

УДК 616-002

100-летию Доната Семеновича Саркисова посвящается

## СИСТЕМНАЯ ЭНДОТОКСИНЕМИЯ КАК БАЗИСНЫЙ ЭЛЕМЕНТ АДАПТАЦИИ, ИНИЦИАЦИИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И СТАРЕНИЯ

© 2024 г. М. М. Маркелова<sup>1</sup>, С. Г. Морозов<sup>1</sup>, А. С. Созинов<sup>2</sup>, М. Ю. Яковлев<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва, Россия

<sup>2</sup>Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

\*e-mail: yakovlev-lps@yandex.ru

Поступила в редакцию 19.04.2024 г.

После доработки 21.06.2024 г.

Принята к публикации 26.06.2024 г.

Системная эндотоксинемия является облигатным фактором гомеостаза и, наряду со стрессом, регулирует функциональное состояние адаптивных систем, в том числе иммунной, гиперактивация которой избытком липополисахаридов в общем кровотоке (эндотоксиновой агрессией) индуцирует системное воспаление, лежащее в основе патогенеза если не всех, то большинства нозологических форм. В основе процессов старения также лежит воспаление, аутоиммунное в том числе, носящее, как правило, низкоинтенсивный характер. Единство облигатных факторов адаптации и старения в лице эндотоксина и стресса, наряду с самой природой иммунитета, направленной не только на защиту организма, но и его самоуничтожение, обеспечивает самообновление популяции и является одним из фундаментальных основ эволюции вида.

**Ключевые слова:** системная эндотоксинемия, адаптация, эндотоксиновая агрессия, воспаление, эндотоксин, липополисахарид, старение

**DOI:** 10.31857/S0042132424060014, **EDN:** NSBTPE

### ВВЕДЕНИЕ

Последние десятилетия отмечены прогрессом в области высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП). Познание тонких механизмов развития многих заболеваний подтверждает факт участия воспаления в их патогенезе, что определяет широкое использование нестероидных противовоспалительных средств в лечебно-профилактическом процессе. Внимание ученых направлено на изучение взаимоотношений между кишечной микробиотой (КМ) и ее хозяином, на поиск и/или верификацию индукторов системного воспаления среди облигатных факторов гомеостаза. В отечественной науке, в частности в казанской медицинской школе, более трети века ведутся исследования в этом направлении (Яковлев, 1988). За эти годы

идентифицировано особое физиологическое явление — системная эндотоксинемия (СЭЕ), выявлена функция эндотоксина (ЭТ) в качестве экзогормона адаптации. Также определена способность избытка кишечных липополисахаридов (ЛПС) в кровотоке индуцировать системное воспаление; это явление было названо эндотоксиновой агрессией (ЭА) (Аниховская и др., 2019; Яковлев, 2021).

Цель настоящей работы — изложить представления о единстве механизмов адаптации, общей патологии и старения, участии СЭЕ в этих процессах, что может стать базисом для создания эффективной системы диспансеризации, профилактической медицины и антивозрастных мероприятий. Наши разработки и предложения по использованию в практическом здравоохране-

нении будут вынесены на обсуждение на симпозиумах предстоящего в Республике Татарстан научного форума ([www.lpsexpo.ru](http://www.lpsexpo.ru)).

## ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Многообразие КМ (более 1000 видов) обеспечивает адаптацию организма к изменению параметров внешней среды (в первую очередь пищевого рациона), с возрастом существенно уменьшается, что может быть одной из причин повышения кишечной проницаемости и, как следствие, провоспалительного фона. Процесс формирования структуры КМ зависит от многих факторов, среди которых ведущими являются: материнская КМ и вид вскармливания (при грудном доминируют *Bifidobacteria*, при искусственном — *Bacteroides* (Fallani et al., 2010)). Сходство КМ матери и новорожденного при искусственном родоразрешении существенно снижается и составляет всего 41%, а структура характеризуется меньшим микробным разнообразием (Bäckhed et al., 2015; Doroszkiewicz et al., 2021). Процесс колонизации микробами кишечника индивидуален, клинически напоминает дисбиоз у взрослых людей и сопровождается ранними реакциями адаптации, степень выраженности которых определяется уровнем содержания ЛПС в крови младенца (Уразаев и др., 1992). В первые два года жизни структура КМ динамично изменяется, как бы ищет свои оптимальные качественные и количественные параметры, наиболее адекватные окружающей среде и в первую очередь алиментарным факторам. На третьем году жизни этот поиск завершается — достигается относительная стабилизация структуры КМ. С возрастом структура КМ меняется и частично диверсифицируется в сторону увеличения доли *Bacteroides* и *Clostridium* (García-Peña et al., 2017). Самые многочисленные популяции КМ — *Bacteroides* и *Firmicutes* (их количество на порядок больше всех остальных видов), а биологическая функция диаметрально противоположная: *Bacteroides* являются главным источником ЛПС, а *Firmicutes* — дополнительным барьером (препятствием) поступления ЛПС в кровь в силу высокой адгезивной способности к эпителию кишечника (García-Peña et al., 2017). Соотношение численности *Bacteroides*/*Firmicutes* 1 : 1 считается идеальным, поскольку создает, как нам представляется, определенный баланс между числом молекул ЛПС и их способностью преодолевать кишечный барьер. С возрастом этот баланс изменяется в пользу *Bacteroides*, а относительный дефицит бифидумбактерий может обуславливать повышение кишечной проница-

емости и быть причиной развития хронической эндотоксиновой агрессии (ХЭА) (Anikhovskaya et al., 2004). Принципиально важно отметить, что возрастное увеличение концентрации ЛПС в общей гемоциркуляции происходит на фоне снижения способности организма повышать температуру тела в ответ на рост его содержания в крови (нарастающая эндотоксиновая толерантность), прогрессирующего течения хронических заболеваний и увеличения их числа (рис. 1) (Яковлев, 2021).

Таким образом, представляется возможным констатировать прямую взаимосвязь между структурой КМ, хроническим воспалением и старением, которую гениально предсказал наш великий соотечественник Илья Ильич Мечников (Мечников, 1961).

## СИСТЕМНАЯ ЭНДОТОКСИНЕМИЯ КАК ОБЛИГАТНЫЙ ФАКТОР АДАПТАЦИИ

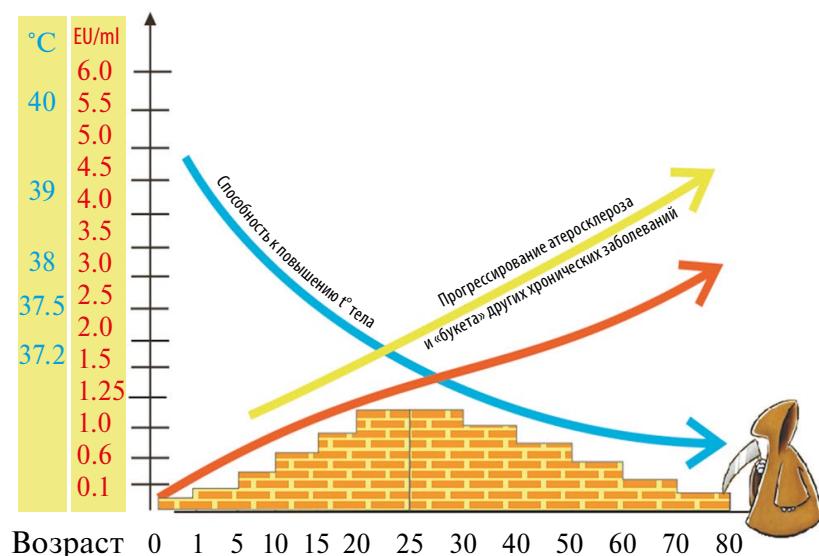
Появлению этого термина и его определения предшествовал длительный процесс создания корректного метода определения уровня ЛПС в крови. Длительность была обусловлена недобросовестной критикой со стороны конкурентов (производителей лабораторных животных), что привело к созданию нового иммунохимического метода верификации ЛПС в крови (на поверхности ее клеток), который и позволил констатировать факт его присутствия в общем кровотоке в физиологических условиях. Это в свою очередь позволило преодолеть гипноз термина “эндотоксин” (ЭТ), *a priori* не допускающего возможности его участия в процессах адаптации. Разработанная отечественными учеными методология изучения роли ЭТ в процессах адаптации в клинических условиях и многочисленные экспериментальные исследования прошлого столетия обнаружили широкий спектр биологической активности этой молекулы, в частности некоторые ее способности: повышать метаболизм и температуру тела; активировать миелоцитарный росток костного мозга, иммунную и эндокринную систему, гемостаз, перекисное окисление липидов и протеинкиназу С (снимающую репрессию с генома). Это позволило квалифицировать ЛПС как экзогормон адаптации.

Адаптивная функция СЭЕ продемонстрирована (Anikhovskaya et al., 2006) при изучении динамики изменения ее интегральных показателей у спортсменов (с помощью пробы PWC170) в результате физической нагрузки, являющейся клинической моделью физического стресса, которая достаточно давно и широко используется в спортивной медицине для определения

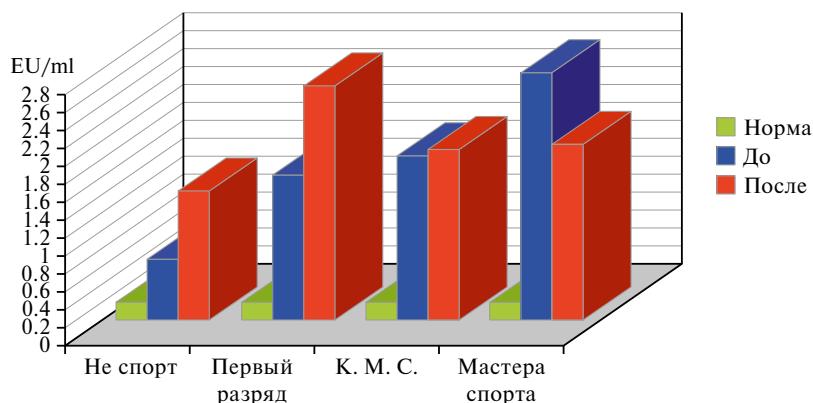
степени готовности индивида к участию в соревновательном процессе. В этих исследованиях получены очень важные для понимания биологической роли СЭЕ факты: регулярные интенсивные физические нагрузки увеличивают концентрации ЛПС в крови прямо пропорционально усилиям; прирост уровня содержания ЭТ в результате физического стресса снижается по мере роста спортивных достижений, а затем полностью прекращается или имеет обратную тенденцию — уменьшения содержания ЭТ (рис. 2) (Anikhovskaya et al., 2006), что свидетельствует о способности организма потреблять ЛПС и материально обеспечивать повышенную

нагрузку в виде гипертрофии мышечной ткани в том числе, так как ЭТ активирует протеинкиназу С и снимает репрессию генома.

Таким образом, совокупность знаний, накопленных исследователями за 140 лет изучения биологических свойств ЛПС, позволила сформулировать следующую дефиницию: “СЭЕ — процесс управления активностью адаптивных систем (в том числе иммунной) кишечным эндотоксином при участии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС)” (Яковлев, 2003, с. 33). Способность стресса увеличивать уровень содержания ЭТ в общей ге-



**Рис. 1.** Возрастное увеличение содержания ЛПС в кровотоке при снижении способности организма повышать температуру тела сопровождается прогрессирующим течением хронических заболеваний и ростом их числа (Яковлев, 2021). По оси абсцисс: возраст, лет. По оси ординат: температура тела (°C) и концентрация эндотоксина (EU/ml).



**Рис. 2.** Динамика изменения показателей концентрации эндотоксина в общем кровотоке (микро-ЛАЛ-тест) до и после физического стресса (PWC170) в зависимости от уровня спортивного мастерства (Anikhovskaya et al., 2006). По оси ординат: концентрация эндотоксина (EU/ml).

моциркуляции обеспечивается дополнительным сбросом порталной крови по шунтам, минуя печень, и липолизом с освобождением гидрофобной формы молекулы из состава жировой ткани (Яковлев, 2021).

### ЭНДОТОКСИНОВАЯ АГРЕССИЯ КАК ПАТОГЕННАЯ ФОРМА СИСТЕМНОЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ

Роль КМ-фактора в биологии человека не ограничивается участием ЛПС только лишь в процессах адаптации, поскольку может носить и патогенный характер (рис. 3).

Способность организма потреблять дополнительно поступающую в гемоциркуляцию порцию ЭТ обеспечивает переносимость нагрузки PWC170 мастерами спорта, тогда как развитие реакций дезадаптации (боли в животе, плохое самочувствие вплоть до потери сознания и холодного пота, др.) происходит на фоне увеличения уровня содержания экзогормона адаптации в общем кровотоке, что свидетельствует о наличии ЭА, развивающейся в результате неспособности организма в полной мере потреблять дополнительно поступающий в кровоток ЛПС (Яковлев, 2021; Anikhovskaya et al., 2006). При этом необходимо отметить, что избыточное поступление и накопление ЛПС в общем кровотоке (с патогенными проявлениями его биологической активности) может быть обусловлено и иными причинами, среди которых: психоэмоциональный стресс, недостаточность выделительной функции печени и почек, особенности пищевого рациона и структуры КМ. Особый состав КМ может провоцировать так называемые КМ-ассоциированные заболевания (МАЗ).

Научные факты, полученные советскими и российскими учеными с помощью авторской методологии изучения биологической роли ЭТ в клинических условиях, позволили более 20 лет назад предложить новую дефиницию (Яковлев, 2003), которую в настоящее время можно сформулировать в следующей редакции: ЭА кишечного и/или иного происхождения — патогенный процесс индукции системного воспаления — является предболезнью и/или универсальным фактором патогенеза заболеваний, манифестируется той или иной нозологией в силу генетической и/или приобретенной (в том числе эпигенетической природы) предрасположенности.

### КМ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КАК ПАТОЛОГИЯ, ИНДУЦИРОВАННАЯ ЭНДОТОКСИНОВОЙ АГРЕССИЕЙ

Все большее число исследователей преимущественно в модельных опытах на животных пытаются установить взаимосвязь между структурой КМ и различными нозологиями в надежде создать новые лекарственные препараты или пищевые добавки на основе про- и пребиотиков. И в этом направлении достигнуты определенные успехи, которые в перспективе могут быть использованы не только в фарминдустрии и диетологии, но и в коррекции образа жизни. В настоящее время установлены определенные взаимосвязи между структурой КМ и экспериментальными моделями некоторых нозологий, в частности нейродегенеративными и психическими заболеваниями (Foster et al., 2015; Sun et al., 2021; Toledo et al., 2022), для которых характерны рост кишечной проницаемости, регистрируемой повышением уровня содержания ЛПС в крови (наличием ЭА), и системное воспаление. Уча-

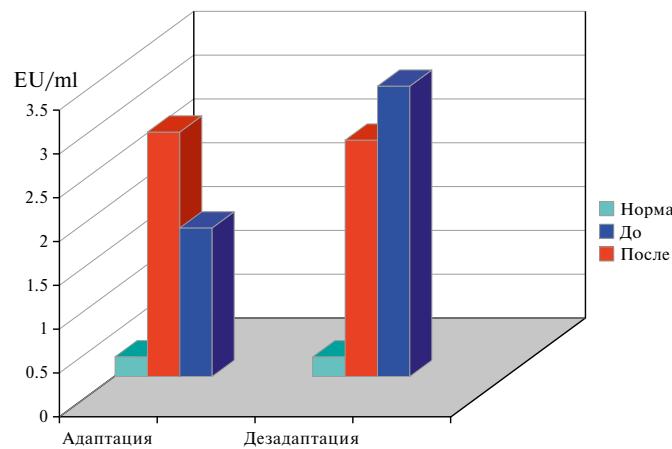


Рис. 3. Динамика изменения концентрации эндотоксина у мастеров спорта в зависимости от способности переносить физическую нагрузку PWC170 (Anikhovskaya et al., 2006). По оси ординат: концентрация эндотоксина (EU/ml).

ствие КМ в патогенезе нейродегенеративных заболеваний прямо или косвенно подтверждается множеством научных фактов: ЭТ вызывает когнитивные нарушения у мышей (Zhao et al., 2019) и влияет на развитие мозга плода (Izvolskaia et al., 2018); комбинация *Lactobacillus helveticus* R0052 и *Bifidobacterium longum* R0175 снижает ЛПС-индуцированное увеличение концентрации провоспалительных цитокинов в кровотоке и гиппокампе, уменьшает апоптоз клеток гиппокампа и когнитивные нарушения (Mohammadi et al., 2019); пробиотики изменяют состав КМ и уменьшают патологические изменения в гиппокампе, улучшают когнитивные способности, снижают окислительный стресс и замедляют клинические проявления болезни Альцгеймера у мышей (Athari Nik Azm et al., 2018); дисбактериоз кишечника может предшествовать когнитивным нарушениям у пациентов с болезнями Паркинсона и Альцгеймера (Tan et al., 2021); ЭТ является важным фактором патогенеза эндогенных психозов у больных шизофренией (Зозуля и др., 2020а, 2020б, 2023). К числу МАЗ можно причислить и многие другие нозологии: аллергические и аутоиммунные заболевания (Яковлев, 2013; Gordienko et al., 2019, 2022), атеросклероз и острый инфаркт миокарда (Конев и др., 2002; Anikhovskaya et al., 2014, 2015б; Pokusaeva et al., 2019), вирусные заболевания, в том числе ириодицлиты (Анохин и др., 1992; Вышегуров и др., 2007; Хасанова и др., 2020; Яцков и др., 2022; Sozinov et al., 2001; Sozinov, 2002; Anikhovskaya et al., 2015а), женское бесплодие, хроническую гинекологическую и урологическую патологию (Мешков и др., 2006, 2007; Энукидзе и др., 2007), сахарный диабет и метаболический синдром (Гордиенко и др., 2016; Белоглазов и др., 2021; Okorokov et al., 2011), а также ДВС-синдром и острую полиорганическую недостаточность (синонимы: эндотоксиновый или септический шок, синдром острого воспалительного ответа) (Яковлев, 2020), в механизмах развития и/или индукции которых принимает участие ЭА.

МАЗ включают в себя заболевания, имеющие следующие признаки: повышенная кишечная проницаемость как причина развития ЭА и обусловленное ей системное воспаление.

Однако необходимо отметить, что источником ЭА, являющейся ключевым элементом патогенеза МАЗ, может быть не только кишечник, но и жировая ткань, которая в условиях стресс-индуцированного липолиза может освобождать депонированную в ней гидрофобную форму ЛПС в общий кровоток (Яковлев, 2021).

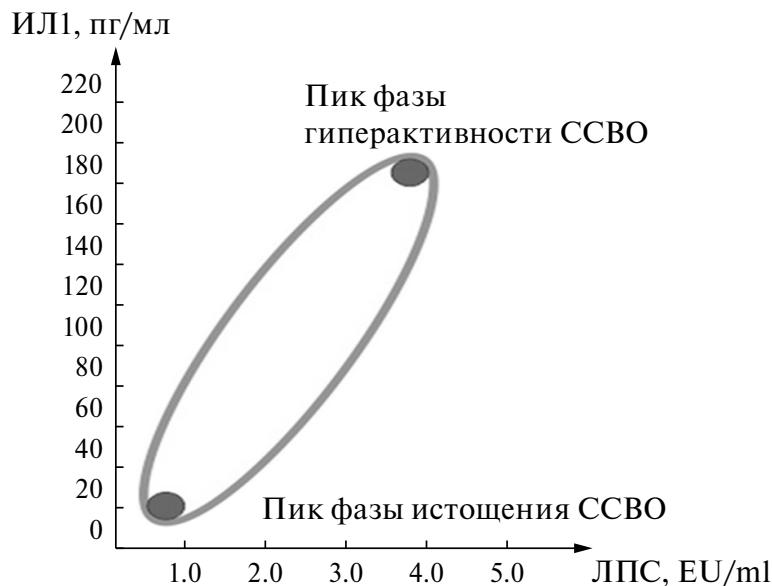
Немаловажным фактором патогенеза МАЗ могут быть и вирусы, участие которых в повыше-

нии кишечной проницаемости прямо или косвенно доказано отечественными исследователями у детей с бронхобструктивным синдромом при ОРВИ (Анохин и др., 1992), у больных хроническими гепатитами В и С (Sozinov et al., 2001; Sozinov, 2002), при ВИЧ- и ковид-инфекциях (Хасанова и др., 2020; Ярцев и др., 2021; Яцков и др., 2022; Anikhovskaya et al., 2015а). Наиболее наглядно участие вирусов в формировании МАЗ иллюстрируют результаты исследований больных СПИД, которые свидетельствуют о том, что ВИЧ-индуцированное повреждение кишечного барьера во времени синхронизировано с нарастанием виремии и развитием ЭА, которые носят циклический характер и обусловливают развитие синдрома системного воспалительного ответа, являющегося основой патогенеза СПИД (рис. 4) (Anikhovskaya et al., 2015а).

Таким образом, ВИЧ- и ковид-инфекции можно отнести к числу МАЗ, а поскольку численность вирусов в структуре КМ ничуть не меньше бактерий, то представляется возможным предположить, что определенная их часть способна паразитировать в эпителии, вызывать их альтерацию и время от времени повреждать кишечный барьер — повышать кишечную проницаемость (без существенных клинических проявлений), что может играть и определенную позитивную роль, — подпитывать свежими полными (с полисахаридной частью) молекулами пул ЛПС, который способен снижать свою суммарную биологическую активность в силу возможной и вполне вероятной деградации — частичной утраты ацильных и фосфатных групп в структуре липида А в результате рециркуляции по маршруту кишечник–кровь–печень–кишечник.

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭНДОТОКСИНОВОЙ АГРЕССИИ

Очень важную роль в понимании роли ЛПС и питания в индукции метаболического синдрома сыграли экспериментальные исследования (Cani et al., 2018), создавшие алиментарную модель ХЭА, названной ими метаболической эндотоксемией (на наш взгляд, не самый удачный термин, лишенный этиологической привязки), при использовании которой установили прямую связь между особенностями диеты, уровнем ЛПС в крови, ожирением и инсулинорезистентностью. И в клинических исследованиях установлена прямая взаимосвязь между липидным компонентом пищи, ожирением и концентрацией ЛПС в общем кровотоке (Okorokov et al., 2012).



**Рис. 4.** Периодичность ССВО при ВИЧ-инфекции, когда фаза ЛПС-индуцированной гиперактивации иммунной системы сменяется ее истощением, связана с циклами репликации вируса и обусловленным ими повреждением кишечного барьера (Anikhovskaya et al., 2015a). ССВО — синдром системного воспалительного ответа.

С позиций эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека (Яковлев, 2021), ожирение и инсулинерезистентность также являются прямым следствием ХЭА в силу сразу нескольких обстоятельств. К ним относятся, в частности, следующие: прохождение гидрофобной формы ЭТ (рециркулирующий пул молекулы по маршруту кишечник—кровь—печень—кишечник—кровь) через кишечную стенку происходит в составе хиломикрон — жирная пища увеличивает кишечную проницаемость и массу тела (вероятно ЛПС активирует липогенез); для пациентов с ожирением свойственна склонность к вялотекущим воспалительным заболеваниям, повышенный провоспалительный фон и высокий уровень содержания ЭТ в крови; жировая ткань является депо ЛПС — лечебное голодание и использование ингибитора желудочно-кишечных липаз в пищевом рационе уменьшает не только массу тела, но и возвращает интегральные показатели СЭЕ к нормативным (Okorokov et al., 2012). Первая успешная попытка снизить кишечную проницаемость с помощью пробиотика (живой культуры *bifidum*-бактерий) — уменьшать концентрацию ЛПС в крови больного и снижать частоту обострения хронического заболевания — осуществлена нами более 20 лет назад (Anikhovskaya et al., 2004). Далее было обнаружено, что очень высокой способностью укреплять кишечный барьер обладает *A. muciniphila* (Cani et al., 2018), что, на наш взгляд, является одним из наиболее значимых достижений клинической микробиологии, поскольку предупреждение и/или устранение ЭА

может и должно стать обязательным компонентом лечебно-профилактического процесса, в том числе замедления скорости старения.

## ВОСПАЛЕНИЕ КАК БАЗИСНЫЙ ЭЛЕМЕНТ БОЛЕЗНИ И СТАРЕНИЯ

На протяжении многих десятилетий велась очень оживленная дискуссия в отношении роли воспаления в биологии человека, которая стала бессмысленной после того, как была определена главенствующая роль врожденного иммунитета в регуляции активности адаптивного звена, верифицированы его рецепторы и постулирована СЭЕ как облигатный фактор гомеостаза, что позволило сформулировать межотраслевые определения воспаления и сепсиса: “Воспаление — аварийный механизм иммунной защиты, направленный на выявление, уничтожение и элиминацию чужеродных и собственных антигенов, который носит адаптивный и/или патогенный характер” (Яковлев, 2021, с. 145); “Сепсис — синдром системного воспалительного ответа на эндотоксиновую агрессию кишечного и/или иного происхождения, который в отсутствие эффективной терапии сопровождается бактериемией и полиорганной недостаточностью” (Яковлев, 2021, с. 145). Эти дефиниции очень кратко излагают современные представления о проблеме и предназначены для приобщения ученых самых различных специальностей к формированию новых направлений совместного научного поиска.

Одним из наиболее значимых философских достижений в области медицины настоящего столетия является постулат Клаудио Франчески: воспаление как основа старения (Franceschi et al., 2018; Franceschi, 2019), что нельзя сказать о введенном им термине *inflammaging*, поскольку принципиальных возрастных различий хронического (низкоинтенсивного) воспаления нет.

Автоиммунное воспаление сопровождает нас с момента рождения и предопределено самой природой организации работы иммунитета, который защищает и уничтожает хозяина одновременно, обеспечивает самообновление популяции и эволюцию вида (Яковлев, 2020), усиливаясь с возрастом, не приобретая новых качеств. Главным трендом в сохранении здоровья и продлении жизни должно стать разумное снижение (его границы придется определить) активности адаптивного иммунитета (управляемого врожденным иммунитетом и его лигандами), поскольку сама жизнь является процессом сгорания в огне хронического (в том числе, а быть может, и в первую очередь, аутоиммунного) воспаления (Яковлев 2020, 2021).

Принципиально важным представляется и тот факт, что с возрастом в крови прогрессивно нарастает уровень ЛПС, увеличиваются число и выраженность хронических заболеваний (рис. 1), в том числе атеросклеротической природы, которые сопровождаются снижением и активности антиэндотоксического иммунитета, и способности организма реагировать на избыточное содержание ЛПС в общем кровотоке повышением температуры тела. Иными словами, имеет место нарастающая с возрастом эндотоксическая толерантность, которая индивидуально необходима в краткосрочной перспективе для блокировки излишней активности (агрессивности) адаптивного звена иммунной системы (*a priori* работающего против хозяина) в экстремальных ситуациях (сепсис, шок), а в долгосрочной — для обеспечения процессов старения и самообновления популяции как основы эволюции вида. В этом процессе ключевую роль играет КМ как источник лигандов врожденного иммунитета и в первую очередь ЛПС. Нарастающая с возрастом эндотоксическая толерантность является спутником старения, и потому мы сочли необходимым привести определение этому термину: “Эндотоксическая толерантность — неспособность организма повышать температуру тела и обуславливать острый воспалительный ответ на повышенный уровень содержания эндотоксина в кровотоке при сохранной способности индуцировать низкоинтенсивное воспаление”

(Яковлев, 2021, с. 145). Интимные механизмы развития этого феномена не изучены, известно лишь то, что преодолеть толерантность можно, существенно повысив или понизив уровень ЛПС в общем кровотоке, например пирогеналом или лечебным голоданием (Okorokov et al., 2012). “Старение — генетически обусловленный процесс самоуничтожения, реализуемый иммунной системой при участии кишечного эндотоксина и стресса, который характеризуется низкоинтенсивным воспалением и хроническими заболеваниями прогрессирующего течения” (Яковлев, 2021, с. 145). Самоуничтожение организма предопределено самой природой адаптивного звена иммунной системы, принцип работы которого основан на стохастическом процессе соматических мутаций лимфоцитов, производящих  $10^{14}$ – $10^{18}$  иммуноглобулиновых и Т-клеточных рецепторов, которые способны взаимодействовать не только с чужеродными (в том числе синтетическими), но и собственными антигенами, что лежит в основе противоопухолевого иммунитета (Меджитов, Джаневей, 2004). Другими словами, адаптивный иммунитет работает без разбора как против патогенов и онкогенов, так и против хозяина, что объясняет сам факт присутствия аутоантител в крови, т.е. наличия аутоиммунных процессов, которые носят вялотекущий характер (возможно, играют позитивную роль по удалению отработанного биоматериала) и длительное время никак себя клинически не проявляют. Отсюда следует, что любое повышение иммунитета может сопровождаться активацией аутоиммунитета и быть одной из причин развития аутоиммунных заболеваний. Косвенно это находит свое подтверждение в ряде клинических исследований шизофрении, акантолитической пузырчатки и болезни Бехтерева (Зозуля и др., 2020а, 2020б, 2023; Gordienko et al., 2019, 2022).

Также очень важно, что активностью адаптивного звена иммунной системы управляет врожденный иммунитет, а значит, и лиганды его рецепторов, среди которых центральное место принадлежит ЛПС. Однако следует еще раз отметить, что не только концентрация ЛПС определяет активность врожденного иммунитета, но и способность организма отвечать на его избыток в кровотоке. А это в свою очередь зависит от многих факторов, среди которых полиморфизм TLR4, качественные изменения в структуре ЛПС (которые могут быть возраст-зависимыми), дефицит тех или иных адаптерных белков и кофакторов, необходимых для взаимодействия ЛПС с TLR4, активность антиэндотоксического иммунитета (АЭИ) и др. Результаты многолетних клинических исследо-

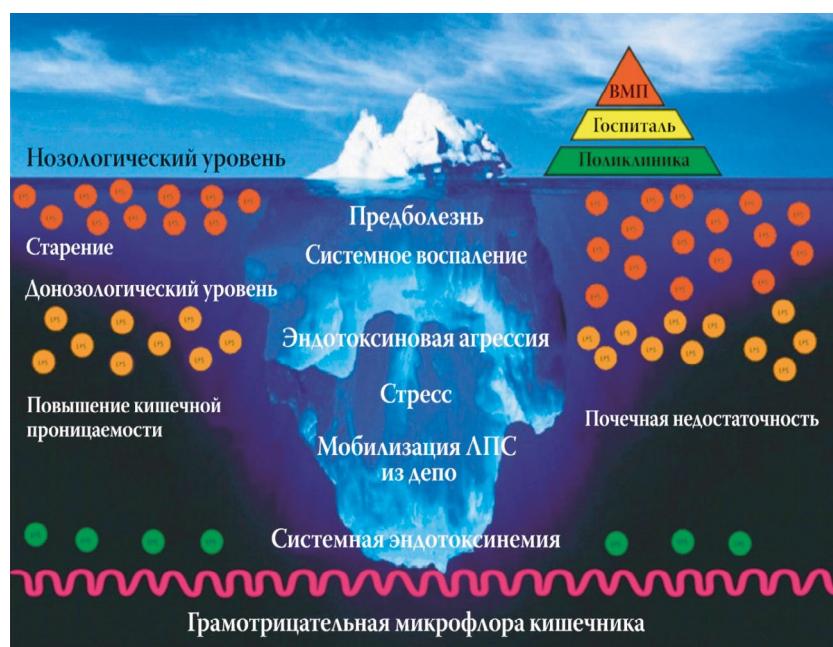
ваний отечественных ученых свидетельствуют об универсальной роли ЛПС в патогенезе многих заболеваний и синдромов и в ряде случаев в их инициации. Важной представляется и роль АЭИ в реализации патогенных свойств ЛПС, активность которого имеет неуклонную возрастную тенденцию к снижению. Неизбежность старения как одного из базисных элементов эволюции предопределена обязательным участием СЭЕ и стресса в механизмах адаптации, в формировании ЭА — индукции системного воспаления и патогенезе заболеваний (рис. 5).

Таким образом, КМ и ГГНС участвуют в процессе адаптации индивида к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды, а на видовом уровне — обеспечивают самообновление популяции, опосредованное старением. Осознание единства облигатных факторов жизнеобеспечения и самоликвидации организма определяет целесообразность и возможность создания антиэндотоксикнового алгоритма сохранения здоровья, повышения эффективности лечебно-профилактического процесса и продления жизни, который достичим путем использования средств нормализации показателей СЭЕ. Верификация новых средств (диета, лекарства, биодобавки, процедуры), обладающих способностью позитивно влиять на интегральные показатели СЭЕ, возможна и в клинических условиях на основе методологии, разработанной отечественными учеными.

## СРЕДСТВА НОРМАЛИЗАЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМНОЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ

Профилактика и устранение ЭА может осуществляться сразу в нескольких направлениях (Яковлев, 2013; Аниховская и др., 2014; Расческов и др., 2022; Chernikhova et al., 2007; García-Peña et al., 2017; Cani et al., 2018; Gordienko et al., 2020; Miere et al., 2022):

- снижение кишечной проницаемости для ЛПС (диета, устранение дисбактериоза с помощью фагов и фекальной трансплантации, про- и пребиотиков, иные средства подавления или стимулирования роста той или иной бактерии), увеличение связывания и выведения его из кишечника (энтеросорбция: пищевые и искусственные энтеросорбенты); в перспективе и селективная энтеросорбция источников развития ЭА;
- селективная гемосорбция с помощью ЛПС-фильтров, гемодиализ и, возможно, плазмаферез; иммунопрепараты с высоким содержанием антиэндотоксикновых антител, свежезамороженная плазма;
- повышение активности ЛПС-потребляющих и выводящих органов и тканей (печень, почки, кожа и др.): гепатопротекторы, диуретики, физические упражнения и, возможно, сауна (усиление потовыделения);



**Рис. 5.** Универсальная роль системной эндотоксикнемии в адаптации, индукции системного воспаления, патогенезе заболеваний и старения (Яковлев, 2021) в авторской модификации. ВМП — высокотехнологическая медицинская помощь.

- повышение активности АЭИ с помощью физического воздействия на организм: внутреннее лазерное (возможно, и ультрафиолетовое) облучение крови, иные хаотропные воздействия на кровь; умеренное рентгеновское и иное облучение тела;
- умеренные физические нагрузки, плавание, медитация и иные гармонизирующие психическое состояние процедуры.

Принципиально важным для определения эффективности и достаточности того или иного анти-ЛПС-курса в структуре лечебно-профилактических мероприятий является мониторинг интегральных показателей СЭЕ до достижения нормативного диапазона.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кишечная микробиота — орган-сателлит, состоящий из астрономического числа клеток, общей массой у взрослого человека более 1.5 кг. Видовое многообразие кишечной микробиоты (уменьшающееся с возрастом) обеспечивает высокую вариабельность адаптивных к разнообразию пищевых продуктов трансформаций — изменение своей структуры. Некоторые из освобождающихся в результате жизнедеятельности бактерий метаболитов, равно как и продукты их деградации (в первую очередь — ЛПС), играют важную роль в гомеостазе, поскольку являются сигнальными молекулами, определяющими уровень активности адаптивных систем (ЦНС, иммунитет, гемостаз, эндокринные и нейроэндокринные органы). Равновелика роль этих молекул в общей патологии и в старении. Среди них особое место занимает ЛПС — лиганд центрального рецептора врожденного иммунитета TLR4, определяющего как уровень активности иммунной системы, так и интенсивность аутоиммунных процессов, а значит, и скорость старения. Старение можно охарактеризовать как фатальное проявление общего адаптационного синдрома. Это позволяет рассматривать процессы адаптации, общей патологии и старения в диалектическом единстве и во взаимодействии с кишечной микробиотой. Результатами клинических исследований отечественных авторов констатирован факт участия системной эндотоксинемии и эндотоксиновой агрессии (ее патогенная форма) как в срочной адаптации к экстремальной физической нагрузке, так и в ее срыве, что позволяет постулировать участие кишечной микробиоты в патогенезе общего адаптационного синдрома и ведущую роль ЛПС-индуцированного системного воспаления в механизме развития его проявлений. Способность средств нормализации показа-

телей системной эндотоксинемии в схемах лечения самых различных заболеваний повышать эффективность лечебного процесса свидетельствует об участии эндотоксиновой агрессии в их патогенезе и открывает новые перспективы как в профилактической медицине, так и в достижении долголетия.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность коллективу Института общей и клинической патологии РАЕН за помощь в проведении исследования и лабораторного анализа.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета ФГБНУ “НИИ общей патологии и патологической физиологии”. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным исследованием получено не было.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Статья носит обзорный характер и не содержит исследований людей и животных в качестве объектов изучения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Майский И.А. и др. Направления поиска средств снижения концентрации эндотоксина в общей гемоциркуляции // Патогенез. 2014. Т. 12 (4). С. 25–30.
- Аниховская И.А., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И. и др. Краткая история изучения роли кишечного фактора в старении и/или индукции системного воспаления: достижения, проблемы, перспективы // Патогенез. 2019. Т. 17 (1). С. 4–17.
- Анохин В.А., Булатова Г.Р., Крупник А.Н., Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия и бронхобструктивный синдром при острой респираторной вирусной инфекции у детей // Казан. мед. журн. 1992. Т. 73 (2). С. 8–12.
- Белоглазов В.А., Яцков И.А., Кумельский Е.Д., Половинкина В.В. Метаболическая эндотоксинемия: возможные причины и последствия // Ожир. метабол. 2021. Т. 18 (3). С. 320–326.
- Вышегуров Я.Х., Аниховская И.А., Батманов Ю.Е., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин в патогенезе воспалительной патологии глаза и антиэндотоксиновая составляющая лечения // Пат. физиол. экспер. терапия. 2007. Т. 1. С. 12–14.

- Гордиенко А.И., Белоглазов В.Н., Кубышкин А.В.* Дисбаланс показателей гуморального антиэндотоксивного иммунитета и низкоинтенсивное воспаление при сахарном диабете 1 и 2 типа // Пат. физиол. экспер. терапия. 2016. Т. 60 (3). С. 61–67.
- Зозуля С.А., Отман И.Н., Олейчик И.В. и др.* Сопряженность процессов системного воспаления и системной эндотоксинемии при эндогенных психозах // Сиб. вестн. психиатр. наркол. 2020а. Т. 108 (3). С. 17–27.  
[https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-3\(108\)-17-27](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-3(108)-17-27)
- Зозуля С.А., Отман И.Н., Юнилайнен И.А. и др.* Показатели маркеров системного воспаления и системной эндотоксинемии у пациентов с эндогенными психозами // Патогенез. 2020б. Т. 18 (1). С. 34–41.  
<https://doi.org/10.25557/2310-0435.2020.01.34-41>
- Зозуля С.А., Яковлев М.Ю., Клюшник Т.П.* Микробиота кишечника и нейровоспаление или участие эндотоксина в патогенезе эндогенных психозов // Психиатрия. 2023. Т. 21 (5). С. 86–96.
- Конев Ю.В., Лазебник Л.Б., Аниховская И.А.* Атеросклероз и эндотоксин // Клин. геронтол. 2002. Т. 10 (7). С. 36–42.
- Меджитов Р., Джсаневей Ч.* Врожденный иммунитет // Казан. мед. журн. 2004. Т. 85 (3). С. 161–167.
- Мечников И.И.* Этюды о природе человека. М.: Наука, 1961. 290 с.
- Мешков М.В., Аниховская И.А., Гатауллин Ю.К., Яковлев М.Ю.* Эндотоксиновая агрессия как универсальный фактор патогенеза расстройств гемостаза у детей с урологическими заболеваниями // Урология. 2006. Т. 1. С. 15–19.
- Мешков М.В., Гатауллин Ю.К., Иванов В.Б., Яковлев М.Ю.* Эндотоксиновая агрессия как причина послеоперационных осложнений в детской хирургии. Новые перспективы профилактики. Кн. 2. М.: КДО-тест, 2007. 144 с.
- Расческов А.А., Маркелова М.М., Аниховская И.А. и др.* Определение этиологии эндотоксиновой агрессии как перспектива повышения эффективности лечебно-профилактического процесса // Казан. мед. журн. 2022. Т. 103 (3). С. 467–475.  
<https://doi.org/10.17816/KMJ2022-467>
- Уразаев Р.А., Крупник А.Н., Яковлев М.Ю.* Эндотоксинемия в раннем периоде адаптации новорожденных и их матерей // Казан. мед. журн. 1992. Т. 73 (2). С. 114–118.
- Хасанова Г.Р., Биккинина О.И., Анохин В.А. и др.* Кишечный фактор прогрессирования ВИЧ-инфекции // Успехи соврем. биол. 2020. Т. 140 (3). С. 278–288.  
<https://doi.org/10.31857/S004213242030059>
- Энукидзе Г.Г., Аниховская И.А., Марачев А.А., Яковлев М.Ю.* Антиэндотоксиновое направление в лечении хронического воспаления и женского бесплодия. Новые лечебно-диагностические технологии. Кн. 3. М.: КДО-тест, 2007. 129 с.
- Яковлев М.Ю.* Роль кишечной микрофлоры и недостаточность барьерной функции печени в развитии и эндотоксинемии воспаления // Казан. мед. журн. 1988. Т. 69 (5). С. 353–358.
- Яковлев М.Ю.* “Эндотоксиновая агрессия” как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных // Успехи соврем. биол. 2003. Т. 123 (1). С. 31–40.
- Яковлев М.Ю.* Кишечный эндотоксин и воспаление. Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание. Гл. 8. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 70–76.
- Яковлев М.Ю.* Кишечный эндотоксин: иммунитет — воспаление — старение как звенья одной цепи // Патогенез. 2020. Т. 18 (1). С. 82–94.
- Яковлев М.Ю.* Системная эндотоксинемия: гомеостаз и общая патология. М.: Наука, 2021. 184 с.
- Ярцев И.А., Белоглазов В.А., Климчук А.В. и др.* Влияние избыточной массы тела и ожирения на показатели эндотоксинемии и системного воспаления при остром SARS-CoV-2-поражении легких // Мед. альянс. 2021. Т. 9 (4). С. 54–61.
- Яцков И.А., Белоглазов В.А., Кубышкин А.В. и др.* Влияние антибиотикотерапии на показатели эндотоксинемии и системного воспаления при остром SARS-CoV-2-поражении легких // Инфек. болез. 2022. Т. 7 (1). С. 12–17.
- Anikhovskaya I.A., Vyshegurov Ya.Kh., Rascheskov A.Yu. et al.* *Bifidobacteria* as a means of prevention or treatment of endotoxin aggression in patients with chronic diseases during remission or exacerbation // Hum. Physiol. 2004. V. 30 (6). P. 732–733.  
<https://doi.org/10.1023/B:HUMP.0000049597.09577.22>
- Anikhovskaya I.A., Oparina O.N., Yakovleva M.M., Yakovlev M.Yu.* Intestinal endotoxin as a universal factor of adaptation and pathogenesis of general adaptation syndrome // Hum. Physiol. 2006. V. 32 (2). P. 200–203.  
<https://doi.org/10.1134/s0362119706020149>
- Anikhovskaya I.A., Golyshev I.S., Tebloeov K.I. et al.* The role of endotoxin aggression in pathogenesis of acute myocardial infarction // Hum. Physiol. 2014. V. 40 (3). P. 348–351.  
<https://doi.org/10.1134/S0362119714030037>
- Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Khasanova G.R., Yakovlev M.Yu.* Endotoxin is a component in the pathogenesis of chronic viral diseases // Hum. Physiol. 2015a. V. 41 (3). P. 328–335.  
<https://doi.org/10.1134/S0362119715030020>
- Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Yakovlev M.Yu.* Endotoxin theory of atherosclerosis // Hum. Physiol. 2015b. V. 41 (1). P. 89–97.  
<https://doi.org/10.1134/S0362119715010028>
- Athari Nik Azm S., Dzajayeri A., Safa M. et al.* *Lactobacilli* and *Bifidobacteria* ameliorate memory and learning deficits and oxidative stress in  $\beta$ -amyloid (1-42) injected rats // Appl. Physiol. Nutr. Metab. 2018. V. 43 (7). P. 718–726.  
<https://doi.org/10.1139/apnm-2017-0648>

- Bäckhed F., Roswal J., Peng Y. et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life // *Cell Host Microbe*. 2015. V. 17. P. 690–703.
- Cani P.D. Human gut microbiome: hopes, threats and promises // *Gut*. 2018. V. 67 (9). P. 1716–1725. <https://doi.org/10.1093/gut/jnw316>
- Chernikhova E.A., Anikhovskaya I.A., Gataullin Yu.K. et al. Enterosorption as an approach to the elimination of chronic endotoxin aggression // *Hum. Physiol.* 2007. V. 33 (3). P. 373–374.
- Doroszkiewicz J., Groblewska M., Mroczko B. The role of gut microbiota and gut–brain interplay in selected diseases of the central nervous system // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22 (18). P. 10028. <https://doi.org/10.3390/ijms221810028>
- Fallani M., Young D., Scott J. et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding and antibiotics // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010. V. 51. P. 77–84.
- Foster J., Lyte M., Meyer E., Cryan J. Gut microbiota and brain function: an evolving field in neuroscience // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2015. V. 19 (5). P. 114. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pv114>
- Franceschi C., Garagnani P., Parini P. et al. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018. V. 14 (10). P. 576–590. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0059-4>
- Franceschi C. Inflammaging and its role in aging and age-related diseases. 2019. Presentation at the Moscow Physical and Technical University.
- García-Peña C., Álvarez-Cisneros T., Quiroz-Baez R., Friedland R.P. Microbiota and aging. A review and commentary // *Arch. Med. Res.* 2017. V. 48 (8). P. 681–689. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2017.11.005>
- Gordienko A.I., Beloglazov V.A., Kubyshkin A.V. et al. Humoral anti-endotoxin immunity imbalance as a probable factor in the pathogenesis of autoimmune diseases // *Hum. Physiol.* 2019. V. 45 (3). P. 337–341. <https://doi.org/10.1134/S036211971903006X>
- Gordienko A.I., Khimich N.V., Beloglazov V.A. et al. Polyreactive transformation of class G immunoglobulins as a vector for search of potential means for improving the activity of anti-endotoxin immunity // *Hum. Physiol.* 2020. V. 46 (5). P. 554–559. <https://doi.org/10.1134/S03621197200-40052>
- Gordienko A.I., Beloglazov V.A., Anikhovskaya I.A. et al. Activity of humoral antiendotoxin immunity is associated with low-intensity inflammation and oxidative stress in ankylosing spondylitis: endotoxin component of disease pathogenesis // *Hum. Physiol.* 2022. V. 48 (5). P. 577–581. <https://doi.org/10.1134/S0362119722600230>
- Izvolskaia M., Sharova V., Zakharova L. Prenatal programming of neuroendocrine system development by lipopolysaccharide: long-term effects // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19 (11). P. 3695.
- Miere F., Ganea M., Nagy C., Vicas L.G. The interdependence between diet, microbiome and human body health — a systemic review // *Pharmacophore*. 2022. V. 13 (2). P. 1–6.
- Mohammadi G., Dargahi L., Naserpour T. et al. Probiotic mixture of *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175 attenuates hippocampal apoptosis induced by lipopolysaccharide in rats // *Int. Microbiol.* 2019. V. 22 (9). P. 317. <https://doi.org/10.1007/s10123-018-00051-3>
- Okorokov P.L., Anikhovskaya I.A., Volkov I.E., Yakovlev M.Yu. Intestinal endotoxin as a trigger of type 1 diabetes mellitus // *Hum. Physiol.* 2011. V. 37 (2). P. 247–249.
- Okorokov P.L., Anikhovskaya I.A., Yakovleva M.M., Yakovlev M.Yu. Nutritional factors of inflammation induction or lipid mechanism of endotoxin transport // *Hum. Physiol.* 2012. V. 38 (6). P. 649–655. <https://doi.org/10.1134/S0362119712060102>
- Pokusaeva D.P., Anikhovskaya I.A., Korobkova L.A. et al. Prognostic importance of systemic endotoxinemia indicators in atherogenesis // *Hum. Physiol.* 2019. V. 45 (5). P. 543–551.
- Sun P., Su L., Zhu H. et al. Gut microbiota regulation and their implication in the development of neurodegenerative disease // *Microorganisms*. 2021. V. 9 (11). P. 2281. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9112281>
- Sozinov A.S. Systemic endotoxinemia during chronic viral hepatitis // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2002. V. 133 (2). P. 153–155.
- Sozinov A.S., Anikhovskaya I.A., Enaleeva D.S. et al. Functional activity of endotoxin binding factors in chronic viral hepatitis B and C // *J. Microbiol. Epidemiol. Immunol.* 2001. V. 6. P. 56–59.
- Tan L.Y., Yeo X.Y., Bae H.G. et al. Association of gut microbiome dysbiosis with neurodegeneration: can gut microbe-modifying diet prevent or alleviate the symptoms of neurodegenerative diseases? // *Life (Basel)*. 2021. V. 11 (7). P. 698. <https://doi.org/10.3390/life11070698>
- Toledo L., Monroy G., Salazar F. et al. Gut–brain axis as a pathological and therapeutic target for neurodegenerative disorders // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23 (3). P. 1184. <https://doi.org/10.3390/ijms23031184>
- www.lpsexpo.ru. Первый международный конгресс “Микробиота: гомеостаз, воспаление, старение”, Республика Татарстан РФ, Казань–Набережные Челны, 2026.
- Zhao J., Bi W., Xiao S. et al. Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment in mice // *Sci. Rep.* 2019. V. 9. P. 5790. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42286-8>

## Systemic Endotoxinemia as a Basic Element of Adaptation, Initiation of Systemic Inflammation and Aging

**М. М. Markelova<sup>a</sup>, С. Г. Morozov<sup>a</sup>, А. С. Sozinov<sup>b</sup>, М. Ю. Iakovlev<sup>a, \*</sup>**

*<sup>a</sup>Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia*

*<sup>b</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia*

*\*e-mail: yakovlev-lps@yandex.ru*

Systemic endotoxinemia is an obligate factor of homeostasis and, along with stress, regulates the functional state of adaptive systems, including the immune system, whose hyperactivation by an excess of lipopolysaccharides in the general bloodstream (“endotoxin aggression”) induces systemic inflammation, which underlies the pathogenesis of if not all, then most nosological forms of diseases. The aging process is also based on inflammation and autoimmune, including, as a rule, low-intensity. The unity of obligate factors of adaptation and aging in the face of endotoxin and stress, along with the very nature of immunity, aimed not only at protecting the body, but also its self-destruction, ensures self-renewal of the population and is one of the fundamental foundations of the evolution of the species.

**Keywords:** systemic endotoxinemia, adaptation, endotoxin aggression, inflammation, endotoxin, lipopolysaccharide, aging