

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Комаристый Д.Г., Лидохова О.В.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»,
Воронеж, e-mail: komarde@yandex.ru

Невозможно не заметить, что в современном мире с развитием информационных технологий стремительно возрастает нагрузка на нервную систему человека. Именно поэтому проблема диагностики и лечения нейродегенеративных заболеваний становится более актуальной и приоритетной для медицинского сообщества. Одной из самых распространенных патологий нервной системы является болезнь Паркинсона (БП). По частоте встречаемости она занимает второе место после болезни Альцгеймера, наиболее подвержены данному заболеванию жители высокоразвитых стран в возрасте 50-60 лет [1]. Однако в последние годы благодаря активному изучению вопроса этиологии и патогенеза БП было установлено, что развитие данной патологии затрагивает не только мозговые структуры, но и микробиот кишечника. По мнению некоторых исследователей, в возникновении БП важную роль играют экзогенные (токсические, инфекционные) факторы. Это является основой алиментарной концепции, согласно которой патологический агент может проникать в ЦНС по волокнам блуждающего нерва при снижении барьерной функции кишечника. Ось кишечник-мозг представляет собой интерактивную сеть, связывающую кишечник с мозгом и включающую двунаправленную коммуникацию между желудочно-кишечной системой (ЖКТ) и центральной нервной системой (ЦНС). GBA (ось кишечник-мозг) описывает двунаправленное взаимодействие в кишечной среде, между кишечным эпителием, иммунной системой слизистой оболочки и микробиотой, с кишечной нервной системой (ENS) [2]. ENS, внутренняя иннервация ГИС, представляет собой обширную сеть нейронов и глии. Благодаря своей сложной схеме и разнообразию нейронов, ENS способна функционировать автономно, но она модулируется входными сигналами от ЦНС. Связь между ENS и ЦНС является двунаправленной, она совместно участвует в перекрестных помехах кишечной микробиоты и GBA. Кроме того, функция ENS опосредуется двумя важными клеточными группами: энтеральными нейронами и энтеральными глияльными клетками (EGC). Энтеральные нейроны участвуют в сократительной способности кишечника, в то время как EGC обладают специфическими транскрипционными. EGC проявляют, помимо механической поддержки, нейромедиаторные, иммунные и гомеостатические функции в кишечнике, а также участвуют в целостности

эпителиального барьера, пролиферации и дифференцировке эпителиальных клеток и защите кишечника [3]. Патофизиология БП заключается в агрегации внутриклеточных амилоидных включений в телах нейронов (тельца Леви – LB) и нейритах (неврит Леви – LN), агрегированного α -синуклеина. Многие факторы ответственны за структурные изменения α -синуклеина, такие как взаимодействие липидов и мембран [4]. Обнаружение накопления α -синуклеина является ранним диагностическим признаком БП.

В последние годы появляется все больше доказательств того, что окислительный стресс, вызванный процессом воспаления, и токсичность, вызванная цитокинами, могут влиять на дегенерацию черной субстанции и прогрессирование БП. Роль воспаления в развитии физиопатологии БП поддерживается возникновением активированной инфильтрации микроглии и Т-лимфоцитов, а также присутствием провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (TNF- α), гамма-интерферон (IFN- γ), интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-1 бета (IL-1 β), в головном мозге и периферической крови. Биопсии толстой кишки у пациентов с БП на ранних стадиях показывают накопление α -синуклеина в нейронах кишечника до появления двигательных симптомов. Это предполагает его возможную раннюю агрегацию в нервной ткани кишечника пациентов с БП с последующей передачей в головной мозг на более поздних стадиях. Повышенная проницаемость кишечника также наблюдается на ранних стадиях БП, что является основным пусковым механизмом воспаления и может быть связано с повышенной агрегацией α -синуклеина в кишечнике. Предполагается, что повышенный окислительный стресс является следствием изменений в ГМ, который способствует агрегации α -синуклеина в кишечнике. Агрегированный α -синуклеин может попадать в мозг системным или блуждающим путями. Учитывая системный путь, повышенное воспаление и проницаемость кишечника могут вызвать генерализованное воспаление, которое может повысить проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что приводит к активации микроглии в головном мозге. Учитывая блуждающий путь, агрегаты α -синуклеина могут распространяться прионоподобным образом из нейронов кишечника в головной мозг через блуждающий нерв посредством связывания, поглощения и интернализации предварительно сформированных фибрилл либо с геном активации лимфоцитов 3, либо с нейрексином 1 β , которые затем могут активировать микроглию в головном мозге. Интересно, что экспрессия LAG3 повышена в активированных клетках микроглии. Активация микроглии любым из этих путей приведет к усилению окислительного стресса, тем самым усугубляя нейровоспаление. Кроме того, активация

микрोगлии может усиливать агрегацию и размножение α -синуклеина, что приводит к нейродегенерации и прогрессированию БП [5].

Диета с высоким содержанием клетчатки приводит к увеличению короткоцепочечных жирных кислот, а диета с высоким содержанием жиров снижает их концентрацию. Короткоцепочечные жирные кислоты, продуцируемые микробиомом, составляют 99% от всего их количества в организме человека. Они поглощаются энтероцитами либо через транспортер монокарбоксилата 1 (MCT1), либо через транспортер монокарбоксилата, связанного с натрием (SMCT1), и метаболизируются в энтероцитах. Их метаболизм обеспечивает около 5-10% энергетических потребностей кишечника. Хотя лишь незначительная часть короткоцепочечных жирных кислот, полученных из микробиоты, попадают в системный кровоток и другие ткани, было признано их влияние на различные органы и ткани организма, в частности, они необходимы для профилактики кишечных заболеваний. Помимо их регуляции воспаления и активации иммунной системы, они также регулируют активацию жировой ткани, энергетический гомеостаз, аппетит и сон и играют ключевую роль в оси кишечник-мозг. Более того, предполагается, что они поддерживают ГЭБ и свойства и функции гематокишечного барьера [6]. Следовательно, снижение численности бактерий, продуцирующих SCFA, приведет к дефициту SCFA, тем самым усиливая вредные процессы воспаления кишечника, проницаемости и активации микрोगлии в головном мозге пациентов с БП.

Бутират является широко известным и тщательно изученным короткоцепочечной жирной кислотой, которая проявляет свои противовоспалительные свойства путем ингибирования гистондеацетилазы (HDAC), регулируя экспрессию факторов транскрипции, которые играют ключевую роль в иммунных и воспалительных реакциях. Например, было показано, что его ингибирующая активность HDAC ингибирует активацию ядерного фактора κ B (NF- κ B) или активировует Foxp3 [7] в клетках кишечника, таким образом, оказывая противовоспалительное действие. Кроме того, ингибирующая активность HDAC также позволяет бутирату укреплять как кишечный барьер, так и целостность ГЭБ. Бутират, регулируя белки щелевых соединений, сохраняет целостность кишечника и барьера ГЭБ и замедляет процесс воспаления. В кале пациентов с БП наблюдалось снижение численности продуцирующих бутират бактерий Firmicutes [8].

Таким образом, развитие и прогрессирование БП контролируются изменениями в микробиоме кишечника, связанными с питанием. Согласно предыдущим выводам, диета стала многообещающим потенциальным фактором, который может предотвратить развитие БП или остановить его прогрессирование. Диета

с высоким содержанием жиров и сахара, также называемая западной диетой (ЗД), считается фактором риска нейродегенеративных заболеваний и коррелирует с развитием БП. Более того, исследования показали, что ЗД играет пагубную роль в течении заболевания, усугубляя симптомы у пациентов с БП. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что дисбиоз или аномальный микробиом непосредственно способствуют развитию БП. Последнее включает такие последствия, как нейровоспаление и нейродегенерация, вызванные митохондриальной дисфункцией, резистентностью к инсулину, активацией пиринового домена семейства NLR, содержащего 3 (NLRP3) инфламмосомы, увеличением количества бактерий, содержащих LPS, и снижением количества бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты.

Список литературы

1. Миллохина И.В., Ермоленко Е.И., Иванова А.С., Суворов А.Н. Роль микробиоты желудочно-кишечного тракта в патогенезе болезни Паркинсона // Неврологический журнал. 2017. № 6. С. 280-286.
2. Dowling L.R. Enteric nervous system and intestinal epithelial regulation of the gut-brain axis // Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2022. № 150. P. 513-522.
3. Capoccia E. Enteric nervous system and intestinal epithelial regulation of the gut-brain axis // Int J Immunopathol Pharmacol. 2015. № 4. P. 443-451.
4. Drobny A. Molecular Communication Between Neuronal Networks and Intestinal Epithelial Cells in Gut Inflammation and Parkinson's Disease // Front Med (Lausanne). 2021. № 4. P. 443-451.
5. Birol M., Wojcik S.P., Miranker A.D. Identification of n-linked glycans as specific mediators of neuronal uptake of acetylated α -synuclein // PLoS Biol. 2019. № 17. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000318.
6. Manfredsson F.P., Luk K.C. Induction of alpha-synuclein pathology in the enteric nervous system of the rat and non-human primate results in gastrointestinal dysmotility and transient CNS pathology // Neurobiol Dis. 2018. № 112. С. 106-118.
7. Furusawa Y., Obata Y. Induction of alpha-synuclein pathology in the enteric nervous system of the rat and non-human primate results in gastrointestinal dysmotility and transient CNS pathology // Nature. 2013. № 504. P. 446-450.
8. Keshavarzian A., Green S.J. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease // Mov Disord. 2015. № 30(10). P. 1351-1360.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ГИПЕРТОНИЕЙ И НАРУШЕНИЯМИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ: ИЗУЧЕНИЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ

Левшаков Д.В., Лидохова О.В.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко», Воронеж, e-mail: levshakovdanya@yandex.ru

В современном мире лидирующую позицию среди заболеваемости населения занимают патологии сердечно-сосудистой системы, куда входят ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, а также, тесно связанные с ней нарушения мозгового кровообращения. Патологическая связь между гипертонией и на-