

УДК 612.821

Столетию со дня рождения
Саркисова Доната Семёновича посвящается

МИКРОБИОТА-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КАК ЭНДОТОКСИН–ИНИЦИИРОВАННАЯ ПАТОЛОГИЯ ИЛИ КИШЕЧНЫЙ ФАКТОР ИНДУКЦИИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СТАРЕНИЯ

© 2024 г. С. Г. Морозов^{1,*}, А. С. Созинов², М. Ю. Яковлев^{1,**}

¹ФБГНУ "Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии", Москва, Россия

²ФГБОУ ВО "Казанский государственный медицинский университет", Казань, Россия

*E-mail: sergey_moroz@list.ru

**E-mail: yakovlev-lps@yandex.ru

Поступила в редакцию 27.10.2023 г.

После доработки 12.01.2024 г.

Принята к публикации 02.02.2024 г.

Микробиота кишечника (МК) является жизненно важным органом — участником процессов адаптации и эволюции, индуктором воспаления и прогрессирования старения. Ключевым элементом взаимодействия МК с организмом являются липополисахариды (ЛПС), уровень которых в общем кровотоке существенно повышается при так называемых "микробиота-ассоциированных заболеваниях" (МАЗ), что свидетельствует об участии эндотоксиновой агрессии (ЭА) в их патогенезе, а скорее всего — их инициации. Одной из наиболее частых причин развития ЭА могут быть количественно-качественные изменения структуры МК, влекущие за собой повышение кишечной проницаемости, которые во многом определяются алиментарным фактором. Антиэндотоксиновая составляющая в схеме терапии больных различными нозологическими формами болезни существенно повышает эффективность лечебно-профилактического процесса, что может стать одним из наиболее перспективных направлений антивозрастных мероприятий.

Ключевые слова: микробиота кишечника, воспаление, сепсис, эндотоксин, кишечная проницаемость, старение, липополисахарид, системная эндотоксинемия, эндотоксиновая агрессия.

DOI: 10.31857/S0131164624030113, EDN: BTRYXK

Микробиота кишечника (МК) длительное время была предана практически полному забвению, что определялось, прежде всего, безрезультатностью поиска взаимосвязи между МК и продуктами ее жизнедеятельности с заболеваниями и продолжительностью жизни, постулированной И.И. Мечниковым [1]. Идея ученого была настолько заманчива, что инициировала сотни операций по удалению толстой кишки и десятки экспедиций в очаги проживания долгожителей. Но, увы, результаты были не соизмеримы ожиданиям, вызвали разочарование, а исследования были практически полностью прекращены на несколько десятилетий, пока не появились новые научные факты и методические возможности. Сначала был установлен факт присутствия кишечного эндотоксина (ЭТ), или липополисахарид

(ЛПС), в общем кровотоке "здоровых людей" и постулирована его способность индуцировать системное воспаление [2], что противоречило одному из основополагающих постулатов общей патологии, рассматривающему "воспаление" как исключительно ответную реакцию на повреждение, а обратное долгое время не допускалось и блокировалось авторитетными учеными. Затем, была сформулирована эндотоксиновая теория физиологии и патологии человека [3], подтвержденная Нобелевскими достижениями (Номинация — 2008) зарубежных ученых [4–6] — открытием центрального рецептора врожденного иммунитета человека (TLR4), который взаимодействуя с ЛПС "управляет" активностью иммунной системы и интенсивностью аутоиммунных процессов в том числе [7]. И наконец, появилась

технология секвенирования микробиома, используемая для поиска взаимосвязей между МК и ее метаболитов с нозологиями, что представляет собой традиционный подход фарминдустрии (прямо или косвенно финансирующей почти все крупные исследования) к научному поиску, мечтой или конечной целью которого, является создание "одной таблетки" для лечения конкретной нозологии. Увенчается ли он успехом, покажет время, но сам процесс научного поиска позволит в конечном итоге, убедиться в том, что основные усилия должны быть направлены на изучение роли МК в единых механизмах гомеостаза, воспаления и старения. Методология изучения этих процессов на уровне целого организма (в клинике), в их диалектическом единстве, была создана и реализуется отечественными учеными с начала 90-х гг. прошлого столетия [3, 7], результаты которых являются стержневым элементом систематизации научных фактов приводимых в настоящей публикации.

Микробиота

Микроорганизмы (бактерии, археи, грибы, дрожжи, вирусы) являются самыми древними и многочисленными представителями живой природы и полноправными "хозяевами планеты", благодаря которым стартовал увлекательный эволюционный процесс "сборки человека", из весьма примитивных частиц под именем "гены". Подтверждением является тот факт, что геном человека на 99% состоит из генов прокариот (бактерий и вирусов), поэтому "рассмотрение человеческого организма и микробиома отдельно не только не верно, но и не позволяет решить многие медицинские проблемы" [8], а на наш взгляд, практически все за исключением тех, которые требуют ургентного оперативного вмешательства. Осознание этого четко сформулированного посыла научным и врачебным сообществами стало приходить относительно недавно, инициировало дороговатые исследования глубокого секвенирования микробиома, результаты которых пока не обнаружили (и вряд ли обнаружат) "нозологическую привязку" к какому-то одному микроорганизму МК (за исключением возбудителей острых кишечных инфекций). Тем не менее, уже сегодня бесспорен факт влияния МК, опосредовано многочисленных сигнальных молекул и метаболитов, на состояние организма, его гомеостаз и поведение [9]. МК насчитывает около 1000 видов и представляет собой совокупность бактерий, архей, грибов, дрожжей и вирусов (массой в 1.5–3.0 кг), находящихся в симбионтных отношениях между собой и хозяином, численность которых в несколько раз (а по некоторым данным и на порядки) превосходит общую численность клеток организма

человека. МК является самым крупным "органом" нашего организма, который на первых этапах эволюции (перехода к многоклеточной организации — эукариотов) сформировал защитную трубку, со временем превратившуюся в кишечник и обеспечило эволюцию животных.

Для "здоровой" МК характерно видовое многообразие, обеспечивающее способность организма адаптации к изменению пищевого рациона и колонизационную резистентность, которая с возрастом существенно снижается, обуславливая повышение кишечной проницаемости и провоспалительного фона. Процесс формирования состава МК индивидуален, занимает немало времени и зависит от многих факторов, среди которых ведущими являются: материнская МК и пищевой рацион. Младенец наследует материнскую МК в силу самопроизвольного акта дефекации при родах, анатомической близости родового канала и анального отверстия. Ситуация по своей логике напоминает процедуру фекальной трансплантации, что подтверждается сравнительным анализом состава МК младенцев при естественных и искусственных родах. Сходство МК матери и новорожденного при кесаревом сечении составляет всего 41% [10]. МК этих младенцев характеризуется меньшим микробным разнообразием и сниженным уровнем *Bacteroides* или их полным отсутствием [11]. В дальнейшем ситуация существенно изменяется и зависит от вида вскармливания: при грудном — доминируют *Bifidobacteria*, тогда как при искусственном — *Bacteroides* [12]. Процесс заселения микробами кишечника младенца имеет индивидуальные особенности и по клиническим проявлениям напоминает дисбиоз у взрослых людей, сопровождается ранними реакциями адаптации, степень выраженности которых определяется концентрацией ЛПС в общем кровотоке [13]. В первые два года жизни структура МК динамично изменяется под воздействием в первую очередь алиментарных факторов, как бы "ищет свои" оптимальные количественные параметры, наиболее адекватные окружающей среде. На третьем году жизни этот "поиск" в определенной степени завершается, — достигается относительная стабилизация структуры МК [14], которая с годами меняется и частично диверсифицируется в сторону увеличения доли *Bacteroides* и *Clostridium* [11]. *Bacteroides* и *Firmicutes* являются самыми многочисленными клеточными популяциями МК, их суммарная численность на порядок превышает таковую всех остальных микроорганизмов кишечника. Биологическая функция их различна и в определенном смысле даже диаметрально противоположная. И если *Bacteroides* являются главным источником ЛПС, в силу самой большой популяции среди иных грамотрицательных бактерий (Грам-), то *Firmicutes* (по меньшей мере в лице бифидумбактерий) являются основным

препятствием поступления ЭТ из кишечника в общий кровоток, поскольку их адгезивная способность к эпителию кишечника существенно выше чем у Грам-, т.е. они создают дополнительный барьер для проникновения ЛПС в кровь [15].

Идеальным соотношением *Bacteroides/ Firmicutes* считается 1 : 1, что, по-видимому, создает определенный баланс между числом молекул ЛПС и их способностью преодолевать кишечный барьер. Однако с возрастом этот баланс нарушается в пользу *Bacteroides*. Относительный дефицит бифидумбактерий может быть одной из причин возрастного повышения кишечной проницаемости [15], которую сегодня обозначают как "синдром дырявого кишечника". Однако развитие этого синдрома может быть обусловлено и иными причинами, среди которых: инфекции (бактериальные, паразитарные, вирусные), особенности диеты, антибиотик-индуцированный дисбиоз и избыточный бактериальный рост [7, 16–18]. Как причина развития синдрома дырявого кишечника среди бактериальных инфекций наиболее ярко проявляет себя брюшной тиф, паразитарных — лямблиоз, вирусных — ротавирусная инфекция, герпес и ВИЧ-инфекция [18]. Наименее изученным является вирусный фактор повреждения кишечного барьера. Исключение составляет ВИЧ-инфекция и синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), для которых характерна синхронность процессов альтерации эпителия кишечника, нарастания уровня вирусной и концентрации ЛПС в общем кровотоке [19, 20]. Имеется и ряд косвенных признаков того, что аналогичные процессы могут быть при тяжелых и фатальных формах ковид-инфекции [7, 21]. И если это найдет прямое подтверждение (находится в фазе изучения), то перспектива существенного повышения эффективности лечения больных SARS-CoV станет реальностью.

Все вышеперечисленные причины развития синдрома "дырявого кишечника" связаны с повреждением кишечного барьера. Однако повышение кишечной проницаемости для ЭТ не всегда обусловлено только альтерацией эпителия кишечника, а может являться прямым следствием потребления избыточно жирной пищи, поскольку липиды участвуют в транспорте рециркулирующей гидрофобной формы ЛПС (лишенной в гепатоцитах полисахаридной части) по маршруту: "печень — кишечник — печень" [17]. Но и этим не ограничивается участие алиментарного фактора в развитии повышенной кишечной проницаемости. Им может быть избыточный рост той или иной бактерии. Можно полагать, что причиной избыточного бактериального роста могут быть вкусовые предпочтения хозяина, которые определяют состав потребляемой им пищи и/или излишнее ее потребление. Индивидуальный состав пищевого рациона может ингибировать

рост одних бактерий и создавать благоприятные условия для избыточного роста других. Так, с незапамятных времен известна способность абрикоса подавлять рост клебсиелл, а морковного сока — синегнойной палочки, полученные при помощи "примитивных" методов исследования с использованием чашек петри и питательных сред, но требующих высокого полета мысли *исследователя*. Следует возобновить эти исследования, которые просты в исполнении и требуют минимальных финансовых затрат, а их результаты могут стать доступным средством повышения лечебно-профилактического процесса, поскольку потенциально способны предотвращать развитие эндотоксиновой агрессии (ЭА), являющейся предболезнью и/или универсальным фактором патогенеза заболеваний [7].

Высокий уровень ЛПС в крови больных "микробиота-ассоциированными заболеваниями" (МАЗ) трактуется исследователями всего лишь как маркер повышенной кишечной проницаемости, что не совсем корректно, как с методической, так и методологической точек зрения, поскольку не только кишечник может быть источником избыточного поступления ЭТ в общий кровоток, но и жировая ткань (депо гидрофобной формы ЛПС), подвергаясь липолизу при стрессе [17, 22]. Целесообразно напомнить определение ЭА, которое было сформулировано на страницах журнала "Физиология человека" [23] и уточнено спустя 20 лет [7]: "Эндотоксиновая агрессия кишечного и/или иного происхождения — патогенный процесс индукции системного воспаления, являющегося предболезнью и универсальным фактором общей патологии, который манифестируется той или иной нозологической формой заболевания в силу генетической и/или приобретенной предрасположенности". Это определение не исключает участие и иных структурных компонентов и метаболитов МК в патогенезе заболеваний, которые являются лигандами Toll-рецепторов врожденного иммунитета (рис. 1), а лишь подчеркивает центральную роль TLR4 в регуляции активности иммунной системы в силу своей уникальной способности влиять на ядро при помощи не одного, как все остальные TLR, а двух сигнальных путей. Кроме того, для взаимодействия ЛПС с TLR4 необходим целый ряд молекул и адаптерных белков, синтезируемых главным образом в печени, что обеспечивает вовлеченность этого органа в регуляцию уровня базисной активности иммунной системы, и позволяет квалифицировать ЭТ как "экзогормон". Принципиально важным для фундаментальной науки является выяснение возможной синергии и/или антагонизма между трансмембранными рецепторами семейства TLR, вполне вероятной конкуренцией за "средства доставки" лигандов к рецепторам и адаптерным белкам, др.

Взаимодействие МК с хозяином распространяется и на иные адаптивные системы: гемостаз, нейроэндокринную и центральную нервную систему (ЦНС) [7, 24–26], обеспечивает синтез (в т.ч. из не перерабатываемых пищевых субстратов): серотонина, бутирата и витаминов, "подпитку" генома в эволюционном процессе и изменения эпигенома, которые могут наследоваться несколькими поколениями. Важно отметить и тот факт, что взаимодействие МК с организмом является процессом с "двусторонним движением". Геном человека способен влиять на видовой состав МК [27], а это означает, что он может определять уровень кишечной проницаемости и объем поступления ЭТ в общий кровоток, т.е. задавать режим функционирования адаптивных систем и интенсивности системного воспаления, а значит, способен определять прогрессирование заболеваний и скорость старения.

МАЗ или ЛПС-инициированная патология

МАЗ можно считать многие нозологии и экспериментальные модели, к числу которых относятся: ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 1 и 2 типов, артериальная гипертензия и метаболический синдром [17, 28–34]; атеросклероз и острый инфаркт миокарда (ОИМ) [35–40]; аллергические и аутоиммунные болезни [7, 35, 41, 42]; вирусные заболевания и эндогенная воспалительная патология глаза [20, 36, 43–48]; психические и нейродегенеративные заболевания [25, 49–53], акушерская и урологическая патология [54–57]; ДВС-синдром и острая полиорганная недостаточность (синоним: эндотоксический шок) [7, 57]. Такой широкий спектр заболеваний подтверждает гениальное предположение И.И. Мечникова об участии кишечного фактора в механизмах развития заболеваний и старения [1], наглядно манифестирует универсальную роль хронической ЭА (ХЭА) в индукции

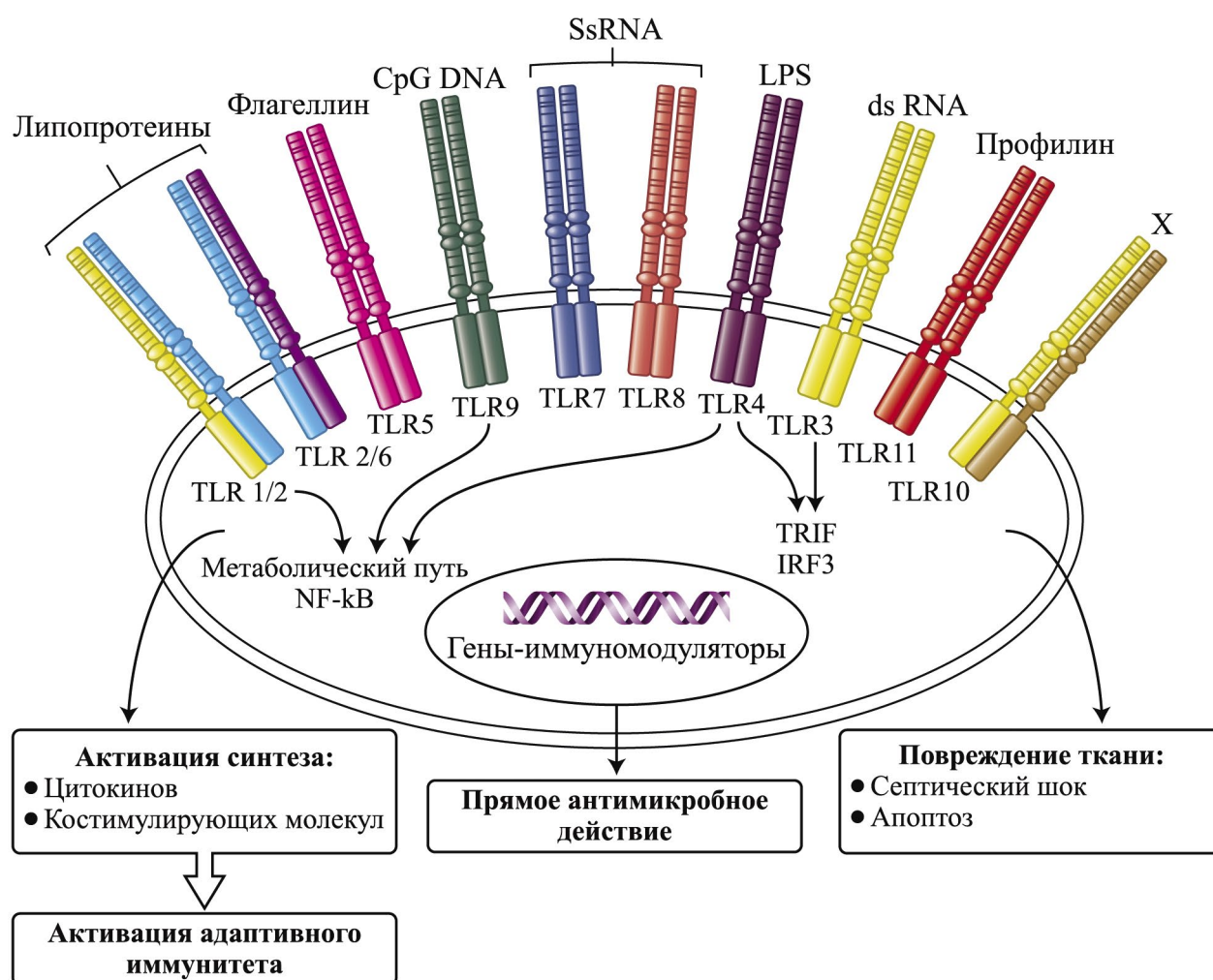


Рис. 1. Семейство TOL-подобных рецепторов, их лиганды и сигнальные пути (по [6] в авторской модификации).

низкоинтенсивного воспаления, которая предопределена самой природой адаптивного иммунитета [58], работающего как во благо (в т.ч. на противоопухолевую защиту), так и на самоуничтожение, что обеспечивает самообновление популяции и наряду с естественным отбором, является базисным элементом эволюции [59]. Для реализации эволюционного процесса obligatные факторы жизнеобеспечения (гомеостаза) должны быть одновременно и патогенными, т.е. жизнеуничтожающими, которых *a priori* не может быть много, и, по-видимому, их всего два: ЛПС и стресс [60]. Таким образом, универсальная роль ЛПС в биологии человека позволяет рассматривать его не только как "экзогормон" адаптации, но и эволюции, который является связующим звеном между внешней средой (в первую очередь опосредовано МК) и организмом в диалектическом единстве процессов гомеостаза и общей патологии. Ключевым элементом патогенеза МАЗ является повышенная кишечная проницаемости и обусловленная ей ХЭА.

Ожирение, инсулинорезистентность и сахарный диабет (СД) являются факторами риска развития многих заболеваний, характеризуются повышенным провоспалительным фоном, предрасположенностью к сезонным вирусным инфекциям и наличием ХЭА. Немногим более 10-ти лет назад стала понятна причина развития низкоинтенсивного воспаления у лиц с ожирением, — повышенный уровень содержания ЛПС в общем кровотоке (на 10–50% верхней границы возрастной нормы) при существенном снижении интегральных показателей активности антиэндотоксинового иммунитета (АЭИ). Этот факт, наряду со способностью ЭТ активировать липогенез, позволил квалифицировать жировую ткань как депо гидрофобной части молекулы ЛПС [17], приблизится к пониманию причины индукции низкоинтенсивного воспаления при ожирении, квалифицировать его как вариант эндотоксиновой толерантности (неспособности организма повышать температуру тела в ответ на избыток ЛПС в крови), природа которой фундаментальной науке в настоящее время неизвестна [7]. Правомочность квалификации жировой ткани как депо ЭТ находит свое подтверждение в динамике лечебного голодания. Уменьшение массы тела синхронизировано со снижением концентрации ЛПС и увеличением содержания антител к гидрофобной форме молекулы ЛПС на 17–20 день голодания [17]. Эти факты можно трактовать следующим образом. Снижение ЛПС-нагрузки возвращает иммунной системе способность полноценно реагировать на избыток ЭТ в кровотоке. Этот феномен подлежит тщательному изучению, поскольку может пролить свет на механизм развития эндотоксиновой толерантности, т.к. единственным в настоящее время способом устранения низкоинтенсив-

ного воспаления является перевод его в острую фазу (с последующей реституцией) ЛПС-содержащими препаратами, который весьма успешно используется в гинекологии для лечения хронической патологии органов малого таза. Ожирение неизбежно (дело времени) приводит к развитию инсулинорезистентности и СД-2 и нередко СД-1. Являются ли все они последовательными этапами воздействия ХЭА на врожденный иммунитет с различными сроками развития и манифестации, которая реализует свой зловерный эффект активируя аутоиммунные процессы, вопрос становится риторическим при ознакомлении со следующими уже хорошо и достаточно давно известными фактами: ожирение и инсулинорезистентность может быть индуцирована при помощи парентерального введения ЛПС и повышения кишечной проницаемости любой природы; ожирение является следствием повышенного уровня ЭТ в общем кровотоке и одновременно может быть одной из причин развития и/или поддержания ХЭА, поскольку депонирует гидрофобную форму ЛПС (являющейся носителем всего спектра биологической активности полной молекулы ЭТ), которая рекрутируется в кровь при стрессе; ЭА является триггером развития СД-1, которая в условиях эксперимента на порядок снижает диабетогенную дозу стрептозоцина, обладающего селективной цитотоксичностью на гормон-продуцирующие клетки *pancreas*. Говоря об аутоиммунной патологии, следует отметить, что частота заболеваний этой природы увеличивается параллельно с интенсивностью ожирения и метаболического синдрома [61]. Аналогичные результаты были получены на экспериментальных моделях: аутоиммунного энцефалита (рассеянного склероза) [62], системной красной волчанки [63] и коллаген-индуцированного артрита [64], которые находят свое подтверждение в результатах клинических исследований: активность ЛПС в плазме крови ассоциирована с ожирением, инсулинорезистентностью, дислипидемией и хроническим воспалением [65]; ЛПС является существенным фактором патогенеза СД-1 и СД-2, ревматоидного артрита, аканталитической пузырчатки и анкилозирующего спондилита [7, 30, 31, 41, 42]. Эти факты подтверждают участие ХЭА и жировой ткани (в т.ч. как источника ЛПС) в индукции и/или поддержании низкоинтенсивного воспаления и аутоиммунных заболеваний. *P.D. Canni et al.* [28] было обнаружено, что ожирение, инсулинорезистентность, СД-2, метаболический синдром и СД-1 могут быть прямым следствием ХЭА, и не совсем удачно обозначено исследователями термином "метаболическая эндотоксемия". Развитие этого синдрома с равным успехом достигалось двумя путями: непрерывным 4-недельным парентеральным введением ЭТ и аналогичной по времени диетой с высоким содержанием ли-

пидов, обеспечивающей 2–3-кратное повышение уровня ЛПС в плазме. Диета-обусловленное развитие ХЭА свидетельствует об участии липидов в транспорте ЛПС в кровь, что находит свое подтверждение в способности ингибитора желудочно-кишечных липаз снижать массу тела у пациентов с ожирением и уровень ЛПС в общем кровотоке, улучшать показатели липидного профиля [17], а значит и уменьшать риск развития заболеваний атеросклеротической природы.

Атеросклероз имеет много факторов риска своего прогрессирования, но, если посмотреть повнимательнее на эти угрозы, то становится очевидным, что все они могут быть прямым следствием ЭА кишечного и/или иного происхождения (яркий пример — перитонит, который существенно увеличивает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [66]). Атерогенная активность ЭА обуславливается в первую очередь его способностью (прямо или опосредованно) повреждать эндотелий, вызывать пролиферацию гладкомышечных клеток, изменять липидный профиль,

активировать макрофаги и систему гемостаза, что позволило сформулировать эндотоксиновую теорию атерогенеза [36], которая по своей сути вместила в себя все имеющиеся представления о патогенезе атеросклероза. Правомочность этой теории подтверждается клиническими исследованиями, результаты которых позволяют использовать интегральные показатели СЭЕ (в т.ч. АЭИ) в определении прогноза течения патологического процесса — активности процессов атерогенеза [37, 38]. Важным для понимания патогенеза атеросклероза является представление о механизме развития гиперхолестеринемии, считавшуюся многие десятилетия основным фактором атерогенеза, одним из которых может быть успешная конкуренция ЛПС за ЛПВП, являющихся транспортером холестерина (ХС) в кору надпочечников, где они служат сырьем для синтеза кортикостероидов (КС) (рис. 2) [35].

Связывание ЛПВП эндотоксином при ЭА может быть одной из причин снижения синтеза КС и нарушения баланса между провоспалительным

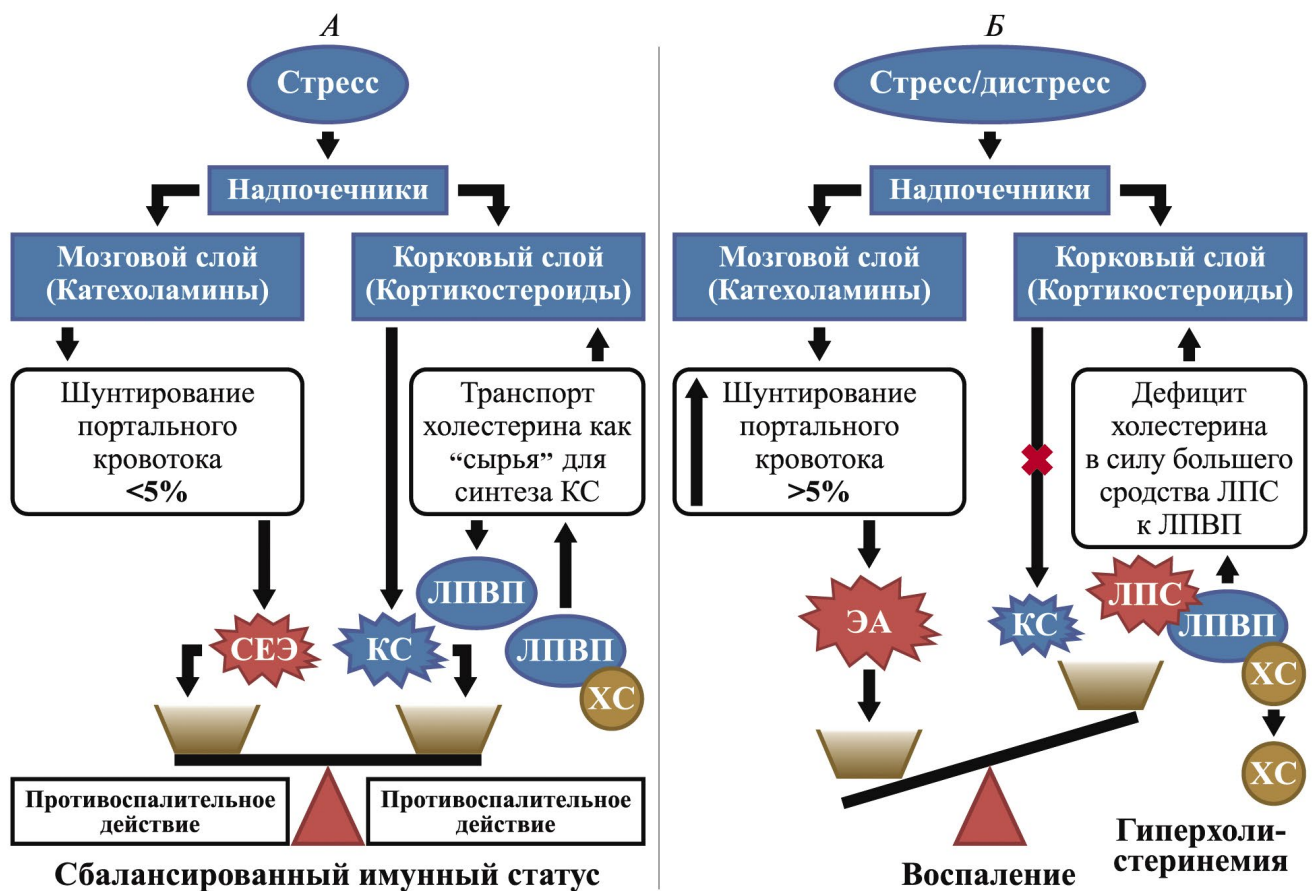


Рис. 2. В условиях системной эндотоксинемии (А) иммунный статус сбалансирован, при эндотоксиновой агрессии (Б) провоспалительный преобладает, поскольку не уравновешивается противовоспалительным действием коры надпочечников (по [35] в авторской модификации).

эффектом ЛПС и противоположным действием гормонов коры надпочечников с развитием гиперхолестеринемии в силу уменьшения поступления ХС в кору надпочечников. Безусловно, этот механизм развития гиперхолестеринемии является весьма упрощенным и не является, вероятнее всего единственным. Следует вспомнить историю создания "статинов", которые изначально были направлены на поиск субстанций блокады синтеза ХС, а в настоящее время — на подавление ЭТ-индуцированного воспаления. ЛПС-фактор является участником патогенеза ОИМ [40] и, вероятнее всего, рестеноза стентированных коронарных артерий [39].

Аллергические заболевания в основе своей имеют генетическую и/или приобретенную предрасположенность к гиперчувствительности, которая тесно связана с МК. Впервые эта взаимосвязь была зафиксирована более 30 лет назад у детей больных ОРВИ, участием ЛПС в патогенезе бронхообструктивного синдрома (БОС) [43], являющегося "предтечей" бронхиальной астмы. Последующие исследования обнаружили наличие аналогичной взаимосвязи у больных атопическим дерматитом и что наиболее важно: нормализация показателей СЭЭ у больных в пострестимуляционном периоде на порядок снижала частоту аллергических кризов или полностью устраняла рецидив [35].

Психиатрическая и нейро-дегенеративная патология. ЦНС и кишечная нервная система функционально тесно взаимодействуют между собой на принципах прямой и обратной связи с участием блуждающего нерва, нейротрансмиттеров и цитокинов. Блуждающий нерв является связующим звеном между периферической нервной системой и ЦНС, функционирует как прямая связь между кишечником и мозгом [67]. МК влияет на функцию и поведение мозга, активируя нейроны блуждающего нерва [68]. Следует обратить внимание на способность ЛПС обуславливать когнитивные нарушения у мышей [69] и влиять на развитие мозга плода [70], что подтверждает правомочность рассмотрения ЭТ как обязательного фактора онтогенеза и эволюции [7]. Происходящий в последние годы бум в изучении механизмов влияния МК и ее сигнальных молекул на мозг экспериментальных животных породил термин "ось микробиота—кишечник—мозг" [25], который *a priori* констатирует прямую двустороннюю взаимосвязь кишечника и ЦНС. МК синтезирует нейротрансмиттеры, воздействующие на мозг, которые в частности повышают секреторную функцию задней доли гипофиза, а взаимодействие ЭТ с TLR4 нейроглии задает необходимый уровень активности нейрона. Эта способность ЛПС является одним из важных факторов патогенеза (если не индукции) эндогенных психозов у больных шизофренией [53]. И, пожалуй, наиболее важным свидетельством участия

МК в регуляции работы ЦНС является способность фекальной трансплантации устранять имеющиеся у животных когнитивные нарушения. Однако перенос фекалий от здорового донора реципиенту с дисбиозом для восстановления микробного многообразия в клинических условиях все еще имеет ряд ограничений, которые в первую очередь касаются потенциальных проблем с безопасностью [50]. Участвует МК и в патогенезе болезней Альцгеймера и Паркинсона. Прямая связь между МК и мозгом манифестируется невозможностью моделирования аутоиммунного энцефалита у гнотобионтных животных [71]. Имеются основания предполагать, что развитию нейродегенеративной патологии предшествует дисбактериоз кишечника [72], который является одной из частых причин повышения кишечной проницаемости и как следствие развития ЭА [7].

ЭА как результат дисбактериоза кишечника. Характерным признаком МАЗ является повышенная кишечная проницаемость, маркером которой является высокий уровень ЛПС в крови (наличие ЭА), который констатировался отечественными учеными задолго до переживаемого в настоящее время бума по изучению роли МК в патогенезе самых различных заболеваний. При всех кажущихся и очевидных различиях МАЗ имеют одну общность — ЭА. А.Д. Сперанский говорил: "До тех пор, пока природа всех без исключения патологических процессов не будет объединена каким-либо общим признаком, пока к методу разделения болезней по различию мы не добавим метод объединения их по сходству, у нас не будет теории медицины" [73]. Таким образом, МАЗ стоит квалифицировать как ЛПС-инициированные заболевания с попыткой определения источников развития ЭА. Серологическое определение ее этиологии у больных эндогенной воспалительной патологией глаза, ОИМ, женским бесплодием и детей с различной патологией, требующей хирургического вмешательства, обобщенных в обзоре литературы [74], свидетельствует о том, что одной из главных причин развития ЭА является повышенная кишечная проницаемость (рис. 3). Однако не все источники развития ЭА были учтены авторами этого обзора, их значительно больше: один источник ЭА определялся у 28% пациентов (в подавляющем большинстве ими являлись бактериоиды), тогда как 2–5 — у 69.4%; а у 4.8% волонтеров этиология ЭА не была выявлена.

Таким образом, объяснить происхождение ЭА только лишь избыточным ростом одной или нескольких бактерий не представляется возможным. Однако важная роль дисбиоза в общей патологии очевидна, что прямо или косвенно подтверждается многочисленными исследованиями и в т.ч.: дисбактериоз кишечника предшествует когнитивным нарушениям у пациентов с болезнями

Паркинсона и Альцгеймера [75]; пробиотики изменяют состав КМ и уменьшают патологические изменения в гиппокампе, улучшают когнитивные способности, снижают окислительный стресс и замедляют развитие иных проявлений "болезни Альцгеймера у мышей" [76]; ЛПС вызывает когнитивные нарушения у мышей [69] и, что не менее интересно, влияет на развитие мозга плода [70]; комбинация *Lactobacillus helveticus* R0052 и *Bifidobacterium longum* R0175 значительно снижает ЛПС-индуцированное повышение уровней провоспалительных цитокинов в крови и гиппокампе, уменьшает апоптоз клеток гиппокампа и когнитивные нарушения [77]. МАЗ включают в себя очень большое число заболеваний, имеющих ряд общих признаков, среди которых: повышенная кишечная проницаемость, ЭА и системное воспаление. Первая является причиной развития второй, а ЭА в свою очередь индуцирует системное воспаление, которая манифестируется той или иной нозологией в силу генетической и/или приобретенной (в т. ч. эпигенетической) предрасположенности. Таким образом, дисбактериоз кишечника, как одна из наиболее частых причин развития ХЭА, является ключевой про-

блемой фундаментальной и клинической медицины. Верификация источников развития ХЭА (и ее устранение) представляет собой одну из первостепенных задач повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий и замедления скорости старения, что весьма убедительно продемонстрировал И.И. Мечников на своем личном примере. Вместе с тем, есть и иные причины повышения кишечной проницаемости, которые следует отнести к МАЗ — вирусы.

Вирусная составляющая развития МАЗ не обсуждается ни в одном из знакомых нам литературных источниках, за исключением работ отечественных авторов, которые прямо или косвенно показали ее наличие у детей с БОС при ОРВИ [43], больных хроническими гепатитами В и С [44, 45], ВИЧ-инфекцией и СПИД [19, 20]. Наиболее интересны результаты исследований Г.Р. Хасановой и др. [20], которые свидетельствуют о том, что ВИЧ-индуцированное повреждение кишечного барьера во времени синхронизировано с нарастанием виремии и развитием ЭА, которые носят циклический характер и обуславливают развитие синдрома системного воспалительного ответа

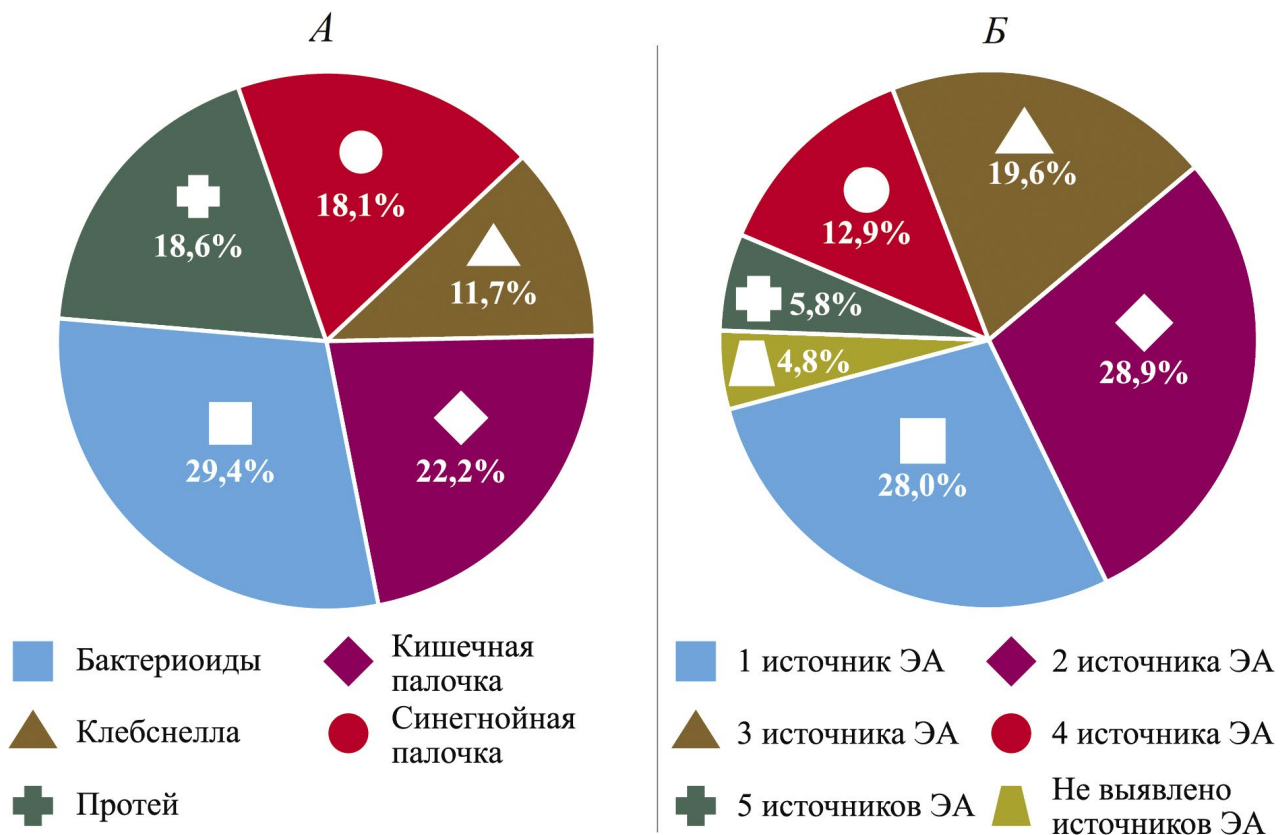


Рис. 3. Процент (А) и число бактерий (Б) формирующих эндотоксиновую агрессию (по [74] в авторской модификации).

(ССВО), являющегося основой патогенеза СПИД (рис. 4) [19, 76]. Таким образом, СПИД можно отнести к числу МАЗ, а поскольку численность вирусов в структуре МК ничуть не меньше бактерий, то можно предположить, что определенная их часть способна паразитировать в эпителии, вызывать их альтерацию и время от времени повреждать кишечный барьер и повышать кишечную проницаемость, 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.

Системное воспаление

До 1988 г. [2] воспаление квалифицировалось исключительно как защитная реакция организма в ответ на действия повреждающего агента и за исключением перитонита не ассоциировалось с МК. В настоящее время многие заболевания трактуются как МАЗ и это; действительно справедливо. Редкими исключениями являются

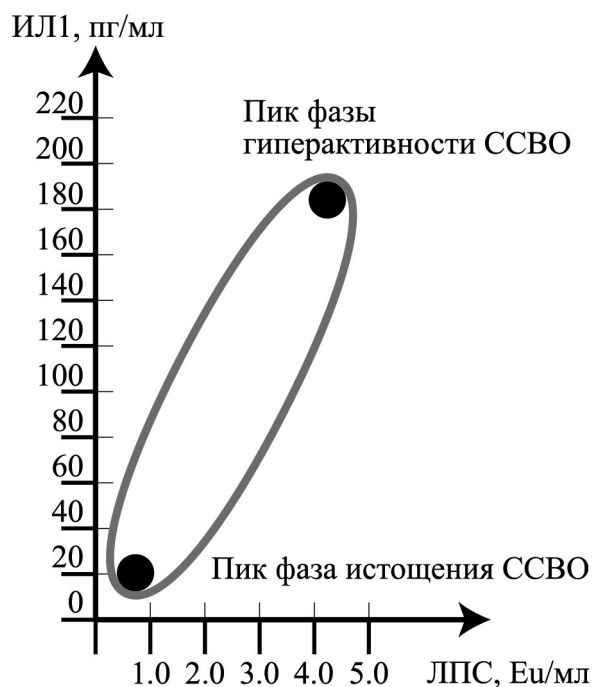


Рис. 4. Периодичность синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) при ВИЧ-инфекции, когда фаза ЛПС-индуцированной гиперактивации иммунной системы сменяется ее истощением, связана с циклами репликации вируса и обусловленной ими повреждением кишечного барьера (по [19] в авторской модификации).

генетические, некоторые гематологические и, казалось бы, онкологические заболевания. И действительно, первичным в онкогенезе является мутация, в результате которой приобретает новое и более жизнеспособное качество клетки, но для формирования первичной опухоли необходимы и факторы роста, основными донаторами которых являются клетки иммунной системы, поэтому воспалительный процесс и квалифицируется как "предрак", и нередко, как облигатный. Таким образом, воспаление занимает центральное место в общей патологии, но до недавнего времени этот термин не имел междотраслевого определения, т.к. объективные предпосылки для этого возникли всего 30 лет назад, когда была сформулирована эндотоксиновая теория физиологии и патологии человека [3], открыты рецепторы врожденного иммунитета и верифицированы их лиганды, выявлено верховенство врожденного звена иммунной системы над адаптивным, и определена центральная роль TLR4 в регуляции активности врожденного иммунитета (рис. 1) [58]. "Воспаление — аварийный механизм иммунной защиты, направленный на выявление, уничтожение и элиминацию чужеродных и собственных антигенов, который носит адаптивный и/или патогенный характер" [7], т.е. оно всегда зловредно, даже тогда, когда казалось бы жизненно необходимо. Интенсивность воспаления определяется: уровнем содержания (активности) ЛПС в общем кровотоке и способностью TLR4 взаимодействовать с гидрофобной частью молекулы ЭТ (липидом А) при участии целого ряда адаптерных белков и ко-факторов. Дефицит sTLR4, sCD14 и иных факторов взаимодействия ЛПС с рецептором на поверхности мембраны иммунных клеток может снижать или блокировать иммунный ответ, быть одной из причин развития эндотоксиновой толерантности, которая является абсолютным неблагоприятным прогностическим признаком течения (гипотермия) сепсиса, имеющего следующее междотраслевое определение: "Сепсис это синдром системного воспалительного ответа на эндотоксинальную агрессию кишечного и/или иного происхождения, который в отсутствии эффективной терапии сопровождается бактериемией и полиорганной недостаточностью" [7]. Правомочность этого определения подтверждается высокой эффективностью ЛПС-фильтров и концентрата антител к ЭТ в схеме лечения больных, поскольку трофические нарушения в слизистой кишечника при шоке различной этиологии являются главной причиной его неблагоприятного течения.

Взаимоотношения МК с иммунной системой определяют интенсивность аутоиммунного воспаления, в основе развития которого лежит стохастический процесс производства астрономического числа рецепторов способных ставить "метку на уничтожение" на чужеродные, собственные

и даже синтетической природы антигены, обеспечивающего "чистоту клеточного пула", т.е. противоопухолевую защиту. При активации врожденного иммунитета низкоинтенсивное воспаление, сопровождающее организм на протяжении всего его периода жизни, приобретает более агрессивное течение с наиболее яркой клинической манифестацией при аутоиммунных заболеваниях, в т.ч. болезни Бехтерева и аканталитической пузырчатке, для которых характерно наличие ЭА [41, 42]. Повышенная активность врожденного иммунитета была отмечена и при иных заболеваниях с аутоиммунным компонентом патогенеза [78–80], в индукции которой участие ЭА нам представляется весьма вероятной.

В механизмах реализации воспаления принимают участие самые различные и достаточно хорошо изученные гуморальные и клеточные элементы иммунной системы, что нельзя в полной мере сказать о полиморфно-ядерных лейкоцитах (ПЯЛ), которым в последние десятилетия на наш взгляд не уделяется должного внимания. ПЯЛ самая многочисленная и быстро обновляемая популяция белой крови, которую можно назвать "пехотой иммунной системы", составляет до 70% от всех циркулирующих в общем кровотоке клеток миелоцитарного происхождения. Время их циркуляции в общем кровотоке составляет 4–8 ч (при сроке присутствия в организме: 4–5 дней), которого достаточно для активации их бактериоцидной и адгезивной активности, формирования пристеночного пула ПЯЛ как первого этапа миграции в пограничные с окружающей средой органы и ткани со скоростью определяемой уровнем содержания хемоаттрактантов в гисторегионе. Универсальную роль этих клеток в антибактериальной защите трудно переоценить, поскольку наружная мембрана армирована Fc-рецепторами, что обеспечивает способность взаимодействия ПЯЛ со всеми (!) антигенами, антитела к которым присутствуют в гемоциркуляции (а их бесчисленное множество). ПЯЛ по своей сути являются фагоцитами-камикадзе покидающими организм в составе экскретов (моча, кал, пот, др.). В этой связи представляется крайне интересным тот факт, что, несмотря на постоянное присутствие ЭТ в крови, только 5–7% пула ПЯЛ несут на своей поверхности ЛПС и приблизительно такое же число гранулоцитов "практически здоровых" пациентов способно акцептировать ЭТ дополнительно в условиях *in vitro* [81]. Это свидетельствует о том, что у большей части циркулирующего пула ПЯЛ (у 80–85%) отсутствуют Fc-рецепторы, что может быть следствием "незрелости клетки", или, что более вероятно, ее активации, в результате которой гранулоциты "сбрасывают" рецепторы с наружной мембраны. Вместе с тем, ЛПС-гиперактивированные ПЯЛ повреждают сосудистую стенку, индуцируют про-

цессы тромбообразования и могут быть причиной развития ДВС-синдрома. В реализации ПЯЛ-обусловленного патогенного эффекта ЭА принимают участие гидролазные ферменты, среди которых существенная роль принадлежит каспазам. Особенно важна способность внутриклеточного ЛПС, который может доставляться в клетку за счет эндоцитоза при помощи Fc-зависимого механизма, активировать каспазу-11 без участия TLR4, быть причиной индукции пироптоза и воспаления [82].

Старение как МК-ассоциированный процесс

Старение обеспечивает самообновление популяции и совместно с изменениями генома в условиях естественного отбора (сохраняющего полезные мутации), лежит в основе эволюции вида. Самоуничтожение организма (в т.ч. через механизмы старения) предусмотрено самой природой иммунной системы, которая "работает" как против чужеродных, так и собственных антигенов, но с различной степенью интенсивности (наиболее ярко это проявляется при аутоиммунных заболеваниях). Аутоиммунный процесс является атрибутом жизни, в его основе лежит низкоинтенсивное воспаление. Оно предопределено самой природой "работы" адаптивного звена иммунной системы, основанной на стохастическом процессе соматических мутаций лимфоцитов [58], *a priori* запрограммированного на вялотекущее аутоиммунное повреждение. Таким образом, скорость старения может определяться активностью адаптивного иммунитета, которая регулируется врожденным иммунитетом и зависит от концентрации в кровотоке его лигандов, центральным из которых является TLR4, что свидетельствует об участии МК и ее производных (в первую очередь ЛПС) не только в адаптации, но и самоуничтожении организма.

Вполне вероятно, что одной из причин увеличения продолжительности жизни на планете является широкое использование противовоспалительных нестероидных лекарственных препаратов, энтеросорбентов и пищевых добавок с антиоксидантной активностью. Первую успешную попытку замедления процесса старения путем воздействия на МК осуществил И.И. Мечников. Далее была постулирована способность МК в условиях стресса индуцировать воспаление [2], и наконец, выдающийся ученый Клаудио Франчески связал старение с врожденным иммунитетом и низкоинтенсивным воспалением [83, 84], сформулировал воспалительную теорию старения, которая по своей сути не противоречит ни одной ранее существовавшей и более того, их в себя вмещает. Однако введенный им в научную семантику новый термин "*inflammaging*" ("воспалительное старение") вряд ли можно счи-

за последние 30 лет, позволяют констатировать факт участия МК (в первую очередь ЛПС) в патогенезе многих заболеваний, число которых по мере расширения секвенomных исследований микробиома будет неуклонно возрастать. Использование средств нормализации показателей СЭЕ в комплексной терапии больных целого ряда (которые, казалось бы, ничего не могут иметь между собой общего) заболеваний (приведенных по тексту ранее) существенно повышают эффективность лечебного процесса. Для планирования тактики лечебно-профилактических мероприятий необходимо знать причину развития ЭА, главными из которых являются: повышенная кишечная проницаемость, стресс и почечная недостаточность (рис. 6) [7].

Общим признаком МАЗ является повышенная (для ЛПС) кишечная проницаемость. Основными причинами ее развития являются повреждение слизистой (алиментарного, вирусного, бактериального, паразитарного, трофического и иного генеза), избыточный бактериальный рост и особенности диеты ("жирная пища" и алкоголь). Для устранения этого фактора развития ХЭА целесообразно использовать диету, лечебное голодание и обедненную животными жирами диету (или ин-

гибиторы ЖКТ липаз), про- и пребиотики, энтеросорбенты, а в ряде случаев антибактериальную, противовирусную (в т.ч. ректального доступа) и антипаразитарную терапию [7, 18, 33, 47, 51, 54, 57, 59, 76, 85]. Особое место среди средств снижения кишечной проницаемости могут занять пробиотики на основе *A. muciniphila*, которые также как и бифидумбактерии "укрепляют" кишечный барьер [15], поскольку состава муцина вполне достаточно для обеспечения их жизнедеятельности. Другой очень важной причиной развития ХЭА является хронический стресс (депрессии, психо-эмоциональные перегрузки, др.), для профилактики которой достаточно умеренных физических нагрузок, медитации, водных процедур, легких седативных препаратов и др. Почечная недостаточность является абсолютно неблагоприятным прогностическим признаком при острой патологии и шоке, поскольку почки являются основным ЛПС-выделяющим органом. Избежать фатальный исход можно при помощи ЛПС-фильтров и концентрата нативных антиэндотоксинарных антител. Среди иных средств профилактики и устранения ЭА следует особо отметить желчегонные препараты (поскольку печень является важным ЛПС-выделяющим органом) и хаотропные воздействия на кровь [86]. К числу последних

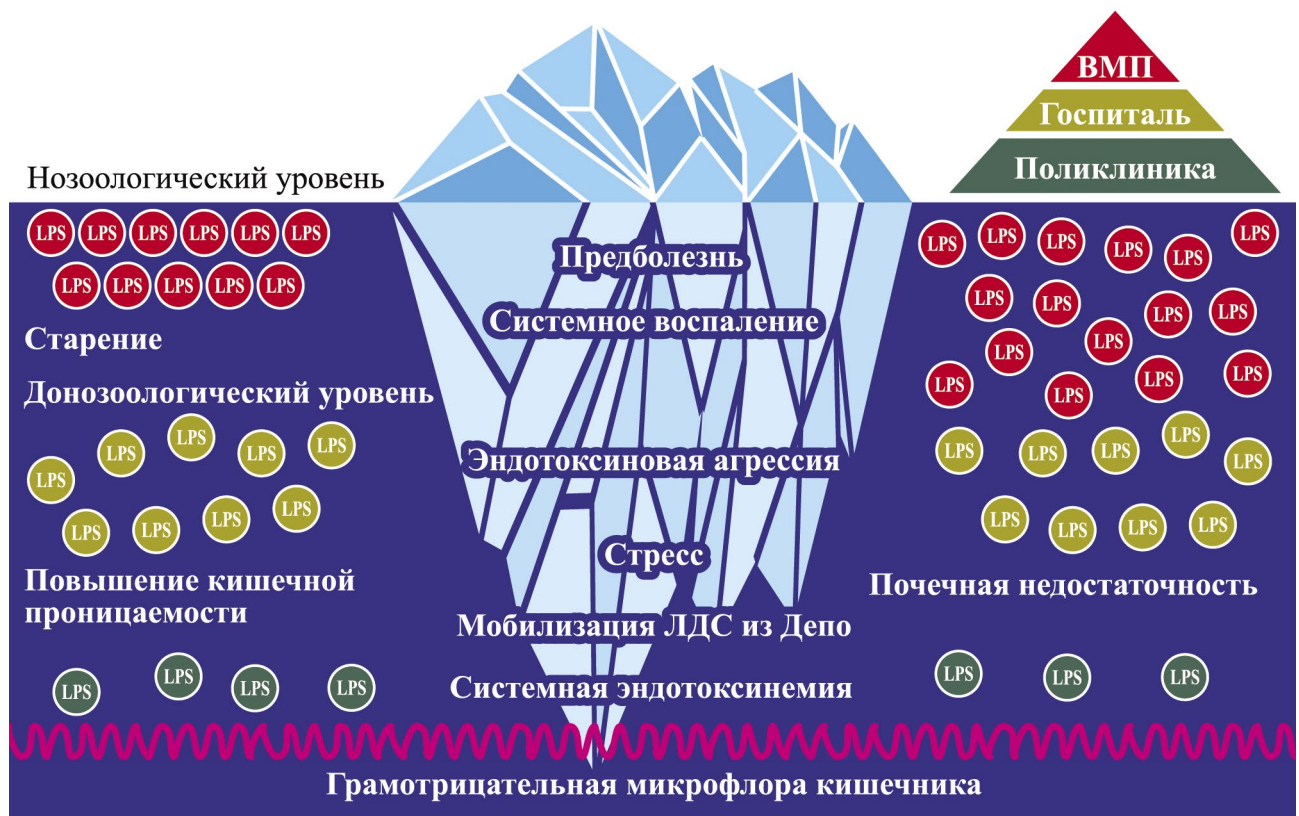


Рис. 6. Универсальная роль эндотоксиновой агрессии общей патологии — в индукции системного воспаления (по [7] в авторской модификации).

относится внутривенное лазерное обучение крови, повышающее активность АЭИ [15], а потенциально и иные физико-химические воздействия на кровь, в т.ч. плазмаферез и др.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МК является органом — сателлитом (имеющий прямую и опосредованную связь с ЦНС и др. адаптивными системами организма), численность клеток которого существенно превышает таковую ее носителя, является связующим звеном с внешней средой и участвует в процессах адаптации и эволюции вида. Состав МК меняется с возрастом и является одной из причин увеличения кишечной проницаемости (развития ХЭА) — повышения активности низкоинтенсивного (в т.ч. аутоиммунного) воспаления, лежащего в основе старения. Возрастное увеличение уровня ЛПС в общем кровотоке постепенно нарастает, активность гуморального звена АЭИ снижается, а число и выраженность хронических заболеваний увеличивается, что *a priori* свидетельствует об участии ЛПС-фактора в механизмах старения. Секвенomные технологии изучения роли микробиома в патогенезе заболеваний обусловило появление термина "МАЗ", число которых неуклонно возрастает и недалек тот час, когда подавляющее большинство нозологий войдет в их состав. В основе развития МАЗ лежит повышенная кишечная проницаемость и увеличение уровня ЭТ в общем кровотоке. ЭА индуцирует системное воспаление, которое манифестируется той или иной нозологией в силу генетической и/или приобретенной (в т.ч. эпигенетической) предрасположенности. Универсальная роль ЭА в общей патологии подтверждается способностью средств нормализации показателей СЭЕ повышать эффективность терапии самых различных и, казалось бы, не имеющих ничего общего между собой заболеваний. "Антиэндотоксиновая составляющая" схемы лечения заболеваний нуждается в дальнейшем развитии и может стать одним из перспективных направлений антивозрастных мероприятий. Следует полагать, что появление новых средств, обладающих "антиэндотоксиновой активностью", среди которых хаотропные воздействия на кровь, будет способствовать повышению эффективности лечебно-профилактического процесса и увеличению продолжительности жизни.

Финансирование работы. Работа выполнена в рамках бюджетного финансирования ФГБНУ "Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии" (Москва).

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам Лаборатории системной эндотоксинемии и шока ФГБНУ "НИИОПП" (Москва) и Института общей и клинической па-

тологии РАЕН ООО "КДО" — клинической базы ФГБНУ "НИИОПП".

Конфликт интересов. Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Вклад авторов в публикацию. Вклад авторов в создание рукописи равноценный.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мечников И.И. Этюды о природе человека. М.: Наука, 1961. 290 с.
2. Яковлев М.Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточность барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления // Казанский медицинский журнал. 1988. Т. 69. № 5. С. 353.
3. 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.
4. Medzhitov R., Janeway C.A., Jr. Innate immunity: impact on the adaptive immune response // Curr. Opin. Immunol. 1997. V. 9. № 1. P. 4.
5. Medzhitov R., Janeway C.A., Jr. Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition // Cell. 1999. V. 91. № 3. P. 295.
6. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C.A., Jr. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity // Nature. 1997. V. 388. № 6640. P. 394.
7. Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия: гомеостаз и общая патология. М.: Наука, 2021. 182 с.
8. Богадельников И.В., Самохвалов В.П. Микробиом и психосфера. Симферополь: ИТ "АРИАЛ", 2020. 312 с.
9. Бухарин О.В., Перунова Н.Б. Роль микробиоты в регуляции гомеостаза человека при инфекции // Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2020. Т. 97. № 5. С. 458.
10. Bäckhed F., Roswall 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. № 5. P. 690.
11. 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.
12. Fallani M., Young D., Scott J. et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breastfeeding, and antibiotics // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2010. V. 51. № 1. P. 77.
13. Уразаев Р.А., Крупник А.Н., Яковлев М.Ю. Эндотоксинемия в раннем периоде адаптации новорожденных и их матерей // Казанский медицинский журнал. 1992. Т. 73. № 2. С. 114.

14. *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.
15. *Аниховская И.А., Вышегуров Я.Х., Усов И.А., Яковлев М.Ю.* Бифидумбактерии как средство профилактики и лечения "эндотоксиновой агрессии" у пациентов с хроническими заболеваниями в стадиях ремиссии и обострения // *Физиология человека.* 2004. Т. 30. № 6. С. 125.
16. *Flint H.J., Scott K.P., Louis P., Duncan S.H.* The role of the gut microbiota in nutrition and health // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012. V. 9. № 10. P. 577.
17. *Окороков П.Л., Аниховская И.А., Яковлева М.М. и др.* Алиментарный фактор как вероятный индуктор воспаления или липидный компонент механизма транспорта кишечного эндотоксина // *Физиология человека.* 2012. Т. 38. № 6. С. 105.
18. *Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Майский И.А. и др.* Направления поиска средств снижения концентрации эндотоксина в общей гемодинамике // *Патогенез.* 2014. Т. 12. № 4. С. 25.
19. *Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Хасанова Г.Р., Яковлев М.Ю.* Эндотоксиновый компонент патогенеза хронических вирусных заболеваний // *Физиология человека.* 2015. Т. 41. № 3. С. 119.
20. *Хасанова Г.Р., Биккинина О.И., Анохин В.А. и др.* Кишечный фактор прогрессирования ВИЧ-инфекции // *Успехи совр. биол.* 2020. Т. 140. № 3. С. 278.
21. *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 лёгких // *Acta Biomed. Sci.* 2022. Т. 7. № 1. С. 12.
22. *Маркелова М.М., Рюмина И.И., Салахов И.М., Яковлев М.Ю.* Системная эндотоксинемия и показатели жирового обмена у новорожденных детей: одномоментное исследование // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2017. Т. 61. № 3. С. 91.
23. *Яковлев М.Ю.* Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека // *Физиология человека.* 2003. Т. 29. № 4. С. 98.
24. *Мешков М.В., Аниховская И.А., Яковлева М.М., Яковлев М.Ю.* Кишечный эндотоксин в регуляции активности системы гемостаза и патогенезе ДВС-синдрома // *Физиология человека.* 2005. Т. 31. № 6. С. 91.
25. *Foster J.A., Lyte M., Meyer E., Cryan J.F.* Gut Microbiota and Brain Function: An Evolving Field in Neuroscience // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2016. V. 19. № 5. P. pyv114.
26. *Аниховская И.А., Двоеносов В.Г., Жданов Р.И. и др.* Психоэмоциональный стресс как клиническая модель начальной фазы общего адаптационного синдрома // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2015. Т. 59. № 4. С. 87.
27. *Abdul-Aziz M.A., Cooper A., Weyrich L.S.* exploring relationships between host genome and microbiome: New insights from genome-wide association studies // *Front. Microbiol.* 2016. V. 7. P. 1611.
28. *Canı P.D., Amar J., Iglesias M.A. et al.* metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance // *Diabetes.* 2007. V. 56. № 7. P. 1761.
29. *Canı P.D., Bibiloni R., Knauf C. et al.* Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat-diet-induced obesity and diabetes in mice // *Diabetes.* 2008. V. 57. № 6. P. 1470.
30. *Окороков П.Л., Аниховская И.А., Волков И.Е., Яковлев М.Ю.* Кишечный эндотоксин в индукции сахарного диабета первого типа // *Физиология человека.* 2011. Т. 37. № 2. С. 138.
31. *Гордиенко А.И., Белоглазов В.Н., Кубышкин А.В.* Дисбаланс показателей гуморального антиэндотоксинового иммунитета и низкоинтенсивное воспаление при сахарном диабете 1 и 2 типа // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2016. Т. 60. № 3. С. 61.
32. *Котрова А.Д., Шишкин А.Н., Ермоленко Е.И. и др.* Микробиота кишечника при артериальной гипертензии // *Артериальная гипертензия.* 2020. Т. 26. № 6. С. 620.
33. *Canı P.D.* Human gut microbiome: Hopes, threats and promises // *Gut.* 2018. V. 67. № 9. P. 1716.
34. *Белоглазов В.А., Яцков И.А., Кумельский Е.Д., Половинкина В.В.* Метаболическая эндотоксинемия: возможные причины и последствия // *Ожирение и метаболизм.* 2021. Т. 18. № 3. С. 320.
35. *Яковлев М.Ю.* Кишечный эндотоксин и воспаление / *Дерматология. Национальное руководство. Краткое издание.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. Гл. 8. С. 70.
36. *Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Яковлев М.Ю.* Эндотоксиновая теория атеросклероза // *Физиология человека.* 2015. Т. 41. № 1. С. 106.
37. *Покусаева Д.П., Аниховская И.А., Коробкова Л.А. и др.* Коррелятивные взаимосвязи между показателями системной эндотоксинемии и липидного профиля у пациентов без клинических проявлений атеросклероза // *Патогенез.* 2018. Т. 16. № 4. С. 182.
38. *Покусаева Д.П., Аниховская И.А., Коробкова Л.А. и др.* Прогностическая значимость показателей системной эндотоксинемии в атерогенезе // *Физиология человека.* 2019. Т. 45. № 5. С. 99.
39. *Рябов В.В., Кретов Е.И., Попов С.В. и др.* Технология коронарного стентирования и роль воспаления в атерогенезе: проблемы и перспективы // *Бюлл. сиб. мед.* 2021. Т. 20. № 1. С. 200.
40. *Аниховская И.А., Голышев И.С., Теблов И.К., Яковлев М.Ю.* Роль эндотоксиновой агрессии в патогенезе острого инфаркта миокарда // *Физиология человека.* 2014. Т. 40. № 3. С. 129.
41. *Гордиенко А.И., Белоглазов В.А., Кубышкин А.В. и др.* Дисбаланс гуморального звена антиэндо-

- токсинового иммунитета как вероятный фактор патогенеза аутоиммунных заболеваний // Физиология человека. 2019. Т. 45. № 3. С. 123.
42. Гордиенко А.И., Белоглазов В.А., Аниховская И.А. и др. Активность гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета при анкилозирующем спондилите ассоциирована с низкоинтенсивным воспалением и оксидативным стрессом или эндотоксиновый компонент патогенеза заболевания // Физиология человека. 2022. Т. 48. № 5. С. 100.
 43. Анохин В.А., Булатова Г.Р., Крупник А.Н., Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия и бронхообструктивный синдром при острой респираторной вирусной инфекции у детей // Казанский медицинский журнал. 1992. Т. 73. № 2. С. 8.
 44. Созинов А.С. Системная эндотоксинемия при хронических вирусных гепатитах // Бюл. эксп. биол. и мед. 2002. Т. 133. № 2. С. 183.
 45. Созинов А.С., Аниховская И.А., Еналеева Д.Ш. и др. Функциональная активность факторов, связывающих эндотоксин при хронических вирусных гепатитах В и С // Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2001. № 6. С. 56.
 46. Шмойлов Д.К., Каримов И.З. Показатели активности гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета у больных гриппом А // Патогенез. 2020. Т. 18. № 1. С. 51.
 47. Вышегуров Я.Х., Аниховская И.А., Батманов Ю.Е., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин в патогенезе воспалительной патологии глаза и антиэндотоксинемия составляющая лечения // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2007. № 1. С. 12.
 48. Вышегуров Я.Х., Аниховская И.А., Расческов А.Ю. и др. Эндотоксиновая агрессия как облигатный фактор патогенеза иридоциклитов и её этиология // Физиология человека. 2006. Т. 32. № 6. С. 109.
 49. Bander Z.A., Nitert M.D., Mousa A., Naderpoor N. The gut microbiota and inflammation: An overview // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020. V. 17. № 20. P. 7618.
 50. 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.
 51. Toledo L., Monroy G., Salazar F., Lee J. Gut-brain axis as a pathological and therapeutic target for neurodegenerative disorders // Int. J. Mol. Sci. 2022. V. 23. № 3. P. 1184.
 52. Зозуля С.А., Отман И.Н., Юнилайнен О.А. и др. Показатели маркёров системного воспаления и системной эндотоксинемии у пациентов с эндогенными психозами // Патогенез. 2020. Т. 18. № 1. С. 34.
 53. Зозуля С.А., Яковлев М.Ю., Ключник Т.П. Микробиота кишечника и (нейро)воспаление: участие эндотоксина в патогенезе эндогенных психозов // Психиатрия. 2023. Т. 21. № 5. С. 86.
 54. Энукидзе Г.Г., Аниховская И.А., Марачев А.А., Яковлев М.Ю. Антиэндотоксиновое направление в лечении хронического воспаления и женского бесплодия. Серия: Новые лечебно-диагностические технологии. М.: КДО-тест, 2007. Книга 3. 78 с.
 55. Манухин И.Б., Крапошина Т.П., Керимова С.П. Эндотоксинемия и антиэндотоксиновый иммунитет у пациенток с неразвивающейся беременностью в 1 триместре // Российский вестник акушера-гинеколога. 2019. Т. 19. № 3. С. 17.
 56. 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. № 1. С. 15.
 57. Мешков М.В., Гатауллин Ю.К., Иванов В.Б., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновая агрессия как причина послеоперационных осложнений в детской хирургии / Новые лечебно-диагностические технологии. М.: КДО-Тест, 2007. Книга 2. 142 с.
 58. Меджитов Р., Джаневей Ч. Врожденный иммунитет // Казанский медицинский журнал. 2004. Т. 85. № 3. С. 161.
 59. Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин: иммунитет — воспаление — старение, как звенья одной цепи // Патогенез. 2020. Т. 18. № 1. С. 82.
 60. Аниховская И.А., Салахов И.М., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин и стресс в адаптации и старении // Вестник РАЕН. 2016. Т 16. № 1. С. 19.
 61. Manzel A., Muller D.N., Haflr D.A. et al. Role of "Western diet" in inflammatory autoimmune diseases // Curr. Allergy Asthma Rep. 2014. V. 14. № 1. P. 404.
 62. Timmermans S., Bogie J.F., Vanmierlo T. et al. High fat diet exacerbates neuroinflammation in an animal model of multiple sclerosis by activation of the Renin Angiotensinsystem // J. Neuroimmune Pharmacol. 2014. V. 9. № 2. P. 209.
 63. Hanna Kazazian N., Wang Y., Roussel-Queval A. et al. Lupus autoimmunity and metabolic parameters are exacerbated on high fat diet-induced obesity due to TLR7 signaling // Front. Immunol. 2019. V. 10. P. 2015.
 64. Chehimi M., Vidal H., Eljaafari A. Pathogenic role of IL-17-producing immune cells in obesity, and related inflammatory diseases // J. Clin. Med. 2017. V. 6. № 7. P. 68.
 65. Lassenius M.I., Pietilainen K.H., Kaartinen K. et al. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation // Diabetes Care. 2011. V. 34. № 8. P. 1809.
 66. Савельев В.С., Петухов В.А., Каралкин А.В. и др. Синдром кишечной недостаточности в ургентной абдоминальной хирургии: новые методические подходы к лечению // Трудный пациент. 2005. Т. 3. № 4. С. 30.
 67. Needham B.D., Kaddurah-Daouk R., Mazmanian S.K. Gut microbial molecules in behavioural and

- neurodegenerative conditions // *Nat. Rev. Neurosci.* 2020. V. 21. № 12. P. 717.
68. *Sgritta M., Dooling S.W., Buffington S.A. et al.* Mechanisms underlying microbial-mediated changes in social behavior in mouse models of autism spectrum disorder // *Neuron*. 2019. V. 101. № 2. P. 246.
69. *Zhao J., Bi W., Xiao S. et al.* Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment in mice // *Sci. Rep.* 2019. V. 9. № 1. P. 5790.
70. *Izvol'skaia M., Sharova V., Zakharov L.* Prenatal programming of neuroendocrine system development by lipopolysaccharide: long-term effects // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19. № 11. P. 3695.
71. *Parker A., Fonseca S., Carding S.R.* Gut microbes and metabolites as modulators of blood-brain barrier integrity and brain health // *Gut Microbes*. 2020. V. 11. № 2. P. 135.
72. *Sherwin E., Bordenstein S.R., Quinn J.L. et al.* Microbiota and the social brain // *Science*. 2019. V. 366. № 6465. P. eaar2016.
73. *Сперанский А.Д.* Элементы построения теории медицины. М.-Л.: Изд-во Всес. ин-та эксперимент. медицины, 1935. 344 с.
74. *Расческов А.А., Маркелова М.М., Аниховская И.А. и др.* Определение этиологии эндотоксинагической агрессии как перспектива повышения эффективности лечебно-профилактического процесса // *Казанский медицинский журнал*. 2022. Т. 103. № 3. С. 467.
75. *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.
76. *Athari Nik Azm S., Djazayeri 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.
77. *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. № 3. P. 317.
78. *Магаева С.В., Морозов С.Г.* Нейроиммунофизиология. М.: Изд-во ГУ НИИ биомед. химии им. В.Н. Ореховича РАМН, 2005. 160 с.
79. *Морозов С.Г., Лобанов А.В., Кожевникова Е.Н. и др.* Перинатальная нейроиммунопатология: от эксперимента к клинике // *Патогенез*. 2022. Т. 20. № 3. С. 24.
80. *Папышева О.В., Морозов С.Г., Грибова И.Е. и др.* Отдаленные неврологические последствия у детей от матерей с гестационным сахарным диабетом // *Вопросы практической педиатрии*. 2022. Т. 17. № 2. С. 23.
81. *Likhoded V.G., Anikhovskaya I.A., Salakhov I.M. et al.* Fc-receptor-mediated binding of lipopolysaccharides by human leukocytes in physiology and pathology // *J. Endotoxin Res.* 2000. V. 6. № 2. P. 24.
82. *Huang X., Fend Y., Xiong G. et al.* Caspase-11, a specific sensor for intracellular lipopolysaccharide recognition mediates the non-canonical inflammation pathway of pyroptosis // *Cell Biosci.* V. 9. P. 31.
83. *Franceschi C., Bonafè M., Valensin S. et al.* Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2000. V. 908. P. 244.
84. *Franceschi C., Garagnani P., Vitale G. et al.* Inflammaging and 'Garb-aging' // *Trends Endocrinol. Metab.* 2017. V. 28. № 3. P. 199.
85. *Чернихова Е.А., Аниховская И.А., Гатауллин Ю.К. и др.* Энтеросорбция как важное средство устранения хронической эндотоксинагической агрессии // *Физиология человека*. 2007. Т. 33. № 3. С. 135.
86. *Гордиенко А.И., Химич Н.В., Белоглазов В.А. и др.* Полиреактивная трансформация иммуноглобулинов класса G как вектор поиска потенциальных средств повышения активности анти-эндотоксинагического иммунитета // *Физиология человека*. 2020. Т. 46. № 5. С. 107.

REFERENCES

1. *Mechnikov I.I.* [Sketches about human nature]. Moscow: Nauka, 1961. 290 p.
2. *Yakovlev M.Yu.* Role of intestinal microflora and insufficient barrier function of the liver in the development of endotoxemia and inflammation // *Kazan Med. J.* 1988. V. 69. № 5. P. 353.
3. *Anikhovskaya I.A., Beloglazov V.A., Gordienko A.I. et al.* [A brief history of studying the role of intestinal factor in aging and/or induction of systemic inflammation: Achievements, challenges, and prospects] // *Patogenez (Pathogenesis)*. 2019. V. 17. № 1. P. 4.
4. *Medzhitov R., Janeway C.A., Jr.* Innate immunity: impact on the adaptive immune response // *Curr. Opin. Immunol.* 1997. V. 9. № 1. P. 4.
5. *Medzhitov R., Janeway C.A., Jr.* Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition // *Cell*. 1999. V. 91. № 3. P. 295.
6. *Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C.A., Jr.* A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity // *Nature*. 1997. V. 388. № 6640. P. 394.
7. *Yakovlev M.Yu.* [Sistemnaya endotoksinemiya: gomeostaz i obshchaya patologiya] (Systemic Endotoxemia: Homeostasis and General Pathology). Moscow: Nauka, 2021. 182 p.
8. *Bogadelnikov I.V., Samokhvalov V.P.* [Microbiome and psychosphere]. Simferopol: IT "ARIAL", 2020. 312 p.

9. Bukharin O.V., Perunova N.B. [The role of microbiota in the regulation of homeostasis in the human body during infection] // Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. (J. Microbiol. Epidemiol. Immunobiol.). 2020. V. 97. № 5. P. 458.
10. Bäckhed F., Roswall 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. № 5. P. 690.
11. 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.
12. Fallani M., Young D., Scott J. et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breastfeeding, and antibiotics // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2010. V. 51. № 1. P. 77.
13. Urazaev R.A., Krupnik A.N., Yakovlev M.Yu. Endotoxemia in early period of adaptation in infants and their mothers // Kazan Med. J. 1992. V. 73. № 2. P. 114.
14. 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.
15. Anikhovskaya I.A., Vyshegurov Ya.Kh., Usov I.A., Yakovlev M.Yu. Bifidobacteria as a means of prevention or treatment of endotoxin aggression in patients with chronic diseases during remission or exacerbation // Human Physiology. 2004. V. 30. № 6. P. 732.
16. Flint H.J., Scott K.P., Louis P., Duncan S.H. The role of the gut microbiota in nutrition and health // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2012. V. 9. № 10. P. 577.
17. Okorokov P.L., Anikhovskaya I.A., Yakovleva M.M. et al. Nutritional factors of inflammation induction or lipid mechanism of endotoxin transport // Human Physiology. 2012. V. 38. № 6. P. 649.
18. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Maisky I.A. et al. [The search direction means for reducing endotoxin concentration in the general haemocirculation] // Patogenez (Pathogenesis). 2014. V. 12. № 4. P. 25.
19. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Khasanova G.R., Yakovlev M.Yu. Endotoxin is a component in the pathogenesis of chronic viral diseases // Human Physiology. 2015. V. 41. № 3. P. 328.
20. Khasanova G.R., Bikkinina O.I., Anokhin V.A. et al. [Intestinal factor in HIV progression infections] // Uspehi Sovr. Biol. 2020. V. 140. № 3. P. 278.
21. Yatskov I.A., Beloglazov V.A., Kubyshkin A.V. et al. The influence of antibiotic therapy on indicators of endotoxemia and systemic inflammation in acute SARS-CoV-2 lung damage // Acta Biomed. Sci. 2022. V. 7. № 1. P. 12.
22. Markelova M.M., Ryumina I.I., Salakhov I.M., Yakovlev M.Yu. [Systemic endotoxemia and fat metabolism in newborns: a cross-sectional study] // Patol. Fiziol. Eksp. Ter. (Pathol. Physiol. Exp. Ther.). 2017. V. 61. № 3. P. 91.
23. Yakovlev M.Yu. Elements of the endotoxin theory of human physiology and pathology // Human Physiology. 2003. V. 29. № 4. P. 476.
24. Meshkov M.V., Anikhovskaya I.A., Yakovleva M.M., Yakovlev M.Yu. Intestinal endotoxin in regulation of hemostasis activity and in pathogenesis of the DIC syndrome // Human Physiology. 2005. V. 31. № 6. P. 700.
25. Foster J.A., Lyte M., Meyer E., Cryan J.F. Gut Microbiota and Brain Function: An Evolving Field in Neuroscience // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2016. V. 19. № 5. P. pyv114.
26. Anikhovskaya I.A., Dvoenosov V.G., Zhdanov R.I. et al. [Psycho-emotional stress as a clinical model of the initial phase of the general adaptation syndrome] // Patol. Fiziol. Eksp. Ter. (Pathol. Physiol. Exp. Ther.). 2015. V. 59. № 4. P. 87.
27. Abdul-Aziz M.A., Cooper A., Weyrich L.S. Exploring relationships between host genome and microbiome: new insights from genome-wide association studies // Front. Microbiol. 2016. V. 7. P. 1611.
28. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A. et al. metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance // Diabetes. 2007. V. 56. № 7. P. 1761.
29. Cani P.D., Bibiloni R., Knauf C. et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fatdiet-induced obesity and diabetes in mice // Diabetes. 2008. V. 57. № 6. P. 1470.
30. Okorokov P.L., Anikhovskaya I.A., Volkov I.E. et al. Intestinal endotoxin as a trigger of type 1 diabetes mellitus // Human Physiology. 2011. V. 37. № 2. P. 247.
31. Gordienko A.I., Beloglazov V.N., Kubyshkin A.V. [Imbalance of humoral anti-endotoxin immunity and low-intensity inflammation in diabetes mellitus types 1 and 2] // Patol. Fiziol. Eksp. Ter. (Pathol. Physiol. Exp. Ther.). 2016. V. 60. № 3. P. 61.
32. Kotrova A.D., Shishkin A.N., Ermolenko E.I. et al. [Gut microbiota and hypertension] // Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension). 2020. V. 26. № 6. P. 620.
33. Cani P.D. Human gut microbiome: Hopes, threats and promises // Gut. 2018. V. 67. № 9. P. 1716.
34. Beloglazov V.A., Yatskov I.A., Kumelsky E.D., Polovinkina V.V. Metabolic endotoxemia: possible causes and consequences // Obesity and Metabolism. 2021. V. 18. № 3. P. 320.
35. Yakovlev M.Yu. [Intestinal endotoxin and inflammation] / Dermatology. National leadership. Brief edition. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. Chapter 8. P. 70.
36. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Yakovlev M.Yu. Endotoxin theory of atherosclerosis // Human Physiology. 2015. V. 41. № 1. P. 89.
37. Pokusaeva D.P., Anikhovskaya I.A., Korobkova L.A. et al. [Correlations of indices of systemic

- endotoxemia with lipid profile in patients without clinical manifestation of atherosclerosis] // *Patogenez (Pathogenesis)*. 2018. V. 16. № 4. P. 182.
38. Pokusaeva D.P., Anikhovskaya I.A., Korobkova L.A. et al. Prognostic importance of systemic endotoxemia indicators in atherogenesis // *Human Physiology*. 2019. V. 45. № 5. P. 543.
39. Ryabov V.V., Kretov E.I., Popov S.V. et al. Technology of coronary stenting and the role of inflammation in atherogenesis: problems and prospects // *Bull. Sib. Med.* 2021. V. 20. № 1. P. 200.
40. Anikhovskaya I.A., Golyshev I.S., Tebloev K.I., Yakovlev M.Yu. The role of endotoxin aggression in pathogenesis of acute myocardial infarction // *Human Physiology*. 2014. V. 40. № 3. P. 348.
41. 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 // *Human Physiology*. 2019. V. 45. № 3. P. 337.
42. 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 // *Human Physiology*. 2022. V. 48. № 5. P. 577.
43. Anokhin V.A., Bulatova G.R., Krupnik A.N., Yakovlev M.Yu. [Systemic endotoxemia and broncho-obstructive syndrome in acute respiratory viral infection in children] // *Kazan Med. J.* 1992. V. 73. № 2. P. 8.
44. Sozinov A.S. Systemic endotoxemia during chronic viral hepatitis // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2002. V. 133. № 2. P. 183.
45. 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. № 6. P. 56.
46. Shmoilov D.K., Karimov I.Z. [Activity of the humoral component of anti-endotoxin immunity in patients with influenza A] // *Patogenez (Pathogenesis)*. 2020. V. 18. № 1. P. 51.
47. Vyshegurov Y.Kh., Anikhovskaya I.A., Batmanov Yu.E., Yakovlev M.Yu. Intestinal endotoxin in the pathogenesis of inflammatory eye pathology and the antiendotoxin component of treatment // *Patol. Fiziol. Eksp. Ter. (Pathol. Physiol. Exp. Ther.)*. 2007. № 1. P. 12.
48. Vyshegurov Ya.Kh., Anikhovskaya I.A., Rascheskov A.Yu. et al. Etiology of endotoxin aggression and its role as an obligate pathogenetic factor in iridocyclitis of different origins // *Human Physiology*. 2006. V. 32. № 6. P. 726.
49. Bander Z.A., Nitert M.D., Mousa A., Naderpoor N. The gut microbiota and inflammation: An overview // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020. V. 17. № 20. P. 7618.
50. 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.
51. Toledo L., Monroy G., Salazar F., Lee J. Gut–brain axis as a pathological and therapeutic target for neurodegenerative disorders // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. № 3. P. 1184.
52. Zozulya S.A., Otman I.N., Yunilaynen O.A. et al. [Markers of systemic inflammation and systemic endotoxemia in patients with acute endogenous psychoses] // *Patogenez (Pathogenesis)*. 2020. V. 18. № 1. P. 34.
53. Zozulya S.A., Yakovlev M.Yu., Klyushnik T.P. [Gut microbiota and (neuro)inflammation: involvement of endotoxin in the pathogenesis of endogenous psychoses] // *Psikhiatriya*. 2023. V. 21. № 5. P. 86.
54. Enukidze G.G., Anikhovskaya I.A., Marachev A.A., Yakovlev M.Yu. Antiendotoxin direction in the treatment of chronic inflammation and female infertility / *Novye lechebno-dagnosticheskie tekhnologii (New Diagnostic and Treatment Technologies)*. Moscow: KDO-test, 2007. V. 3. 78 p.
55. Manukhin I.B., Kraposhina T.P., Kerimova S.P. [Endotoxemia and antiendotoxin immunity in patients with anembryonic pregnancies in the first trimester] // *Russ. Bull. Obstet.-Gynecol.* 2019. V. 19. № 3. P. 17.
56. Meshkov M.V., Anikhovskaya I.A., Gataullin Yu.K., Yakovlev M.Yu. [Endotoxin aggression as a universal factor of pathogenesis of hemostasis disorders in children with urological pathology] // *Urology*. 2006. № 1. P. 15.
57. Meshkov M.V., Gataullin Yu.K., Ivanov V.B., Yakovlev M.Yu. Endotoxin aggression as a cause of postoperative complications in pediatric surgery / *New therapeutic and diagnostic technologies*. Moscow: KDO-Test, 2007. V. 2. 142 p.
58. Medzhitov R., Janeway Ch. [Innate immunity] // *Kazan Med. J.* 2004. V. 85. № 3. P. 161.
59. Yakovlev M.Yu. [Intestinal endotoxin: immunity — inflammation — aging as links in one chain] // *Patogenez (Pathogenesis)*. 2020. V. 18. № 1. P. 82.
60. Anikhovskaya I.A., Salakhov I.M., Yakovlev M.Yu. Intestinal endotoxin and stress in adaptation and aging // *Bull. Russ. Acad. Nat. Sci.* 2016. V. 16. № 1. P. 19.
61. Manzel A., Muller D.N., Haflr D.A. et al. Role of "Western diet" in inflammatory autoimmune diseases // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2014. V. 14. № 1. P. 404.
62. Timmermans S., Bogie J.F., Vanmierlo T. et al. High fat diet exacerbates neuroinflammation in an animal model of multiple sclerosis by activation of the Renin Angiotensin system // *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2014. V. 9. № 2. P. 209.
63. Hanna Kazazian N., Wang Y., Roussel-Queval A. et al. Lupus autoimmunity and metabolic parameters are exacerbated on high fat diet-induced obesity due to TLR7 signaling // *Front. Immunol.* 2019. V. 10. P. 2015.

64. *Chehimi M., Vidal H., Eljaafari A.* Pathogenic role of IL-17-producing immune cells in obesity, and related inflammatory diseases // *J. Clin. Med.* 2017. V. 6. № 7. P. 68.
65. *Lassenius M.I., Pietilainen K.H., Kaartinen K. et al.* Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation // *Diabetes Care.* 2011. V. 34. № 8. P. 1809.
66. *Savelyev V.S., Petukhov V.A., Karalkin A.V. et al.* Intestinal failure syndrome in urgent abdominal surgery: new methodological approaches to treatment // *Difficult Patient.* 2005. V. 3. № 4. P. 30.
67. *Needham B.D., Kaddurah-Daouk R., Mazmanian S.K.* Gut microbial molecules in behavioural and neurodegenerative conditions // *Nat. Rev. Neurosci.* 2020. V. 21. № 12. P. 717.
68. *Sgritta M., Dooling S.W., Buffington S.A. et al.* Mechanisms underlying microbial-mediated changes in social behavior in mouse models of autism spectrum disorder // *Neuron.* 2019. V. 101. № 2. P. 246.
69. *Zhao J., Bi W., Xiao S. et al.* Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment in mice // *Sci. Rep.* 2019. V. 9. № 1. P. 5790.
70. *Izvol'skaia M., Sharova V., Zakharov L.* Prenatal programming of neuroendocrine system development by lipopolysaccharide: long-term effects // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19. № 11. P. 3695.
71. *Parker A., Fonseca S., Carding S.R.* Gut microbes and metabolites as modulators of blood-brain barrier integrity and brain health // *Gut Microbes.* 2020. V. 11. № 2. P. 135.
72. *Sherwin E., Bordenstein S.R., Quinn J.L. et al.* Microbiota and the social brain // *Science.* 2019. V. 366. № 6465. P. eaar2016.
73. *Speransky A.D.* [Elements of constructing a theory of medicine]. M.-L.: Publishing House of the All-Union Institute of Experimental Medicine, 1935. 344 p.
74. *Rascheskov A.A., Markelova M.M., Anikhovskaya I.A. et al.* [Determination of the endotoxin aggression etiology as a prospect for improving the effectiveness of the treatment-and-prophylactic process] // *Kazan Med. J.* 2022. V. 103. № 3. P. 467.
75. *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.
76. *Athari Nik Azm S., Djazayeri 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.
77. *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. № 3. P. 317.
78. *Magaeva S.V., Morozov S.G.* [Neuroimmunophysiology]. Moscow: Publishing house of the State Research Institute of Biomed. Chemistry named after V.N. Orekhovich RAMS, 2005. 160 p.
79. *Morozov S.G., Lobanov A.V., Kozhevnikova E.N. et al.* [Perinatal neuroimmunopathology: from experiment to clinic] // *Patogenez (Pathogenesis).* 2022. V. 20. № 3. P. 24.
80. *Papysheva O.V., Morozov S.G., Gribova I.E. et al.* [Long-term neurological consequences in children born to mothers with gestational diabetes mellitus] // *Vopr. Prakt. Pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics).* 2022. V. 17. № 2. P. 23.
81. *Likhoded V.G., Anikhovskaya I.A., Salakhov I.M. et al.* Fc-receptor-mediated binding of lipopolysaccharides by human leukocytes in physiology and pathology // *J. Endotoxin Res.* 2000. V. 6. № 2. P. 24.
82. *Huang X., Fend Y., Xiong G. et al.* Caspase-11, a specific sensor for intracellular lipopolysaccharide recognition mediates the non-canonical inflammation pathway of pyroptosis // *Cell Biosci.* V. 9. P. 31.
83. *Franceschi C., Bonafè M., Valensin S. et al.* Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2000. V. 908. P. 244.
84. *Franceschi C., Garagnani P., Vitale G. et al.* Inflammaging and 'Garb-aging' // *Trends Endocrinol. Metab.* 2017. V. 28. № 3. P. 199.
85. *Chernikhova E.A., Anikhovskaya I.A., Gataullin Yu. K. et al.* Enterosorption as an approach to the elimination of chronic endotoxin aggression // *Human Physiology.* 2007. V. 33. № 3. P. 373.
86. *Gordienko A.I., Khimich N.V., Beloglazov V.I. et al.* Polyreactive transformation of class G immunoglobulins as a vector for search of potential means for improving the activity of anti-endotoxin immunity // *Human Physiology.* 2020. V. 46. № 5. P. 554.

Microbiota-Associated Diseases as an Endotoxin-Initiated Pathology or Intestinal Factor in the Induction of Systemic Inflammation and Progression of Aging

S. G. Morozov^{a, *}, A. S. Sozinov^b, M. Yu. Iakovlev^{a, **}

^a*Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia*

^b*Kazan State Medical University, Kazan, Russia*

^{*}*E-mail: sergey_moroz@list.ru*

^{**}*E-mail: yakovlev-lps@yandex.ru*

The intestinal microbiota is a vital organ – a participant in the processes of adaptation and evolution, an inducer of inflammation and the progression of aging. The key element of the interaction of intestinal microbiota with the body is lipopolysaccharides, the level of which in the general bloodstream increases significantly in so-called “microbiota-associated diseases”, which indicates the participation of endotoxin aggression in their pathogenesis, and most likely their initiation. One of the most common reasons for the development of endotoxin aggression may be quantitative and qualitative changes in the structure of the intestinal microbiota, leading to an increase in intestinal permeability, which are largely determined by nutritional factors. The antiendotoxin component in the treatment regimen for patients with various nosological forms of the diseases significantly increases the effectiveness of the treatment and prophylactic process, which can become one of the most promising areas of anti-aging measures.

Keywords: intestinal microbiota, inflammation, sepsis, endotoxin, intestinal permeability, aging, lipopolysaccharide, systemic endotoxemia, endotoxin aggression.