

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ633598>

УДК 616-02: 616-093



Кишечная микробиота как фундаментальная основа гомеостаза, общей патологии и старения

А.С. Созинов¹, И.А. Аниховская^{2,3}, Р.И. Жданов^{1,4}, М.М. Маркелова², С.Г. Морозов²¹ Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;² Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, г. Москва, Россия;³ ООО «Клинико-диагностическое общество», Институт общей и клинической патологии, г. Москва, Россия;⁴ Межрегиональный клинико-диагностический центр, г. Казань, Россия

АННОТАЦИЯ

Кишечная микробиота — своеобразный орган-сателлит, выполняющий пищеварительную и защитную функции, поставщик жизненно важных для процессов гомеостаза молекул, участвующих в процессах метаболизма и определяющих уровень активности адаптивных систем, в том числе иммунитета. Иммунитет работает как во благо, так и против хозяина, что предопределено самой природой адаптивного иммунитета и его взаимодействием с врождённым звеном иммунной системы. Ключевым элементом этого взаимодействия служат молекулы эндотоксинов, или липополисахаридов, концентрация которых в общем кровотоке определяет уровень активности адаптивного (опосредованно врождённого) иммунитета, работающего в стохастическом режиме. Это обеспечивает как противоопухолевую защиту, так и самоуничтожение организма на основе аутоиммунного повреждения. За последние 35 лет произошёл мощный прорыв в области познания механизмов взаимодействия кишечной микробиоты и организма хозяина. Получены и опубликованы интереснейшие данные, которые в полной мере ещё не систематизированы и не осмыслены. Созданная российскими учёными методология изучения биологической роли липополисахаридов в клинических условиях основана на способности средств для снижения их уровня в крови повышать эффективность лечебно-профилактического процесса. Она позволила констатировать, в частности, участие липополисахаридного фактора в патогенезе ряда заболеваний. Открытое отечественными исследователями явление системной эндотоксинемии представляет собой процесс управления посредством кишечных эндотоксинов активностью адаптивных систем (в том числе иммунной) при участии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Среди вопросов для широкого обсуждения в клиническом сообществе нам видятся следующие: (1) определение направлений поиска средств для нормализации показателей системной эндотоксинемии как основы профилактической медицины, среди которых про- и пребиотики, энтеро- и гемосорбенты, гепатопротекторы, иммунопрепараты, хаотропные воздействия (плазмаферез, облучение крови); (2) клинические и экспериментальные модели изучения ассоциированных с кишечной микробиотой заболеваний; (3) создание протокола исследований по установлению возрастного диапазона интегральных показателей системной эндотоксинемии (уровня липополисахаридов и активности антиэндотоксинового иммунитета, противостоящего эндотоксиновой агрессии); (4) пути познания механизмов развития сопутствующей старению эндотоксиновой толерантности и её преодоления.

Ключевые слова: кишечная микробиота; липополисахариды; эндотоксины; адаптивный иммунитет; врождённый иммунитет; системная эндотоксинемия; эндотоксиновая агрессия.

Как цитировать:

Созинов А.С., Аниховская И.А., Жданов Р.И., Маркелова М.М., Морозов С.Г. Кишечная микробиота как фундаментальная основа гомеостаза, общей патологии и старения // Казанский медицинский журнал. 2024. Т. 105, № 6. С. 987–993. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ633598>

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ633598>

Intestinal microbiota as a fundamental basis for homeostasis, general pathology and aging

Alexei S. Sozinov¹, Irina A. Anikhovskaya^{2,3}, Renad I. Zhdanov^{1,4},
Marina M. Markelova², Sergei G. Morozov²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia;

³Clinical Diagnostic Society, Institute of General and Clinical Pathology, Moscow, Russia;

⁴Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan, Russia

ABSTRACT

Intestinal microbiota is a kind of satellite organ that performs digestive and protective functions, a supplier of molecules vital for homeostasis processes, involved in metabolic processes and determining the activity level of adaptive systems, including immunity. Immunity works both for and against the host, which is predetermined by the very nature of adaptive immunity and its interaction with the innate link of the immune system. The key element of this interaction is endotoxin molecules, or lipopolysaccharides, the concentration of which in the general bloodstream determines the activity level of adaptive (mediated by innate) immunity, which operates in a stochastic mode. This provides both antitumor protection and self-destruction of the body based on autoimmune damage. Over the past 35 years, there has been a powerful breakthrough in the field of understanding the mechanisms of interaction between the intestinal microbiota and the host organism. Interesting data have been obtained and published that have not yet been fully systematized and understood. The methodology for studying the biological role of lipopolysaccharides in clinical settings developed by Russian scientists was based on the ability of agents for reducing their blood levels to increase the effectiveness of the treatment and preventive process. In particular, it made it possible to establish the involvement of the lipopolysaccharide factor in the pathogenesis of a number of diseases. The phenomenon of systemic endotoxemia discovered by Russian researchers is a process of controlling the activity of adaptive systems (including the immune system) with the participation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system by means of intestinal endotoxins. We see the following issues for wide discussion in the clinical community: (1) determining the directions for finding agents for normalizing systemic endotoxemia indicators as the basis of preventive medicine, including pro- and prebiotics, entero- and hemosorbents, hepatoprotectors, immunopreparations, chaotropic effects (plasmapheresis, blood irradiation); (2) clinical and experimental models for studying diseases associated with intestinal microbiota; (3) creation of a research protocol to establish the age range of integral indicators of systemic endotoxemia (the level of lipopolysaccharides and the activity of antiendotoxin immunity that resists endotoxin aggression); (4) ways to understand the mechanisms of development of endotoxin tolerance accompanying aging and its overcoming.

Keywords: intestinal microbiota; lipopolysaccharides; endotoxins; adaptive immunity; innate immunity; systemic endotoxemia; endotoxin aggression.

To cite this article:

Sozinov AS, Anikhovskaya IA, Zhdanov RI, Markelova MM, Morozov SG. Intestinal microbiota as a fundamental basis for homeostasis, general pathology and aging. *Kazan Medical Journal*. 2024;105(6):987–993. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ633598>

Received: 20.06.2024

Accepted: 18.09.2024

Published: 07.11.2024

ВВЕДЕНИЕ

Гениальное предположение Ильи Ильича Мечникова о ведущей роли кишечной микрофлоры, обозначаемой в современной научной семантике как «кишечная микробиота» (КМ), в процессах старения многие десятилетия не находила научного подтверждения. Многочисленные экспедиции в очаги проживания долгожителей и удаление толстой кишки не приносили желаемого результата, не выявили особенностей в структуре КМ и не обусловили увеличение продолжительности жизни волонтеров, подвергшихся добровольным оперативным вмешательствам по удалению толстой кишки.

Это вызвало апатию и утрату интереса к исследованию данной проблемы почти на полвека. И лишь в 1988 г. были получены первые научные факты, свидетельствующие о способности кишечных эндотоксинов, или липополисахаридов (ЛПС), индуцировать системное воспаление без видимых для того причин и необходимости. Данное открытие вызвало неприятие со стороны медицинской общественности, поскольку противоречило одному из основополагающих постулатов общей патологии, который квалифицировал воспаление как защитную реакцию организма в ответ на повреждение, и потребовало создания методологической базы для проверки этого смелого на тот период времени предположения [1].

Исследования, проведенные с использованием новых методов лабораторного анализа в клинических условиях, обнаружили и нечто большее — участие ЛПС в процессах адаптации, нашедшее подтверждение в достижениях зарубежных коллег, открывших в конце 1990-х годов ЛПС-рецептор врожденного иммунитета у человека [1]. Этот TLR4-рецептор регулирует уровень активности всех звеньев иммунной системы, что позволило сформулировать эндотоксиновую теорию физиологии и патологии человека и ввести в научную семантику новые определения: «системная эндотоксинемия» и «эндотоксиновая агрессия» [2].

СИСТЕМНАЯ ЭНДОТОКСИНЕМИЯ КАК ОБЛИГАТНЫЙ КОМПОНЕНТ ГОМЕОСТАЗА И ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ

Системная эндотоксинемия — процесс управления активностью адаптивных систем (в том числе иммунной) кишечным эндотоксином при участии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [2]. Стресс обуславливает свой адаптивный эффект при участии ЛПС, содержание которых в общем кровотоке увеличивается за счёт шунтирования портального кровотока

и высвобождения его из депо — жировой ткани за счёт стресс-индуцированного липолиза, что мы можем наблюдать уже в периоде новорожденности при развитии ранних реакций адаптации [2].

ЛПС служат по своей сути экзогормонами адаптации (поскольку имеют свой рецептор — TLR4) и обладают способностью активировать практически все адаптивные системы и протеинкиназу С, снимающую репрессию с генома, что крайне необходимо организму, находящемуся в экстремальных (или близких к ним) условиях. Однако роль системной эндотоксинемии не ограничивается её участием только в процессах гомеостаза, а распространяется и на общую патологию.

Созданная российскими учёными методология изучения биологической роли ЛПС в клинических условиях основана на способности средств снижения их уровня в крови повышать эффективность лечебно-профилактического процесса. Она позволила [1–7]:

- констатировать участие ЛПС в индукции синдрома диссеминированного сосудистого свёртывания — спутника синдрома полиорганной недостаточности;

- постулировать участие ЛПС-фактора в патогенезе женского бесплодия, бронхообструктивного синдрома у детей при острых респираторных вирусных инфекциях, хронических гепатитов В и С, инфекций, вызванных вирусом иммунодефицита человека (и синдрома приобретённого иммунодефицита), и SARS-CoV-2¹, атеросклероза и острого инфаркта миокарда, алиментарного ожирения и сахарного диабета 1-го типа, эндогенных иридоциклитов и эндофтальмитов, аутоиммунных заболеваний и эндогенных психозов.

Это позволило сформулировать межотраслевые определения воспаления и сепсиса, ввести в научную семантику новое понятие «эндотоксиновая агрессия» (патогенная форма системной эндотоксинемии): «Эндотоксиновая агрессия кишечного или иного происхождения — патогенный процесс индукции системного воспаления, является предболезнью и/или универсальным фактором общей патологии, которая манифестирует той или иной нозологической формой заболевания в силу генетической и/или приобретённой предрасположенности» [2].

Причинами развития эндотоксиновой агрессии могут быть следующие:

- стресс (физический, психоэмоциональный, иной природы);

- богатая жирами диета;

- заболевания печени и почек, поскольку это основные ЛПС-выделяющие органы (выделяющую эндотоксины функцию кожи не изучали);

- дисбактериоз кишечника и иные факторы повышения кишечной проницаемости.

¹ SARS-CoV-2 (от англ. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2) — второй коронавирус тяжёлого острого респираторного синдрома.

ПРОНИЦАЕМОСТЬ СТЕНКИ КИШЕЧНИКА ДЛЯ ЭНДОТОКСИНОВ

Среди причин повышения кишечной проницаемости — повреждение слизистой оболочки кишечника (алиментарной, вирусной, бактериальной, механической, паразитарной и аутоиммунной природы) и избыточный бактериальный рост (ЛПС-продуцирующей — граммотрицательной КМ) [8]. Очень важную роль в понимании места КМ и ЛПС в общей патологии сыграли результаты экспериментальных и модельных исследований.

Canli и соавт. [9] предложили алиментарную модель хронической эндотоксинемии, названной ими «метаболической эндотоксемией» (не самый удачный термин, на наш взгляд), при использовании которой установили прямую взаимосвязь между уровнем ЛПС в общей гемодинамике (то есть наличием хронической эндотоксинемии), ожирением и инсулинорезистентностью, а также создали совершенно новое направление в профилактике сахарного диабета 2-го типа и иных метаболических расстройств, связанных со снижением кишечной проницаемости.

С точки зрения эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека [2] ожирение и инсулинорезистентность также бывают прямым следствием хронической эндотоксинемии в силу сразу нескольких обстоятельств. К ним относятся, в частности, следующие [4]:

- прохождение гидрофобной формы ЛПС (рециркулирующий пул молекулы по маршруту кишечник–кровь–печень–кишечник–кровь) через кишечную стенку происходит в составе хиломикрон — «жирная пища» увеличивает кишечную проницаемость и массу тела (вероятно ЛПС активируют липогенез);

- пациентам с ожирением свойственна склонность к вялотекущим воспалительным заболеваниям, повышенные провоспалительный фон и уровень содержания ЛПС в крови;

- жировая ткань служит депо ЛПС — лечебное голодание и использование ингибитора желудочно-кишечных липаз в пищевом рационе не только уменьшают массу тела, но и возвращают интегральные показатели системной эндотоксинемии к нормативным.

Первая успешная попытка снизить кишечную проницаемость при помощи пробиотика (живой культуры бактерий *Bifidum*) — уменьшить концентрацию ЛПС в крови больного и снизить частоту обострения хронического заболевания — была осуществлена в 2004 г. [10]. Далее было обнаружено, что ещё большей способностью «укреплять кишечный барьер» обладает *A. muciniphila* [11], что, на наш взгляд, следует считать одним из наиболее значимых достижений клинической микробиологии, поскольку предупреждение и/или устранение эндотоксиновой агрессии должно стать обязательным компонентом лечебно-профилактического процесса, в том числе замедления скорости старения.

СТАРЕНИЕ КАК СЛЕДСТВИЕ ВОСПАЛЕНИЯ

Одним из наиболее значимых достижений нашего времени стал постулат Клаудио Франчески: «Воспаление как основа старения» [12], что нельзя сказать о введённом им термине «inflammaging», поскольку принципиальных возрастных различий хронического (низкоинтенсивного) воспаления нет.

Аутоиммунное воспаление сопровождает нас с момента рождения (предопределено самой природой организации работы иммунитета, который защищает и уничтожает хозяина одновременно, обеспечивает самообновление популяции и эволюции вида [2]) и усиливается с возрастом, не приобретая новых качеств. Главный тренд в сохранении здоровья и продлении жизни — снижение активности адаптивного иммунитета (управляемого врождённым и его лигандами), поскольку сама жизнь является процессом сгорания в огне хронического (в том числе, а быть может и в первую очередь, аутоиммунного) воспаления [13].

Принципиально важным представляется тот факт [2], что с возрастом в крови прогрессивно нарастает уровень ЛПС, количество и выраженность хронических заболеваний (в том числе атеросклеротической природы), которые сопровождаются снижением активности антиэндотоксинового иммунитета, способности организма реагировать на избыточное содержание ЛПС в общем кровотоке, повышением температуры тела (то есть метаболизма). Другими словами, возникает нарастающая с возрастом эндотоксиновая толерантность, которая, вероятно, индивидуально необходима в краткосрочной перспективе для блокировки излишней активности (агрессивности) иммунной системы в экстремальных ситуациях (таких, как сепсис, шок), а в долгосрочной — для обеспечения процессов старения и самообновления пула, то есть эволюции вида. В этом процессе ключевую роль играет КМ как источник лигандов врождённого иммунитета и в первую очередь ЛПС.

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА: ДРУГ И ВРАГ В ОДНОМ ЛИЦЕ

Взаимодействие КМ с организмом хозяина носит, на первый взгляд, противоречивый характер. С одной стороны, КМ обеспечивает процессы пищеварения, синтез жизненно необходимых для гомеостаза соединений (в том числе витаминов, сигнальных молекул, лигандов врождённого иммунитета, др.), а с другой — является первым врагом своего хозяина, так как при её участии реализуется процесс старения и самоуничтожения, который предопределён самой природой иммунной системы и её взаимодействием с ЛПС, который признан не только маркером, но и индуктором системного воспаления и скорости старения [13].

Таким образом, недалеко от истины утверждение, что жизнь есть «процесс сгорания в огне хронического

воспаления» с периодами обострения, индуцированно-го соответственно хронической и острой эндотоксиновой агрессией [13].

АНТИЭНДОТОКСИНОВАЯ ТЕРАПИЯ КАК ОСНОВА НОВОЙ МЕДИЦИНЫ

Существует несколько подходов к уменьшению уровня содержания ЛПС в общем кровотоке:

- пищевые продукты и энтеросорбенты для элиминации эндотоксинов из кишечника [14];
- очистка плазмы крови с помощью ЛПС-фильтров [8];
- бактерии с высокой адгезивной способностью к слизистой оболочке, обеспечивающие снижение кишечной проницаемости, к числу которых относятся бифидумбактерии и *A. muciniphila* [10, 11];
- диета, влияющая на профиль КМ, и природные биоантиоксиданты [15, 16];
- средства повышения активности антиэндотоксинового иммунитета, среди которых самые различные хаотропные воздействия [17];
- в перспективе и селективная энтеросорбция источников развития эндотоксиновой агрессии [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КМ — орган-сателлит, выполняет функции охранника, поставщика жизненно важных соединений и принимает непосредственное участие в процессах гомеостаза, определяет уровень активности адаптивных систем, в том числе иммунитета. Иммунитет работает как во благо, так и против хозяина, что предопределено самой природой адаптивного иммунитета и его взаимодействием с врождённым звеном иммунной системы. Ключевым элементом этого взаимодействия служат ЛПС, концентрация которых в общем кровотоке определяет уровень активности адаптивного (опосредованно врождённого) иммунитета, работающего в стохастическом режиме, что обеспечивает как противоопухолевую защиту, так и самоуничтожение организма на основе аутоиммунного повреждения.

За последние 35 лет произошёл мощный прорыв в области познания механизмов взаимодействия КМ и организма хозяина. В научных изданиях опубликованы

интереснейшие факты, которые до сих пор не систематизированы, а значит и не осмыслены. Среди вопросов к широкому обсуждению:

- определение направлений поиска средств нормализации показателей системной эндотоксинемии как основы профилактической медицины, среди которых про- и пребиотки, энтеро- и гемосорбенты, гепатопротекторы, иммунопрепараты, хаотропные воздействия (плазмаферез, облечение крови и др.);
- клинические и экспериментальные модели изучения КМ-ассоциированных заболеваний;
- создание протокола исследований по установлению возрастного диапазона интегральных показателей системной эндотоксинемии (уровня ЛПС и активности антиэндотоксинового иммунитета);
- пути познания механизмов развития эндотоксиновой толерантности (сопутствующей старению) и её преодоления, которые предложено обсудить на предстоящем научном форуме, который состоится в Республике Татарстан (www.lpsexpo.ru).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.С.С. — концептуализация, методология, редактирование рукописи, общее руководство; И.А.А. — методология, исследование, валидация; Р.И.Ж. — валидация, создание черновика, редактирование рукописи; М.М.М. — исследование, анализ, создание черновика; С.Г.М. — ресурсы, анализ, редактирование рукописи, общее руководство, финансирование.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. A.S.S. — conceptualization, methodology, writing — review and editing, supervision; I.A.A. — methodology, investigation, validation; R.I.Zh. — validation, writing — original draft, writing — review and editing; M.M.M. — investigation, formal analysis, writing — original draft; S.G.M. — resources, formal analysis, writing — review and editing, supervision, funding acquisition.

Funding source. The study had no sponsorship.

Competing interests. The authors declare that there is no conflict of interest in the presented article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аниховская И.А., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И., и др. Краткая история изучения роли кишечного фактора в старении и/или индукции системного воспаления: достижения, проблемы, перспективы // Патогенез. 2019. Т. 17, № 1. С. 4–17. doi: 10.25557/2310-0435.2019.01.4-17
2. Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия: гомеостаз и общая патология. М.: Наука, 2021. 184 с. EDN: GIRSTQ
3. Ярцев И.А., Белоглазов В.А., Климчук А.В., и др. Влияние избыточной массы тела и ожирения на показатели эндотоксинемии и системного воспаления при остром SARS-CoV-2-поражении

лёгких // Медицинский альянс. 2021. Т. 9, № 4. С. 54–61. doi: 10.36422/23076348-2021-9-4-54-61

4. Okorokov P.L., Anikhovskaya I.A., Volkov I.E., Yakovlev M.Yu. Intestinal endotoxin as a trigger of type 1 diabetes mellitus // Hum Physiol. 2011. Vol. 37, N. 2. P. 247–249. doi: 10.1134/s0362119711020137

5. Gordienko A.I., Beloglazov V.A., Kubyshkin A.V., et al. Humoral anti-endotoxin immunity imbalance as a probable factor in the pathogenesis of autoimmune diseases // Hum Physiol. 2019. Vol. 45, N. 3. P. 337–341. doi: 10.1134/s036211971903006x

6. Зозуля С.А., Отман И.Н., Олейчик И.В., и др. Сопряжённость процессов системного воспаления и системной эндотоксинемии при эндогенных психозах // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2020. № 3. С. 17–27. doi: 10.26617/1810-3111-2020-3(108)-17-27
7. Рябов В.В., Кретов Е.И., Попов С.В., и др. Технология коронарного стентирования и роль воспаления в атерогенезе: проблемы и перспективы // Бюллетень сибирской медицины. 2021. Т. 20, № 1. С. 200–212. doi: 10.20538/1682-0363-2021-1-200-212
8. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Майский И.А., и др. Направления поиска средств снижения концентрации эндотоксина в общем кровотоке // Патогенез. 2014. Т. 12, № 4. С. 25–30. EDN: UJGAWR
9. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A., et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance // *Diabetes*. 2007. Vol. 56. P. 1761–1772. doi: 10.2337/db06-1491
10. Anikhovskaya I.A., Vyshegurov Ya.Kh., Usov I.A., Yakovlev M.Yu. Bifidobacteria as means of prevention or treatment of endotoxin aggression in patients with chronic diseases during remission or exacerbation // *Hum Physiol*. 2004. Vol. 30, N. 6. P. 732–733. doi: 10.1023/B:HumPhysiol.0000049597.09577.22
11. Cani P.D. Human gut microbiome: Hopes, threats and promises // *Gut*. 2018. Vol. 67, N. 9. P. 1716–1725. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316723
12. Franceschi C., Garagnani P., Parini P., et al. Inflammaging: A new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases // *Nat Rev Endocrinol*. 2018. Vol. 14, N. 10. P. 576–590. doi: 10.1038/s41574-018-0059-4

REFERENCES

1. Anikhovskaya IA, Beloglazov VA, Gordienko AI, Ivanov YD, Kubyshkin AV, Markelova MM, Pokusayeva DP, Yakovlev MYu. A brief history of studying the role of intestinal factor in aging and/or induction of systemic inflammation: achievements, challenges, and prospects. *Patogenez*. 2019;17(1):4–17. (In Russ.) doi: 10.25557/2310-0435.2019.01.4-17
2. Yakovlev MYu. *Sistemnaya ehndotoksinemiya: gomeostaz i obshchaya patologiya*. (Systemic endotoxemia: Homeostasis and general pathology.) Moscow: Nauka; 2021. 184 p. (In Russ.) EDN: GIRSTQ
3. Yartsev IA, Beloglazov VA, Klimchuk AV, Shaduro DV, Dvoryanchikov YaV, Zyablitskaya EYu, Kunitskaya YuE, Golovanov AV. Effect of overweight and obesity onto endotoxemia and systemic inflammation under acute SARS-CoV-2 lung injury. *Meditinskii alyans*. 2021;9(4):54–61. (In Russ.) doi: 10.36422/23076348-2021-9-4-54-61
4. Okorokov PL, Anikhovskaya IA, Volkov IE, Yakovlev MYu. Intestinal endotoxin as a trigger of type 1 diabetes mellitus. *Hum Physiol*. 2011;37(2):247–249. doi: 10.1134/s0362119711020137
5. Gordienko AI, Beloglazov VA, Kubyshkin AV, Khimich NV, Yakovlev MYu. Humoral antiendotoxin immunity imbalance as a probable factor in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Hum Physiol*. 2019;45(3):337–341. doi: 10.1134/s036211971903006x
6. Zozulya SA, Otman IN, Oleichik IV, Anikhovskaya IA, Yakovlev MYu, Klushnik TN. The conjugation of the processes of systemic inflammation and systemic endotoxemia in endogenous psychoses. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2020;(3):17–27. (In Russ.) doi: 10.26617/1810-3111-2020-3(108)-17-27
7. Ryabov VV, Kretov EI, Popov SV, Khasanov ESh, Yakovlev MYu. Coronary stent technology and the role of inflammation in the atherogenesis: problems and prospects. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021;20(1):200–212. (In Russ.) doi: 10.20538/1682-0363-2021-1-200-212
8. Anikhovskaya IA, Kubatiev AA, Mayski IA, Markelova MM, Salakhov EM, Yakovlev MYu. The search direction means for reducing endotoxin concentration in the general haemocirculation. *Patogenez*. 2014;12(4):25–30. (In Russ.) EDN: UJGAWR
9. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Neyrinck AM, Fava F, Tuohy KM, Chabo C, Waget A, Delmée E, Cousin B, Sulpice T, Chamontin B, Ferrières J, Tanti JF, Gibson GR, Casteilla L, Delzenne NM, Alessi MC, Burcelin R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56:1761–1772. doi: 10.2337/db06-1491
10. Anikhovskaya IA, Vyshegurov YaKh, Usov IA, Yakovlev MYu. Bifidobacteria as means of prevention or treatment of endotoxin aggression in patients with chronic diseases during remission or exacerbation. *Hum Physiol*. 2004;30(6):732–733. doi: 10.1023/B:HumPhysiol.0000049597.09577.22
11. Cani PD. Human gut microbiome: Hopes, threats and promises. *Gut*. 2018;67(9):1716–1725. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316723
12. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):576–590. doi: 10.1038/s41574-018-0059-4
13. Yakovlev MYu. Intestine endotoxins: immunity — inflammation — aging as links of one chain. *Patogenez*. 2020;18(1):82–94 (In Russ.) doi: 10.25557/2310-0435.2020.01.82-94
14. Chernikhova EA, Anikhovskaya IA, Gataullin YuK, Zakirova DZ, Ivanov VB, Savelev AA, Yakovlev MYu. Enterosorbition as an approach to the elimination of chronic endotoxin aggression. *Hum Physiol*. 2007;33(3):373–374. doi: 10.1134/s0362119707030164
15. Zhdanov RI, Khabibullin IM, Khammatova EF, Aidarov VI, Zhdanova SI, DvoenosoV VG, Khairullin RN. Active longevity: long-term cli-
13. Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин: иммунитет — воспаление — старение как звенья одной цепи // Патогенез. 2020. Т. 18, № 1. С. 82–94. doi: 10.25557/2310-0435.2020.01.82-94
14. Chernikhova E.A., Anikhovskaya I.A., Gataullin Yu.K., et al. Enterosorbition as an approach to the elimination of chronic endotoxin aggression // *Hum Physiol*. 2007. Vol. 33, N. 3. P. 373–374. doi: 10.1134/s0362119707030164
15. Жданов Р.И., Хабибуллин И.М., Хамматова Э.Ф., и др. Активное долголетие: многолетнее клиническое наблюдение // Российский журнал гериатрической медицины. 2020. № 4. С. 339–349. doi: 10.37586/2686-8636-4-2020-339-349
16. Miere Groza F, Ganea M, Nagy C, Vicas L.G. The Interdependence between diet, microbiome, and human body health — a systemic review // *Pharmacophore*. 2022. Vol. 13, N. 2. P. 1–6. doi: 10.51847/1e4vd1jIS4
17. Gordienko A.I., Khimich N.V., Beloglazov V.A., et al. Polyreactive transformation of class G immunoglobulins as a vector for search of potential means for improving the activity of anti-endotoxin immunity // *Hum Physiol*. 2020. Vol. 46, N. 5. P. 554–559. doi: 10.1134/S03621197200-40052
18. Расческов А.А., Маркелова М.М., Аниховская И.А., и др. Определение этиологии эндотоксиновой агрессии как перспектива повышения эффективности лечебно-профилактического процесса // Казанский медицинский журнал. 2022. Т. 103, № 3. С. 467–475. doi: 10.17816/KMJ2022-467

nical observation. *Russian journal of geriatric medicine*. 2020;(4):339–349. (In Russ.) doi: 10.37586/2686-8636-4-2020-339-349

16. Miere Groza F, Ganea M, Nagy C, Vicas LG. The Interdependence between diet, microbiome, and human body health — a systemic review. *Pharmacophore*. 2022;13(2):1–6. doi: 10.51847/1e4vd1j1S4

17. Gordienko AI, Khimich NV, Beloglazov VA, Kubyshkin AV, Yakovlev MYu. Polyreactive transformation of class G immunoglobulins as a vector for search of potential means for improving the activity of an-

ti-endotoxin immunity. *Hum Physiol*. 2020;46(5):554–559. doi: 10.1134/S03621197200-40052

18. Rascheskov AA, Markelova MM, Anikhovskaya IA, Beloglazov VA, Gordienko AI, Meshkov MV, Rascheskov AYu, Tumanova EL, Yakovlev MYu. Determination of the endotoxin aggression etiology as a prospect for improving the effectiveness of the treatment-and-prophylactic process. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(3):467–475. (In Russ.) doi: 10.17816/KMJ2022-467

ОБ АВТОРАХ

Созинов Алексей Станиславович, д-р мед наук, проф., ректор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия;
ORCID: 0000-0003-0686-251X;
eLibrary SPIN: 3586-9592;
e-mail: sozinov63@mail.ru

Аниховская Ирина Альфредовна, канд. мед. наук, ведущий науч. сотр., лаб. системной эндотоксинемии и шока, НИИ общей патологии и патофизиологии, г. Москва, Россия; глав. врач, ООО «Клинико-диагностическое общество», г. Москва, Россия;
ORCID: 0000-0002-9381-4948;
eLibrary SPIN: 6018-0567;
e-mail: 5129118@gmail.com

***Жданов Ренад Ибрагимович**, д-р хим. наук, проф., глав. науч. сотр., Центральная научно-исследовательская лаб., ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; ведущий науч. сотр., Межрегиональный клинико-диагностический центр, г. Казань, Россия;
ORCID: 0000-0003-2601-1069;
eLibrary SPIN: 1709-2720;
e-mail: zrenad@gmail.com

Маркелова Марина Михайловна, науч. сотр., лаборатория системной эндотоксинемии и шока, НИИ общей патологии и патофизиологии, г. Москва, Россия;
ORCID: 0000-0002-0316-4153;
eLibrary SPIN: 6206-3746;
e-mail: marinayakovleva@yandex.ru

Морозов Сергей Георгиевич, д-р мед. наук, проф., директор, НИИ общей патологии и патофизиологии г. Москва, Россия;
ORCID: 0000-0001-5822-5729;
eLibrary SPIN: 6523-9963
e-mail: biopharm@mail.ru

AUTHORS' INFO

Alexei S. Sozinov, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Rector, Kazan State Medical University, Kazan, Russia;
ORCID: 0000-0003-0686-251X;
eLibrary SPIN: 3586-9592;
e-mail: sozinov63@mail.ru

Irina A. Anikhovskaya, MD, Cand. Sci. (Med.), Leading Scientist, Laboratory of Systemic Endotoxemia and Shock, Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia; Chief Physician, Clinical and Diagnostic Society, Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-9381-4948;
eLibrary SPIN: 6018-0567;
e-mail: 5129118@gmail.com

***Renad I. Zhdanov**, Dr. Sci. (Chem.), Prof., Chief Scientist, Central Research Laboratory, Kazan State Medical University; Leading Scientist, Interregional Clinical and Diagnostics center, Kazan, Russia;
ORCID: 0000-0003-2601-1069;
eLibrary SPIN: 1709-2720;
e-mail: zrenad@gmail.com

Marina M. Markelova, Researcher, Laboratory of Systemic Endotoxemia and Shock, Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-0316-4153;
eLibrary SPIN: 6206-3746;
e-mail: marinayakovleva@yandex.ru

Sergei G. Morozov, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Director, Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0001-5822-5729;
eLibrary SPIN: 6523-9963
e-mail: biopharm@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author