

УДК 303.447.3+579.67+616.34+615.85+612.821+616.831+159.91

КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ КАК РЕГУЛЯТОР РАЗВИТИЯ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

© Ольга Александровна Маталыгина

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация:

Ольга Александровна Маталыгина — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми.
E-mail: omatalygina@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-9573-7034>

Поступила: 17.04.2022

Одобрена: 19.05.2022

Принята к печати: 17.06.2022

Резюме. Экспериментальные и клинические исследования последних лет предоставляют все больше доказательств, что нормальное развитие и функционирование мозга в значительной мере находится под влиянием симбиотической микробиоты. Выявление конкретных нарушений в сфере взаимосвязей кишечной микрофлоры и нервной системы позволило более детально охарактеризовать патогенез таких сложной патологии, как нейродегенеративные заболевания, депрессивные расстройства, детский аутизм. Выяснено, что кишечная микробиота играет важную роль в определении стрессового ответа и поведенческого фенотипа хозяина. Перспективы изучения микробиоты предполагают принципиально новые взгляды на стратегии профилактики и лечения психических и психосоматических расстройств с учетом фактора микробиоты.

Ключевые слова: микробиота; кишечник; нервная система.

INTESTINAL MICROBIOME AS A REGULATOR OF DEVELOPMENT AND FUNCTIONING NERVOUS SYSTEM

© Olga A. Matalygina

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information:

Olga A. Matalygina — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general child care. E-mail: omatalygina@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-9573-7034>

Received: 17.04.2022

Revised: 19.05.2022

Accepted: 17.06.2022

Summary. Experimental and clinical studies in recent years provide more and more evidence that the normal development and functioning of the brain is largely influenced by the symbiotic microbiota. The identification of specific disorders in the interrelations of the intestinal microflora and the nervous system has made it possible to characterize in more detail the pathogenesis of such complex pathologies as neurodegenerative diseases, depressive disorders, and childhood autism. It was found that the intestinal microbiota plays an important role in determining the stress response and behavioral phenotype of the host. Prospects for the study of the microbiota suggest fundamentally new views on strategies for the prevention and treatment of mental and psychosomatic disorders, taking into account the microbiota factor.

Key words: microbiota; intestines; nervous system.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interest. The author declares that there is no conflict of interest.

Наш организм населяет множество микроорганизмов, которых называют «старыми друзьями», памятуя о том, что этот симбиоз — результат длительной совместной эволюции. Когда одноклеточ-

ные организмы стали собираться в многоклеточные социальные сообщества, то для повышения эффективности новой формы жизни потребовалось развитие способов межклеточной коммуникации. В составе микробных биосоциальных систем получили развитие разные типы координации поведения: контактные, химические, дистантные физические взаимодействия [1, 2]. Наиболее изучены химические взаимодействия, осуществляющиеся с участи-

ем сигнальных молекул. Со временем они оформились в своеобразный химический бактериальный язык. Обнаружено два таких языка. Один из них «региональный», употребляемый только в среде Гр(–) или Гр(+) бактерий, назван, соответственно, лактонной и пептидной азбукой (по названию ферментов), а другой — «общегосударственный» (фурановый) используется в рамках целостного бактериального сообщества. Химический язык оказался очень удачной эволюционной находкой и, фактически, стал донейронной стадией развития ЦНС высших организмов. При этом регуляторные эффекты сигнальных молекул и у одноклеточных организмов, и у высших позвоночных опосредуются через одинаковые специфические рецепторы. С этих позиций кишечник, в котором самая высокая плотность бактерий, стали рассматривать как своеобразный реликтовый мозг, выполняющий в предельно примитивном варианте некоторые функции нервной системы и даже головного мозга.

Среди химических коммуникаторов закрепились группа низкомолекулярных веществ, которые в симбиотико-паразитарных системах одинаково синтезируются как организмом-хозяином, так и его микробиотой, благодаря чему между макроорганизмом и населяющей его микробиотой становится возможным физиологический «диалог». Такая связь превратила кишечный микробиом в особый «микробный орган», участвующий, практически, во всех физиологических функциях, метаболических, поведенческих и сигнальных реакциях макроорганизма.

Более того, поскольку микроорганизмы — это часть внешнего мира, то они взяли на себя роль мостика, который связывает внутреннюю среду организма с внешней и позволяет адаптироваться к её условиям и её изменениям. Микроорганизмы так глубоко внедрили в общую адаптивную систему организма, что им даже присваивается функция её суперрегулятора, которая осуществляется как за счет собственно микробиологического воздействия, так и за счет включения ее во взаимосвязанные биопсихосоциальные механизмы сано- и патогенеза.

Тесная коммуникация кишечника с населяющей его микрофлорой и нервной системой, в т.ч. мозгом, стала признаваться с конца XIX в. и оформилась в концепцию оси «ЦНС–ЖКТ» (Уильям Джеймс и Карл Ланге (William James and Carl Lange 1880 г., затем исследования И.П. Павлова). Её существование оправдано с эволюционной точки зрения: мозг с его сенсорными системами должен взаимодействовать с кишечником в поиске подходящей пищи и ее усвоении ради метаболического выживания. Кишечник нуждается в поддержании гомеостаза с обширным сообществом микроорганизмов, кроме

того, он должен различать полезные, бесполезные и опасные ингредиенты пищи и сортировать их [3]. Углубленное изучение микробиоты кишечника показало, что она синтезирует массу полезных для человека веществ (витамины, КЦЖК, пептиды, биогенные амины, аминокислоты), многие из которых являются нейромедиаторами или участвуют в их синтезе. Через свою систему сигнализации бактерии способны усиливать их высвобождение энтерохромаффинными клетками. В результате уровень нейротрансмиттеров в кишечнике может быть даже выше, чем в мозге и кровяном русле.

Способность обмениваться химической информацией с головным мозгом делает очевидным тот факт, что нормальное развитие и функционирование мозга в значительной мере находится под влиянием симбиотической микробиоты. В этой связи термин «ось кишечник–мозг» был расширен до «ось микробиота–кишечник–мозг». Эта ось представляет собой сложную сеть коммуникаций между самим кишечником, кишечной микробиотой и мозгом. В диапазон ОМКМ включаются ЦНС, нейроэндокринная и нейроиммунная системы, симпатическая и парасимпатическая составляющие вегетативной нервной системы, энтеральная нервная система. Дополнительный вклад в коммуникацию кишечника с ЦНС приносят хемосенсоры просветного эпителия, которые могут реагировать и передавать информацию от бактериальных метаболитов просвета кишечника [3].

Оживленное двунаправленное «движение информации» по этой оси начинается с колонизации микроорганизмами ЖКТ человека в момент его рождения и последующего развития кишечной микробиоты в раннем возрасте. В это же время происходит активное когнитивное развитие ребенка. Появляется все больше доказательств того, что развитие познавательной активности в значительной степени зависит от состава и метаболической активности кишечной микрофлоры, способной продуцировать нейроактивные вещества (табл. 1).

Наконец, микробные факторы могут непосредственно попадать в мозг через кровоток и взаимодействовать с другими путями передачи информации [3, 5]. Значимая роль в этом отводится пробиотическим бифидобактериям и лактобациллам [6, 7].

Катехоламины. Норадреналин и дофамин — нейротрансмиттеры, участвующие в формировании когнитивных функций (принятие решений, внимание, память, мотивация), проявлении эмоций, коммуникабельности, регуляции эндокринной системы [8, 9]. Норадреналин был обнаружен в культурах *Bacillus mycoides*, *B. subtilis*, *Proteus vulgaris* и *Serratia marcescens*, дофамин — в культурах *B. subtilis*, *B. mycoides*, *B. cereus*, *S. aureus*, *P. vulgaris*,

Таблица 1. Продуцирование нейромедиаторов микроорганизмами (по А.В. Олескину, Г.И. Эль-Регистану, Б.А. Шендерову, 2016, с изменениями)

Нейромедиаторы	Примеры микроорганизмов
Биогенные амины и их предшественники	
Дофамин, норадреналин, ДОФА, серотонин, гистамин, индол	<i>Bacillus cereus</i> , <i>B. mycoides</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Lactobacillus helveticus</i> , <i>L. delbrueckii subsp. Bulgaricus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Pennicilum chrysogenum</i> ; <i>L. casei</i> K311124
Нейроактивные аминокислоты	
Глутамат, аспартат, ГАМК, глицин, таурин	<i>E. coli</i> , <i>Lactobacillus helveticus</i> , <i>L. casei</i> K311124, <i>L. delbrueckii subsp. bulgaricus</i> , <i>Lactobacillus brevis</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>Lactococcus lactis</i>
Нейропептиды	
β-Эндорфин, [Мет]5-энкефалин, кортикотропин, соматостатин, α-фактор, инсулин	<i>Tetrahymena pyriformis</i> , <i>Amoeba proteus</i> , <i>S. aureus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>Plasmodium falciparum</i> , <i>S. cerevisiae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Neurospora crassa</i>
Газотрансмиттер	
Окись азота	Многие микроорганизмы

S. marcescens и *E. coli*, *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae* и других. У некоторых штаммов была выявлена способность продуцировать предшественник дофамина — ДОФА, который, проникнув в ткани мозга, превращается в дофамин. Предполагается, что эти катехоламины секретируются бактериями для осуществления коммуникации как с организмом хозяина, так и с другими представителями микробиоты [10].

Серотонин. Серотонинергическая система образует диффузную сеть в центральной нервной системе и играет значительную роль в регуляции настроения и когнитивных функций, при этом низкий уровень серотонина в мозге связан с плохой памятью и подавленным настроением. Серотонин, связывая элементы оси микробиота–кишечник–мозг, является значимой ее частью, поскольку действует как нейромедиатор и в ЦНС, и в энтерической нервной системе. При этом самым мощным его источником являются энтерохромаффинные клетки в эпителии ЖКТ, которые обеспечивают до 90% всего пула серотонина [11]. Способность продуцировать серотонин была выявлена у *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Rhodospirillum rubrum*, *B. subtilis*, *S. aureus*, *E. coli* K-12, *M. morganii*, *K. pneumoniae*, *H. alvei*, *Lactococcus lactis subsp. cremoris* MG 1363, *L. lactis subsp. lactis* IL 1403, *L. plantarum*, *L. Helveticus*, *E. coli* K-12 содержится порядка 10^{-6} – 10^{-7} моль/кг биомассы норадреналина, дофамина и серотонина, достаточного для воздействия на клетки человеческого организма, несущие D-рецепторы к дофамину или α-адренорецепторы, взаимодействующие с адреналином.

Аминокислоты. Обнаружено также, что некоторые микроорганизмы кишечника (пробиотическая бактерия *Bifidobacterium infantis*) не только сами вы-

рабатывают серотонин, но и контролируют метаболизм триптофана, являющегося предшественником серотонина. Кроме того, триптофан является также предшественником мелатонина (также содержится в грудном молоке), который играет решающую роль в стабилизации циркадного ритма новорожденного и консолидации цикла сон–бодрствование для оптимального развития головного мозга и иммунной защиты [12]. Таким образом, триптофан имеет важное значение в развитии нейродинамических изменений. Поэтому микробиота кишечника рассматривается как терапевтическая мишень при психических расстройствах, связанных с нарушением серотонина.

В кишечнике синтезируются такие аминокислоты, как аспарагиновая, глутаминовая, ГАМК, глицин, таурин, обладающие ауторегуляторными функциями в популяциях некоторых бактерий [13]. Наиболее важными продуцентами являются *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [10]. Эти аминокислоты принимают участие в образовании нервных клеток, улучшают проводимость и возбудимость нейронов. Продуктом декарбоксилирования глутаминовой кислоты является ГАМК, которая в большом количестве продуцируется *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [8]. ГАМК частично проникает через гематоэнцефалический барьер. Эффекты этой кислоты обусловлены совместным действием ГАМК эукариотического, микробного и пищевого происхождения и проявляются релаксирующим, успокаивающим действием, улучшением внимания, сна, памяти, повышением психической активности, продуктивности мышления, восстановлением движений, речи, метаболизма в головном мозге, антиоксидантным действием и т.д. [10].

Пептиды. Нейропептиды, такие как субстанция Р, кальцитонин-ген-связанный пептид, нейропептид Y (NPY), вазоактивный кишечный полипептид, соматостатин и фактор высвобождения кортикотропина, также имеют значение в двуправленной связи кишечника с мозгом, так как помимо работы в качестве нейромедиаторов, многие биологически активные пептиды также функционируют как гормоны кишечника [3].

КЦЖК. Кишечник — это основное место синтеза КЦЖК, которые образуют бактерии толстой кишки при ферментации неперевариваемой клетчатки. К КЦЖК относятся пропионовая, уксусная и другие кислоты, но наиболее активной из них является масляная кислота [14]. КЦЖК сами не являются нейроактивными соединениями, они действуют на функционирование нейронов другими путями [14, 15]:

- участвуют в модуляции экспрессии генов путем подавления деацетилирования гистоновых белков и влияют на экспрессию нейротрофического фактора мозга в гиппокампе, который активен в областях головного мозга и подкорковых структур, участвующих в процессах обучения, формирования памяти и функционировании других познавательных способностей;
- взаимодействуют с G-белками трансмембранных рецепторов, которые активируют пути передачи сигналов внутри клетки, в первую очередь сигнальные пути цАМФ и фосфатидилинозитола, что приводит к противовоспалительным эффектам в головном мозге;
- имеют прямые и косвенные эффекты на энергетический метаболизм и работу митохондрий, являются непосредственным субстратом для бета-окисления и регулируют гены, участвующие в митохондриальном биогенезе и синтезе многих метаболических белков за счет ингибирования деацетилирования гистоновых белков.

К нейроактивным соединениям, которые образуются в кишечнике, также относятся: ацетилхолин, гистамин, окись азота, витамины группы В и другие биологически активные соединения [5, 16].

Микробиота кишечника оказывает значительное влияние на функционирование нервной системы через модуляцию иммунной системы кишечника [17, 18]. Воздействуя на энтероциты, дендритные клетки, лимфоциты, макрофаги, она приводит к изменениям в уровне циркулирующих про- и противовоспалительных цитокинов, которые непосредственно могут влиять на функции мозга [19]. Показано, что цитокины, продуцируемые в иммунной системе, могут проникать через гематоэнцефалический барьер и реагировать с соответствующими рецепторами, что позволяет мозгу воспринимать периферические сигналы.

Обе системы имеют и используют одинаковый набор сигнальных молекул для внутрисистемной и межсистемной связи:

- иммунокомпетентные клетки синтезируют нейропептиды и отвечают на них;
- клетки нервной системы производят некоторые цитокины и отвечают на них.

Иммунная система реагирует на активность клеток в гипоталамусе, гипофизе, гиппокампе, миндалине и других и изменения в нейрохимических системах мозга — дофаминергической, серотонинергической и др.

ЖКТ иннервируется сложной разветвленной периферической нервной системой, представленной двумя популяциями клеток — нейронами (200–600 млн), структурно вовлеченными во все отделы ЖКТ, и кишечными глиальными клетками, которые формируют обширную сеть в слизистой оболочке, в 4 раза количественно превосходя нейроны. Микроглия кишечника по своим морфологическим, иммуногистохимическим и функциональным свойствам эквивалентна астроцитам ЦНС. Если астроцитам, отростки которых находятся в тесном контакте с эндотелием сосудов, принадлежит ключевая роль в регуляции проницаемости ГЭБ, то кишечная глия, тесно контактирующая с эпителиальными клетками, регулирует барьерную функцию кишечника. На их сходстве была построена концепция Savidge и соавт. о единых механизмах регуляции кишечного и ГЭБ [20]. Обе эти клеточные системы продуцируют S-нитрозоглутатион — вещество, ответственное за прочность межклеточных контактов. Таким образом, при нарушении в барьерной функции кишечника одновременно ослабляется ГЭБ.

Уникальное расположение микробиоты в непосредственной близости к эпителию кишечника облегчает её контакт с энтеральной нервной системой (ЭНС), которая находится в постоянной связи с ЦНС через блуждающий нерв, напрямую соединяющий различные части кишечника с мозгом. Низкомолекулярные метаболиты бактерий регулируют электрофизиологические пороги нейронов ЭНС, изменяя активность блуждающего нерва и посылая через него в головной мозг информацию о функциональной активности ЖКТ. На основе обратной команды происходит изменение состава микробиоты кишечника и активности иммунной системы.

Один из главных путей влияния микробиоты на мозг проложен через особый тип сенсорных эпителиальных клеток кишечника, которые имеют синапсы с чувствительными нейронами узлового ганглия (*nodose ganglia*) блуждающего нерва. Их называют «нейроподными» (*neuropod cells*), так как, являясь эндокринными, они имеют способность формировать нейроэпителиальные сети. С помощью глутаматергических синапсов с блуждающим нер-

вом нейроподные клетки соединяют просвет кишечника напрямую со стволом мозга. Существование таких нервных сетей позволяет мозгу в течение нескольких миллисекунд получить информацию из просвета кишечника.

Кишечные микроорганизмы способны влиять на энтероэндокринные клетки, побуждая их к выделению нейромедиаторов и гормоноподобных соединений. Изменение состава кишечной микробиоты влияет на выработку таких гормонов и гормоноподобных веществ, как глюкагонподобный пептид-1, пептид YY, грелин и лептин, галанин. Так, галанин (нейропептид, который обнаруживается в клетках центральной и периферической нервной системы, а также кишечника) стимулирует активность центральной ветви гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (то есть высвобождение кортиколиберина и аденокортикотропного гормона), таким образом усиливая секрецию глюкокортикоидов из коры надпочечников. Галанин также способен стимулировать секрецию кортизола непосредственно из аденокортикальных клеток и высвобождение норадреналина из мозгового вещества надпочечников. Грелин (гормон, стимулирующий потребление пищи, который секретируется клетками желудка и тонкого кишечника)

обладает выраженным эффектом высвобождения аденокортикотропного гормона и кортизола у людей и, вероятно, участвует в модуляции реакции гипоталаза на стресс и изменения в питании или метаболизме.

Связь микробиоты кишечника с мозгом имеет двунаправленный характер. Многие медиаторы мозга способны контролировать функционирование бактерий, взаимодействующих с человеческим организмом (табл. 2).

Отправной точкой патофизиологического сценария влияния микробиоты на мозг нередко является нарушение проницаемости кишечника, которое характеризуется повышением уровней провоспалительных гормонов и выходом в кровоток низкомолекулярных бактериальных продуктов — КЦЖК. Провоспалительные цитокины увеличивают проницаемость ГЭБ, могут проникать через него и вызывать «вторую волну» цитокинопродукции в паренхиме мозга. Они стимулируют секрецию простагландинов, тем самым вызывая и поддерживая воспаление. Цитокины изменяют концентрации нейротрансмиттеров, регулирующих коммуникацию в мозге, включая серотонин, допамин и глутамат, нарушают процессы возбуждения-торможения, способствуют развитию депрессивных

Таблица 2. Эффекты нейромедиаторов в микробных сообществах (по А.В. Олескину, Г.И. Эль-Регистану, Б.А. Шендерову, 2016, с изменениями)

Нейромедиаторы	Эффекты	Примеры микроорганизмов
Биогенные амины		
Катехоламины (дофамин, норадреналин, адреналин)	Стимуляция: роста, формирования биопленок, а у патогенов жгутиковой подвижности, вирулентности, адгезии к клеткам хозяина	<i>Escherichia coli</i> , <i>Shigella</i> , <i>p. Salmonella</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Bordetella pertussis</i> , <i>B. bronchioseptica</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Haemophilus influenza</i> , <i>Klebsiella pneumonia</i>
Серотонин	Регуляция роста и клеточной агрегации	<i>E. coli</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Rhodospirillum rubrum</i> , <i>Candida guilliermondii</i> , <i>Candida albicans</i>
Гистамин	Стимуляция роста и клеточной агрегации	<i>E. coli</i> K-12, <i>S. cerevisiae</i>
Нейромедиаторные аминокислоты		
Аспартат	<ul style="list-style-type: none">Регуляция макро- и микроструктуры колоний.Стимуляция роста.Стимуляция вирулентности, формирования ростовых трубок	<i>E. coli</i>
Глутамат		<i>E. coli</i> M-17
ГАМК		<i>C. albicans</i>
Нейропептиды		
Динорфин	<ul style="list-style-type: none">Стимуляция вирулентности.Антимикробный эффект	<i>P. aeruginosa</i>
Вещество Р		Многие Гр(+) и Гр (–) бактерии и дрожжи
Нейропептид Y		
Газотрансмиттер		
Оксись азота	Ингибирование/стимулирование формирования биопленок и ускорение их деструкции	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>Vibrio cholerae</i> , <i>E. coli</i> (патогенный штамм BW20767), <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Bacillus lichenifor</i>

состояний. КЦЖК ингибируют ферменты, участвующие в регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, вызывают нейровегетативную патологию.

Следствием нарушения плотных межклеточных контактов кишечника может быть транслокация во внутренние среды, в т.ч. мозг, бактерий и их токсических субстанций. Наиболее актуальной токсической субстанцией является липополисахарид (ЛПС) грамотрицательных бактерий кишечника. Ключевым свойством этих молекул является способность стимулировать врожденную иммунную систему посредством CD14 и TLR-4 рецепторов иммунных клеток. В головном мозге TLR-4 также организует врожденные иммунные реакции против инфекций или клеточных повреждений.

Однако при избыточном накоплении в кишечнике ЛПС, связанном с размножением Gr(-) бактерий, это благое для организма свойство становится вредоносным. Происходящая под влиянием ЭА гиперактивация TLR-4 рецепторов приводит к формированию системной воспалительной реакции [21]. Проникая через ГЭБ, ЛПС поступает в паренхиматозные структуры мозга и запускает иммунное воспаление. Связь между ЛПС и нейровоспалительным процессом подтверждена экспериментально. Через 8 недель после однократной инъекции ЛПС в область черной субстанции головного мозга крысы исследователи наблюдали целый ряд морфофункциональных изменений: область введения ЛПС отличалась выраженной сосудистой реакцией и цитозом, кровеносные сосуды имели увеличенный диаметр. В их просвете накапливались лимфоциты, которые интенсивно мигрировали в нервную ткань, увеличивалось количество микроглиоцитов. Введение ЛПС приводило также к реактивному астроглиозу, а перicyты в ответ на стимуляцию ЛПС синтезировали хемокины и провоспалительные цитокины. Хронический характер нейровоспаления, вызванный однократной инъекцией ЛПС, свидетельствовал о наличии в изучаемой области мозга самоподдерживающегося патофизиологического механизма активации [22].

Было обнаружено, что гиперактивация периферического и мозгового TLR-4 под действием ЛПС является фактором риска депрессии и суицидальных наклонностей [23]. Его повышенная экспрессия/активность описана у больных с диагнозом шизофрения, биполярное расстройство, у детей-аутистов и при злоупотреблении наркотиками.

Мозг способен реагировать на внедрение патогенных микробов чувством тревоги и беспокойства. Введение в кишечник экспериментального животного патогенных бактерий вызывает появление Fos-белка, синтезируемого нейронами и являющегося функциональным маркером их активации

в чувствительных нейронах блуждающего нерва. Fos-белки активируют гены немедленного реагирования на стресс и повреждение. Это свидетельствовало о передаче информации от клеток кишечника в мозг через блуждающий нерв. У людей с психическими заболеваниями нарушение нормального микробиоценоза может повлечь за собой обострение психических расстройств.

Интересно, что результаты этих исследований привели к появлению термина «дисбиозное мышление», характеризующееся раздражительностью, агрессивностью и обидчивостью.

Эпидемиологические исследования показали связь между общими нарушениями развития нервной системы, такими как аутизм и шизофрения, и патогенными кишечными инфекциями. Например, развитие регрессивного аутизма сопряжено со значительными изменениями в составе кишечной микробиоты пациентов. В микробиоме детей, страдающих аутизмом, обнаружили 9 видов бактерий рода *Clostridium*, отсутствующих в микробиоме контрольной группы, содержащей всего 3 вида, отсутствующие в микробиоме детей с аутизмом. В фекалиях детей с поздней формой аутизма накапливаются характерные виды *Bacteroides fragilis subsp. Theaiotaomicron*. Перенос микробиоты от здоровых людей к пациентам с этими расстройствами оказывает позитивный эффект на проявление симптомов расстройств аутистического спектра (РАС). Подтверждением этого является клиническое исследование трансплантации фекальной микробиоты от здоровых детей, проведенное на выборке в 18 детей с РАС, показавшее наличие единовременного улучшения как симптомов нарушений работы ЖКТ, так и поведенческих симптомов, наблюдаемое на фоне увеличения титров *Bifidobacterium*, *Prevotella* и *Desulfovibrio* в композиции микробиоты [24].

Микробиота чутко отзывается на изменения в психологическом состоянии человека. Так, эмоции гнева и страха влекут за собой повышение относительного количества клеток *Bacteroides fragilis subsp. theaiotaomicron* в фекалиях. Стресс вызывает выброс в кровь катехоламинов (норадреналина, адреналина, дофамина), которые оказывают непосредственное стимулирующее влияние на рост болезнетворной флоры, включая возбудителя кишечных инфекций *Yersinia enterocolitica*, патогенных штаммов *E. Coli*, синегнойной палочки *Pseudomonas aeruginosa*. Наиболее эффективным стимулятором роста этих патогенов оказался норадреналин. У патогенной кишечной палочки он вызывает усиленное образование факторов вирулентности — токсинов (Шига-подобные токсины I и II и адгезина K99), которые помогают прикреплению паразитов к клеткам кишечной стенки. Стресс, полученный в начале жизни, сильно изменяет бактериальный

Таблица 3. Эффекты психобиотиков в моделях органической патологии грызунов (по Sarkar A., Lehto S.M., Harty S. et al., 2016, с изменениями)

Патология	Эффект психобиотиков
Болезнь Альцгеймера	↑ когнитивная функция (водный лабиринт Морриса). ↓ провоспалительные цитокины (ФНО-α, ИЛ-1β)
Боковой амиотрофический склероз	↓ гибель моторных нейронов. ↓ мышечная атрофия. ↑ фолаты сыворотки, витамин B ₁₂ . ↑ гомоцистеин
Расстройство аутистического спектра	↓ провоспалительные цитокины (ИЛ-6). ↓ тревожность. ↑ общение. ↑ сенсомоторное стробирование (подавление испуга)
Тревога и депрессия	↑ результаты теста принудительного плавания. ↓ провоспалительные цитокины (ИЛ-6). ↑ норадреналина
Поствоспалительная тревога	↓ ИЛ-1β. ↓ кортикальные 5-HT _{2A} -рецепторы

состав кишечника с дальнейшим сохранением нарушений во взрослой жизни.

Таким образом, нейроактивные вещества микробиоты оказывают сильнейшее влияние на психические процессы: когнитивные функции, обусловленное стрессом поведение тревожно-депрессивного характера. Именно поэтому манипуляция микробиотой кишечника может быть использована в лечении психических расстройств. В качестве инструмента управления кишечной микробиотой предлагаются психобиотики. Их определяют как «живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах улучшают здоровье пациентов с психиатрическими проблемами» [25]. Растущий объем данных свидетельствует о том, что пробиотики могут влиять на мозг и поведение и, что особенно примечательно, на настроение и познавательные способности, как в эксперименте, так и в клинической обстановке [26]. Их эффекты представлены в табл. 3. Модифицировать поведенческие реакции могут определенные низкомолекулярные соединения, образуемые симбиотическими (пробиотическими) микроорганизмами, в связи с чем их обозначили, как метапсихобиотики [27, 28]. Свойствами метапсихобиотика обладают, например, липополисахариды *Bifidobacterium breve* 2003, которые индуцируют синтез клетками кишечного эпителия веществ, модулирующих передачу сигналов афферентными аксонами нервных клеток [29]. К группе бактерий, которые наиболее часто реализуются как психобиотики, относят семейства *Gr(+)* *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*. Они не синтезируют провоспалительные липополисахаридные цепи и их рост в кишечнике не инициирует полномасштабные иммунологические реакции.

Составная часть психобиотиков — пребиотики, которые поддерживают рост эндогенных бактерий-комменсалов. Наиболее активны по проявлению нейрогенных эффектов фруктаны и олигосахариды, включающие от трех до девяти сахаридных единиц.

ВЫВОДЫ

Нейрохимия мозга зависит не только от самого организма, но и от микробиоты. Микробиота кишечника — ключевой игрок в фазе развития нервной системы. Она может играть решающую роль в когнитивном, моторном и эмоциональном здоровье человека. Нежелательные изменения микрофлоры могут привести к нарушениям функционирования нервной системы. В то же время нервно-психические и поведенческие изменения вызывают нежелательные модификации структуры кишечной микробиоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Николаев Ю.А. Дистантные информационные взаимодействия у бактерий. Микробиология. 2000; 69(5): 597–605.
2. Worthington R.J., Richards J.J., Melander C. Small molecule control of bacterial biofilms. Org Biomol Chem. 2012; 10(37): 7457–74. DOI: 10.1039/c2ob25835h. PMID: 22733439; PMCID: PMC3431441.
3. Holzer P., Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. Adv Exp Med Biol. 2014; 817: 195–219. DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_9. PMID: 24997035; PMCID: PMC4359909.
4. Stilling R.M., Dinan T.G., Cryan J.F. Microbial genes, brain & behaviour — epigenetic regulation of the gut-brain axis. Genes Brain Behav. 2014; 13(1): 69–86.

- DOI: 10.1111/gbb.12109. Epub 2013 Dec 27. PMID: 24286462.
5. Wang H.X., Wang Y.P. Gut Microbiota-brain Axis. *Chin Med J (Engl)*. 2016; 129(19): 2373–80. DOI: 10.4103/0366-6999.190667. PMID: 27647198; PMCID: PMC5040025.
 6. Yunes R.A., Poluektova E.U., Dyachkova M.S. et al. GABA production and structure of gadB/gadC genes in *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains from human microbiota. *Anaerobe*. 2016; 42: 197–204. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2016.10.011. Epub 2016 Oct 26. PMID: 27794467.
 7. Lyte M. Microbial endocrinology and the microbiota-gut-brain axis. *Adv Exp Med Biol*. 2014; 817: 3–24. DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_1. PMID: 24997027.
 8. Аверина О.В., Даниленко В.Н. Микробиота кишечника человека: роль в становлении и функционировании нервной системы. *Микробиология*. 2017; 86(1): 5–24.
 9. Ищенко И.О., Царакаев В.Б., Могилева А.С. и др. Роль микробиоты кишечника в патогенезе болезни паркинсона. *Российские биомедицинские исследования*. 2021; 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-mikrobioty-kishechnika-v-patogeneze-bolezni-parkinsona> (дата обращения: 17.04.2022)
 10. Олескин А.В., Шендеров Б.А. Пробиотики, психобиотики и метабиотики: проблемы и перспективы. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2020; 2(3): 233–43. DOI: 10.36425/rehab25811.
 11. Jenkins T.A., Nguyen J.C., Polglaze K.E., Bertrand P.P. Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. *Nutrients*. 2016; 8(1): 56. DOI: 10.3390/nu8010056. PMID: 26805875; PMCID: PMC4728667.
 12. Honorio-Franca A.C., Castro Pernet Hara C., Silva Ormonde J.V. et al. Human colostrum melatonin exhibits a day-night variation and modulates the activity of colostrum phagocytes. *J Appl Biomed*. 2013; 11(3): 153–62. DOI: 10.2478/v10136-012-0039-2
 13. Li Y., Ning L., Yin Y., Wang R. et al. Age-related shifts in gut microbiota contribute to cognitive decline in aged rats. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12(9): 7801–17. DOI: 10.18632/aging.103093. Epub 2020. PMID: 32357144; PMCID: PMC7244050.
 14. Bourassa M.W., Alim I., Bultman S.J., Ratan R.R. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: Can a high fiber diet improve brain health? *Neurosci Lett*. 2016; 625: 56–63. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.02.009. Epub 2016 Feb 8. PMID: 26868600; PMCID: PMC4903954.
 15. Dalile B., Van Oudenhove L., Vervliet B., Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 16(8): 461–78. DOI: 10.1038/s41575-019-0157-3. PMID: 31123355.
 16. Holzer P., Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. *Adv Exp Med Biol*. 2014; 817: 195–219. DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_9. PMID: 24997035; PMCID: PMC4359909.
 17. Hueston C.M., Deak T. The inflamed axis: the interaction between stress, hormones, and the expression of inflammatory-related genes within key structures comprising the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Physiol Behav*. 2014; 124: 77–91. DOI: 10.1016/j.physbeh.2013.10.035. Epub 2013. PMID: 24184413.
 18. Иванов Д.О., Успенский Ю.П., Гурова М.М. и др. Микробиота, интеллект человека и метаболический синдром: патогенетические параллели. *University Therapeutic Journal*. 2020; 2(1): 6–16.
 19. Viswanathan J., Haapasalo A., Kurkinen K.M. et al. Ubiquitin-1 modulates γ -secretase-mediated ϵ -site cleavage in neuronal cells. *Biochemistry*. 2013; 52(22): 3899–912. DOI: 10.1021/bi400138p. Epub 2013 May 21. PMID: 23663107.
 20. Savidge T.C., Sofroniew M.V., Neunlist M. Starring roles for astroglia in barrier pathologies of gut and brain. *Lab Invest*. 2007; 87(8): 731–6. DOI: 10.1038/labinvest.3700600. Epub 2007 Jul 2. PMID: 17607301.
 21. Alexander C., Rietschel E.T. Bacterial lipopolysaccharides and innate immunity. *J Endotoxin Res*. 2001; 7(3): 167–202. PMID: 11581570.
 22. Сергеева Т.Н., Сергеев В.Г., Чучков В.М. Клеточные механизмы хронического нейровоспаления. *Морфологические ведомости*. 2014; 4: 26–31.
 23. García Bueno B., Caso J.R., Madrigal J.L., Leza J.C. Innate immune receptor Toll-like receptor 4 signalling in neuropsychiatric diseases. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016; 64: 134–47. DOI: 10.1016/j.neurobiorev.2016.02.013. Epub 2016 Feb 19. PMID: 26905767.
 24. Kelly J.R., Minuto C., Cryan J.F. et al. Cross Talk: The Microbiota and Neurodevelopmental Disorders. *Front Neurosci*. 2017; 11: 490. DOI: 10.3389/fnins.2017.00490. PMID: 28966571; PMCID: PMC5605633.
 25. Cryan J.F., Dinan T.G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012; 13(10): 701–12. DOI: 10.1038/nrn3346. Epub 2012 Sep 12. PMID: 22968153.
 26. Parashar A., Udayabanu M. Gut microbiota regulates key modulators of social behavior. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016; 26: 78–91. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.11.002.
 27. Шендеров Б.А., Синица А.В., Захарченко М.М. Метабиотики: вчера, сегодня, завтра. СПб.: Крафт; 2017.
 28. Олескин А.В., Шендеров Б.А., Роговский В.С. Социальность микроорганизмов и взаимоотношения в системе микробиота-хозяин: роль нейромедиаторов. М.: Изд-во МГУ; 2020.
 29. Dinan T.G., Stilling R.M., Stanton C., Cryan J.F. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior. *J Psychiatr Res*. 2015; 63: 1–9. DOI:

10.1016/j.jpsychires.2015.02.021. Epub 2015 Mar 3. PMID: 25772005.

REFERENCES

1. Nikolayev Yu.A. Distantnyye informatsionnyye vzaimodeystviya u bakteriy. [Distant informational interactions in bacteria]. *Mikrobiologiya*. 2000; 69(5): 597–605. (in Russian)
2. Worthington R.J., Richards J.J., Melander C. Small molecule control of bacterial biofilms. *Org Biomol Chem*. 2012; 10(37): 7457–74. DOI: 10.1039/c2ob25835h. PMID: 22733439; PMCID: PMC3431441.
3. Holzer P., Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. *Adv Exp Med Biol*. 2014; 817: 195–219. DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_9. PMID: 24997035; PMCID: PMC4359909.
4. Stilling R.M., Dinan T.G., Cryan J.F. Microbial genes, brain & behaviour — epigenetic regulation of the gut-brain axis. *Genes Brain Behav*. 2014; 13(1): 69–86. DOI: 10.1111/gbb.12109. Epub 2013 Dec 27. PMID: 24286462.
5. Wang H.X., Wang Y.P. Gut Microbiota-brain Axis. *Chin Med J (Engl)*. 2016; 129(19): 2373–80. DOI: 10.4103/0366-6999.190667. PMID: 27647198; PMCID: PMC5040025.
6. Yunes R.A., Poluektova E.U., Dyachkova M.S. et al. GABA production and structure of gadB/gadC genes in *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains from human microbiota. *Anaerobe*. 2016; 42: 197–204. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2016.10.011. Epub 2016 Oct 26. PMID: 27794467.
7. Lyte M. Microbial endocrinology and the microbiota-gut-brain axis. *Adv Exp Med Biol*. 2014; 817: 3–24. DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_1. PMID: 24997027.
8. Averina O.V., Danilenko V.N. Mikrobiota kishchnika cheloveka: rol' v stanovlenii i funktsionirovanii nervnoy sistemy. [Human intestinal microbiota: role in the formation and functioning of the nervous system]. *Mikrobiologiya*. 2017; 86(1): 5–24. (in Russian)
9. Ishchenko I.O., Tsarakayev V.B., Mogileva A.S. i dr. Rol' mikrobioty kishchnika v patogeneze bolozni parkinsona. [The role of the intestinal microbiota in the pathogenesis of parkinson's disease]. *Rossiyskiye biomeditsinskiye issledovaniya*. 2021; 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-mikrobioty-kishchnika-v-patogeneze-bolezni-parkinsona> (дата обращения: 17.04.2022). (in Russian)
10. Oleskin A.V., Shenderov B.A. Probiotiki, psikhobiotiki i metabiotiki: problemy i perspektivy. [Probiotics, psychobiotics and metabiotics: problems and prospects]. *Fizicheskaya i reabilitatsionnaya meditsina, meditsinskaya rehabilitatsiya*. 2020; 2(3): 233–43. DOI: 10.36425/rehab25811. (in Russian)
11. Jenkins T.A., Nguyen J.C., Polglaze K.E., Bertrand P.P. Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. *Nutrients*. 2016; 8(1): 56. DOI: 10.3390/nu8010056. PMID: 26805875; PMCID: PMC4728667.
12. Honorio-Franca A.C., Castro Pernet Hara C., Silva Ormonde J.V. et al. Human colostrum melatonin exhibits a day-night variation and modulates the activity of colostrum phagocytes. *J Appl Biomed*. 2013; 11(3): 153–62. DOI: 10.2478/v10136-012-0039-2.
13. Li Y., Ning L., Yin Y., Wang R. et al. Age-related shifts in gut microbiota contribute to cognitive decline in aged rats. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12(9): 7801–17. DOI: 10.18632/aging.103093. Epub 2020. PMID: 32357144; PMCID: PMC7244050.
14. Bourassa M.W., Alim I., Bultman S.J., Ratan R.R. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: Can a high fiber diet improve brain health? *Neurosci Lett*. 2016; 625: 56–63. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.02.009. Epub 2016 Feb 8. PMID: 26868600; PMCID: PMC4903954.
15. Dalile B., Van Oudenhove L., Vervliet B., Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 16(8): 461–78. DOI: 10.1038/s41575-019-0157-3. PMID: 31123355.
16. Holzer P., Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. *Adv Exp Med Biol*. 2014; 817: 195–219. DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_9. PMID: 24997035; PMCID: PMC4359909.
17. Hueston C.M., Deak T. The inflamed axis: the interaction between stress, hormones, and the expression of inflammatory-related genes within key structures comprising the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Physiol Behav*. 2014; 124: 77–91. DOI: 10.1016/j.physbeh.2013.10.035. Epub 2013. PMID: 24184413.
18. Ivanov D.O., Uspenskiy Yu.P., Gurova M.M. i dr. Mikrobiota, intellekt cheloveka i metabolicheskiy sindrom: patogeneticheskiye paralleli. [Microbiota, human intelligence and metabolic syndrome: pathogenetic parallels]. *University Therapeutic Journal*. 2020; 2(1): 6–16. (in Russian)
19. Viswanathan J., Haapasalo A., Kurkinen K.M. et al. Ubiquitin-1 modulates γ -secretase-mediated ϵ -site cleavage in neuronal cells. *Biochemistry*. 2013; 52(22): 3899–912. DOI: 10.1021/bi400138p. Epub 2013 May 21. PMID: 23663107.
20. Savidge T.C., Sofroniew M.V., Neunlist M. Starving roles for astroglia in barrier pathologies of gut and brain. *Lab Invest*. 2007; 87(8): 731–6. DOI: 10.1038/labinvest.3700600. Epub 2007 Jul 2. PMID: 17607301.
21. Alexander C., Rietschel E.T. Bacterial lipopolysaccharides and innate immunity. *J Endotoxin Res*. 2001; 7(3): 167–202. PMID: 11581570.

22. Sergeyeva T.N., Sergeyev V.G., Chuchkov V.M. Kletochnyye mekhanizmy khronicheskogo neyrovospaleniya. [Cellular mechanisms of chronic neuroinflammation]. Morfologicheskiye vedomosti. 2014; 4: 26–31. (in Russian)
23. García Bueno B., Caso J.R., Madrigal J.L., Leza J.C. Innate immune receptor Toll-like receptor 4 signalling in neuropsychiatric diseases. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016; 64: 134–47. DOI: 10.1016/j.neubio-rev.2016.02.013. Epub 2016 Feb 19. PMID: 26905767.
24. Kelly J.R., Minuto C., Cryan J.F. et al. Cross Talk: The Microbiota and Neurodevelopmental Disorders. *Front Neurosci.* 2017; 11: 490. DOI: 10.3389/fnins.2017.00490. PMID: 28966571; PMCID: PMC5605633.
25. Cryan J.F., Dinan T.G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2012; 13(10): 701–12. DOI: 10.1038/nrn3346. Epub 2012 Sep 12. PMID: 22968153.
26. Parashar A., Udayabanu M. Gut microbiota regulates key modulators of social behavior. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016; 26: 78–91. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.11.002.
27. Shenderov B.A., Sinitisa A.V., Zakharchenko M.M. Metabiotiki: vchera, segodnya, zavtra. [Metabiotics: yesterday, today, tomorrow]. Sankt-Peterburg: Kraft Publ.; 2017.
28. Oleskin A.V., Shenderov B.A., Rogovskiy V.S. Sotsial'nost' mikroorganizmov i vzaimootnosheniya v sisteme mikrobiota-khozyain: rol' neyromediatorov [Sociality of microorganisms and relationships in the microbiota-host system: the role of neurotransmitters]. Moskva: Izd-vo MGU Publ.; 2020. (in Russian)
29. Dinan T.G., Stilling R.M., Stanton C., Cryan J.F. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior. *J Psychiatr Res.* 2015; 63: 1–9. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2015.02.021. Epub 2015 Mar 3. PMID: 25772005.