

ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив	8
Список сокращений	11

ГЛАВА 1. МИКРОБИОТА, МИКРОБИОМ, МЕТАБОЛОМ

1.1. Дефиниции и общее представление о микробиоме человека

А.И. Хавкин, В.П. Новикова, М.М. Гурова, Н.М. Богданова

1.2. Методы идентификации микроорганизмов

Н.В. Барышникова

1.2.1. Бактериологическое (микробиологическое) исследование кала

1.2.2. Молекулярно-генетические методы исследования кала

1.2.3. Секвенирование микроорганизмов

1.2.4. Хроматографические методы идентификации

1.2.5. Непрямые методы оценки состояния кишечного микробиоценоза

1.2.6. Масс-спектрометрия

1.2.7. Методы определения синдрома избыточного бактериального роста

1.2.8. Использование искусственного интеллекта для прогнозирования заболеваний на основе метагеномной информации о кишечнике

Заключение

1.3. Этапы становления микробиоты у детей

Н.М. Богданова

1.3.1. Становление кишечного микробиома в онтогенезе

1.3.2. От оплодотворения до рождения

1.4. Кишечная микробиота и иммунитет

А.И. Хавкин

1.4.1. Микробиота и иммунная система в процессе развития

1.4.2. Содержание микробиоты

1.4.3. Индукция регуляторных реакций микробиотой

1.4.4. Феномен колонизационной резистентности и иммунная система

1.4.5. Индукция микробиотой защитных реакций

1.4.6. Микробиота и малая интерферирующая рибонук- леиновая кислота

1.4.7. Контроль микробиотой тканевого иммунитета в различных биотопах

1.4.8. Роль микробиоты в патогенезе инфекции: случайный патоген

1.4.9. Взаимосвязь диеты, микробиоты и иммунной системы

1.5. Кишечная микробиота, иммунитет и аллергия. Роль микробиоты в формировании атопического фенотипа у детей.	83
<i>Н.М. Богданова</i>	
1.5.1. Кишечная микробиота и иммунный ответ при атопии	86
1.5.2. Эмбрио- и онтогенез основных иммунокомпетентных клеток и кишечного барьера	88
1.5.3. Факторы, обеспечивающие баланс между Th1- и Th2-лимфоцитами	90
1.5.4. Роль микробных метаболитов в формировании толерантности и механизмы ингибирования атопического фенотипа.	92
1.5.5. Связь между кишечной микробиотой и Toll-подобными рецепторами	96
1.5.6. Роль питания в формировании кишечной микробиоты и профилактике аллергии (атопии)	98
1.5.7. Практики грудного вскармливания и профилактика аллергии	99
1.5.8. Роль отдельных нутриентов питания в профилактике аллергии (атопии)	101
1.5.9. Кесарево сечение и назначение антибиотиков — факторы формирования атопического (аллергического) фенотипа.	102
1.5.10. Влияние окружающей среды на установление атопического фенотипа	102
1.5.11. Использование пре-, про-, синбиотиков с целью профилактики аллергии (атопии)	103
Заключение	104
1.6. Кишечная микробиота и метаболизм. Роль микробиоты в формировании ожирения и метаболического синдрома.	105
<i>Н.В. Евдокимова, В.П. Новикова, Ю.В. Петренко</i>	
Заклучение	111
1.7. Микробиота и болезни человека	111
<i>Ю.С. Карпеева, В.П. Новикова, А.И. Хавкин</i>	

ГЛАВА 2. ДВУНАПРАВЛЕННЫЕ ОСИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ И РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

2.1. Ось «кишечная микробиота — мозг»	118
2.1.1. Ось «кишечная микробиота — мозг».	
Роль в формировании функциональных кишечных расстройств	118
<i>Н.С. Шаповалова, В.П. Новикова</i>	
2.1.2. Ось «кишечная микробиота — мозг».	
Роль в формировании когнитивных функций, интеллекта и поведенческих стратегий	128
<i>М.М. Гурова, О.А. Матальгина</i>	

2.2. Ось «кишечная микробиота — легкие»	139
2.2.1. Ось «кишечная микробиота — легкие» и новая коронавирусная инфекция	139
<i>В.П. Новикова, А.И. Хавкин, А.В. Полунина</i>	
2.2.2. Роль кишечного эндотоксина в формировании и течении бронхиальной астмы	145
<i>О.А. Маталыгина</i>	
2.3. Ось «кишечная микробиота — сердце».	
Особенности при заболеваниях сердечно-сосудистой системы	151
<i>А.И. Хавкин, В.П. Новикова, З.В. Нестеренко, А.П. Листопада</i>	
2.4. Ось «кишечная микробиота — почки».	
Особенности при заболеваниях мочевыделительной системы и урогенитального тракта	156
<i>Н.Э. Прокопьева, В.П. Новикова, А.И. Хавкин</i>	
2.4.1. Молекулярные механизмы дисбактериоза кишечника при заболеваниях почек	156
2.4.2. Микробиом кишечника как потенциальный источник уремических токсинов	157
2.5. Ось «кишечник — печень»	162
<i>Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, К.Н. Наджафова</i>	
2.5.1. Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот в контексте оси «кишечник — печень»	165
2.5.2. Влияние кишечной микробиоты на регуляцию липидного обмена в печени	167
2.5.3. Ось «кишечник — печень» в развитии алкогольной болезни печени	170
2.5.4. Кишечная микробиота в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени	171
2.5.5. Ось «кишечник — печень» в патогенезе цирроза печени и его осложнений	173
2.6. Кишечная микробиота и заболевания поджелудочной железы	177
<i>М.Ю. Комиссарова</i>	
2.6.1. Изменения микробиоты при остром, хроническом и аутоиммунном панкреатите	177
2.6.2. Изменения микробиоты при сахарном диабете 1-го типа	180
2.6.3. Изменения микробиоты при метаболическом синдроме, сахарном диабете 2-го типа	181
2.6.4. Изменения микробиоты при опухолях поджелудочной железы	182
2.7. Ось «кишечная микробиота — кожа». Роль в формировании атопических и воспалительных заболеваний кожи	185
<i>А.П. Листопада, Ю.Е. Замятина, А.И. Хавкин</i>	
2.8. Ось «кишечная микробиота — кости».	
Особенности при заболеваниях костной системы	194
<i>В.П. Новикова</i>	

2.8.1. Механизмы воздействия микробиоты на здоровье костной ткани.	196
2.8.2. Пробиотические добавки	200
2.9. Ось «кишечная микробиота — мышцы».	
Особенности при заболеваниях мышечной системы.	201
<i>А.Н. Завьялова, П.Д. Игнатова</i>	
2.9.1. Положительный эффект на строение и функцию скелетной мускулатуры	202
2.9.2. Лактобактерии и бифидобактерии	203
2.9.3. <i>Barnesiella intestinihominis</i>	205
2.9.4. <i>Bacteroides fragilis</i>	205
2.10. Существует ли ось «кишечная микробиота — внутреннее ухо»?	
Роль в формировании нейросенсорной тугоухости	206
<i>Е.С. Гарбарук, П.В. Павлов</i>	
2.11. Кишечная микробиота и щитовидная железа	208
<i>О.А. Лагно</i>	
2.11.1. Изучение механизмов регуляции между щитовидной железой и микробиотой кишечника.	208
2.11.2. Некоторые качественные и количественные характеристики микробиоты кишечника при аутоиммунном тиреоидите	209
2.11.3. Особенности микробиоты кишечника при изменении функции щитовидной железы у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и первичным гипотиреозом	210
2.12. Взаимосвязь нарушения сна и микробиоты кишечника.	211
<i>А.Ю. Трапезникова, А.И. Хавкин</i>	
2.13. Микробиота пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии	215
<i>А.Н. Завьялова, И.А. Лисица</i>	
2.13.1. Изменение микробиоты ротовой полости пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии.	216
2.13.2. Особенности микробиоты трахеобронхиального дерева пациента отделения реанимации и интенсивной терапии	217
2.13.3. Влияние окружающей среды на микробиоту пациента отделения реанимации и интенсивной терапии	229
2.13.4. Возможные пути профилактики внутрибольничных инфекций	230
ГЛАВА 3. МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ МИКРОБИОЦЕНОЗА	235
3.1. Диетические вмешательства и пребиотики	235
<i>А.Н. Завьялова, В.П. Новикова, А.И. Хавкин, М.М. Гурова</i>	
3.1.1. Влияние питания на микробиоту у детей раннего возраста	236
3.1.2. Влияние питания на микробиом у спортсменов	237
3.1.3. Модификация спортивных рационов и диет и микробиом кишечника.	238

3.1.4. Влияние питания на микробиоту у пожилых людей и стариков	240
3.1.5. Влияние питания и пребиотиков на микробиоту пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии	241
3.1.6. Пребиотики	241
3.2. Пробиотики	248
3.2.1. Классификация пробиотиков. Требования к пробиотическим штаммам	248
В.Л. Грицинская	
3.2.2. <i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12	259
Е.А. Турганова, В.П. Новикова	
3.2.3. <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (boulardii)	272
Н.В. Евдокимова, В.П. Новикова, А.И. Хавкин	
Заклучение	277
3.2.4. <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	277
Н.М. Богданова	
3.2.5. <i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC 55730	301
В.П. Новикова, Д.М. Магамедова	
3.2.6. <i>Lactocaseibacillus paracasei</i> (<i>Lactobacillus paracasei</i>)	308
В.П. Новикова, К.А. Кравцова	
Заклучение	315
3.2.7. Перспективные пробиотические штаммы	316
Ю.С. Карпеева, Е.В. Балуква	
3.2.8. Пробиотики с доказанной эффективностью в лечении и профилактике заболеваний у детей	321
А.А. Похлебкина, Е.Б. Мильнер	
3.2.9. Мультиштаммовые пробиотики	329
М.М. Гурова	
3.2.10. Аутопробиотики	333
Н.В. Барышникова	
3.3. Синбиотики	335
М.Д. Шестакова	
3.4. Трансплантация кишечной микробиоты	342
А.И. Хавкин	
3.4.1. Клостридиальная инфекция и трансплантация кишечной микробиоты	343
Заклучение	351
Предметный указатель	352

ГЛАВА 2

Двунаправленные оси взаимодействия кишечной микробиоты и различных органов и систем

2.1. ОСЬ «КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА — МОЗГ»

2.1.1. Ось «кишечная микробиота — мозг». Роль в формировании функциональных кишечных расстройств

Н.С. Шаповалова, В.П. Новикова

Двунаправленная коммуникация между головным мозгом и кишечником известна как ось «кишечник — мозг» (ОКМ). ЦНС и ЖКТ взаимодействуют через нейронные, эндокринные и иммунные механизмы. С дисрегуляцией ОКМ связывают множество заболеваний ЖКТ и ЦНС: функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР), ВЗК, спектр ментальных и психических расстройств, аутизм, мигрень, ожирение и др. Недавно в качестве существенного фактора ОКМ стали рассматривать микробиоту кишечника, что привело к появлению термина «ось микробиота — кишечник — мозг» [19, 29, 46, 66]. Работой ОКМ объясняют также некоторые особенности эмоционального состояния и поведения человека [16, 66]. Изменения микробиоты кишечника связывают с настроением, депрессивными расстройствами. Появляется все больше данных о том, что микробиота кишечника — это источник ряда нейроактивных и иммунокомпетентных веществ, формирующих структуру и функции областей мозга и участвующих в контроле эмоций, познания и физической активности. Большинство заболеваний ЖКТ связаны с измененной передачей в ОКМ, на которую влияют как генетические факторы, так и факторы окружающей среды, прежде всего прием антибиотиков [28]. Когда концепция двунаправленной передачи сигналов между кишечником и мозгом начала развиваться, исследователи предпринимали попытки обнаружить «микробные отпечатки пальцев» в неврологии и психиатрии. Исследования показали, что дисфункция ОКМ может быть вовлечена в этиологию депрессии, тревожности, шизофрении, наркомании, а также нейродегенеративных заболеваний и снижения когнитивных функций [25, 48, 52].

ФГИР широко распространены, поражая около трети населения, этиология этих нарушений не выяснена. Отсутствует понимание конкретных патофизиологических механизмов, отвечающих за формирование ФГИР. Это ограничивает доступные диагностические и лечебные методы, вынуждая опираться на симптоматические инструменты в критериях диагностики и последующей

терапии. К факторам, влияющим на патогенез ФГИР, относят: нарушение моторики, висцеральную гиперчувствительность, минимальные воспалительные изменения в слизистой оболочке кишечника и иммунной функции, нарушение микробиоты кишечника и работы ЦНС — все они связаны с новой концепцией ОКМ. Фенотип ФГИР определяется результатом изменения передачи нервных и биохимических сигналов по ОКМ, механизмы которой контролируются генетическими и средовыми факторами [17].

Коммуникация оси «кишечник — мозг»

Коммуникация осуществляется посредством путей, вовлекающих:

- ЭНС;
- вегетативную нервную систему;
- центральную нервную систему;
- эндокринную систему;
- гипоталамо-гипофизарную-надпочечниковую систему — нейроэндокринный сигнальный путь;
- метаболический путь.

Данные пути высокоинтегрированы, нейрогуморальная регуляция представлена на **рис. 2.1** [27].

ЭНС также называют «вторым мозгом», поскольку она способна функционировать без посредничества вегетативной нервной системы. 10^8 нейронов распределены в двух нервных сплетениях, из которых состоит ЭНС: Ауэрбаховом сплетении (*plexus myentericus*) — межмышечном нервном сплетении, контролирующем перистальтику, и Мейсснеровом (*plexus submucosus*) — подслизистом нервном сплетении, отвечающем за секрецию и абсорбцию. ЭНС регулируется вегетативной нервной системой (как ее непосредственная часть) и ЦНС. В ЦНС за ОКМ ответственна лимбическая система, которая, получив сигналы от ЭНС и вегетативной нервной системы, передает импульс уже корковым областям.

Лимбическая система состоит из миндалины, гипоталамуса, также известного как «висцеральный мозг», медиального таламуса и передней поясной извилины коры; отвечает за регуляцию ОКМ, поведение, эмоции, возбуждение, память, мотивацию и реакцию на стресс. Существуют два пути, участвующих в обработке данных при формировании эмоциональных реакций:

- прямой путь, который обрабатывает грубую информацию, называется таламо-оливарный. Он в основном отвечает за быструю, безусловную реакцию страха без вмешательства коры;
- таламо-кортико-оливарный путь позволяет получить более медленную, обусловленную реакцию за счет более сложной обработки эмоциональных стимулов.

Современные теории эмоций сходятся вокруг ключевой роли миндалины как центральной подкорковой эмоциональной структуры мозга, которая постоянно оценивает и интегрирует разнообразную сенсорную информацию из окружающей среды и присваивает ей соответствующие значения эмоциональных измерений, таких как валентность, интенсивность и доступность. Миндалевидное тело участвует в регуляции вегетативных и эндокринных функций, принятии решений и адаптации инстинктивного и мотивационного поведения к изменениям в окружающей среде посредством неявного ассоциативного обучения, изменений краткосрочной и долгосрочной синаптической пластичности и активации реакции «бей или беги» через эфферентные проекции от центрального ядра к кортикальным и подкорковым структурам [27].

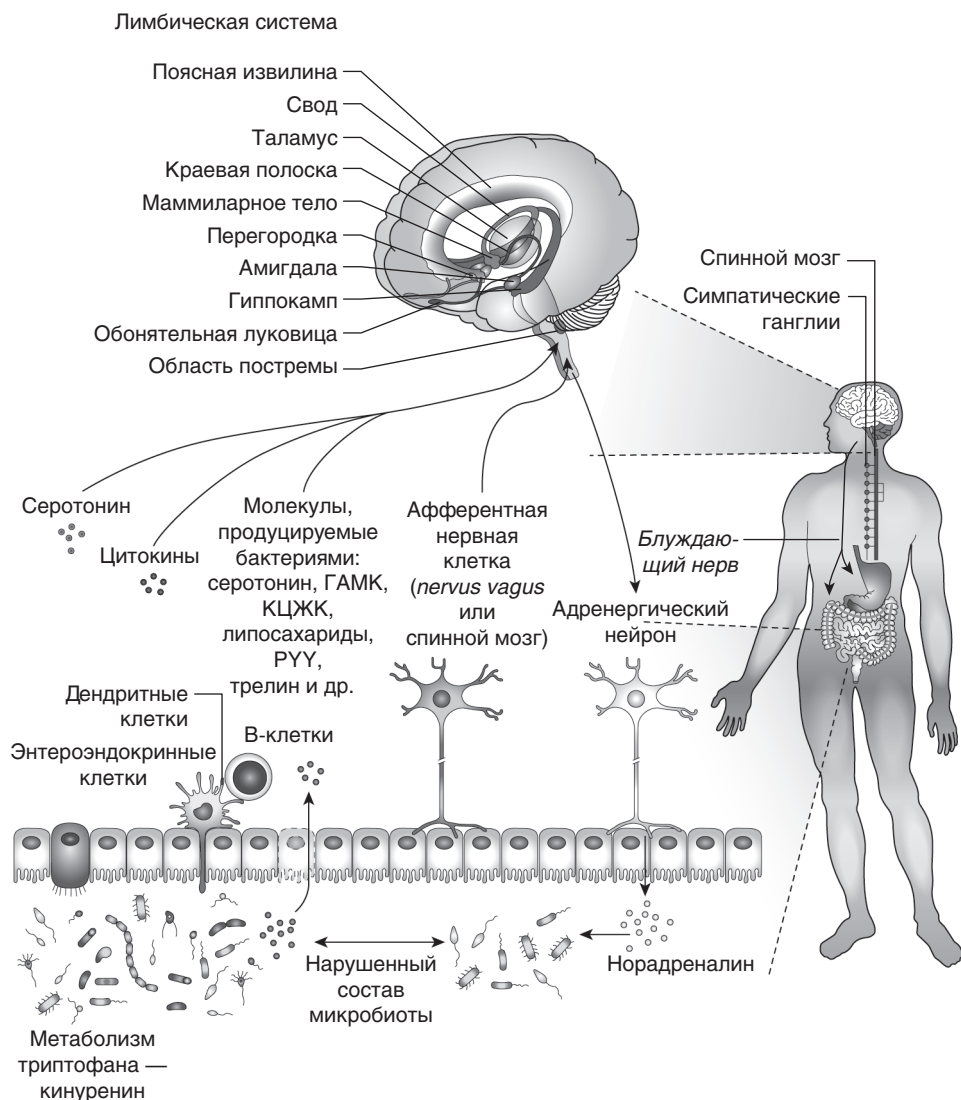


Рис. 2.1. Ось «кишечник — мозг» [27]

Другой путь взаимодействия кишечника и мозга — это стимуляция оси «гипоталамус — гипофизарно-надпочечниковая система», вызывающая секрецию кортизола. Эта система является ведущей стрессорной системой в организме и в основном регулируется осью «кишечник — гипоталамус — гипофизарно-надпочечниковая система». Психологический или физический стресс может повлиять на ОКМ. Кортикотропин-рилизинг-гормон, или кортиколиберин, также влияет на моторику и чувствительность кишечника.

МК влияет на развитие и функции ЭНС через рецепторы опознавания паттерна (PRR) и включая TLR, особенно TLR-2 и TLR-4. TLR участвуют в распознавании микробных молекул [49]. Например, *Bacteroides fragilis* и микробный экзополисахарид могут влиять на функцию ЭНС. Штамм *L. rhamnosus* действу-

ет через рецепторы, сопряженные с G-белком [50]. Последние данные показали, что стресс-индуцированные нарушения работы ЭНС, вызванные стимулированием высвобождения ацетилхолина, воздействуют на микробиоту. Микробиота может влиять на дисфункцию кишечника, связанную со стрессом в раннем возрасте, через ЭНС [28]. Аномалии ЭНС связаны с опасными для жизни желудочно-кишечными заболеваниями, включая болезнь Гирша и хроническую интестинальную псевдообструкцию. Кроме того, ЭНС также участвует в нарушениях ЦНС, включая расстройства аутистического спектра, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона [34, 37, 60].

Кишечная микробиота — неотъемлемая часть кишечного барьера, контролирующего транспорт антигенов к собственной пластинке, где расположена GALT. Состав кишечной микробиоты влияет на проницаемость кишечного барьера. Микробиом стимулирует GALT обеспечивать иммунную защиту не только против патогенных микроорганизмов, но и против комменсальной флоры и пищевых агентов. Взаимодействие элементов кишечного барьера обеспечивает физиологическую и селективную способность абсорбировать и секретировать определенные вещества. При дисбиозе может нарушаться целостность кишечного барьера, что приводит к повышенной кишечной проницаемости [56]. Эффекты повышенной кишечной проницаемости могут проявляться как локально, так и вне кишечника. Например, концентрация зонулина (белка, активирующего внутриклеточный сигнальный путь, модулирующего плотные контакты), как маркер кишечной проницаемости, повышается у людей с воспалительными и аутоиммунными заболеваниями [4]. Интересно, что кишечный барьер по структуре и функциям напоминает гематоэнцефалический барьер. Оба барьера состоят из эпителиальных и эндотелиальных клеток, пронизанных лимфатическими сосудами, плотными клеточными контактами.

Кишечные микробы способны продуцировать большинство нейротрансмиттеров, обнаруженных в головном мозге человека. Хотя эти нейротрансмиттеры в основном действуют локально в кишечнике, управляя кишечной нервной системой, есть также неоспоримые доказательства того, что кишечные микробы могут влиять на ЦНС через несколько механизмов. Сообщалось о синтезе и высвобождении нейромедиаторов у бактерий: *Lactobacillus* и виды *Bifidobacterium*, *Bacteroides spp.*, *Parabacteroides* и *Escherichia* могут продуцировать γ -аминомасляную кислоту (ГАМК); виды *Escherichia*, *Bacillus* и *Saccharomyces* могут производить норадреналин; *Candida*, *Enterococcus spp.*, *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Escherichia coli* и *Klebsiella* могут продуцировать серотонин за счет экспрессии триптофансинтетазы; бациллы могут производить дофамин; *Lactobacillus* — ацетилхолин [57]. Нейротрансмиттеры способны проникать через кишечный барьер не только при повышенной проницаемости, связанной с воспалением, но также преодолеть гематоэнцефалический барьер в обычных условиях. Лечение пробиотиками *Bifidobacteria infantis* увеличивает количество триптофана, предшественника серотонина. Некоторые виды *Lactobacilli* изменяют метаболизм ГАМК, влияя на мозг, экспрессию рецепторов ГАМК и поведение [44].

Доклинические исследования показывают, что блуждающий нерв является основным путем воздействия МК на ЦНС. *Lactobacillus rhamnosus* оказывали

центральное действие на животных моделях, чего не отмечалось после ваготомии. У пациентов с ваготомией в анамнезе снижается риск некоторых неврологических заболеваний [58].

Нейроэндокринный путь

Наиболее прямой двунаправленный путь нейронной связи между мозгом и кишечником обеспечивается цитоплазматическими процессами в энтероэндокринных клетках тонкой и толстой кишки, называемых клетками нейропептидов. Эти клетки удлиняются в присутствии таких трофических факторов, как нейротрофины, и поддерживаются кишечной глией для контакта с нервным окончанием. Кроме того, висцеральные афферентные окончания, идущие от блуждающего нерва, имеют хемочувствительные рецепторы, которые связывают гормоны и регуляторные пептиды, например грелин. Холецистокинин, глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), пептид YY (PYY) и нейропептид Y секретируются энтероэндокринными клетками, которые влияют на регуляцию приема пищи и энергетический баланс [3, 42].

Метаболический путь

К метаболическому пути можно отнести влияние незаменимой аминокислоты триптофана, как предшественника нескольких молекул, действующих на границе «хозяин — микробиота». Триптофан играет фундаментальную роль в регуляции двунаправленной коммуникационной ОКМ. В кишечнике триптофан проходит через 3 основных метаболических пути: серотонина, кинуренина и лиганда AHR, которые могут прямо или косвенно контролироваться сапрофитной флорой. Важность метаболитов триптофана в регуляции ЖКТ подтверждается несколькими доклиническими и клиническими исследованиями. Отмечается роль метаболического триптофан-опосредованного пути ОКМ в развитии СРК [11].

В отличие от животных и человека, бактерии и растения производят большое количество триптофана из шикимовой кислоты или антранилата. Эта способность была использована для получения важных с медицинской точки зрения индольных продуктов. Сапрофитная микрофлора не способна синтезировать для человека значительное количество триптофана, хотя было показано, что некоторые штаммы, например *Escherichia coli*, продуцируют эту аминокислоту. Триптофан, получаемый из пищевых белков, всасывается и попадает в кровоток, где он присутствует в связанной с альбумином форме и в свободной форме. Последняя является фундаментальной для синтеза белка, таким образом, поддерживая гомеостаз и здоровье организма. В кишечнике аминокислота также может метаболизироваться под прямым или косвенным контролем микробиоты, будучи субстратом для серотонина, кинуренинов, триптамина и индольных соединений, которые в свою очередь участвуют в коммуникации между микробиотой, кишечником и мозгом [5]. Триптофан расщепляется микрофлорой на различные метаболиты, производные индоловой кислоты: индол-3-уксусную кислоту (IAA), IALd, индолакрилоилглицин (IAcrGly), индол-молочную кислоту и индолакриловую кислоту.

Микробиота участвует в регуляции уровня серотонина в кишечнике. Бактериальные штаммы *Lactococcus lactis subsp. cremoris*, *Lactobacillus lactis*

subsp. lactis Lactobacillus plantarum FI8595, *Streptococcus thermophilus*, *Escherichia coli* K-12, *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae* и *Hafnia alvei* продуцируют 5-НТ (мембранные рецепторы 5-гидрокситриптамина-серотонина гидрохлорида) *in vitro* из триптофана. Индолные соединения продуцируются ферментом триптофаназой, экспрессируемой в большом количестве микроорганизмами *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Paracolobactrum coliforme*, *Achromobacter liquefaciens* и *Bacteriodes spp.* *Escherichia coli* обладает тремя пермеазами для транспорта триптофана и продуцирует метаболиты индола в качестве побочных продуктов метаболизма аминокислот для получения углерода и азота. У *Lactobacillus reuteri* и *Lactobacillus johnsonii* трансфераза ароматических аминокислот катализирует производство IALd, в то время как некоторые *Lactobacillus*, *Bacteroides* и *Clostridium spp.* превращают индолуксусную кислоту в скатол, который может влиять на рост и размножение некоторых бактерий, включая *Salmonella*, *Shigella* и *Escherichia*. Клостридии также способны катаболизировать триптофан в индолпириновинную кислоту, которая затем превращается в индолуксусную кислоту. Природные лиганды АНР, фактора транскрипции, играющего важную роль в поддержании гомеостаза человека. АНР присутствует в неактивной форме в цитоплазме и перемещается в ядро после связывания с его лигандами, состоящими из пищевых компонентов, ксенобиотиков и бактериальных метаболитов. В ядре активированная форма АНР связывается с ядерным транслокатором арилуглеводородного рецептора, вызывая экспрессию генов, содержащих специфические последовательности энхансеров ДНК, называемых элементами ответа на арильные углеводороды (AhRE). Они кодируют ферменты, участвующие в метаболизме ксенобиотиков и детоксикации канцерогенных полициклических ароматических углеводородов. Роль АНР в организме хозяина распространяется и на контроль нескольких других функций, включая регуляцию обновления эпителиальных клеток и иммунный ответ на уровне кишечника [11, 21, 23].

Метаболиты кишечной микробиоты увеличивают периферическую биодоступность серотонина, воздействуя на энтерохромаффинные клетки. Более того, у стерильных мышей (germ-free, GF) уровень серотонина в плазме был в 2,8 раза ниже, чем у обычных мышей. Одна из потенциальных ролей серотонинергической системы — косвенная регуляция липидного метаболизма. *Turicibacter sanguinis* экспрессирует белок, связанный с симпортером натрия, с высокой гомологией и идентичностью с переносчиком серотонина млекопитающих, который участвует в метаболизме липидов и стероидов, снижая общий уровень триглицеридов в крови [20].

Предполагается, что существует связь между СРК и нарушением метаболизма триптофана. Таким образом, уровни кинуренина и соотношение кинуренина и триптофана в плазме были увеличены у пациентов с СРК по сравнению с контрольной группой, что указывает на усиление активности кинуренинового пути у пациентов с СРК. Сообщается о дисфункциональном синтезе и транспорте серотонина со сниженной экспрессией TRH1 и переносчике серотонина млекопитающих в колоректальных биоптатах у пациентов с СРК. Интересно, что уровень серотонина различается при наличии разных клинических форм СРК. Обнаружено, что уровень серотонина в толстой кишке снижается при СРК с преобладанием запора и повышается при СРК с преобладанием диареи. Кроме того, сообщается, что рецепторы серотонина, например рецептор 5-НТ3 (селек-

тивный подпит 5-НТ), у пациентов с СРК изменяются. Поскольку серотониновая система может напрямую регулироваться МК, необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, может ли нарушение регуляции серотониновой системы у пациентов с СРК быть вызвано изменениями МК [9, 14, 39, 51, 59].

Дисфункция оси «кишечник — мозг» как новая парадигма формирования функциональных гастроинтестинальных расстройств

В последние годы большое внимание приковано именно к оси «кишечник — мозг — микробиота». Широко распространенное ранее мнение, что количество микроорганизмов превосходит численностью человеческие клетки в соотношении 1:10, не было подтверждено, Sender R. et al. в своем исследовании указывают, что это соотношение ближе к 1:1 [51]. Однако это не умаляет ее роли в поддержании пищеварительной, гомеостатической и иммунной функций в организме человека [1, 2, 12, 59].

МК составляют бактерии, грибы, паразиты и вирусы. Более чем 100 трлн бактерий находятся в симбиозе с организмом человека, контролируя развитие, гомеостаз, воздействуют на метаболизм, иммунную функцию хозяина; контролируют метаболизм ксенобиотиков и лекарственных препаратов; поддерживают структурную целостность слизистой оболочки кишечного барьера. Ось «микробиота — кишечник — мозг» — это система двусторонней коммуникации, которая позволяет кишечным микробам «общаться» с мозгом, и наоборот.

Являясь коллективным геномом микробиоты, кишечный микробиом представляет собой адаптивную сущность, которая изменяется в зависимости от характера питания, повседневных привычек и окружающей среды, обеспечивая человеку дополнительную метаболическую пластичность, а также функции, которые у людей не развиты [53].

Для изучения механизмов работы и модулирующего эффекта оси «микробиота — кишечник — мозг» использовались несколько экспериментальных подходов:

- изменения микробиоты при помощи антибиотиков;
- трансплантация кала;
- животные модели (GF мыши).

Согласно данным исследований, можно говорить о том, что модулирующий эффект МК обеспечивается благодаря влиянию на межклеточные плотные контакты слизистой оболочки кишечника, участию в нейрогенезе гиппокампа и экспрессии гипоталамических генов, контролю висцеральной чувствительности и кишечной моторики, влияя на афферентные пути через нейромедиаторы: ГАМК, серотонин, оксид азота, мелатонин, катехоламин, гистамин, ацетилхолин и гидроксидсульфит — и через нейротрофические факторы (нейротрофический фактор головного мозга), влиянию на иммунную функцию через несколько механизмов: повышение концентрации вещества Р и подавление протеаз, синтез КЦЖК [10, 18, 32, 35, 42, 53, 54].

Хотя кишечная микробиота человека состоит из множества симбиотических микроорганизмов, в ней также обитают инфекционные агенты. Следовательно, иммунная система должна быть настроена реагировать только на присутствие опасных микроорганизмов. Некоторые бактериальные штаммы продуцируют КЦЖК, которые могут поглощаться циркулирующими моноцитами. К КЦЖК

относят бутират, ацетат, пропионат. В моноцитах КЦЖК способствуют выработке противовоспалительных цитокинов и простагландина E2. Более того, КЦЖК вызывают сдвиг в сторону противовоспалительного фенотипа: КЦЖК, вводимые в клеточную линию макрофагов мыши (RAW264.7), не только предотвращают синтез провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6) после воздействия ЛПС, но и увеличивают синтез противовоспалительных цитокинов IL-10. Также известно, что кишечник модулирует развитие нейронов; КЦЖК регулируют кишечные глиальные и нейрональные функции. Например, кишечные нейроны экспрессируют транспортер монокарбоксилата типа 2 (MCT2) или другого рецептора, связанного с G-белком, который может взаимодействовать с бутиратом КЦЖК. В результате бутират активирует пути, которые в конечном итоге повышают концентрацию холинацетилтрансферазы в кишечных нейронах. Другие КЦЖК взаимодействуют с симпатической нервной системой посредством связывания G-белкового рецептора 41 на этих нейронах. Это взаимодействие генерирует потенциалы действия и приводит к высвобождению норэпинефрина из симпатических нервных окончаний [35].

Таким образом, «общение» мозга и микробиоты осуществляется прямо или косвенно; взаимодействуя с нейронами, микробиота может модулировать или изменять сигналы толстой кишки, которые получает мозг. Более того, микробиота может влиять на то, как ЦНС обрабатывает эту и другую поступающую информацию, а также на генерацию нисходящих сигналов. Сигналы, исходящие из мозга, модулируют моторику и проницаемость кишечника, что может изменить среду обитания и повлиять на состав микробиоты.

Эпигенетическое влияние микробиома

МК насчитывает 300–3000 различных видов, что при общем количестве в 10¹⁴ согласно предварительным расчетам, на порядок превышает общее количество эукариотических клеток человека, а число генов кишечной микробиоты превышает 5 млн, что более чем в 200 раз превышает число генов человеческого генома. Учитывая сложные механизмы взаимодействия диады «человек — микробиом», с 2008 г. этот симбиоз принято рассматривать как «суперорганизм» [32].

Модификации гистонов, метилирование ДНК и некодирующие РНК являются наиболее известными и наиболее изученными эпигенетическими механизмами. Поскольку микробиота является частью окружающей среды, она может взаимодействовать с геномом хозяина, изменяя эпигеном хозяина в ОКМ. Таким образом, определенная микробная композиция или изменения в составе микробиоты могут привести к долгосрочным эпигенетическим модификациям, которые в итоге могут повлиять на поведение. Хотя эпигенетические модификации обычно длительны, они не обязательно должны быть постоянными. Поскольку эпигенетические модификации обратимы, они могут быть изменены на более поздних стадиях. Как следствие, эпигенетические модификации служат для адаптации или точной настройки профиля экспрессии клеточного гена на сигналы окружающей среды. Интересно, что восстановление МК в критические периоды развития нервной системы или добавление пре- или пробиотиков может влиять на экспрессию генов и поведение через модуляцию эпигенома человека.

Некоторые метаболиты, продуцируемые МК, могут прямо или косвенно взаимодействовать с эпигеномом хозяина. Бактерии из родов *Eubacterium*,

Clostridium и *Butyrivibrio* являются основным источником бутирата КЦЖК, который может действовать как ингибитор гистондеацетилазы. Рецепторы бутирата экспрессируются несколькими типами клеток по всему организму. Например, толстая кишка, печень и белая жировая ткань GF мышей показали разные паттерны ацетилирования и метилирования хвоста гистона 3 и гистона 4 по сравнению с контрольными животными. Эпигенетические изменения были обращены вспять после колонизации нормальной микробиотой или после добавления в рацион GF мышей бутирата и других КЦЖК [30]. Присутствие определенных видов бактерий в кишечнике, например *Helicobacter pylori*, может изменять уровень экспрессии эпигенетических ферментов. Присутствие *Helicobacter pylori* в кишечнике увеличивает CpG-метилирование в промоторной области O₆-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы, что в итоге снижает экспрессию этой ДНК-метилтрансферазы в клетках слизистой оболочки желудка [40]. Другие бактерии даже способны секретировать белки с эпигенетическими свойствами. Rv3423.1, полученный из *Mycobacterium tuberculosis*, действует как гистонацетилтрансфераза. Более того, *Mycobacterial Rv1988* способен метилировать гистоновые хвосты [6, 61]. Кроме прямого вмешательства в эпигеном хозяина, МК оказывает косвенное влияние в качестве важного источника необходимых субстратов и кофакторов для эпигенетических ферментов. Ацетил-КоА и S-аденозилметионин, продуцируемые кишечными бактериями, являются незаменимыми субстратами для ацетилирования гистонов и метилирования ДНК. Кроме того, МК регулирует абсорбцию и секрецию основных ферментных кофакторов: цинка, йода, кобальта, селена. Таким образом, микробиота еще больше контролируется эпигеном [45].

Эпигенетика оси «микробиота — кишечник — мозг» недостаточно изучена. Однако недавние достижения в этой области начинают раскрывать роль эпигенетики. Например, дисрегулируемая экспрессия мРНК в миндалевидном теле GF мышей, которая объясняла наблюдаемые изменения поведения. В частности, GF мыши показали снижение экспрессии микроРНК-182-5p (miR-182-5p) и микроРНК-183-5p (miR-183-5p), которые участвуют в миндалина-зависимом стрессе и связанных со страхом продуктах, а также снижают уровень синтеза микроРНК-206-3p (miR-206-3p), которая, как известно, изменяет экспрессию нейротрофического фактора мозга. Колонизация на 21-й день после рождения частично восстанавливала паттерны экспрессии мРНК, которые лишь частично нормализовали нарушенное восприятие страха, зависимое от миндалевидного тела [26]. Экспрессия мРНК также нарушалась в гиппокампе GF мышей, что приводило к изменениям в экспрессии генов, связанных с направлением аксонов. Во время развития нервной системы управление аксонами необходимо для определения местоположения и распознавания соответствующих синаптических партнеров. Неправильное соединение нейронов у GF мышей может лежать в основе их поведенческих нарушений. Как и в других исследованиях, колонизация кишечника мышей-подростков не изменяла поведенческие дефекты [13].

Присутствие микробиоты эпигенетически влияет не только на ЦНС, но и на другие компоненты ОКМ. Например, у GF мышей не развивается иммунная толерантность и отсутствует целостность кишечного барьера, что обычно связано с наличием кишечной микробиоты. Особенно важно отсутствие *Lactobacillus* и *Bifidobacteria*, поскольку эти микроорганизмы являются основным источником бутирата. Ингибируя гистондеацетилазы, бутират по-

давляет ядерную активацию NF-κB (универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа), усиливает экспрессию PPARγ (peroxisome proliferator-activated receptors-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом γ — группа рецепторов клеточного ядра, функционирующих в качестве фактора транскрипции. К эндогенным лигандам PPAR относятся: свободные жирные кислоты и эйкозаноиды) и снижает продукцию IFNγ в иммунных клетках кишечника, способствуя созданию противовоспалительной среды кишечника [7]. Эти данные свидетельствуют о том, что микробиота может модулировать эпигеном ОКМ.

Интересно, что добавление в рацион бутират-продуцирующих *Lachnospiraceae* нормализует висцеральную гиперчувствительность у стрессированных крыс [64].

Эффекты психологического стресса простираются далеко за пределы головного мозга: известно, что они влияют на маркеры воспаления за счет подавления гена *NLRP6*, участвующего в апоптозе [63]. Сдвиг в сторону противовоспалительного фенотипа иммунного ответа в кишечнике и висцеральной гиперчувствительности снижается благодаря введению *Clostridium butyricum*, которые предотвращают подавление гена *NLRP6* [65]. Модели стресса на ранних этапах жизни животных, такие как разлучение с матерью, дают возможность вмешиваться в критические модели развития нервной системы. Таким образом, модель материнского разделения широко используется для изучения нарушений ОКМ, поскольку она приводит к увеличению проницаемости кишечника, воспалению кишечника, висцеральной гиперчувствительности и вызывает гиперреактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, депрессивному поведению, тревоге и страху [8].

Таким образом, функциональные и поведенческие изменения опосредуются изменениями в метилировании ДНК и модификациями гистонов в ключевых генах ЦНС. Эпигенетические изменения являются ключевыми в долгосрочных изменениях поведения, представляя собой интересные мишени для обращения вспять наблюдаемых изменений. Висцеральная гиперчувствительность уменьшается после интратекальных инъекций ингибиторов гистондеацетилаз, в то время как добавление в рацион доноров метилов помогает избавиться от депрессивного паттерна поведения. Одновременно с этим разлучение с матерью также меняет состав микробиоты у детенышей. Вмешательства с пре- или пробиотиками в неонатальном периоде у разлученных детенышей смогли ослабить влияние разлучения на нейротрансмиттеры в гипоталамусе, кишечные цитокины, тревожное поведение, регуляцию страха, опосредованную префронтальной корой головного мозга, висцеральную гиперчувствительность. Восстановление барьерной функции кишечника также нормализовало состав микробиоты [15, 43, 47].

Средовые факторы влияния на микробиом кишечника

Нарушения микробиома приводят к дисрегуляции ОКМ и, как следствие, формированию ФГИР. Нарушения микробиома манифестируют дисфункцию не только пищеварительной системы, но и иммунной, эндокринной, нервной систем, а также когнитивные и поведенческие нарушения, формируя порочный круг.

Человеческое общество значительно изменилось после промышленной революции: за ней последовали огромные изменения в диете, образе жизни и здравоохранении. Хотя гены человека сильно не изменились, важный компонент суперорганизма, микробиота кишечника, претерпел огромные изменения.

В отдаленных сельских районах за последнее столетие наблюдались относительно небольшие изменения. Микробиота у сельского населения отличается от микробиоты современных городских жителей. Например, количество бактерий, метаболизирующих клетчатку, уменьшилось, тогда как количество бактерий, метаболизирующих животный белок и жир, увеличилось у городских жителей; даже у людей, которые переехали из деревень в города, МК изменилась на более урбанизированную [33, 36, 41].

Диета формирует МК, разные продукты питания вызывают размножение различных микроорганизмов, даже краткосрочные диетические изменения изменяют микробиоту человека [31, 38].

В современном рационе преобладают рафинированные углеводы; потребление мяса, жиров, сахара и соли резко возросло, тогда как потребление пищевых волокон резко снизилось. Известно, что диеты с высоким содержанием жиров и рационы с высоким содержанием рафинированных углеводов, богатые сахарозой и фруктозой, нарушают МК. Пищевые волокна, которые включают β-глюкан, арабиноксиланы и резистентный крахмал, представляют собой неперевариваемые полисахариды, которые содержатся в большом количестве в цельнозерновых продуктах, функционально известные как *microbiota-accessible carbohydrates* — необходимые для микробиоты углеводы — основной источник энергии микробиоты [22, 24, 62].

Было обнаружено, что длительная диета с низким содержанием необходимых для микробиоты углеводов приводит к обеднению микробиоты, что оказывает влияние на разные поколения. Благодаря диете с высоким содержанием неперевариваемой клетчатки МК восстанавливалась в первом поколении, но была нарушена у последующих поколений [55].

Многочисленные исследования показали значительную роль микробиоты в регуляции работы ОКМ, однако эффективные механизмы коррекции микробиома только предстоит разработать. Применение молекул-медиаторов сигналов ОКМ может стать новым терапевтическим методом персонализированной терапии с учетом микробиоты пациента.

Список литературы



2.1.2. Ось «кишечная микробиота — мозг». Роль в формировании когнитивных функций, интеллекта и поведенческих стратегий

М.М. Гурова, О.А. Маталыгина

Широкое изучение влияния кишечного микробиома на физиологические, поведенческие и когнитивные функции мозга, инициированное Национальным институтом психического здоровья США в 2013 г. [30], позволило по-новому осмыслить роль кишечной микробиоты в функционировании оси «кишечная микробиота — мозг» и формировании патологических состояний нервной системы (**табл. 2.1**).

Таблица 2.1. Патологические состояния нервной системы, ассоциированные с нарушением функции оси «кишечная микробиота — мозг»

Нарушение развития нервной системы/ нервно-психические расстройства	Нейродегенеративные заболевания
• Заболевания аутистического спектра. • Депрессия. • Тревожные расстройства. • Изменение реакции на стресс. • Шизофрения. • Хронический болевой синдром	• Рассеянный склероз. • Болезнь Паркинсона. • Болезнь Альцгеймера. • Опухоли мозга. • Инсульт (ишемический, геморрагический)

Основными моделями для проведения исследований являются животные, выращенные в стерильных условиях (гнотобионты, безмикробные животные), что затрудняет однозначный перенос полученных данных на человеческую модель [13]. Исследования включают воздействие на объект патогенными бактериями, пробиотиками, антибиотиками и перенос кишечной микробиоты при фекальной трансплантации (**рис. 2.2**).

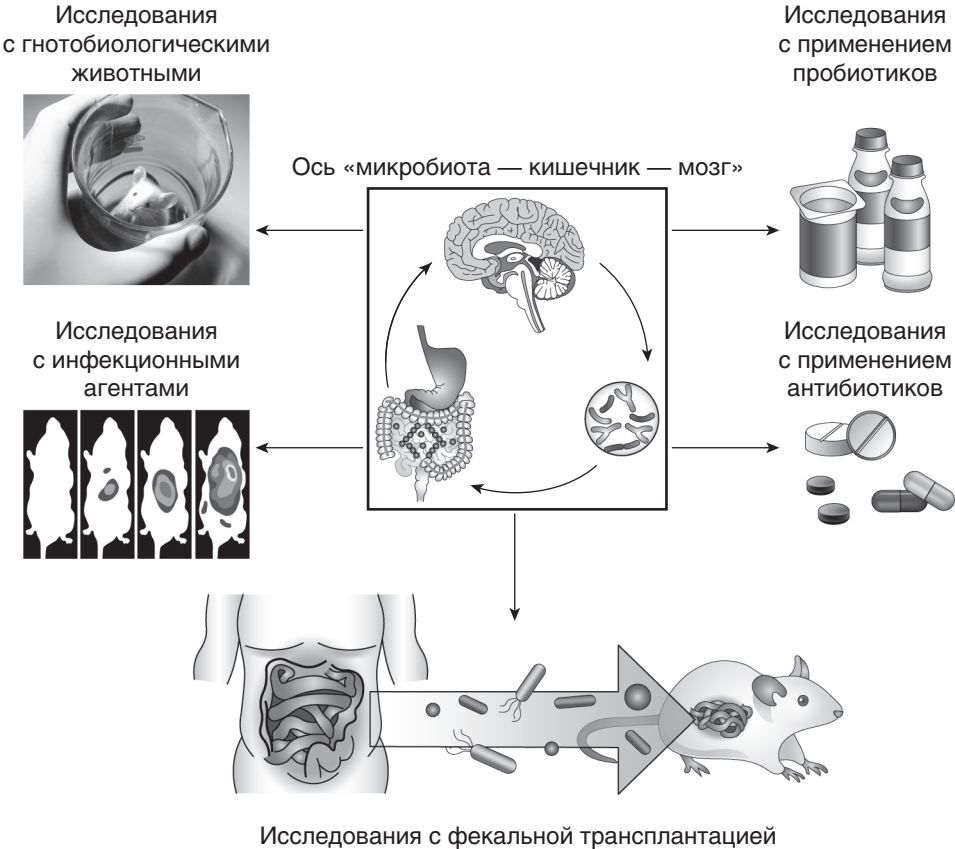


Рис. 2.2. Исследования, применяющиеся для изучения оси «микробиота — кишечник — мозг»

Сравнительные исследования позволили выявить изменения в нервной системе (особенности нейрогенеза, уровня нейромедиаторов, синаптической пластичности, состояние гематоэнцефалического барьера) у гнотобиологических животных по сравнению с животными, выросшими в обычных условиях [13] (рис. 2.3).

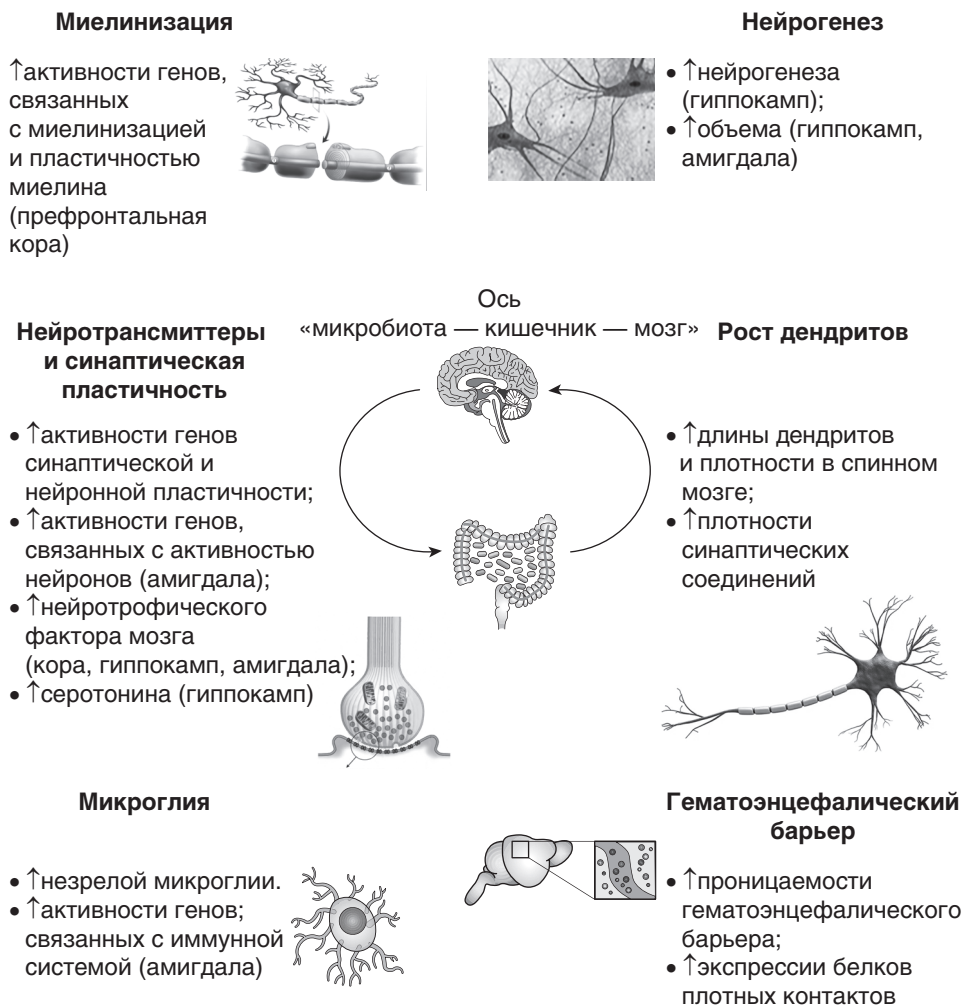


Рис. 2.3. Особенности нервной системы, характерные для гнотобиологических животных по сравнению с животными, выращенными в обычных условиях

Микробиота оказывает влияние на функциональную активность ЦНС благодаря способности синтезировать широкий спектр нейроактивных молекул [7] (рис. 2.4).

Согласно исследованиям Iyer L.M. et al. [19], microbiota использует биохимические пути синтеза нейротрансмиттеров, аналогичные тем, что существуют у человека. Высказано предположение, что появление сходных биохимических реакций у эукариотических клеток макроорганизма произошло в результате горизонтального переноса генов от бактерий.

Механизмы взаимодействия кишечной микробиоты и ЦНС суммированы в табл. 2.2, 2.3, рис. 2.5.

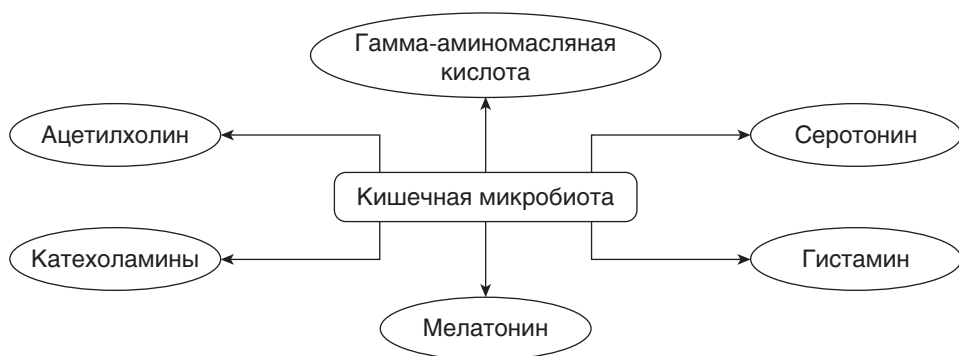


Рис. 2.4. Нейроактивные молекулы, синтезируемые микробиотой кишечника

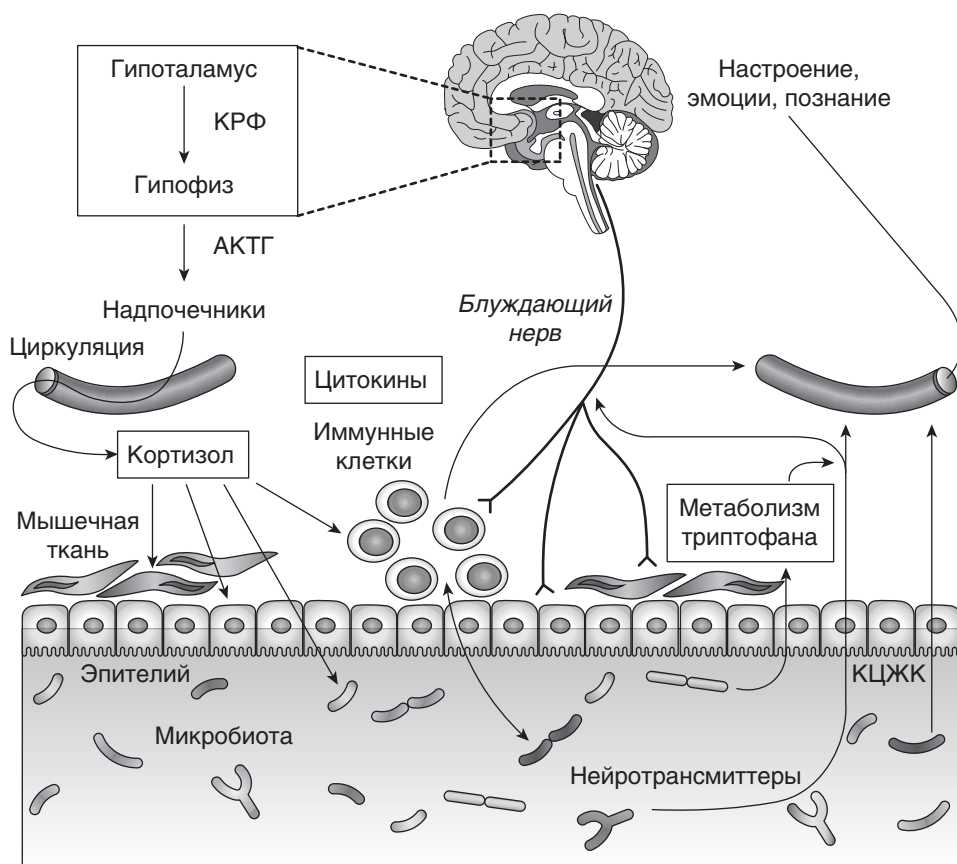


Рис. 2.5. Механизмы двустороннего взаимодействия «центральная нервная система — кишечник — микробиота». КРФ — кортикотропин релизинг-фактор; АКТГ — адrenoкoртикотропный гормон; КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты

Таблица 2.2. Потенциальные механизмы воздействия микробиоты на центральную нервную систему [13]

Точки воздействия	Механизм
Изменение микробного состава, влияние на передачу сигналов по ОКМ	Улучшение барьерной функции кишечника, уменьшение воспаления (изменение свойств кишечника для колонизации и персистенции). Стимуляция врожденных иммунных реакций [26]
Иммунная система	↓ уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов. ↑ уровня противовоспалительных цитокинов, непосредственно влияющих на функцию мозга
Блуждающий нерв	Многие эффекты МК или пробиотиков на функцию мозга опосредуются блуждающим нервом
Триптофан и его метаболиты	Нарушение кинуренинового пути метаболизма триптофана (обеспечивает образование более 95% периферического триптофана у млекопитающих) — ↓ активности основных скорость-лимитирующих ферментов (индоламин-2,3-диоксигеназы или печеночной триптофан-2,3-диоксигеназы) при повышении уровня медиаторов воспаления и кортикоидов. Пробиотический штамм <i>Bifidobacterium infantis</i> может изменять концентрацию кинуренина (штамм-специфический эффект)
Микробные метаболиты	КЦЖК, такие как бутират, ацетат и пропионат, обладают нейроактивными свойствами
Микробные нейрометаболиты	<i>Lactobacillus spp.</i> и <i>Bifidobacterium spp.</i> производят ГАМК. <i>Escherichia spp.</i> , <i>Bacillus spp.</i> и <i>Saccharomyces spp.</i> вырабатывают норадреналин <i>Candida spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Escherichia spp.</i> и <i>Enterococcus spp.</i> вырабатывают серотонин. <i>Lactobacillus spp.</i> синтезируют ацетилхолин. Нейротрансмиттеры, продуцируемые микроорганизмами, модулируют передачу нервных сигналов в ЭНС или действуют непосредственно на первичные афферентные аксоны
Углеводы клеточной стенки бактерий	Компоненты клеточной стенки микроорганизмов способны индуцировать высвобождение микробных метаболитов, которые в свою очередь модулируют передачу нервных сигналов или действуют непосредственно на первичные афферентные аксоны

Примечание. ОКМ — ось «кишечник — мозг»; ЭНС — энтеральная нервная система; МК — микробиота кишечника; ГАМК — γ -аминомасляная кислота; КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты.

Таблица 2.3. Влияние нейроактивных веществ, продуцируемых кишечной микробиотой на психологический и социальный статус человека [2]

Метаболит	Действия
Ацетилхолин	• Формирование кратковременной памяти и переход информации в долговременную память
Дофамин	• Поведенческие особенности
Адреналин, норадреналин	• Поддержание состояния повышенной эмоциональной возбудимости
Серотонин	• Восприятие болевых стимулов. • Координация моторной функции внутренних органов. • Участие в эмоциональном поведении человека. • Поддержание ритма сна и бодрствования. • Регуляция продолжительности и глубины сна. • Гормон «социальности» способствует установлению взаимодействий на разных уровнях организации
Оксид азота	• Обеспечение межклеточной коммуникации. • Улучшение настроения
ГАМК	• Участие в процессах центрального торможения. • Улучшение динамики нервных процессов в головном мозге. • Повышение продуктивности мышления, улучшение памяти
Пептидные нейромодуляторы	• Болеутоляющие вещества и вещества удовольствия

Примечание. ГАМК — γ -аминомасляная кислота.

Ось «микробиота — кишечник — мозг» и формирование реакции организма на стресс

Кишечная микробиота необходима для созревания и нормального функционирования гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой оси. При любых отклонениях в составе микробиоты отмечаются снижение экспрессии TLR и избыточная стимуляция гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой оси с повышенной продукцией адренокортикотропного гормона и кортизола [16]. Избыточная активация гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой оси приводит к снижению уровня мозгового нейротрофического фактора и активности NMDA-рецептора и 5-HT_{1A}-рецептора серотонина в коре и гиппокампе, влияющих на высвобождение и экспрессию кортикотропин-рилизинг-гормона гипоталамуса, что было показано в исследованиях на гнотобиологических животных [34]. К частичному уменьшению стресс-реакции у мышей приводила трансплантация фекальной микрофлоры, функционирование гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой оси полностью восстанавливало введение живым штамма *Bifidobacterium infantis*.

Проведенные исследования показали, что кишечная микробиота необходима для постнатального формирования реакции на стресс, более того, процесс становления микробиома и состав кишечной микробиоты тесно взаимосвязаны с постнатальным развитием гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой оси, имеющим

свои узкие временные рамки (окно для нормального развития). Как следствие, МК может влиять на формирование поведенческих реакций на стресс.

Стресс и повышенная активность гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой оси влияют на состав микробиома кишечника. Ранний стресс и разлучение с матерью приводили к долгосрочному изменению активности гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой оси и оказывали длительное воздействие на микробиом [6]. Так, при исследовании разнообразия рибосомной РНК 16S у взрослых крыс, которых разлучали с матерью на 3 ч в день с 2-го по 12-й день после рождения, с крысами контрольной группы было выявлено значительное изменение в составе кишечной микробиоты после перенесенного стресса [5], характеризующееся:

- ↓ количества представителей *Bacteroides* в слепой кишке;
- ↑ количества *Clostridium* [4];
- ↑ количества представителей трех видов стресс-индуцированных бактерий: *Enterococcus faecalis*, *Pseudobutyrvibrio* — и аэрогенных бактерий штамма *Dorea*, сопровождающееся повышением уровня IL-6 и моноцитарного хемотаксического белка 1 (MCP-1) в крови.

Наряду с изменением состава кишечных бактерий на фоне хронического стресса происходит нарушение целостности кишечного барьера с повышением его проницаемости и уровня циркулирующих иммуномодулирующих компонентов клеточной стенки бактерий, например ЛПС [32]. Этот эффект обратим и исчезает под действием пробиотиков. С этими данными согласуются результаты исследований, выявивших повышенную бактериальную транслокацию у пациентов с психическими расстройствами (депрессией), связанными со стрессом [25].

Ось «микробиота — кишечник — мозг» и влияние на пищевое поведение

Возможны следующие пути влияния микробиоты на пищевое поведение:

- изменение уровня КЦЖК → модификация настроения и повышение аппетита;
- изменение активности каннабиноидных рецепторов → влияние на пищевое поведение;
- через блуждающий нерв → снижение активности пищевого центра [3].

Указанные изменения возможны при повышении разнообразия кишечной микробиоты, синдроме избыточного бактериального роста [3]. Изменение пищевых пристрастий показано у пациентов с депрессивным синдромом: выявлена повышенная тяга к пище, богатой сахарозой и насыщенными жирами, употреблению подслащенных напитков [37], что может приводить к негативным изменениям в микробиоме и, в свою очередь, вызвать обострение симптомов депрессии [12].

Влияние оси «микробиота — кишечник — мозг» на поведение и процессы познания

На когнитивном уровне безмикробные мыши демонстрировали затруднения в решении простых задач на непространственную и рабочую память (распознавание новых объектов и спонтанное чередование рукавов в Т-лабиринте) [18].

Влияние состава микробиоты на поведенческие характеристики проводилось при сравнении поведенческих особенностей мышей двух линий — BALB/c и NIH Swiss, выращенных в стерильных условиях и колонизированных впоследствии микробиотой представителей их собственного штамма. В этом случае мыши демонстрировали такое же исследовательское поведение, как и их собратья. Однако если стерильные мыши колонизировались микробиотой другого штамма, то их поведенческий профиль был сходен с профилем поведения доноров [8].

Было выявлено, что у гнотобионтов в гиппокампе повышены концентрации 5-НТ (серотонина) и его основного метаболита — 5-гидроксииндолуксусной кислоты по сравнению с контрольными животными, колонизированными традиционным способом [11]. Плазменные концентрации триптофана, предшественника серотонина, также были повышены у стерильных животных, что указывает на гуморальный путь, посредством которого микробиота влияет на серотонинергическую передачу в ЦНС. Следует подчеркнуть, что последующая колонизация безмикробных животных приводила к восстановлению периферических уровней триптофана до контрольных значений, но не восстанавливала уровень серотонина в ЦНС у взрослых животных [11]. Кроме того, многие нейрохимические, но не эндокринные или иммунные эффекты взросления в безмикробной среде проявлялись только у самцов животных [11].

В ряде исследований для изучения оси «микробиота — кишечник — мозг» применялись инфекционные агенты (*Citrobacter rodentium*). При повторной оценке состояния инфицированных животных через 14 и 30 дней после заражения сообщалось об увеличении частоты выявления тревожного поведения [23]. Кроме того, у животных наблюдалась когнитивная дисфункция примерно через 30 дней после разрешения инфекции. Этот эффект можно было предотвратить предварительным назначением комбинации пробиотиков за 7 дней до инокуляции [18]. Предварительное назначение пробиотиков способствовало снижению сывороточного уровня кортикостерона, предотвращало изменение экспрессии нейротрофического фактора роста в гиппокампе и экспрессии белка FOS (маркера нейронной активности), вызванных инфекцией *C. rodentium* [18].

В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что эффекты, вызванные инфекционным процессом и стрессом, могут сочетаться и усиливать друг друга, изменяя функциональную активность и поведенческие реакции ЦНС, в частности когнитивную функцию. Растет понимание значимости обмена сигнальными взаимодействиями между кишечником и мозгом и его влияния на когнитивную функцию как у здоровых людей, так и у пациентов с функциональными желудочно-кишечными расстройствами, например СРК [20].

Ось «микробиота — кишечник — мозг» и восприятие болевых ощущений/висцеральной боли

Висцеральная боль является выраженным, а иногда и доминирующим признаком различных патологических изменений ЖКТ. Повторяющиеся, периодические, но часто непредсказуемые эпизоды боли могут оказывать инвалидизирующее воздействие и приводить к снижению качества жизни.

Восприятие висцеральной боли включает сенсibilизацию сенсорных нервов на различных уровнях: периферическом, центральном, на уровне корковых и подкорковых проводящих путей. Выявлено совпадение областей го-

ловного мозга, вовлеченных в ответ на стрессорные воздействия, и областей, участвующих в восприятии висцеральной боли [22].

Визуализирующие исследования у пациентов с СРК и исследования на животных моделях показали повышенную активацию передней поясной извилины, прелимбической и инфраламбической коры в ответ на висцерально-болевые и стрессовые раздражители, подчеркивая, что префронтальная кора играет ключевую роль в развитии СРК. Также появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что кишечная микробиота влияет как на центральные, так и на периферические механизмы, участвующие в восприятии висцеральной боли. Например, исследования на животных показали, что пробиотики, в частности виды *Lactobacillus* и *Bifidobacteria*, могут облегчать висцеральную боль, вызванную стрессом, и при СРК [22]. Показано, что прием *B. infantis* 35624 повышает болевой порог и снижает выраженность болевых реакций на растяжение толстой кишки, которое вызывает висцеральную боль как у линии крыс, гиперчувствительных к висцеральной боли, так и у обычной линии крыс [23].

Механизмы, лежащие в основе этих эффектов, остаются до конца неясными и, вероятнее всего, включают комбинацию нервных, иммунных и эндокринных взаимодействий. Снижение висцеральной чувствительности у крыс отмечалось в результате индукции экспрессии каннабиноидных (каннабиноидных рецепторов 2) и опиоидных (μ -опиоидных рецепторов 1) рецепторов в эпителии толстой кишки в ответ на введение *Lactobacillus acidophilus* [9]. Кроме того, доказательством активации нейронального механизма восприятия боли являются результаты исследований, демонстрирующих влияние *Lactobacillus spp.* на возбудимость нейронов ЭНС [13].

Ось «микробиота — кишечник — мозг» и нервно-психические заболевания

Изменения качественного и количественного состава кишечной микробиоты влияют на настроение и появление чувства тревоги. Тревога и депрессия являются наиболее частыми коморбидными состояниями у пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ, прежде всего СРК [17]. В исследовании Rao et al. [28] показано, что добавление *L. casei Shirota* уменьшало тревожность у пациентов с синдромом хронической усталости.

Выявленные изменения со стороны кишечной микробиоты при различных нервно-психических состояниях и их значение представлены в **табл. 2.4**.

Таблица 2.4. Ось «микробиота — кишечник — мозг» при нервно-психических заболеваниях

Заболевание	Изменение микробиоты	Значение
Болезнь Паркинсона инициируется изменениями в ЭНС — появляются признаки α -синуклеинопатии, возникающие на ранних стадиях прогрессирования болезни Паркинсона.	↓ <i>Prevotellaceae</i> . ↑ <i>Enterobacteriaceae</i> (коррелирует с тяжестью симптомов болезни Паркинсона)	Модель диагностики болезни Паркинсона, ориентирующаяся на численность <i>Prevotellaceae</i> и наличие запоров, показала специфичность 90,3% [29]

Заболевание	Изменение микробиоты	Значение
Характерно появление запоров более чем у 80% пациентов за несколько лет до установления диагноза заболевания [29]		
Болезнь Альцгеймера (БА)	<i>H. pylori</i> индуцирует гиперфосфорилирование тау-белка, а также секрецию медиаторов воспаления и амилоидов [36]. ↓ фила <i>Firmicutes</i> и рода <i>Bifidobacterium</i> . ↑ фила <i>Bacteroidetes</i> [35]	Метаболиты микробиоты взаимодействуют с фосфорилированными тау/Ab42 (биомаркеры БА). ↑ амилоида- β активации воспалительного пути NLRP3 [21, 30]. Лечение <i>H. pylori</i> -инфекции с применением трехкомпонентной эрадикационной терапии приводило к улучшению когнитивных параметров у пациентов с БА [21]
Рассеянный склероз	↑ <i>Akkermansia muciniphila</i> . ↑ <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> . Изменения приводят к усилению провоспалительного Т-клеточного ответа и ослаблению активности T_{reg} [10]	У мышей после трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) от пациентов с рассеянным склерозом наблюдались худшие фенотипы экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита и меньшее количество противовоспалительных регуляторных Т-клеток, чем у мышей, которым была проведена ТФМ от здоровых людей
Расстройства аутистического спектра	↓ численности <i>Bifidobacterium</i> . ↑ численности <i>Clostridia</i> , потенциально патогенного рода [1, 33]	ТФМ от здоровых людей к пациентам с расстройствами аутистического спектра приводила к улучшению сопутствующих симптомов со стороны ЖКТ (запоров и боли в животе) и поведения (стереотипного поведения и дефицита социальных навыков)

Заболевание	Изменение микробиоты	Значение
Опухоли головного мозга	Изменения β -разнообразия. Изменение соотношения <i>Firmicutes</i> и <i>Bacteroides</i> . Относительное увеличение представителей <i>Verrcomicrobia</i> и <i>Akkermansia</i> [27]	Микробиом влияет на инициацию или прогрессирование опухолей головного мозга через измененную иммунную систему, микробно-индуцированные генотоксические эффекты или изменения путей передачи сигналов. Нормализация микробиоты уменьшает иммуносупрессивный эффект и улучшает реакцию на иммунотерапию для моделей глиомы [15]
Депрессия	↑ <i>Aliscipes</i> — рода в типе <i>Bacteroidetes</i> . <i>Aliscipes</i> также часто встречается при других заболеваниях, например при синдроме хронической усталости [14]. ↓ <i>Bacteroidetes</i>	

Примечание. ТФМ — трансплантация фекальной микробиоты; ЭНС — энтеральная нервная система; NLRP3 (криопирин) — цитозольный белок; Nod-подобный рецептор семейства NALP, основной компонент одноименного типа инфламмасом.

Таким образом, ось «микробиота — кишечник — нервная система» контролирует многие аспекты функционального состояния кишечника, нервной системы, микробиоты как в состоянии здоровья, так и при развитии патологических изменений. Продолжается активное изучение факторов, влияющих на работу этой сложной коммуникационной сети, а также относительного вклада иммунных, нервных и эндокринных путей, посредством которых МК взаимодействует с мозгом. Перспективным направлением являются исследования влияния функциональной активности различных микробных штаммов при нарушениях развития нервной системы и различных нервно-психических состояниях.

Список литературы

