



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



КОРРЕЛЯЦИЯ ДИСБАКТЕРИОЗА С НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

доц., к.мед.н. Голубова О.А.

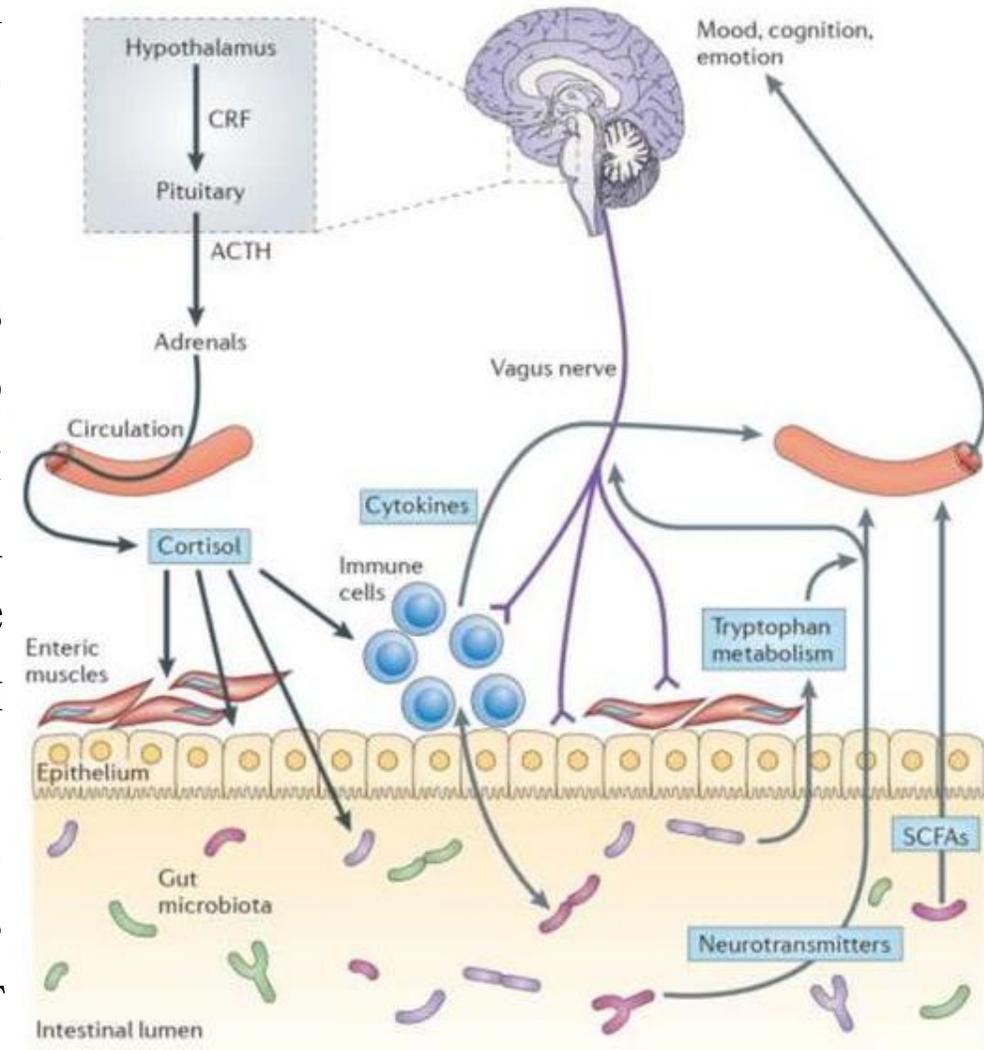
асс. Шевченко В.В.

асс. Шевченко Д.Ф.

Актуальность

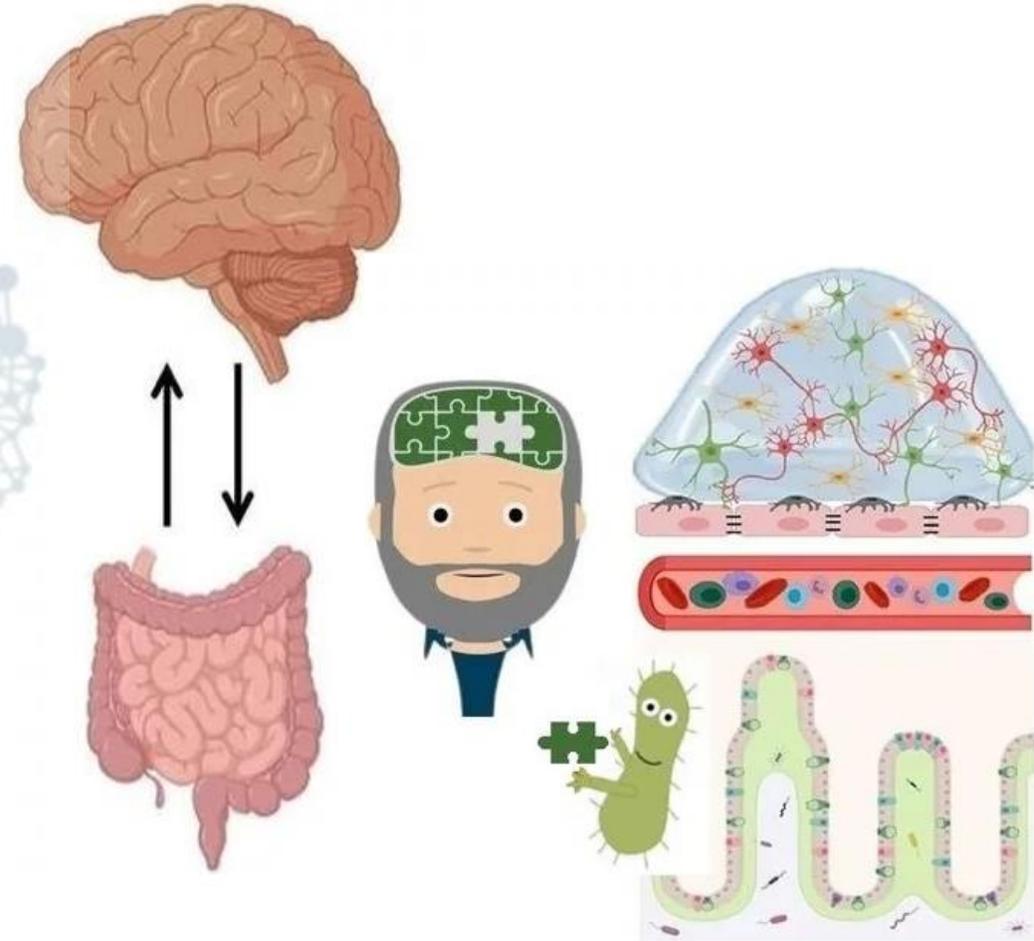
Центральная нервная система классически воспринималась анатомически и функционально независимой от других внутренних органов. Патологические изменения и ранние желудочно-кишечные проявления показали, что дисбактериоз кишечника, вероятно, предшествует возникновению когнитивных нарушений. Баланс количества и «качества» патогенных микробов и альтернативных пробиотических популяций имеет решающее значение для модуляции системного воспаления и здоровья нейронов.

Накапливающиеся научные данные демонстрируют, что ЖКТ и ЦНС взаимодействуют через ось «микробиота-кишечник-мозг», которая включает нейрональные, иммуно-опосредованные и опосредованные метаболитами пути.



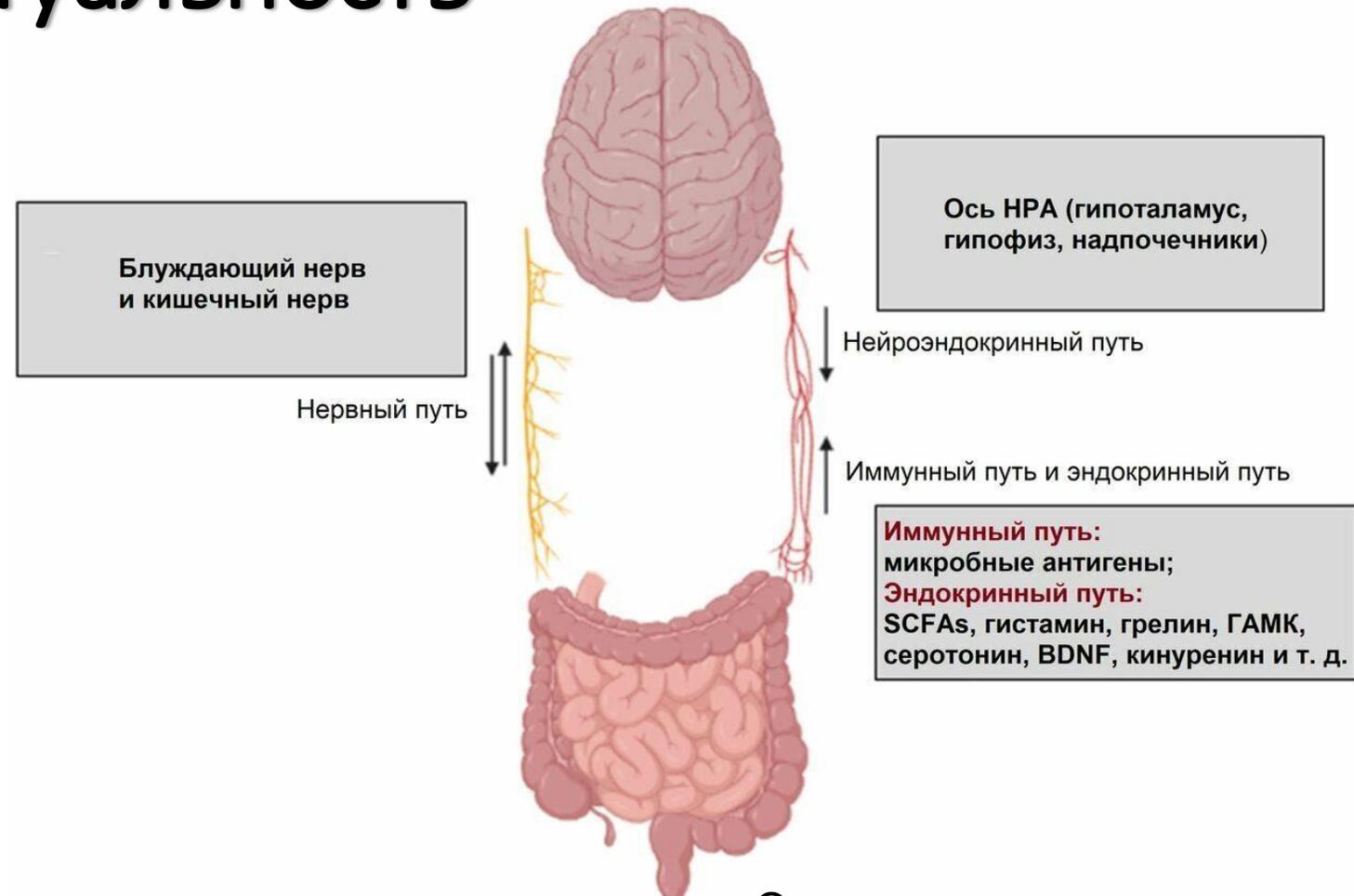
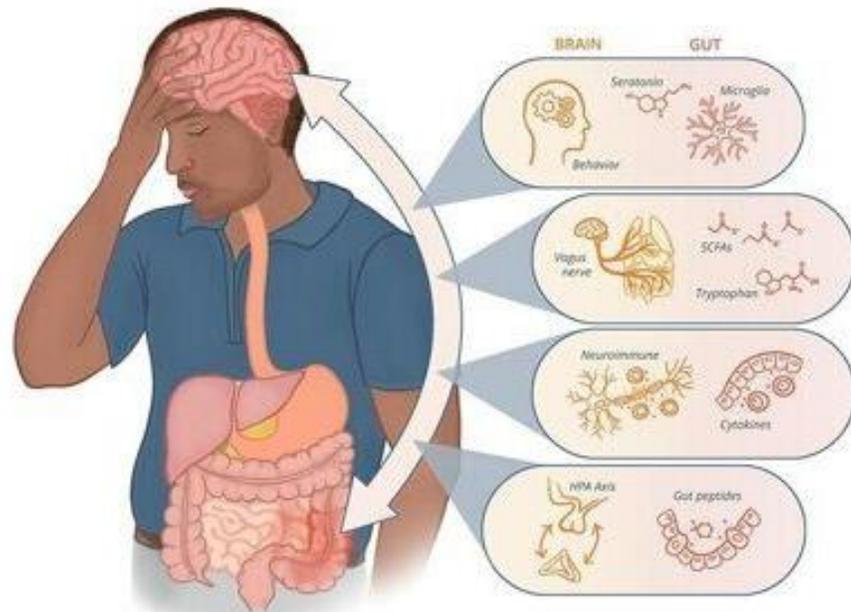
Актуальность

Ряд доклинических и клинических исследований показывают, что микробиота кишечника играет одну из ключевых ролей во взаимодействиях «кишечно-мозговой оси», а дисбаланс в составе микробиома кишечника может быть связан с патогенезом заболеваний неврологического спектра (особенно нейродегенеративных), основной механизм которых сохраняется недостаточно изученным. Следует проводить исследования, чтобы выделить взаимосвязь между микробиотой кишечника и нейродегенеративными заболеваниями и внести свой вклад в наше понимание функции микробиоты кишечника в нейродегенерации, а также их соответствующих механизмов.



Актуальность

Ось «кишечник-мозг» - это двусторонняя функциональная коммуникационная сеть между кишечником и мозгом, которая в первую очередь включает нейроэндокринные, нервные, эндокринные и иммунные сигнальные пути.



Пути и участники оси кишечник-мозг. Ось кишечник-мозг состоит в основном из нервного пути, нейроэндокринного пути, иммунного пути и эндокринного пути, из которых нервный путь функционирует через блуждающий и кишечные нервы, тогда как последние три пути функционируют через кровообращение.

Нейродегенеративные заболевания

Нейродегенеративные заболевания характеризуются прогрессирующей потерей нейрональной функции, что в конечном итоге приводит к нарушению моторной и / или когнитивной функции.

В настоящее время быстро растет распространенность нейродегенеративных заболеваний. Не смотря на то, что генетическая предрасположенность является основным фактором риска нейродегенеративных заболеваний, факторы окружающей среды на протяжении всей жизни также оказывают большое влияние на начало, развитие и возможную тяжесть таких заболеваний. Таким образом лежащие в основе механизмы привлекают все большее внимание, так как остаются в значительной степени неизвестными.

Нейродегенеративные заболевания

В настоящее время признано, что изменения в оси «микробиота – кишечник – мозг» могут предшествовать многим неврологическим и психиатрическим симптомам и вызывать воспалительные заболевания неизвестной этиологии. Изменения микробиоты связаны с широким спектром нейропсихиатрических и нейродегенеративных состояний. Кроме того, строгие условия диеты улучшают нейродегенеративные фенотипы, изменяя определенные популяции микробиома. В настоящем обзоре основное внимание будет уделено потенциальному воздействию пищи на ось «микробиота – кишечник – мозг». Мы также рассмотрим, как полученные изменения могут быть использованы для лечения нейродегенеративных заболеваний. Мы представим ранние патологии болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, рассеянного склероза, подчеркнув доказательства взаимодействия микробиома с кишечником и мозгом.

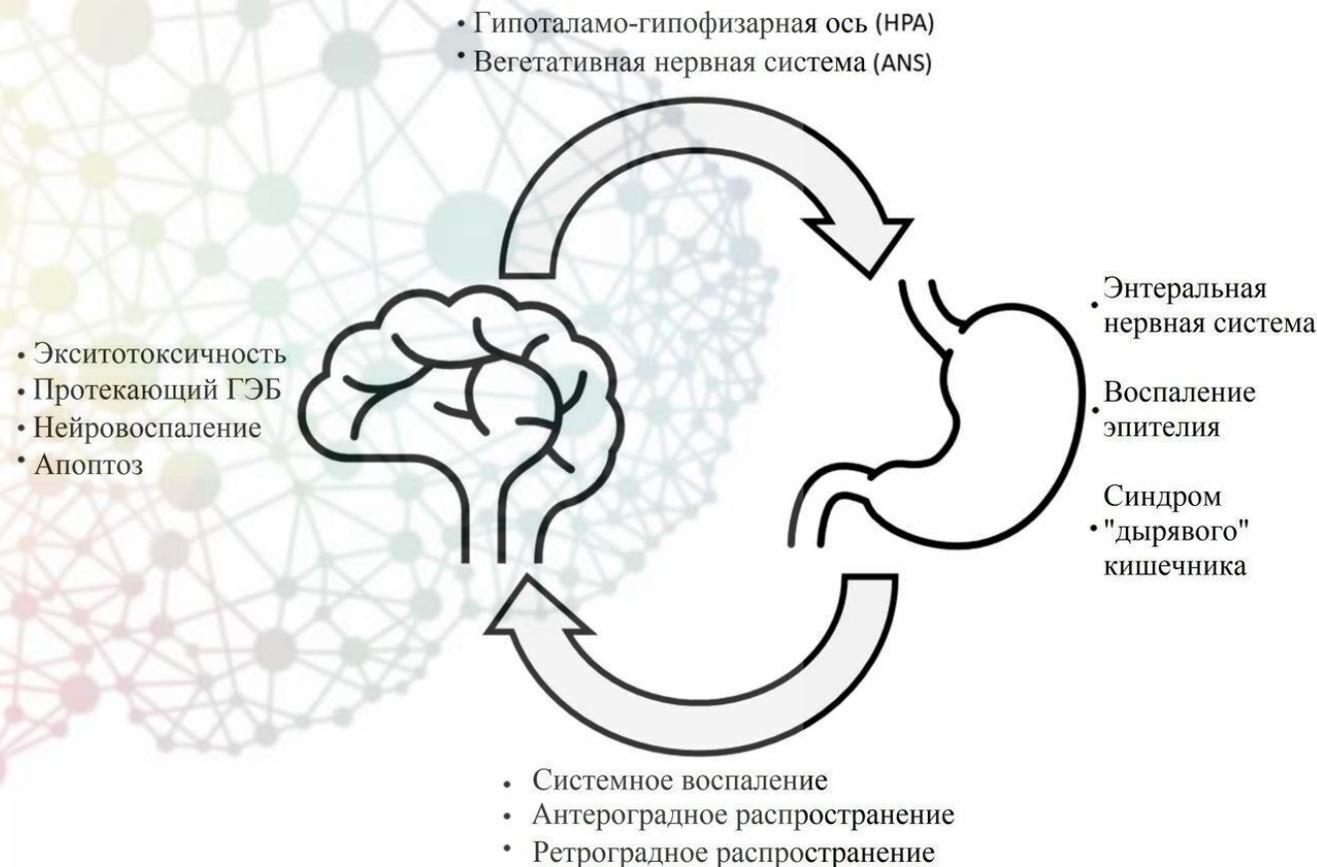
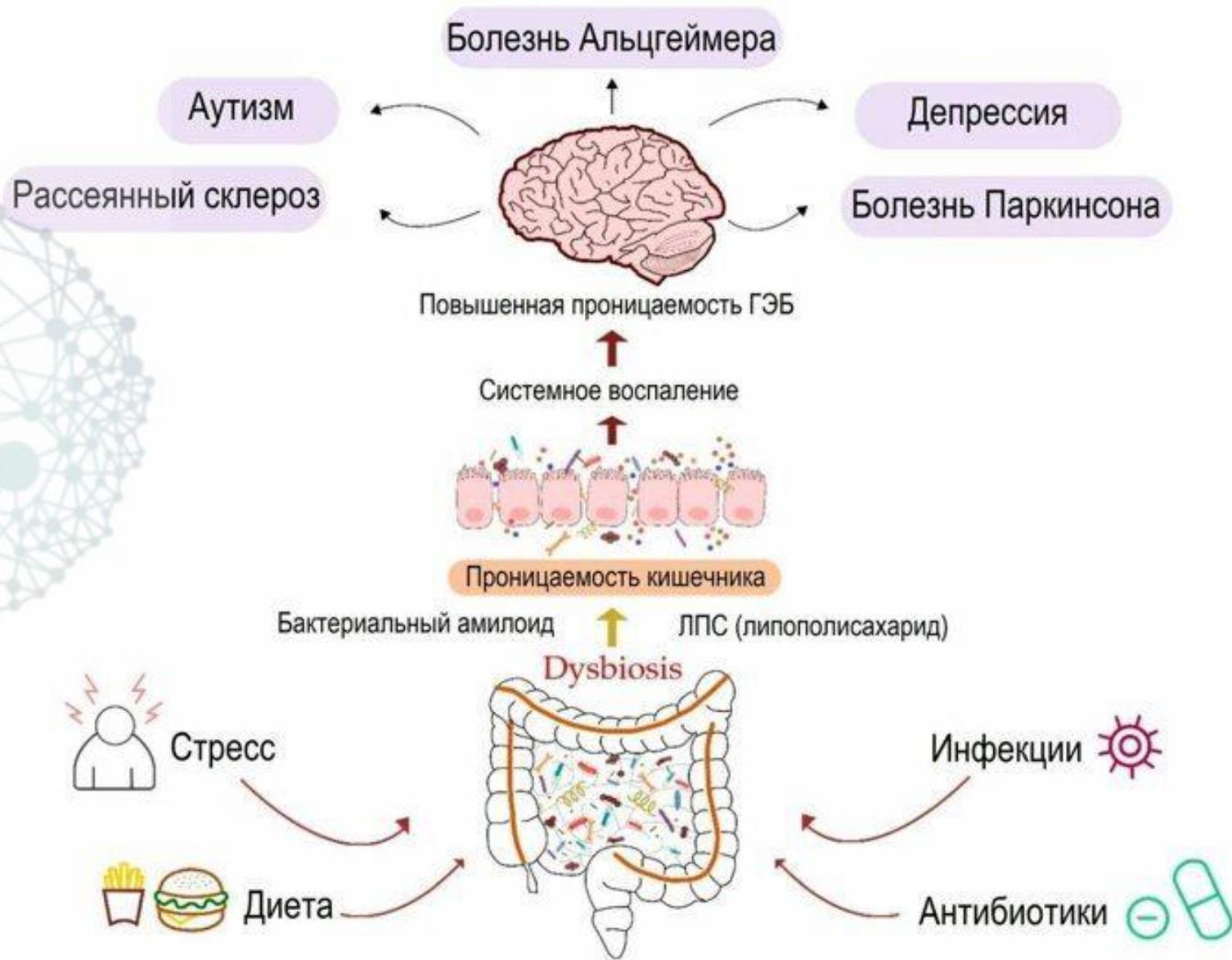


Схема нарушений кишечной микробиоты и заболеваний ЦНС

Схематическое описание нарушений кишечной микробиоты и заболеваний ЦНС. На рисунке показаны основные факторы, такие как стресс, диета, инфекции и прием антибиотиков, которые могут способствовать дисбиозу микробиоты кишечника. Изменения в составе микробиома приводят к проницаемости кишечника, влияя на системное воспаление и, как следствие, могут вызывать заболевания ЦНС.

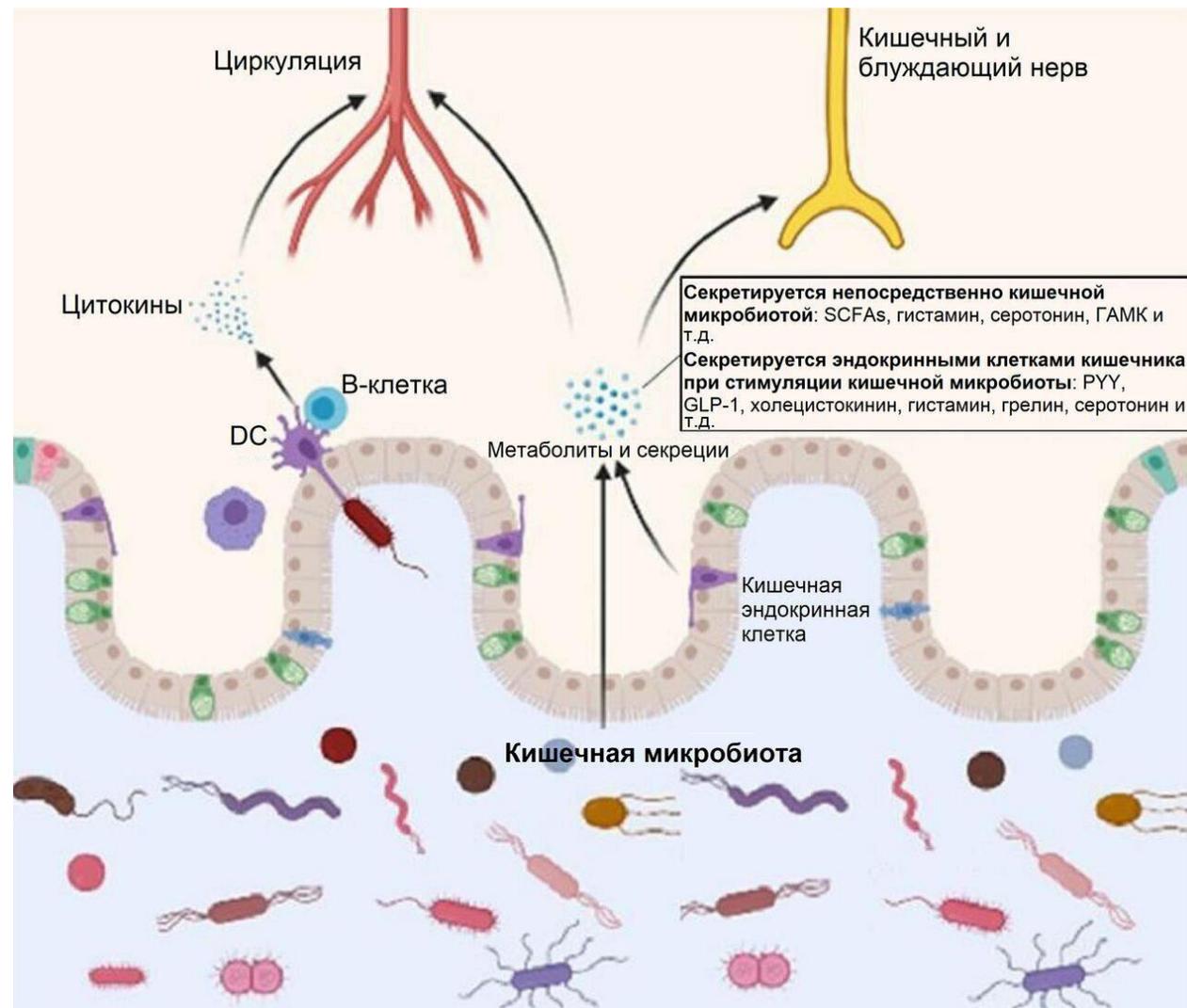


МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НА НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИЮ

Идея поддержания гомеостаза кишечного микробиома для здоровья неврологической системы привлекает все большее внимание.

Обсуждаются механизмы, посредством которых микробиота кишечника оказывает прямое или косвенное влияние на центральную нервную систему

Механизмы влияния кишечной микробиоты на нейродегенеративные заболевания. Структурные основы (т. е. кровообращение, кишечный и блуждающий нервы) и основные события во время процесса.



Нейродегенеративные заболевания

Нейродегенеративные заболевания имеют сложные состояния, которые обычно включают когнитивные, моторные и системные дисфункции. Считается, что как генетические факторы, так и факторы окружающей среды имеют отношение к их патогенезам, среди которых микробиота кишечника также может быть потенциальным фактором влияния.

К нейродегенеративным заболеваниям, которые могут возникать на фоне дисфункции оси «кишечник-мозг» / ГЭРБ в последнее время относят ряд заболеваний:

- Болезнь Альцгеймера
- Болезнь Паркинсона
- Рассеянный склероз
- Расстройство аутистического спектра
- Большое депрессивное расстройство
- Нервная анорексия
- Болезнь Гентингтона
- Боковой амиотрофический склероз
- Заболевание двигательных нейронов и т.д.

Болезнь Альцгеймера

- Амилоидные бляшки
- Нейрофибриллярные клубки

Болезнь Паркинсона

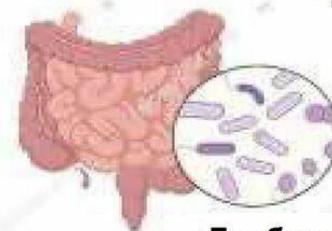
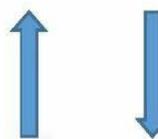
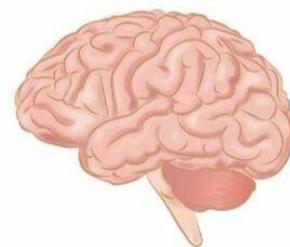
- Потеря дофаминергических нейронов в черной субстанции

Рассеянный склероз

- Демиелинизация нейронов

Аутизм

- Плохо определенная патология



Дисбиоз

Последствия дисбактериоза

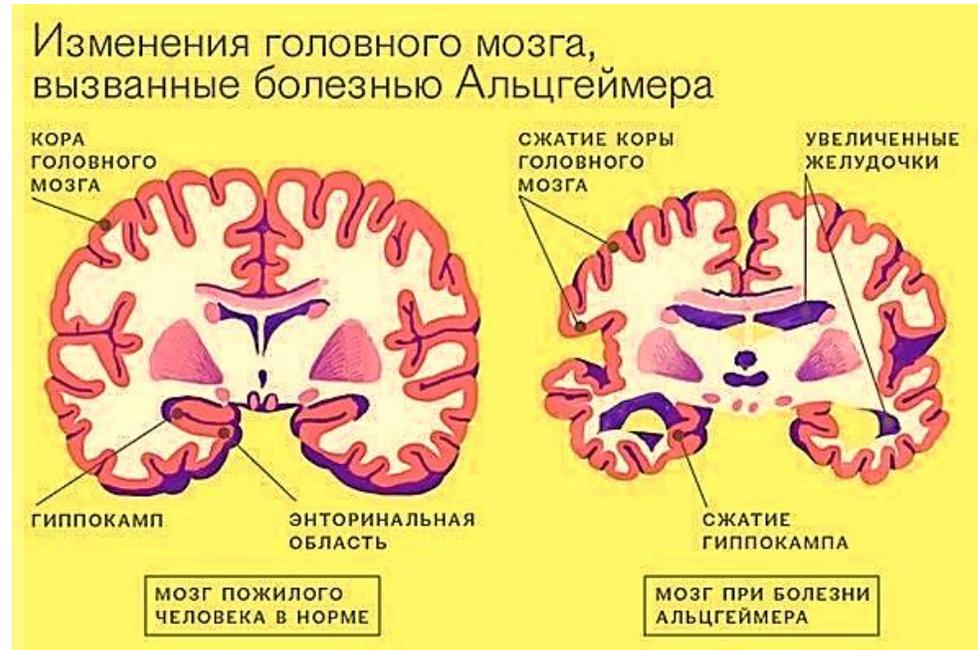
- ↑ Воспалительные цитокины
- Измененные короткоцепочечные жирные кислоты
- Патоген распространяется через блуждающий нерв
- Измененный кишечный барьер
- Измененный ГЭБ

Болезнь Альцгеймера

BDNF является одним из ключевых нейротрофинов, играющих важную роль в синаптической пластичности, и имеются данные о снижении уровня BDNF в головном мозге и сыворотке крови пациентов с болезнью Альцгеймера (Michalski et al., 2015). Напротив, исследования, проведенные Neufeld et al. выявлено повышение уровня BDNF в центральной миндалине стерильных мышей, снижение экспрессии мРНК, кодирующей серотониновый рецептор (5HT1A-рецептор) и субъединицу NR2B NMDA-рецептора (ионотропный глутаматный рецептор, избирательно связывающий N-метил-D-аспартат) в зубчатой фасции гиппокампа (Neufeld et al., 2011).

Независимо от таксонов бактерий, функциональный состав микробиоты кишечника также может иметь значение (Lozupone et al., 2012). В связи с этим Liu et al. провели функциональный анализ микробиома у пациентов с БА, пациентов с амнестическими легкими когнитивными нарушениями (аMCI) и здоровых контролей (НС) на основе функционального пути Киотской энциклопедии генов и геномов (KEGG) (Liu et al., 2019).

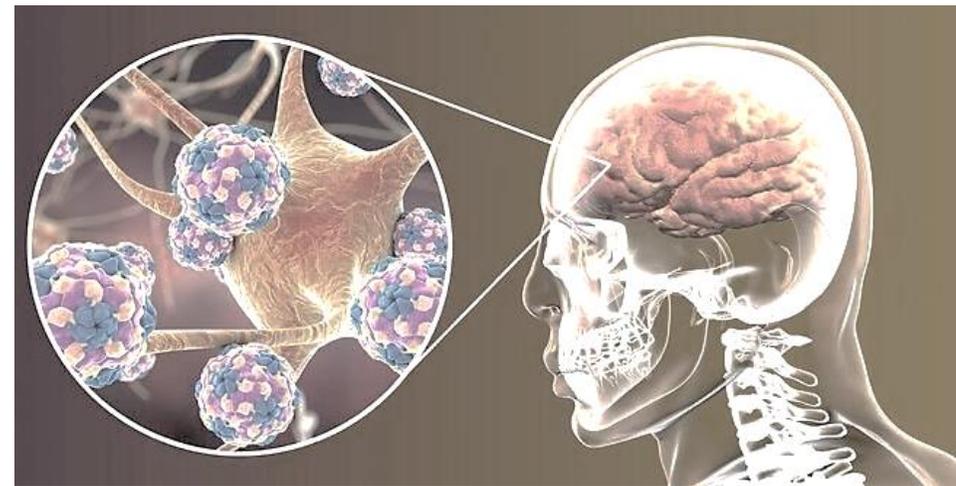
Они идентифицировали 5 измененных функциональных ортологов у пациентов с БА, используя пути KEGG 3 уровня. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что изменения в таксономическом и функциональном составе кишечной флоры способны оказывать влияние на функции головного мозга. Опубликованные данные также свидетельствуют о влиянии кишечного микробиома на развитие амилоидной патологии и указывают на возможную роль кишечного микробиома как одного из факторов патогенеза БА. В свою очередь, микробиом кишечника-это динамическая модифицируемая система, очень чувствительная к образу жизни и старению. Таким образом, в последующих главах мы обсудим современные факторы образа жизни и влияние микробиома кишечника, связанные со старением, а также их связь с патологией БА.



Рассеянный склероз

РС - это демиелинизирующее заболевание при, котором повреждаются изолирующие оболочки нервных клеток головного и спинного мозга, которое затрагивает взаимодействие иммунной системы и ЦНС. Это повреждение нарушает способность частей нервной системы передавать сигналы, что приводит к целому ряду признаков и симптомов, включая физические, психические и иногда психиатрические проблемы. Специфические симптомы могут включать двоение зрения, слепоту в одном глазу, мышечную слабость и проблемы с ощущением или координацией.

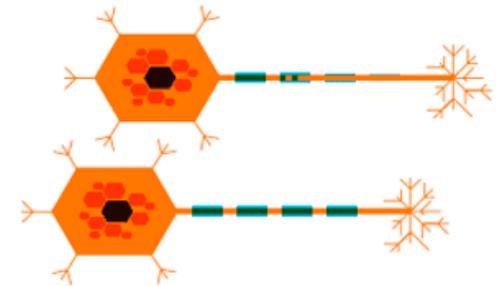
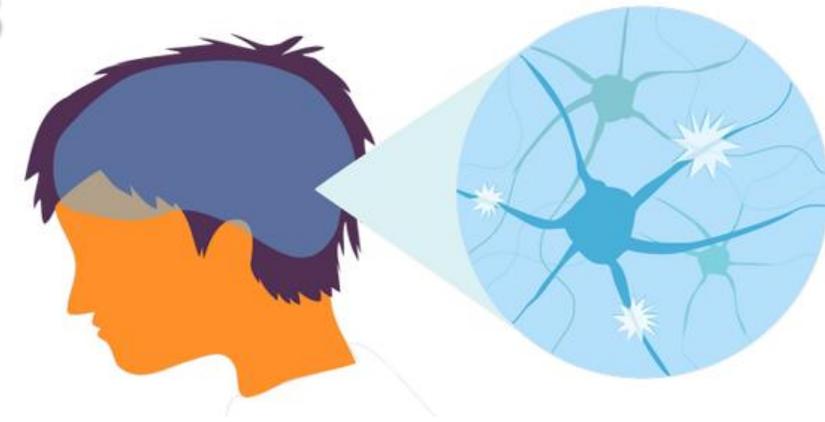
Таким образом, моделирование на животных имеет решающее значение для изучения патогенеза рассеянного склероза. Три наиболее охарактеризованные модели рассеянного склероза на животных: экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит, который представляет собой самый широкий исследовательский стенд для изучения рассеянного склероза посредством иммунизации аутоантигенами для индукции аутоиммунитета; вирус-индуцированное демиелинизирующее заболевание, демиелинизация мышц, вызванная вирусными инфекциями.



Рассеянный склероз

Иммунные клетки, такие как DCs и Th-клетки, критически вовлечены в атаку миелиновой оболочки, вызывая потерю миелина и нейроаксональную дегенерацию, нарушающую передачу сигналов нейронов. Эти Th-клетки реактивируются макрофагами ткани покоя ЦНС (микроглия), чтобы способствовать воспалению мозга и повреждению миелина за счет экспрессии воспалительных цитокинов, включая интерферон- γ , IL-17 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

Развитие РС тесно связано с факторами окружающей среды, такими как микробиота, регулируемая диетой, которая способствует взаимодействию между DCs и T-клетками, чтобы модулировать риск заболевания. Метагеномный и метаболомный анализы показали, что метаболиты кишечной микробиоты, участвующие в развитии ГЭРБ, модулируют патогенез рассеянного склероза, влияя на функцию и поведение мозга посредством регулирования активации T-клеток и их продукции цитокинов. Эти результаты показывают, что микробиота кишечника играет решающую роль в влиянии на патогенез экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита и РС.



Myelin sheaths



Constant information

Damaged myelin sheaths



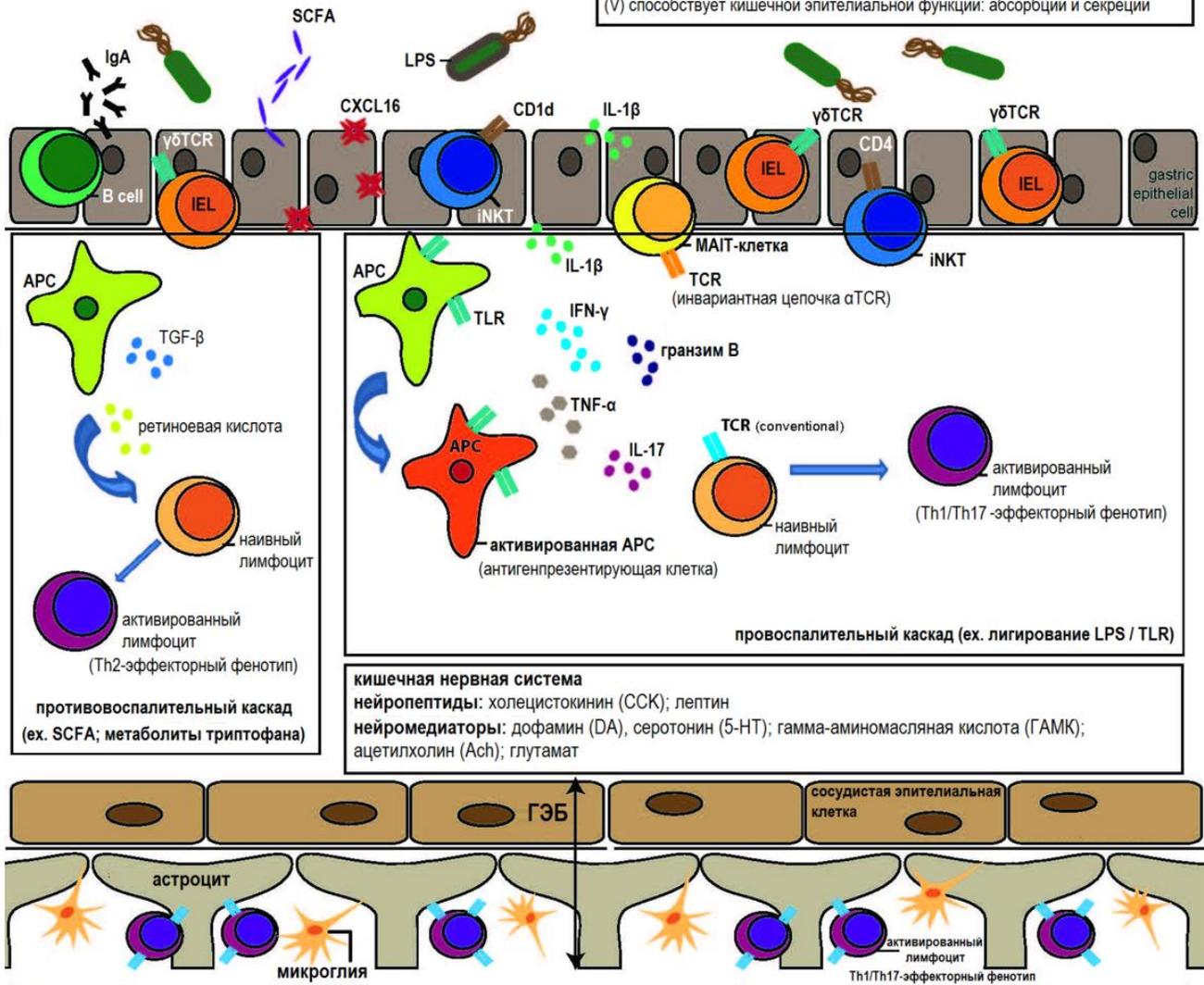
Loss of information

Рассеянный склероз

Кишечная нервная система уже давно признана вторым мозгом. Совсем недавно ось «кишечник-мозг» была признана двунаправленной системой связи от ЦНС к кишечнику и наоборот; эта связь опосредуется нейрональными связями, нейроэндокринными сигналами, общими гуморальными сигналами и иммунной сигнализацией. ЦНС регулирует функцию кишечника, стимулируя его подвижность через плотную систему иннервации и организуя местные иммунные реакции через большое количество иммунных клеток, присутствующих в кишечнике. Эти гуморальные сигналы доставляются с помощью использования общих молекулярных медиаторов, таких как провоспалительные цитокины, нейропептиды и нейромедиаторы. И наоборот, структуры в непосредственной близости от микробиоты - такие как эпителиальные клетки кишечника и иммунные клетки в кишечно-ассоциированной лимфатической ткани и кишечной нервной системе - опосредуют передачу сигнальных путей от кишечника к ЦНС. В этом отношении кишечная микробиота может модулировать хозяина по нескольким путям, которые берут свое начало в частях нейроэндокринной, нервной и иммунной систем.

Факторы, способствующие аутоиммунитету
 генетические: система человеческого лейкоцитарного антигена HLA (у европейцев HLA-DRB1; полиморфизм HLA-DQB1); > 130 SNPs (однонуклеотидный полиморфизм); врожденная и адаптивная иммунная система; выживание клеток и / или пути гибели клеток в окружающей среде; образ жизни - курение; физические упражнения; тип диеты (западная или средиземноморская); витамин D; потребление соли

Микробиота кишечника
 (I) поддерживает подвижность и проницаемость кишечника
 (II) предотвращает колонизацию патогенами
 (III) опосредует метаболизм питательных веществ
 (IV) производство комплекса витамина B, витамина K, фолиевой кислоты
 (V) способствует кишечной эпителиальной функции: абсорбции и секреции

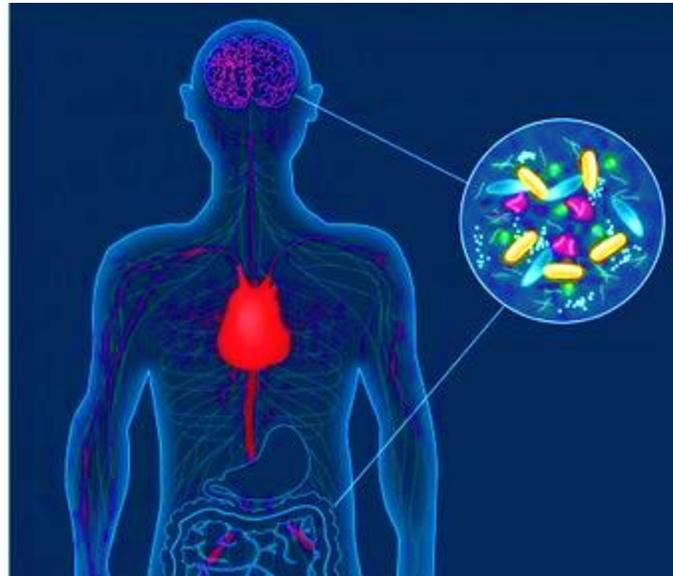
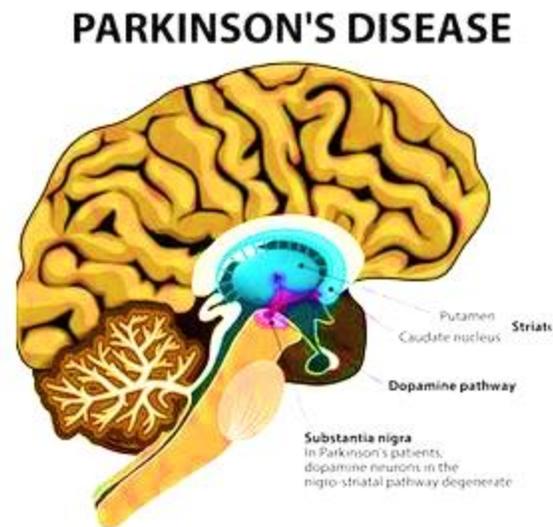


кишечная нервная система
 нейропептиды: холецистокинин (CCK); лептин
 нейромедиаторы: дофамин (DA), серотонин (5-НТ); гамма-аминомасляная кислота (ГАМК); ацетилхолин (ACh); глутамат

Последствия дисбактериоза кишечника при воспалении ЦНС в контексте РС (рассеянного склероза)
 (I) ставит под угрозу целостность ГЭБ;
 (II) позволяет провоспалительным стимулам и / или клеточным медиаторам воспаления пересекать ГЭБ к ЦНС;
 (III) влияет на состояние микроглии и активацию астроцитов в направлении воспалительного профиля

Болезнь Паркинсона

БП - распространенный пример нейродегенерации. В крупномасштабном когортном исследовании 2020 г., результаты секвенирования 16S с высоким разрешением показали, что количество основного продуцента муцина, образующего барьер вдоль кишечного эпителия для защиты от вторжения патогенов было уменьшено на 77,6% у пациентов с БП. Более того, как предполагается в аналогичном исследовании, количество бактерий, продуцирующих бутират (вещество с противовоспалительным действием), значительно снизилось у пациентов с БП по сравнению с контрольными здоровыми людьми соответствующего возраста. Интересно то, что накапливающиеся доказательства связывают БП с накоплением патогенного альфа-синуклеина (α -Syn) в желудочно-кишечном тракте, что указывает на потенциально новую этиологию.



Болезнь Альцгеймера

БА - является одним из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний, характеризующийся уменьшением числа нейронов и синапсов, а также прогрессирующим ухудшением когнитивной функции. За последние 10 лет был накоплен значительный объем информации о действии микробиома на центральную нервную систему (ЦНС) и была предложена концепция «ось мозг-кишечник-микробиота» (Kowalski and Mulak, 2019). ЦНС регулирует проницаемость, секрецию, моторику и иммунитет пищеварительного тракта, оказывая влияние на кишечную нервную систему, мышечную ткань и слизистый слой кишечника через эфферентные вегетативные нервные пути (Carabotti et al., 2015). В свою очередь, микробиом кишечника способен влиять на функции мозга через афферентные сигнальные пути и через секрецию биологически активных веществ (Burokas et al., 2015; Petra et al., 2015). Существует ряд опубликованных данных, показывающих влияние дисбактериоза кишечника, вызванного изменениями в диете, использованием антибиотиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, а также присутствием патогенных микроорганизмов на когнитивные функции мозга (Gareau, 2014; Jiang et al., 2017).

В исследованиях показано, что острый стресс и инфекция, вызванные условно-патогенными бактериями ЖКТ, приводят к нарушениям памяти (Gareau et al., 2011). У безмикробных мышей Swiss-Webster, выведенных в условиях, исключающих постнатальное существование бактерий в кишечнике, наблюдался дефицит пространственной и рабочей памяти независимо от инфекции и стресса. Это сопровождалось снижением экспрессии нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) (Gareau et al., 2011).

"Дырявая кишка" может способствовать транспорту бактериальных амилоидов из кишечника в мозг, где происходит aberrantная агрегация β -амилоида ($A\beta$) с образованием $A\beta$ -бляшек, связанных с патологией и симптомами БА.



Результаты и обсуждение

Манипуляции кишечной микробиотой могут влиять на симптомы или прогрессирование заболеваний через иммунные, эндокринные, метаболические и / или нервные пути, опосредованные кишечными микроорганизмами, что, несмотря на ограниченные данные, представляет собой потенциальный вариант лечения множества неврологических заболеваний. В будущих исследованиях следует тщательно взвесить потенциальные преимущества и риски вмешательств, связанных с микробиотой, и поставить безопасность на первое место в отношении людей.

Выводы

За последние 20 лет достигнут огромный прогресс в изучении влияния кишечной микробиоты на функции мозга. По научным исследованиям существует гораздо больше данных, полученных в результате доклинических, чем клинических исследований, и последние в значительной степени носят межсекторальный/мультидисциплинарный характер. Эти данные показывают необходимость в проспективных, лонгитюдных исследованиях, с изучением влияния оси «кишечник-мозг» у хорошо фенотипированных пациентов.

Необходимо проводить исследования, чтоб достоверно установить причинно-следственные связи заболеваний с нарушениями ЖКТ. Кроме того, нам требуются крупномасштабные интервенционные исследования с параллельными группами, двойные слепые, плацебо-контролируемые исследования для изучения воздействия мероприятий, направленных на ось «микробиот-кишечник-мозг».

Выводы и заключения:

Метаболиты, вырабатываемые кишечными микроорганизмами, как химические посредники, опосредуют взаимодействие между микробиотой и человеком. Было доказано, что некоторые из этих метаболитов влияют на исход нейродегенерации. Нашей конечной целью в этом обзоре было обобщить существующие данные, связывающие ось «кишечник-мозг» с нейродегенеративными заболеваниями, что потенциально может помочь исследователям в области нейродегенерации, которые изучают новые возможности на практически неизведанной территории микробиоты кишечника. Текущие доклинические исследования и клинические испытания кишечной микробиоты на людях все еще находятся на ранних стадиях, но многие исследования указывают на потенциально значительную роль различных методов лечения, связанных с микробиотой, в изменении состава кишечной микробиоты. Дальнейшие исследования взаимосвязи между кишечными микроорганизмами — кишечником — мозгом и некоторыми важными нейрометаболитами, как мы надеемся, позволят разработать новые концепции и методологии для профилактики и лечения нейродегенеративных заболеваний.



**БЛАГОДАРЮ
ЗА
ВНИМАНИЕ!**