ДИСБАКТЕРИОЗАТА И ДИСРЕГУЛАЦИЯТА НА ИНТЕСТИНАЛНО-МОЗЪЧНАТА ОС КАТО ПАТОФИЗИОЛОГИЧНИ МЕХАНИЗМИ ЗА ВЪЗНИКВАНЕТО НА НЕРВНО-ПСИХИЧНИ РАЗСТРОЙСТВА

Николай Кирилов[1], Жеко Димитров[1], Камелия Братоева[2]

[1]Студент по медицина, Факултет по медицина, Медицински университет - Варна

[2]Катедра по физиология и патофизиология, Факултет по медицина, Медицински университет - Варна

DYSBACTERIOSIS AND THE DYSREGULATION OF THE BRAIN-GUT AXIS AS PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS

Nikolay Kirilov[1], Jeko Dimitrov[1], Kamelia Bratoeva[2]

[1]Student, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

[2]Department of Physiology and Pathophysiology, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Съществуват множество връзки между централната нервна система (ЦНС) и гастроинтестиналния тракт (ГИТ), често обозначавани в научната литература като чревно-мозъчна ос. Тя включва структури от ентералната нервна система, симпатикусовата система и спиналните нерви, nervus vagus и ендокринната система. Връзките на интестинално-мозъчната ос се осъществяват от множество хормони и невромедиатори, един от които е серотонинът (5-хидрокситриптамин, 5-НТ). Той е невротрансмитер, синтезиращ се от триптофан в серотонинергичните неврони на централната нервна система (10%) и ентерохромафинните клетки на гастроинтестиналния тракт (90%). Множество проучвания сочат и за участието на чревния микробиом - в частност анаеробните бактерии Turicibacter sanguinis, Akkermansia muciniphila, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus rhamnosus и други бактерии, представители на нормалната чревна микрофлора, в регулацията на нивата на 5-НТ в ГИТ и интестинално-мозъчната ос. Инвазията на ГИТ с патогенни бактерии може да доведе до дисрегулация на интестинално-мозъчната ос и възникването на системни реакции от страна на ЦНС. Данните сочат за участието на дисрегулацията на оста в патогенезата на някои заболявания на стомаш-

ABSTRACT

The central nervous system (CNS) and the gastrointestinal tract (GIT) form numerous connections that are often referred to in the scientific literature as the brain-gut axis. It includes structures from the enteric nervous system, the sympathetic nervous system and the spinal nerves, the vagus nerve and the endocrine system. A number of neurotransmitters and hormones take part in the formation of the nexuses of the brain-gut axis, one of them being serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT). 5-HT is a neurotransmitter synthesized from tryptophan in the serotonergic neurons of the CNS (10%) and the enterochromaffin cells of the GIT (90%). A number of publications point to the contribution of the intestinal microflora—in particular anaerobic bacteria, such as Turicibacter sanguinis, Akkermansia muciniphila, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus Rhamnosus, and other bacteria of the normal gut microbiome, in the regulation of the levels of 5-HT in the GIT and the brain-gut axis. The colonization of the GIT with pathogenic bacteria and dysbacteriosis can cause dysregulation in the brain gut-axis, which in turn can affect the function of the CNS. Research shows that such dysregulations take part in the pathogenesis of a number of gastrointestinal diseases (inflammatory bowel disease) and neuropsychiatric disorders (depression, anxiety and panic disorders, autism and multiple sclerosis). The aim of our research is to review the existing scientific literature

но-чревния тракт (inflammatory bowel disease) и на редица нервно-психични разстройства и заболявания на ЦНС (депресия, тревожно разстройство, аутизъм и мултиплена склероза). Целта на нашето проучване е да се направи научен обзор на съществуващата литература и уточняване на ролята на дисбактериозата като патофизиологичен механизъм във възникването на нервно-психичните разстройства. Нарастването на честотата на депресията, тревожните и паническите разстройства предопределя необходимостта от проучване на точните механизми на влиянието на чревната бактериална флора върху нивата на 5-НТ в ЦНС с идея разработване на нови начини за профилактика и лечение на тези състояния.

Ключови думи: *Серотонин, микробиом, чревно-мозъчна ос, нервно-психични*

on this topic and to clarify the role of dysbacteriosis as a pathophysiological mechanism in neuropsychiatric disorders. The constant increase in the cases of people with depression, anxiety, and panic disorders predetermines the need of researching the connections between the intestinal microbiome and the 5-HT levels in the CNS in hopes of finding new ways to prevent and treat these disorders.

Keywords: *serotonin, microbiome, brain-gut axis, neuropsychiatric disorders*

ВЪВЕДЕНИЕ

Серотонинът е известен невромедиатор, действащ върху специфични серотонинови рецептори (5-HT_{1A-F}, 5-HT_{2A-C}, 5-HT_3, 5-HT_4, 5-HT_{5A}, 5-HT_6 и 5-HT_7), разположени главно в ЦНС, ГИТ и ентералната нервна система (10). Връзките между тези системи образуват така наречената двупосочна мозъчно-интестинална серотонинова ос. Ефектите на серотонина биват централни (регулация на съня, поведението, настроението, удоволствието, апетита и повръщането, терморегулация и други) и периферни (регулация на съдовия тонус, интестиналния мотилитет и тромбоцитната агрегация). Тези му функции определят основната му роля в патофизиологията на множество заболявания на ЦНС и ГИТ (17), включително и на широко разпространени нервно-психични разстройства като депресия (2), тревожни и панически разстройства, дисрегулации на съня, когницията и настроението (6,20) и други. Известна е и съществуващата връзка между функцията на нормалния интестиналнен микробиом и нивата на серотонина в ГИТ и мозъчно-интестиналната ос (19), както и тази между дисбактериозата и нарушенията на серотониновия баланс в оста (15). Това кара множество учени да направят връзката между инвазията на ГИТ с патогенни микроорганизми и нервно-психичните разстройства (7) и изследването на влиянието на редица патогенни и непатогенни бактерии върху нивата на серотонин и експресията на различните серотонинови рецептори в мозъчно-интестиналната ос.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Да се направи литературен обзор на наличната информация по въпроса за дисбактериозата и дисрегулацията на интестинално-мозъчната ос и участието на тези процеси в патогенезата на нервно-психичните заболявания. Да се направи схематично представяне на влиянието на различните патогенни и непатогенни бактерии върху нивата на серотонин в оста и върху патогенезата на горепосочените заболявания.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Разгледани са множество публикации по въпроса за мозъчно-интестиналната ос. Резюмирана е основната информация, свързваща влиянието на нормалната и патогенната чревна микрофлора и нервно-психичните заболявания. Изготвени са схеми на различните патофизиологични механизми на влияние на някои бактерии върху патогенезата на тези заболявания.

Безспорна е ролята на чревния микробиом в поддържането на хомеостазата в ГИТ и целия човешки организъм. Едни от най-широко разпространените микроорганизми в ГИТ са бактериите от род *Lactobacillus*. Експериментално проучване, използващо риби зебра (*Danio rerio*) като животински модел, сочат за активното участие на *Lactobacillus rhamnosus* в регулацията на ни-

вата на различни невромедиатори и пептиди в мозъчно-интестиналната ос (12). При включването в диетата на рибите зебра на храни, съдържащи *L. rhamnosus*, се наблюдава увеличаване на експресията на гените *tph1a*, *tph1b*, *tph2*, *htr1aa*, *slc6a4a*, *MAOA* и *BDNF* в мозъка. Всички те са свързани с метаболизма на серотонина – *tph* гените кодират триптофан хидоксилази, ензими, участващи в синтезата на серотонина от триптофан, *htr1aa* – кодират серотонинов рецептор 1A, *slc6a4a* – серотонинов транспортер в мембраните на невроните и т.н. *BDNF* генът е отговорен за синтезата на едноименния BDNF (brain derived neurotrophic peptide) пептид, изграещ роля в матурацията, растежа и поддържането на жизнените функции на невроните при рибата зебра.



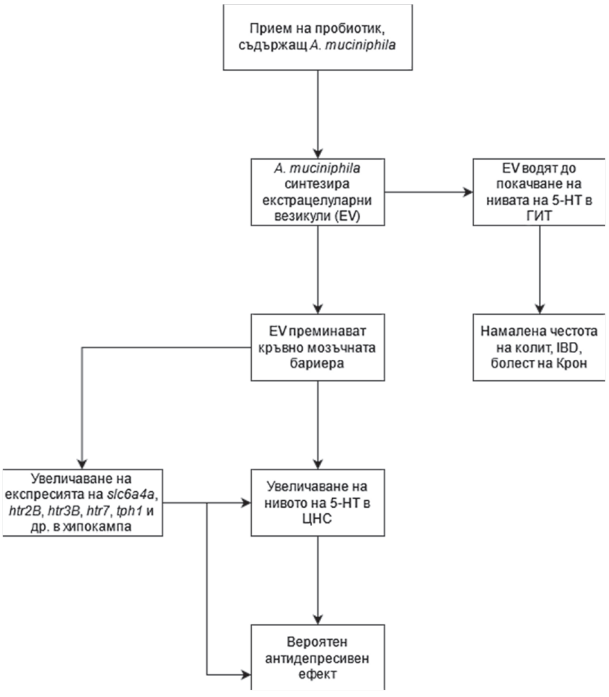
Фиг. 1. Патофизиологични механизми на въздействие на L. rhamnosus върху интестинално-мозъчната ос

Налични са еквивалентни гени в човешкия организъм, като се предполага подобен ефект върху нивата на серотонина и останалите горепосочени протеини от администрацията на *L. rhamnosus* (честа съставка на голяма част от пробиотиците и на някои млечни продукти) в човешкия организъм.

Подобно проучване е направено и върху опитни мишки, третирани с пробиотик, съдържащ друг представител на род Lactobacillus – *L. plantarum* (16). Отново се наблюдава сигнификантно покачване на нивата на 5-HT, BDNF пептид, серотониновия транспортер 5-HTT, както и на NT (brain neurotrophin) – растежен фактор в ЦНС.

Akkermansia muciniphila – грам- отрицателна бактерия, съставляваща средно около 5% от бактериите на микробиома на здрав човек, също взима акитвно участие в регулацията на интестинално-мозъчната ос и нивата на 5-HT в нея (18). Това взаимодействие се осъществява благодарение на отделените от бактерията екстрацелуларни везикули (EV). Характерно за тях е, че те могат безпрепятствено да преминават кръвномозъчната бариера (за разлика от серотонина) и директно да повлияват експресията на гени в хипокампалната формация. И в третирани с пробиотик с *A. muciniphila*, и при третирани с EV мишки е наблюдавано сигнификантно покачване в експресията на свързаните със серотониновата синтеза и метаболизъм гени - *slc6a4a*, *htr2B*, *htr3B*, *htr7*, *tph1*, *MAO* и други, както и покачване на нивата на серотонин и в ЦНС и ГИТ. Заедно с тези параметри са изследвани и нивата на инфламаторни цитокини (TNF-α, IL и други), като не е установено тяхното повишаване – липсва инфламаторна реакция след приложението на пробиотици, съдържащи *A. muciniphila*.

Особена роля в регулацията на мозъчно-интестиналната ос играе и *Turicibacter sanguinis* –



Фиг. 2. Патофизиологичен механизъм на въздействие на A. muciniphila върху интестинално-мозъчната ос.

грам-положителна, анаеробна, спорообразуваща бактерия, която експресира специфичен белтък (CUW-0748) (3), който е аналог на човешкия серотонинов транспортер SERT. Така *T. sanguinis* може директно да регулира нивата на 5-HT в ГИТ чрез серотонинов реъптейк (11). Проучвания показват и взаимодействия между CUW-0748 и често използвани антидепресанти от групата на селективните серотонинови реъптейк инхибитори (SSRIs). В частност е наблюдавано блокирането на CUW-0748 от fluoxetine (8). Точните механизми на T. sanguinis, участващи в регулацията на мозъчно-интестиналната ос, не са напълно изяснени, но проучвания показват намалени нива на *T. sanguinis* и някои други микроорганизми от нормалния чревен микробиом в индивиди с аутизъм (4,14).

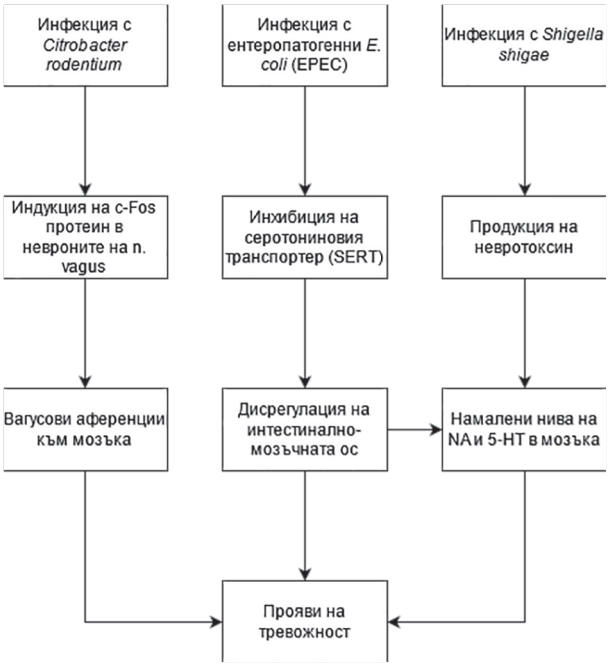
Освен гореописаните бактерии с основно положителна, пробиотична активност в регулацията на нивата на серотонин взимат участие и ентеропатогенни бактерии като *Campylobacter jejuni* (5), *Escherichia coli* (1), *Citrobacter rodentium* (13), *Shigella shigae* (9) и др. представители на сем. Enterobacteriaceae. Един от механизмите на това въздействие е самото намаляване на нивата на пробиотични бактерии в червата, но съществуват и специфични механизми за отделните патогени.

Едни от първите проучвания в тази област са относно влиянието на невротоксините, отделяни от ентеропатогенната грам-отрицателна бактерия *Shigella shigae*, върху нивата на 5-HT и норадреналин (NA) в мозъка. След прилагане на гореспоменатия токсин в опитни мишки и неговото преминаване през кръвно-мозъчната бариера са измерени намалени нива и на 5-HT, и на NA с последващи прояви на тревожност от страна на опитните животни.

Citrobacter rodentium – грам-отрицателен патоген, причиняващ опортюнистични инфекции при човека и трансмисивна хиперплазия на дебелото черво у мишки, също влияе върху мозъчно-интестиналната ос по уникален механизъм. Данните сочат, че при инфекция на мишки с *C. rodentium* се наблюдава сигнификантно покачване в експресията на c-Fos протеин във влакната на n. vagus. Този протеин е маркер за активността на нервните влакна. Покачването му доказва повишена активност от страна на n. vagus, а при мишките се наблюдават специфични промени в поведението, съответстващи на състояние на тревожност (мишките прекарват по-малко време на открито, в централните части на клетката, правят повече и по-дълги паузи в движенията за над 1 секунда, прекарват повече време в ъглите, в дупки, душейки изправени на два крака или свити на кълбо и т.н.).

Подобни данни има и за въздействието на ентерпатогена *C. jejuni*, при който също се наблюдава увеличение в количеството аференции, подавани от n. vagus към мозъка.

Подробно е проучено и влиянието на ентеропатогенните щамове на E. coli върху нивата на серотонин в ГИТ и мозъчно-интестиналната ос. Механизмът на действие на тези бактерии е свързан с инхибицията на серотониновия транспортер (SERT). При инфектиране на Caco-2 клетки (клетъчна култура, модел на епителни клетки от ГИТ) се наблюдават понижени нива на SERT, понижен серотонинов ъптейк и намалено количество серотонин в чревната мукоза, водещо до дисрегулация в мозъчно-интестиналната ос.



Фиг. 3. Обща схема на патофизиологичните механизми на влияние на ентеропатогенните бактерии S. shigae, E. coli и C. rodentium върху мозъчно-интестиналната ос

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Всички цитирани проучвания потвърждават тясната връзка между гастроинтестиналния микробиом и правилната функция на мозъчно-интестиналната ос, а следователно и връзката между микробиома и патогенезата на депресията, нарушенията на съня и когнитивните функции на мозъка, тревожните и паническите разстройства, аутизма, мултиплената склероза (21) и други нервно-психични разстройства.

Нарастването в последно време и особено в разгара на пандемията със SARS-CoV-2 на пациенти с нервно-психични разстройства определя депресията и нервно-психичните разстройства като заболявания с нарастваща социална значимост. Това води до увеличаваща се нужда от правилното и изчерпателно разбиране на патофизиологичните механизми на тези заболявания. Дисбактериозата – като пример за такъв механизъм, все още остава пренебрегната като чест и важен фактор в патогенезата на нервно-психичните разстройства. Следователно, съществува необходимост от разширяване на възможностите за изследване на човешкия микробиом и влиянието му върху серотониновия баланс и психическото здраве. Нужно е и подобряване информираността на широката публика за влиянието на чревната флора, дисбактериозата, правилното хранене и приема на медикаменти (антибиотици и пробиотици) върху психическото здраве на човека. Чрез бъдещи изследвания в тази насока интестиналният микробиом може да се превърне в нов таргет за терапия и профилактика на нервно-психичните разстройства, а корекцията на дисбактериозата да се превърне в допълнителен способ в купирането на нарастването на честотата на тези социалнозначими заболявания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ali Esmaili, Saad F. Nazir, Alip Borthakur, Dan Yu, Jerrold R. Turner, Seema Saksena et al. Enteropathogenic Escherichia coli Infection Inhibits Intestinal Serotonin Transporter Function and Expression. Gastroenterology, Volume 137, Issue 6, December 2009, Pages 2074-2083;
2. Alper Evrensel, Mehmet Emin Ceylan. The Gut-Brain Axis: The Missing Link in Depression. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience 2015; 13(3): 239-244;
3. Amar Sarkar, Siobhán Harty, Katerina V.-A. Johnson, Andrew H. Moeller, Rachel N. Carmody, Soili M. Lehto et al. The role of the microbiome in the neurobiology of social behaviour. Biological reviews Volume95, Issue5, October 2020, Pages 1131-1166;
4. Feitong Liu, Jie Li, Fan Wu, Huimin Zheng, Qiongling Peng, Hongwei Zhou. Altered composition and function of intestinal microbiota in autism spectrum disorders: a systematic review. Translational Psychiatry, 2019 Jan, 29, 9(1):43;
5. Goehler LE, Gaykema RP, Opitz N, Reddaway R, Badr N, Lyte M. Activation in vagal afferents and central autonomic pathways: earlyresponses to intestinal infection with Campylobacter jejuni. Brain Behav Immun 2005;19:334–44.
6. J. F. Cryan, S. M. O'Mahony. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. Journal of Neurogastroenterology and Motility, Volume 23, Issue 3, March 2011, Pages 187-192;
7. Jane A. Foster, Karen-Anne McVey Neufeld. Gut–brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. Trends in Neuroscience, Trends in Neurosciences, Volume 36, Issue 5, May 2013, Pages 305-312;
8. Jill M. Hoffman, Kara G. Margolis. Building community in the gut: a role for mucosal serotonin. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2020 January, 17(1): 6–8.
9. K. Masek, R. Smetana, Helena Rasková. Changes in noradrenaline and serotonin content of the brain after Shigella shigae toxin administration. International Journal of Neuropharmacology, Volume 1, Issues 1–3, November 1962, Pages 71-77;
10. L. F. Mohammad-Zadeh, L. Moses, S. M. Gwaltney-Brant. Serotonin: a review. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 2008 Jun; 31(3):187-99;
11. Lauren A. Jones, Emily W. Sun, Alyce M. Martin, Damien J. Keating. The ever-changing roles of serotonin. International Journal of Biochemistry and Cell Biology, Volume 125, August 2020, 105776;
12. Luca Borrelli, Serena Aceto, Claudio Agnisola, Sofia De Paolo, Ludovico Dipineto, Roman M. Stilling, et al. Probiotic modulation of the microbiota-gut-brain axis and behavior in zebrafish. Scientific Reports, Volume 6, Article number: 30046 (2016);
13. Mark Lyte, Wang Li, Noel Opitz, Ronald P. A. Gaykema, Lisa E. Goehlerd. Induction of anxiety-like behavior in mice during the initial stages of infection with the agent of murine colonic hyperplasia Citrobacter rodentium;
14. Narek Israelyan, Kara Gross Margolis. Serotonin as a link between the gut-brain-microbiome axis in autism spectrum disorders. Pharmacological research, Volume 140, February 2019, Pages 115-120;
15. P. Bercik, S. M. Collins, E. F. Verdu. Microbes and the gut-brain axis. Journal of Neurogastroenterology and Motility, Volume 24, Issue 5, May 2012, Pages 405-413;
16. Reza Ranuh, Alpha Fardah Athiyyah, Andy Darma, Vitria Prasetyo Risky, Wibi Riawan, Ingrid S. Surono, et al. Effect of the probiotic Lactobacillus plantarum IS-10506 on BDNF and 5HT stimulation: role of intestinal microbiota on the gut-brain axis. Iran Journal of Microbiology, 2019 Apr,11(2):145-150;
17. Robin Spiller, Ching Lam. An Update on Post-infectious Irritable Bowel Syndrome: Role

of Genetics, Immune Activation, Serotonin and Altered Microbiome. Journal of Neurogastroenterology and Motility 2012; 18(3): 258-268;

18. Rezvan Yaghoubfar, Ava Behrouzi, Fatemeh Ashrafian, Arefeh Shahryari, Hamid Reza Moradi, Samira Choopani, et al. Modulation of serotonin signaling/metabolism by Akkermansia muciniphila and its extracellular vesicles through the gut-brain axis in mice. Scientific Reports, volume 10, Article number: 22119 (2020);

19. S. M. O'Mahony, G. Clarke, Y. E. Borre, T. G. Dinan, J. F. Cryan. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. Behavioural Brain Research, Volume 277, 15 January 2015, Pages 32-48;

20. Trisha A. Jenkins, Jason C. D. Nguyen, Kate E. Polglaze, Paul P. Bertrand. Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. Nutrients, 2016 Jan 20; 8(1):56;

21. Tsveta S. Malinova, Christine D. Dijkstra, Helga E. de Vries. Serotonin: A mediator of the gut–brain axis in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal, Vol 24, Issue 9, 2018 Aug, 24(9):1144-1150.

Адрес за кореспонденция:
Камелия Жечкова Братоева
УС по патофизиология,
Катедра "Физиология и патофизиология"
ул. "Проф. Марин Дринов" 55
Варна, 9000
e-mail: kamelia.bratoeva@mu-varna.bg
e-mail: k_brat@abv.bg