

## НАУЧНЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННОЙ СВЯЗИ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА И СОСТОЯНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Н.В. Скрипченко<sup>1,2</sup>, С.Е. Украинцев<sup>3</sup>, Е.Г. Макарова<sup>3</sup>, Е.Ю. Скрипченко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Институт питания Нестле, Москва, Россия

### Scientific perspectives of study of the causal-investigation connection of microbiotes of the intestine and the state of the nervous system

N.V. Skripchenko<sup>1,2</sup>, S.E. Ukraintsev<sup>3</sup>, E.G. Makarova<sup>3</sup>, E.Yu. Skripchenko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Nestle Nutrition Institute, Moscow, Russia

#### Резюме

В обзорной статье представлено научное обоснование перспективного направления исследования кишечной микробиоты и ее роли в формировании различной неврологической патологии. Отражены сведения об энтеральной нервной системе, имеющей непосредственное значение во взаимодействии между мозгом и кишечником. Исследование кишечной микробиоты в настоящее время проводится с помощью современных методов метагеномики, секвенирования и биоинформационного анализа. Представлены данные о формировании функциональных расстройств пищеварения у детей с измененной кишечной микробиотой и определены пути коррекции.

**Ключевые слова:** кишечная микробиота, нервная система, энтеральная нервная система, функциональные расстройства органов пищеварения.

#### Abstract

The review article presents the scientific substantiation of the prospective direction of research of the intestinal microbiota and its role in the formation of various neurological pathologies. Reflected information about the enteral nervous system, which has direct relevance in the interaction between the brain and intestines. The study of the intestinal microbiota is currently carried out using modern methods of metagenomics, sequencing and bioinformation analysis. Data are presented on the formation of functional digestive disorders in children with altered intestinal microbiota and the ways of correction are determined.

**Key words:** intestinal microbiota, nervous system, enteral nervous system, functional disorders of digestive organs.

С целью реализации Указа Президента Российской Федерации № 240 от 29 мая 2017 г. «Об объявлении в Российской Федерации Десятилетия детства» (2018–2027 гг.) к настоящему времени сформирована Национальная стратегия действий в интересах детей, направленная на снижение заболеваемости, уменьшение летальности, снижение предотвратимой смертности. Одним из новых перспективных направлений является изучение роли кишечной микробиоты (КМБ) в сохранении здоровья человека. Этому способствует, с одной стороны, развитие современных методов метагеномики, секвенирования и биоинформационного анализа, а с другой стороны — накопление знаний о влиянии КМБ на риск развития различных заболеваний. Многие сигнальные функции, биохимические и поведенческие реакции в организме че-

ловека прямо или опосредованно связаны с активностью представителей микробиоты. По этой причине действие КМБ затрагивает практически все органы и системы организма, включая центральную нервную систему (ЦНС). Это предполагает, что КМБ играет важную роль в формировании функций головного мозга и нервной системы посредством синтезируемых соединений, оказывающих влияние как на уровне желудочно-кишечного тракта, так и за его пределами. Последние исследования взаимных влияний кишечника, КМБ и мозга привели к появлению понятия «кишечно-мозговая ось». Термин «кишечно-мозговая ось», или «gut-brain axis», стал активно звучать в научной литературе сравнительно недавно, хотя первые шаги по изучению взаимодействия центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта были сде-

ланы более 100 лет назад в известных работах академика И.П. Павлова. Согласно классической теории, коммуникация мозга и желудочно-кишечного тракта осуществляется посредством автономной или энтеральной нервной системы, представляющей собой второе по сложности скопление нейронов в организме человека после головного мозга. И с этих позиций взаимодействие рассматривалось как «вертикальная ось контроля» работы кишечника посредством вегетативной нервной системы. Однако проводившиеся в течение последних лет исследования связей между мозгом и кишечником выявили сложную коммуникационную систему, не только обеспечивающую гомеостаз желудочно-кишечного тракта, но и оказывающую воздействие на эмоции и когнитивные функции ребенка. Эта сложная система коммуникации получила название оси «кишечник — мозг». Ее роль заключается в том, чтобы контролировать и интегрировать функции кишечника, а также связывать эмоциональные и когнитивные центры мозга с функциями кишечника, такими как иммунный ответ, кишечная проницаемость, нейроэндокринная регуляция. Именно ось «кишечник — мозг» представляет собой систему двустороннего взаимодействия между кишечником и мозгом, в основе которого лежат нейроэндокринные и иммунологические механизмы, тесно связанные между собой. Кроме того, двунаправленная ось включает в себя центральную нервную систему (головной и спинной мозг), автономную нервную систему, энтеральную нервную систему и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось. Известно, что симпатический и парасимпатический отделы автономной нервной системы управляют как эфферентными (от центральной нервной системы к кишечной стенке), так и афферентными (из просвета и от стенки кишки в центральную нервную систему) сигналами.

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось — это часть лимбической системы, которая координирует адаптивные реакции организма на стрессорные воздействия, а также задействована в процессах памяти и эмоциональных реакциях. Внешние и внутренние стимулы (стресс, инфекция, повышение уровня провоспалительных цитокинов и пр.) активируют эту систему, что приводит к высвобождению кортизола из надпочечников. Следовательно, и нейронные, и гормональные линии связи позволяют мозгу влиять на деятельность функциональных эффекторных клеток кишечника. Эти же клетки, с другой стороны, находятся под влиянием микробиоты кишечника, чья роль во взаимодействиях мозга и кишечника установлена недавно. В настоящее время с нарушением регуляции данной оси связывают развитие как функциональных расстройств органов пищева-

рения (ФРОП), так и неврологической патологии, что находит свое подтверждение и обоснование в работах, описывающих долгосрочное влияние ФРОП на состояние здоровья в будущем. В последние годы не только в отечественной, но и в зарубежной литературе появляется все больше данных о том, что длительное течение ФРОП может обуславливать структурные нарушения в органах желудочно-кишечного тракта, а также оказывать негативное влияние на состояние будущего здоровья в целом. В научной литературе имеются данные о том, что существует взаимосвязь между нарушением сна и синдромом дефицита внимания и гиперактивности. Так, в работе D. Wolke et al. [1] указывается, что у детей, имевших колики в младенчестве, в возрасте 8–10 лет достоверно чаще встречаются гиперактивность и нарушения поведения. Кроме того, в проспективном когортном исследовании, включившем 561 респондента, показано достоверное снижение общего и вербального коэффициента интеллектуального развития в возрасте 5 лет у детей с пролонгированным плачем и нарушениями сна на первом году жизни [2]. В пролонгированном проспективном исследовании ( $n = 4427$ ), выполненном в Германии, обнаружена связь между когнитивным развитием и продолжительным плачем, нарушениями сна и кормлением [3]. Авторы полагают, что продолжительный плач, нарушения сна и кормления в возрасте 5 мес. у девочек являются предиктором более низкого уровня когнитивного развития в 56 мес., а у мальчиков — в 20 мес. Результаты когортного исследования показали, что среди детей школьного возраста, которые на первом году жизни госпитализировались по причине длительных эпизодов плача, отмечена более высокая распространенность проблем психического здоровья и психических расстройств по сравнению с другими группами населения [4]. Авторы ряда исследований проводят параллели между ФРОП в раннем возрасте и аутизмом [5–7]. Результаты метаанализа O. Barbara et al. [8] показали более высокую распространенность гастроинтестинальных нарушений у детей с расстройствами аутистического спектра по сравнению с контрольной группой. Общепризнано, что влияние микробиоты на кишечно-мозговую ось может осуществляться посредством модуляции афферентных сенсорных нервов. Например, *Lactobacillus reuteri* ингибирует кальцийзависимое открытие калиевых каналов, способствуя нормализации моторики кишечника и повышению порога восприятия боли. Кроме того, микробиота может влиять на активность энтеральной нервной системы путем образования молекул (таких как гамма-аминомасляная кислота, серотонин, мелатонин, гистамин и ацетилхолин), которые могут действовать как локальные нейротрансмиттеры,

а также путем создания биологически активной формы катехоламинов в просвете кишечника.

Известно, что лактобактерии используют нитрат и нитрит для образования оксида азота и сероводорода, которые модулируют моторику кишечника путем взаимодействия с ванилоидными рецепторами (которые также задействованы в процессах восприятия боли) на капсаицинчувствительных нервных волокнах, что в итоге приводит к нормализации моторной функции кишечника и снижению болевой чувствительности — одного из проявлений и измеряемого в исследованиях эквивалента тяжести течения младенческих кишечных колик. Моторная функция кишечника регулируется и посредством других механизмов, в частности через нейромедиаторы, основным из которых является серотонин. Следует отметить, что особый интерес представляет роль кишечной микробиоты в обмене серотонина. Серотонин — это нейромедиатор и гормон, который принимает участие в регуляции памяти, сна, пищевого поведения и эмоциональных реакций. Большая часть серотонина образуется в энтерохромаффинных клетках кишечника и только 10% — в серотонинергических нейронах эпифиза после проникновения триптофана через гематоэнцефалический барьер путем активного транспорта. Однако из триптофана может образовываться не только серотонин. Выделяют три пути биосинтеза из триптофана — кинурениновый, серотониновый и индольный. На равновесие в данной системе могут оказывать влияние как уровень стресса (и следовательно, кортизола), так и состояние кишечной микробиоты. Некоторые виды симбиотических бактерий обладают способностью декарбоксилировать триптофан, превращая его в серотонин. Повышенный вследствие стрессового воздействия уровень кортикостероидов активирует фермент триптофанпирролазу, которая переводит обмен триптофана на кинурениновый путь, что приводит к снижению синтеза серотонина. Повышенный уровень кинуренина обычно отмечается у пациентов, страдающих от депрессии и синдрома тревожности, а также у пациентов с болезнью Альцгеймера и мигренью. В то же время прием определенных пробиотиков связан с более низким уровнем кинуренина и повышением уровня серотонина.

Еще одним механизмом влияния микробиоты на ось «кишечник — мозг» являются низкомолекулярные метаболиты кишечных бактерий. Одним из основных продуктов метаболизма последних являются короткоцепочечные жирные кислоты, такие как масляная, пропионовая и уксусная. Эти жирные кислоты способны стимулировать симпатическую нервную систему и высвобождение серотонина в слизистых оболочках, оказывать влияние на память и процессы обучения.

Помимо этого, выявлено, что микробиота способна оказывать влияние на состояние мукозального иммунитета. Влияние микробиоты на иммунную активацию может быть частично опосредовано протеазами. Повышенная концентрация протеаз была обнаружена в образцах фекалий пациентов с синдромом раздраженного кишечника, вызванным определенными видами кишечной микрофлоры. Предполагается, что аномальная микробиота активирует иммунные реакции слизистой оболочки, которые повышают проницаемость эпителия, активируют ноцицептивные сенсорные пути, индуцирующие висцеральную боль, и приводят к нарушению работы энтеральной нервной системы.

Взаимодействие микробиоты и кишечного мозга может также происходить путем высвобождения биологически активных пептидов из энтерэндокринных клеток, расположенных в кишечных криптах (либеркиновых кишечных железах). 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 адренкортикотропного гормона), таким образом усиливая секрецию глюкокортикоидов из коры надпочечников. Галанин также способен стимулировать секрецию кортизола непосредственно из адренкортикальных клеток и высвобождение норадреналина из мозгового вещества надпочечников. Грелин (гормон, стимулирующий потребление пищи, который секретируется клетками желудка и тонкого кишечника) обладает выраженным эффектом высвобождения адренкортикотропного гормона и кортизола у людей и, вероятно, участвует в модуляции реакции гипоталамо-гипофизарной оси на стресс и изменения в питании или метаболизме.

Таким образом, к настоящему времени имеется доказательная база о том, что кишечная микробиота играет важную роль в двунаправленных взаимодействиях между кишечником и нервной системой. Работа оси начинается очень рано, также рано возможно и развитие нарушений в ее работе, типичным проявлением которых в раннем возрасте являются ФРОП, которые, в свою очередь, могут приводить к неблагоприятным эффектам в отношении здоровья ребенка в будущем.

Принимая во внимание роль нарушений состава КМБ в генезе ФРОП, ключевое значение в предупреждении и коррекции этих состояний у детей принадлежит диетотерапии с применением продуктов

функционального питания, содержащих пробиотические штаммы микроорганизмов. В настоящее время большой интерес как у исследователей, так и у практикующих врачей вызывают сведения о роли определенных штаммов лактобактерий, а именно *L. reuteri* 17938, в коррекции ФРОП (колики, срыгивания, запоры) у детей грудного возраста. Это обусловлено в первую очередь наличием клинических данных об эффективности данного штамма как при коликах [9], так и при срыгиваниях [10] и запорах [11], при абдоминальной боли [12] и в профилактике кишечных инфекций [13]. Применение продуктов детского питания, содержащих пробиотические штаммы с доказанной эффективностью (*L. reuteri* DSM 17938), позволит предупредить или провести своевременную коррекцию ФРОП у детей грудного возраста и избежать возникновения неблагоприятных отдаленных последствий этих состояний. Представленные данные являются научным обоснованием для развития нового перспективного направления исследований по изучению взаимосвязи состояния микробиоты и нервной системы, путей взаимокоррекции, что имеет социальное значение и может быть определяющим в Национальной стратегии «Десятилетие Детства».

#### Литература

1. Wolke D, Rizzo P, Woods S. Persistent infant crying and hyperactivity problems in middle childhood. *Pediatrics*. 2002;109(6):1054–1060. doi: 10.1542/peds.109.6.1054.
2. Rao MR, Brenner RA, Schisterman EF, et al. Long term cognitive development in children with prolonged crying. *Arch Dis Child*. 2004;89(11):989–992. doi: 10.1136/adc.2003.039198.
3. Wolke D, Schmid G, Schreier A, Meyer R. Crying and feeding problems in infancy and cognitive outcome in pre-school children born at risk: a prospective population study. *J Dev Behav Pediatr*. 2009;30(3):226–238. doi: 10.1097/DBP.0b013e3181a85973.
4. Brown M, Heine RG, Jordan B. Health and well-being in school-age children following persistent crying in infancy. *J Paediatr Child Health*. 2009;45(5):254–262. doi: 10.1111/j.1440-1754.2009.01487.x.
5. Molloy CA, Manning-Courtney P. Prevalence of chronic gastrointestinal symptoms in children with autism and autistic spectrum disorders. *Autism*. 2003;7(2):165–171. doi: 10.1177/1362361303007002004.
6. Niehus R, Lord C. Early medical history of children with autism spectrum disorders. *J Dev Behav Pediatr*. 2006;27(2):S120–127. doi: 10.1097/00004703-200604002-00010.
7. Valicenti-McDermott M, McVicar K, Rapin I, et al. Frequency of gastrointestinal symptoms in children with autistic spectrum disorders and association with family history of autoimmune disease. *J Dev Behav Pediatr*. 2006;27(2 Suppl):S128–136. doi: 10.1097/00004703-200604002-00011.
8. McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, Sharp WG. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014;133(5):872–883. doi: 10.1542/peds.2013-3995.
9. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2010;126(3):e526–e533. doi: 10.1542/peds.2010-0433.
10. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, et al. *Lactobacillus reuteri* accelerates gastric emptying and improves regurgitation in infants. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(4):417–422. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02425.x.
11. Coccorullo P, Strisciuglio C, Martinelli M, et al. *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pediatr*. 2010;157(4):598–602. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.04.066.
12. Romano C, Ferrau' V, Cavataio F, et al. *Lactobacillus reuteri* in children with functional abdominal pain (FAP). *J Paediatr Child Health*. 2014;50(10):E68–71. doi: 10.1111/j.1440-1754.2010.01797.x.
13. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: Comparison of two probiotic agents. *Pediatrics*. 2005;115(1):5–9. doi: 10.1542/peds.2004-1815.

#### Авторский коллектив:

*Скрипченко Наталья Викторовна* — заместитель директора по научной работе, руководитель центра демиелинизирующих заболеваний и рассеянного склероза у детей Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; заведующая кафедрой инфекционных болезней ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ; тел.: 8(812)234-10-38, e-mail: snv@niidi.ru

*Украинцев Сергей Евгеньевич* — медицинский директор Института питания Нестле; e-mail: doctorsergey@mail.ru

*Макарова Евгения Георгиевна* — научный советник Института питания Нестле, к.м.н.; e-mail: Evgenia.makarova@ru.nestle.com

*Скрипченко Елена Юрьевна* — старший научный сотрудник отдела нейроринфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, доцент кафедры психоневрологии ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-911-255-85-98, e-mail: wwave@yandex.ru