

© Зозуля С.А. и др., 2023

ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ

УДК 616.34-008.1; 616-092; 616-002; 616.89-02-092

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-86-96>

Микробиота кишечника и (нейро)воспаление: участие эндотоксина в патогенезе эндогенных психозов

Светлана Александровна Зозуля¹, Михаил Юрьевич Яковлев^{2,3}, Татьяна Павловна Ключник¹¹ФГБУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия²ФГБУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия³ООО «Клинико-диагностическое общество», Институт общей и клинической патологии РАЕН, Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Светлана Александровна Зозуля, s.ermakova@mail.ru

Резюме

Обоснование: между микробиотой кишечника (МК) и мозгом существует двусторонняя связь как в норме, так и при патологии. Предполагается, что нарушения состава и функции МК могут приводить к активации (нейро)воспаления или его поддержанию при психических заболеваниях. **Цель:** анализ научных публикаций, включая результаты собственных исследований, посвященных микробиоте кишечника, ее роли в модуляции функций мозга и вовлеченности в поддержание (нейро)воспаления при эндогенных психических заболеваниях. **Материал и метод:** по ключевым словам «микробиота кишечника», «ось микробиота–кишечник–мозг/психические заболевания», «воспаление», «нейровоспаление» осуществлен поиск статей и обзоров в базах данных и электронных библиотеках Medline/PubMed, Scopus, Google Scholar, РИНЦ и иных источников. **Результаты:** на основе проведенного анализа источников приводятся общие сведения о МК, ее составе, функциях и основных путях взаимодействия с мозгом. Обсуждается роль МК в развитии и поддержании (нейро)воспаления, рассматриваемого в настоящее время в качестве одного из патогенетических механизмов психических заболеваний. Особое внимание уделяется результатам собственных исследований, посвященных изучению роли эндотоксина (ЭТ) (липополисахарида — ЛПС) и показателей воспаления в развитии эндогенных психозов и связи этих показателей с эффективностью проведенной фармакотерапии. **Заключение:** установлено, что МК является важным участником и регулятором нейроиммунных взаимодействий. Выявлена ее возможная роль в поддержании (нейро)воспаления при эндогенных психических заболеваниях, а также участие эндотоксиновой агрессии (ЭА) в формировании терапевтической резистентности при эндогенных психозах.

Ключевые слова: микробиота, (нейро)воспаление, эндотоксин (липополисахарид), системная эндотоксинемия, эффективность терапии, эндогенные психические заболевания

Для цитирования: Зозуля С.А., Яковлев М.Ю., Ключник Т.П. Микробиота кишечника и (нейро)воспаление: участие эндотоксина в патогенезе эндогенных психозов. *Психиатрия*. 2023;21(5):86–96. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-86-96>

RESEARCH OVERVIEW

UDC 616.34-008.1; 616-092; 616-002; 616.89-02-092

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-86-96>

Gut Microbiota and (Neuro)Inflammation: Involvement of Endotoxin in the Pathogenesis of Endogenous Psychoses

Svetlana A. Zozulya¹, Mikhail Yu. Yakovlev^{2,3}, Tatyana P. Klyushnik¹¹FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia²FSBSI “Research Institute of General Pathology and Pathophysiology”, Moscow, Russia³Ltd. Clinical Diagnostics Society, Institute of General and Clinical Pathology RANS, Moscow, Russia

Corresponding author: Svetlana A. Zozulya, s.ermakova@mail.ru

Summary

Background: there is a two-way relationship between the gut microbiota (GM) and the brain, both in normal and pathological conditions. It has been suggested that disturbances in GM composition and function can lead to the activation of (neuro)inflammation or its maintenance in mental disorders. **Objective:** analysis of scientific publications, including the results of our own research on the gut microbiota, its role in the modulation of brain functions and involvement in the maintenance of (neuro)inflammation in endogenous mental disorders. **Material and method:** using the keywords “gut–microbiota” and “microbiota–gut–brain axis/mental disorders”, “inflammation”, “neuroinflammation”, articles and reviews were searched in databases and electronic libraries of scientific publications Medline/PubMed, Scopus, Google Scholar, RSCI, and other sources. **Results:** on the basis of the analysis of literature sources, general information about GM, its composition, functions and main ways of interaction with the brain is given. The role of GM in the development and maintenance of (neuro)inflammation, currently

considered as one of the pathogenetic mechanisms of mental disorders, is discussed. Particular attention is paid to the results of own studies on the role of endotoxin (ET) (lipopolysaccharide — LPS) and inflammation in the development of endogenous psychoses and the relationship of these indicators with the effectiveness of pharmacotherapy. **Conclusion:** it has been established that GM is an important participant and regulator of neuro-immune interactions. The possible role of GM in the maintenance of (neuro)inflammation in endogenous mental disorders and the participation of endotoxin aggression (EA) in the formation of therapeutic resistance in endogenous psychoses were revealed.

Keywords: microbiota, (neuro)inflammation, endotoxin (lipopolysaccharide), systemic endotoxemia, effectiveness of therapy, endogenous mental disorders

For citation: Zozulya S.A., Yakovlev M.Yu., Klyushnik T.P. Gut Microbiota and (Neuro)Inflammation: Involvement of Endotoxin in the Pathogenesis of Endogenous Psychoses. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(5):86–96. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-86-96>

ВВЕДЕНИЕ

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что одним из ключевых механизмов развития эндогенных психических расстройств является воспаление [1–3]. В регуляции и поддержании воспаления принимают участие многочисленные факторы внешней и внутренней среды [4], среди которых важное место принадлежит микробиоте кишечника (МК). Настоящий обзор посвящен анализу научных публикаций, содержащих современные представления о МК и ее роли в патогенезе психических заболеваний, а также обобщение результатов собственных исследований, касающихся изучения роли липополисахарида (ЛПС) в развитии эндогенных психозов.

Цель обзора: анализ публикаций результатов исследований, посвященных МК, ее роли в модуляции функций мозга и вовлеченности в поддержание (нейро)воспаления при эндогенных психических заболеваниях.

МАТЕРИАЛ И МЕТОД

По ключевым словам «микробиота кишечника» и «ось микробиота–кишечник–мозг/психические заболевания», «воспаление», «нейровоспаление» осуществлен поиск научных статей и обзоров в базах данных и электронных библиотеках научных публикаций Medline/PubMed, Scopus, Google Scholar, РИНЦ, а также других источниках. Предпочтение отдавалось научным публикациям последних 10 лет (2013–2023 гг.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты анализа научных публикаций представлены в виде следующих разделов:

- состав и основные функции микробиоты;
- механизмы взаимосвязи между МК и головным мозгом;
- липополисахарид (ЛПС) — экспериментальная модель для изучения (нейро)воспаления.

Состав и основные функции микробиоты

По современным представлениям, в кишечнике человека (преимущественно в его толстом отделе) сосредоточено до 95% всего микробного состава организма. Микробиоты бактерий, вирусов, простейших

и продуцируемые ими метаболиты, а также муцин, эпителиальные клетки слизистой оболочки и их гликокаликс, клетки стромы слизистой оболочки (фибробласты, лейкоциты, нейроэндокринные клетки и клетки микроциркуляторного русла) образуют единый микробиотканевый комплекс [5].

Считается, что общее количество микроорганизмов, населяющих кишечник, составляет $\sim 10^{14}$, а масса всей совокупности — около 2 кг. По данным крупнейших проектов, занимающихся изучением микробиоты (Human Microbiome Project, HMP и METAGENOMICS of the Human Intestinal Tract, MetaHIT) с помощью методов секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS), установлено, что в составе кишечной микрофлоры взрослого человека преобладают четыре типа бактерий: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria* [6]. Совокупный геном микроорганизмов содержит в 50–150 раз большее количество генов по сравнению с геномом человека, а также обладает большей пластичностью и изменчивостью, что определяет появление новых ферментативных путей метаболизма, не закодированных в организме хозяина и связанных с уникальными бактериальными генами [7]. Широкое генетическое разнообразие позволяет МК быстро приспосабливаться к изменяющимся условиям окружающей среды, что облегчает выживание и распространение микроорганизмов и обеспечивает лучшую адаптацию организма к воздействию неблагоприятных факторов [5]. На видовом и штаммовом уровне структура МК специфична для каждого человека наподобие «отпечатка пальцев» [8].

Условно МК разделяют на облигатную, факультативную и транзитную. Облигатная флора — большая часть микроорганизмов, которые постоянно присутствуют в кишечнике (например, бактерии, относящиеся к родам *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Bacteroides*). Факультативная (условно-патогенная) флора составляет около 10% всей микробиоты и состоит из микроорганизмов, которые при определенных условиях могут становиться патогенными (представители родов *Escherichia*, *Clostridium*, *Enterococcus*). Транзитная флора занимает не более 1% и представлена микроорганизмами, занесенными из внешней среды и неспособными к длительному существованию в здоровом организме, но при ослаблении защитных функций облигатной флоры способными вызывать развитие

инфекций (бактерии родов *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Proteus*) [5, 9].

Известно, что состав МК меняется в течение жизни и напрямую зависит от возраста человека. В настоящее время удалось обнаружить микроорганизмы в местах, которые прежде считались стерильными (матка, плацента). Во время внутриутробного развития происходит контакт между плодом и микробами материнского организма, что способствует активному участию микроорганизмов в дальнейшем заселении кишечника и становлении иммунитета новорожденного. Обсуждается вопрос колонизации плода микробами пуповины, кишечника, а также ротовой полости матери [10]. Активное заселение кишечника происходит во время родов и в значительной мере зависит от типа родоразрешения. Так, состав МК детей, рожденных путем кесарева сечения, отличается сниженным микробным разнообразием и характеризуется преобладанием видов микроорганизмов, колонизирующих кожные покровы матери [11]. Важен также материнский возраст гестации к моменту рождения. Микробиота младенцев отличается невысоким таксономическим разнообразием, а определяющими факторами ее формирования являются метод вскармливания, а также контакты с окружающей средой (наличие других детей, домашних животных, гигиена и др.). Примерно к трем годам жизни формируется взрослый тип МК, в норме отличающийся постоянством состава на уровне доминирующего типа бактерий [5, 12].

С возрастом устойчивое видовое разнообразие микробиоты постепенно снижается, происходят количественные и качественные изменения микробного состава, связанные преимущественно с уменьшением количества бактерий, относящихся к представителям типа *Bacteroidetes* и рода *Bifidobacterium*, а также снижением функциональной активности микроорганизмов [5, 13] и изменением колонизационной резистентности, что приводит к повышению проницаемости тканевых барьеров и способствует развитию воспаления [14–15]. Интересно отметить, что долгожители характеризуются типом МК, обладающей выраженным «противовоспалительным» потенциалом по сравнению с микробиотой менее пожилых людей, с большей представленностью «полезных» бактерий, синтезирующих масляную кислоту [16].

Функционально МК представляет собой сложноорганизованный и метаболически активный «сенсорный орган», который оказывает комплексное влияние на гомеостаз [8]. Функции МК в организме человека чрезвычайно разнообразны. Пищеварительная функция реализуется посредством участия МК в метаболизме холестерина, желчных кислот, синтезе ферментов, витаминов В, К, С, фолиевой кислоты, незаменимых аминокислот, гормонов, а также в регуляции моторики кишечника. Энергетическая функция связана с расщеплением неферментируемых пищевых поли-, олигосахаридов, что сопровождается высвобождением энергии и продукцией короткоцепочечных жирных кислот

(КЦЖК) — важнейшего энергетического субстрата для энтероцитов и других эпителиальных клеток. Защитная функция микроорганизмов заключается в обеспечении колонизационной резистентности эпителия — защиты ЖКТ от внедрения патогенных и условно-патогенных микроорганизмов путем образования пристеночных биопленок, синтеза естественных антибиотиков-бактериоцинов, а также конкуренции нормальной микрофлоры с патогенными микроорганизмами за источники питания [5, 11, 17, 18]. К другим важным функциям МК относят поддержание целостности кишечного барьера, влияние на процессы развития различных систем организма (в том числе нервной системы), нейтрализацию некоторых лекарств и ксенобиотиков, иммуномодулирующие эффекты, а также эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов [19].

Для гомеостаза крайне важным является поддержание стабильности и разнообразия микроорганизмов, что в нормальных физиологических условиях обеспечивается симбиозом МК и организма-хозяина [8, 20, 21]. Изменение состава МК, или дисбактериоз, сопровождается уменьшением микробного разнообразия и сдвигом соотношения между «полезными» и патогенными бактериями [22].

Становится все более очевидным, что нарушение состава микробиоты кишечника вовлечено в патогенез многих заболеваний. Высказано предположение, что определенные качественные и количественные особенности МК, включая соотношение разных видов и типов бактерий, а также некоторые метаболиты микроорганизмов могут служить в качестве диагностических и прогностических биомаркеров, специфичных для конкретных заболеваний [18]. Однако этот вопрос в настоящее время до конца не исследован. Разными авторами получены неоднозначные данные, что во многом определяется использованием разных методических подходов для анализа микробного состава кишечника и, кроме того, разнообразием факторов, которые оказывают влияние на состав и метаболическую активность МК. К таким факторам относятся регион проживания, раса, возраст, гормональный статус, тип питания (диета), физические упражнения, режим сна, прием антибиотиков, инфекции, наличие сопутствующих соматических заболеваний и др. [23]. В последнее десятилетие активно изучается связь между состоянием МК и реакцией организма на стресс (как острый, так и хронический) [24].

Механизмы взаимосвязи между МК и головным мозгом

Мозг находится в тесной двусторонней коммуникационной взаимосвязи с МК, обозначаемой как «ось микробиота–кишечник–мозг» (*Microbiota–Gut–Brain Axis*). Эта связь реализуется посредством нервных, иммунных, эндокринных и гуморальных механизмов [8, 25].

В кишечнике синтезируется большое количество метаболитов и соединений, обладающих нейроактивными свойствами: нейромедиаторы (ГАМК, серотонин,

норадреналин, дофамин, ацетилхолин), гормоны и медиаторы (мелатонин, гистамин и др.), регуляторные пептиды, незаменимые аминокислоты (триптофан), нейротрофические факторы (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), короткоцепочечные жирные кислоты, оксид азота и др. [26] Эти биологически активные соединения при определенных условиях могут проникать в кровотоки и через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) попадают в мозг, где способны оказывать модулирующее влияние на функционирование микроглии и астроглии [24]. Показано, что они играют определенную роль в миелинизации аксонов и модуляции нейротрансмиссии, а также в сохранении интактности ГЭБ [25].

Незаменимая ароматическая аминокислота триптофан метаболизируется МК по двум основным направлениям. Одно из них связано с синтезом серотонина, а второе, ассоциированное с воспалением, — с синтезом кинуренина, который может также проникать в мозг, где преобразуется в кинурениновую кислоту, характеризующуюся нейропротекторным действием, или 3-гидроксикинуренин и хиноленовую кислоту, обладающие нейротоксическими эффектами. При развитии нейровоспаления уровень нейротоксических метаболитов преобладает над нейропротекторными [26].

Синтезируемые МК метаболиты способны влиять на активность мозга путем прямой передачи сигналов через волокна блуждающего нерва (*n. vagus*), являющегося важным регулятором ключевых эффекторных функций кишечника. При перерезании блуждающего нерва у экспериментальных животных передача сигналов тормозится [27].

Важную роль во взаимоотношениях между МК (опосредовано ЛПС) играет гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС), т.е. стресс, обуславливающий развитие эндотоксиновой агрессии (ЭА) и индукцию системного воспаления за счет шунтирования портального кровотока и липолиза [28–30].

Но МК и напрямую может быть причиной развития ЭА, поскольку изменения ее структуры способны повышать кишечную проницаемость, активировать ГГНС и снижать стрессоустойчивость [31].

Изменения психического и психоэмоционального состояния могут сопровождаться изменением моторики кишечника, а при длительном течении — состава и метаболической активности МК, нарушением кишечной проницаемости и иммунной дисфункцией [32].

Таким образом, за последнее десятилетие накоплено большое количество данных, свидетельствующих о том, что МК — важный участник нейроиммуноэндокринных взаимодействий как в норме, так и при различных патологических состояниях.

Иммунная система кишечника является частью общей иммунной системы организма. Известно, что в слизистой оболочке кишечника сосредоточено более 60% иммунокомпетентных клеток, формирующих местный иммунитет (Gut-Associated Lymphoid Tissue, GALT). Клеточные элементы GALT включают различные

иммунные клетки — лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги, тучные клетки, гранулоциты. Главными функциями GALT-системы считают распознавание и устранение антигенов или сохранение иммунологической толерантности [20].

При нарушениях микробного баланса наблюдается активация иммунного ответа с презентацией антигенов Т-хелперам и макрофагам и дальнейшей выработкой провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α), активацией фагоцитоза, миграцией нейтрофилов, усилением окислительных реакций и синтезом секреторного IgA, связывающего антигены и предотвращающего развитие воспаления [33–34].

Ряд микробных метаболитов и ферментов оказывают модулирующее влияние на различные сигнальные пути, поддерживая иммунный гомеостаз кишечника и организма-хозяина. Например, секретируемые метаболиты МК могут связываться с рецепторами на энтероцитах и активировать внутриклеточные или цитозольные сигнальные пути, индуцировать синтез цитопротекторных белков, защищая клетки от повреждения. Они могут откладываться на белках внеклеточного матрикса или поверхности бактерий, изменяя их активность, а также влиять на гликозилирование, модифицируя функцию рецепторов и способствуя их обнаружению иммунными клетками [35]. Отдельные метаболиты могут распознавать патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) и ингибировать активацию ядерного фактора NF- κ B [36], а также модулировать продукцию провоспалительных факторов [37], среди которых ведущая роль принадлежит ЛПС [29].

Роль универсальных коммуникаторов этой связи принадлежит провоспалительным цитокинам, проникающим через ГЭБ и вызывающим активацию микроглии. Активированная микроглия синтезирует ряд цитокинов и низкомолекулярных медиаторов воспаления, что приводит к развитию в мозге нейровоспалительных реакций, повреждению и гибели нейронов, нарушению межнейронных связей и нейродегенерации [38].

В литературе описаны многочисленные свидетельства, подтверждающие участие МК в развитии психических и нейродегенеративных заболеваний [39–41]. Результаты клинических исследований свидетельствуют о высокой частоте встречаемости нарушений функционирования ЖКТ у пациентов, а также изменении качественного и количественного состава их МК. Выявлено ухудшение клинического состояния пациентов после применения антибиотиков и, напротив, улучшение поведенческих и когнитивных функций после целенаправленного воздействия на микробиоту больных путем трансплантации фекальной микробиоты от здоровых волонтеров [42–43]. Нормализация микрофлоры кишечника путем использования пробиотиков и пребиотиков также способствует улучшению клинического состояния пациентов при психических расстройствах [44].

На безмикробных экспериментальных моделях выявлено изменение уровня тревожности, нарушение

социального поведения и когнитивных функций у животных, а также измененные реакции на стресс, опосредованные нарушениями в ГГНС [45]. В мозге экспериментальных животных наблюдается уменьшение числа нейронов, повышение скорости метаболизма, изменение уровня некоторых нейротрансмиттеров (серотонина, дофамина, ГАМК), снижение уровня BDNF и аномально высокий уровень АКТГ и кортикостерона [39], что также может быть следствием прямого патогенного действия ЭА.

Липополисахарид (ЛПС) — экспериментальная модель для изучения (нейро)воспаления

В настоящее время расшифрованы отдельные молекулярные механизмы влияния микробиоты кишечника на развитие нейровоспаления. Один из таких механизмов связан с действием липополисахарида, или кишечного эндотоксина — облигатного компонента мембраны всех грамотрицательных бактерий [46–48].

В молекуле ЛПС выделяют гидрофильную О-полисахаридную часть, которая включает в себя олигосахариды ядра, содержащие 10–12 сахаров, и полисахаридные повторяющиеся О-специфические цепи, которые лежат в основе серологической верификации разных грамотрицательных бактерий. Гидрофобная часть, или Ре-гликолипид, состоит из липида А и трех остатков кетодезоксиоктулоновой кислоты. Она очень консервативна, что обеспечивает практически весь спектр общих биологических свойств ЛПС грамотрицательных бактерий [29].

На экспериментальных моделях животных показано, что в низких дозах ЛПС не проявляет патогенного действия, выполняя функции регулятора нейроиммунноэндокринных взаимодействий. Нарастание концентрации ЭТ в общем кровотоке (т.е. при развитии ЭА) вызывает системную воспалительную реакцию, сопряженную с активацией клеточного и гуморального иммунитета, факторов коагуляции, увеличением сосудистой проницаемости и эндотелиальной дисфункцией. В мозге ЛПС приводит к активации структур, вовлеченных в регуляцию цикла сна и бодрствования, пищевого поведения, водно-солевого обмена и др.

Влияние эндотоксина на клетки организма-хозяина реализуется через связывание с Toll-подобным рецептором 4 (TLR4) — главным рецептором, локализованным на многих клетках организма и, в первую очередь, на иммунокомпетентных клетках (как в кровяном русле, так и в мозге). Результатом активации TLR4 становится выработка провоспалительных цитокинов (TNF- α и IL-1b) и последующее развертывание воспалительных реакций [48].

Одними из эффекторных клеток воспаления являются нейтрофильные гранулоциты. Связывание эндотоксина с TLR4 на поверхности этих клеток вызывает их активацию с последующей дегрануляцией, высвобождением протеолитических ферментов, образованием активных форм кислорода и развитием воспалительных и аутоиммунных реакций, способствующих вторичным метаболическим повреждениям [49].

Системное введение ЛПС приводит к воспалительному процессу в нервной системе, в связи с чем ЛПС используется в качестве инструмента для изучения модуляции нейровоспаления на экспериментальных моделях [50]. В мозге ЛПС связывается с TLR4 на поверхности глиальных клетках, вызывая активацию микроглии (Iba-1), повышение уровня провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6), простагландина E (PGE₂) и других воспалительных факторов. Он способствует увеличению экспрессии в мозге циклооксигеназы-2 (COX-2) и индуцибельной NO-синтазы (iNOS), а также вызывает митохондриальную дисфункцию, что приводит к потере нейронов, синапсов, усилению апоптоза и повреждению ГЭБ [8, 51].

Принимая во внимание роль ЛПС в индукции и поддержании нейровоспаления, в качестве рабочей гипотезы нами было высказано предположение, что повышение концентрации ЭТ в крови (при снижении антиэндотоксинового иммунного ответа) может являться одним из факторов, способствующих утяжелению психопатологической симптоматики и формированию терапевтической резистентности у больных с эндогенными психозами.

Это положение было подтверждено в клинико-биологическом исследовании, проведенном в ФГБНУ НЦПЗ совместно с лабораторией системной эндотоксинемии и шока ФГБНУ НИИОПП, подробные результаты которого были частично изложены ранее [52–53].

Этические аспекты

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в программе. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и одобрено Локальным этическим комитетом НЦПЗ (протокол № 588 от 05.11.2019 г.).

Ethic aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. The research protocol was approved by Local Ethical Committee (protocol #588 from 05.11.2019). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

В исследование были включены 40 пациентов с эндогенными психозами (F20, F25 по МКБ-10) (15 мужчин и 25 женщин) в возрасте от 23 до 49 лет (средний возраст 29,8 ± 8,2 года).

Клинико-психометрическая оценка состояния больных была проведена с использованием шкалы PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), краткой шкалы психиатрической оценки BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) и шкалы общего клинического впечатления CGI (Clinical Global Impression Scale).

Контрольная группа состояла из 25 психически и соматически здоровых людей (15 мужчин и 10 женщин), сопоставимых по возрасту с пациентами. Средний возраст обследованных в контрольной группе составил 32,6 ± 7,4 года.

Таблица 1. Показатели воспаления и системной эндотоксинемии у пациентов с эндогенными психозами с разным ответом на фармакотерапию и в контрольной группе (Me, IQR)
Table 1 Indicators of inflammation and systemic endotoxemia in patients with endogenous psychoses with different responses to pharmacotherapy and in the control group (Me, IQR)

| Группы/Groups Показатели/Indicators | Респондеры/ Responders (n = 25) | Нонреспондеры/ Non-responders (n = 15) | Контрольная группа/Control group (n = 25) | p (критерий Манна–Уитни)/ p (Mann–Whitney test) |
|--|---------------------------------------|--|--|--|
| Активность ЛЭ, нмоль/мин × мл/LE activity, nmol/ min × ml | 264,6 (248,5–272) p < 0,001* | 217,1 (197,7–226,5) | 209,7 (195,2–216) | < 0,05 |
| Активность α1-ПИ, ИЕ/мл/α1-PI activity, IU/ml | 48,5 (39,7–51,2) p < 0,001* | 41,2 (36,2–47,2) p < 0,001* | 31,5 (29,0–33,3) | 0,71 |
| СРБ, мг/л/CRP, mg/l | 5,1 (1,3–6,2) p < 0,01* | 8,5 (1,62–15,1) p < 0,001* | 1,4 (0,9–1,7) | < 0,05 |
| АТ к белку S100B, е.о.п./AB to S100B protein, O.D. | 0,72 (0,62–0,9) | 0,74 (0,63–0,82) | 0,74 (0,63–0,78) | 0,62 |
| АТ к ОБМ, е.о.п./AT to MBP, O.D. | 0,77 (0,6–1,0) | 0,63 (0,60–0,79) | 0,74 (0,66–0,81) | 0,43 |
| Эндотоксин, ЕУ/мл/Endotoxin, EU/ml | 0,6 (0,3–1,05) | 1,2 (0,75–1,8) p < 0,05* | 0,45 (0,3–0,75) | < 0,05 |
| АТ к гидрофобной части ЛПС, е.о.п./AB to the hydrophobic part of LPS, O.D. | 172,5 (117,5–236,0) | 102 (93,0–162,5) p < 0,05* | 202 (192,5–210,5) | < 0,05 |
| АТ к гидрофильной части ЛПС, е.о.п./AB to the hydrophilic part of LPS, O.D. | 353,0 (248,0–525,5) | 197,0 (171,5–388,0) p < 0,05* | 399,0 (389,0–409,0) | < 0,05 |

Примечание: * — статистические значимые различия с контрольной группой (p < 0,05).
 Note: * — statistically significant differences with control group (p < 0.05).

Обследование пациентов при поступлении в стационар (в остром психотическом состоянии) и перед выпиской (после проведенной фармакотерапии) позволило разделить их на две группы. В 1-ю группу (респондеры) вошли 25 пациентов, которые отвечали на стандартную фармакотерапию значительной редукцией психопатологической симптоматики. Во 2-ю группу (нонреспондеры) были включены 15 пациентов с терапевтически резистентной шизофренией. Эффективность терапии оценивалась согласно критериям, разработанным рабочей группой Treatment Response and Resistance in Psychosis [54].

В плазме крови определяли показатели воспаления — активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), α₁-протеиназного ингибитора (α1-ПИ) (спектрофотометрические кинетические методы), концентрацию С-реактивного белка (иммуноферментный анализ, ИФА, «Вектор бест», Новосибирск), а также уровень аутоантител (АТ) к белку S100B и основному белку миелина (ОБМ) (ИФА). В сыворотке крови оценивали показатели системной эндотоксинемии — концентрацию эндотоксина (метод коагуляции белковых фракций лизата амебоцитов Limulus Polyphemus, «Микро-ЛАЛ-тест») и уровень антиэндотоксиновых антител (АТ) к гидрофобной и гидрофильной частям молекулы ЛПС (метод «СОИС-ИФА») [52].

Статистический анализ данных проведен с использованием программы IBM SPSS Statistics 23

(непараметрический модуль). Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха — Me (IQR). Сравнение групп проводили с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Корреляционный анализ выполнен методом непараметрической ранговой корреляции по Спирмену.

Результаты проведенного исследования представлены в табл. 1.

Из приведенных в табл. 1 результатов следует, что обе группы пациентов характеризуются разной степенью повышения уровня маркеров воспаления по отношению к контролю. Так, в группе респондеров выявлено выраженное повышение активности ЛЭ и α1-ПИ, а также незначительное повышение уровня С-реактивного белка (СРБ). Напротив, в группе нонреспондеров умеренное повышение активности ЛЭ и α1-ПИ ассоциировано с высокой концентрацией СРБ. Уровень антител к нейроантигенам в обеих группах находится в пределах диапазона контрольных значений, однако большая частота встречаемости пациентов с высоким уровнем антител, по крайней мере к одному из изучаемых нейроантигенов, выявлена в группе респондеров по сравнению с нонреспондерами (44 и 20% соответственно).

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлены различия в спектрах показателей воспаления и системной эндотоксинемии в группах респондеров и нонреспондеров. Профиль, характерный

для респондеров, отличается значимым повышением всех воспалительных маркеров и отражает сбалансированный иммунный ответ, что согласуется с результатами, полученными нами ранее на других выборках пациентов с эндогенными психозами [52]. Характерной особенностью профиля воспалительных маркеров, выявленного у нонреспондеров, было незначительное повышение активности лейкоцитарной эластазы, находящееся в диапазоне контрольных значений, на фоне высокого уровня других показателей воспаления, что, предположительно, может служить признаком истощенности нейтрофилов вследствие длительно текущего патологического процесса и/или их возможной трансмиграции в мозг вследствие критического нарушения проницаемости ГЭБ.

Определение концентрации эндотоксина и уровня антиэндотоксиновых антител в группах пациентов с разным ответом на фармакотерапию показало, что содержание эндотоксина, а также уровень антител к ЛПС в группе респондеров не отличались от контрольных показателей. Напротив, группа нонреспондеров характеризовалась высокой концентрацией ЛПС и выраженной снижением уровня антиэндотоксиновых антител по сравнению с контролем.

Корреляционный анализ выявил разнонаправленные связи между исследуемыми показателями. Так, для группы респондеров было характерно наличие положительных корреляций между концентрацией эндотоксина и уровнем АТ к белку S100B ($p = 0,32$, $p = 0,04$) и ОБМ ($p = 0,35$, $p = 0,047$), а также между уровнем АТ к белку S100B и АТ к гидрофильной части молекулы ЛПС ($p = 0,57$, $p = 0,004$). В группе нонреспондеров активность ЛЭ положительно коррелировала с уровнем АТ к гидрофобной части молекулы ЭТ ($p = 0,56$, $p = 0,02$), а активность α 1-ПИ была отрицательно взаимосвязана с уровнем АТ к гидрофильной части ($p = -0,61$, $p = 0,02$).

Более высокие концентрации ЛПС у нонреспондеров ассоциированы с высоким уровнем воспаления и низкой активностью лейкоцитарной эластазы, связанной, предположительно, с истощенностью клеточного звена иммунитета и критическим нарушением проницаемости ГЭБ, способствуют длительному поддержанию воспаления и формированию у пациентов терапевтической резистентности. Использование средств нормализации показателей системной эндотоксинемии (про- и пребиотики, энтеросорбенты и ЛПС-фильтры, гемодиализ и плазмаферез, диета, иммунопрепараты и иные средства повышения антиэндотоксинового иммунного ответа [55–59]) в схеме лечения таких пациентов может способствовать преодолению у них терапевтической резистентности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в настоящем обзоре результаты отечественных и зарубежных исследователей убедительно свидетельствуют об участии МК в развитии

(нейро)воспаления. В клинических и экспериментальных исследованиях выявлены различные пути взаимодействия между мозгом и МК, а также расшифрованы отдельные молекулярные механизмы, посредством которых микроорганизмы могут влиять на развитие (нейро)воспаления, вовлеченного в патогенез различных психических расстройств. Одним из таких механизмов является повышение в крови пациентов уровня ЛПС — микробного фактора кишечного происхождения.

Результаты собственных исследований свидетельствуют о вовлеченности показателей воспаления и системной эндотоксинемии в патогенез эндогенных психозов и демонстрируют связь этих параметров с ответом на терапию у обследованных пациентов, что может использоваться в диагностических и прогностических целях. Эндотоксиновая агрессия является фактором, способствующим поддержанию воспаления и снижению эффективности лечения. Перспективным представляется использование средств нормализации показателей системной эндотоксинемии в схеме лечения таких пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Miller BJ, Goldsmith DR. Evaluating the hypothesis that schizophrenia is an inflammatory disorder. *J FOCUS*. 2020;18(4):391–401. doi: [1176/appi.focus.20200015](https://doi.org/10.1176/appi.focus.20200015)
2. Jeppesen R, Orlovska-Waast S, Sørensen NV, Christensen RHB, Benros ME. Cerebrospinal fluid and blood biomarkers of neuroinflammation and blood-brain barrier in psychotic disorders and individually matched healthy controls. *Schizophr Bull*. 2022;48(6):1206–1216. doi: [10.1093/schbul/sbac098](https://doi.org/10.1093/schbul/sbac098)
3. Голимбет ВЕ, Ключник ТП. Молекулярно-генетический иммунологический аспекты формирования психопатологических симптомов при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2022;122(10):66–71. doi: [10.17116/jnevro202212210166](https://doi.org/10.17116/jnevro202212210166)
4. Golimbet VE, Klyushnik TP. Molecular-genetic and immunological aspects of the formation of psychopathological symptoms in schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of neurology and psychiatry/ Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(10):66–71. (In Russ). doi: [10.17116/jnevro202212210166](https://doi.org/10.17116/jnevro202212210166)
5. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, Ferrucci L, Gilroy DW, Fasano A, Miller GW, Miller AH, Mantovani A, Weyand CM, Barzilai N, Goronzy JJ, Rando TA, Effros RB, Lucia A, Kleinstreuer N, Slavich GM. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*. 2019;25(12):1822–1832. doi: [10.1038/s41591-019-0675-0](https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0)
5. Кайбышева ВО, Жарова МЕ, Филимендикова КЮ, Никонов ЕЛ. Микробиом человека: возрастные

- изменения и функции. *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(2):42–55. doi: [10.17116/dokgastro2020902142](https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902142)
- Kaibysheva VO, Zharova ME, Filimendikova KYu, Nikonov EL. Human microbiome: age-related changes and functions. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020;9(2):42–55. (In Russ.). doi: [10.17116/dokgastro2020902142](https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902142)
6. Arora T, Bäckhed F. The gut microbiota and metabolic disease: current understanding and future perspectives. *J Intern Med*. 2016;280(4):339–349. doi: [10.1111/joim.12508](https://doi.org/10.1111/joim.12508).
 7. Moya A, Ferrer M. Functional redundancy-induced stability of gut microbiota subjected to disturbance. *Trends in Microbiology*. 2016;24(5):402–413. doi: [10.1016/j.tim.2016.02.002](https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.02.002)
 8. Черневская ЕА, Белобородова НВ. Микробиота кишечника при критических состояниях (обзор). *Общая реаниматология*. 2018;14(5):96–119. doi: [10.15360/1813-9779-2018-5-96-119](https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-5-96-119)
Chernevskaya EA, Beloborodova NV. Gut microbiome in critical illness (review). *General Reanimatology*. 2018;14(5):96–119. (In Russ.). doi: [10.17116/dokgastro2020902142](https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902142)
 9. Микробиота: под ред. ЕЛ. Никонова, ЕН Поповой. М.: Издательство Медиа Сфера; 2019.
Microbiota: pod red. E.L. Nikonova, E.N. Popovoy. M.: Izdatel'stvo Media Sfera; 2019. (In Russ.)
 10. Боярский КЮ, Кахиани ЕИ. Микробиом репродуктивной системы человека. *Проблемы репродукции*. 2019;25(4):27–34. doi: [10.17116/repro20192504127](https://doi.org/10.17116/repro20192504127)
Bojarskij KIu, Kachiani EI. Microbiome of the human reproductive system. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2019;25(4):27–34. (In Russ.). doi: [10.17116/repro20192504127](https://doi.org/10.17116/repro20192504127)
 11. Юдина ЮВ, Корсунский АА, Аминова АИ, Абдуллаева ГД, Продеус АП. Микробиота кишечника как отдельная система организма. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019;8(4):36–43. doi: [10.17116/dokgastro2019804-05136](https://doi.org/10.17116/dokgastro2019804-05136)
Yudina YuV, Korsunsky AA, Aminova AI, Abdullaeva GD, Prodeus AP. Gut microbiota as a separate body system. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2019;8(4):36–43. (In Russ.). doi: [10.17116/dokgastro2019804-05136](https://doi.org/10.17116/dokgastro2019804-05136)
 12. Sarkar A, Yoo JY, Valeria Ozorio Dutra S, Morgan KH, Groer M. The association between early-life gut microbiota and long-term health and diseases. *J Clin Med*. 2021;10(3):459. doi: [10.3390/jcm10030459](https://doi.org/10.3390/jcm10030459)
 13. Meng Y, Sun J, Zhang G. Fecal microbiota transplantation holds the secret to youth. *Mech Ageing Dev*. 2023;14:111823. doi: [10.1016/j.mad.2023.111823](https://doi.org/10.1016/j.mad.2023.111823). Epub ahead of print.
 14. Тренева ЕВ, Булгакова СВ, Романчук ПИ, Захарова НО, Сиротко ИИ. Мозг и микробиота: нейроэндокринные и гериатрические аспекты. *Бюллетень науки и практики*. 2019;5(9):26–52. doi: [10.33619/2414-2948/46/03](https://doi.org/10.33619/2414-2948/46/03)
 - Trenea EV, Bulgakova SV, Romanchuk PI, Zakharova NO, Sirotko II. The brain and microbiota: neuroendocrine and geriatric aspects. *Bulletin of Science and Practice*. 2019;5(9):26–52. (In Russ.). doi: [10.33619/2414-2948/46/03](https://doi.org/10.33619/2414-2948/46/03)
 15. Ghosh TS, Shanahan F, O'Toole PW. The gut microbiome as a modulator of healthy ageing. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19(9):565–584. doi: [10.1038/s41575-022-00605-x](https://doi.org/10.1038/s41575-022-00605-x)
 16. Sato Y, Atarashi K, Plichta DR, Arai Y, Sasajima S, Kearney SM, Suda W, Takeshita K, Sasaki T, Okamoto S, Skelly AN, Okamura Y, Vlamakis H, Li Y, Tanoue T, Takei H, Nittono H, Narushima S, Irie J, Itoh H, Moriya K, Sugiura Y, Suematsu M, Moritoki N, Shibata S, Littman DR, Fischbach MA, Uwamino Y, Inoue T, Honda A, Hattori M, Murai T, Xavier RJ, Hirose N, Honda K. Novel bile acid biosynthetic pathways are enriched in the microbiome of centenarians. *Nature*. 2021;599(7885):458–464. doi: [10.1038/s41586-021-03832-5](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03832-5)
 17. Кузнецова ЭЭ, Горохова ВГ, Богородская СЛ. Микробиота кишечника. Роль в развитии различных патологий. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016;61(10):723–726. doi: [10.18821/0869-2084-2016-61-10-723-726](https://doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-10-723-726)
Kuznetsova EE, Gorokhova VG, Bogorodskaya SL. The microbiota of intestine. The role in development of various pathologies. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika/Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2016;61(10):723–726. (In Russ.). doi: [10.18821/0869-2084-2016-61-10-723-726](https://doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-10-723-726)
 18. Мазанкова ЛН, Рыбальченко ОВ, Николаева ИВ. Микродисбиоз и эндогенные инфекции: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
Mazankova LN, Rybal'chenko OV, Nikolaeva IV. Mikrodisbioz i endogennye infekcii: rukovodstvo dlya vrachej. M.: GEOTAR-Media, 2018. (In Russ.)
 19. Dothel G, Barbaro MR, Di Vito A, Ravegnini G, Gorini F, Monesmith S, Coschina E, Benuzzi E, Fuschì D, Palombo M, Bonomini F, Morroni F, Hrelia P, Barbara G, Angelini S. New insights into irritable bowel syndrome pathophysiological mechanisms: contribution of epigenetics. *J Gastroenterol*. 2023. doi: [10.1007/s00535-023-01997-6](https://doi.org/10.1007/s00535-023-01997-6) Epub ahead of print.
 20. Оганезова И.А. Кишечная микробиота и иммунитет: иммуномодулирующие эффекты *Lactobacillus rhamnosus* GG. *PMЖ*. 2018;9:39–44.
Oganezova IA. Intestinal microbiota and immunity: immunomodulatory effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *RMJ*. 2018;9:39–44. (In Russ.)
 21. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, Almeida M, Quinquis B, Levenez F, Galleron N, Gougis S, Rizkalla S, Batto JM, Renault P; ANR MicroObes consortium; Doré J, Zucker JD, Clément K, Ehrlich SD. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*. 2013;500(7464):585–588. doi: [10.1038/nature12480](https://doi.org/10.1038/nature12480)

22. Hrnčir T. Gut microbiota dysbiosis: triggers, consequences, diagnostic and therapeutic options. *Microorganisms*. 2022;10(3):578. doi: [10.3390/microorganisms10030578](https://doi.org/10.3390/microorganisms10030578)
23. Panthee B, Gyawali S, Panthee P, Techato K. Environmental and Human Microbiome for Health. *Life (Basel)*. 2022;12(3):456. doi: [10.3390/life12030456](https://doi.org/10.3390/life12030456)
24. Комарова ОН, Хавкин АИ. Взаимосвязь стресса, иммунитета и кишечной микробиоты. *Педиатрическая фармакология*. 2020;17(1):18–24. doi: [10.15690/pf.v17i1.2078](https://doi.org/10.15690/pf.v17i1.2078)
Komarova ON, Khavkin AI. Correlation between stress, immunity and intestinal microbiota. *Pediatricheskaya farmakologiya/Pediatric pharmacology*. 2020;17(1):18–24. (In Russ.). doi: [10.15690/pf.v17i1.2078](https://doi.org/10.15690/pf.v17i1.2078)
25. Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota–Gut–Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1486–1501. doi: [10.1053/j.gastro.2020.10.066](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.066)
26. Haq S, Grondin JA, Khan WI. Tryptophan-derived serotonin-kynurenine balance in immune activation and intestinal inflammation. *FASEB J*. 2021;35(10):e21888. doi: [10.1096/fj.202100702R](https://doi.org/10.1096/fj.202100702R)
27. Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Vagus nerve stimulation at the interface of brain-gut interactions. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019;9(8):a034199. doi: [10.1101/cshperspect.a034199](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a034199)
28. Яковлев МЮ. Кишечный эндотоксин и воспаление. В кн.: Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. ЮС Бутова, ЮК Скрипкина, ОЛ Иванова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013:70–76.
Yakovlev MYu. Kischechnyj endotoksin i vospalenie. V kn.: Dermatologiya. Nacional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. Pod red. YuS Butova, YuK Skripkina, OL Ivanova. M.: GEOTAR-Media, 2013:70–76. (In Russ.).
29. Яковлев МЮ. Системная эндотоксинемия: гомеостаз и общая патология. М.: Издательство «Наука», 2021. 182 с.
Yakovlev MYu. Sistemnaya endotoksinemiya: gomeostaz i obshchaya patologiya. M.: Izdatel'stvo "Nauka", 2021. 182 s. (In Russ.).
30. Okorokov PL, Anikhovskaya IA, Yakovleva MM, Lazareva SI, Melamud AA, Meshkov MV, Salachov IM, Enochidze GG, Yakovlev MYu. Nutritional factors of inflammation induction or lipid mechanism of endotoxin transport. *Human Physiology*. 2012;(38)6:649–655. doi: [10.1134/S0362119712060102](https://doi.org/10.1134/S0362119712060102)
31. Sun LJ, Li JN, Nie YZ. Gut hormones in microbiota-gut-brain cross-talk. *Chin Med J*. 2020;5;133(7):826–833. doi: [10.1097/CM9.0000000000000706](https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000706)
32. Borre YE, Moloney RD, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. The impact of microbiota on brain and behavior: mechanisms & therapeutic potential. *Adv Exp Med Biol*. 2014;817:373–403. doi: [10.1007/978-1-4939-0897-4_17](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_17)
33. Takahashi D, Kimura S, Hase K. Intestinal immunity: to be, or not to be, induced? That is the question. *Int Immunol*. 2021;25;33(12):755–759. doi: [10.1093/intimm/dxab051](https://doi.org/10.1093/intimm/dxab051).
34. Pietrzak B, Tomela K, Olejnik-Schmidt A, Mackiewicz A, Schmidt M. Secretory IGA in intestinal mucosal secretions as an adaptive barrier against microbial cells. *Int J Mol Sci*. 2020;4;21(23):9254. doi: [10.3390/ijms21239254](https://doi.org/10.3390/ijms21239254)
35. Ivanov II, Littman DR. Modulation of immune homeostasis by commensal bacteria. *Curr Opin Microbiol*. 2011;14(1):106–114. doi: [10.1016/j.mib.2010.12.003](https://doi.org/10.1016/j.mib.2010.12.003)
36. Peng C, Ouyang Y, Lu N, Li N. The NF-κB signaling pathway, the microbiota, and gastrointestinal tumorigenesis: recent advances. *Front Immunol*. 2020;11:1387. doi: [10.3389/fimmu.2020.01387](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01387)
37. Peterson CT, Sharma V, Elmén L, Peterson SN. Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota. *Clin Exp Immunol*. 2015;179(3):363–377. doi: [10.1111/cei.12474](https://doi.org/10.1111/cei.12474)
38. Molinero N, Antón-Fernández A, Hernández F, Ávila J, Bartolomé B, Moreno-Arribas MV. Gut microbiota, an additional hallmark of human aging and neurodegeneration. *Neuroscience*. 2023;518:141–161. doi: [10.1016/j.neuroscience.2023.02.014](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2023.02.014)
39. Rudzki L, Szulc A. “Immune gate” of psychopathology—the role of gut derived immune activation in major psychiatric disorders. *Front Psychiatry*. 2018;9:205. doi: [10.3389/fpsyt.2018.00205](https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00205)
40. Сиденкова АП, Мякотных ВС, Ворошилина ЕС, Мельник АА, Боровкова ТА, Прощенко ДА. Механизмы влияния кишечной микробиоты на процессы старения ЦНС и формирование когнитивных расстройств при болезни Альцгеймера. *Психиатрия*. 2022;20(3):98–111. doi: [10.30629/2618-6667-2022-20-3-98-111](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-98-111)
Sidenkova AP, Myakotnykh VS, Voroshilina ES, Melnik AA, Borovkova TA, Proshchenko DA. Mechanisms of influence of intestinal microbiota on the processes of aging of the CNS and the formation of cognitive disorders in Alzheimer's disease. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(3):98–111. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2022-20-3-98-111](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-98-111)
41. Благонравова АС, Жилыева ТВ, Квашнина ДВ. Нарушения кишечной микробиоты при расстройствах аутистического спектра: новые горизонты в поиске патогенетических подходов к терапии. Ось кишечник–мозг в патогенезе расстройств аутистического спектра. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021;98(2)221–230. doi: [10.36233/0372-9311-83](https://doi.org/10.36233/0372-9311-83)
Blagonravova AS, Zhilyaeva TV, Kvashnina DV. Dysbiosis of intestinal microbiota in autism spectrum disorders: new horizons in search for pathogenetic approaches to therapy. Gut–brain axis in pathogenesis of autism spectrum disorders *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2021;98(2)221–230. (In Russ.). doi: [10.36233/0372-9311-83](https://doi.org/10.36233/0372-9311-83)

42. Катасонов АБ. Кишечный микробиом как терапевтическая мишень при лечении депрессии и тревоги. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2021;121(11):129–135. doi: [10.17116/jnevro2021121111129](https://doi.org/10.17116/jnevro2021121111129)
Katasonov AB. Gut microbiome as a therapeutic target in the treatment of depression and anxiety. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova/S.S. Korsakov Journal of neurology and psychiatry*. 2021;121(11):129–135. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro2021121111129](https://doi.org/10.17116/jnevro2021121111129)
43. Nagpal J, Cryan JF. Microbiota–brain interactions: Moving toward mechanisms in model organisms. *Neuron*. 2021;109(24):3930–3953. doi: [10.1016/j.neuron.2021.09.036](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.09.036)
44. Cerdó T, Ruíz A, Suárez A, Campoy C. Probiotic, prebiotic, and brain development. *Nutrients*. 2017;9(11):1247. doi: [10.3390/nu9111247](https://doi.org/10.3390/nu9111247)
45. Luczynski P, McVey Neufeld KA, Oriach CS, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Growing up in a bubble: using germ-free animals to assess the influence of the gut microbiota on brain and behavior. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;12;19(8):pyw020. doi: [10.1093/ijnp/pyw020](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw020)
46. Яковлев МЮ. Роль кишечной микрофлоры и недостаточность барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления. *Казанский медицинский журнал*. 1988;69(5):353–358.
Yakovlev MYu. Rol' kishhechnoj mikroflory i nedostatocnost' bar'ernoj funkcii pecheni v razvitii endotoksinemii i vospaleniya. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 1988;69(5):353–358. (In Russ.).
47. Аниховская ИА, Белоглазов ВА, Гордиенко АИ, Иванов ЮД, Кубышкин АВ, Маркелова ММ, Покусаева ДП, Яковлев МЮ. 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](https://doi.org/10.25557/2310-0435.2019.01.4-17)
Anikhovskaya IA, Beloglazov VA, Gordienko AI, Ivanov YuD, Kubyskin 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/Pathogenesis*. 2019;17(1):4–17. (In Russ.). doi: [10.25557/2310-0435.2019.01.4-17](https://doi.org/10.25557/2310-0435.2019.01.4-17)
48. Batista CRA, Gomes GF, Candelario-Jalil E, Fiebich BL, de Oliveira ACP. Lipopolysaccharide-induced neuroinflammation as a bridge to understand neurodegeneration. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2293. doi: [10.3390/ijms20092293](https://doi.org/10.3390/ijms20092293)
49. Lajqi T, Braun M, Kranig SA, Frommhold D, Pöschl J, Hudalla H. LPS induces opposing memory-like inflammatory responses in mouse bone marrow neutrophils. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):9803. doi: [10.3390/ijms22189803](https://doi.org/10.3390/ijms22189803)
50. Калашникова СА, Полякова ЛВ. Использование бактериального липополисахарида для моделирования патологических процессов в медико-биологических исследованиях (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2017;24(2):209–219. doi: [10.12737/article_5947d50a4ddf68.91843258](https://doi.org/10.12737/article_5947d50a4ddf68.91843258)
Kalashnikova SA, Polyakova LV. The use of bacterial lipopolysaccharide for pathological processes modeling on biomedical research (literature review). *Journal of new medical technologies*. 2017;24(2):209–219. (In Russ.). doi: [10.12737/article_5947d50a4ddf68.91843258](https://doi.org/10.12737/article_5947d50a4ddf68.91843258)
51. Muhammad T, Ikram M, Ullah R, Rehman SU, Kim MO. Hesperetin, a citrus flavonoid, attenuates LPS-induced neuroinflammation, apoptosis and memory impairments by modulating TLR4/NF- κ B signaling. *Nutrients*. 2019;11(3):648. doi: [0.3390/nu11030648](https://doi.org/10.3390/nu11030648)
52. Зозуля СА, Отман ИН, Олейчик ИВ, Аниховская ИА, Яковлев МЮ, Ключник ТП. Сопряженность процессов системного воспаления и системной эндотоксинемии при эндогенных психозах. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2020;3(108):17–27. doi: [10.26617/1810-3111-2020-3\(108\)-17-27](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-3(108)-17-27)
Zozulya SA, Otman IN, Oleichik IV, Anikhovskaya IA, Yakovlev MYu, Klyushnik TP. Conjugacy between processes of systemic inflammation and systemic endotoxemia in endogenous psychoses. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2020;3(108):17–27. (In Russ.). doi: [10.26617/1810-3111-2020-3\(108\)-17-27](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-3(108)-17-27)
53. Зозуля СА, Отман ИН, Юнилайнен ОА, Аниховская ИА, Ключник ТП, Яковлев МЮ. Показатели маркеров системного воспаления и системной эндотоксинемии у пациентов с эндогенными психозами. *Патогенез*. 2020;18(1):34–41. doi: [10.25557/2310-0435.2020.01.34-41](https://doi.org/10.25557/2310-0435.2020.01.34-41)
Zozulya SA, Otman IN, Unilainen OA, Anikhovskaya IA, Klyushnik TP, Yakovlev MYu. Markers of systemic inflammation and systemic endotoxemia in patients with acute endogenous psychoses. *Patogenez/Pathogenesis*. 2020;18(1):34–41. (In Russ.). doi: [10.25557/2310-0435.2020.01.34-41](https://doi.org/10.25557/2310-0435.2020.01.34-41)
54. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van Beveren NJ, Birnbaum ML, Bloomfield MA, Bressan RA, Buchanan RW, Carpenter WT, Castle DJ, Citrome L, Daskalakis ZJ, Davidson M, Drake RJ, Dursun S, Ebdrup BH, Elkis H, Falkai P, Fleischacker WW, Gadelha A, Gaughran F, Glenthøj BY, Graff-Guerrero A, Hallak JE, Honer WG, Kennedy J, Kinon BJ, Lawrie SM, Lee J, Leweke FM, MacCabe JH, McNabb CB, Meltzer H, Möller HJ, Nakajima S, Pantelis C, Reis Marques T, Remington G, Rossell SL, Russell BR, Siu CO, Suzuki T, Sommer IE, Taylor D, Thomas N, Üçok A, Umbricht D, Walters JT, Kane J, Correll CU. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry*. 2017;174(3):216–229. doi: [10.1176/appi.ajp.2016.16050503](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050503)

55. Anikhovskaia IA, Vyshegurov IaKh, Usov IA, Iakovlev MYu. Bifidobacteria as a means of prevention or treatment of endotoxin aggression in patients with chronic diseases during remission or exacerbation. *Human Physiology*. 2004;30(6):732–733. doi: [10.1023/B:HUMP.0000049597.09577.22](https://doi.org/10.1023/B:HUMP.0000049597.09577.22)
56. Chernikhova EA, Anikhovskaya IA, Gataullin YuK, Ivanov VB, Yakovlev MYu. Enterosorbption as an approach to the elimination of chronic endotoxin aggression. *Human Physiology*. 2007;33(3):373–374. doi: [10.1134/s0362119707030164](https://doi.org/10.1134/s0362119707030164)
57. Аниховская ИА, Кубатиев АА, Майский ИА, Маркелова ММ, Салахов ИМ, Яковлев МЮ. Направления поиска средств снижения концентрации эндотоксина в общей гемодинамике. *Патогенез*. 2014;12(4):25–30. Anikhovskaya IA, Kubatiev AA, Maisky IA, Markelova MM, Salakhov IM, Yakovlev MYu. The search directions of means for reduction of endotoxin concentration in the general hemocirculation. *Patogenez/Pathogenesis*. 2014;12(4):25–30. (In Russ.).
58. Gordienko AI, Khimich NV, Beloglazov VI, Yakovlev MYu. Polyreactive transformation of class g immunoglobulins as a vector for search of potential means for improving the activity of anti-endotoxin immunity. *Human Physiology*. 2020;46(5):554–559. doi: [10.1134/S0362119720040052](https://doi.org/10.1134/S0362119720040052)
59. Белоглазов ВА, Яцков И, Кумельский ЕД, Половинкина ВВ. Метаболическая эндотоксинемия: возможные причины и последствия. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(3):320–326. doi: [10.14341/omet12750](https://doi.org/10.14341/omet12750) Beloglazov VA, Yatskov IA, Kumelsky ED, Polovinkina VV. Metabolic endotoxemia: possible causes and consequences. *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):320–326. (In Russ.). doi: [10.14341/omet12750](https://doi.org/10.14341/omet12750)

Сведения об авторах

Светлана Александровна Зозуля, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория нейроиммунологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>
s.ermakova@mail.ru

Михаил Юрьевич Яковлев, академик РАЕН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории системной эндотоксинемии и шока, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; генеральный директор, ООО «Клинико-диагностическое общество»; директор, Институт общей и клинической патологии РАЕН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7166-9372>
yakovlev-lps@yandex.ru

Татьяна Павловна Ключник, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией, лаборатория нейроиммунологии, директор, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>
klushnik2004@mail.ru

Information about the authors

Svetlana A. Zozulya, Cand. of Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Neuroimmunology, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>
s.ermakova@mail.ru

Mikhail Yu. Yakovlev, Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory, Laboratory of Systemic Endotoxemia and Shock, FSBSI “Research Institute of General Pathology and Pathophysiology”; General Director, Ltd “Clinical Diagnostic Society”; Director, Institute of General and Clinical Pathology of the RANS, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7166-9372>
yakovlev-lps@yandex.ru

Tatyana P. Klyushnik, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory, the Laboratory of Neuroimmunology, Director, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>
klushnik2004@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interests.

Дата поступления 20.05.2023
Received 20.05.2023

Дата рецензии 04.07.2023
Revised 04.07.2023

Дата принятия 05.09.2023
Accepted for publication 05.09.2023