

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, секретирова метаболиты в просвет кишечника, в совокупности с кишечечно-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).

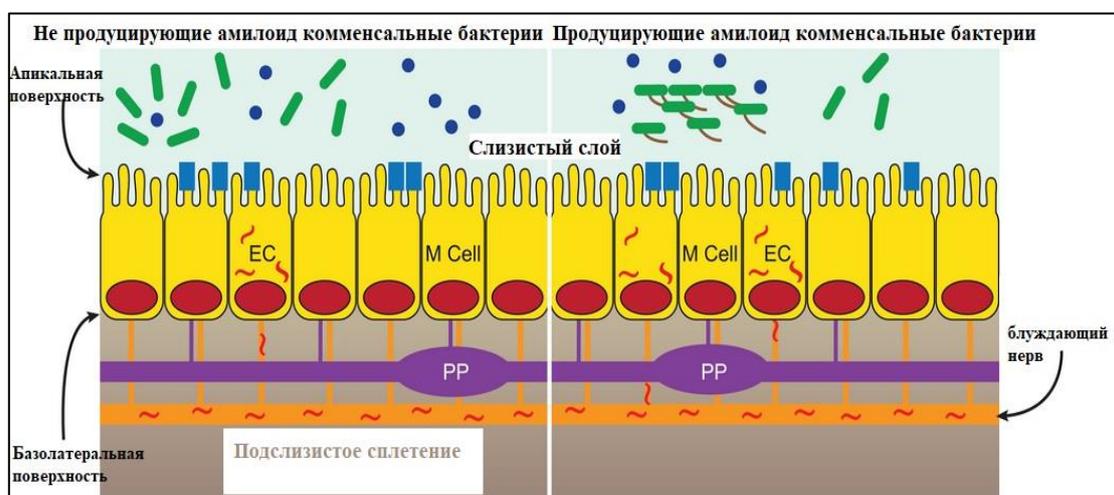


Рис.1 Потенциальные пути взаимодействия между бактериями, продуцирующими амилоид, и стенкой кишечника

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 миндалине [11]. В модели

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

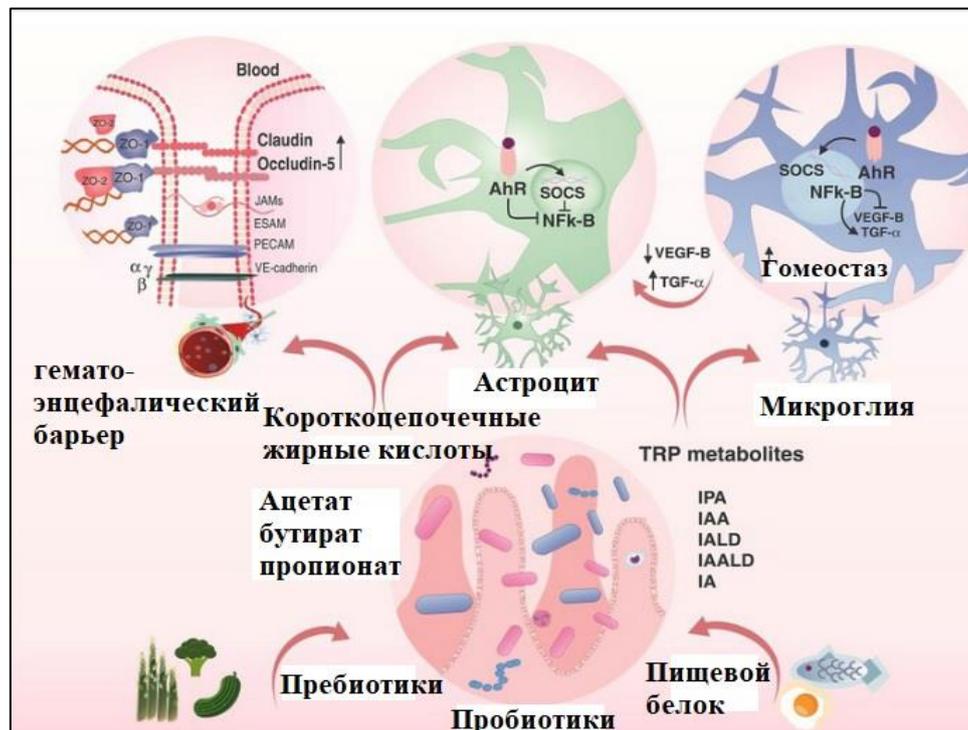


Рис.2 Ось «микробиота-кишечник-мозг»

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-гидрокарбонный 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- α = трансформирующий фактор роста-альфа; TRP = триптофан; VEGF- β = 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., Ekblom 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.