

*Надеждина Екатерина Андреевна, студент, 4 курс, Педиатрический факультет, Башкирский государственный медицинский университет*

*Россия, г. Уфа*

*Кашапова Елизавета Олеговна, студент, 3 курс, Лечебный факультет, Башкирский государственный медицинский университет*

*Россия, г. Уфа*

*Мавлютова Камилла Энгилевна, студент, 3 курс, Лечебный факультет, Башкирский государственный медицинский университет*

*Россия, г. Уфа*

*Федорова Анастасия Викторовна, студент, 3 курс, Лечебный факультет, Башкирский государственный медицинский университет*

*Россия, г. Уфа*

*Туйгунов Марсель Маратович, научный руководитель коллектива авторов, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, Башкирский государственный медицинский университет*

*Россия, г. Уфа*

## **НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И МИКРОБИОМ ЧЕЛОВЕКА: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ**

**Аннотация:** Актуальным вопросом современной медицины является проблема неврологических заболеваний. В Республике Башкортостан летальность от заболеваний нервной системы (по данным 2018 года) составляет около 9% без учета инсультов [1]. На сегодняшний день неоднократно установлена взаимосвязь изменений микробиома с развитием и прогрессированием уже существующей неврологической симптоматики. Комменсальные бактерии, секретируя метаболиты в просвет кишечника, в совокупности с кишечно-ассоциированными лимфоидными тканями и

нейроэндокринной сетью формируют тесную связь в системе «микробиота-кишечник-мозг». Настоящий обзор направлен на изучение молекулярных аспектов, лежащих в основе этой взаимосвязи, представляющей собой интерес для врачей неврологического профиля.

**Ключевые слова:** «микробиота-кишечник-мозг», болезнь Альцгеймера, расстройства аффективной сферы, рассеянный склероз, КЦЖК.

**Annotation:** An urgent issue of modern medicine is the problem of neurological diseases. In the Republic of Bashkortostan mortality rate from diseases of nervous system (according to 2018 year) is about 9% excluding strokes [1]. Today the relationship between microbiome changes and development and progression of pre-existing neurological symptoms has been established. Commensal bacteria secrete metabolites into the gut lumen and together with gut-associated lymphoid tissues and neuroendocrine network form a close connection in “microbiota-gut-brain” axis. Present review aims to explore the molecular aspects underlying this relationship, which seems to be interest to neurologists.

**Key words:** "microbiota-gut-brain," Alzheimer's disease, affective disorder, multiple sclerosis, SCFA.

Согласно современным представлениям, стенку тонкого и толстого кишечника колонизируют более 100 триллионов микробных представителей [2]. Наибольшая концентрация симбиотических микробных ассоциаций обнаружена в желудочно-кишечном тракте и полости рта [3]. С течением времени появляются новые сведения о функциях микробиома в организме человека. Широко изучается его роль в формировании ряда расстройств неврологического спектра. Установлено, что основным патогенетическим звеном, связывающим клинические проявления с нарушением состава микрофлоры, являются качественные изменения в системе «микробиота-кишечник-мозг» [2]. Предполагается, что ряд микроорганизмов способен оказывать прямое токсическое действие на головной мозг в результате прохождения

нейроликворного барьера. Другие из них активируют вышеуказанный сигнальный путь между желудочно-кишечным трактом и центральной нервной системой посредством продукции специфических метаболитов.

Значимый вклад в осуществление взаимодействия в системе «микробиота-кишечник-мозг» по ряду данных вносит блуждающий нерв. Его афферентные волокна (составляющие около 80% от общего числа) не достигают эпителиальной выстилки слизистой, в связи с чем в прямой связи с микробиотой просвета кишечника не находятся [4]. Считается, что их взаимодействие опосредовано эндокриноцитами APUD-системы. Данные клетки воспринимают вещества микробного происхождения через активацию Toll-подобных рецепторов 1,2,4 типов (TLR1, TLR2, TLR4) [6], взаимодействуют с вагальными афферентными волокнами либо через высвобождение серотонина, активирующего 5-гидрокситриптаминовые рецепторы в вагальных афферентных волокнах, либо через гормоны кишечника. Кроме того, TLR4 апудоцитов кишечника активируются в результате липополисахаридной сигнализации. Экспрессия TLR2, предполагается, усиливается в ответ на действие пептидогликана бактериальной стенки. В результате вышеописанных механизмов происходит генерация потенциала действия на уровне узлового ганглия блуждающего нерва [4]. Роль вагусной сигнализации также отмечена в исследовании Liu B. et al., в котором, по предположительным данным, транскутанная ваготомия ассоциирована со снижением протективного эффекта в отношении развития болезни Паркинсона [5].

Одним из наиболее изученных путей активации сигнализации «микробиота-кишечник-мозг» у большой когорты пациентов является срыв иммунной толерантности в клетках лимфоидной ткани кишечной стенки. Дисбаланс микробиоты, способствующий модуляции воспаления в кишечной стенке, рассматривается как потенциальный фактор риска возникновения неврологических нарушений. Некоторые бактериальные соединения, выступающие в роли патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMPs), усиливают экспрессию ряда соединений (кластер дифференцировки 14

(CD14), ядерный фактор В-клеток (NFκB) и индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS)) [7]. В исходе активация иммунного ответа хозяина повышает проницаемость кишечника, облегчает проникновение веществ в кровотоки и вызывает развитие системного воспаления с увеличением проницаемости гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) и активацией реактивного глиоза, чем и объясняется формирование специфической симптоматики. Также установлено, что бактериальный амилоид, продуцируемый *E.coli*, может вызвать активацию иммунной системы, тем самым усиливая ее ответ на эндогенную продукцию нейрональных амилоидов в мозге и способствуя развитию болезни Альцгеймера (Friedland et al. 2017). Во вклад дисбаланса микрофлоры с последующим срывом иммунной толерантности в патогенез данной болезни свидетельствует исследование Zhao Y. et al. (2017), в котором у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) был обнаружен бактериальный ЛПС в посмертных биоптатах мозга из гиппокампа и неокортекса верхней височной доли [8]. Приводятся сведения, свидетельствующие о хронизации нейровоспаления со стойким высвобождением провоспалительных цитокинов при БА (Heneka et al. 2015). Образцы биопсии пациентов с данным диагнозом выявили повышенный уровень медиаторов воспаления в мозге, которые включают провоспалительные цитокины (IL1β, TNFα и IL6), хемокины, и факторы системы комплемента (Griffin et al. 1989; Rogers et al. 1992; Dickson et al. 1993; McGeer and McGeer 2002).

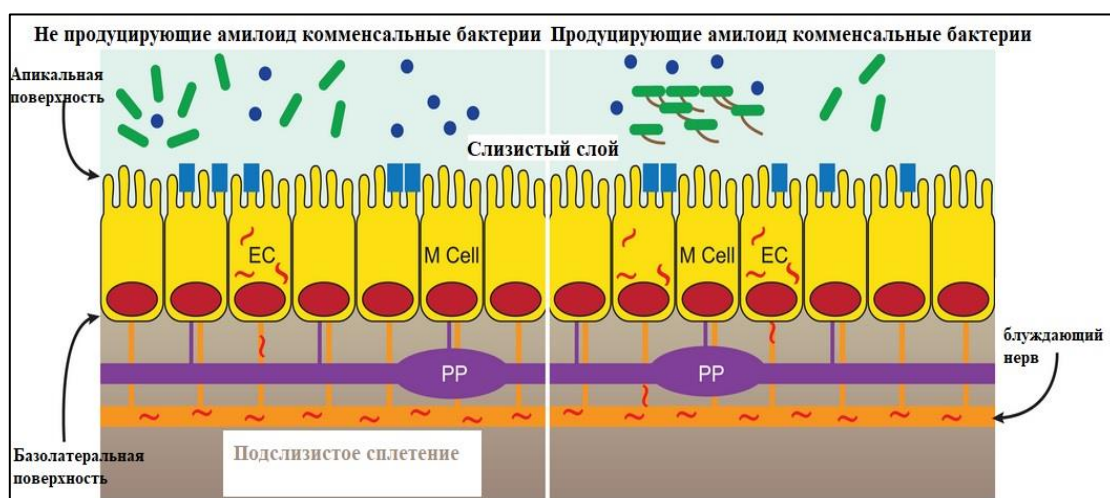


Рис.1 Потенциальные пути взаимодействия между бактериями, продуцирующими амилоид, и стенкой кишечника

Микробный амилоид активирует TLRs на поверхности эпителия и запускает системное воспаление через лимфоидные фолликулы, связанные с М-клетками. Каскад молекулярных реакций приводит к усилению цитокиновой сигнализации в мозге. Микробный амилоид может также увеличить производство нейрональных аномальных белков (альфа-синуклеин) через нейронные связи энтероэндокринных клеток. Накопление аномального белка в нейронах может усиливаться под воздействием микробного амилоида, что приводит к неправильному фолдингу белков в нейронах по аналогии с прионными заболеваниями.

Возможным механизмом влияния микробиоты кишечника на мозг, помимо вышеприведенных, является ухудшение триптофанового метаболизма и снижение концентрации короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). Микробная ферментация клетчатки в условиях адекватного состава микрофлоры кишечника приводит к значительному повышению уровня КЦЖК, усиливающих экспрессию трансмембранных белков клаудина и окклюдина, снижающих проницаемость ГЭБ (рис.2). КЦЖК и метаболиты триптофанового метаболизма активируют арил-гидрокарбоновые рецепторы (AhR), локализующиеся на астроцитах и клетках микроглии, что позволяет рассматривать их в качестве тормозных веществ в отношении реактивного глиоза в головном мозге. Данная сигнализация приводит к подавлению провоспалительной NF-κB сигнализации, что в итоге приводит к значительному снижению продукции провоспалительных цитокинов [9]. Каскад молекулярных превращений по данному пути выявлен в исследованиях некоторых неврологических нозологий. В исследовании Tan A.H. (2017) пациенты с диагностированным рассеянным склерозом (РС) имели значительно более низкие уровни короткоцепочечных жирных кислот (бутират, ацетат и пропионат), субстратов метиламинового метаболизма (холин и триметиламин) [10]. Помимо того, применение бутирата в составе комплексной терапии при определенных заболеваниях имело ряд положительных эффектов на их течение. Например, в моделях мании и биполярного расстройства у животных, получавших бутират, наблюдалось повышение активности митохондриальных комплексов дыхательной цепи в префронтальной коре, гиппокампе, стриатуме и миндалях [11]. В модели

болезни Альцгеймера на мышах лечение бутиратом демонстрировало рост нейронной пластичности [12].

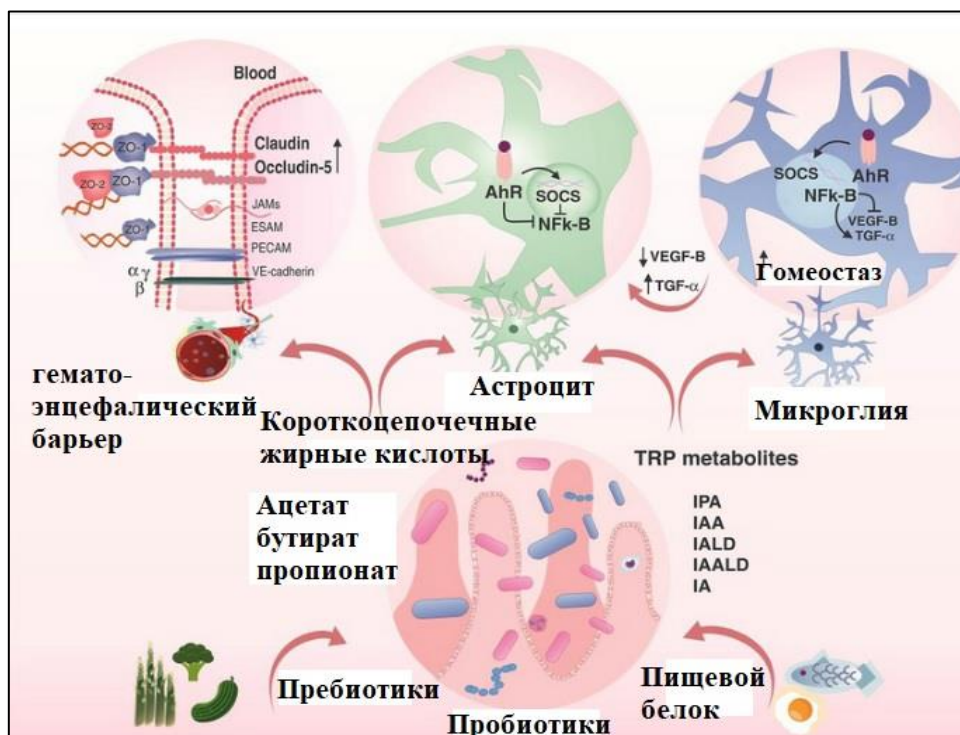


Рис.2 Ось «микробиота-кишечник-мозг»

КЦЖК могут увеличивать экспрессию клаудина и окклюдина, снижающих проницаемость ГЭБ. КЖЦК и метаболиты триптофана предотвращают активацию астроцитов и микроглиальных клеток путем блокирования провоспалительных транскрипционных факторов, что приводит к восстановлению гомеостаза в мозге.

AhR = арил-гидрокарбоновый рецептор; IA = индол-акриловая кислота; IAA = индол-3-уксусная кислота; IAALD = индол-3-ацетальдегид; IALD = индол-3-альдегид; IPA = индол-3-пропионовая кислота; SOCS = супрессоры цитокиновой сигнализации; TGF- $\alpha$  = трансформирующий фактор роста-альфа; TRP = триптофан; VEGF- $\beta$  = сосудистый эндотелиальный фактор роста-бета.

Таким образом, оценка состава микробиоты у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания неврологического профиля, может иметь важное диагностическое значение. Кроме того, вышеуказанные сведения позволяют сделать вывод о значимости своевременного лечения нарушенного качественного и/или количественного состава микробиоты кишечника.

Дальнейшие исследования данного вопроса являются перспективными в связи с возможным облегчением симптоматики больных неврологического профиля при корректировке состава микробиома в составе вспомогательной терапии ряда нервных болезней.

### **Библиографический список:**

1. Ахмадеева Л.Р. Уровень и структура смертности от заболеваний нервной системы в Республике Башкортостан. / Ахмадеева Л.Р. Набиева А.А. Бакиров Б.А // «Пульс», 2018г.
2. Jaqueline S. The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders. Generoso Vijayasree V. / Jaqueline S., Giridharan Juneyoung, Lee Danielle Macedo, Tatiana Barichello // J. Psychiatr – 2021– Vol.43 (3).
3. Ogobuiro I. Physiology, Gastrointestinal. / Ogobuiro I., Gonzales J., Tuma F. // StatPearls – 2021.
4. Bonaz B. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. / Bonaz B., Bazin T., Pellissier S. // Front Neurosci. – 2018– Vol.12:49.
5. Liu B. Vagotomy and Parkinson disease: a Swedish register-based matched-cohort study. / Liu B., Fang F., Pedersen N., Tillander A., Ludvigsson J., Ekbom A., et al. // Neurology. – 2017 – Vol.88 – P.1996-2002.
6. Bogunovic M. Enteroendocrine cells express functional Toll-like receptors. / Bogunovic M., Davé S., Tilstra J., Chang D., Harpaz N., Xiong H. et al. // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2007 – Vol.292.
7. Iwasaki A. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. / Iwasaki A, Medzhitov R. // Science. – 2010 – Vol.327:291-5.
8. Zhao Y. Secretory products of the human GI tract microbiome and their potential impact on Alzheimer's disease (AD): detection of lipopolysaccharide (LPS) in AD hippocampus. / Zhao Y., Jaber V., Lukiw W. // Front Cell Infect Microbiol. – 2017 – Vol.7:318.
9. Rothhammer V. Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via

the aryl hydrocarbon receptor. / Rothhammer V., Mascanfroni I., Bunse L., Takenaka M., Kenison J., Mayo L. et al. // Nat Med. – 2016 – Vol.22:586-97.

10. Tan A.H. Altered gut microbiome and metabolome in patients with multiple system atrophy / Tan Ai Huey, Chong Chun Wie, Song Sze Looi et al. // Movement Disorders – 2017.

11. Moretti M. Behavioral and neurochemical effects of sodium butyrate in an animal model of mania. / Moretti M., Valvassori S., Varela R. et al. // Behav Pharmacol. – 2011 – Vol.22:766-72.

12. Fischer A. Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodeling / Fischer A., Sananbenesi F., Wang X., Dobbin M. et al. // Nature – 2007 – Vol.447:178-82.