флюоресцеин), либо меченых изотопами соединений [109]. Ценными дополнениями к прямому измерению транспорта веществ сквозь ЭГБ и его отдельные структуры являются интравитальная микроскопия [110] и микроскопия тканей ЖКТ *ex vivo* [111].

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
"ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ"
21 МАЯ 2021

Таблица 3. Некоторые маркёры проницаемости энтерогематического барьера

Название вещества	Химическая формула	Молекулярная масса, Да	Диаметр молекулы, нм	log P**	Число водородных связей		Преобладающий тип проницаемости ЭГБ	Источник ***
					Донорных	Акцепторных		
ПЭГ 400*	$C_{2n}H_{4n+2}O_{n+1}$, n от 8,2 до 9,1 n от 82 до 91	380-420	0,53	– 1,43 (0,61)	2	8	Парацеллюлярная	[108]
ПЭГ 4000*		3800-4200	1,00	– 0,93 (0,98)	2	80	Парацеллюлярная	[108]
Маннитол		397,6	0,89	– 4,96 (0,38)	6	0	Парацеллюлярная	[105, 108, 112]
Эритрол		122,1	0,86	– 3,16 (0,35)	4	0	Парацеллюлярная	[113]
Лактулоза		322,3	1,33	– 3,92 (0,50)	8	3	Парацеллюлярная	[112, 113, 114]
Сахароза		342,3	1,31	– 3,65 (0,43)	8	3	Парацеллюлярная	[113]
Сукралоза		397,6	1,26	0,88 (0,65)	5	5	Трансцеллюлярная	[114]
ЭДТА****		292,2	1,45	– 4,43 (1,30)	4	6	Парацеллюлярная	[113]
Декстран		$3 \cdot 10^3 - 20 \cdot 10^3$	5,5-10,0	–	$3n+2$	$2n+1$	Парацеллюлярная	[114]
Метиленовый синий		319,9	5,8	1,37 (1,04)	0	4	Трансцеллюлярная	[112,115]

* С молекулярной массой, указанной в графе 3; ** log P_{октанол/вода} (погрешность оценки); *** Работа, в которой вещество применено для исследования ЭГБ или представлены данные, характеризующие состояние ЭГБ. **** Расчёты приведены для молекулы ЭДТА при pH 7.

6. Механизмы вторичной дисфункции ЭГБ при острых отравлениях

Прямое повреждение ЭГБ ксенобиотиками. Многие ксенобиотики и их метаболиты непосредственно повреждают ЭГБ, нарушая его барьерную функцию. Энтеротоксичность присуща не только химически агрессивным веществам, поступающим в организм перорально, но и многим системно действующим токсикантам.

Эпителий тонкой кишки и, в меньшей мере, желудка и толстой кишки — типичная система клеточного обновления с высокой пролиферативной активностью. Это делает его высокочувствительным к цитостатическим лекарственным средствам, вызывающим интерфазную гибель энтероцитов и, как следствие, денудацию эпителия. Различия энтеротоксического действия таких веществ определяются лишь уровнем дифференцированности преимущественно поражаемых клеток. Так, адриамицин вызывает апоптоз энтероцитов преимущественно в 4-5-й позиции от стволовой клетки, располагающейся в нижней точке межворсиночной крипты. При действии изопропил-метан-сульфоната, азотистого иприта или актиномицина D энтероциты интерфазно гибнут в позиции 6-7; фторурацила, милерана, циклофосфамида или циклогексиимида — в позиции 7-9; винкристина или гидроксимочевина — в позиции 10-11 [111]. У крыс при острой интоксикации циклофосфаном проницаемость ЭГБ для метиленового синего, маннитола и лактулозы [112] повышена. Энтеротоксичность цитостатиков, применяемых при трансплантации стволовых кроветворных клеток — один из факторов, лимитирующих выживаемость пациентов [116].

Прямая энтеротоксичность присуща этанолу [117], ряду микотоксинов [118], мышьяку и солям тяжёлых металлов [119, 120]. Специфическая токсичность нестероидных противовоспалительных лекарственных средств сделала их средствами экспериментального моделирования острого гастроэнтерита [121], а декстрана сульфата и 2,4,6-тринитробензолсульфоната — средствами экспериментального моделирования острого колита [122]. Некоторые микотоксины вызывают воспалительное повреждение ЭГБ, потенцируя действие на него эндотоксина [123]. Микотоксины Т-2 и дезоксиниваленол повышают проницаемость ЭГБ для полиэтиленгликоля ПЭГ 4000 [124].

Увеличение проницаемости ЭГБ — результат не только прямого повреждения эпителия и сосудистого эндотелия кишечника ксенобиотиком или продуктами его метаболизма. Такими же могут быть эффекты острой гипоксии, гладкомышечного спазма органов ЖКТ и желудочно-кишечного стаза, часто наблюдаемых при острых отравлениях.

Острая гипоксия кишечника при критических состояниях организма обусловлена нарушениями внешнего дыхания и кровообращения. При острых тяжёлых отравлениях к таким состояниям относится экзотоксический шок, а при отсутствии

респираторной поддержки — угнетение дыхательного центра, нервно-мышечный блок, бронхообструктивный синдром [125]. В результате «централизации» кровообращения при них ЖКТ испытывает более глубокую гипоксию, чем «жизненно важные органы» [126].

Аэробный тип энергетического обмена эритроцитов предрасполагает их к нарушению окислительного ресинтеза АТФ [127]. Это доказывается повреждениями кишечника при высотной гипоксии, проявляющимися воспалением, изъязвлением, кровотечением, которые являются угрожающими жизни состояниями, осложняющими высокогорную болезнь [128]. Газовая гипоксия провоцировала повышение уровня цитокинов в крови и проницаемости ЭГБ у крыс при беге на тредмилле [129]. Проницаемость ЭГБ повышена при гемолитической анемии [230] и острой кровопотере [131].

Ряд цитотоксикантов ингибируют ферменты энергетического обмена либо разобщают окислительное фосфорилирование [120], что усугубляет энергодефицитное состояние биотканей при острых отравлениях такими веществами. Разобщение окислительного фосфорилирования в клетках эпителия толстой кишки нарушает их барьерную функцию по отношению к *Escherichia coli* [132]. Мыши с более активным окислительным фосфорилированием в слизистой оболочке толстой кишки более устойчивы к её повреждению декстран сульфатом или тринитробензол сульфонатом [133].

Подслизистое гемокапиллярное сплетение в тонкой кишке лучше развито, чем в толстой [21], что объясняет более высокую чувствительность последней к ишемическому повреждению [134]. При гипоксии в кишечнике снижено образование муцина, что ведёт к воспалительным изменениям слизистой оболочки [134].

Гладкомышечный спазм органов ЖКТ — один из характерных симптомов отравления ингибиторами холинэстеразы и серотонинергическими лекарственными средствами [120], но может быть и реакцией на острую гипоксию, вызванную «централизацией» кровообращения, или результатом спазмогенного действия на гладкую мускулатуру кишечника серотонина, образуемого *Enterobacteria*. Серотонинергическая стимуляция толстой кишки сопровождается, помимо спазма её собственной гладкой мускулатуры, также артериальным спазмом микроциркуляторного русла [135]. Высказана гипотеза о триаде «мышечный спазм, ишемия и боль» как факторе повышенной проницаемости ЭГБ при синдроме раздражённого кишечника [136]; при острых отравлениях реакция ЭГБ на такие изменения может быть аналогичной.

Желудочно-кишечный стаз — потенциально летальное осложнение у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии [137]. Это одно из проявлений токсичности опиоидов, холинергических антагонистов и серотониновых агонистов [15]. Он характерен

для тяжёлых отравлений, сопровождающихся комой [138], а также для острых отравлений веществами алкилирующего действия. На рисунке 2 схематически, по данным рентгенографии, показано расположение взвеси сульфата бария, введённой крысам в желудок тотчас после внутрибрюшинного (в/б), подкожного (п/к) или внутривентрикулярного (в/ж) введения циклофосфана в дозе 1000 мг/кг [139]. Наблюдали резкое угнетение пропульсивной активности всех отделов ЖКТ, наиболее выраженное при в/ж и в/б введении токсиканта.

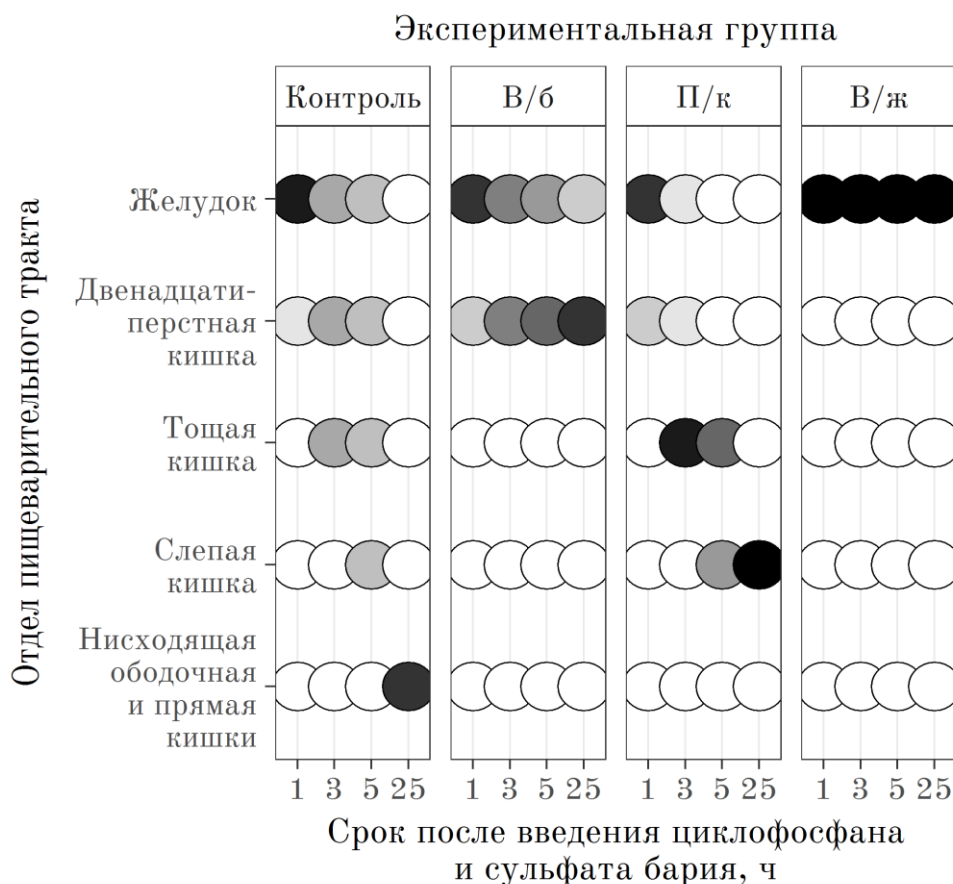


Рисунок 2. Схема расположения рентгенологической тени сульфата бария в желудочно-кишечном тракте крыс после введения циклофосфана и бариевой взвеси.

Тон кружков пропорционален доле площади тени рентгеноконтрастного вещества в соответствующем отделе желудочно-кишечного тракта. Чёрные кружки: 100 % от введённого количества сульфата бария. Белые кружки: отсутствие сульфата бария.

При стазе возникают две предпосылки к интенсификации диффузии веществ, продуцируемых кишечной микрофлорой, сквозь ЭГБ: его повреждение и повышенное газообразование в ЖКТ. Одним из факторов повреждения ЭГБ при стазе является изменение состава кишечной микрофлоры. При снижении пропульсивной активности ЖКТ вегетация бактерий не компенсируется их удалением, в результате чего возрастает

люминальная концентрация токсичных веществ, в частности, аммиака. Повреждение колоноцитов обусловлено увеличением не только суммарной концентрации аммиака ($[\text{NH}_3] + [\text{NH}_4^+]$), но и pH химуса, а значит, и доли аммиака, представленного в высокопенетрантной форме NH_3 [37]; его цитотоксическое действие на колоноциты сокращает их жизненный цикл [140] и продукцию муцина [141].

Характерное для стаза значительное газообразование ведёт к повышению барометрического давления в люминальном пространстве и, согласно первому закону Дальтона, парциального давления паров летучих веществ. Согласно второму закону Дальтона, это повышает напряжение соответствующих газов, растворённых в химусе. Повреждение ЭГБ и повышение напряжения летучих веществ в химусе — предпосылки к интенсификации их переноса из химуса в кровь сквозь ЭГБ при стазе [138].

Таким образом, при острых тяжёлых отравлениях развивается вторичная дисфункция ЭГБ — повышение его проницаемости для метаболитов и клеточных компонентов кишечной микрофлоры. Патогенетическими механизмами вторичной дисфункции ЭГБ при острых отравлениях являются прямое повреждающее действие ксенобиотиков или их метаболитов, желудочно-кишечный стаз, гипоксия и гладкомышечный спазм тканей ЖКТ. Вторичная дисфункция ЭГБ, повышенные продукция токсичных веществ кишечной микрофлорой и газообразование — предпосылки к интенсификации поступления токсичных веществ из кишечного химуса в общий кровоток с формированием эндотоксемии.

7. Эндотоксемия при острых отравлениях

Эндотоксемия — накопление в крови биологически активных веществ, образовавшихся в организме. Исходя из представления о последнем как об экосистеме, составной частью которой является кишечная микробиота [7, 9], к эндогенным веществам относят и соединения, продуцируемые нормальной кишечной микрофлорой. Их перечень, представленный в таблице 2, может быть неполным. Поэтому эндотоксемию часто оценивают [142] по косвенным показателям: содержанию в крови веществ средней молекулярной массы (ВСММ), предположительно, являющихся пептидами, лейкоцитарному индексу интоксикации (ЛИИ) и индексу сдвига нейтрофилов (ИСН).

Динамика этих показателей и содержания в сыворотке крови эндотоксина изучена при неосложнённом отравлении психофармакологическими препаратами [143]. Средний уровень ВСММ у больных превышал таковой у здоровых доноров на 32 %, эндотоксина — в 10 раз; ЛИИ — в 6,3 и ИСН — в 2,4 раза. После кишечного лаважа уровень ВСММ у больных снижался на 18 %, эндотоксина — на 50 %, ЛИИ — на 52 % и ИСН — на 70 %, в

то время как без лаважа все показатели эндотоксемии продолжали нарастать. Из этого следует, что у больных с неосложненным отравлением психофармакологическими препаратами её основным источником является кишечник.

Значительный интерес представляет идентификация в крови конкретных веществ, вовлечённых в формировании эндотоксемии при острых отравлениях. Моделью острого отравления цитостатическими лекарственными средствами является подготовка пациентов к пересадке стволовых кроветворных клеток, предусматривающая назначение цитостатических лекарственных средств в летальных дозах. Одним из факторов, определяющих летальность при таком лечении, является эндотоксинемия и вызванная эндотоксином системная воспалительная реакция. Одновременно с эндотоксинемией возникает и гипераммониемия, механизмы которой остаются неизвестными [144, 145].

В таблице 4 представлены данные об изменениях содержания в крови аммиака при острых отравлениях. Для исключения ведущей роли поражения печени в формировании гипераммониемии, в таблицу не включены специфические гепатотоксиканты.

Таблица 4. Публикации, документирующие гипераммониемию при острых отравлениях некоторыми токсикантами, не являющимися специфическими гепатотропными ядами

Вещество	Источник	Вещество	Источник
Ацетазоламид	[146]	Тиопентал натрия	[138]
Вальпроаты	[147]	Триметоприм	[155]
Гомоцистеина тиолактон	[148]	Фторацетат	[156]
Гопантенат кальция	[149]	5-фторурацил	[157]
Кислород	[150]	Цианиды	[158]
Клозапин	[151]	Циклопропан	[159]
Кокаин	[152]	Циклофосфан	[160]
Метанол	[153]	Этанол	[161]
Соли свинца	[154]	Эфир для наркоза	[162]

Таким образом, имеющиеся литературные данные позволяют идентифицировать два вещества, продуцируемые нормальной кишечной микрофлорой и вовлечённые в формирование эндотоксемии при острых отравлениях: эндотоксин и аммиак. Роль других составляющих кишечного метаболома документировать не удалось. Это может быть связано с отсутствием таких соединений в базах данных о метаболоме человека [65], что лишает их должного внимания исследователей. Кроме того, поступление в кровь продуктов второй фазы биотрансформации — индоксил сульфата и *p*-Крезилсульфата — может быть ограничено дефицитом макроэргического соединения, 3-фосфоаденозин-S-

фосфосульфата, при гипоксии, сопровождающей тяжёлые острые интоксикации [120]. Для оценки роли эндотоксина и аммиака в формировании осложнений острых отравлений ниже проанализированы данные об эндотоксемии при патологии, по клиническим проявлениям соответствующей осложнениям острых отравлений.

8. Эндотоксемия и эндотоксикоз при критических состояниях организма, клинические проявления которых соответствуют осложнениям острых отравлений

Кинетика соединений, продуцируемых кишечной микрофлорой, изменена и при ряде критических состояний организма, которые могут осложнять острые отравления. Если введение этих веществ животным воспроизводит у них соответствующие критические состояния, то высоковероятна вовлечённость этих же веществ в патогенез осложнений острых отравлений. Такие осложнения можно рассматривать как элементы эндотоксикоза — совокупности клинических проявлений эндотоксемии.

Острые нарушения кровообращения. Выраженные эндотоксинемия и гипераммониемия характерны для шока. Повышенное содержание эндотоксина в крови наблюдали при септическом [163], травматическом и геморрагическом [164] шоке. В эксперименте септический шок воспроизводится введением животным эндотоксина [165].

Концентрация аммиака в плазме крови пациентов, доставленных в реанимационное отделение в связи с остановкой сердца, была в 4,8 раза выше, чем у пациентов со спонтанным кровообращением [166]. Содержание аммиака в плазме крови и мозговой ткани собак и кроликов было многократно повышено при инсулиновом шоке и при тепловом шоке [167]. Основные симптомы как инсулинового, так и теплового шока воспроизводятся введением животным солей аммония [167].

При геморрагическом шоке источником эндотоксемии является кишечник. Эндотоксемия протекает в три стадии: (1) повышение содержания веществ низкой и средней молекулярной массы в тканях кишечника и крови воротной вены, (2) начало нарастания их содержания в системном кровотоке и (3) достижение одинаково высокой токсичности крови воротной вены и сонной артерии [168].

Сепсис — системная воспалительная реакция на эндотоксинемия и бактериемию [169], наиболее часто осложняющая острые отравления у лиц, страдающих алкогольной зависимостью [170]. При массовом остром отравлении метанолом сепсис развивался у 6,4 % пострадавших [171]. У 33% пациентов с сепсисом инфекционные агенты в крови не обнаружены [172]. Вместе с тем, для сепсиса характерна эндотоксинемия [173]. Ведущим механизмом её развития является дисфункция ЭГБ, обусловленная активацией одного из ферментов репарации ДНК, поли (АДФ-рибоза) полимеразы-1, в энтероцитах. Это

истощает в них пул НАД⁺, что ведёт к нарушению окислительного фосфорилирования, гибели энтероцитов и повышению проницаемости кишечного эпителия [174].

В эксперименте сепсис хорошо воспроизводится введением животным эндотоксина [175]. Эндотоксин при характерных для сепсиса значениях содержания в крови повреждает почки [176], сердце и печень [177], является основным этиологическим фактором мультиорганной недостаточности [163]. Под влиянием эндотоксина при сепсисе активируется каскад свёртывания крови, возникает микрососудистый тромбоз [178]. Периваскулярный отёк и коагулопатия при сепсисе затрудняют перфузию тканей, что ведёт к их гипоксии, мультиорганной недостаточности, отёку лёгких и шоку [179].

В патогенез мультиорганной недостаточности при сепсисе вовлечён и аммиак. Концентрация аммиака в плазме крови пациентов с диагнозом «сепсис» при поступлении в реанимационное отделение была повышена и положительно коррелировала с вероятностью развития у них мультиорганной недостаточности в последующие 28 суток [180]. У пациентов с положительным тестом на бактериемию уровень аммиака в плазме крови был вдвое выше, чем при отрицательном тесте [181].

Вторичные острые поражения лёгких — некардиогенный отёк лёгких, синдромы шокового и влажного лёгкого [125]. О вовлечённости эндотоксина в патогенез повышенной проницаемости альвеолярно-капиллярного барьера лёгких свидетельствуют эндотоксинемия [182] у пациентов с этим состоянием и возможность моделировать его воздействием эндотоксина как *in vitro* [183], так и *in vivo* [183, 184]. Эндотоксин вызывает и гемодинамические нарушения в лёгких, ведущие к развитию отёка: введение в полость правого предсердия свиней эндотоксина *Escherichia coli* повышало давление крови в лёгочной артерии [185]. Гипераммониемия предшествует развитию лёгочной гипертензии и является лучшим лабораторным показателем для её прогнозирования у пациентов с порто-кавальным шунтом [186].

Острая церебральная недостаточность (ОЦН) — совокупность синдромов и состояний, возникающих в результате острой дисфункции центральной нервной системы, обусловленной диффузным поражением головного мозга. Возникает при тяжёлых отравлениях веществами с различными механизмами действия. Клинически проявляется синдромами нарушения и помрачения сознания, двигательными расстройствами, ускоренным катаболизмом, острыми нарушениями дыхания и кровообращения центрального генеза. Характеризуется отсутствием специфичности как клинических, так и морфологических признаков. Является критическим состоянием организма, поскольку характеризуется грубым нарушением витальных функций. Патогенез ОЦН малоизучен.

Предполагают участие в ней острой гипоксии и, позднее, «медиаторного хаоса» [187].

Биологическая активность представителей бактериального метаболома, указанных в таблице 2, позволяет предположить их вовлечённость в патогенез ОЦН в качестве факторов, усугубляющих действие экзогенного токсиканта и гипоксии. Гипераммониемия характерна для острой печёночной недостаточности, осложнённой отёком мозга и повышенным внутричерепным давлением [188]. Внутричерепное давление, неврологические расстройства и летальность положительно связаны с уровнем аммиака в сыворотке крови пациентов с непечёночной гипераммониемией [189]. Содержание аммиака в плазме крови и мозговой ткани было многократно повышено при моделировании на собаках и крысах диабетической комы [167]. У крыс на фоне острой интоксикации циклофосфаном (600 мг/кг) усугубление гипераммониемии в/ж введением ацетата аммония интенсифицировало накопление в крови и головном мозгу аммиака и глутамина, истощало тканевой пул пирувата [160], ускоряло развитие неврологических расстройств, отчётливо сходных по симптоматике с острым отравлением солями аммония, сокращало продолжительность жизни животных [190]. Неврологические проявления острого отравления солями аммония соответствуют определению ОЦН [167].

Эндотоксин сенсibilизировал животных к острой церебральной гипоксии. Введение поросётам эндотоксина *Escherichia coli* потенцировало убыль нейронов, метаболические расстройства и повышало вероятность гибели мозга при последующей окклюзии сонной артерии [191]. Введение хорькам эндотоксина отягощало повреждение их головного мозга при окклюзии сонных артерий [192]. Эндотоксин потенцировал отёк мозга при высотной гипоксии [193].

Таким образом, имеющиеся в литературе данные указывают на вовлечённость эндотоксина и аммиака, продуцируемых нормальной кишечной микрофлорой, в патогенез ряда патологических состояний, которые могут осложнять острые отравления: сепсиса, острых нарушений кровообращения, вторичных острых поражений лёгких и острой церебральной недостаточности.

9. Перспективы защиты ЭГБ при острых экзогенных интоксикациях

Средства плановой защиты ЭГБ. Нормальная микрофлора кишечника — основной фактор защиты от его колонизации патогенными микроорганизмами. Она активирует в тонкой кишке гликозилтрансферазы, ответственные за формирование гликоконъюгатов щёточной каймы. Адгезированные к слизистой оболочке бактерии формируют механический барьер, отделяющий её от химуса. Симбионтные анаэробные грамположительные бактерии — *Lactobacilli*, *Bifidobacteria*, *Propionobacteria* —

подавляют развитие условно патогенной кишечной микрофлоры: *Escherichia coli*, *Clostridium botulinum* и *Clostridium difficile* [9]. К механизмам защитного действия пробиотиков на ЭГБ относят [87] нормализацию состава кишечной микрофлоры, подавление образования ею аммиака, аминов, «уремических» токсинов, ингибирование продукции воспалительных цитокинов, синтез нейротрофических факторов, улучшение абсорбции углеводов и эссенциальных нутриентов, повышение болевого порога. Для плановой защиты ЭГБ применимы пробиотики, пребиотики и другие низкотоксичные препараты, рассчитанные на длительный приём. Так, экспериментально показана возможность использования сока подорожника для коррекции гипераммониемического и нейротоксического действия циклофосфида [194].

Средства экстренной защиты ЭГБ. Благоприятное влияние пребиотиков на ЭГБ рассмотрено в ряде подробных обзоров [5, 7, 9, 189]. В качестве средств экстренной профилактики его повреждений перспективны те из них, которые способны формировать экранирующую плёнку на слизистой оболочке. Адгезионные свойства пектинов используют в гидроколлоидных пластырях для ран [195]. При назначении пектина внутрь, на слизистых оболочках формируется защитная плёнка пектинатов кальция [196]. Она препятствует поступлению из химуса в кровь веществ, образуемых микрофлорой. Подобным свойством обладает и желатина таннат [197]. Защитный эффект, обусловленный экранирующим действием, ожидается в период транзита энтеросорбента в тонкой кишке, т.е. с 10-48 мин. до 160-288 мин. после его приёма внутрь.

При критических состояниях организма сведений об их этиологическом факторе, как правило, недостаточно, поэтому лечение направлено на коррекцию общих механизмов патогенеза. К ним относится острая гипоксия ЖКТ, поэтому ранняя оксигенотерапия может быть полезной для профилактики эндотоксикоза. Это согласуется с данными о потенцировании токсического действия аммиака острой гипоксией [167] и о противовоспалительном действии гипербарической оксигенации при сепсисе [198].

Ценное дополнение к оксигенотерапии гипоксических состояний организма — антигипоксанты [199]. К ним можно отнести и газовые смеси, в небольших концентрациях содержащие инертные газы, оксид азота, водород, сероводород. У ксенона, оксида азота и водорода выявлены нейропротекторные и кардиотонические свойства, у аргона и водорода — только нейропротекторные [200]. Важный элемент лечения — устранение воспаления. Гидрокортизон в дозе 2,8 мг/кг предотвращал дисфункцию ЭГБ и эндотоксемию у крыс при моделировании сепсиса лигированием и проколом слепой кишки [201].

10. Заключение

Нормальная микрофлора кишечника продуцирует вещества, профиль системной токсичности которых при введении в больших дозах соответствует ряду критических состояний организма: острым нарушениям кровообращения, сепсису, вторичным острым поражениям лёгких, острой церебральной недостаточности. Количество этих веществ, содержащихся в кишечном химусе здорового человека, при полной или существенной утрате градиентов их концентрации между химусом и кровью обеспечивает возникновение перечисленных патологических состояний. ЭГБ — система диффузионных препятствий, разделяющих кишечный химус и кровь, поддерживающая градиенты концентрации токсичных веществ, достигающие 10^9 . При тяжёлых острых экзогенных отравлениях возникают предпосылки к повреждению ЭГБ и его вторичной дисфункции, ведущей к развитию эндотоксемии и эндотоксикоза.

Как дисфункция ЭГБ, так и эндотоксемия при ряде тяжёлых экзогенных отравлений документированы данными экспериментальных и клинических исследований. Показана вовлечённость бактериального эндотоксина и аммиака кишечного происхождения в патогенез сепсиса, острых нарушений кровообращения, вторичных острых поражений лёгких и острой церебральной недостаточности, осложняющих такие отравления.

Меры плановой защиты ЭГБ от повреждения при последующих острых отравлениях включают коррекцию состава кишечной микрофлоры, нацеленную на подавление образования ею цитотоксических веществ и подавление продукции воспалительных цитокинов. Экстренная профилактика вторичной дисфункции ЭГБ предусматривает устранение гипоксии и воспаления органов ЖКТ, защита слизистой оболочки путём применения препаратов, экранирующих её от химуса.

Литература

1. Сергеев Ю.Д. Судебно-медицинская экспертиза по делам о профессиональных правонарушениях медицинских работников: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ю.Д. Сергеев. – М., 1988. – 45 с.
2. Гришин С.М. Преступления, совершённые медицинскими работниками вследствие ненадлежащего исполнения своих профессиональных обязанностей // Медицина, 2018. – Т. 6, № 1. – С. 1-14. doi: [10.29234/2308-9113-2018-6-1-1-14](https://doi.org/10.29234/2308-9113-2018-6-1-1-14).
3. Ponti G., Maccaferri M., Ruini C., Tomasi A., Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci., 2020. – Vol. 57, N 6. – P. 389-399. doi: [10.1080/10408363.2020.1770685](https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1770685).

4. Ивницкий Ю.Ю., Рейнюк В.Л., Иванов М.Б., Краснов К.А., Вакуненко О.А., Шефер Т.В. Сосудистый эндотелий при острых отравлениях // Medline.Ru, 2020. – Т. 21, Ст. 78. – С. 976-1004. <http://www.medline.ru/public/art/tom21/art78.html>.
5. Liu R., Hong J., Xu X., et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention // Nat. Med., 2017. – Vol. 23, N 7. – P. 859-868. doi: [10.1038/nm.4358](https://doi.org/10.1038/nm.4358).
6. Vutukuri R., Brunkhorst R., Kestner R., et al. Alteration of sphingolipid metabolism as a putative mechanism underlying LPS-induced BBB disruption // J. Neurochem., 2018. – Vol. 144. – P. 172-85. doi: [10.1111/jnc.14236](https://doi.org/10.1111/jnc.14236).
7. Tang W., Kitai T., Hazen L. Gut microbiota in cardiovascular health and disease // Circ. Res., 2017. – Vol. 120, N 7. – P. 1183-1196. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.117.309715](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309715).
8. Rai R., Sareswat V., Dhiman R. Gut microbiota: its role in hepatic encephalopathy // J. Clin. Hepathol., 2015. – Vol. 5, Suppl. 1. – P. S29-S36. doi: [10.1016/j.jceh.2014.12.003](https://doi.org/10.1016/j.jceh.2014.12.003).
9. Role of gut bacteria in human toxicology and pharmacology / Ed. by M.J. Hill. – UK: Taylor & Francis, 2005. – 280 p.
10. Choi T., Choi Y., Koo J. Mental disorders linked to crosstalk between the gut microbiome and the brain // Exp. Neurobiol., 2020. – N 3. doi: [10.5607/en20047](https://doi.org/10.5607/en20047).
11. Rao J.N., Wang J.Y. Regulation of gastrointestinal mucosal growth. – San Rafael: Morgan and Claypool Life Sciences, 2010. – 1 p. doi: [10.4199/C00028ED1V01Y201103ISP015](https://doi.org/10.4199/C00028ED1V01Y201103ISP015).
12. Gurwara S., Dai A., Ajami N., Graham D., White D., Chen L., Jang A., Chen E., El-Serag H., Petrosino J., Jiao L. Alcohol use alters the colonic mucosa-associated gut microbiota in humans // Nutr. Res., 2020. – Vol. 83. – P. 119-128. doi: [10.1016/j.nutres.2020.09.004](https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.09.004).
13. Lopetuso L., Scaldaferri F., Bruno G., Petito V., Franceschi F., Gasbarrini A. The therapeutic management of gut barrier leaking: the emerging role for mucosal barrier protectors // Eur. Rev. Med. Pharm. Sci., 2015. – Vol. 19, N 6. – P. 1068-1076. PMID: 25855934.
14. Liu S., Song P., Sun F., Ai S., Hu S., Guan W., Wang M. The concept revolution of gut barrier: from epithelium to endothelium // Int. Rev. Immunol., 2020. – P. 1-8. doi: [10.1080/08830185.2020.1841185](https://doi.org/10.1080/08830185.2020.1841185).
15. Toxicology of the gastrointestinal tract / Ed. by S. Gad. – Boca Raton-London-New York: CRC Press, 2007. – 384 p.
16. Lechuga S., Naydenov N., Feygin A., Cruise M., Ervasti J., Ivanov A. Loss of β -cytoplasmic actin in the intestinal epithelium increases gut barrier permeability *in vivo* and exaggerates the severity of experimental colitis // Front. Cell. Dev. Biol., 2020. – Vol. 8. – P. 588836. doi: [10.3389/fcell.2020.588836](https://doi.org/10.3389/fcell.2020.588836).

17. Shi K., Wang F., Jiang H., et al. Gut bacterial translocation may aggravate microinflammation in hemodialysis patients // *Dig. Dis. Sci.*, 2014. – Vol. 59. – P. 2109–2117. doi: [10.1007/s10620-014-3202-7](https://doi.org/10.1007/s10620-014-3202-7).
18. Travis S., Menzies I. Intestinal permeability: functional assessment and significance // *Clin. Sci. (London)*, 1992. – Vol. 82, N 5. – P. 471-488. doi: [10.1042/cs0820471](https://doi.org/10.1042/cs0820471).
19. Самойлов В.О. Медицинская биофизика. 3-е изд. СПб.: СпецЛит; 2013.
20. Lin H., Pimental M. Bacterial concepts in irritable bowel syndrome // *Rev. Gastroenterol. Disord.*, 2005. – N 5, Suppl. 3. – P. s3-s9. PMID: 17713456.
21. Magnotti L.J., Upperman J.S., Xu D.Z., Lu Q., Deitch E.A. Gut-derived mesenteric lymph but not portal blood increases endothelial cell permeability and promotes lung injury after hemorrhagic shock // *Ann. Surg.*, 1998. – Vol. 228, N 4. – P. 518-527. doi: [10.1097/0000658-199810000-00008](https://doi.org/10.1097/0000658-199810000-00008).
22. Schäfer T.V., Ivnitsky J.J., Rejniuk V.L. Cyclophosphamide-induced leakage of gastrointestinal ammonia into the common bloodstream in rats // *Drug Chem. Toxicol.*, 2011. – Vol. 34, N 1. – P. 25-31. doi: [10.3109/01480545.2010.483518](https://doi.org/10.3109/01480545.2010.483518).
23. Manani S., Virzi G., Guiliani A., Baretta M., Corradi V., De Cal M., Biasi C., Crepaldi C. Lipopolysaccharide evaluation in peritoneal dialysis patients with peritonitis // *Blood Purif.*, 2020. – Vol. 49, N 4. – P. 434-439. doi: [10.1159/000505388](https://doi.org/10.1159/000505388).
24. Møller S., Kimer N., Barløse M., Bendtsen F. Pathophysiological-based treatment of complications of cirrhosis // *Scand. J. Gastroenterol.*, 2020. – Vol. 55, N 4. – P. 383-394. doi: [10.1080/00365521.2020.1744709](https://doi.org/10.1080/00365521.2020.1744709).
25. Комаров Б. Д., Лужников Е. А., Шиманко И. И. Хирургические методы лечения острых отравлений. — М.: Медицина, 1981. — 283 с.
26. Sender R., Fuchs S. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body // *PLoS Biol.*, 2016. – Vol. 14, N 8. – P. e1002533. doi: [10.1371/journal.pbio.1002533](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533).
27. Hunt R.H., Camilleri M., Crowe S.E., El-Omar E.M., Fox J.G., Kuipers E.J., Malfertheiner P., McColl K.E., Pritchard D.M., Rugge M., Sonnenberg A., Sugano K., Tack J. The stomach in health and disease // *Gut*, 2015. – Vol. 64, N 10. – P. 1650-1668. doi: [10.1136/gutjnl-2014-307595](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307595).
28. Walker, V. Severe hyperammonaemia in adults not explained by liver disease // *Ann. Clin. Biochem.*, 2012. — Vol. 49. — P. 214-228. doi: [10.1258/acb.2011.011206](https://doi.org/10.1258/acb.2011.011206).
29. Kaveggia, F. F., Thompson J. S., Schafer E. C., Fischer J.L., Taylor R.J. Hyperammonemic encephalopathy in urinary diversion with urea-splitting urinary tract infection // *Arch. Intern. Med.* — 1990. — Vol. 150. — P. 2389—2392. PMID: 2241451.

30. Adamberg K., Jaagura M., Aaspollu A., Nurk E., Adamberg S. The composition of faecal microbiota is related to the amount and variety of dietary fibres // *Int. J. Food Sci. Nutr.*, 2020. – Vol. 71, N 7. – P. 845-855. doi: [10.1080/09637486.2020.1727864](https://doi.org/10.1080/09637486.2020.1727864).
31. O'Grady J., Murphy C.L., Burry L., Shanahan F., Buckley M. Defining gastrointestinal transit time using video capsule endoscopy: a study of healthy subjects // *Endosc. Int. Open*, 2020. – Vol. 8, N 3. – P. E396 - E400. doi: [10.1055/a-1073-7653](https://doi.org/10.1055/a-1073-7653).
32. Мечников И.И. Продолжительность жизни животных // *Этюды оптимизма*. – М.: Наука, 1986. – с. 72. https://www.100bestbooks.ru/files/Mechnikov_Etyudy_optimizma.pdf.
33. Zhang L.S., Davis S.S. Microbial metabolism of dietary components to bioactive metabolites: opportunities for new therapeutic interventions // *Genome Med.*, 2016. – Vol. 8, N 1. – P. 46. doi: [10.1186/s13073-016-0296-x](https://doi.org/10.1186/s13073-016-0296-x).
34. Подвысоцкий В.В. Основы общей и экспериментальной патологии. – 4-е изд. – СПб.: Изд-во Г.Л. Риккера, 1905. – 922 с.
35. Rodriguez-Hernández P., Cardador M., Arce L., Rodriguez-Estévez V. Analytical tools for disease diagnosis in animals via fecal volatilome // *Crit. Rev. Anal. Chem.*, 2020. – Vol. 12. – P. 1-16. doi: [10.1080/10408347.2020.1843130](https://doi.org/10.1080/10408347.2020.1843130).
36. Ивницкий Ю.Ю., Шефер Т.В., Рейнюк Т.В. Эндогенный аммиак в токсическом процессе. Развитие концепции эндотоксикоза. – Б.м.: Palmarium Academic Publishing, 2012. – 176 с. ISBN:978-3-8473-9499-0.
37. Agostini L., Down P., Murison J., Wrong O. Faecal ammonia and pH during lactulose administration in man: comparison with other cathartics // *Gut*, 1972. – Vol. 13, N 11. – P. 859-866. doi: [10.1136/gut.13.11.859](https://doi.org/10.1136/gut.13.11.859).
38. Summerskill W. H. J., Wolpert E. Ammonia metabolism in the gut // *Am. J. Clin. Nutr.*, 1970. – Vol. 23, No. 5. – P. 633-639. doi: [10.1093/ajcn/23.5.633](https://doi.org/10.1093/ajcn/23.5.633).
39. Dobson G. P., Veech R. L., Passoneau J. V., Huang M. T. *In vivo* portal-hepatic venous gradients of glycogenic precursors and incorporation of [3-³H] glucose into liver glycogen in the awake rat // *J. Biol. Chem.*, 1990. – Vol. 265. – P. 16350-16357. PMID: 2204622.
40. Gips C. H., Qué G. S., M. Wibbens-Alberts M. The arterial ammonia curve after oral and intraduodenal loading with ammonium acetate. Absorption in the stomach // *Neth. J. Med.* — 1973. — Vol. 16. — P. 14—17. PMID: 4696951.
41. Ali R., Nagalli S. Hyperammonemia // *StatPearls*, 2020. PMID: 32491436. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557504/>.

42. Ганн М., Массен В. М., Ненцкий М., Павлов И. П. Экковский свищ вен нижней полой и воротной и его последствия для организма // Арх. Биол. Наук, 1892. – Т. 1, № 4. – С. 400-444.
43. Pagana K., Pagana T.J., eds. Mosby's manual of diagnostic and laboratory tests. – 5th ed. – St. Louis: Mosby Elsevier, 2014. – 1245 p.
44. Scott T., Kronsten T., Hughes R., Shawcross D. Pathophysiology of cerebral oedema in acute liver failure // World J. Gastroenterol., 2013. – Vol. 19, N 48. – P. 9240-9255. doi: [10.3748/wjg.v19.i48.9240](https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i48.9240).
45. Skowrońska M., Albrecht J. Oxidative and nitrosative stress in ammonia neurotoxicity // Neurochem. Int., 2013. – Vol. 62, N 5. – P. 731-737. doi: [10.1016/j.neuint.2012.10.013](https://doi.org/10.1016/j.neuint.2012.10.013).
46. Tranah T.H., Manakkat G.K., Ryan J., Shawcross D.L. Systemic inflammation and ammonia in hepatic encephalopathy // Metab. Brain Dis., 2013. – Vol.28, N 1. – P. 1-5. doi: [10.1007/s11011-012-9370-2](https://doi.org/10.1007/s11011-012-9370-2).
47. Skwrońska M., Zielińska M., Wójcik-Stanaszek W., et al. Ammonia increases paracellular permeability of rat brain endothelial cells by a mechanism encompassing oxidative/nitrosative stress and activation of matrix metalloproteinases // J. Neurochem., 2012. – Vol. 121, N 1. – P. 125-134. doi: [10.1111/j.1471-4159.2012.07669.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2012.07669.x).
48. Jayakumar A., Norenberg M. Hyperammonemia in hepatic encephalopathy // J. Clin. Exp. Hepatol., 2018. – Vol. 8, N 3. – P. 272-280. doi: [10.1016/j.jceh.2018.06.007](https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.06.007).
49. McClung H., Sloan H., Powers P., et al. Early changes in the permeability of the blood-brain barrier produced by toxins associated with liver failure // Pediatr. Res., 1990. – Vol. 28, N 3. – P. 227-231. doi: [10.1203/00006450-199009000-00014](https://doi.org/10.1203/00006450-199009000-00014).
50. Ochoa-Sanchez R., Rose C. Pathogenesis of hepatic encephalopathy in chronic liver disease // J. Clin. Exp. Hepatol., 2018. – Vol. 8, N 3. – P. 262-271. doi: [10.1016/j.jceh.2018.08.001](https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.08.001).
51. Sahle C., Schroer M., Niskanen J., Elbers M., Jeffris C., Sternemann C. Hydration in aqueous osmolyte solutions: the case of TMAO and urea // Phys. Chem. Chem. Phys., 2020. – Vol. 22, N 20. – P. 11614-11624. doi: [10.1039/c9cp06785j](https://doi.org/10.1039/c9cp06785j).
52. Sánchez-Alcoholado L., Ordóñez R., Otero A., Plaza-Andrade I., Laborda-Illanes A., Medina J., Ramos-Molina B., Gómez-Millán J., Queipo-Ortuño M. Gut microbiota-mediated inflammation and gut permeability in patients with obesity and colorectal cancer // Int. J. Mol. Sci., 2020. – Vol. 21, N 18. – P. 6782. doi: [10.3390/ijms21186782](https://doi.org/10.3390/ijms21186782).
53. Olek R., Samulak J., Sawicka A., Hartmane D., Grinberga S., Pugovics O., Lysiak-Szydłowska W. Increased trimethylamine N-oxide is not associated with oxidative stress markers in healthy aged women // Oxid. Med. Cell. Longev., 2019. – P. 6247169. doi: [10.1155/2019/6247169](https://doi.org/10.1155/2019/6247169).

54. Macpherson M., Hov J., Ueland T., Dahl T., Kummen M., Otterdal K., Holm K., Berge R., Mollnes T., Trøseid M., Halvorsen B., Aukrust P., Fevang B., Jørgensen S. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide associates with inflammation in common variable immunodeficiency // *Front. Immunol.*, 2020. – Vol. 11. – P. 574500. doi: [10.3389/fimmu.2020.574500](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.574500).
55. Zhu W., Gregory J.C., Org E., et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk // *Cell*, 2016. – Vol. 65. – P. 111–124. doi: [10.1016/j.cell.2016.02.011](https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.02.011).
56. Seldin M.M., Meng Y., Qi H., et al., Trimethylamine N-oxide promotes vascular inflammation through signaling of mitogen-activated protein kinase and nuclear factor- κ B // *J. Am. Heart Assoc.*, 2016. – Vol. 5, N 2. – P. e00276. doi: [10.1161/JAHA.115.002767](https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002767).
57. Brunt V., Gioscia-Ryan R., Casso A., VanDongen N., Ziemba K., Sapinsley Z., Ricey J., Zigler M., Neilson A., Davy P., Seals D. Trimethylamine-N-oxide promotes age-related vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in mice and healthy humans // *Hypertension*, 2020. – Vol. 76, N 1. – P. 101-112. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14759](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14759).
58. Restini C., Fink G., Watts S. Vascular reactivity stimulated by TMA and TMAO: are perivascular adipose tissue and endothelium involved? // *Pharmacol. Res.*, 2020. – P. 105273. doi: [10.1016/j.phrs.2020.105273](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105273).
59. Марченко А.Б., Ларюшина Е.М. Роль триметиламин N-оксида в патогенезе, диагностике и прогнозе сердечно-сосудистых заболеваний // *Мед. Экол.*, 2017. – № 1. – С. 41-46.
60. Heianza Y., Ma W., Manson J., Rexrode K., Qi L. Gut microbiota metabolites and risk of major adverse cardiovascular disease events and death: a systematic review and meta-analysis of prospective studies // *J. Am. Heart Assoc.*, 2017. – Vol. 6, N 7. – P. e004947. doi: [10.1161/JAHA.116.004947](https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004947).
61. Tang W., Kitai T., Hazen L. Gut microbiota in cardiovascular health and disease // *Circ. Res.*, 2017. – Vol. 120, N 7. – P. 1183-1196. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.117.309715](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309715).
62. Zhou W., Cheng Y., Zhu P., Nasser M., Zhang X., Zhao M. Implication of gut microbiota in cardiovascular diseases // *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2020. – P. 5394096. doi: [10.1155/2020/5394096](https://doi.org/10.1155/2020/5394096).
63. Ивашкин В.Т., Кашух Е.А. Влияние потребления продуктов, содержащих L-карнитин и фосфатидилхолин, на продукцию проатерогенного метаболита триметиламин-N-оксида и кишечный микробиом у пациентов с ишемической болезнью сердца // *Вопросы питания*, 2019. – Т. 88, № 4. – С. 25-33.
64. Tan X., Liu Y., Long J., Chen S., Liao G., Wu S., Li C., Wang L., Ling W., Zhu H. Trimethylamine N-oxide aggravates liver steatosis through modulation of bile acid metabolism

and inhibition of farnesoid X receptor signaling in non fatty liver disease // Mol. Nutr. Food Res., 2019. – Vol. 63, N 17. – P. e1900257. doi: [10.1002/mnfr.201900257](https://doi.org/10.1002/mnfr.201900257).

65. Cosola C., Rocchetti M.T., Cupisti A., Gesualdo L. Microbiota metabolites: Pivotal players of cardiovascular damage in chronic kidney disease // Pharmacol. Res. 2018. – Vol. 130. – P. 132-142. doi: [10.1016/j.phrs.2018.03.003](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.03.003).

66. Gong D., Zhang L., Wang Y., Zhao Z., Zhou X. Gut Microbial Metabolite Trimethylamine N-Oxide Is Related to Thrombus Formation in Atrial Fibrillation Patients // Am. J. Med. Sci., 2019. – Vol. 358, N 6. – P. 422-428. doi: [10.1016/j.amjms.2019.09.002](https://doi.org/10.1016/j.amjms.2019.09.002).

67. Jaworska K., Bielinska K., Gawrys-Kopczynska M., Ufnal M. TMA (trimethylamine), but not its oxide TMAO (trimethylamine-oxide), exerts hemodynamic effects-implications for interpretation of cardiovascular actions of gut microbiome // Cardiovasc. Res., 2019. – Vol. 115, Is. 14. – P. 1948-1849. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz231>.

68. Koch R. Untersuchungen über die Aetiologie der Wundinfektionskrankheiten. – Leipzig: Verlag von F.C.W. Vogel, 1878. – 96 s.

69. Tang W.H., Wang Z., Levison B.S., Koeth R.A., Britt E.B., Fu X, Wu Y., Hazen S. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk // N. Engl. J. Med., 2013. – Vol. 368, N 17. – P. 1575–1584. doi: [10.1056/NEJMoa1109400](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109400).

70. Koeth R.A, Wang Z., Levison B.S., Buffa J.A., Org E., Sheehy B.T., Britt E., Fu X., Wu Y., Li L., Smith J., DiDonato J., Chen J., Li H., Wu G., Lewis J., Warrier M., Brown J., Krauss R., Tang W., Bushman F., Lusis A., Hazen S.. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis // Nat. Med., 2013. – Vol.19, N 5. – P. 576–85. doi: [10.1038/nm.3145](https://doi.org/10.1038/nm.3145).

71. Lin C.J., Wu C.J., Wu P.C., et al. Indoxyl sulfate impairs endothelial progenitor cells and might contribute to vascular dysfunction in patients with chronic kidney disease // Kidney Blood Press Res., 2016. – Vol. 41., N 6 – P. 1025–1036. doi: [10.1159/000452604](https://doi.org/10.1159/000452604).

72. Matsumoto T., Takayanagi K., Kojima M., Taguchi K., Kobayashi T. Acute exposure to indoxyl sulfate impairs endothelium-dependent vasorelaxation in rat aorta // Int. J. Med. Sci., 2019. – Vol. 20. doi: [10.3390/ijms20020338](https://doi.org/10.3390/ijms20020338).

73. Gryp T., Vanholder R., Vanechoutte M., Glorieux G. p-Cresyl Sulfate //Toxins, 2017. – Vol.9, N 2. – P. 52. doi: [10.3390/toxins9020052](https://doi.org/10.3390/toxins9020052).

74. Chang J., Liang S., Thanasekaran P., Chang H., Wen L., Chen C., Liou J., Jeh J., Liu S., Dai H., Lin W. Translational medicine in pulmonary-renal crosstalk: therapeutic targeting of p-Cresyl sulfate triggered nonspecific ROS and chemoattractants in dyspneic patients with uremic lung injury // J. Clin. Med., 2018. – Vol. 7, N 9. – P. 266. doi: [10.3390/jcm7090266](https://doi.org/10.3390/jcm7090266).

75. Lau W.L., Savoj J., Nakata M.B., Vaziri D. Altered microbiome in chronic kidney disease: systemic effects of gut-derived uremic toxins // Clin. Sci. (Lond.), 2018. – Vol. 132, N 5. – P. 509-522. doi: [10.1042/CS20171107](https://doi.org/10.1042/CS20171107).
76. Liu R., Hong J., Xu X., et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention // Nat. Med., 2017. – Vol. 23, N 7. – P. 859-868. doi: [10.1038/nm.4358](https://doi.org/10.1038/nm.4358).
77. Chiu C.A., Lu L.F., Yu T.H., et al. Increased levels of total P-Cresylsulphate and indoxyl sulphate are associated with coronary artery disease in patients with diabetic nephropathy // Rev. Diabet. Stud., 2010. – Vol. 7. – P. 275–284. doi: [10.1900/RDS.2010.7.275](https://doi.org/10.1900/RDS.2010.7.275).
78. Gondouin B., Cerini C., Dou L., et al. Indolic uremic solutes increase tissue factor production in endothelial cells by the aryl hydrocarbon receptor pathway // Kidney Int., 2013. – Vol. 84. – P. 733–744. doi: [10.1038/ki.2013.133](https://doi.org/10.1038/ki.2013.133).
79. Sun C.Y., Hsu H.H., Wu M.S. P-cresol sulfate and indoxyl sulfate induce similar cellular inflammatory gene expressions in cultured proximal renal tubular cells // Nephrol. Dial. Transplant., 2013. – Vol. 28, N 1. – P. 70–78. doi: [10.1093/ndt/gfs133](https://doi.org/10.1093/ndt/gfs133).
80. Heianza Y, Ma W., Manson J., Rexrode K., Qi L. Gut microbiota metabolites and risk of major adverse cardiovascular disease events and death: a systematic review and meta-analysis of prospective studies // J. Am. Heart Assoc., 2017. – Vol. 6, N 7. – P. e004947. doi: [10.1161/JAHA.116.004947](https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004947).
81. Suárez L., Moreno-Luque M., Martínez-Ardines I., González N., Campo P., Huerta-Cima P., Sánchez M. Amine variations in faecal content in the first weeks of life of newborns in relation to breast-feeding or infant formulas // Br. J. Nutr., 2019. – Vol. 122, N 10. – P. 1130-1141. doi: [10.1017/S0007114519001879](https://doi.org/10.1017/S0007114519001879).
82. Van den Eynde V., Gillman P. The larger than linear effect of high-dose tyramine on systolic blood pressure – the MAOI diet modified // Int. J. Psychiatry Clin. Pract., 2020. – Vol. 24, N 3. – P. 328. doi: [10.1080/13651501.2020.1743863](https://doi.org/10.1080/13651501.2020.1743863).
83. Broadley K.J. The vascular effects of trace amines and amphetamines // Pharmacol. Ther., 2010. – Vol. 125, N 3. – P. 363-375. doi: [10.1016/j.pharmthera.2009.11.005](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2009.11.005).
84. Kulkarni R., Kulkarni P. Linezolid-induced near-fatal serotonin syndrome during escitalopram therapy: case report and review of literature // Indian J. Psychol. Med., 2013. – Vol. 35, N 4. – P. 413-416. doi: [10.4103/0253-7176.122245](https://doi.org/10.4103/0253-7176.122245).
85. Nespoli A. Chiara O., Clement M., Bevilacqua G., Aguggini G. The cardiorespiratory impairment in cirrhosis and sepsis. An experimental interpretation using octopamine infusion // Circ. Shock, 1983. – Vol. 10, N 1. – P. 15-30. PMID: 6403256.

86. Волков В.П. Ятрогенные психонейросоматические синдромы. – Тверь: Триада, 2014. – 320 с.
87. Bested A.C., Logan A.C., Selhub E.M. Intestinal microbiota, probiotics and mental health: from Metchnikoff to modern advances: Part II—contemporary contextual research // *Gut Pathog.*, 2013. – N 5. – P. 3. doi: [10.1186/1757-4749-5-3](https://doi.org/10.1186/1757-4749-5-3).
88. Brown G.C. The endotoxin hypothesis of neurodegeneration // *J. Neuroinflammation*, 2019. – Vol. 16. – P. 180. doi: [10.1186/s12974-019-1564-7](https://doi.org/10.1186/s12974-019-1564-7).
89. Rubin L.J., Parker J.L., Adams H.R. Bacterial lipopolysaccharide (endotoxin) and myocardial dysfunction // *Cardiovascular toxicology*. — 4th ed. / Ed. by D. Acosta. — London and New York: Taylor & Francis, 2005. — P. 216-262.
90. Iba T., Levy J.H., Hirota T., et al. Protection of the endothelial glycocalyx by antithrombin in endotoxin-induced rat model of sepsis // *Thromb. Res.*, 2018. – Vol. 171. – P. 1-6. doi: [10.1016/j.thromres.2018.09.042](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.09.042).
91. Minami T., Oda K., Gima N., Yamadaki H. Effects of lipopolysaccharide and chelator on mercury content in the cerebrum of thimerosal-administered mice // *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 2007. – Vol. 24, N 3. – P. 316-320. doi: [10.1016/j.etap.2007.08.004](https://doi.org/10.1016/j.etap.2007.08.004).
92. Pfalzgraff A., Weindl G. Intracellular lipopolysaccharide sensing as a potential therapeutic target for sepsis // *Trends Pharmacol. Sci.*, 2019. – Vol. 40. – P. 187-197. doi: [10.1016/j.tips.2019.01.001](https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.01.001).
93. Morris M.C., Gilliam E.A., Li L. Innate immune programming by endotoxin and its pathological consequences // *Front. Immunol.*, 2015. – Vol. 5. – P. 680. doi: [10.3389/fimmu.2014.00680](https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00680).
94. Yoshida N., Yamashita T., Kishino S., Watanabe H., Sasaki K., Sasaki D., Tabata T., Sugiyama Y., Kitamura N., Saito Y., Emoto T., Hayashi T., Takahashi T., Shinohara M., Osawa R., Kondo A., Yamada T., Ogawa J., Hirata K. A possible beneficial effect of *Bacterioides* on faecal lipopolysaccharide activity and cardiovascular diseases // *Sci. Rep.*, 2020. – Vol. 10, N 1. – P. 13009. doi: [10.1038/s41598-020-69983-z](https://doi.org/10.1038/s41598-020-69983-z).
95. Widerman R.F., Erf G.F. Chapman M.E. Intravenous endotoxin triggers pulmonary vasoconstriction and pulmonary hypertension in broiler chickens // *Poult. Sci.*, 2001. – Vol. 80, N 5. – P. 647-655. doi: [10.1093/ps/80.5.647](https://doi.org/10.1093/ps/80.5.647).
96. Bermejo-Martin J., Martín-Fernandez M., López-Mestanza C., Duque P., Almansa R. Shared features of endothelial dysfunction between sepsis and its preceding risk factors (aging and chronic disease) // *J. Clin. Med.*, 2018. – Vol. 7, N 11. – P. 400. doi: [10.3390/jcm7110400](https://doi.org/10.3390/jcm7110400).

97. Correa T., Pereira A., Yakala J., Jakob S. Regional venous-arterial CO₂ to arterial-venous O₂ content difference ratio in experimental circulatory shock and hypoxia // *Intensive Care Exp.*, 2020. – Vol. 8, N 1. – P. 65. doi: [10.1186/s40635-020-00353-9](https://doi.org/10.1186/s40635-020-00353-9).
98. Vutukuri R., Brunkhorst R., Kestner R., et al. Alteration of sphingolipid metabolism as a putative mechanism underlying LPS-induced BBB disruption // *J. Neurochem.*, 2018. – Vol. 144. – P. 172–85. doi: [10.1111/jnc.14246](https://doi.org/10.1111/jnc.14246).
99. Yeo I., Yun J., Son D., Han S., Hong J. Antifungal drug miconazole ameliorated memory deficit in a mouse model of LPS-induced memory loss through targeting iNOS // *Cell. Death Dis.*, 2020. – Vol. 11, N 8. – P. 623. doi: [10.1038/s41419-020-2619-5](https://doi.org/10.1038/s41419-020-2619-5).
100. Wang L., Cao Y., Gorshcov B. Et al. Ablation of endothelial Pfkfb3 protects mice from acute lung injury in LPS-induced endotoxemia // *Pharmacol. Res.*, 2019. – Vol. 146. – P. 104292. doi: [10.1016/j.phrs.2019.104292](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104292).
101. Jadhav K., Cohen T. Can you trust your gut? Implicating a disrupted intestinal microbiome in the progression of NAFLD/NASH // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2020. – Vol. 11. – P. 592157. doi: [10.3389/fendo.2020.592157](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.592157).
102. Sole C., Guilly S., Da Silva K., Llopis M., Le-Chatelier E., Huelin P., Carol M., Moreira R., Fabrellas N., De Prada G., Napoleone L., Gaupera I., Pose E., Juanola A., Borrue N., Berland M., Toapanta D., Casellas F., Guarner F., Dore J., Sola E., Ehrlich S, m Gines P. Alterations in gut microbiome in cirrhosis as assessed by quantitative metagenomics: relationship with acute-on chronic liver failure and prognosis // *Gastroenterology*, 2020. – P. S0016-5085(20)35150-7. doi: [10.1053/j.gastro.2020.08.054](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.08.054).
103. Nežić L., Škrbic R., Amidžić L., Gajanin R., Milovanovic Z., Nepovimova E., Kuca K., Jacevic V. Protective effects of simvastatin on endotoxin-induced acute kidney injury through activation of tubular epithelial cells' survival and hindering cytochrome C- mediated apoptosis // *Int. J. Mol. Sci.*, 2020. – Vol. 21. – P. 7236. doi: [10.3390/ijms21197236](https://doi.org/10.3390/ijms21197236).
104. Moriguchi T., Takai J. Histamine and histidine decarboxylase: immunomodulatory functions and regulatory mechanisms // *Genes Cells*, 2020. – Vol. 25, N 7. – P. 443-449. doi: [10.1111/gtc.12774](https://doi.org/10.1111/gtc.12774).
105. Di Paolo D., Garruti G., Di Ciaula A., Molina-Molina E., Shanmugam H., De Angelis M., Portincasa P. Increased colonic permeability and lifestyles contributing factors to obesity and liver steatosis // *Nutrients*, 2020. – Vol. 12, N 2. – P. 564. doi: [10.3390/nu12020564](https://doi.org/10.3390/nu12020564).
106. Рейнюк В.Л., Шефер Т.В., Ивницкий Ю.Ю. Интенсификация диффузии аммиака из пищеварительного тракта крыс при острой барбитуратной интоксикации // *Бюл. Эксп. Биол. Мед.*, 2008. – Т. 145, № 1. – 20-23. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9942965>.

107. Ивницкий Ю.Ю., Шефер Т.В., Рейнюк В.Л. Перераспределение аммиака между пищеварительным трактом и кровью при моделировании алкогольной комы: роль в формировании летального исхода // Патол. Физиол. Эксперим. Тер., 2010. – № 3. – С. 34-37. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18762193>.
108. Zijlstra F., van Meeteren M., Gareldis I., Meijssen A. Effect of pharmacologically induced smooth muscle activation on permeability in murine colitis // Mediators Inflamm., 2003. – Vol. 12, N 1. – P. 21-27. doi: [10.1080/0962935031000096944](https://doi.org/10.1080/0962935031000096944).
109. Wick M., Harral J., Loomis Z., Dempsey E. An optimized Evans blue protocol to assess vascular leak in the mouse // J. Vis. Exp., 2018. – Vol. 139. – P. 57037. doi: [10.3791/57037](https://doi.org/10.3791/57037).
110. Alves N., Motawe Z., Yuan S., Breslin J. Endothelial protrusions in junctional integrity and barrier function // Curr. Top. Membr., 2018. – Vol. 82. – P. 93-140. doi: [10.1016/bs.ctm.2018.08.006](https://doi.org/10.1016/bs.ctm.2018.08.006).
111. Ijiri K., Potten C. Response of intestinal cells of different topographical and hierarchical status to ten cytotoxic drugs and five sources of radiation // Brit. J. Cancer, 1983. – Vol. 47, N 2. – P. 175-185. doi: [10.1038/bjc.1983.25](https://doi.org/10.1038/bjc.1983.25).
112. Шефер Т.В. Повышение циклофосфаном проницаемости тонкой кишки крыс для содержащихся в её просвете вещества средней молекулярной массы // Medline.Ru, 2011. – Т.12, Ст. 118. – С. 1437-1449.
113. Wilms E., Jonkers D., Savelkoul H., Elizalde M., Tischmann L., de Vos P., Masclee A., Troost F. The impact of pectin supplementation on intestinal barrier function in healthy young and healthy elderly // Nutrients, 2019. – Vol. 11, N 7. – P. 1554. doi: [10.3390/nu11071554](https://doi.org/10.3390/nu11071554).
114. Jiang Y., Bian Y., Lian N., Wang Y., Xie K., Qin C., Yu Y. iTRAQ-based quantitative proteomic analysis of intestines in murine polymicrobial sepsis with hydrogen gas treatment // Drug Des. Devl. Ther., 2020. – Vol. 14. – P. 4885-4900. doi: [10.2147/DDDT.S271191](https://doi.org/10.2147/DDDT.S271191).
115. Sahli H. Учебник клинических методов исследования: Пер с нем. – 4-е изд. – СПб.: Издание журнала «Практическая медицина», 1909. – С. 487-494.
116. McMillen K., Coghlin-Dickson T., Adintori P. Optimization of nutrition support practices after hematopoietic cell transplantations // Bone Marrow Transplant., 2020. – N. 10. doi: [10.1038/s41409-020-01078-9](https://doi.org/10.1038/s41409-020-01078-9).
117. Bishehsari F., Magno E., Swanson G., Desai V., Voigt R., Forsyth C., Keshavarzian A. Alcohol and gut-derived inflammation // Alcohol res., 2017. – Vol. 38, N 2. – P. 163-171. PMID: [PMC5513683](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25513683/).
118. Puel O., Galtier P., Oswald I.P. Biosynthesis and toxicological effects of patulin // Toxins, 2010. – N 2. – P. 613–631. doi: [10.3390/toxins2040613](https://doi.org/10.3390/toxins2040613).

119. Zhao Y., Zhou C., Wu C., Guo X., Hu G., Wu Q., Xu Z., Li G., Cao H., Li L., Cheng S., Liu P. Subchronic oral mercury caused intestinal injury and changed gut microbiota in mice // *Sci. Total Environ.*, 2020. – Vol. 721. – P. 137639. doi: [10.1016/j.scitotenv.2020.137639](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.137639).
120. Куценко С.А. Основы токсикологии. – СПб.: ООО «Фолиант», 2004. – 720 с.
121. Karádi O., Nagi Z., Bódis B., Mózsik G. Atropine-induced gastrointestinal cytoprotection dependences to the intact of vagal nerve against indomethacin-induced gastrointestinal mucosal and microvascular damage in rats // *J. Physiol. Paris*, 2001, -- Vol. 95, N 1-6. – P. 29-33. doi: [10.1016/s0928-4257\(01\)00006-7](https://doi.org/10.1016/s0928-4257(01)00006-7).
122. Ishisono K., Mano T., Yabe T., Kitaguchi K. Dietary fiber pectin ameliorates experimental colitis in a neutral sugar side chain-dependent manner // *Front. Immunol.*, 2019. – N 10. – P. 2979. doi: [10.3389/fimmu.2019.02979](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02979).
123. Ge L., Lin Z., Le G., Mao L., Liu S., Liu D., Gan F., Huang K. Nontoxic-dose deoxynivalenol aggravates lipopolysaccharides-induced inflammation and tight junction disorder in IPEC-J2 cells through activation of NF- κ B and LC2B // *Food Chem. Toxicol.*, 2020. – Vol. 145. – P. 111712. doi: [10.1016/j.fct.2020.111712](https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111712).
124. Семёнов Э.И., Мишина Н.Н., Папуниди К.Х. Неучтённая анафилактическая реакция на действие микотоксинов // *Medline.ru*, 2019. – Т. 20, Ст. 4. – С. 36-43.
125. Острые отравления лекарственными средствами и наркотическими веществами / Е.Ю. Бонитенко, Ю.Ю. Бонитенко, Е.С. Бушуев, А.И. Головкин, Т.В. Горбачёва, С.А. Куценко, С.П. Нечипоренко. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2010. – 440 с.
126. Сумин С.А. Неотложные состояния. – М.: «Фармацевтический мир», 2000. – 464 с.
127. Khyzhnyak S.V., Bezdrobna L.K., Stepanova L.I., Morozova V.S., Voitsitskiy V.M. Oxydative phosphorylation in mitochondria of small intestinal enterocytes at chronic and single exposure to low power ionizing radiation // *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.*, 2014. – Vol. 19. – P. 482-489. PMID: 25536585.
128. Khanna K., Mishra K., Chanda S., Eslavath M., Ganju L., Kumar B., Singh S. Effects of acute exposure to hypobaric hypoxia on mucosal barrier injury and the gastrointestinal immune axis in rats // *High Alt. Med. Biol.*, 2019. – Vol. 20, N 1. – P. 35-44. doi: [10.1089/ham.2018.0031](https://doi.org/10.1089/ham.2018.0031).
129. Hill G., Gillum T., Lee B., Romano P., Schall Z., Hamilton A., Kuennen M. Prolonged treadmill running in normobaric hypoxia causes gastrointestinal barrier permeability and elevates circulating levels of pro- and anti-inflammatory cytokines // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.*, 2020. – Vol. 45, N 4. – P. 376-386. doi: [10.1139/apnm-2019-0378](https://doi.org/10.1139/apnm-2019-0378).

130. Abuga K., Muriuki J., Williams T., Atkins S. How severe anaemia might influence the risk of invasive bacterial infections in African children // *Int. J. Mol. Sci.*, 2020. – Vol. 21, N 18. – P. 6976. doi: [10.3390/ijms21186976](https://doi.org/10.3390/ijms21186976).
131. Khazoom F., L'Ecuyer S., Gilbert K., Gagne M., Bouchard C., Rose C., Rousseau G., Charbonney E. Impact of uric acid on liver injury and intestinal permeability following resuscitated hemorrhagic shock in rats // *J. Trauma Acute Care Surg.*, 2020. – Vol. 89, N 6. – P. 1076-1084. doi: [10.1097/TA.0000000000002868](https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002868).
132. Saxena A., Lopes F., McKay D. Reduced intestinal epithelial mitochondrial function enhances in vitro interleukin-8 production in response to commensal *Escherichia coli* // *Inflamm. Res.*, 2018. – Vol. 67, N 10. – P. 829-837. doi: [10.1007/s00011-018-1172-5](https://doi.org/10.1007/s00011-018-1172-5).
133. Bär F., Bochmann W., Widok A., von Medem K., Ragel R., Hirose M., Yu X., Kalies K., König P., Böhm R., Herdegen T., Reinicke A., Büning J., Lehnert H., Fellermann K., Ibrahim S., Sina C. Mitochondrial gene polymorphisms that protect mice from colitis // *gastroenterology*, 2013. – Vol. 145, N 5. – P. 1055-1063. doi: [10.1053/j.gastro.2013.07.015](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.07.015).
134. Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г., Топорков А.С. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения: алгоритм диагностики и лечения // *Рус. Мед. Журн.*, 2010. – № 9. – С. 544.
135. Lychkova A.E. Gradients of serotonergic innervation of the large intestine // *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2005. – Vol. 139, N 5. – P. 550-553. DOI: [10.1007/s10517-005-0342-y](https://doi.org/10.1007/s10517-005-0342-y).
136. Uno Y. Hypothesis: mechanism of irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease // *Med. Hypothesis*, 2019. – Vol. 132. – P. 109324. doi: [10.1016/j.mehy.2019.109324](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109324).
137. Deane A.M., Chapman M.J., Reintam A., Blaser A., McClave S.A., Emmanuel A. Pathophysiology and treatment of gastrointestinal motility disorders in the acutely ill // *Nutr. Clin. Pract.*, 2019. – Vol. 34, N 1. – P. 23—36. doi: [10.1002/ncp.10199](https://doi.org/10.1002/ncp.10199).
138. Ivnitsky J.J., Rejniuk V.R., Schäfer T.V., Malakhovsky V.N. Fulminant hyperammonaemia induced by thiopental coma in rats // *Toxicology*, 2006. – Vol. 224, N 3. – P. 184-190. doi: [10.1016/j.tox.2006.04.002](https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.04.002).
139. Шефер Т.В. Патогенетические основы медикаментозной коррекции ранних проявлений острого резорбтивного действия ипритов. Развитие концепции эндотоксикоза: Автореф. дисс. ... доктора мед. наук. – СПб., 2015. – 43 с. 14.03.04 – токсикология.
140. Vissek W.J., Effects of urea hydrolysis on cell life-span and metabolism // *Fed. Proceedings*, 1972. – Vol. 31, N 3. – P. 1178–93. PMID: 4555778.

141. Zhou W., Cheng Y., Zhu P., Nasser M., Zhang X., Zhao M. Implication of gut microbiota in cardiovascular diseases // *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2020. – P. 5394096. doi: [10.1155/2020/5394096](https://doi.org/10.1155/2020/5394096).

142. Маткевич В.А., Лужников Е.А., Белова М.В., Евдокимова Н.В., Сыромятникова Е.Д., Курилкин Ю.А. Роль кишечной транслокации в генезе эндотоксемии при острых отравлениях и детоксикационный эффект кишечного лаважа // *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского*, 2015. – № 4. – С. 16-21.

143. Маткевич В.А., Похцверия М.М., Гольдфарб Ю.С., Симонова А.Ю. Нарушения параметров гомеостаза при острых отравлениях и пути их коррекции // *Токсикол. вестник*, 2018. – Т. 150, № 3. – С. 18-26.

144. Uygun V., Karasu G., Dalogiu H., Hazar V., Yesilipek A. Idiopathic hyperammonemia after hematopoietic stem cell transplantation: a case report // *Case reports*, 2015. – Vol. 19, N 4. – P. E104-E105. doi: [10.1111/petr.12467](https://doi.org/10.1111/petr.12467).

145. Laemmle A., Hahn D., Hu L., Rüfenacht V., Gautschi M., Leibundgut K., Nuoffer J., Häberle J. Fatal hyperammonemia and carbamoyl phosphate synthetase 1 (CPS1) deficiency following high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation // *Mol. Genet. Metab.*, 2015. – Vol. 114, N 3. – P. 438-444. doi: [10.1016/j.ymgme.2015.01.002](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.01.002).

146. Webster L. T. Jr. Hepatic coma – a biochemical disorder of the brain // *Gastroenterology.*, 1965. — Vol. 49. — P. 698–702. PMID: 5321230.

147. Woo P., Woo A., Lam S., Ko N., Ho J., Chu A., Kwan M., Chan Y., Wong H., Chan K. Incidence, presentation, and risk factors for sodium valproate-associated hyperammonemia in neurosurgical patients: a prospective, observational study // *World Neurosurg.*, 2020. — Vol. 144. — P. s597–s604. doi: [10.1016/j.wneu.2020.09.027](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.09.027).

148. Blennow G., Folbergrova J., Nilsson B., Siesjö B. K. Cerebral metabolic and circulatory changes in the rat during sustained seizures induced by DL-homocysteine // *Brain Res.* — 1979. — Vol. 179. — P. 129–146. doi: [10.1016/0006-8993\(79\)90497-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(79)90497-9).

149. Kimura A., Yoshida I., Ono E. et al. Acute encephalopathy with hyperammonemia and dicarboxylic aciduria during calcium hopantenate therapy: a patient report // *Brain Dev.*, 1986. — Vol. 8. — P. 601–605. doi: [10.1016/s0387-7604\(86\)80006-7](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(86)80006-7).

150. Singh A. K., Banister E. W. Tissue ammonia and amino acids in rats at various oxygen pressures // *J. Appl. Physiol.*, 1983. — Vol. 54. — P. 438–444. doi: [10.1152/jappl.1983.54.2.438](https://doi.org/10.1152/jappl.1983.54.2.438).

151. Слюндин Д. Г., Алехнович А. В., Иванов В. Б., Ливанов А. С., Анучин В. В. Фармакологическая коррекция гипераммониемии при криминальных отравлениях клозапином // *Medline.ru.*, 2010. — Т. 11, Ст. 43. — С. 518–525.

152. Kramer L., Bauer E., Schenk P. et al. Successful treatment of refractory cerebral oedema in ecstasy/cocaine-induced fulminant hepatic failure using a new high-efficacy liver detoxification device (FPSA-Prometheus) // *Wien. Klin. Wochenschr.*, 2003. — Bd. 115, No. 15—16. — S. 599–603. doi: [10.1007/BF03040456](https://doi.org/10.1007/BF03040456).
153. Foster W. A., Schoenhals J. A. Hyperammonemia with severe methanol intoxication // *West. J. Med.*, 1995. — Vol. 163. — P. 377–379. PMID: 7483604.
154. Maslinski P. G., Loeb J. A. Pica-associated cerebral edema in an adult // *J. Neurol. Sci.*, 2004. — Vol. 225, No. 1—2. — P. 149–151. doi: [10.1016/j.jns.2004.07.016](https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.07.016).
155. Simma B., Meister B., Deutsch J. et al. Fulminant hepatic failure in a child as a potential adverse effect of trimethoprim-sulphamethoxazole // *Eur. J. Pediatr.*, 1995. — Vol. 154, No. 7. — P. 530–533. doi: [10.1007/BF02074828](https://doi.org/10.1007/BF02074828).
156. Proudfoot A. T., Bradberry S. M., Vale J. A. Sodium fluoroacetate poisoning // *Toxicol. Rev.*, 2006. — Vol. 25. — P. 213–219. doi: [10.2165/00139709-200625040-00002](https://doi.org/10.2165/00139709-200625040-00002).
157. Mitani S., Kadowaki S., Komori A., Sugiyama K., Narita Y., Taniguchi H., Ura T., Ando M., Sato Y., Yamaura H., Inaba Y., Ishihara M., Tanaka T., Tajaka M., Muro K. Acute hyperammonemic encephalopathy after fluoropyrimidine-based chemotherapy: a case series and review of the literature // *Medicine (Baltimore)*, 2017. — Vol. 96, No. 22. — P. e6874. doi: [10.1097/MD.00000000000006874](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006874).
158. Yamamoto H. A. Relationship among cyanide-induced encephalopathy, blood ammonia levels, and brain aromatic amino acid levels in rats // *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1993. — Vol. 50, No. 2. — P. 274–281. doi: [10.1007/BF00191733](https://doi.org/10.1007/BF00191733).
159. Goldberg J. E., Hamilton W. K. Blood ammonia levels during ether and cyclopropane anesthesia // *Anesthesiology*, 1959. — Vol. 20, No. 6. — P. 836–841. doi: [10.1097/00000542-195911000-00015](https://doi.org/10.1097/00000542-195911000-00015).
160. Ивницкий Ю.Ю., Шефер Т.В., Тяптин А.А., Рейнюк В.Л. Изменения химического состава крови и головного мозга крыс при моделировании миелоабляционного режима применения циклофосфана // *Токсикол. Вестник*, 2019. — Т. 156, № 3. — С.13-18. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2019-3-13-18>.
161. Ивницкий Ю.Ю., Шефер Т.В., Рейнюк В.Л. Перераспределение аммиака между пищеварительным трактом и кровью при моделировании алкогольной комы: роль в формировании летального исхода // *Патол. Физиол. Эксперим. Тер.*, 2010. — № 3. — С. 34-37. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18762193>.

162. Watanabe A., Kuwabara Y. Hyperammonemia induced in rats by inhalation anesthesia with ether // *Res. Exp. Med. (Berl.)*, 1994. — Vol. 194, No. 3. — P. 157–164. doi: [10.1007/BF02576376](https://doi.org/10.1007/BF02576376).
163. Luna M., Kamariski M., Principi L., Bocanegra V., Vallés P. Severely ill pediatric patients with Shiga toxin- associated hemolytic uremic syndrome (STEC-HUS) who suffered from multiple organ involvement in the early stage // *Pediatr. Nephrol.*, 2020. — doi: [10.1007/s00467-020-04829-4](https://doi.org/10.1007/s00467-020-04829-4).
164. Hu C., Sun J., Wen D., Lu H., Zhang H., Xue Y., Zhang A., Yang C., Zeng L., Jiang J. The Hippo-YAP pathway regulates the proliferation of alveolar epithelial progenitors after acute lung injury // *Cell. Biol. Int.*, 2019. — Vol. 43, N 10. — P. 1174-1189. doi: [10.1002/cbin.11098](https://doi.org/10.1002/cbin.11098).
165. Fujivara Y., Ohnishi K., Horlad H., Saito Y., Shiraishi D., Takeya H., Yoshii D., Kaieda S., Hoshino T., Komohara Y. CD163 deficiency facilitates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses and endotoxin shock in mice // *Clin. Transl. Immunol.*, 2020. — Vol. 9, N 9. — P. e1162. doi: [10.1002/cti2.1162](https://doi.org/10.1002/cti2.1162).
166. Lin C., Chi C., Wu S., Hsu H., Chang Y., Huang Y., Chang C., Hong M., Chan T., Shin H. Prognostic values of blood ammonia and partial pressure of ammonia on hospital arrival in out-of-hospital cardiac arrests // *Am. J. Emerg. Med.*, 2013. — Vol. 31, N 1. — P. 8-15. doi: [10.1016/j.ajem.2012.04.037](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2012.04.037).
167. Козлов, Н.Б. Аммиак, его обмен и роль в патологии. — М.: Медицина, 1971. — 127 с. <https://search.rsl.ru/ru/record/01007403089>.
168. Храмых Т.П., Долгих В.Т. К вопросу эндотоксемии при геморрагической гипотензии // *Патол. Физиол. Эксперим. Тер.*, 2009. — № 1. — С. 28-30.
169. Дерматовенерология: национальное руководство / Под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова, О.Л. Иванова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — С. 105. [ISBN 978-5-9704-2305-9](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2012.04.037).
170. Chaung W., Brenner M., Yen H., Ochani M., Jacob A., Wang P. Recombinant human milk fat globule-EGF factor VIII (rhMFG-E8) as a therapy for sepsis after acute exposure to alcohol // *Mol. Med.*, 2019. — Vol. 25. — P. 52. doi: [10.1186/s10020-019-0118-x](https://doi.org/10.1186/s10020-019-0118-x).
171. Kumar M., Kaeley N., Nagasubramanyam V., Bhardwaj B., Kumar S., Kabi A., Arora P., Dhar M. Single center experience of managing methanol poisoning in the hilly state of Uttarakhand: a cross sectional study // *Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci.*, 2019. — Vol. 9, N 4. — P. 172-176. doi: [10.4103/IJCIIS.IJCIIS_49_19](https://doi.org/10.4103/IJCIIS.IJCIIS_49_19).
172. Novosad S., Sapiano M. Grigg C, Lake J., Robyn M., Dumyati G., Felsen C., Blog D., Dufort E., Zansky S., Wiedeman K., Avery L., Dantes R., Jernigan J., Magill S., Fiore A., Epstein L. Vital Signs: Epidemiology of Sepsis: Prevalence of Health Care Factors and

Opportunities for Prevention // CDC, 2016. – Vol. 65, N 33. – P. 864-869.
doi: [10.15585/mmwr.mm6533e1](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6533e1).

173. Chew C., Cheng L., Huang W., Wu Y., Lee C., Wu M., Chen C. Ultrahigh packing density next generation microtube array membrane: a novel solution for absorption- based extracorporeal endotoxin removal device // J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater, 2020. – Vol. 108, N 7. – P. 2903-2911. doi: [10.1002/jbm.b.34621](https://doi.org/10.1002/jbm.b.34621).

174. Fink M. Bench-to-bedside review: cytopathic hypoxia // Crit. Care, 2002. – Vol. 6, N 6. – P. 491-499. doi: [10.1186/cc1824](https://doi.org/10.1186/cc1824).

175. Chen S., Xiu G., Zhou J., Liu P., Chen X., Ling B. Role of high mobility group box1 in intestinal mucosal barrier injury in rat with sepsis induced by endotoxin // Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2020. – Vol. 32, N 7. – P. 803-807. doi: [10.3760/cma.j.cn121430-20200109-00126](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121430-20200109-00126).

176. Liu Z., Yang D., Gao J., Xiang X., Hu X., Li S., Wu W., Cai J., Tang C., Zhang D., Dong Z. Discovery and validation of miR-452 as an effective biomarker for acute kidney injury in sepsis // Theranostics, 2020, -- Vol. 10, N 26. – P. 11963-11975. doi: [10.7150/thno.50093](https://doi.org/10.7150/thno.50093).

177. Soltanian A., Mosallanejad B., Jalali M., Varzi H., Ghorbanpour M. Comparative evaluation of therapeutic effects of silymarin and hydrocortisone on clinical and hematological alterations, and organ injury (liver and heart) in a low-dose canine lipopolysaccharide-induced sepsis model // Vet. Res. Forum, 2020. – Vol. 11 – P. 235-241. doi: [10.30466/vrf.2018.83961.2105](https://doi.org/10.30466/vrf.2018.83961.2105).

178. Colbert J.F.; Schmidt E.P. Endothelial and microcirculatory function and dysfunction in sepsis // Clin. Chest Med., 2016. – Vol. 37. – P. 263–275.

179. Pool R., Gomez H., Kellum J.A. Mechanisms of organ dysfunction in sepsis // Crit. Care Clin., 2018. – Vol. 34. – P. 63–80.

180. Zhao J., He Y., Xu P., Liu J., Ye S., Cao Y. Serum ammonia levels on admission for predicting sepsis patient mortality at D28 in the emergency department: a 2-center retrospective study // Medicine (Baltimore), 2020. – Vol. 99. – P. e19477. doi: [10.1097/MD.00000000000019477](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019477).

181. Numan Y., Jawaid Y., Hirzallah H., Kusmic D., Megri M., Aqtash O., Amro A., Nezughi H., Maher E., Raru Y., Numan J., Akpanudo S., Khitan Z., Shweihat Y. Ammonia versus lactic acid in predicting positivity of microbial culture in sepsis: the ALPS pilot study // J. Clin. Med., 2018. – Vol. 7, N 8. – P. 182. doi: [10.3390/jcm7080182](https://doi.org/10.3390/jcm7080182).

182. Maniatis N.A., Kotanidou A., Catravas J.D., Orfanos S.E. Endothelial pathomechanisms in acute lung injury // Vascul. Pharmacol., 2008. – Vol. 49. – P. 119–133. doi: [10.1016/j.vph.2008.06.009](https://doi.org/10.1016/j.vph.2008.06.009).

183. Wang W., Weng J., Huang Q., Jiang Y., Guo X. Role of TLR4-p38 MAPK-Hsp27 signal pathway in LPS-induced pulmonary epithelial hyperpermeability // BMC Pulm. Med., 2018. – Vol. 18, N 1. – P. 178. doi: [10.1186/s12890-018-0735-0](https://doi.org/10.1186/s12890-018-0735-0).
184. Forrester S., Xu Q., Kikuchi D., Okwan-Duodu D., Campos A., Faidley E., Zhang G., Lassegue B., Sadikot R., Grindling K., Hernandez M. Poldip2 deficiency protects against lung edema and vascular inflammation in a model of acute respiratory distress syndrome // Clin. Sci. (lond), 2019. – Vol. 133, N 2. – P. 321-334. doi: [10.1042/CS20180944](https://doi.org/10.1042/CS20180944).
185. Correa T., Pereira A., Yakala J., Jakob S. Regional venous-arterial CO₂ to arterial-venous O₂ content difference ratio in experimental circulatory shock and hypoxia // Intensive Care Exp., 2020. – Vol. 8, N 1. – P. 65. doi: [10.1186/s40635-020-00353-9](https://doi.org/10.1186/s40635-020-00353-9).
186. Bloom P., Rodriguez-Lopez J., Witkin A., Al-Samkari H., Kuter D., Mojtahed A., Luther J. Ammonia predicts hepatic involvement and pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic teleangiectasia // Clin. Transl. Gastroenterol., 2020. – Vol. 11, N 1. – P. e00118. doi: [10.14309/ctg.0000000000000118](https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000118).
187. Шилов В.В., Александров М.В., Васильев С.А., Александрова Т.В., Чёрный В.С. Острая церебральная недостаточность при тяжёлых отравлениях // Medline.ru, 2010. – Т.11, Ст. 25. – С. 315-321. <http://www.medline.ru/public/art/tom11/art25.html>.
188. Sheikh M., Unni N., Agarwal B. Neurological monitoring in acute liver failure // J. Clin. Exp. Hepatol., 2018. – Vol. 8? N 4. – P. 441-447. doi: [10.1016/j.jceh.2018.04.013](https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.04.013).
189. Bested A.C., Logan A.C., Selhub E.M. Intestinal microbiota, probiotics and mental health: from Metchnikoff to modern advances: Part II—contemporary contextual research // Gut Pathog., 2013. – N 5. – P. 3. doi: [10.1186/1757-4749-5-3](https://doi.org/10.1186/1757-4749-5-3).
190. Ivnitsky J.J., Schäfer T.V., Rejniuk V.L. Promotion of the toxic action of cyclophosphamide by digestive tract luminal ammonia in rats // ISRN Toxicology, 2011. – Vol. 2011, Article ID 450875, 4 pages, doi: [10.5402/2011/450875](https://doi.org/10.5402/2011/450875).
191. Pang R., Martinello K., Meehan C., Avdic-Belltheus A., Lingam I., Sokolska M., Mutshiya T., Bainbridge A., Golay A., Robertson N. Proton magnetic resonance spectroscopy lactate/N-Acetylaspartate within 48 h predicts cell death following varied neuroprotective interventions in a piglet model of hypoxia-ischemia with and without inflammation-sensitization // Front. Neurol., 2020. – N 11. – P. 883. doi: [10.3389/fneur.2020.00883](https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00883).
192. Wood T., Moralego D., Corry K., Fisher C., Snyder J., Acuna V., Holden-Hunt A., Virk S., White O., Low J., Parikh P., Juui S. A Ferret model of inflammation-sensitized late preterm hypoxic-ischemic brain injury // J. Vis. Exp., 2019. – Vol. 153. doi: [10.3791/60131](https://doi.org/10.3791/60131).

193. Zhou Y., Huang X., Zhao T., Qiao M., Zhao H., Zhao M., Xu L., Zhao Y., Wu L., Wu K., Chen R., Fan M., Zhu L. Hypoxia augments LPS-induced inflammation and triggers high altitude cerebral edema in mice // *Brain Behav. Immun.*, 2017. – Vol. 64. – P. 266-275. doi: [10.1016/j.bbi.2017.04.013](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.04.013).

194. Шеф е р Т. В., И в н и ц к и й Ю. Ю., Р е й н ю к В. Л. В л и я н и е с о к а п о д о р о ж н и к а н а п р о я в л е н и я и и с х о д о с т р о й и н т о к с и к а ц и и ц и к л о ф о с ф а н о м у к р ы с // *Биопрепараты*, 2015. – Т. 55, № 3. – С. 61-64.

195. Sabando C., Ide W., Rodriguez-Diez M., Cabrera-Barjas G., Gastano J., Bousa R., et al. A novel hydrocolloid film based on pectin, starch and gunnera tinctoria and Ungi molinae plant extracts for wound dressing applications // *Curr. Top. Med. Chem.*, 2020. – Vol. 20, N 4. – P. 280 - 92. doi: [10.2174/1568026620666200124100631](https://doi.org/10.2174/1568026620666200124100631).

196. Ishisono K., Mano T., Yabe T., Kitaguchi K. Dietary fiber pectin ameliorates experimental colitis in a neutral sugar side chain-dependent manner // *Front. Immunol.*, 2019. – Vol. 10. – P. 2979. doi: [10.3389/fimmu.2019.02979](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02979).

197. Çagan E., Ceilan S., Mengi S., Çagan H. Evaluation of gelatin tannate against symptoms of acute diarrhea pediatric patients // *Med. Sci. Monit.*, 2017. – Vol. 23. – P. 2029 - 2034.

198. Rinaldi B., Cuzzocrea S., Donniacuo M., Capuano A., di Palma D., Imperatore F., Mazzon E., Di Paola R., Sodano L., Rossi F. Hyperbaric oxygen therapy reduces toll-like receptor signaling pathway in multiple organ failure // *Intensive Care Med.*, 2011. – Vol. 37, N 7. – P. 1110-1119. doi: [10.1007/s00134-011-2241-1](https://doi.org/10.1007/s00134-011-2241-1).

199. Иванов М.Б., Шустов Е.Б., Литвинцев Б.С., Ренюк В.Л., Фомичёв А.В., Сосюкин А.Е. Эндотелиальная дисфункция как звено патогенеза COVID-19 // *Medline.ru*, 2020. – Т. 21, Ст. 71. – С. 884-903. <http://medline.ru/public/art/tom21/art71.html>.

200. Alshami A., Einav S., Skrifvas M., Varon J. Administration of inhaled noble and other gases after cardiopulmonary resuscitation: a systematic review // *Am. J. Emerg. Med.*, 2020. – Vol. 38, N 10. – P. 2179-2184. doi: [10.1016/j.ajem.2020.06.066](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.06.066).

201. Assimakopoulos S., Papadopoulou L., Bantouna D., de Lastis A., RodiM., Mouzaki A., Gogos C., Zolota V., Maroulis I. Improve survival in a rat model of cecal ligation and puncture-induced sepsis // *Shock*. 2020. doi: [10.1097/SHK.0000000000001566](https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001566).