

УДК 616-092

Кишечный эндотоксин: иммунитет – воспаление – старение, как звенья одной цепи

Яковлев М.Ю.^{1,2,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

² ООО «Клинико-диагностическое общество».

127083, Москва, ул. Нижняя Масловка, д. 19

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Самообновление популяции является базисным элементом развития вида. В основе этого процесса лежит старение. Оно является связующим звеном между такими равновеликими фундаментальными понятиями как жизнь и смерть. В основе старения лежит низкоинтенсивное (с периодами обострений) воспаление, которое длительное время протекает бессимптомно, т.е. без каких-либо клинических проявлений. Наиболее яркий тому пример болезни атеросклеротической природы, которые неуклонно прогрессируют с возрастом и являются наиболее частой причины смерти. Неизбежность старения генетически предопределена природой иммунной системы и факторами регуляции её активности, среди которых особое место занимают кишечный эндотоксин и стресс (определяющий объём поступления ЛПС в общий кровоток). Главная роль адаптивного иммунитета – «клеточный надзор», реализуемый астрономическим числом рецепторов, которые ставят «чёрную метку» как на чужеродные, так и собственные антигены. Расплатой за соблюдение чистоты клеточного пула является аутоиммунный процесс, который, по-видимому, является основой низкоинтенсивного воспаления. Интенсивность этого самоуничтожающего процесса (скорость старения) определяется активностью врождённого иммунитета. Последняя зависит от концентрации лигандов врождённого иммунитета в общем кровотоке и способности иммунной системы на них реагировать. Существенные отличия механизма взаимодействия TLR4 с ЛПС от других TLR со своими лигандами, позволяет квалифицировать кишечный эндотоксин как «экзогормон»: адаптации, старения и эволюции. Таким образом, старение, как фундаментальный процесс, генетически предопределён самой природой иммунной системы и реализуется при участии кишечного эндотоксина и стресса, которые одновременно являются и облигатными факторами гомеостаза. Скорость старения может быть замедлена при помощи известных (и пока неизвестных) средств нормализации показателей системной эндотоксинемии, которая является облигатным фактором гомеостаза и общей патологии.

Ключевые слова: эндотоксин; системная эндотоксинемия; эндотоксиновая агрессия; иммунитет; воспаление; старение.

Для цитирования: Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин: иммунитет – воспаление – старение, как звенья одной цепи. Патогенез. 2020; 18(1): 82-94.

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.01.82-94

Для корреспонденции: Яковлев Михаил Юрьевич, e-mail: yakovlev-lps@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 09.12.2019.

Intestinal endotoxin: immunity – inflammation – aging as links in one chain

Yakovlev M.Yu.

¹ Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltijskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

² Clinical Diagnostic Society, LLC,

Nizhnyaya Maslovka Str. 19, Moscow 127083, Russian Federation

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova Str. 1, Moscow 117997, Russian Federation

Self-renewal of a population is a basic element of species development. This process is based on aging. Aging is a link between such equipollent fundamental notions as life and death. The basis of aging is low-intensity (with periods of exacerbations) inflammation, which is asymptomatic for a long time, i.e., does not show any clinical manifestations. The brightest example of this is atherosclerosis, which steadily progresses with age and becomes the most common cause of death. The inevitability of aging is genetically determined by the nature of the immune system and factors that regulate its activity. A special place among these factors belongs to intestinal endotoxin and stress, which determines the amount of LPS entering the systemic circulation. The main role of adaptive immunity is “cell surveillance” mediated by an astronomical number of receptors that put a “black mark” on both self and foreign antigens. The payment for maintaining purity of the cell pool is the autoimmune process, which apparently underlies low-intensity inflammation. The intensity of this self-destructive process (aging rate) is determined by the activity of innate immunity. The innate immunity depends on concentration of innate immunity ligands in the systemic circulation and the ability of the immune system to respond to them. Significant differences in the TLR4 and

LPS interaction mechanism from other TLRs interactions with their ligands allows to qualify the intestinal endotoxin as an "exohormone" of adaptation, aging, and evolution. Thus, aging as a fundamental process is genetically predetermined by the very nature of the immune system and occurs with participation of intestinal endotoxin and stress, which are also mandatory factors of homeostasis. Aging may be slowed using known and so far unknown means for reversing systemic endotoxaemia, a mandatory factor of homeostasis and general pathology.

Key words: endotoxin; systemic endotoxemia; endotoxin aggression; immunity; inflammation; aging.

For citation: Yakovlev M.Yu. [Intestinal endotoxin: immunity – inflammation – aging as links in one chain]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2020; 18(1): 82-94. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.01.82-94

For correspondence: Yakovlev Mikhail Yur'evich, e-mail: yakovlev-lps@yandex.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 09.12.2019.

Старение является базисным элементом развития вида, основой эволюции, связующим звеном между рождением индивида и завершением его земной жизни. Когда начинается этот неотвратимый процесс – сказать трудно: со дня рождения, наступления половой зрелости (начала репродуктивного периода), несколько позже и/или ступенчатообразно? Ответа на этот вопрос пока нет. Нет всеобъемлющего или хотя бы вразумительного ответа и на другой, не менее, а быть может и более важный вопрос: что является базисным элементом старения? Генетика и эпигенетика? Да, безусловно, и тому есть серьёзное научное подтверждение. Но каковы «приводные ремни» реализации этого индивидуально обидного, но целесообразного с видовой точки зрения процесса? Блестящий с нашей точки зрения ответ на этот вопрос дала научная школа итальянского учёного Клаудио Франчески [1, 2]: причиной того является воспаление. Оно носит низкоинтенсивный характер и получило с лёгкой руки учёного название «воспалительного старения». В данном процессе существенная роль принадлежит аутоиммунному компоненту и врождённому иммунитету. В связи с этим целесообразно напомнить базисные принципы организации работы иммунной системы и привести определение термина «воспаление», сформулированное нами в 2006 году на 4-м съезде Российского Общества Патологов (г. Самара), которое в последней редакции звучит следующим образом: «*Воспаление – это аварийный механизм иммунной защиты, направленный на распознавание, уничтожение и элиминацию чужеродных и собственных антигенов, носящий адаптивный и/или патогенный характер* [3].

Врождённый иммунитет является первой линией защиты от инфекций и «руководит» работой адаптивного звена. Последний располагает астрономическим числом рецепторов: 10^{14} – 10^{16} , что является следствием соматических мутаций лимфоцитов, обеспечивает противоопухолевый иммунитет и способность «ставить чёрную метку» на антигены собственного и даже синтетического происхождения [4]. Таким образом, природа адаптивного иммунитета такова, что он работает как на защиту организма, так и на его уничтожение (не это ли является основой самообновления популя-

ции?). Это, на наш взгляд, и является базисным элементом старения, в основе которого лежит низкоинтенсивное воспаление. Другими словами, высокая активность адаптивного иммунитета ускоряет процессы старения. А поскольку активность этого звена иммунной системы определяется врождённым иммунитетом, следует полагать, что последний играет ключевую роль в скорости старения. В свою очередь активность врождённого иммунитета определяется взаимодействием наиболее консервативных структур бактерий, вирусов, простейших и грибов с ТОЛ-подобными рецепторами (TLR), которых у человека всего 10 [5] (рис. 1).

Одним из наиболее древних из семейства TLR является рецептор к эндотоксину (TLR4). И это неудивительно, поскольку главным природным источником термостабильного соединения (разрушается при двух часовом автоклавировании) – липополисахарида (ЛПС), являются сине-зелёные водоросли, которые заселили мировой океан 2 миллиарда лет тому назад [6]. Не удивителен и тот факт, что «обладателями» TLR4 являются не только человек и животные, рыбы и губки, но и растения. Последнее свидетельствует об очень важном – участии ЛПС в эволюции. Невозможно не согласиться с E. Rietschel и O. Westphal [6], которые считают, что «ЛПС-свободной» жизни не существует, и квалифицируют ЛПС как облигатный фактор филогенеза.

Тем не менее, до середины 80-х годов прошлого столетия роль ЛПС в биологии человека рассматривалась исключительно в контексте инфекционных заболеваний и сепсиса, обусловленных грамотрицательными бактериями. Причин тому две: гипноз термина «эндотоксин», который *a priori* не допускал возможности рассматривать ЛПС как фактор гомеостаза [7]; дезинформация (на страницах самых престижных журналов) по дискредитации ЛАЛ-теста, заменившего в конечном итоге биопробу на кроликах (для определения безвредности солюционных препаратов), которая была организована производителями лабораторных животных. Но на тот период времени мы не подвергали сомнению «продукцию» ведущих зарубежных научных журналов, что побудило нас к созданию способа определения эндотоксина, основанного на иммуно-

химической верификации ЛПС-позитивных клеток в мазках крови [8, 9], использование которого позволило постулировать участие кишечного ЛПС в физиологии и патологии человека. «Системная эндотоксемия (СЭ) как облигатный фактор гомеостаза и общей патологии» нашла своё подтверждение в Нобелевских достижениях наших коллег (Номинация 2008, Премия 2011): открытием TLR4 [4] и роли врождённого иммунитета в регуляции активности иммунной системы; а сам термин СЭ был впервые озвучен в НИИ морфологии человека АМН СССР на Симпозиуме по экстремальной патологии в 1990 году, обсуждён с академиком Александром Павловичем Авцыным и им одобрен [10].

TLR ответственны за уровень активности врождённого иммунитета, а значит – и иммунной системы в целом. Одни из них располагается на наружной части мембраны клетки (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR11), тогда как другие – с внутренней стороны (TLR3, TLR7-TLR9). Носителями TLR являются как иммунокомпетентные клетки, так и эпителиальные, нервные и фибробласты. Информация о способности TLR4 взаимодействовать не только с ЛПС, но F-протеином вирусов противоречива и, на наш взгляд, является ошибочной, или относится к разряду дезинформации, направленной на принижение роли эндотоксина в биологии человека. А быть может, есть и иное объяснение тому: конкуренция самых «древних» термостабильных лигандов (ЛПС и вирусов) за TLR4 между собой и, возможно, их антагонизм [11]? Как бы то ни было, центральным (ключевым) рецептором врождённого иммунитета является TLR4. Это предопределяется существенными его отличиями от

иных представителей TLR4, как в механизме взаимодействия с лигандом (ЛПС), так и сигнальных путей передачи информации к ядру клетки (рис. 2) [4, 12].

Для взаимодействия ЛПС с TLR4 необходимы: ЛПС-связывающий белок (продуцируется в печени), свободный и фиксированный на мембране CD14; адаптерный белок MD2, что создаёт возможность участия в процессе регуляции активностью иммунитета сразу нескольким системам. Отсутствие хотя бы одного из факторов может блокировать взаимодействие ЛПС с рецептором. Немаловажным является и полиморфизм TLR4, природа которого пока не выяснена. Отличны и пути передачи сигнала к ядру. Из семейства TLR, расположенных на наружной поверхности мембраны, только TLR4 использует TRIF-зависимый путь передачи сигнала. Особенности взаимодействия TLR4 с ЛПС делают кишечный эндотоксин идеальным посредником между организмом и внешней средой в регуляции активности адаптивных систем (в том числе, иммунитета), поскольку объём его поступления в общий кровоток регулируется интенсивностью стресса [13].

Сам факт присутствия ЛПС в общем кровотоке практически здоровых людей (работоспособных, без верифицированных заболеваний), стабильный возрастной диапазон концентрации эндотоксина в гемоциркуляции [14], и способность стресса (как физического, так и психоэмоционального) увеличивать его содержание в крови [13, 15], позволили квалифицировать кишечный ЛПС как «экзогормон адаптации» и дать СЭ следующее определение: «Системная эндотоксемия – это процесс управления активностью иммунитета кишечным эндотоксином, при участии ги-

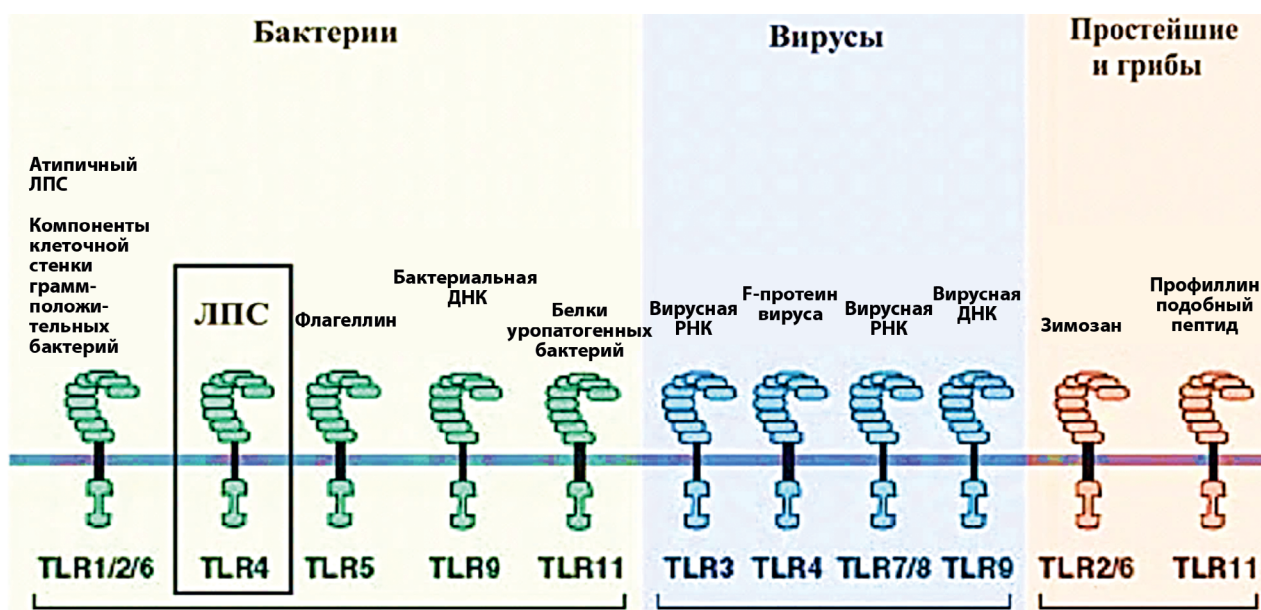


Рис. 1. Семейство ключевых рецепторов врождённого иммунитета – TOL-подобных (по [5], в авторской модификации).

поталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы» [3]. Большой объём поступления портальной крови (содержащий ЛПС) в общий кровоток (по порто-кавальным шунтам) при стрессе обеспечивает активацию адаптивных систем и, в том числе – иммунитета. Так не потому ли стресс является фактором риска развития самых различных острых и хронических, включая возраст-ассоциированные, заболеваний, которые в основе своего развития имеют воспалительную (и аутоиммунную) природу?

И это оказалось именно так. При всех изученных нами нозологических формах заболевания наблюдалось наличие лабораторных признаков патогенной формы СЭЕ – эндотоксиновой агрессии (ЭА) у больных: аллергиями, аутоиммунными болезнями, ВИЧ-инфекцией, женским бесплодием, нервной анорексией, эндогенными иридоциклитами и эндофталь-

митами, у детей – с хирургической патологией и ранними реакциями адаптации новорожденных [3, 16-26].

Использование средств нормализации показателей СЭЕ в схеме терапии больных самыми различными заболеваниями обеспечило существенное повышение эффективности лечебного процесса, и позволило дать следующие определения ЭА [3]: «...патологический процесс, обусловленный избытком эндотоксина в общем кровотоке кишечного и/или иного происхождения, является предболезнью, или универсальным фактором патогенеза заболеваний, который манифестируется той или иной нозологической формой в силу генетической и/или приобретённой предрасположенности». Особое место в контексте рассматриваемой взаимосвязи между ЛПС, иммунитетом, воспалением и старением принадлежит атеросклерозу, сахарному диабету, стрессу, ВИЧ-инфекции, сепсису и шоку.

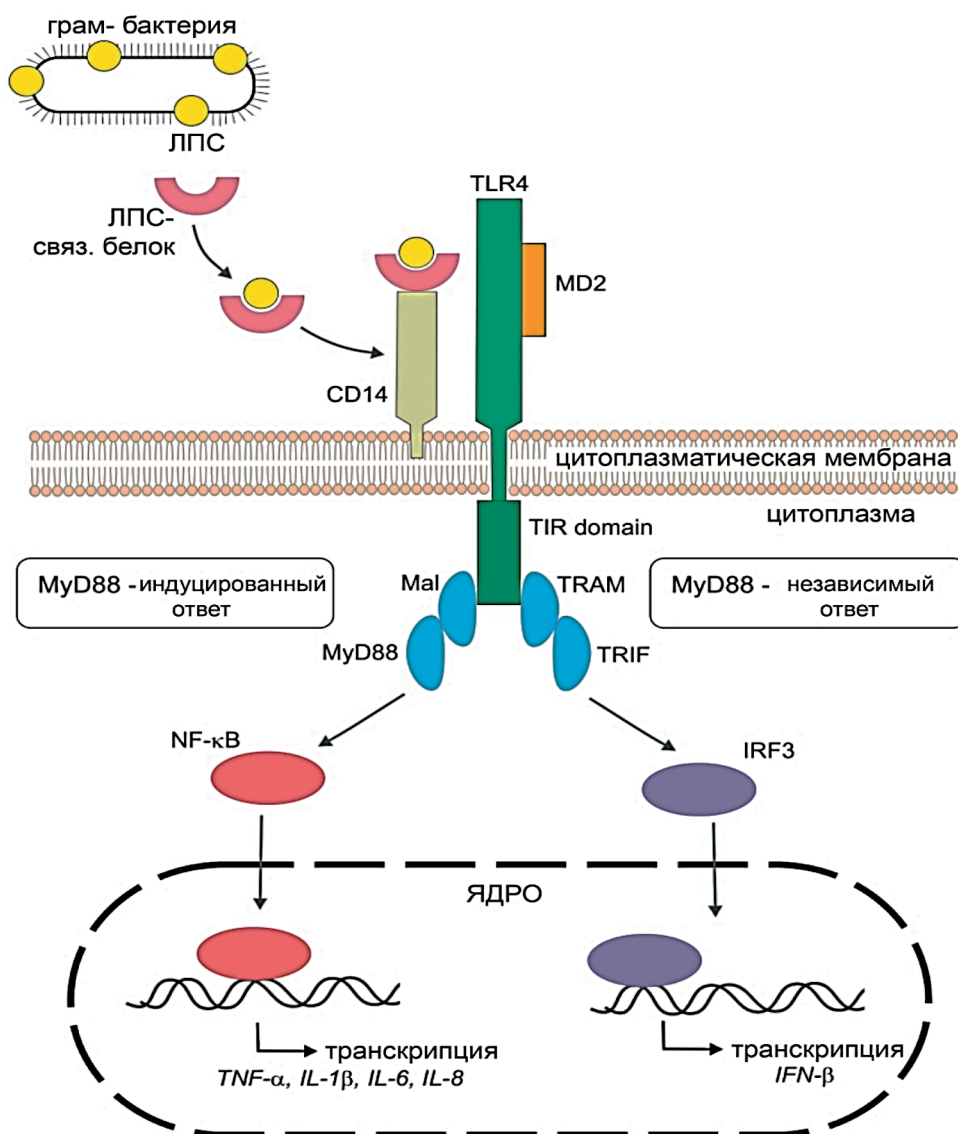


Рис. 2. Факторы необходимые для взаимодействия эндотоксина с рецептором TLR4 и механизмы передачи сигнала к ядру (по [12]).

Атеросклероз. Предположение об участии ЛПС в атерогенезе было высказано треть века назад [27], и основано на результатах изучения морфологии миокарда кролика при экспериментальном эндотоксическом шоке (рис. 3) [28], которое нашло своё подтверждение в последующих исследованиях [19, 29-32], завершилось формулировкой эндотоксической теории атеросклероза [19] и уже находит применение в клинической практике [33-35]. Таким образом, в основе инициации и прогрессирования атерогенеза лежит ЛПС-индуцированный воспалительный процесс, что позволяет констатировать участие кишечного эндотоксина в процессах старения.

Сахарный диабет как 1, так и 2 типа, является одной из причин преждевременного старения, и имеет в основе своего патогенеза аутоиммунную природу, которая неразрывно связана с активацией врождённого иммунитета и участием в этом процессе кишечного

ЛПС. Впервые это предположение было сформулировано нами ещё треть века назад [36], оно было основано как на установленном нами факте присутствия ЛПС и лейкоцитов в мазках крови практически здоровых людей [8], так и на способности недиабетогенных доз стрептозоцина (селективно уничтожает β -клетки поджелудочной железы) в присутствии ЛПС вызывать у экспериментальных животных диабет 1 типа [36]. Результаты последующих исследований прямо или косвенно подтвердили правомочность этого посыла [37, 38], позволили квалифицировать ЭА как триггер диабета (рис. 4). Инсулинорезистентность тоже может быть прямым следствием ЛПС-индуцированного системного воспаления [39-42], и очень часто ассоциируется с ожирением, для которого характерны повышенный провоспалительный фон и высокий (в 2-3 раза превышающий норму [20]) уровень содержания эндотоксина. Есть основания полагать, что жировая ткань

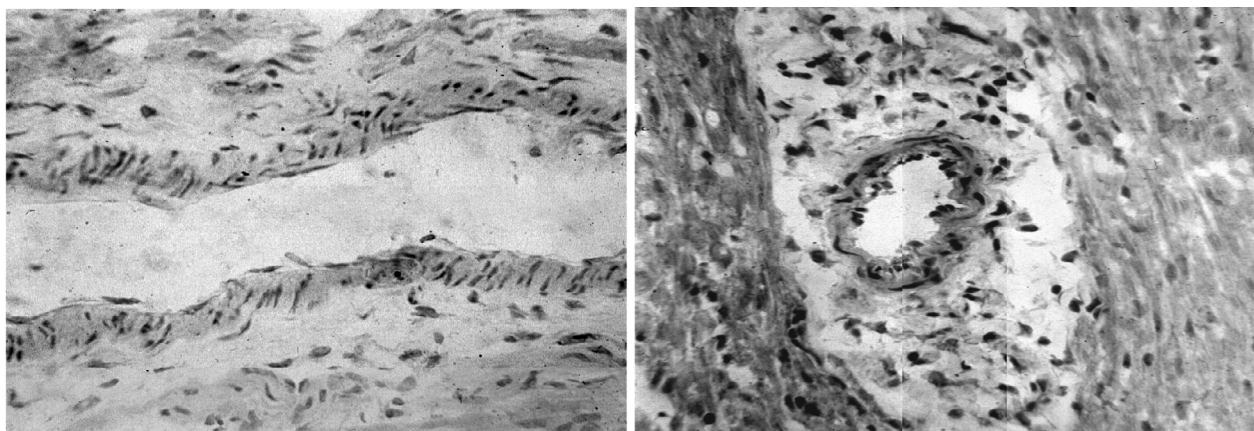


Рис. 3. Десквамация эндотелиальных клеток обнаруживается уже спустя 30-60 мин (слева) и сменяется к 3-5-му дню эндотоксической агрессии пролиферацией эндотелиальных и мезангиальных клеток (справа). Сердце кролика. Окраска гематоксилином и эозином (цит. по: [28]).

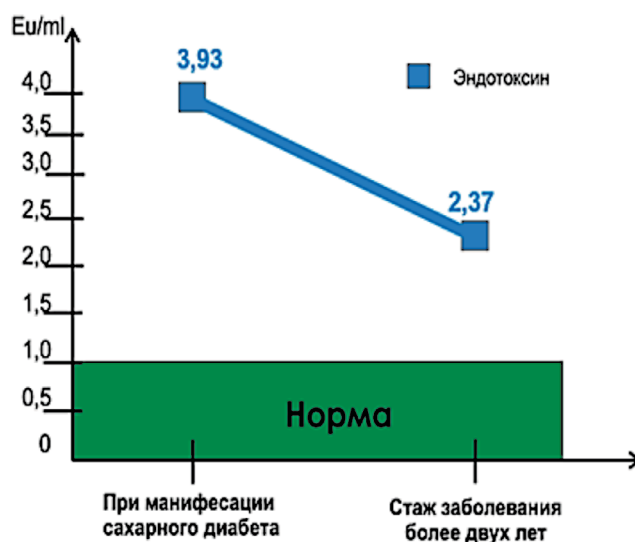


Рис. 4. Динамика изменения концентрации ЛПС у детей с сахарным диабетом 1 типа (вверху), схема последовательности событий (внизу) (по: [37]).

является депо гидрофобной формы молекулы ЛПС, который может поступать в кровоток в результате стресс-индуцированного липолиза. Так не потому ли проследиваться взаимосвязь между ожирением, стрессом и развитием инсулинорезистентности?

Стресс является атрибутом самой жизни, основой адаптации к изменению условий обитания и внутренней среды. Высказанное в 1988 году предположение о способности стресса вбрасывать в общий кровоток дополнительный объём кишечного ЛПС в составе портальной крови по шунтам [9] нашло своё подтверждение при физической нагрузке в тесте определения PWC170, и в клинической модели психоэмоционального стресса [14, 16]. Это позволяет предполагать, что некротические повреждения слизистой желудочно-кишечного тракта при не глубоком (недостаточ-

ном) наркозе во время полостных операций могут быть следствием системного ЛПС-индуцированного воспаления, и развиваться по механизму, аналогичному местному феномену Шварцмана, а не являться «стероидными язвами», как это принято считать. В определённой степени это подтверждается результатами исследований М.В. Мешкова и соавт. (рис. 5, 6) [25, 26], которые обнаружили прямую взаимосвязь между уровнями кортизола и ЛПС в общем кровотоке и развитием послеоперационных осложнений в детской хирургии.

ВИЧ-инфекция также является фактором ускоренного старения. В механизмах реализации этого действия лежит ЛПС-индуцированный синдром системного воспалительного ответа (ССВО), носящий циклический характер, который определяется периодами репликации вируса в эпителии слизистой кишеч-

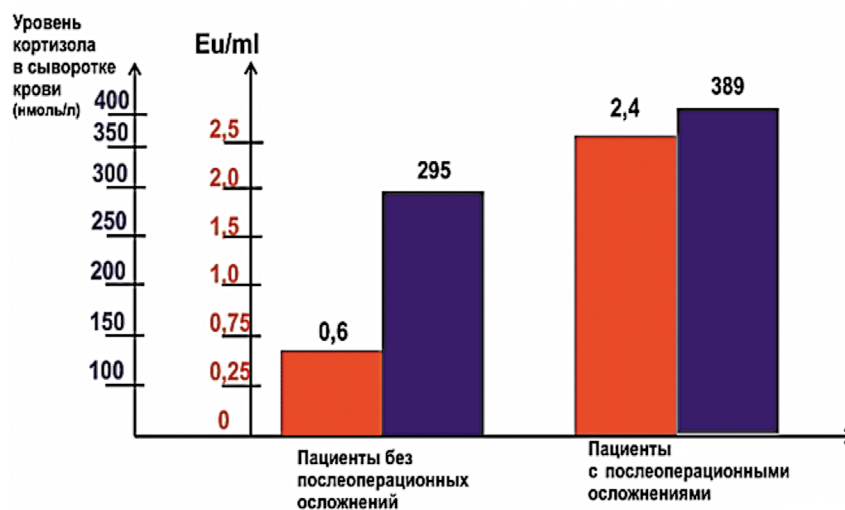


Рис. 5. Различия в уровнях эндотоксина (красные столбики) и кортизола (синие столбики) в крови у детей с осложнениями и без таковых в послеоперационном периоде плановых оперативных вмешательств (по: [25]).



Рис. 6. Динамика концентрации ЛПС в зависимости от течения послеоперационного периода у детей с экстренной абдоминальной патологией (по: [25]).

ника с повреждением её целостности (рис. 7) [21].

Сепсис – это синдром системного воспалительного ответа на эндотоксиновую агрессию кишечного и/или иного происхождения, который в отсутствие эффективной терапии сопровождается бактериемией и полиорганной недостаточностью» [3]. Впервые взаимосвязь между сепсисом и скоростью старения обнаружил академик Виктор Сергеевич Савельев [43]. Перенесённая абдоминальная катастрофа (перитонит) резко увеличивает прогрессирование заболеваний атеросклеротической природы (учитывая, что атеросклероз – один из главных маркёров старения). Ключевая роль ЛПС в индукции ССВО ярко манифестируется высокой эффективностью селективной ЛПС-гемосорбции при лечении септических состояний и профилактики развития эндотоксинового шока [44-46].

Шок – это синдром полиорганной недостаточности (СПОН) острого течения. Этиология его различна: септический (синоним – эндотоксиновый), травматический, ожоговый, кардиогенный, острой кровопотери и др. Общим в патогенезе различных шоковых процессов являются: диссеминированное внутрисудистое свертывание (ДВС) в фазе коагулопатии потребления), и ССВО. По своей сути шок – это молниеносный вариант старения, базисным элементом которого является ЛПС-индуцированный ССВО. Основой развития ЭА при шоке любой этиологии (кроме анафилактического) лежит нарушение кишечного барьера, развивающегося в силу трофического небла-

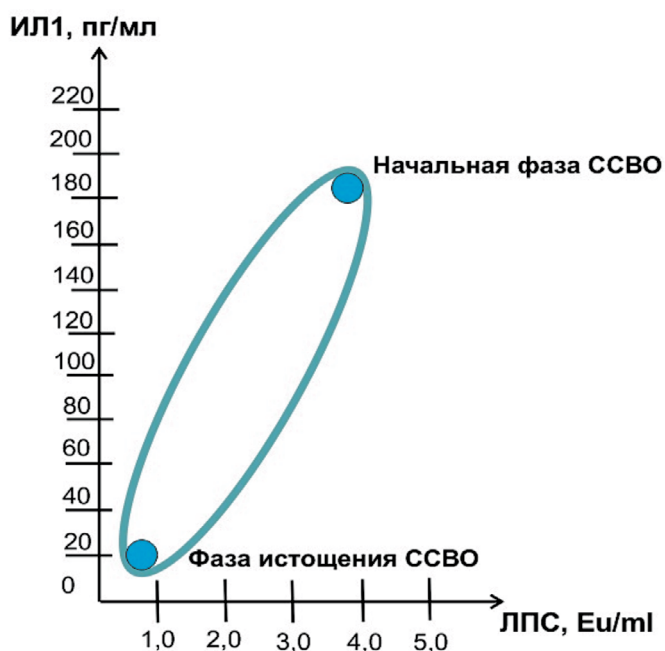


Рис. 7. Периодичность развития ССВО у ВИЧ-инфицированных больных, когда фаза ЛПС-индуцированной гиперактивации иммунной системы сменяется её истощением, связана с циклами репликации вируса и обусловленной ими повреждением кишечного барьера (по: [21]).

гополучия, и стресс. Создаются условия повышенного поступления ЛПС в портальную кровь и увеличения её сброса по шунтам в общую гемодинамику. По своей сути, шок любой этиологии в неблагоприятной фазе своего развития становится эндотоксиновым шоком. Другими словами, в основе прогрессирования шокового процесса лежит ЛПС-индуцированное системное воспаление, течение которого может усугубляться появлением в общем кровотоке и иных лигандов TLR, способных самостоятельно активировать врождённый иммунитет, или потенцировать провоспалительный эффект ЛПС. Спасительным для пациента в этой ситуации являются: подъём онкотического давления (для профилактики полисерозита и уменьшения объёма циркулирующей крови), противовоспалительная терапия (в первую очередь – глюкокортикоидами), «укрепление» кишечного барьера, селективная энтеросорбция (возможная при помощи аптамеров), голодание, элиминация эндотоксина из общей гемодинамики, в том числе с использованием селективной ЛПС-гемосорбции.

Реаниматологам хорошо известно, что почечная недостаточность, возникающая в первую очередь, в результате стресс-обусловленного шунтирования кровотока в юкстамедуллярной зоне почек, является абсолютно неблагоприятным прогностическим признаком. Возникает вопрос: а почему? Да потому, что

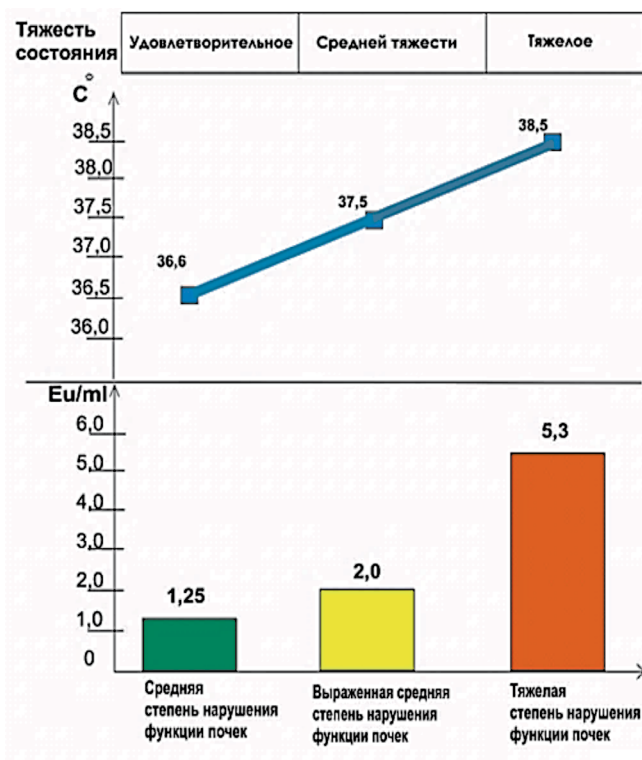


Рис. 8. По мере прогрессирования нарушения функции почек у детей с уропатией увеличивается уровень эндотоксина в крови и температура тела (по: [46]).

почки являются основным ЛПС-выделяющим органом неизрасходованного адаптивными системами эндотоксина. Подтверждением важной ЛПС-выделительной функции почек могут служить результаты, полученные М.В. Мешковым и соавторами (рис. 8) при изучении уропатии у детей с различной степенью почечной недостаточности [47]. При неблагоприятном течении шокового процесса вслед за повышением температуры тела следует её снижение ниже нормы – как следствие развития эндотоксиновой толерантности, которая является абсолютно неблагоприятным прогностическим признаком.

Таким образом, старение как неизбежный и индивидуально обидный (но с видовой точки зрения – целесообразный и обязательный) процесс самоуничтожения предопределён самой природой иммунной системы. Скорость старения зависит от генетических и многих других факторов внешней и внутренней среды, среди которых ключевыми являются: кишечный эндотоксин и стресс [48]. Именно эти два фактора являются обязательными для обеспечения процессов жизнеобеспечения и самоуничтожения, что в весьма упрощённом виде можно представить в виде следующей схемы (рис. 9).

Кишечный эндотоксин в условиях целостности кишечного барьера поступает в портальную кровь исключительно в гидрофобной форме (лишённой полисахарида) в составе хиломикрон. Липидный механизм

транспорта кишечного ЛПС в кровь косвенно подтверждается рядом научных фактов [20]: ингибиторы желудочно-кишечных липаз блокируют образование хиломикрон и снижают уровень ЛПС в общем кровотоке (рис. 10); лечебное голодание (до трёх недель) пациентов с ожирением приводит (наряду с потерей веса за счёт жировой ткани) двукратному снижению уровня эндотоксина в общей гемодикуляции, практически до верхней границы диапазона возрастной нормы (рис. 11).

Портальная кровь (95%), содержащая эндотоксин, поступает в печень, используется системой фиксированных макрофагов в качестве индуктора синтеза провоспалительных цитокинов (концентрация которых определяет уровень активности иммунитета), другая часть поступает в гепатоциты и возвращается (в неизменном или конформированном виде, пока это доподлинно неизвестно) с желчью в кишечник. Другая часть (5%) портальной крови по порто-кавальным шунтам поступает в общий кровоток и активирует: макрофаги лёгких, миелоцитарный росток костного мозга и все иммунокомпетентные клетки (независимо от уровня их дифференцировки), нейроглию (задающий уровень активности работы нейрона), гемостаз и клетки иных адаптивных систем. В этом и заключается основная физиологическая роль кишечного ЛПС. В экстремальных условиях, требующих более высокого уровня активности адаптивных систем (в т.ч. иммунитета), стресс-реакция обеспечивает большой объём сброса



Рис. 9. В физиологических условиях (целостности кишечного и печёночного барьера, отсутствия почечной недостаточности) главной причиной трансформации системной эндотоксемии в её патогенную форму – эндотоксиновую агрессию, является стресс (по [11]).

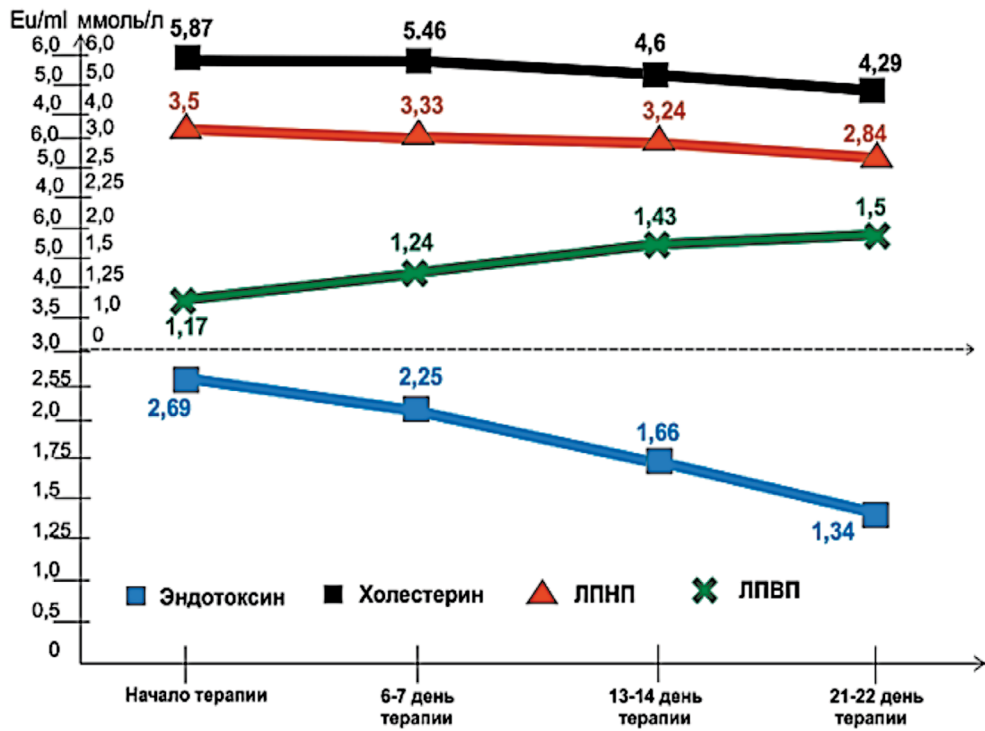


Рис. 10. Ингибитор желудочно-кишечных липаз обуславливает двукратное снижение уровня ЛПС и тенденцию к нормализации показателей липидного профиля крови (по: [20]).

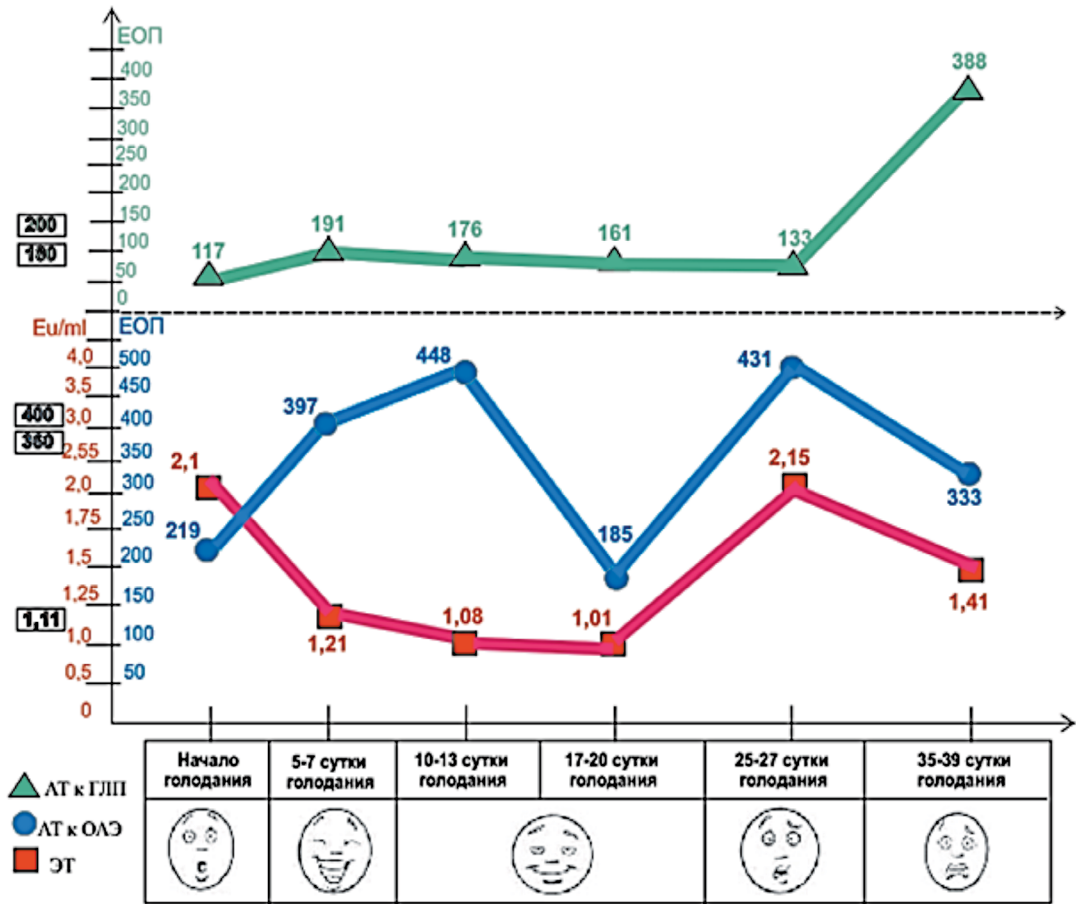


Рис. 11. Лечебное голодание на протяжении трёх недель обеспечивает двукратное снижение концентрации эндотоксина в общем кровотоке (по: [20]).

портальной крови, минуя печень, в общий кровоток и увеличение концентрации кишечного ЛПС в гемокрикулярции. В этом единство кишечной микрофлоры и системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники в поддержании гомеостаза. Однако в условиях хронического стресса (самая частая причина которого – депрессия) он может быть единственной и непосредственной причиной развития ЭА, индукции системного воспаления, которое манифестируется различными нозологическими формами заболеваний в силу генетической и/или приобретённой предрасположенности [3].

Заключение

Словосочетание в названии лекции и их последовательность неслучайны, поскольку отражают приоритетность первого и соподчинённость последующих, представляют собой звенья одной цепи длиной в жизнь. Эволюция базируется на ошибках (полезных мутациях) и смене поколений, которые обеспечивают развитие вида или его исчезновение, понятия «жизнь» и «смерть» равновелики, а «старение» представляет собой обязательный связующий их элемент. Для того, чтобы эта неразрывная связь была стабильна (жизнь-старение-смерть), должен быть обязательный и единый для всех трёх этапов развития вида элемент, имя которого – кишечный ЛПС, и «приводные ремни» реализации. Последними являются все адаптивные системы (ЦНС, эндокринная и иммунная система, гемостаз), клетки которых снабжены TLR4. Особое место в реализации вышеприведённой череды событий (жизнь-старение-смерть) принадлежит адаптивному иммунитету, который работает без разбору, как против чужеродных, так и собственных антигенов, что заложено в самой его двуликвой природе. Основное предназначение этого сегмента иммунной системы – соблюдение чистоты клеточного пула (противоопухолевый иммунитет), а цена ему – аутоиммунные процессы, интенсивность которых определяется активностью врождённого иммунитета. В связи с этим возникает о вопрос: что определяет уровень активности врождённого иммунитета? Ведущая роль среди его рецепторов принадлежит TLR4. Это означает, что интенсивность процесса самоуничтожения определяется ЛПС кишечного и/или иного происхождения. Другими словами, жизнь представляет собой «процесс сгорания в огне низкоинтенсивного воспаления», продолжительность которого определяется уровнем (увеличивающимся с возрастом [3, 15]) содержания эндотоксина в крови и способностью иммунной системы реагировать на него. Последняя изменчива, зависит от ряда (в т.ч. неизвестных сегодня) факторов, к числу известных следует отнести способность гормонов коры надпочечников блокировать иммуностимулирующий эффект ЛПС.

Таким образом, кишечная микрофлора в лице эндотоксина занимает центральное место в регуляции активности иммунитета, индукции системного воспа-

ления и скорости старения. Гениальное предположение Ильи Ильича Мечникова [49] о важной роли кишечного фактора (на тот период времени не имеющее доказательной базы) в механизме старения подтвердилось. Нашёл своё развитие и не менее гениальный постулат Ганса Селье гласящий, что в основе развития болезней лежат адаптивные механизмы [50]. Благодаря этим Великим учёным, постулированию системной эндотоксинемии (как биологического явления) и открытию TLR4, удалось приблизиться к пониманию фундаментальных основ биологии человека и старения. Последнему представляется возможным дать следующее определение: *Старение – это генетически обусловленный процесс самоуничтожения (как базисного элемента развития вида через самообновление популяции), который реализуется иммунной системой при участии кишечного эндотоксина и стресса, характеризуется низкоинтенсивным системным воспалением и хроническими заболеваниями прогрессирующего течения.*

Лекция прочитана на Симпозиуме с международным участием «Эндотоксиновые инновации диагностики, лечения и профилактики заболеваний» (Набережные Челны, 29 ноября – 01 декабря 2019 г.).

Список литературы

1. Salvioli S., Capri M., Valensin S., Tieri P., Monti D., Ottaviani E., Franceschi C. Inflamm-aging, Cytokines and Aging: State of the Art, New Hypotheses on the Role of Mitochondria and New Perspectives From Systems Biology. *Curr. Pharm. Des.* 2006; 12(24): 3161-3171. DOI: 10.2174/13816120677947470
2. Franceschi C., Garagnani P., Vitale G., Capri M., Salvioli S. Inflammaging and 'Garb-aging'. *Trends Endocrinol. Metab.* 2017; 28(3): 199-212. DOI:10.1016/j.tem.2016.09.005
3. Яковлев М.Ю. *Кишечный эндотоксин и воспаление.* В кн.: Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание. / Под ред. Бутова Ю.С., Скрипкина Ю.К., Иванова О.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013: 70-76.
4. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P, Janeway C.A.Jr. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature.* 1997; 388(6640): 394-397. DOI: 10.1038/41131
5. West A.P., Koblansky A.A., Ghosh S. Recognition and Signaling by Toll-Like Receptors. *Rev. Cell Dev. Biol.* 2006; 22: 409-437. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.21.122303.115827
6. Rietschel E.T., Rietschel W. Endotoxin: Historical Perspectives. In: *Endotoxin in Health and Disease.* Ed: Brade H., Opal S.M., Vogel S.N., Morrison D.C. N.Y. Basel, 1999. 1-31 p.
7. Яковлев М.Ю. «Эндотоксинная агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных. *Успехи современной биологии.* 2003; 123(1): 31-40.
8. Яковлев М.Ю., Крупник А.Н., Бондаренко Е.В. *Диагностическая информативность иммуноморфологической идентификации эндотоксин-положительных гранулоцитов в клинике и эксперименте. Актуальные вопросы теоретической и прикладной инфекционной иммунологии, механизмы противои инфекционного иммунитета.* М.: Медицина, 1987. 127-128 с.
9. Яковлев М.Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточность барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления. *Казанский медицинский журнал.* 1988; 5: 353-358.
10. Яковлев М.Ю. Воспоминания о лучшем или об истоках эндотоксинной теории. *Актуальные проблемы общей патологии. Юбилейная научно-практическая конференция.* Казань. 2015; 68-80.
11. Аниховская И.А., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И., Иванов Ю.Д., Кубышкин А.В., Маркелова М.М., Покусаева Д.П., Яковлев М.Ю. Краткая история изучения роли кишечного фактора в старении и/или индукции системного воспаления: достижения, проблемы, перспективы. *Патогенез.* 2019; 17(1): 4-17. DOI: 10.25557/2310-0435.2019.01.4-17

12. Nova Z., Skovierova H., Calkovska A. Alveolar-Capillary Membrane-Related Pulmonary Cells as a Target in Endotoxin-Induced Acute Lung Injury. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20(4), 831. DOI: 10.3390/ijms20040831
13. Аниховская И.А., Опарина О.Н., Яковлева М.М., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин как универсальный фактор адаптации и общего адаптационного синдрома. *Физиология человека.* 2006; 32(2): 87-92.
14. Салахов И.М., Аниховская И.А., Майский И.А., Маркелова М.М., Окорочков П.Л., Хасанова Г.Р., Юркив В.А. Нормативные показатели системной эндотоксинемии как базисный элемент определения роли липополисахаридов кишечной микрофлоры в общей патологии. *Патогенез.* 2015; 13(1): 18-27.
15. Аниховская И.А., Двоеносов В.Г., Жданов Р.И., Кубатиев А.А., Майский И.А., Маркелова М.М., Мешков М.В., Опарина О.Н., Салахов И.М., Яковлев М.Ю. Психоэмоциональный стресс как клиническая модель начальной фазы общего адаптационного синдрома. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2015; 59(4): 87-92. DOI: 10.25557/0031-2991.2015.04.87-92
16. Гордиенко А.И., Белоглазов В.А., Кубышкин А.В., Климиш Н.В., Яковлев М.Ю. Дисбаланс гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета как вероятный фактор патогенеза аутоиммунных заболеваний. *Физиология человека.* 2019; 45(3): 123-128. DOI: 10.1134/S0131164619030068
17. 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. Книга 3.* М.: Московские учебники СиДиПресс, 2007. 80 с.
18. Энукидзе Г.Г., Аниховская И.А., Марачев А.А., Яковлев М.Ю. Эндотоксинавая агрессия в патогенезе хронических воспалительных заболеваний органов малого таза или антиэндотоксиновое направление их лечения. *Физиология человека.* 2006; 32(3): 117-123.
19. Окорочков П.Л., Аниховская И.А., Яковлева М.М., Лазарева С.И., Меламуд А.А., Мешков М.В., Салахов И.М., Энукидзе Г.Г., Яковлев М.Ю. Алиментарный фактор как вероятный индуктор воспаления или липидный компонент механизма транспорта кишечного эндотоксина. *Физиология человека.* 2012; 38(6): 649-655.
20. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновая теория атеросклероза. *Физиология человека.* 2015; 41(1): 89-97. DOI: 10.7868/S0131164615010026
21. 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; 30(6): 125-127.
22. Вышегуров Я.Х., Аниховская И.А., Батманов Ю.Е., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин в патогенезе воспалительной патологии глаза и антиэндотоксиновая составляющая её лечения. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2007; 1: 12-14.
23. Вышегуров Я.Х., Аниховская И.А., Расческов А.Ю., Усов И.А., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновая агрессия как облигатный фактор патогенеза иридоциклитов различного происхождения и её этиология. *Физиология человека.* 2006; 6: 109-113.
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; 31(6): 91-96.
25. Мешков М.В., Гатауллин Ю.К., Иванов В.Б., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновая агрессия как причина послеоперационных осложнений в детской хирургии (новые перспективы профилактики). *Новые лечебно-диагностические технологии. Том 2.* М.: Московские учебники-СиДиПресс, 2007. 144 с.
26. Уразаев Р.А., Крупник А.Н., Яковлев М.Ю. Эндотоксинемия в раннем периоде адаптации новорожденных и их матерей. *Казанский медицинский журнал.* 1992; 73(2): 114.
27. Яковлев М.Ю. Эндотоксиновый шок. *Казанский медицинский журнал.* 1987; 68(3): 207-211.
28. Яковлев М.Ю. Морфология миокарда при эндотоксиновом шоке. *Архивы патологии.* 1985; 7: 34-41.
29. Wiedermann C.J., Kiechl S., Dunzendorfer S., Schratzberger P., Egger G., Oberholzer F., Willeit J. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results from the Bruneck Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34(7): 1975-1981.
30. Чижигов Н.В., Аниховская И.А., Лиходед В.Г., Салахов И.М., Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия в патогенезе атеросклероза. *Успехи современной биологии.* 2001; 121(3): 266-274.
31. Чижигов Н.В., Лиходед В.Г., Светухин А.М., Яковлев М.Ю. Эндотоксин кишечной микрофлоры в клинике и патогенезе хронической ишемии нижних конечностей. Пенза: Издательство ПГТУ им. В.Г. Белинского, 2002. 169 с.
32. Конев Ю.В., Лазебник Л.Б., Яковлев М.Ю., Аниховская И.А. Атеросклероз и эндотоксин. *Клиническая геронтология.* 2004; 10(7): 36-42.
33. Покусаева Д.П., Аниховская И.А., Коробкова Л.А., Яковлев М.Ю. Коррелятивные взаимосвязи между показателями системной эндотоксинемии и липидного профиля у пациентов без клинических проявлений атеросклероза. *Патогенез.* 2018; 16(4): 182-185. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.04.182-185
34. Покусаева Д.П., Аниховская И.А., Коробкова Л.А., Яковлев М.Ю. Возрастные и гендерные особенности показателей системной эндотоксинемии и их взаимосвязь с общепризнанными лабораторными факторами риска атеросклероза. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2019; 63(3): 13-19. DOI: 10.25557/0031-2991.2019.03.13-19
35. Покусаева Д.П., Аниховская И.А., Коробкова Л.А., Яковлев М.Ю., Энукидзе Г.Г. Прогностическая значимость показателей системной эндотоксинемии в атерогенезе. *Физиология человека.* 2019; 45(5): 543-551. DOI: 10.1134/S0131164619050138
36. Пермяков Н.К., Яковлев М.Ю. Патология органов пищеварения и системная эндотоксинемия. *Архив патологии.* 1989; 51(12): 74-79.
37. Окорочков П.Л., Аниховская И.А., Волков И.Э., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин в индукции сахарного диабета первого типа. *Физиология человека.* 2011; 37(2): 247-249.
38. 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; 60(3): 61-67. DOI: 10.25557/0031-2991.2016.03.61-67
39. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A., Poggi M., Knauf C., Bastelica D., Neyrinck A.M., Fava F., Tuohy K.M., Chabo C., Waget A., Delmée E., Cousin B., Sulpice T., Chamontin B., Ferrières J., Tanti J.F., Gibson G.R., Casteilla L., Delzenne N.M., Alessi M.C., Burcelin R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007; 56(7): 1761-1772. DOI: 10.2337/db06-1491
40. Cani P.D., Bibiloni R., Knauf C., Waget A., Neyrinck A.M., Delzenne N.M., Burcelin R. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes.* 2008; 57(6): 1470-1481. DOI: 10.2337/db07-1403
41. Kim J.J., Sears D.D. TLR4 and Insulin Resistance. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2010; 2010. DOI: 10.1155/2010/212563
42. Dasu MR, Devaraj S, Park S, Jialal I. Increased toll-like receptor (TLR) activation and TLR ligands in recently diagnosed type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care.* 2010; 33(4): 861-868. DOI: 10.2337/dc09-1799
43. Савельев В.С., Петухов В.А., Каралкин А.В., Сон Д.А., Подачин П.В., Романенко К.В., Иванов В.В. Синдром кишечной недостаточности в ургентной абдоминальной хирургии: новые методические подходы к лечению. *Трудный пациент.* 2005; 4: 2-10.
44. Хорошилов С.Е., Карпун Н.А., Половников С.Г., Никулин А.В., Кузовлев А.Н. Селективная гемсорбция эндотоксина в лечении абдоминального сепсиса. *Общая реаниматология.* 2009; 6: 83-87. DOI: 10.15360/1813-9779-2009-6-83
45. Cavaillon J.M. Polymyxin B for endotoxin removal in sepsis. *Lancet Infect. Dis.* 2011; 11(6): 426-427. DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70131-1
46. Зулкарнаев А.Б., Крстич М., Ватазин А.В., Губарев К.К. Современный этиопатогенетический подход к лечению гнойно-септических осложнений после трансплантации почки. *Медицинский альманах.* 2013; 5: 161-164.
47. 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: 15-19.
48. Аниховская И.А., Салахов И.М., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин и стресс в адаптации и старении. *Вестник Российской академии естественных наук.* 2016; 16(1): 19-24.
49. Мечников И.И. *Этюды оптимизма.* М.: Наука, 1964. 128 с.
50. Selye H. *Stress in Health and Disease.* Boston: Butterworths, 1976. 1300 p.

References

- Salvioli S., Capri M., Valensin S., Tieri P., Monti D., Ottaviani E., Franceschi C. Inflamm-aging, Cytokines and Aging: State of the Art, New Hypotheses on the Role of Mitochondria and New Perspectives From Systems Biology. *Curr. Pharm. Des.* 2006; 12(24): 3161-3171. DOI: 10.2174/138161206777947470
- Franceschi C., Garagnani P., Vitale G., Capri M., Salvioli S. Inflamm-aging and 'Garb-aging'. *Trends Endocrinol. Metab.* 2017; 28(3): 199-212. DOI:10.1016/j.tem.2016.09.005
- Yakovlev M.Yu. [Intestinal endotoxin and inflammation]. In: [Dermatovenerology. National guide. Brief Edition]. / Eds.: Butov Yu.S., Skripkin Yu.K., Ivanov O.L. M.: GEOTAR-Media: 2013. 70-76 p. (in Russian)
- Medzhitov R., Preston-Hurlburt P, Janeway C.A.Jr. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature.* 1997; 388(6640): 394-397. DOI: 10.1038/41131
- West A.P., Koblansky A.A., Ghosh S. Recognition and Signaling by Toll-Like Receptors. *Rev. Cell Dev. Biol.* 2006; 22: 409-437. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.21.122303.115827
- Rietschel E.T., Rietschel W. Endotoxin: Historical Perspectives. In: Endotoxin in Health and Disease. Ed: Brade H., Opal S.M., Vogel S.N., Morrison D.C. N.Y. Basel, 1999. 1-31 p.
- Yakovlev M.Yu. ["Endotoxin aggression" as a pre-disease or universal pathogenesis factor of human and animal diseases]. *Uspekhi sovremennoi biologii [Successes of modern biology]*. 2003; 123 (1): 31-40. (in Russian)
- Yakovlev M.Yu., Krupnik A.N., Bondarenko E.V. [Diagnostic informational content of immunomorphological identification of endotoxin-positive granulocytes in the clinic and experiment. Topical issues of theoretical and applied infectious immunology, mechanisms of anti-infective immunity]. *M. Medicine*, 1987. 127-128 p. (in Russian)
- Yakovlev M.Yu. [The role of intestinal microflora and insufficiency of the barrier function of the liver in the development of endotoxemia and inflammation]. *Kazanskii meditsinskii zhurnal [Kazan Medical Journal]*. 1988; 5: 353-358. (in Russian)
- Yakovlev M.Yu. [Memories of the best or the origins of endotoxin in theory]. In: *Aktual'nye problemy obshchey patologii. Yubileynaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya. [Actual problems of general pathology. Jubilee scientific and practical conference]*. Kazan' [Kazan]. 2015; 68-80. (in Russian)
- Anikhovskaya IA, Beloglazov VA, Gordienko A.I., Ivanov Yu.D., Kubyshkin A.V., Markelova M.M., Pokusayeva D.P., Yakovlev M.Yu. [A brief history of the study of the role of the intestinal factor in aging and/or the induction of systemic inflammation: achievements, problems, prospects]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2019; 17(1): 4-17. DOI: 10.25557/2310-0435.2019.01.4-17 (in Russian)
- Nova Z., Skovierova H., Calkovska A. Alveolar-Capillary Membrane-Related Pulmonary Cells as a Target in Endotoxin-Induced Acute Lung Injury. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20(4), 831. DOI: 10.3390/ijms20040831
- Anikhovskaya I.A., Oparina O.N., Yakovleva M.M., Yakovlev M.Yu. [Intestinal endotoxin as a universal factor of adaptation and general adaptation syndrome]. *Fiziologiya Cheloveka [Human physiology]*. 2006; 32 (2): 87-92. (in Russian)
- Salakhov I.M., Anikhovskaya I.A., Maysky I.A., Markelova M.M., Okorokov P.L., Khasanova G.R., Yurkiv V.A. [Regulatory indicators of systemic endotoxemia as a basic element for determining the role of intestinal microflora lipopolysaccharides in general pathology]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2015; 13 (1): 18-27. (in Russian)
- Anikhovskaya I.A., Dvoenosov V.G., Zhdanov R.I., Kubatiev A.A., Maysky I.A., Markelova M.M., Meshkov M.V., Oparina O.N., Salakhov I.M., Yakovlev M.Yu. [Psychoemotional stress as a clinical model of the initial phase general adaptation syndrome]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological physiology and experimental therapy]*. 2015; 59(4): 87-92. DOI: 10.25557/0031-2991.2015.04.87-92 (in Russian)
- Gordienko A.I., Beloglazov V.A., Kubyshkin A.V., Khimich N.V., Yakovlev M.Yu. [Humoral Anti-Endotoxin Immunity Disbalance as a Probable Factor of Pathogenesis of Autoimmune Diseases]. *Fiziologiya Cheloveka [Human Physiology]*. 2019; 45(3): 123-128. DOI: 10.1134/S013164619030068 (in Russian)
- Enukidze G.G., Anikhovskaya I.A., Marachev A.A., Yakovlev M.Yu. [Antiendotoxin direction in the treatment of chronic inflammation and female infertility. New diagnostic and treatment technologies. Book 3]. Moscow: Moskovskie uchebniki CD-Press, 2007. 80 p. (in Russian)
- Enukidze G.G., Anikhovskaya I.A., Marachev A.A., Yakovlev M.Yu. [Endotoxin aggression in the pathogenesis of chronic inflammatory diseases of the pelvic organs or anti-endotoxin direction of their treatment]. *Fiziologiya Cheloveka [Human physiology]*. 2006; 32 (3): 117-123. (in Russian)
- Okorokov P.L., Anychovskaya I.A., Yakovleva M.M., Melamud A.A., Salakhov I.M., Enukidze G.G., Yakovlev M.Y., Lazareva S.I., Meshkov M.V. [Nutritional factors of inflammation induction or lipid mechanism of endotoxin transport]. *Fiziologiya Cheloveka [Human Physiology]*. 2012; 38(6): 649-655. (in Russian)
- Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Yakovlev M.Yu. [Endotoxin theory of atherosclerosis]. *Fiziologiya Cheloveka [Human Physiology]*. 2015; 41(1): 89-97. DOI: 10.7868/S0131164615010026 (in Russian)
- Anikhovskaya I.A., Vyshegurov Y.H., Usov IA, Yakovlev M.Yu. [Bifidumbacteria as a means of preventing and treating "endotoxin aggression" in patients with chronic diseases in stages of remission and exacerbation]. *Fiziologiya cheloveka [Human physiology]*. 2004; 30(6): 125-127. (in Russian)
- Vyshegurov Ya.Kh., Anikhovskaya I.A., Batmanov Yu.E., Yakovlev M.Yu. [Intestinal endotoxin in the pathogenesis of inflammatory pathology of the eye and the antiendotoxin component of its treatment]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological physiology and experimental therapy]*. 2007; 1: 12-14. (in Russian)
- Vyshegurov Ya.Kh., Anikhovskaya I.A., Rascheskov A.Yu., Usov I.A., Yakovlev M.Yu. [Endotoxin aggression as an obligate factor in the pathogenesis of iridocyclitis of various origins and its etiology]. *Fiziologiya cheloveka [Human physiology]*. 2006; 6: 109-113. (in Russian)
- 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 Syndrom]. *Fiziologiya cheloveka [Human physiology]*. 2005; 31(6): 91-96. (in Russian)
- Meshkov M.V., Gataullin Yu.K., Ivanov V.B., Yakovlev M.Yu. [Endotoxin aggression as a cause of postoperative complications in pediatric surgery (new prospects for prevention). *New medical and diagnostic technologies. Volume 2*. M.: Moscow textbooks – SiDiPress, 2007. 144 p. (in Russian)
- Urazaev R.A., Krupnik A.N., Yakovlev M.Yu. [Endotoxemia in early period of adaptation in infants and their mothers]. *Kazanskii meditsinskii zhurnal [Kazan Medical Journal]*. 1992; 73(2): 114. (in Russian)
- Yakovlev M.Yu. [Endotoxin shock]. *Kazanskii meditsinskii zhurnal [Kazan Medical Journal]*. 1987; 68(3): 207-211. (in Russian)
- Yakovlev M.Yu. [Myocardial morphology with endotoxin shock]. *Arkhiviy patologii [Archives of pathology]*. 1985; 7: 34-41. (in Russian)
- Wiedermann C.J., Kiechl S., Dunzendorfer S., Schratzberger P., Egger G., Oberhollenzer F., Willeit J. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results from the Bruneck Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34(7): 1975-1981.
- Chizhikov N.V., Anikhovskaya I.A., Likhoded V.G., Salakhov I.M., Yakovlev M.Yu. [Systemic endotoxemia in the pathogenesis of atherosclerosis]. *Uspekhi sovremennoi biologii [Advances in Modern Biology]*. 2001; 121(3): 266-274. (in Russian)
- Chizhikov N.V. Likhoded V.G., Svetukhin A.M., Yakovlev M.Yu. [Endotoxin of intestinal microflora in the clinic and pathogenesis of chronic lower limb ischemia]. Penza: Publishing house of the Penza State Pedagogical University, 2002. 169 p. (in Russian)
- Konev Y.V., Lazebnik L.B., Yakovlev M.Y., Anikhovskaya I.A. [Atherosclerosis and endotoxin]. *Klinicheskaya gerontologiya [Clinical Gerontology]*. 2004; 10(7): 36-42. (in Russian)
- Pokusayeva D.P., Anikhovskaya I.A., Korobkova L.A., Yakovlev M.Yu. [Correlations of indices of systemic endotoxemia with lipid profile in patients without clinical manifestation of atherosclerosis]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 16(4): 182-185. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.04.182-185 (in Russian)
- Pokusayeva D. P., Anikhovskaya I. A., Korobkova L. A., Yakovlev M. Yu. [Age and gender characteristics of indicators of systemic endotoxemia and their relationship with generally accepted laboratory risk factors for atherosclerosis]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological physiology and experimental therapy]*. 2019; 63(3): 13-19. DOI: 10.25557/0031-2991.2019.03.13-19 (in Russian)
- Pokusayeva D.P., Anikhovskaya I.A., Korobkova L.A., Yakovlev M.Yu., Enukidze G.G. [Prognostic Importance of the Indicators

- of Systemic Endotoxemia in Atherogenesis]. *Fiziologiya Cheloveka [Human Physiology]*. 2019; 45(5): 543-551. DOI: 10.1134/S0131164619050138 (in Russian)
36. Permyakov N.K., Yakovlev M.Yu. [Digestive pathology and systemic endotoxemia]. *Arkhiv patologii [Pathology Archive]*. 1989; 51(12): 74-79. (in Russian)
 37. Okorokov P.L., Anikhovskaya I.A., Volkov I.E., Yakovlev M.Yu. [Intestinal endotoxin as a trigger of type 1 diabetes mellitus]. *Fiziologiya Cheloveka [Human Physiology]*. 2011; 37(2): 247-249. (in Russian)
 38. Gordienko A.I., Beloglazov V.N., Kubyshkin A.V. [An imbalance in the indices of humoral antiendotoxin immunity and low-intensity inflammation in diabetes mellitus type 1 and 2]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological physiology and experimental therapy]*. 2016; 60(3): 61-67. DOI: 10.25557/0031-2991.2016.03.61-67 (in Russian)
 39. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A., Poggi M., Knauf C., Bastelica D., Neyrinck A.M., Fava F., Tuohy K.M., Chabo C., Waget A., Delmée E., Cousin B., Sulpice T., Chamontin B., Ferrières J., Tanti J.F., Gibson G.R., Castella L., Delzenne N.M., Alessi M.C., Burcelin R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007; 56(7): 1761-1772. DOI: 10.2337/db06-1491
 40. Cani P.D., Bibiloni R., Knauf C., Waget A., Neyrinck A.M., Delzenne N.M., Burcelin R. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008; 57(6): 1470-1481. DOI: 10.2337/db07-1403
 41. Kim J.J., Sears D.D. TLR4 and Insulin Resistance. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2010; 2010. DOI: 10.1155/2010/212563
 42. Dasu MR, Devaraj S, Park S, Jialal I. Increased toll-like receptor (TLR) activation and TLR ligands in recently diagnosed type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2010; 33(4): 861-868. DOI: 10.2337/dc09-1799
 43. Saveliev V.S., Petukhov V.A., Karalkin A.V., Son D.A., Podachin P.V., Romanenko K.V., Ivanov V.V. [Intestinal Failure Syndrome in Urgent Abdominal Surgery: New Methodological Approaches to Treatment]. *Trudnyi patsiyent [Difficult patient]*. 2005; 4: 2-10. (in Russian)
 44. Khoroshilov S.E., Karpun N.A., Polovnikov S.G., Nikulin A.V., Kuzovlev A.N. [Selective hemosorption of endotoxin in the treatment of abdominal sepsis]. *Obshchaya reanimatologiya [General resuscitation]*. 2009; 6: 83-87. DOI: 10.15360/1813-9779-2009-6-83 (in Russian)
 45. Cavaillon J.M. Polymyxin B for endotoxin removal in sepsis. *Lancet Infect. Dis.* 2011; 11(6): 426-427. DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70131-1
 46. Zulkarnaev A.B., Krstic M., Vatazin A.V., Gubarev K.K. [Modern etiopathogenetic approach to the treatment of purulent-septic complications after kidney transplantation]. *Meditsinskii al'manakh [Medical Almanac]*. 2013; 5: 161-164. (in Russian)
 47. Meshkov M.V., Anikhovskaya I.A., Gataullin Yu. K., Yakovlev M. Yu. [Endotoxin aggression as a universal factor of pathogenesis of hemostatic disorders in children with urological pathology]. *Urologiya [Urology]*. 2006; 1: 15-19. (in Russian)
 48. Anikhovskaya I.A., Salakhov I.M., Yakovlev M.Yu. [Intestinal endotoxin and stress in adaptation and aging]. *Vestnik Rossiyskoy akademii yestestvennykh nauk [Bulletin of the Russian Academy of Natural Sciences]*. 2016; 16(1): 19-24. (in Russian)
 49. Mechnikov I.I. *[Etudes of optimism]*. Moscow: Nauka, 1964. 128 p. (in Russian)
 50. Selye H. *Stress in Health and Disease*. Boston: Butterworths, 1976. 1300 p.

Сведения об авторе:

Яковлев Михаил Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией системной эндотоксинемии и шока Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; генеральный директор ООО «Клинико-диагностическое общество»; профессор кафедры патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-7166-9372>