

Кишечный микробиом как фактор регуляции деятельности энтеральной и центральной нервной системы

В.Т. Ивашкин^{1,2}, К.В. Ивашкин¹

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

²НИО инновационной терапии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

Intestinal microbiome as effective regulator of enteral and central nervous system activity

V.T. Ivashkin^{1,2}, K.V. Ivashkin¹

¹ Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Scientific and research department of innovative therapy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Цель обзора. Изучить и объединить в одном обзоре современные данные о влиянии про- и пребиотиков на микробиом, моторику кишечника и энтеральную нервную систему.

Основные положения. Существуют объективные данные о способности кишечных бактерий регулировать электрофизиологические пороги нейронов энтеральной нервной системы и продуцировать спектр нейротрансмиттеров. На основании этих данных можно предположить наличие прямых, индуцируемых микробиотой, ответов энтеральной нервной системы, а также ее развития и поддержания гомеостаза кишечной популяции глиальных клеток. Доказательств прямого участия этих нейротрансмиттеров в регуляции синаптической активности проксимальных нейронов энтеральной нервной системы не получено. Однако факт продукции нейротрансмиттеров в непосредственной близости

Aim of review. To study and generalize in the single review the data on prebiotics and probiotics effect on microbiome, intestinal motility and enteric nervous system.

Key points. Objective data indicate the ability of enteric bacteria to regulate electrophysiologic thresholds of enteric neurons and to produce a spectrum of neurotransmitters. These data presumes the presence of direct microbiota-induced responses of enteric nervous system as well as its development and intestinal glial cells hemostasis maintenance. No evidence of direct involvement of these neurotransmitters in regulation of proximal enteral neurons synaptic activity is obtained. However the fact of neurotransmitter production in close proximity to intestinal wall creates a basis for the further studies.

Conclusion. Studying of probiotics and probiotics effect on enteric nervous system is of enormous inter-

Ивашкин Владимир Трофимович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), директор НИО инновационной терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: kont07@yandex.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1

Ivashkin Vladimir T. — academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, professor, head of the Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov University, director of Scientific and research department of innovative therapy. Contact information: kont07@yandex.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya Str., 1, bld. 1

Поступила: 24.06.2017 / Received: 24.06.2017

от кишечной стенки создает основу для проведения исследований.

Заключение. Изучение влияния про- и пребиотиков на энтеральную нервную систему представляет огромный интерес. Накопленные данные меняют представления о микробиоме человека и его возможностях, однако необходимо дальнейшее проведение клинических исследований.

Ключевые слова: микробиом, центральная нервная система, энтеральная нервная система, нейротрансмиттеры, синаптическая активность, пробиотики, пребиотики.

est. Accumulated data change the current concept on human microbiome and its potential, however further clinical trials required.

Key words: microbiome, central nervous system, enteral nervous system, neurotransmitters, synaptic activity, probiotics, prebiotics.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. Кишечный микробиом как фактор регуляции деятельности энтеральной и центральной нервной системы. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(5):11-19
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-11-19

For citation: Ivashkin V.T., Ivashkin K.V. Intestinal microbiome as effective regulator of enteral and central nervous system activity. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(5):11-19
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-11-19

Механизмы, посредством которых пре- и пробиотики осуществляют свои эффекты, не до конца понятны, поэтому необходимо их дальнейшее изучение. Большинство исследований проведено на грызунах (крысы, мыши), и полученные результаты непосредственно транслируются применительно к организму человека. Ключ к пониманию этих механизмов предположительно лежит в сфере тех связей, посредством которых осуществляется взаимодействие микробиома и головного мозга (рис. 1).

Микробиота и энтеральная нервная система

Эксперименты со стерильными мышами показали, что у этих животных снижена плотность нервной сети, уменьшено число нейронов, входящих на один ганглий, и увеличено число миэнтеральных нитергических нейронов [1]. Установлено также, что кишечные бактерии регулируют электрофизиологические пороги нейронов энтеральной нервной системы. В частности, амплитуда и продолжительность потенциалов действия миэнтеральных нейронов в ответ на электрическую стимуляцию заметно уменьшались, если нейроны помещали в среду, содержащую *Bifidobacterium longum* NCC3001 и ферментируемые ею субстраты [2]. Аналогичным образом главные сенсорные нейроны толстой кишки (АН-нейроны) проявляют повышенную возбудимость в среде, содержащей *Lactobacillus rhamnosus*, на фоне ингибирования Ca^{++} -зависимых K^{+} -каналов [3]. В другой работе показано, что нейроны из ганглия заднего корешка спинного мозга в толстой кишке не отвечают сверхвозбудимостью на чрезмерную стимуляцию, если они находятся в среде, содержащей

L. rhamnosus [4]. Недавно получены данные, свидетельствующие о том, что микробиота влияет на транспорт ионов, контролируемый циклическим аденозинмонофосфатом [5]. Миэнтеральные нейроны находятся в непосредственной близости от полости кишечника, что может существенно облегчать их контакт с микробиомом [6]. Результаты приведенных работ дают основания предположить наличие прямых, индуцируемых микробиотой, ответов энтеральной нервной системы. Влияние микробиома на энтеральную нервную систему состоит не только в регуляции нейрональной активности, но и в развитии и поддержании гомеостаза кишечной популяции глиальных клеток [7].

Кишечные бактерии продуцируют также спектр нейротрансмиттеров посредством ферментативного расщепления неперевариваемых в кишечнике растительных волокон. В этот спектр входят: допамин и норадреналин, продуцируемые родом *Bacillus*; *гамма-аминомасляная кислота* (ГАМК), продуцируемая родом *Bifidobacteria*; серотонин, секретируемые родами *Enterococcus* и *Streptococcus*; норадреналин и серотонин, продуцируемый родом *Escherichia*; ГАМК и ацетилхолин, производимые семейством *Lactobacillus* [8]. Доказательств прямого участия этих нейротрансмиттеров в регуляции синаптической активности проксимальных нейронов энтеральной нервной системы не получено, однако сам факт продукции нейротрансмиттеров в непосредственной близости от кишечной стенки создает основу для проведения исследований (см. рис. 1).

Пробиотики индуцируют «полезные» бактерии, такие как *Lactobacilli* и *Bifidobacteria*, в кишке. Пребиотики (фруктогалактоолигосахариды) поддерживают рост таких бактерий.

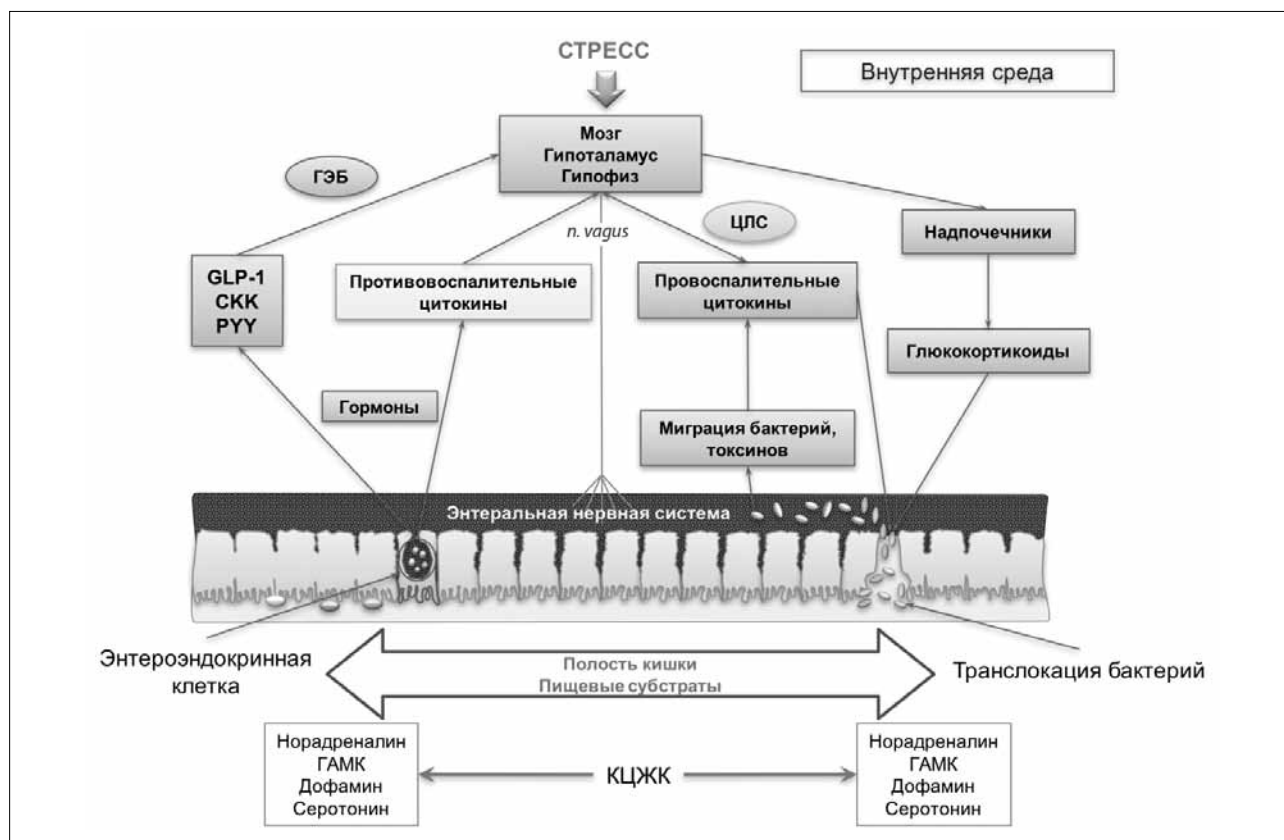


Рис. 1. Модель взаимодействия пробиотиков с центральной нервной системой

Fig. 1. Model of probiotics to central nervous system interaction

Про- и пребиотики повышают продукцию *короткоцепочечных жирных кислот* (КЦЖК), которые взаимодействуют с кишечными энтероэндокринными клетками и катализируют высвобождение кишечных гормонов, таких как *холецистокинин* (СКК), *пептид тирозин-тирозин* (PYY) и *глюкагонподобный пептид-1* (GLP-1). Пробиотики повышают продукцию нейротрансмиттеров в кишке, в том числе дофамина, серотонина, норадреналина и ГАМК, которые могут модулировать нейротрансмиссию в проксимальных синапсах энтеральной нервной системы. Блуждающий нерв (*n. vagus*) посредством синаптической связи с энтеральными нейронами осуществляет сенсорно-эффекторную связь между кишечником и мозгом.

При стрессе барьерная функция кишечника нарушается на фоне повышения концентрации глюкокортикостероидов. В результате происходит миграция бактерий и развивается воспаление с последующим увеличением концентрации провоспалительных цитокинов, продуцируемых иннатными и адаптивными клетками иммунной системы. Провоспалительные цитокины также нарушают целостность кишечного барьера. Пробиотики восстанавливают функцию кишечного барьера, снижают концентрацию циркулирующих глюкокортикостероидов и провоспалительных

цитокинов и одновременно повышают концентрацию противовоспалительных цитокинов. Последние участвуют в восстановлении целостности *гематоэнцефалического барьера* (ГЭБ), кишечного барьера и уменьшают выраженность системного воспаления. *Центральные лимфатические сосуды* (ЦЛС) могут обеспечивать непосредственный контакт цитокинов с головным мозгом.

Микробиота и вагусная сигнализация

Блуждающий нерв входит в число важнейших координирующих систем организма, включая парасимпатическую регуляцию деятельности сердца, бронхов, секреторной и моторной функций желудочно-кишечного тракта. Сенсорные окончания блуждающего нерва имеют высокую плотность во всех органах и тканях и способны обеспечить головной мозг объемной информацией об их функциональной активности. Сенсорные рецепторы этого нерва реагируют на состояние питания, физической активности и стресс [9, 10].

В ряде экспериментальных работ было показано, что после ваготомии психобиотические эффекты вводимых пробиотиков прекращаются [2]. Вместе с тем было продемонстрировано, что после

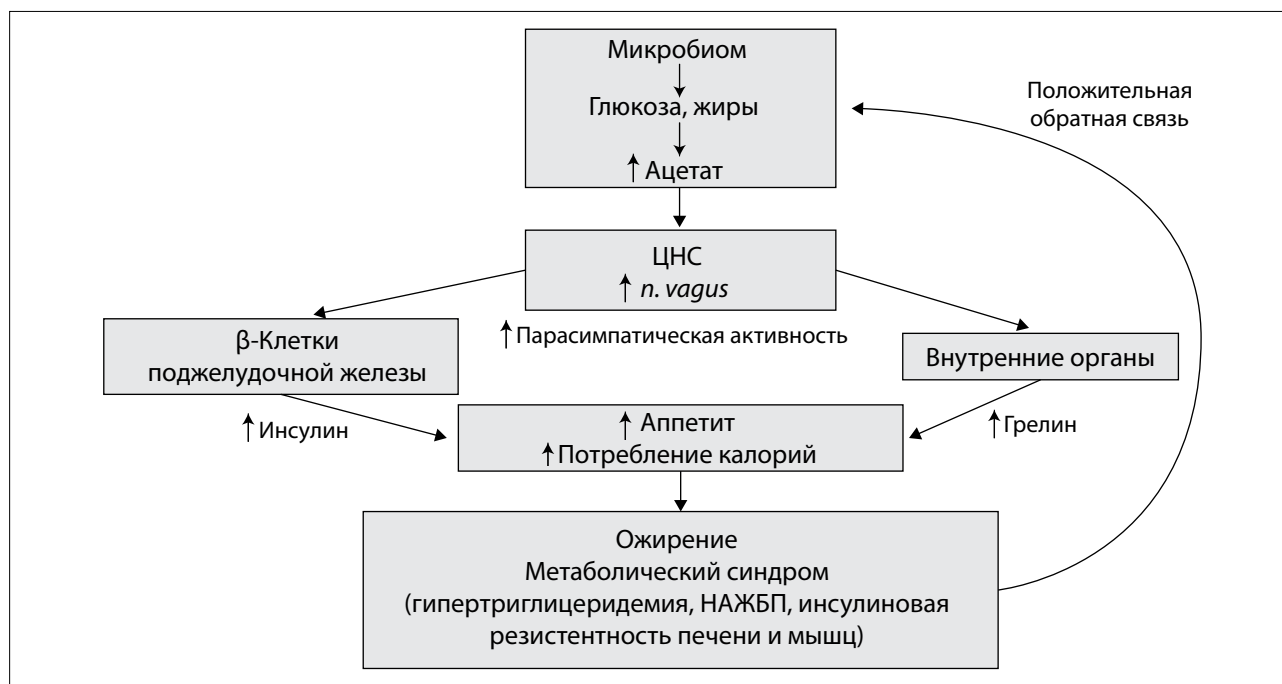


Рис. 2. Механизм действия ацетата на центральную нервную систему (ЦНС)

Fig. 2. The mechanism is acetate action on the central nervous system (CNS)

введения антимикробных препаратов увеличилось относительное содержание *Lactobacilli* у мышей с исходно высокой тревожностью (линия BALB/c) и это приводило к повышению «исследовательского интереса» у животных и экспрессии *мозгового нейротрофического фактора* (МНТФ). Последующая ваготомия не устраняла эти положительные нейрогенные и поведенческие эффекты [11]. Из приведенных работ следует, что вагусная сигнализация может представлять только определенную медиаторную часть бактериальных эффектов (рис. 2).

Ацетат опосредует активацию оси микробиом — головной мозг — β -клетки поджелудочной железы, в результате чего повышается риск развития метаболического синдрома. Повышенная продукция ацетата измененной микробиотой кишечника у грызунов сопровождается активацией парасимпатической нервной системы, вследствие чего повышается стимулированная глюкозой секреция инсулина, увеличивается продукция грелина, развиваются гиперфагия, инсулиновая резистентность, *неалкогольная жировая болезнь печени* (НАЖБП) и др.

Бактериальные метаболиты, кишечные гормоны и короткоцепочечные жирные кислоты

Кишечник человека не способен расщеплять растительные полисахариды, поскольку его геном не кодирует энзимы, необходимые для их пере-

варивания. Эту функцию выполняет кишечный микробиом [12]. В результате метаболизации этих волокон повышается концентрация КЦЖК, в том числе ацетата, бутирата, лактата и пропионата [13]. Однако последние данные свидетельствуют о том, что субстратом для продукции КЦЖК, в частности ацетата, могут служить глюкоза и жирные кислоты в случае употребления продуктов, содержащих рафинированные углеводы или животные жиры соответственно [14].

КЦЖК поступают из толстой кишки в кровоток, с которым большая их часть направляется в печень и мышцы [15]. Небольшая часть КЦЖК проходит через ГЭБ и поступает в ЦНС, где модулирует, в неизвестной пока пропорции, нейротрансмиссию и дает психотропные эффекты. В частности, бутират натрия (200 мг/кг), введенный крысам, вызывает антидепрессивный эффект и повышает уровни серотонина и МНТФ в ткани мозга. Эффекты бутирата, наиболее вероятно, обусловлены его действием в качестве агониста *рецепторов свободных жирных кислот* (FFAR) с учетом высокой плотности этих рецепторов в головном мозге [16]. Вместе с тем следует учитывать, что КЦЖК обладают плейотропностью, т.е. независимостью эффектов, вызываемых одним геном, и способны стимулировать гипоталамо-надпочечниковую ось или оказывать непосредственное воздействие на иммунную систему слизистой оболочки кишечника, что в целом может оказывать косвенное влияние на центральную нейротрансмиссию [17, 18].

Экспериментальные исследования показали, что такая КЦЖК, как ацетат, играет существен-

ную роль в патогенезе ожирения. Ацетат, генерируемый кишечными бактериями при потреблении продуктов с высоким содержанием животных жиров, стимулирует активность парасимпатической афферентной системы и вызывает повышающую концентрацию грелина, глюкозы и, следовательно, инсулина и последующее активное потребление пищи, создавая тем самым положительную обратную связь и повышая вероятность развития ожирения [19] (см. рис. 2).

КЦЖК влияют также на секрецию пептидных гормонов, ответственных за возникновение чувства насыщения, таких как ССК, PYY и GLP-1, энтероэндокринными клетками кишки, которые экспрессируют FFAR. Так, пропионат опосредует выход GLP-1 и PYY в результате активации FFAR2 [20]. Добавление в рацион пребиотиков ведет к увеличению образования в кишечнике КЦЖК, которые модулируют энтероэндокринные клетки и соответственно секрецию PYY и GLP-1 [13]. Из представленных данных вытекает, что гормоны, ответственные за возникновение чувства насыщения, могут играть более значимую роль в развитии центральных эффектов пребиотиков в сравнении с таковыми пробиотиков. Циркулирующие PYY и GLP-1 способны проходить через ГЭБ, и их введение животным в эксперименте оказывает выраженное влияние на продукцию нейротрансмиттеров и поведенческие реакции [21].

Микробиоти участвует также в продукции метаболитов, которые поступают в системный кровоток и вызывают различные внекишечные эффекты. Показано, в частности, что в крови стерильных мышей по сравнению с обычными колонизированными животными обнаруживают значительно более высокие концентрации триптофана (на 40%), вместе с тем в плазме колонизированных мышей уровень серотонина в 2,8 раза превышает таковой у стерильных мышей. Эти данные свидетельствуют об участии кишечных бактерий в превращении триптофана в серотонин в энтерохромаффинных клетках кишечного эпителия, т.е. в одном из основных источников серотонина в организме. В одной из недавно выполненных работ показано стимулирующее влияние эндогенных спорообразующих кишечных бактерий на продукцию серотонина энтерохромаффинными клетками кишечного эпителия [22]. Существенные различия обнаруживают также в содержании в крови у стерильных и колонизированных мышей других метаболитов триптофана, в частности антиоксиданта индол-3-пропионовой кислоты и индоксилсульфата; оба соединения отсутствуют у стерильных мышей и появляются в крови лишь после заселения кишечника бактериями. Авторы интерпретируют полученные данные как убедительные доказательства абсолютной связи продукции указанных соединений с механизмами жизнедеятельности кишечных бактерий.

Микробиом и антимикробные иммунные механизмы защиты

«Визитной карточкой» каждого микроба служат *микробассоциированные молекулярные паттерны* (MAMPs). В качестве таковых могут выступать микробные нуклеиновые кислоты, молекулярные компоненты клеточной стенки, например *липосахариды* (LPS) или бактериальные флагеллы. Микробы могут взаимодействовать с энтеральной нервной системой и иннатной иммунной системой посредством своих лигандов (MAMPs), которые акцентируются паттернраспознающими рецепторами эпителиальных клеток кишечника. Семейство паттернраспознающих рецепторов включает *Toll-подобные рецепторы* (TLRs), лектины типа С и инфламмосомы. Эти рецепторы способны распознавать сущность и потенциальные эффекты разных микробов с помощью их «визитных карточек», т.е. посредством узнавания их молекулярных паттернов, и далее передавать информацию о микробном окружении макроорганизму, который реагирует организацией специфических иммунологических ответов.

MAMPs полезных бактерий путем активации паттернраспознающих рецепторов могут вызывать секрецию противовоспалительных цитокинов, например таких, как *интерлейкин-10* (IL-10) [23]. Одна из гипотез, с помощью которой делается попытка увязать последовательность взаимодействия MAMPs с паттернраспознающими рецепторами и последующего подавления воспалительной реакции, рассматривает возможность образования полезными бактериями физического барьера, который блокирует контакт патогенных MAMPs (например, LPS грамотрицательных бактерий) с паттернраспознающими рецепторами макроорганизма, такими как TLR2 и TLR4, а вместо этого в лигандрецепторном взаимодействии участвуют MAMPs полезных бактерий, благодаря чему предотвращается возникновение провоспалительных реакций [24].

Пребиотики также могут давать противовоспалительные эффекты, которые связывают со способностью олигосахаридов непосредственно взаимодействовать с кишечным эпителием независимо от кишечных бактерий и значительно уменьшать продукцию провоспалительных цитокинов [25]. Пребиотики могут заблокировать связь патогенных MAMPs с рецепторами и действовать как физический барьер, снижая вероятность связи MAMPs с рецепторами, или самостоятельно связываться с рецепторами. Следовательно, пребиотики могут давать положительные эффекты самостоятельно, помимо стимуляции увеличения количества кишечных комменсалов.

Один из механизмов психобиотических эффектов пробиотиков — снижение активности системного воспаления на фоне угнетения секреции

провоспалительных цитокинов, циркулирующих в крови. Известно, что провоспалительные цитокины увеличивают проницаемость ГЭБ и повышают тем самым вероятность проникновения в головной мозг потенциально патогенных молекул. Цитокины изменяют концентрации ряда нейротрансмиттеров, регулирующих коммуникацию в мозге, включая серотонин, допамин и глутамат. Цитокины могут поступать в головной мозг с помощью систем активного захвата и стимулировать секрецию провоспалительных молекул, таких как простагландины, тем самым вызывая и поддерживая воспаление [26, 27].

Противовоспалительные эффекты психобиотиков также могут реализовываться посредством усиления секреции противовоспалительных цитокинов, например IL-10. У людей *B. infantis* 35624 и *L. rhamnosus* GG повышают концентрацию IL-10 [28]. Психобиотики, угнетая продукцию провоспалительных цитокинов непосредственно или путем увеличения содержания противовоспалительных цитокинов, могут снижать вероятность доступа патогенных молекул в ЦНС и восстанавливать проницаемость ГЭБ.

Известно, что провоспалительные цитокины нарушают целостность кишечного барьера. В этой ситуации пробиотики, в частности *L. rhamnosus* GG, уменьшают степень дисфункции кишечного барьера посредством ингибирования сигнального потенциала провоспалительных цитокинов, например фактора некроза опухоли альфа [29].

Микробиом в целом играет важную роль в выполнении широкого спектра иммунологических функций. Например, наличие в кишечнике таких бактерий, как *B. infantis* 35624 и *L. salvarius* UCC118, способствует усилению иммуногенных ответов организма на воздействие патогенных факторов, таких как *Salmonella typhimurium* [30]. Микробиом участвует также в потенцировании возможностей иммунной системы. Так, экспрессия в толстой кишке чувствительного к действию IL-10 эффектора провоспалительных генов имеет бактериязависимый характер [31]. Микробиом контролирует развитие адекватной иммуносупрессии по отношению к пищевым антигенам посредством индукции иммуносупрессивных Т-клеток [32]. У нормальных мышей эти клетки блокируют развернутую иммуногенную реакцию на стандартные пищевые продукты, тогда как у стерильных мышей такая иммуносупрессивная активность отсутствует и еда вызывает у них чрезмерные иммунные ответы.

Глюкокортикостероиды и кишечный барьер

Стресс оказывает выраженное влияние на состав и функциональную активность микробиома [33]. Глюкокортикостероиды (кортизол, корти-

костерон) нарушают функцию кишечного барьера, разрушая межэпителиальные плотные контакты и создавая условия для миграции бактерий в подслизистый слой [34] с последующей активацией воспалительных иммунных ответов.

Миграция бактерий из кишечного пространства инициирует воспаление посредством повышения концентрации провоспалительных микробных клеточных элементов, таких как липополисахариды, которые инициируют патофизиологические процессы, способствующие развитию у людей депрессивных состояний [35, 36]. Прием пробиотиков с включением бактерий из родов *Bifidobacterium* или *Lactobacillus* способствует восстановлению целостности кишечного барьера и уменьшению стрессиндуцированной патологической кишечной транслокации [37].

Благоприятное влияние пробиотиков как эффективных факторов восстановления функций кишечного барьера и развития положительных психобиотических ответов (уменьшение тревожности, выраженности депрессии) понятно в случаях их применения при воспалительных реакциях, стрессе или нарушениях кишечного барьера. Вместе с тем подобные эффекты пробиотиков отмечены и у здоровых лиц, у которых указанные отклонения функций отсутствуют, и этот факт пока не удалось объяснить [38]. Следует также учитывать, что микробиом чувствителен к характеру питания [39] и физическим нагрузкам [40] и оба фактора влияют как на настроение и когнитивную функцию, так и на вагусную парасимпатическую активность, т.е. имеют такие же сигнальные механизмы, как и другие психобиотики. Возможно, психологические эффекты диеты и физических упражнений частично опосредуются микробиомом, и в этом случае можно аргументировать наличие у обоих факторов природной психобиотической активности.

Дальнейшие перспективы

Изучение микробиома, по крайней мере в клиническом аспекте, находится на начальной стадии. Потребуется проделать большую работу, чтобы получить ответы на многие ключевые вопросы, например установить, изменяют ли психобиотики (пре- и пробиотики) структуру микробиома и существуют ли различия в их действии в этом отношении. Имеющиеся данные дают основания полагать, что пребиотики не изменяют пропорцию бактериальных сообществ, входящих в микробиом [41], однако это положение базируется на результатах непродолжительных исследований. Длительные исследования пока не проводили. Для получения ответа на этот вопрос необходимо долговременное применение про- и пребиотиков (например, несколько месяцев) с регулярным проведением анализа образцов кала для определения структуры кишечной микробиоты.

Важным представляется также вопрос о том, зависит ли оказываемое психобиотиками действие от возраста субъекта, с учетом предположения о нарушении гомеостатической целостности микробиома по мере старения индивидуумов. Согласно имеющимся данным, у молодых и пожилых лиц разный состав микробиома. Выявлены различия в микрофлоре у естественно стареющих лиц и лиц с полиморбидным фенотипом [42]. Введение стареющим субъектам пробиотиков сопровождается увеличением в микробиоте концентрации *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* и *Lactobacillus* и уменьшение концентрации *Clostridium difficile*, при этом наблюдается элиминация возрастного когнитивного дефицита, по крайней мере частичная [43].

Необходимо изучить вопрос о влиянии дозы про- и пребиотика на функциональный ответ. Для этого требуется проведение исследований с назначением психобиотиков в различных концентрациях и оценкой функциональных эффектов. Полагают, что для некоторых психобиотиков возможно построение дозозависимых кривых.

Через какое время после начала приема психобиотиков возникают желаемые эффекты? Имеющиеся данные указывают на разное время, требующееся для появления различных эффектов. Так, концентрация глутамата возрастает через 2 нед после начала приема *L. rhamnosus* JB-1, тогда как ГАМК — через 4 нед [44]. В будущих исследованиях желательнее изучить влияние дозы пробиотиков на время наступления эффектов. Для этого необходимо систематическое измерение изучаемых параметров для определения временных интервалов, требуемых для появления или изменения поведенческих либо биологических эффектов.

Недостаточно изучен вопрос о продолжительности эффектов. Показано, что и пробиотики [44], и пребиотики [45, 46] индуцируют эффекты, которые сохраняются после окончания приема препаратов, и тем самым влияют на продолжительность исходов лечения. В клинической практике требуется регулярно проводить оценку физиологических, психоневрологических и системных ответов как в периоды длительных приемов про- и пребиотиков, так и после окончания курса лечения.

Применительно к психобиотикам важно понимание динамики и соотношения процессов, происходящих в структурах мозга: если возникают изменения в одной области мозга, уравновешиваются ли они адаптивными изменениями в других областях? Такое соотношение эффектов подтверждается данными об одновременном повышении экспрессии и ГАМК, и глутамата [44], т.е. нейротрансмиттеров, которые контролируют нейрональное торможение и возбуждение соответственно. Показано также, что пробиотики вызывали увеличение содержания ГАМК в одних отделах мозга

и уменьшение — в других. Следовательно, изменения в соотношении возбуждение — торможение в одном из отделов мозга могут быть сбалансированы контризмениями в других отделах. Для более ясного понимания этой сложной проблемы необходимы исследования с сопоставлением изменений содержания нейротрансмиттеров в разных отделах мозга и динамики функций. Такой подход позволит прогнозировать итоговый эффект нейромедиаторных изменений, который может иметь как потенцирующий, так и повреждающий характер.

Очень важным представляется вопрос: действительно ли психобиотики (про- и пребиотики) могут повышать когнитивные функции? Доказательств возможности их повышения у человека пока нет. Многочисленные данные, полученные в экспериментах на животных моделях, содержат доказательства улучшения обучаемости и памяти после потребления психобиотиков [46–48]. Для трансляции этих результатов необходимы исследования с измерением объема памяти и оценкой способности к обучению одновременно с измерениями биологических и физиологических параметров до, в процессе и после окончания курса лечения психобиотиками. Могут ли пробиотики оказывать повреждающие влияния на когнитивные функции? В одном из исследований психобиотики ухудшали память и запоминание [49], но эти данные не были подтверждены в другом исследовании [50].

Как проявляются и как оценить совместные эффекты про- и пребиотиков и что представляют собой их независимые и интерактивные влияния? Фактология, которая помогла бы ответить на эти вопросы, фактически отсутствует. Для получения ответов необходимо проведение исследований со сравнительной оценкой следующих групп: про- и пребиотики — плацебо, пробиотики — пребиотики, плацебо — плацебо. Такой подход позволил бы выяснить, что очень важно, как (раздельно, суммарно, потенциально и т.д.) про- и пребиотики изменяют состав микробиома.

Фундаментальное значение имеет ответ на вопрос: какую роль играет специфика микробных штаммов, или почему наблюдаемые эффекты вызываются одними штаммами пробиотиков, но не вызываются другими? Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что некоторые штаммы пробиотиков вызывают эффекты, которые другие штаммы индуцируют лишь частично или не индуцируют вовсе [51]. Более того, штаммы из одного семейства могут по-разному влиять на уровень тревожности. Так, *B. longum* (B.) 1714 уменьшал выраженность депрессивного поведения, тогда как *B. breve* 1205 снижал степень тревожности [52]. В другом наблюдении *B. longum* (B.) 1714 вызывал когнитивное улучшение, которое не было очевидным при назначении *B. breve* 1205 [53].

В исследованиях, в которых использовали смеси пробиотиков [54], не удалось точно установить характер ответа — аддитивный либо синергический или лишь один из пробиотиков реально вызывает наблюдаемые эффекты. В будущих исследованиях необходимо проводить очень тщательное сравнение эффектов различных штаммов бактерий. Развитие теоретической базы, которая дала бы возможность выяснить, как и почему разные виды и штаммы бактерий вызывают неодинаковые эффекты, позволило бы прогнозировать характер влияний разных штаммов в различных условиях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Collins J., Borojevic R., Verdu E.F., Huizinga J.D., Ratcliffe E.M. Intestinal microbiota influence the early postnatal development of the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26(1):98-107.
- Bercik P., Park A.J., Sinclair D., Khoshdel A., Lu J., Huang X., Deng Y., Blennerhassett P.A., Fahnestock M., Moine D., Berger B., Huizinga J.D. et al. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23(12):1132-9.
- Kunze W.A., Mao Y.K., Wang B., Huizinga J.D., Ma X., Forsythe P., Bienenstock J. *Lactobacillus reuteri* enhances excitability of colonic AH neurons by inhibiting calcium-dependent potassium channel opening. *J Cell Mol Med* 2009; 13(8B):2261-70.
- 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.
- Lomasney K.W., Houston A., Shanahan F., Dinan T.G., Cryan J.F., Hyland N.P. Selective influence of host microbiota on cAMP-mediated ion transport in mouse colon. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26(6):887-90.
- Foster J.A., McVey Neufeld K.A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci* 2013; 36(5):305-12.
- Kabouridis P.S., Lasrado R., McCallum S., Chng S.H., Snipper H.J., Clevers H., Pettersson S., Pachnis V. Microbiota controls the homeostasis of glial cells in the gut lamina propria. *Neuron* 2015; 85(2):289-95.
- 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.
- Thayer J.F., Sternberg E.M. Neural concomitants of immunity: focus on the vagus nerve. *Neuroimage* 2009; 47(3):908-10.
- de Haan J.J., Hadfoune M., Lubbers T., Hodin C., Lenaerts K., Ito A. et al. Lipid-rich enteral nutrition regulates mucosal mast cell activation via the vagal anti-inflammatory reflex. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305(5):G383-G391.
- Bercik P., Denou E., Collins J., Jackson W., Lu J., Jury J. et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology* 2011; 141(2):599-609.
- Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K.S., Manichanh C. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464(7285):59-65.
- Horn T., Klein J. Neuroprotective effects of lactate in brain ischemia: dependence on anesthetic drugs. *Neurochem Int* 2013; 62(3):251-7.
- Perry R.J., Peng L., Barry N.A., Cline G.W., Zhang D., Cardone R.L. et al. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature* 2016; 534(7606): 213-7.
- Overduin J., Schoterman M.H., Calame W., Schoneville A.J., Ten Bruggencate S.J. Dietary galacto-oligosaccharides and calcium: effects on energy intake, fat-pad weight and satiety-related, gastrointestinal hormones in rats. *Br J Nutr* 2013; 109(7):1338-48.
- Erny D., Hrabec de Angelis A.L., Jaitin D., Wieghofer P., Staszewski O., David E. et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci* 2015; 18(7):965-77.
- Gagliano H., Delgado-Morales R., Sanz-Garcia A., Armario A. High doses of the histone deacetylase inhibitor sodium butyrate trigger a stress-like response. *Neuropharmacology* 2014; 79:75-82.
- Alenghat T., Artis D. Epigenomic regulation of host-microbiota interactions. *Trends Immunol* 2014; 35(11):518-25.
- Perry R.J., Peng L., Barry N.A., Cline G.W., Zhang D., Cardone R.L. et al. Acetate mediates a microbiome-brain- β cell axis promoting metabolic syndrome. *Nature* 2016; 534(7606):213-7.
- Psichas A., Sleeth M.L., Murphy K.G., Brooks L., Bewick G.A., Hanyaloglu A.C. et al. The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents. *Int J Obes* 2015; 39(3):424-9.
- Stadlbauer U., Woods S.C., Langhans W., Meyer U. PYY3-36: Beyond food intake. *Front Neuroendocrinol* 2015; 38:1-11.
- Yano J.M., Yu K., Donaldson G.P., Shastri G.G., Ann P., Ma L. et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 2015; 161(2):264-76.
- Chu H., Mazmanian S.K. Innate immune recognition of the microbiota promotes host-microbial symbiosis. *Nat Immunol* 2013; 14: 668-75.
- Zhou W., Lv H., Li M.X., Su H., Huang L.G., Li J., Yuan W.M. Protective effects of bifidobacteria on intestines in newborn rats with necrotizing enterocolitis and its regulation on TLR2 and TLR4. *Genet Mol Res* 2015; 14(3):11505-14.

25. Eiwegger T., Stahl B., Haidl P., Schmitt J., Boehm G., Dehlink E. et al. Prebiotic oligosaccharides: in vitro evidence for gastrointestinal epithelial transfer and immunomodulatory properties. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(8):1179-88.
26. Miller A.H., Haroon E., Raison C.L., Felger J.C. Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depress Anxiety* 2013; 30(4):297-306.
27. Felger J.C., Lotrich F.E. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience* 2013; 246: 199-229.
28. O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P., Hurley G., Luo F., Chen K. et al. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128(3):541-51.
29. Donato K.A., Gareau M.G., Wang Y.J., Sherman P.M. *Lactobacillus rhamnosus* GG attenuates interferon- γ and tumour necrosis factor- α -induced barrier dysfunction and pro-inflammatory signalling. *Microbiology* 2010; 156(Pt 11):3288-97.
30. O'Hara A.M., O'Regan P., Fanning A., O'Mahony C., Macsharry J., Lyons A. et al. Functional modulation of human intestinal epithelial cell responses by *Bifidobacterium infantis* and *Lactobacillus salivarius*. *Immunology* 2006; 118(2):202-15.
31. Redhu N., Shouval D., Bakthavatchalu V., Wang C., Conaway E., Goettel J. et al. O-005 YI microbiota drives inflammation by altering intestinal lamina propria macrophage phenotype in a novel IL10R-deficient model of very early onset IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22(suppl 1):S2-S3.
32. Kim K.S., Hong S.W., Han D., Yi J., Jung J., Yang B.G. et al. Dietary antigens limit mucosal immunity by inducing regulatory T cells in the small intestine. *Science* 2016; 351(6275):858-63.
33. Bharwani A., Mian M.F., Foster J.A., Surette M.G., Bienenstock J., Forsythe P. Structural & functional consequences of chronic psychosocial stress on the microbiome & host. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 63:217-27.
34. Söderholm J.D., Perdue M.H. Stress and intestinal barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280(1):G7-G13.
35. Mass M., Kubera M., Leunis J.C. The gut-brain barrier in major depression: intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29(1):117-24.
36. Maes M., Kubera M., Leunis J.C., Berk M. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. *J Affect Disord* 2012; 141(1):55-62.
37. Ait-Belgnaoui A., Durand H., Cartier C., Chaumaz G., Eutamene H., Ferrier L. et al. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37(11):1885-95.
38. Schmidt K., Cowen P.J., Harmer C.J., Tzortzis G., Errington S., Burnet P.W. Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2015; 232(10):1793-1801.
39. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J.E., Wolfe B.E. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505(7484):559-63.
40. Kang S.S., Jeraldo P.R., Kurti A., Miller M.E., Cook M.D., Whitlock K. et al. Diet and exercise orthogonally alter the gut microbiome and reveal independent associations with anxiety and cognition. *Mol Neurodegener* 2014; 9:36.
41. Kristensen N.B., Bryrup T., Allin K.H., Nielsen T., Hansen T.H., Pedersen O. Alterations in fecal microbiota composition by probiotic supplementation in healthy adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Genome Med* 2016; 8(1):52.
42. Claesson M.J., Jeffery I.B., Conde S., Power S.E., O'Connor E.M., Cusack S. et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 2012; 488(7410):178-84.
43. Distrutti E., O'Reilly J.A., McDonald C., Cipriani S., Renga B., Lynch M.A. et al. Modulation of intestinal microbiota by the probiotic VSL# 3 resets brain gene expression and ameliorates the age-related deficit in LTP. *PLoS One* 2014; 9(9):e106503.
44. Janik R., Thomason L.A., Stanis A.M., Forsythe P., Bienenstock J., Stanis G.J. Magnetic resonance spectroscopy reveals oral *Lactobacillus* promotion of increases in brain GABA, N-acetyl aspartate and glutamate. *Neuroimage* 2016; 125:988-95.
45. Williams S., Chen L., Savignac H.M., Tzortzis G., Anthony D.C., Burnet P.W. Neonatal probiotic (BGOS) supplementation increases the levels of synaptophysin, GluN2A-subunits and BDNF proteins in the adult rat hippocampus. *Synapse* 2016; 70(3):121-4.
46. Oliveros E., Ramirez M., Vazquez E., Barranco A., Gruart A., Delgado-Garcia J.M. et al. Oral supplementation of 2'-fucosyllactose during lactation improves memory and learning in rats. *J Nutr Biochem* 2016; 31:20-7.
47. Matthews D.M., Jenks S.M. Ingestion of *Mycobacterium vaccae* decreases anxiety-related behavior and improves learning in mice. *Behav Processes* 2013; 96:27-35.
48. Vázquez E., Barranco A., Ramirez M., Gruart A., Delgado-Garcia J.M., Martínez-Lara E. et al. Effects of a human milk oligosaccharide, 2'-fucosyllactose, on hippocampal long-term potentiation and learning capabilities in rodents. *J Nutr Biochem* 2015; 26(5):455-65.
49. Benton D., Williams C., Brown A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61(3):355-61.
50. Messaoudi M., Violle N., Bisson J.F., Desor D., Javelot H., Rougeot C. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes* 2011; 2(4):256-61.
51. Savignac H.M., Corona G., Mills H., Chen L., Spencer J.P., Tzortzis G. et al. Prebiotic feeding elevates central brain derived neurotrophic factor, N-methyl-D-aspartate receptor subunits and D-serine. *Neurochem Int* 2013; 63(8):756-64.
52. Savignac H.M., Kiely B., Dinan T.G., Cryan J.F. *Bifidobacteria* exert strain-specific effects on stress-related behavior and physiology in BALB/c mice. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26(11):1615-27.
53. Savignac H.M., Tramullas M., Kiely B., Dinan T.G., Cryan J.F. *Bifidobacteria* modulate cognitive processes in an anxious mouse strain. *Behav Brain Res* 2015; 287:59-72.
54. Steenbergen L., Sellaro R., van Hemert S., Bosch J.A., Colzato L.S. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun* 2015; 48:258-64.
55. Ohland C.L., Kish L., Bell H., Thiesen A., Hotte N., Pankiv E. et al. Effects of *Lactobacillus helveticus* on murine behavior are dependent on diet and genotype and correlate with alterations in the gut microbiome. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38(9):1738-47.