

Пробиотики-психобиотики: роль здоровья микрофлоры кишечника в патогенезе и лечении психосоматических заболеваний

Двусторонняя связь между головным мозгом и кишечником была обнаружена в исследованиях, проведенных еще в XIX в. и показавших, что эмоциональное состояние человека может изменять функцию желудочно-кишечного тракта. Одним из лучших примеров является работа военного хирурга W. Beaumont (1833), который наблюдал гастральную секрецию через фистулу желудка у пациента и отметил связь между настроением и пищеварительной функцией. Ранняя постнатальная жизнь у млекопитающих является периодом активной бактериальной колонизации. Нормальная, или комменсальная, микробиота колонизирует гастроинтестинальный тракт млекопитающих сразу после рождения и остается в нем на протяжении всей жизни. У человека дистальные отделы кишечника содержат 10^{14} - 10^{15} бактерий, что в 10-100 раз больше, чем количество эукариотических клеток макроорганизма (10^{13}). Взаимодействие между комменсальной микробиотой и хозяином является взаимовыгодным; наличие комменсальных микроорганизмов необходимо для нормальной иммунной функции, пищеварительных процессов и других аспектов физиологии человека, а также, как было установлено недавно, для нормального развития и функционирования головного мозга.

Связь между автономной и кишечной нервной системой

Сигнальные пути между головным мозгом и пищеварительным трактом включают симпатические и парасимпатические нервы, а также нейроны кишечной нервной системы (КНС). Симпатическая нервная система (СНС) иннервирует сосуды гастроинтестинального тракта, КНС, собственную пластинку и пейеровы бляшки, содержащие Т-лимфоциты. Роль СНС заключается в регуляции моторики, кровотока, барьерной функции и активации иммунной системы кишечника. Недавно было установлено, что блуждающий нерв, относящийся к парасимпатической нервной системе, является одним из основных сигнальных путей между кишечной микробиотой и головным мозгом. КНС, также называемая «вторым мозгом», включает внутренние первичные афферентные нейроны, двигательные нейроны и глиальные клетки, формирующие межмышечное и подслизистое сплетение, иннервирующие весь пищеварительный тракт (J.V. Furness, 2012). Установлено, что КНС играет ключевую роль в нормальном функционировании кишечника, прежде всего путем регуляции двигательной и секреторной функций.

В свою очередь, взаимодействие между микробиотой и КНС является главным фактором, влияющим на ось «кишечник – головной мозг». Доказательства связи микробиоты и КНС получены в недавно проведенных экспериментальных исследованиях на стерильных мышцах (J. Collins et al., 2014; K.A. McVey Neufeld et al., 2013). Такие мыши не имеют комменсальной интестинальной микрофлоры и представляют собой модель неразвитой иммунной системы. Уже на 3-й день у стерильных мышечных отмечают выраженные структурные и функциональные изменения (J. Collins et al., 2014). Межмышечные сплетения тощей и подвздошной кишок приобретают дезорганизованную решетчатую структуру со сниженным количеством ганглиев и более тонкими нервными волокнами. Кишечная моторика, оцениваемая по частоте и амплитуде спонтанных мышечных сокращений, у стерильных мышечных значительно нарушена, однако восстанавливается после колонизации комменсальной микрофлорой.

Нейропсихологические расстройства

На сегодня доказано, что здоровая микрофлора играет важнейшую роль в развитии человека, в частности в формировании иммунной системы и поддержании метаболизма (A.J. Macpherson, N.L. Haggis, 2004). Исследования человеческого микробиома показали, что кишечная микрофлора оказывает значимое влияние на развитие головного мозга, поведение и настроение. В исследовании L.V. Hooper и соавт. (2001) здоровые женщины на протяжении 4 нед употребляли ферментированное молоко, обогащенное смесью пробиотических штаммов, включая *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* и *Lactococcus lactis* subsp. В результате было продемонстрировано достоверное влияние пробиотиков на эмоциональные центры. В исследовании M. Messaoudi и соавт. (2011) 30-дневный прием смеси пробиотиков, содержащей *Lactobacillus helveticus* и *B. longum*, уменьшал показатели тревоги и депрессии, а также снижал уровни

гормона стресса кортизола у здоровых добровольцев. Положительное воздействие на эмоциональный фон могут оказывать и пребиотики. Так, в исследовании K. Schmidt и соавт. (2014) назначение смеси пребиотиков (олигосахаридов, способствующих росту полезных комменсальных бактерий) здоровым добровольцам сопровождалось снижением уровней кортизола при пробуждении и повышением внимания на положительные стимулы по сравнению с отрицательными (по данным нейроэмоционального теста). Таким образом, связь между кишечной микробиотой и эмоциями у здоровых лиц можно считать доказанной.

Депрессия – комплексное хроническое расстройство, связанное со многими генетическими и внешними факторами. Депрессия часто описывается как подавленное настроение, утрата интереса или способности получать удовольствие от жизни, продолжающиеся на протяжении 2 нед и более. При этом должны присутствовать по крайней мере 5 дополнительных симптомов, вызывающих клинически значимое нарушение профессионального, социального или персонального функционирования, такие как значительное непреднамеренное снижение или повышение массы тела, бессонница или избыточная сонливость, повышенная утомляемость и утрата энергии, ощущение беспомощности или чувства вины, снижение способности мыслить или концентрироваться, а также повторяющиеся мысли о смерти (American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force, 2013). Недавно было установлено, что развитие депрессии связано с нарушениями кишечной микрофлоры (S. Dash et al., 2015). Предполагается, что бактерии, находящиеся в кишечнике, влияют на головной мозг посредством гуморальных и нейрональных механизмов оси, при этом значимую роль играет блуждающий нерв.

A. Naseribafrouei и соавт. (2014) изучили фекальную микробиоту у 37 пациентов с диагностированным депрессивным расстройством и у 18 здоровых добровольцев без депрессии. Среди множества выявленных различий наиболее выраженным было снижение общего содержания *Bacteroidetes* у больных с депрессией, при этом увеличилось количество представителей рода *Alistipes* (тип *Bacteroidetes*). Интересно, что в экспериментальных исследованиях содержание *Alistipes* значительно повышалось после стресса (M. Fremont et al., 2013). Бактерии рода *Alistipes* также избыточно представлены в кишечнике при синдроме хронической усталости и синдроме раздраженного кишечника (СРК), что указывает на наличие общего патогенетического механизма в развитии многих заболеваний, включая коморбидную тревогу и депрессию. Предполагается, что *Alistipes* повышают уровень системного воспаления и могут способствовать развитию депрессии по воспалительным сигнальным путям (K.M. Bangsgaard Bendtsen et al., 2012). С другой стороны, доказано, что уровни *Alistipes* и других представителей кишечной микробиоты можно модифицировать путем изменения рациона питания (L.A. David et al., 2014).

Повышенная тревожность и депрессия часто сопутствуют многим соматическим заболеваниям, при этом установлена связь между кишечной микробиотой и психологическими симптомами. Например, назначение пробиотического штамма *L. casei* Shirota уменьшало



тревогу у пациентов с синдромом хронической усталости (A.V. Rao et al., 2009). Тревога и депрессия являются частыми коморбидными расстройствами у больных с СРК (G. Fond et al., 2014). В исследовании D.B. Silk и соавт. (2009) у пациентов с СРК и клинически значимой тревогой применение пребиотической смеси галакто-олигосахаридов в течение 4 нед снизило проявления тревожности и значительно улучшило качество жизни. По данным I.B. Jeffery и соавт. (2012), повышенное соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* у пациентов с СРК статистически значимо коррелирует с тревогой и депрессией.

Расстройства спектра аутизма (РСА) – нарушение нейроразвития, при котором роль кишечной микрофлоры является доказанной. РСА включают ряд отклонений поведения, проявляющихся нарушением социального взаимодействия и недостаточными коммуникативными навыками. Точная природа РСА не установлена; предполагается участие генетических и внешних факторов. В обзоре, посвященном оценке роли микрофлоры в этиологии РСА, приводится ряд исследований, результаты которых свидетельствуют о том, что микрофлора пациентов с РСА отличается от таковой здоровых лиц. В частности, у детей с РСА отмечается повышенное содержание бактерий рода *Clostridium*, также более высокие концентрации продуктов ферментации бактерий, аммиака и короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) (L. Wang et al., 2012). Роль кишечной микробиоты при РСА подтверждается данными исследования J.W. Critchfield и соавт. (2011), в котором применение антибиотиков и пробиотиков приводило к уменьшению поведенческих нарушений и улучшению коммуникативных способностей пациентов с РСА.

Нарушения метаболизма

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях, проведенных за последнее десятилетие, было продемонстрировано, что нарушения микробиоты кишечника способствуют развитию ожирения (S.F. Clarke et al., 2013) (рис. 1). Кишечная микрофлора здорового человека и больного ожирением отличается по составу и разнообразию (F. Backhed et al., 2004). Нормальная интестинальная микробиота включает несколько родов, в т. ч. *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, составляющих около 90% всей микрофлоры кишечника человека (P.V. Eckburg et al., 2005). На сегодня появляется все больше доказательств того, что кишечная микробиота является модулятором генотипа ожирения посредством повышения соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B). В исследовании J. Fernandes и соавт. (2014), в котором сравнивали рацион питания, фекальную концентрацию КЦЖК и профиль микрофлоры кишечника у 52 участников с нормальным весом (индекс массы тела – ИМТ – $<25 \text{ кг/м}^2$) и у 42 пациентов с избыточной массой тела или ожирением (ИМТ $>25 \text{ кг/м}^2$), была обнаружена положительная корреляция между логарифмом F/B + КЦЖК и ИМТ. Аналогичные результаты были получены в исследовании S. Rahat-Rozenbloom и соавт. (2014), в котором у пациентов с избыточной массой тела и ожирением отмечено более высокое относительное содержание *Firmicutes*, а также повышенные соотношение F/B и концентрация КЦЖК по сравнению

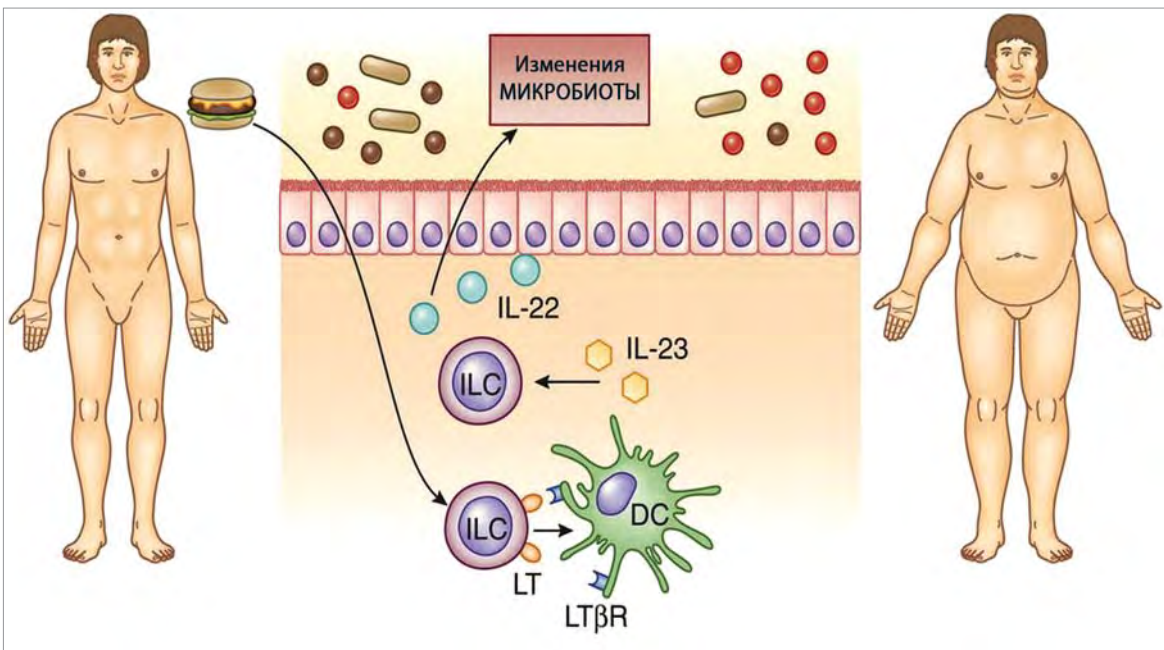


Рис. 1. Роль диеты с высоким содержанием жиров и изменений кишечной микробиоты в развитии ожирения. Первичные лимфоидные клетки (ILC) продуцируют лимфотоксин (LT). Активация рецепторов лимфотоксина LTβR в дендритных клетках (DC) повышает продукцию интерлейкина (IL)-23, что, в свою очередь, активирует синтез IL-22 в ILC. IL-22 повышает защитную функцию слизистой оболочки кишечника в отношении интестинальных патогенов путем индукции синтеза противомикробных пептидов в эпителиальных клетках. При дисбалансе кишечной микробиоты в сочетании с высокожировой диетой продукция IL-22 снижается, что повышает инсулинорезистентность и способствует развитию ожирения

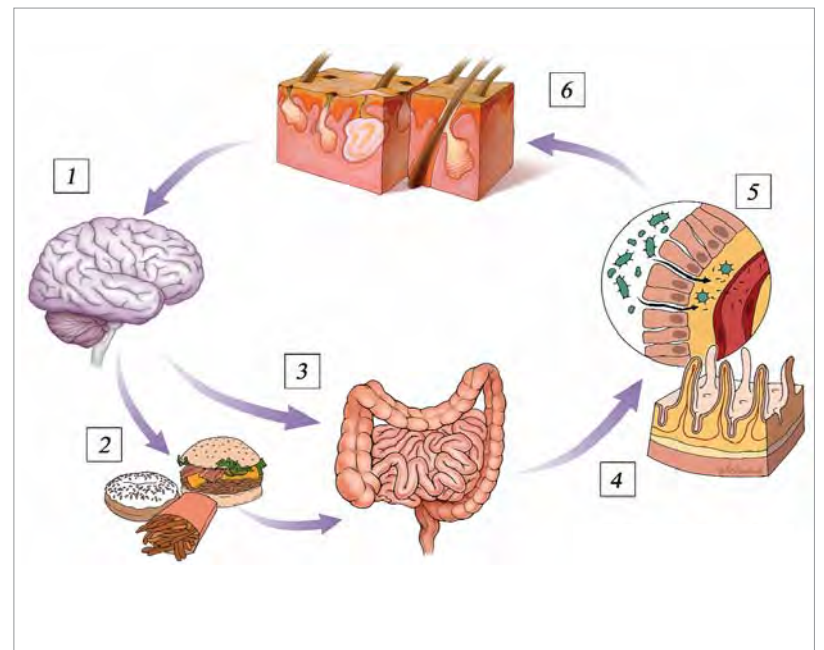


Рис. 2. Предполагаемый патогенез акне при участии оси «кишечник – головной мозг». Психологический дистресс (1) самостоятельно или в сочетании с диетой с высоким содержанием жиров и низким содержанием клетчатки (2) вызывает изменения моторики (3) и микробиоты кишечника (4). Повышение воспаления и окислительного стресса, увеличение концентрации субстанции P в сочетании со снижением чувствительности к инсулину вследствие эндотоксемии приводят к развитию акне (6)

с соответствующими показателями у пациентов контрольной группы с нормальным весом.

Кишечная микрофлора может влиять на метаболизм различными путями, такими как регуляция высвобождения гастроинтестинальных гормонов и продукции витаминов, облегчение расщепления и переваривания нутриентов, а также депонирование жиров, что в совокупности повышает эффективность извлечения калорий из пищи (P.D. Cani, N.M. Delzenne, 2011). В частности, выявляемые в большом количестве у пациентов с ожирением Firmicutes экспрессируют гены, кодирующие ферменты, которые расщепляют неперевариваемые полисахариды, увеличивая таким образом энергетическую ценность пищи. КЦЖК также опосредуют развитие ожирения, поскольку более высокое соотношение F/V приводит к повышению продукции КЦЖК и, соответственно, к доступной для колоноцитов энергии, что в итоге реализуется набором веса.

Гастроинтестинальные расстройства

Дисбаланс интестинальной микрофлоры ассоциируется со многими заболеваниями пищеварительного тракта. Одним из наиболее изученных примеров такой взаимосвязи является СРК, которым страдают около 20% населения (J.M. Torgu, R.M. Golub, 2011). Это хроническое заболевание, поражающее толстую кишку и проявляющееся такими симптомами, как спазмы и боль в животе, вздутие, повышенное газообразование, запор и диарея. Установлено, что данные симптомы вызываются повышенной или сниженной сократимостью гладких мышц кишечника, однако неизвестно, чем обусловлены эти нарушения сократимости. В патогенезе СРК играют роль непереносимость определенных продуктов, стресс и некоторые гормоны, однако в наибольшей степени это заболевание связано с дисбалансом кишечной микрофлоры. I.B. Jeffery и соавт. (2012) с помощью метода пиросеквенирования изучали профили фекальной микробиоты у 37 пациентов с СРК и у сопоставимых по полу и возрасту 20 здоровых лиц и установили, что так называемая микробная сигнатура может быть связана с клиническим фенотипом заболевания. В частности, от здоровой популяции больные с СРК больше всего отличаются увеличением содержания Firmicutes и уменьшением количества Bacteroidetes. В исследовании G. Kim и соавт. (2012) при изучении бактериальных культур 320 пациентов была обнаружена прямая связь между СРК и избыточным ростом микробиоты: синдром избыточного бактериального роста (СИБР) отмечался у 37,5% больных с СРК по сравнению с 10% пациентов без СРК. Кроме того, установлено, что избыточный рост бактерий в тонком кишечнике чаще наблюдается у пациентов с более тяжелой формой СРК с преобладанием диареи.

СИБР – гастроинтестинальное заболевание, вызываемое повышением количества и видового разнообразия бактерий в тонком кишечнике. Распространенность СИБР в популяции не установлена, однако предполагается его значительная гиподиагностика, что обусловлено его неизвестной этиологией и вариативной клинической картиной (от бессимптомных форм

до множественных неспецифических симптомов, таких как вздутие, флатуленция, боль и дискомфорт в животе, многие из которых также характерны для СРК) (R. Khoshini et al., 2008). В более тяжелых случаях СИБР может проявляться мальабсорбцией, снижением массы тела, дефицитом витаминов и нутриентов, поражением печени и кожными симптомами, такими как розацеа и акне (J. Bures et al., 2010) (рис. 2). Одним из наиболее тяжелых осложнений СИБР является D-лактатацидоз, вызываемый избыточным ростом лактобактерий. Последние ферментируют невсасываемые сахараиды в D-изомер молочной кислоты, который не может метаболизироваться организмом человека (J. Bures et al., 2010).

Концепция того, что долгосрочные функциональные изменения головного мозга связаны с заболеваниями пищеварительного тракта, подтверждается результатами исследования (G.V. Hall et al., 2010). Магнитно-резонансная томография, проводимая во время растяжения толстой кишки, показала различные паттерны активации центральной нервной системы у здоровых добровольцев и у пациентов с СРК. В частности, у больных с СРК наблюдалась повышенная активация аффективных областей головного мозга в ответ на болезненные висцеральные стимулы, а у здоровых участников отмечалась более выраженная активация центров возбуждения и внимания.

Модулирование микробиоты и перспективы терапии

Учитывая важную роль кишечных бактерий в здоровье человека, модулирование микробиоты может рассматриваться в качестве перспективного метода лечения различных заболеваний. Применение пробиотиков и антибиотиков при нейропсихологических нарушениях, таких как тревога и депрессия, изучалось преимущественно в экспериментальных исследованиях у животных. Тем не менее появляются все новые доказательства того, что пробиотики могут уменьшать тревожные и депрессивные симптомы у человека. Например, в двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании здоровые добровольцы, на протяжении 30 дней получавшие смесь пробиотических штаммов, имели значительно более низкий уровень психологического дистресса по сравнению с участниками контрольной группы, принимавшими плацебо (M. Messaoudi et al., 2011). В другом двойном слепом плацебо контролируемом исследовании с участием в целом здоровых лиц с легкими проявлениями депрессии 3-недельный прием молока, содержащего пробиотик, привел к значительному уменьшению таких проявлений по сравнению с контрольной группой (употребление обычного молока) (E. Barrett et al., 2012).

Нарушения кишечной микробиоты, а именно 10-кратное увеличение содержания клостридий и большее разнообразие микрофлоры, обнаруживаются у значительного количества детей с аутизмом. Предполагается, что с помощью пробиотиков можно уменьшить воспаление, восстановить барьерную функцию кишечного эпителия и ослабить поведенческие симптомы, ассоциированные с аутизмом.

Нарушение состава кишечной микрофлоры может способствовать развитию ожирения. Соответственно,

модулирование микробиоты кишечника у пациентов с избыточной массой тела и ожирением является перспективным методом борьбы с ожирением и связанными с ним заболеваниями. Такое модулирование может осуществляться различными способами, в том числе с помощью пробиотиков, антибиотиков и трансплантации фекальной микробиоты. Эффективность пробиотиков продемонстрирована в экспериментальных и клинических исследованиях. Так, употребление ферментированного молока, содержащего пробиотические штаммы, на протяжении 12 нед привело к снижению ИМТ. При прекращении употребления вес пациентов возвращался в исходному, что указывает на необходимость длительного приема пробиотиков для поддержания благоприятных эффектов (Y. Kadooka et al., 2013). В экспериментальных исследованиях антибиотики также продемонстрировали эффективность. Ванкомицин значительно уменьшал относительное содержание Firmicutes и Bacteroidetes, что сопровождалось меньшим набором веса, снижением уровней глюкозы и триглицеридов натощак (E.F. Murphy et al., 2013). Перспективным методом также является трансплантация фекальной микробиоты. В исследовании A. Vrijeze и соавт. (2012) пересадка микробиоты от здоровых добровольцев с нормальным весом пациентам с метаболическим синдромом повышала у них чувствительность к инсулину и через 6 нед обеспечила достоверное снижение массы тела.

Интересно, что модуляция кишечной микробиоты может способствовать профилактике острых респираторных инфекций и появлению гриппоподобных симптомов у детей. В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании 326 детей в возрасте от 3 до 5 лет рандомизировали для получения Lactobacillus acidophilus (n=110), L. acidophilus и B. animalis lactis Bi-07 (n=112) или плацебо (n=104) 2 р/день на протяжении 6 мес. В конце этого периода частота и продолжительность лихорадки, кашля и ринореи в двух группах пробиотиков были значительно ниже по сравнению с таковыми в группе плацебо (G.J. Leyer et al., 2009).

Чем больше проводится исследований, тем очевиднее, что кишечная микробиота оказывает значимое влияние практически на все органы и системы макроорганизма. Результаты приведенных в настоящей работе исследований подчеркивают важную роль микрофлоры кишечника для человека в норме и при патологии. В этом контексте возникло понятие «психобиотики» – пробиотики, которые при поступлении в организм в достаточном количестве способны принести пользу для здоровья пациентов, страдающих психосоматическими заболеваниями. По мнению ученых, психобиотики располагают огромным потенциалом для лечения депрессии и других связанных со стрессом расстройств.

Статья печатается в сокращении.
Список литературы находится в редакции.

Источник: Zhou L., Foster J.A. Psychobiotics and the gut-brain axis: in the pursuit of happiness. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015 Mar 16; 11: 715-723.

Перевел с англ. Алексей Терещенко