

«Лимфогенная панкреатогенная эндотоксемия как источник хронического холодного воспаления и системный триггер возрастных, метаболических и нейродегенеративных заболеваний»

Автор: Виталий Гапонцев

Дата: июль 2026

Статус: препринт / гипотеза

1. ВВЕДЕНИЕ

Хроническое холодное воспаление (low-grade systemic inflammation) признано ключевым патогенетическим фактором в развитии атеросклероза, сахарного диабета 2 типа, нейродегенеративных заболеваний, аутоиммунных процессов и саркопении [1]. Однако его этиология остается неясной. Традиционные модели связывают холодное воспаление с висцеральным ожирением, дисбиозом кишечника, окислительным стрессом или возрастным иммунным дисбалансом (inflammaging) [2]. Ни одна из этих моделей не объясняет, почему у части пациентов с идентичными факторами риска воспаление развивается рано и прогрессирует агрессивно, а у других практически отсутствует.

В данной работе предлагается модель, согласно которой **источником хронического холодного воспаления является лимфогенная панкреатогенная эндотоксемия** — постоянное поступление активированных панкреатических ферментов и желчных кислот в системный кровоток через лимфатическую систему, обусловленное дисфункцией сфинктера Одди и повышением давления в панкреатических протоках [3].

2. ХОЛОДНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ: ПРОБЛЕМА ЭТИОЛОГИИ

Холодное воспаление — это вялотекущее системное воспаление, характеризующееся умеренным повышением уровня провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α , IL-1 β), С-реактивного белка и других острофазовых белков [1]. Оно не проявляется классическими признаками воспаления (красна, отек, боль, температура), но является мощным фактором прогрессирования возрастных заболеваний [2].

Основные источники холодного воспаления, рассматриваемые в литературе, имеют ограничения (табл. 1).

Таблица 1. Основные предполагаемые источники холодного воспаления и их ограничения

Предполагаемый источник	Механизм	Ограничение модели
Висцеральное ожирение	Адиipoциты выделяют IL-6, TNF- α	Не объясняет воспаление у пациентов без ожирения
Дисбиоз кишечника	Эндотоксины (LPS) проникают в кровь через поврежденный барьер	Не объясняет различную степень воспаления при одинаковом дисбиозе
Окислительный стресс	Повреждение ДНК, митохондриальная дисфункция	Является следствием, а не причиной воспаления
Старение иммунной системы (inflammaging)	Снижение эффективности Т-регуляторов, накопление сенесцентных клеток	Описывает механизм, но не объясняет его запуск

Предлагаемая модель восполняет этот пробел, указывая на **конкретный первичный триггер**, запускающий и поддерживающий холодное воспаление десятилетиями.

3. ГИПОТЕЗА

Центральный тезис:

Хроническое повышение давления в панкреатических протоках, обусловленное дисфункцией (спазмом) сфинктера Одди, приводит к выдавливанию в интерстиций, лимфу и системный кровоток активной амилазы, неактивных проферментов (трипсиноген, проэластаза, профосфолипаза A2) и желчных кислот [3, 4]. Амилаза наносит первичное повреждение гликокаликса и рецепторов [5]. Желчные кислоты запускают каскадную активацию проферментов [6]. Образовавшиеся активные ферменты (трипсин, эластаза, фосфолипаза A2) вызывают системное повреждение мембран, эластина, инсулиновых рецепторов и гематоэнцефалического барьера, поддерживая хроническое холодное воспаление и дегенеративные процессы [7, 8, 9].

4. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЦЕПЬ

Таблица 2. Патогенетическая цепь лимфогенной панкреатогенной эндотоксемии

Этап	Локализация	Процесс
1. Спазм сфинктера Одди	Сфинктер Одди	Нарушение оттока желчи и панкреатического сока [3]
2. Рост давления	Панкреатические протоки	Повышение интрапротокового давления [4]

Этап	Локализация	Процесс
3. Выдавливание ферментов и ЖК	Ацинарные клетки, эпителий протоков	Выход активной амилазы, проферментов и желчных кислот в интерстиций [3]
4. Захват лимфой	Интерстиций → лимфокапилляры	Транспорт ферментов и ЖК в лимфатическую систему [10, 11]
5. Накопление в лимфоузлах	Мезентериальные лимфоузлы	Реактивная гиперплазия, мезоденит [12]
6. Сброс в кровь	Грудной проток → венозная система	Поступление ферментов и ЖК в системный кровоток [10, 11]
7. Каскадная активация	Кровь, ткани-мишени	ЖК активируют трипсиноген → трипсин → эластаза, PLA2 [6, 7]
8. Системное повреждение	Эндотелий, ГЭБ, рецепторы	Мембранолиз, дегликозилирование, разрушение эластина [5, 8]
9. Холодное воспаление	Системное	Повышение IL-6, TNF- α , СРБ [1]
10. Инсулинорезистентность	Печень, мышцы, мозг	Блокировка инсулиновых рецепторов и GLUT4 [5]
11. Прорыв ГЭБ	Гематоэнцефалический барьер	Проникновение токсинов в мозг [8]
12. Гибернация нейронов	Гиппокамп, кора, подкорка	Снижение метаболизма, ретракция синапсов
13. Апоптоз	ЦНС	Необратимая гибель нейронов

5. КАСКАДНАЯ АКТИВАЦИЯ ФЕРМЕНТОВ: МЕХАНИЗМ

5.1. Амилаза — активный первичный агент

Амилаза секретируется в активной форме [4]. Попадая в системный кровоток, она дегликозилирует поверхностные гликопротеины клеток, повреждая инсулиновые рецепторы, GLUT4-транспортеры и молекулы адгезии, создавая первичный воспалительный фон [5].

5.2. Проферменты — латентные агенты

Трипсиноген, проэластаза и профосфолипаза A2 попадают в кровоток в неактивной форме [7]. Их активация происходит вторично — через взаимодействие с желчными кислотами и активным трипсином [6].

5.3. Желчные кислоты — активатор каскада

Таблица 3. Источники желчных кислот и их роль в активации ферментов

Источник ЖК	Механизм	Роль в активации
Циркулирующие ЖК	Поступают в кровь из-за билиарного застоя (спазм сфинктера, дуоденальная гипертензия) [3]	Активируют трипсиноген в десятки раз быстрее, запуская каскад [6]
Локально синтезированные ЖК	Синтезируются в органах-мишенях через альтернативный путь (CYP27A1) [13, 14]	Поддерживают воспаление и активацию ферментов локально, замыкая порочный круг

5.4. Трипсиновый каскад

Активный трипсин активирует:

- Химотрипсиноген → химотрипсин
- Проэластазу → эластазу

- Профосфолипазу A2 → фосфолипазу A2 [7].

Это создает самоусиливающийся порочный круг в крови и тканях.

5.5. Системное действие активных ферментов

Таблица 4. Системное действие активных ферментов и желчных кислот

Фермент	Основное патогенетическое действие
Трипсин	Повреждение белков тканей, активация каскада протеаз, поддержание воспаления [7]
Эластаза	Разрушение эластина сосудов, базальных мембран, ГЭБ [8]
Фосфолипаза A2	Гидролиз мембранных фосфолипидов → лизофосфатидилхолин (LPC) → повреждение клеток, активация NF-κB [9]
Желчные кислоты	Детергентное действие, повреждение мембран, нарушение митохондриального дыхания [13]

6. ЛИМФАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА КАК РЕЗЕРВУАР И ПРОВОДНИК ТОКСЕМИИ

Лимфатическая система выполняет ключевую роль в транспорте ферментов и желчных кислот из интерстиция в системный кровоток [10, 11]:

- **Захват** из интерстиция поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки.
- **Накопление** в мезентериальных лимфоузлах (реактивная гиперплазия → мезоденит) [12].
- **Постепенный сброс** через грудной проток в венозную систему (область слияния подключичной и яремной вен), создавая хроническую фоновую токсемию.
- **Массированный выброс** при стрессе или спазме, провоцирующий вазовагальные эпизоды.

7. ЛОКАЛЬНЫЙ СИНТЕЗ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ И ПОДДЕРЖАНИЕ ВОСПАЛЕНИЯ

Желчные кислоты могут синтезироваться за пределами печени через альтернативный (кислотный) путь с участием фермента CYP27A1 [13, 14]. В сосудистом эндотелии локальный синтез ЖК способствует ускорению атеросклероза и аневризм. В макрофагах он поддерживает провоспалительный фенотип (M1) и продукцию IL-6, TNF- α . В головном мозге локальный синтез ЖК ведет к нейровоспалению, повреждению ГЭБ и гибернации нейронов [14].

Ткаченко П.Е. и соавт. (2021) в обзоре, посвященном желчным кислотам и их значению для деятельности центральной нервной системы, показали, что ЖК могут оказывать нейропротекторное действие, защищая клетки мозга от окислительного стресса [15]. Эти данные указывают на двойственную роль ЖК, что подчеркивает сложность их действия на ЦНС и необходимость дальнейших исследований.

Этот механизм замыкает порочный круг: активная амилаза и циркулирующие ЖК создают воспаление в органах-мишенях, стимулируя локальный синтез ЖК, которые затем активируют новые порции проферментов локально, без необходимости их поступления из поджелудочной железы.

8. ХОЛОДНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ: СВЯЗЬ С ФЕРМЕНТАТИВНОЙ ТОКСЕМИЕЙ

В предлагаемой модели хроническое холодное воспаление является вторичным следствием ферментативной токсемии [1]. В отличие от острого воспаления, холодное воспаление не сопровождается классическими признаками (краснота, отёк, боль, температура), но характеризуется стойким повышением провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α , IL-1 β) и острофазовых белков [1, 2].

В таблице 4 представлены ключевые механизмы, посредством которых компоненты ферментативной токсемии запускают и поддерживают холодное воспаление.

Таблица 4. Механизмы индукции холодного воспаления при панкреатогенной эндотоксемии

Компонент токсемии	Молекулярный механизм	Воспалительный эффект
Фосфолипаза A2 (PLA2)	Гидролиз мембранных фосфолипидов → образование лизофосфатидилхолина (LPC) → активация NF-κB [9]	Продукция IL-6, TNF-α, IL-1β; поддержание системного воспалительного фона
Амилаза	Дегликозилирование поверхностных гликопротеинов клеток → изменение рецепторного профиля и клеточного фенотипа [5]	Активация иммунных клеток, нарушение распознавания «свой-чужой», поддержание воспаления
Эластаза	Разрушение внеклеточного матрикса и базальных мембран → высвобождение DAMPs (белков теплового шока, фрагментов коллагена и эластина) [8]	Активация TLR-рецепторов, хроническая стимуляция макрофагов и нейтрофилов
Желчные кислоты (ЖК)	Детергентное действие на мембраны → повреждение митохондрий → окислительный стресс → активация NLRP3-инфламмосомы [13, 15]	Хроническое воспаление, ускоренное старение, повреждение эндотелия
Трипсин	Повреждение белков тканей → генерация тканевых пептидов → активация протеаз-активируемых рецепторов (PARs) [7]	Активация провоспалительных сигнальных каскадов, усиление проницаемости сосудов

Таким образом, холодное воспаление в данной модели является не первичным процессом, а закономерным следствием хронической ферментативной и липидной токсемии. Каждый

из перечисленных агентов вносит вклад в формирование и поддержание воспалительного фона, который лежит в основе возрастных и дегенеративных изменений.

9. КЛИНИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ

Предложенная модель объясняет развитие широкого спектра возрастных заболеваний (табл. 5).

Таблица 5. Клинические корреляции модели

Заболевание	Предполагаемый механизм
Болезнь Альцгеймера	Прорыв ГЭБ → нейровоспаление → гибернация нейронов гиппокампа [17]
Болезнь Паркинсона	Нейровоспаление черной субстанции → дефицит дофамина [18]
Боковой амиотрофический склероз	Повреждение мотонейронов → нарушение аксонального транспорта
Сахарный диабет 2 типа	Дегликозилирование инсулиновых рецепторов → инсулинорезистентность [5]
Атеросклероз	Повреждение эндотелия и эластина → потеря эластичности сосудов [8]
Аневризмы	Разрушение эластина → ослабление сосудистой стенки [8]
Аутоиммунный тиреоидит	Системное воспаление + повреждение кишечного барьера → перекрестный аутоиммунный ответ
Саркопения	Мышечная инсулинорезистентность → дефицит энергии → атрофия

10. ПРОВЕРЯЕМОСТЬ И ФАЛЬСИФИЦИРУЕМОСТЬ

Гипотеза считается опровергнутой, если:

1. У пациентов с мезаденитом не выявляется дисфункция сфинктера Одди или билиопанкреатический рефлюкс.
 2. У пациентов с нейродегенерацией отсутствуют увеличенные мезентериальные лимфоузлы или другие маркеры лимфогенной токсемии.
 3. Уровень панкреатических ферментов и желчных кислот в лимфе не коррелирует с системными маркерами воспаления и инсулинорезистентности.
 4. Локальный синтез желчных кислот в органах-мишенях не подтверждается при патологических состояниях.
-

11. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная модель рассматривает **лимфогенную** **панкреатогенную** **эндотоксемию** как единый системный триггер, который через каскадную активацию ферментов, хроническое холодное воспаление, инсулинорезистентность и эндотелиальную дисфункцию инициирует и ускоряет широкий спектр возрастных и дегенеративных заболеваний.

Гипотеза проверяема, основана на современных данных о метаболизме желчных кислот, лимфатическом дренаже и системном воспалении, и предлагает новый взгляд на природу старения как на процесс, управляемый хронической ферментативной токсемией.

Список литературы

1. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69 Suppl 1:S4-9.
2. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(10):772-783.
3. Behar J, Corazzari E, Guelrud M, et al. Functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1498-1509.
4. Keller PJ, Allan BJ. The secretion of amylase from the pancreas. *J Biol Chem*. 1967;242(2):281-287.
5. Guillot A, et al. Desialylation of N-glycan chains locally affects the areas covering the insulin receptor. *HAL Science*. 2024.
6. Role of Bile Acids in the Activation of Trypsinogen by Enterokinase. *Gastroenterology*. 1974;66(4):548-555.
7. Scheele GA. Structure and function of pancreatic enzymes. *Pancreas*. 1993;8(3):273-281.
8. Lungarella G, et al. Pulmonary vascular injury in pancreatitis: evidence for a major role played by pancreatic elastase. *Exp Mol Pathol*. 1985;42(1):44-59.
9. Granata F, et al. Secretory phospholipases A2 as multivalent mediators of inflammatory and allergic disorders. *Int Arch Allergy Immunol*. 2003;131(3):153-167.
10. Dumont AE. Pancreatitis — An Unsolved Problem. *Lymphology*. 1971;3:116.
11. Морозов В.В., Любарский М.С., Коновалов М.Ю. Регионарная лимфотропная терапия при остром панкреатите // Фундаментальные исследования. 2006. № 1. С. 33-34.
12. Коновалов М.Ю. Межкостистые лимфотропные инъекции в лечение острого панкреатита и коррекции эндотоксикоза: дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2007. 120 с.
13. DeBarber A. Cerebrotendinous Xanthomatosis. *National Organization for Rare Disorders (NORD)*. 2025.
14. Höflinger P, Hauser S, Yutuc E, et al. Metabolic profiling in serum, cerebrospinal fluid, and brain of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *J Lipid Res*. 2021;62:100060.
15. Ткаченко П.Е. Желчные кислоты и их значение для деятельности центральной нервной системы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(5).
16. Струценко А.А., Дамулин И.В. Клинико-патогенетические аспекты острой панкреатической энцефалопатии // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2021;40(4):69-78.

17. Боголепова А.Н. Основные механизмы развития когнитивных нарушений // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2025;125(4):13-18.
18. Идова Г.В., Альперина Е.Л., Жанаева С.Я. Нейровоспаление и иммунные нарушения в механизмах развития болезни Паркинсона // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2023;73(4):454-478.
19. Дамулин И.В., Струценко А.А., Огурцов П.П., Мазурчик Н.В. Острая панкреатическая энцефалопатия (эпидемиологические, патогенетические и клинические аспекты) // КиберЛенинка.
20. Твердогласбов Г.А. Влияние желчных кислот на клинико-морфологические характеристики центральной нервной системы мышей в модели купризоновой интоксикации // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2020». 2020.