

Роль пробиотиков при расстройствах центральной нервной системы

Старовойтова С.А.

*Кафедра биотехнологии и микробиологии,
Национальный университет пищевых технологий,
г. Киев, Украина
svetik_2014@ukr.net*

Цель работы. Цель данного исследования - выявить взаимосвязь между кишечной микробиотой и последствиями нарушения гомеостаза организма под влиянием стрессовых факторов, а также возможные способы предотвращения негативного влияния стрессовых воздействий на макроорганизм.

Результаты исследования. Существует функциональная связь между желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) и центральной нервной системой (ЦНС) организма хозяина. Эта связь двунаправленная и включает анатомические взаимосвязи, такие как блуждающий нерв и гуморальные компоненты, включая иммунную и гипоталамус-гипофизарно-надпочечную систему. Последнее время появляется все больше экспериментальных доказательств того, что другим ключевым игроком в этом взаимодействии является кишечная микробиота [5].

Известно, что физический и психологический стресс влияет не только на иммунную систему, но и на гормональный и гомеостаз ЖКТ. Иммунные механизмы регулируются гипоталамус-гипофизарно-надпочечной системой, а также влиянием нейронов через симпатическую, парасимпатическую и пептидергическую / сенсорную иннервацию периферических тканей. Стрессовые условия могут привести к дисбалансу между про- и противовоспалительными цитокинами или к неконтролируемому производству цитокинов. Дисрегуляция врожденных и адаптивных кишечных иммунных ответов, направленных против бактериальной флоры, включая разрушение оральной толерантности к антигенам окружающей среды и комменсалам, вовлечены в несколько патогенетических механизмов [2].

Кишечник принимает регуляторные сигналы от ЦНС, и наоборот. Таким образом, взаимосвязь кишечник-мозг описывает интегративную концепцию физиологии, которая включает все, включая афферентные и эфферентные нервные, эндокринные, питательные и иммунологические сигналы между ЦНС и ЖКТ.

Классическая передача сигналов ЦНС-кишечник-микробиом работает через центральную регуляцию сытости. Изменения характера диеты в результате контроля ЦНС приема пищи могут влиять на доступность питательных веществ для кишечной микробиоты и, следовательно, их состав. Сигнальные белки насыщения являются ключевыми молекулярными посредниками, которые обеспечивают этот контроль. Кроме того, ЦНС может влиять на кишечный микробиом через нервные и эндокринные пути как прямыми, так и косвенными способами. Вегетативная нервная система и гипоталамус-гипофизарно-надпочечная система, которые поддерживают связь между ЦНС и внутренними органами могут модулировать физиологию

кишечника, например перистальтику, секрецию и проницаемость эпителия, а также системные гормоны, которые, в свою очередь, влияют на среду в биотопах проживания микробиоты, а также взаимодействие хозяин-микробиом на слизистой оболочке [1].

Существует ключевая связь между микробиомом кишечника и созреванием ЦНС. Внешние сигналы, полученные от местной микробиоты влияют на пренатальное и постнатальное программирование развития головного мозга. Повышение регуляции ЦНС микробиомом может быть достигнуто через нервные, эндокринные, метаболические и иммунологические механизмы.

Поскольку множественные механизмы определяют влияние микробиома на ЦНС, особый интерес для изучения составляет роль микробиома в регуляции расстройств ЦНС. Несмотря на отсутствие эпидемиологических данных связи микробиома с патологиями ЦНС, накопленные исследования подчеркнули важность влияния микробиома в ряде расстройств ЦНС. Нарушения ЦНС могут быть классифицированы как иммунно-опосредованные (например, аутоиммунные заболевания ЦНС, такие как рассеянный склероз) и неиммунно-опосредованные (например, нейропсихиатрические расстройства, такие как аутизм, депрессия, беспокойство и стресс) в соответствии с основными этиологиями. Доказано влияние микробиома на обе категории расстройств ЦНС [1-3].

Основные факторы, которые опосредуют влияние микробиома на расстройства ЦНС: гигиена, использование антибиотиков, состав микробиоты, пробиотики, метаболиты микробиоты, диета, кишечная проницаемость.

Рассмотрим один из перечисленных факторов, а именно влияние пробиотиков. Прием пробиотиков является терапевтическим способом использования компонентов микробиоты для лечения. Пробиотики могут регулировать иммунные проявления, особенно в случае аутоиммунитета ЦНС. Учеными проведено ряд экспериментальных работ по оценке эффективности пробиотиков в предотвращении возможных изменений иммунного ответа связанного с психологическим стрессом. Влияние пробиотиков было проверено на здоровых взрослых добровольцах, которые сообщали об условиях психологического стресса. В работе оценивались: специфические маркеры стресса, такие как активность α -амилазы слюны, кортизол и хромогранин А слюны; иммунологические параметры, такие как секреторный иммуноглобулин А (IgA), активность природных клеток киллеров, интерлейкин 8 (ИЛ-8), ИЛ-10, уровень фактора некроза опухолей- α в фекалиях и состав кишечной микробиоты. Экспериментально доказано увеличение уровней фекального IgA и ИЛ-10, снижение боли в животе, а также нормализация кишечной микробиоты. *Bifidobacterium fragilis* - известный пробиотический штамм, который способствует увеличению количества и функционального созревания Foxp3 + Treg как при аутоиммунных энцефаломиелитах, так и при воспалительных заболеваниях кишечника. Лактобактерии и бифидобактерии являются ключевыми компонентами противовоспалительных пробиотических смесей, которые также могут функционировать путем стимуляции ИЛ-10 +

Foxp3 + Tregs. Генетическая модификация природных штаммов представляет собой еще один мощный пробиотический подход. Пробиотики могут облегчать нейropsychиатрические расстройства с помощью гормональных и нейрохимических механизмов. Например, *B. longum* NCC3001 может нормализовать экспрессию мышечного нейротрофического фактора мозга гиппокампом, а *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) может оказывать дифференциальное регулирование транскрипции гамма-аминомасляной кислоты в различных областях ЦНС. Пробиотики могут передавать анксиолитические эффекты при различных типах нейро-поведенческих расстройств, что указывает на общую нейронную и эндокринную этиологию этих расстройств. Нейронные механизмы, которые связаны с прямой бактериальной активацией или ингибированием нейронов, могут объяснять антиноцицептивные эффекты пробиотиков [3, 4].

Выводы. Микробиом контролирует канонические аспекты ЦНС, иммунитет и поведение в норме и при патологии. Тем не менее, неизвестны подробности роли микробиома в нарушениях ЦНС. Во-первых, необходимо уточнить относительный вклад иммунных, нервных и эндокринных путей в коммуникации между микробиомом и ЦНС в патологических состояниях. Во-вторых, крайне важно выяснить факторы, которые играют в терапии на основе микробиома, и дополнительно уточнить эффективные компоненты. В-третьих, следует соблюдать осторожность при переносе данных полученных на моделях животных для людей с использованием существующих исследований микробиома.

Исследование микробиома имеет перспективу для прогноза и терапии, связанной с расстройством ЦНС. Пробиотики, пребиотики и функциональные продукты питания, обогащенные соответствующими пробиотическими микроорганизмами могут влиять на воздействие микробиома кишечника на ЦНС и функцию мозга, что подтверждается многочисленными экспериментальными исследованиями. Наряду с диетой, эти функциональные пищевые компоненты и лекарственные средства могут не только восстановить кишечный гомеостаз для улучшения когнитивной или эмоциональной функции. Они могут использоваться также для профилактики и лечения неврологических расстройств, а также для поддержания функциональности иммунной системы у стрессовых субъектов.

Литература

1. Старовойтова С., Карпов О. Пробиотичні мікроорганізми з імуномодулюючою активністю – перспективна основа продуктів функціонального харчування та пробіотиків // Матеріали 82 міжнародної наукової конференції молодих учених, аспірантів і студентів «Наукові здобитку молоді – вирішенню проблем харчування людства у ХХІ столітті», 13-14 квітня 2016р. – К.: НУХТ, 2016р. – С. 438.
2. Старовойтова С.А. Пробиотические микроорганизмы с иммуномодулирующими свойствами – основа препаратов иммунобиотиков //

Актуальные вопросы биомедицинской инженерии: сборник материалов V Всероссийской научной конференции для молодых ученых, студентов и школьников. 26 октября – 15 декабря 2015 г. – М.: Прондо, 2015 – С. 173 – 177.

3. Старовойтова С.А., Карпов А.В. Иммунобиотики и их влияние на иммунную систему человека в норме и при патологии // *Biotechnology. Theory and Practice*. – 2015. - №4. – С. 10 - 20.

4. Castellazzi A., Tagliacarne S.C., Soldi S., Valsecchi C. Stress and immune function: there is a role for the gut microbiota? // 9th Probiotics, prebiotics and New Foods, Nutraceuticals and Botanicals for Nutrition and Human and Microbiota Health. Università Urbaniana, Rome-September 10-12 2017. – P. 19.

5. Ritvanen T., Louhevaara V., Helin P., Väisänen S., Hänninen O. Responses of the autonomic nervous system during periods of perceived high and low work stress in younger and older female teachers. // *Appl. Ergon.* – 2006. - Vol. 37. – P. 311–318.