

УДК 616-092.19

КИШЕЧНЫЙ ЭНДОТОКСИН И СТРЕСС В АДАПТАЦИИ И СТАРЕНИИ

И.А. АНИХОВСКАЯ¹,
И.М. САЛАХОВ²,
М.Ю. ЯКОВЛЕВ^{1,2,3}

¹ НИИ ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ
И ПАТОФИЗИОЛОГИИ РАН,

² ИНСТИТУТ ОБЩЕЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ
ПАТОЛОГИИ РАЕН ООО «КДО»,

³ РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. Н.И. ПИРОГОВА

Системная эндотоксинемия и стресс, увеличивающий концентрацию эндотоксина в общем кровотоке, являются базисными элементами адаптации и старения. Гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы может быть единственной причиной развития эндотоксиновой агрессии и индуцируемого ей системного воспаления, являющегося обязательным компонентом механизмов развития самых различных заболеваний, прогрессирование которых определяет скорость старения организма. Использование средств снижения содержания эндотоксина в крови может обеспечить повышение эффективности оздоровительных и лечебных мероприятий, увеличить продолжительность жизни.

Ключевые слова: эндотоксин, стресс, адаптация, старение, воспаление.

*Нет неизлечимых заболеваний,
есть недостаток знаний.
И старение – это болезнь,
которую можно лечить.
В.И. Вернадский*

Процессы адаптации и старения являются неотъемлемыми компонентами существования материи на всех уровнях ее организации от молекулярного и субклеточного до организменного и социального. Старение лежит в основе необходимости развития и самообновления, которое невозможно без отмирания старого и появления нового. На биологическом и со-

INTESTINAL ENDOTOXIN AND STRESS ADAPTATION AND AGING

I.A. ANIKHOVSKAYA, I.M. SALAKHOV,
M.YU. YAKOVLEV

Systemic endotoxemia and stress, that increases the concentration of endotoxin in the general circulation, are basic elements of adaptation and aging. Hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal system can be the sole cause of endotoxin-induced aggression. Endotoxin aggression induces systemic inflammation, which is a mandatory component of the mechanisms for the development of various diseases, which determines the rate of the progression of aging. The use of technology to reduce the content of endotoxin in the blood can improve the effectiveness of Wellness and therapeutic interventions to increase life expectancy.

KEYWORDS: endotoxin, stress, adaptation, aging, inflammation.

циальном уровнях старение фундаментальное и полезное явление, поскольку является одним из базисных элементов самообновления человеческой популяции, а на индивидуальном – мучительный и «обидный» процесс увядания и самоликвидации. А поскольку на популяционном уровне такие понятия как «жизнь» и «смерть» равновелики, то фундаментальные факторы адаптации должны быть одновременно и зловередными. Теоретически таковыми могут быть только два: кишечный эндотоксин и стресс, поскольку индивидуальная генетическая программа (помимо предрасположенности к тому или иному заболеванию) определяет лишь «среднюю скорость старения» индивида, которую можно замедлить, воздействуя на микрофлору кишечника, что и удалось впервые сделать

И.И. Мечникову, прожившему на 10–15 лет дольше своих родителей и ближайших родственников [6].

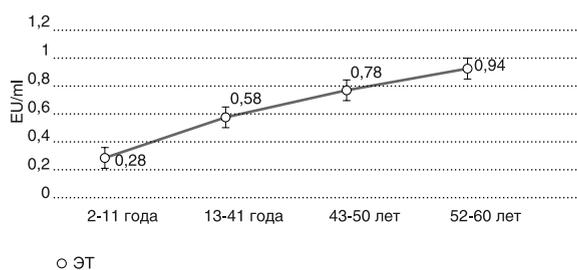
Кишечный эндотоксин (ЭТ) представляет собой липополисахарид (ЛПС) [24]. В организме его источниками является грамотрицательная микрофлора кишечника, а в природе – сине-зеленые водоросли [21], населяющие Мировой океан (моря, озера, реки, болота и иные водоемы), которые появились на планете за миллиарды лет до человека. Поскольку ЭТ термостабильное соединение, число его молекул на планете сопоставимо с водой или газами воздушного пространства, а это означает, что эволюция живой материи на планете происходила не только в воздушном, водном, но и «эндотоксиновом» океанах. Глобальная роль ЭТ в живой природе определяется теми фактами, что его рецептору (TLR4) принадлежит центральное место в регуляции активности врожденного иммунитета, а обладателями TLR4 являются не только человек, но и рыбы, губки и даже растения [4].

Системная эндотоксинемия (СЭЭ) как облигатное биологическое явление была постулирована нами около 30 лет назад [11], что потребовало создания нового семейства эндотоксин-тест систем [3, 7, 8], при помощи которых был определен диапазон нормативных показателей СЭЭ и установлена универсальная роль избытка ЛПС в общем кровотоке (эндотоксиновой агрессии – ЭА) в индукции воспаления и патогенезе самых различных заболеваний и синдромов [2, 6, 9–15, 26], которые а priori ускоряют процесс преждевременного старения. На рис. 1 представлена возрастная динамика изменения интегральных показателей концентрации ЭТ и активности антиэндотоксинового иммунитета (АЭИ) у волонтеров, не имеющих хронических заболеваний, для которых характерно нарастающее с возрастом постепенное увеличение уровня содержания ЛПС в общем кровотоке и снижение показателей активности АЭИ.

Определение нормативных показателей СЭЭ обнаружило еще три очень важных факта: у долгожителей (старше девяноста лет) концентрация ЛПС в общей гемодинамике значительно (в 2–3 раза) ниже, чем в группе волонтеров от 52 до 60 лет; у лиц с хрониче-

скими заболеваниями (в стадии ремиссии) показатели уровня содержания ЭТ в крови существенно выше; у спортсменов концентрация ЛПС в кровотоке возрастает по мере роста спортивного мастерства (рис. 2). Объяснение последнему может быть только одно: гиперфункция требует пластического обеспечения, которая в данном случае может быть реализована благодаря способности ЭТ активировать протеинкиназу С, снимающую репрессию с генома. Завершая краткий экскурс по нормативным показателям СЭЭ, следует особо отметить еще один важный факт. У волонтеров с ожирением (даже первой степени) концентрация ЛПС в общем кровотоке значительно увеличивается [23]. Вероятнее всего в жировой ткани депонируется гидрофобная форма молекулы ЛПС, лишенная его полисахаридной части [16].

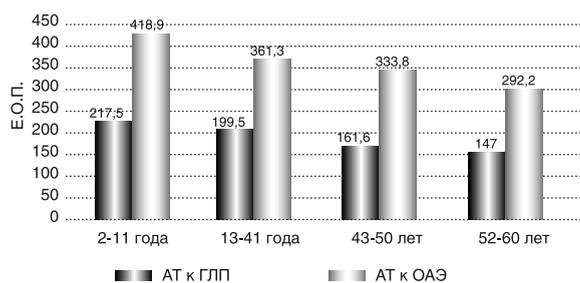
Таким образом, СЭЭ является облигатным фактором гомеостаза. В связи с этим возникает вполне естественный вопрос: каким образом ЭТ проникает в кровотоки и как может реализовывать свой гомеостатический эффект? В отношении механизмов транспорта ЛПС в научной литературе присутствуют лишь предположения. На сегодняшний день можно с уверенностью заявить лишь об участии липидов пищевого рациона в этом механизме, который обеспечивает поступление в портальный кровотоки гидрофобной формы ЛПС [23]. Что же касается возможности транспорта полной (гидрофильной формы) молекулы, то она, на наш взгляд, может осуществляться лишь при повреждении слизистой кишечника (вирусами, паразитами и т.д.) [2, 19]. Какова же дальнейшая судьба поступившего в портальный кровотоки ЭТ? Большая его часть (до 95%) элиминируется системой фиксированных макрофагов печени. Взаимодействие ЛПС с TLR4 этих клеток обеспечивает синтез провоспалительных цитокинов [5], интенсивность которого определяет базовый физиологический уровень активности врожденного, а значит и адаптивного иммунитета [16]. Не потребленная печенью порция ЭТ в составе желчи возвращается в кишечник и может рециркулировать. Меньшая (до 5%) часть портальной крови по шунтам поступает в общий кровотоки и активирует практиче-



А

Рис. 1.

Возрастное увеличение интегральных показателей уровня эндотоксина (ЭТ) в крови и снижение активности антиэндотоксинового иммунитета: концентрации антител к гидрофобной (АТ к ГЛП) и гидрофильной (АТ к ОАЭ) формам молекулы



Б

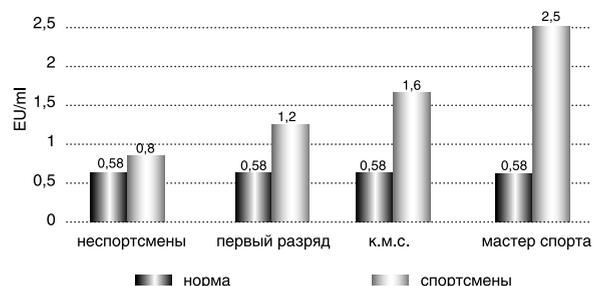


Рис. 2.

Увеличение концентрации эндотоксина в крови спортсменов по мере роста спортивного мастерства

ски все адаптивные системы организма: иммунитет (на всех уровнях дифференцировки клеток), гемостаз (на многих уровнях его организации), эндокринную и центральную нервную (опосредовано нейроглии, задающей физиологический уровень функционирования нейрона) системы. В связи с этим возникает вопрос: есть ли механизм регуляции поступления кишечного ЛПС в общий кровоток? Прямого ответа нет, но если сформулировать вопрос по иному: есть ли механизм увеличения объема сброса порталной крови в общую гемоциркуляцию при шоковом процессе? То ответ очевиден есть. Это стресс! Впервые это предположение было высказано нами около 30 лет назад [12] и нашло свое фактическое подтверждение на клинических моделях физического и психоэмоционального стресса лишь в 2005 г. [20].

Стресс является базисным элементом адаптации организма к постоянно изменяющимся условиям внешней и внутренней среды [25], в основе которого лежит повышение активности системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники. Функциональная активность этой системы определяется интенсивностью сигнала со стороны периферических рецепторов или перевозбуждением коры головного мозга. Одна из главных задач стресса при шоковом процессе: приведение в соответствие объема сосудистого русла к объему циркулирующей крови с целью профилактики коллапса, которое реализуется катехоламинами, централизуя кровотоки в сторону наиболее жизненно важных органов (мозга и сердца). В связи с этим, мы предположили, что этот же механизм адаптации может иметь место не только при экстремальных состояниях, но и в повседневной жизни, т.е. в условиях физиологии, хотя провести четкую границу между ней и патологией не представляется возможным. И понятно почему, поскольку облигатные жизнеобеспечивающие факторы должны быть и жизнеуничтожающими.... В связи с этим мы поставили ряд простых по исполнению экспериментов, с использованием клинических моделей физического и психоэмоционального стресса, которые смогли ответить на принципиально важный во-

прос: способен ли стресс обуславливать развитие ЭА, а значит индуцировать системное воспаление и быть причиной развития самых разнообразных заболеваний, поскольку согласно определению «эндотоксинная агрессия это предболезнь или универсальный фактор общей патологии, который трансформируется в ту или иную нозологическую форму заболевания в силу генетической и/или приобретенной к нему предрасположенности» [14, 16].

Физический стресс изучался на модели общепринятой в спортивной медицине пробе – PWC-170, когда испытуемый крутит педали велоэргометра до достижения пульса в 170 ударов в минуту. Волонтерами явились студенты исторического и физкультурного факультетов Пензенского государственного университета (организатор эксперимента – О.Н. Опарина). Не зависимо от уровня спортивного мастерства (или его отсутствия), одни спокойно перенесли нагрузку, другие ее не выполнили в силу развития реакций дезадаптации (гастро-интестинальная боль, головокружение вплоть до потери сознания, тошнота, рвота и др.). У всех волонтеров с адаптацией к PWC170 концентрация ЛПС снижалась, что свидетельствовало о способности организма потреблять его, тогда как в группе дезадаптации уровень ЭТ существенно повышался (рис. 3).

Психоэмоциональный стресс, который также характеризовался повышением концентрации кортизола в общем кровотоке, изучался у студентов исторического факультета, которые никогда ранее не занимались спортом и находились в ожидании непривычной для них физической нагрузки. У этих волонтеров уровень ЛПС в общей гемоциркуляции значительно увеличивался еще до начала PWC170 [20]. Таким образом, стресс, как физический, так и психоэмоциональный, которые ранее изучались исключительно с эндокринологических позиций (так велик авторитет Ганса Селье), является одной из причин (вероятно наиболее частой) развития ЭА.

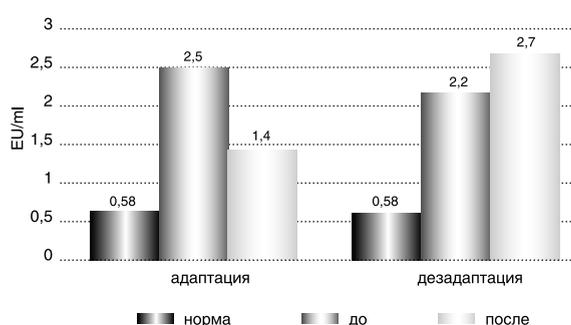


Рис. 3.

Динамика показателей концентрации эндотоксина в общем кровотоке при физическом стрессе в зависимости от его переносимости

В связи с этим становится понятна и объяснима квалификация стресса как фактора риска развития болезней атеросклеротической природы [10, 16–18], прогрессирование которых сопровождает и ускоряет процессы старения, является одним из его проявлений. Участие ЭА в индукции болезней атеросклеротической природы достаточно ярко иллюстрируется результатами исследований, в которых первые морфологические признаки атерогенеза имеют место уже в первые сутки развития экспериментальной ЭА (рис. 4) [17].

К факторам риска прогрессирующего старения и преждевременной смерти относятся ожирение, дисбиоз кишечника и малоподвижный образ жизни, которые также как и стресс являются наиболее частыми причинами развития ЭА, повышения провоспалительного фона и прогрессирования хронических воспалительных заболеваний, в т.ч. атеросклеротической природы [16–18, 21–23]. Процесс старения сопряжен с прогрессированием атеросклероза (рис. 5) и возрастным увеличением концентрации ЭТ в общем кровотоке, которые сопровождаются снижением способности организма отвечать на избыток ЛПС в крови повышением температуры тела.

Участие ЭТ и стресса в инициации воспаления, которое лежит в основе патогенеза практически всех заболеваний, можно представить в виде схемы (рис. 6). Современные стандарты лечения болезней не учитывают подводную часть айсберга, что обуславливает хронизацию воспалительного процесса и рост ятрогенной патологии, поскольку рекомендуемые схемы терапии носят, как правило, симптоматический характер и/или, по меньшей мере не направлены на нормализацию показателей СЭЕ, устранение ЭА, которая является базисным элементом общей патологии. Другой, не менее важной причиной преждевременного старения и сокращения продолжительности жизни являются онкологические болезни, факторами риска

развития которых среди прочих, также являются хронический стресс и воспаление. Для формирования первичной опухоли (рака *in situ*) кроме мутагенных факторов, увеличивающих вероятность появления более жизнеспособной атипичной клетки, необходимы еще два: наличие факторов роста (донатором которых являются активированные местные иммунные клетки) и иммунодефицит. Оба эти фактора присутствуют у ВИЧ-инфицированных больных, для которых характерен высокий онкологический риск. Причем развитие иммунодефицита у этого контингента больных прямо связано с транзитной ЭА кишечного происхождения, обусловленной цикличностью репликации вируса в энтероцитах и повреждением целостности кишечного барьера [19]. ЛПС-индуцированная системная воспалительная реакция сменяется истощением иммунной системы. Этот процесс при ВИЧ-инфекции носит циклический характер (рис. 7) и лежит в основе прогрессирования синдрома приобретенного иммунодефицита [19]. Другими словами, повторяющиеся эпизоды ЭА, развитие которой может быть обусловлено не только вирус-индуцированным повреждением кишечного барьера, но и частыми стрессовыми ситуациями, могут быть причиной повышения риска развития онкологических заболеваний. Косвенно это подтверждается ранее обнаруженным нами фактом резкого повышения активности АЭИ у онкологических больных ранними стадиями болезни [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кишечный эндотоксин является важнейшим фактором регуляции активности адаптивных систем организма на протяжении всей его жизни. Вектор биологического действия эндотоксина (полезный или патогенный) определяется его концентрацией в общем кровотоке. Гиперактивность системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники при стрессе может быть единственной причиной развития эндотоксиновой агрес-

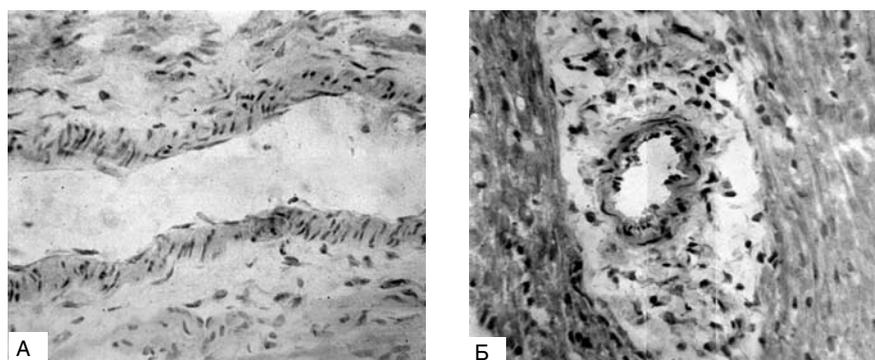


РИС. 4.

Альтеративные изменения в стенке сосуда (слева) развиваются уже в первый час экспериментальной ЭА, которые на 3–5 сутки ее развития сменяются пролиферацией эндотелиальных и мезангиальных клеток (справа). Миокард кролика. Окраска гематоксилином и эозином

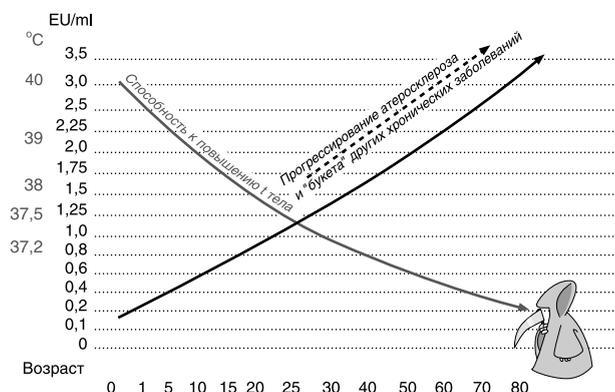


Рис. 5.

Возрастное повышение концентрации эндотоксина в общем кровотоке сопровождается прогрессирующим хроническим заболеванием (в т.ч. атеросклероза) и снижением способности организма реагировать на эндотоксиновую агрессию повышением температуры тела



Рис. 6.

Стресс увеличивает объем поступления кишечного эндотоксина в общий кровоток минуя печень, что имеет адаптивное значение, но может быть и причиной трансформации системной эндотоксемии (физиологического явления) в эндотоксиновую агрессию, которая предшествует развитию заболеваний, является предболезнью

сии, а индуцируемое ей системное воспаление лежит в основе развития самых разнообразных заболеваний и синдромов (в т.ч. атеросклеротического происхождения), определяющих скорость старения организма. Использование антиэндотоксинового компонента в оздоровительных мероприятиях и лечебно-профилактическом процессе может существенно повысить эффективность здравоохранения и увеличить продолжительность жизни.

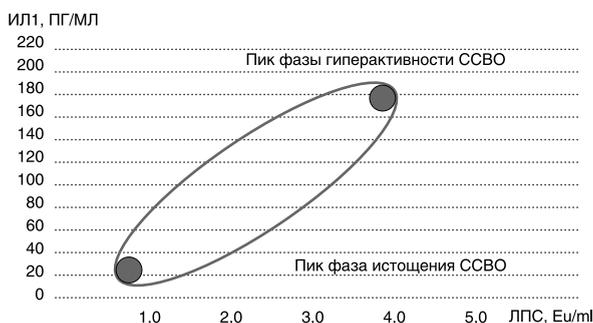


Рис. 7.

Цикличность эндотоксино-индуцированного синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) у больных ВИЧ-инфекцией, которая манифестируется прямой корреляцией между показателями концентраций эндотоксина (ЛПС) и интерлейкина-1 (ИЛ-1)

ЛИТЕРАТУРА

1. Аниховская И.А. Выявление групп риска, выбор тактики обследования и оценка эффективности лечения различных заболеваний по показателям анти-эндотоксинового иммунитета. Автореф. канд. дисс. М., 2001. 19 с.
2. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Майский И.А. и др. Направления поиска средств снижения концентрации эндотоксина в общей гемодинамике // Патогенез. 2014. Т. 4. С. 26.
3. Вышегуров Я.Х., Аниховская И.А., Батманов Ю.Е., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин в патогенезе воспалительной патологии глаза и антиэндотоксиновая составляющая ее лечения // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2007. № 1. С. 12.
4. Лиходед В.Г., Яковлев М.Ю., Аполлонин А.В. и др. Способ оценки состояния антиэндотоксинового иммунитета в отношении грамотрицательных бактерий («ЛПС-ТЕСТ-ИФА»). Патент на изобретение RUS 2088936.
5. Меджитов Р., Джанавей Ч. Врожденный иммунитет // Казанский медицинский журнал. 2004. № 3. С. 161.
6. Мечников И.И. Этюды о природе человека. М.: Изд-во АМН СССР. 1961. 288 с.
7. 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. Т. 2. М., 2007. 143 с.
8. Уразаев Р.А., Крупник А.Н., Яковлев М.Ю. Эндотоксемия в раннем периоде адаптации новорожденных детей и их матерей // Казанский медицинский журнал. 1992. № 2. С. 114.

9. УРАЗАЕВ Р.А., ЯКОВЛЕВ М.Ю., АНИХОВСКАЯ И.А. и др. Способ оценки резистентности организма. Патент на изобретение RUS 2011993.
10. ЧИЖИКОВ Н.В., ЛИХОДЕД В.Г., СВЕТУХИН А.М., ЯКОВЛЕВ М.Ю. Эндотоксин кишечной микрофлоры в клинике и патогенезе хронической ишемии нижних конечностей. Пенза, 2002.
11. ЭНУКИДЗЕ Г.Г., АНИХОВСКАЯ И.А., МАРACHEВ А.А., ЯКОВЛЕВ М.Ю. Антиэндотоксиновое направление в лечении хронического воспаления и женского бесплодия. Новые лечебно-диагностические технологии. Т. 3. Кн. 3. М., 2007. 78 с.
12. ЯКОВЛЕВ М.Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточности барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспалении // Казанский медицинский журнал. 1988. № 5. С. 353.
13. ЯКОВЛЕВ М.Ю. Системная эндотоксинемия в физиологии и патологии человека. Докт. дисс. М. 1993.
14. ЯКОВЛЕВ М.Ю. «Эндотоксиновая агрессия» как предрасположенность или универсальный фактор патогенеза человека и животных // Успехи сов. биологии. 2003. № 1. С. 31.
15. ЯКОВЛЕВ М.Ю. Кишечный липополисахарид: системная эндотоксинемия – эндотоксиновая агрессия – SIRS – полиорганная недостаточность как звенья одной цепи // Бюллетень ВНИЦ РАМН. 2005. № 1. С. 15.
16. ЯКОВЛЕВ М.Ю. Кишечный эндотоксин и воспаление // Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 70.
17. АНИХОВСКАЯ И.А., ГОЛИШЕВ И.С., ТЕВЛОВЕВ К.И., ЯКОВЛЕВ М.Ю. The role of endotoxin aggression in pathogenesis of acute myocardial infarction // Human Physiology. 2014. Vol. 40. № 3. P. 348.
18. АНИХОВСКАЯ И.А., КУВАТИЕВ А.А., ЯКОВЛЕВ М.Ю. Endotoxin theory of atherosclerosis // Human Physiology. 2015. Vol. 41. № 1. P. 89.
19. АНИХОВСКАЯ И.А., КУВАТИЕВ А.А., КНАСАНОВА Г.Р., ЯКОВЛЕВ М.Ю. Endotoxin is a component in the pathogenesis of chronic viral diseases // Human Physiology. 2015. Vol. 41. № 3. P. 328.
20. АНИХОВСКАЯ И.А., ОПАРИНА О.Н., ЯКОВЛЕВА М.М., ЯКОВЛЕВ М.Ю. Intestinal endotoxin as a universal factor of adaptation and pathogenesis of general adaptation syndrome // Human Physiology. 2006. Vol. 32. № 2. P. 200.
21. СЕРНИКОВА Е.А., АНИХОВСКАЯ И.А., ГАТАУЛЛИН Ю.К. ET AL. Human Physiology. 2007. Vol. 33. № 3. P. 373.
22. ОКороков P.L., АНИХОВСКАЯ И.А., ВОЛКОВ И.Е., ЯКОВЛЕВ М.Ю. Intestinal endotoxin as a trigger of type 1 diabetes mellitus // Human Physiology. 2011. Vol. 37. № 2. P. 247.
23. ОКороков P.L., АНИХОВСКАЯ И.А., ЯКОВЛЕВА М.М. ET AL. Nutritional factors of inflammation induction or lipid mechanism of endotoxin transport // Human Physiology. 2012. Vol. 38. № 6. P. 649.
24. RIETSCHEL E., WESTPHAL O. Endotoxin: Historical Perspectives // Endotoxin in Health and Disease edited by H. Bode, S. Opal, S. Vogel, D. Morrison. New York–Basel. 1999. P. 1.
25. SELYE H. Stress in Health and Disease. Boston: Butterworths, 1976. P. 1256.
26. ЯКОВЛЕВ М.Ю. Elements of endotoxin theory of human physiology and pathology: «systemic endotoxinemia», «endotoxin aggression» and «endotoxin insufficiency?» // J. Endotoxin Res. 2000. Vol. 6. № 2. P. 120.

Аниховская Ирина Альфредовна,
к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории системной эндотоксинемии и шока ФБГНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», главный врач Института общей и клинической патологии РАЕН ООО «КДО»

☎ 127083, г. Москва, ул. Нижняя Масловка, д. 19,
тел.: +7 (495) 612-55-64

Салахов Ильшат Мазгарович,
к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории системной эндотоксинемии и шока ФБГНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», зам. директора Института общей и клинической патологии РАЕН ООО «КДО»

☎ 127083, г. Москва, ул. Нижняя Масловка, д. 19,
тел.: +7 (495) 612-46-66

Яковлев Михаил Юрьевич,
д.м.н., профессор, зав. лабораторией системной эндотоксинемии и шока ФБГНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», директор Института общей и клинической патологии РАЕН ООО «КДО», профессор кафедры патологической анатомии педиатрического факультета РНИМУ

☎ 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 19,
тел.: +7 (499) 151-17-56