

**В.М. Бондаренко**, Е.В. Рябиченко

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПАТОЛОГИИ КИШЕЧНО-МОЗГОВОЙ ОСИ

*НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия*

Рассматриваются нейрогуморальные и иммуновоспалительные механизмы развития заболеваний, связанных с патологией кишечно-мозговой оси, – от острых локальных до системных хронических. Воспалительное поражение желудочно-кишечного тракта (ВЗК) является первым признаком вегетативной недостаточности, ибо одной из основных его причин считается стресс с нарушением в ГГА, повышением синтеза кортизола и усилением воспалительного ответа с нарушением барьера проницаемости. Депрессия как результат хронического стресса ведет к анатомическим и биохимическим изменениям в корковых и подкорковых структурах мозга, вызывая нарушение синтеза серотонина и других нейромедиаторов, воздействующих не только на ЖКТ, но и на другие функции АНС. Снижение серотонинэргической и дофаминэргической нейротрансмиссии не только усиливает воспаление, но, действуя в тандеме с провоспалительными цитокинами (например, при системных хронических инфекциях), может привести к необратимым последствиям, нарушая нейропластичность и нейрогенерацию. В статье обсуждаются механизмы нарушения КМО и основные мишени для лечения и реабилитации: антидепрессанты, агонисты серотонина и норадреналина, агонисты никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

*Ключевые слова:* кишечно-мозговая ось, стресс, депрессия, серотонин, воспаление, противовоспалительный холинергический путь.

## PERSPECTIVES FOR PATHOGENETIC THERAPY UNDER IMPAIRED GUT-BRAIN AXIS

**В.М. Бондаренко**, E.V. Ryabichenko

*Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia*

Immunoinflammatory and neurohumoral mechanisms of diseases associated with the pathology of enteric brain axis are considered – from the acute local to the systemic chronic. Inflammation of the gastrointestinal tract (IBD) is the first sign of autonomic nervous system failure, because one of its basic reasons is considered to be the stress with hypothalamic-pituitary-adrenal pathway disturbance, increased cortisol synthesis and amplification of the inflammatory response with impaired permeability barrier. Depression as a result of chronic stress leads to anatomical and biochemical changes in cortical and subcortical structures of the brain, causing a disruption of the synthesis of serotonin and other neurotransmitters that affect not only the gastrointestinal tract, but the other functions of the autonomic nervous system. Reduced serotonergic and dopaminergic neurotransmission not only enhances inflammation, but, acting in tandem with the pro-inflammatory cytokines (eg, in systemic chronic infections), can lead to irreversible consequences, disrupting neuroplasticity and neuroregeneration. The article discusses the mechanisms of gut-brain axis pathology and the main targets for the treatment and rehabilitation: antidepressants, serotonin and norepinephrine agonists, nicotinic acetylcholine receptors.

*Key words:* gut-brain axis, stress, depression, serotonin, inflammation, anti-inflammatory cholinergic pathway.

### Введение

Термин «кишечно-мозговая ось» или «gut-brain axis», «brain-gut axis» (КМО) – появился в научной среде сравнительно недавно, но его «насиленное» внедрение в медицинскую науку можно только недооценить. Коммуникации мозга и кишечника осуществляются с помощью автономной нервной системы и циркумвентрикулярных органов. В этом процессе участвуют блуждающие, крестцовые, чревные нервы, ядро одиночного пути, гипоталамус, таламус и корковые отделы, координирующие функционирование нижеперечисленных структур. Поэтому неудивительно, что начальными проявлениями патологии КМО являются вегетативные нарушения, обратимые на первых стадиях и ведущие к серьезным полиорганным проблемам на последующих. Автономная нервная система (АНС) и ее нейромедиаторы активно исследуются

в последнее десятилетие, разрабатываются методы оценки статуса АНС, например, определение вариабельности сердечного ритма и др. Это поможет выявить дефект на ранней стадии и определить его причину: персистирующая инфекция, поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с нарушением барьера проницаемости (что происходит при всех воспалительных заболеваниях ЖКТ) и нейродегенерация, проявляющаяся на разных уровнях КМО – от нервов, сплетений до корковых структур. К сожалению, практикующие врачи не считают вегетативные расстройства заболеванием, и самое худшее, что они могут предпринять, столкнувшись с такими проблемами, – это назначить антидепрессанты и нейролептики, которые вызывают массу побочных эффектов, усугубляющих течение болезни – от экстрапирамидных расстройств до суицида, особенно у молодых пациентов [1]. Нарушение функционирования АНС

может привести к развитию тяжелой патологии – от депрессивных расстройств до полиорганной недостаточности.

Данный пробел в медицинской науке необходимо заполнить, и предлагаемая статья, по сути, – это первая попытка связать воедино нейрогуморальные и иммуновоспалительные механизмы развития заболеваний – от острых локальных до системных хронических. Ибо только от знания этих путей зависит выбор правильного лечения заболеваний, связанных с патологией КМО.

Что такое патология взаимоотношений мозга и кишечника? Это не только депрессивные расстройства и воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с нарушением процессов пищеварения, эвакуации пищи и кишечного транзита, сопровождающиеся висцеральной гиперчувствительностью. Это и заболевания, связанные с патологией опорно-мышечного аппарата, центральной, вегетативной и периферической нервной системы, а также хронические инфекционные системные заболевания и полиорганная недостаточность. И практически все вышеперечисленные состояния характеризуются хроническим болевым синдромом, наиболее выраженным в далеко зашедших случаях, когда патологический процесс распространяется на все отделы нервной системы. Если начальные стадии болезни характеризуются лишь так называемым болезненным статусом (субфебрилитет, заторможенность, слабость, утомляемость, депрессия), которые, как правило, игнорируются, то конечные стадии предполагают некупируемые нейрогенные боли, сигнализирующие о повреждении нервной ткани, причинами которой могут быть ишемия, компрессия, инфекционное воспаление и некроз.

Взаимоотношения мозга и кишечника реализуются на молекулярном, клеточном, органном, системном и организменном уровнях. Они осуществляются посредством эндокринной, нервной, иммунной систем и неспецифического природного иммунитета. Несколько аспектов функционирования КМО были освещены в предыдущих обзорах [2–7], как то: роль микробиоты как супраорганизма, запускающего формирование эндокринной, кишечной нервной системы и иммунитета, участие КНС и кишечной глии в осуществлении барьерных функций кишечника, и, соответственно, микроглии – в поддержании целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Особое внимание было уделено бинаправленному характеру этих взаимосвязей – от регуляции мозгом собственно кишечных функций (насыщение, наполнение, перистальтика) до развития депрессии и когнитивных расстройств в результате нарушения кишечного и гематоэнцефалического барьеров с последующей эндотоксемией при патологии КМО. Представленный ранее механизм развития патологии КМО является логичным обоснованием патогенетической терапии, направленной на устранение инфекции, снижение воспаления и стабилизацию барьерных функций, что подразумевает применение

антиоксидантов и нейропротекторов, противовоспалительных и антибактериальных препаратов.

Однако существует еще несколько аспектов функционирования КМО, также играющих немаловажную роль в жизнедеятельности макроорганизма, от знания которых зависит выбор правильного лечения. К ним относятся депрессия и стресс, реализуемые через гипоталамо-гипофизарно-адреналовый путь (ГГА), а также взаимосвязь нервной и иммунной систем, осуществляемая посредством парасимпатической и симпатической нервной системы. Впрочем, и стресс, и собственно ЖКТ-функции, и иммунитет, и АНС настолько взаимосвязаны, что разделить их не представляется возможным.

### **Стресс**

Стресс – это наша повседневная жизнь, стабильность которой зависит от возможностей организма противостоять жизнеугрожающим ситуациям. Особенно чувствительными к стрессу являются ЖКТ и иммунная система. Стресс может воздействовать на различные физиологические функции ЖКТ, включая желудочную секрецию, кишечную перистальтику, проницаемость слизистой, барьерную функцию, висцеральную чувствительность и кровоснабжение слизистой. Ключевым активатором ГГА пути является кортикотропин-рилизинг фактор, секретируемый эндокринными клетками в перивентрикулярном ядре гипоталамуса. Нейроэндокринный, автономный и поведенческий ответ на страх и стресс опосредуются кортикотропином и урокортикотропином. Они инициируют сигнальный каскад ГГА пути, стимулируя синтез АКТГ в гипофизе, который индуцирует выработку глюкокортикоидов надпочечниками [8–9]. Стресс часто приводит к обострению заболеваний. При остром стрессе возможна блокада гипоталамо-гипофизарного пути и, как следствие, – увеличение резистентности к глюкокортикоидам и торможение иммунного ответа. Однако хронический межличностный стресс вызывает наиболее серьезные и стойкие нарушения, регистрируемые в течение полугода, как то: повышение С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов в крови, увеличение РНК транскрипционного фактора NFκB, повышенную продукцию ИЛ-6 в ответ на действие липополисахарида (ЛПС). При исследовании ректальной слизистой пациентов с язвенным колитом, перенесших стресс, было выявлено увеличение ЛПС-индуцированных цитокинов, лейкоцитов, естественных киллеров, активация тромбоцитов и продукции активных форм кислорода, а также ишемия – снижение кровотока в слизистой. При болезни Крона отмечалась потеря симпатических нервных волокон и соответствующих нейротрансмиттеров в воспаленных областях толстой кишки. Кроме того, стресс вызывал генерацию симптомов из непораженных участков кишечника с интактными симпатическими волокнами, что предполагает участие стрессовой реакции в распространении воспаления [10].

Воспалительные заболевания ЖКТ остаются загадкой для врачей. Несмотря на то, что при этих расстройствах выявлены органические поражения кишечной глиии и кишечных нейронов, а также нарушение проницаемости слизистого барьера, не говоря уже о молекулярных изменениях лимфоидных, макрофагальных и тучных клеток, нацеленных на увеличение количества клеток хронического воспаления и повышенную экспрессию провоспалительных цитокинов в ректальной слизи (например, при синдроме раздраженного кишечника – СРК), эти расстройства по-прежнему называют функциональными. Отсутствие концептуальной модели, которая охватывала бы как поведенческие, так и кишечные проявления, мешает рациональной разработке лекарственных средств для лечения такой патологии. Это также вызывает взаимное разочарование врача и пациента [11]. Многочисленные исследования утверждают, что стресс влияет на течение заболевания, но до сих пор не доказано позитивное воздействие когнитивной терапии или психотропных препаратов на исход ВЗК. И это не удивляет, учитывая, что первопричиной СРК является патология КМО, тем более что она выступает, наряду с висцеральной гиперчувствительностью, маркером СРК. Висцеральная гиперчувствительность может быть периферической или центральной, следствием воспаления в пищеварительном тракте или аномальной обработки болевых импульсов на спинальном и (или) супраспинальном уровне. Стресс участвует в патогенезе и развитии СРК. Также наблюдаются расстройства вегетативной нервной системы как следствие дисфункции КМО [12].

Различные классы лекарств используются в настоящее время для купирования висцеральной гиперчувствительности и других симптомов СРК, как то: антагонисты серотониновых рецепторов, трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, габапентиноиды, антагонисты КРФ (кортикотропин-рилизинг фактор), агонисты бета3-адренорецепторов, соматостатин, N-methyl d-aspartate-рецепторный антагонист, мелатонин, агонисты опиоидов [13]. Серотонин (5-гидрокситриптамин) является ключевым нейромедиатором и сигнальной молекулой, обеспечивающей функции поглощения, секреции, ощущения, моторики. Многочисленные исследования свидетельствуют о нарушении серотонинэргической активности в мозге и в кишечнике пациентов с СРК. Причем, при СРК с доминированием диарейного симптома (СРКд) отмечалось повышение 5-гидрокситриптамина в плазме, тогда как у пациентов с преобладанием констипационной формы (СРКк) уровень серотонина был снижен. Также наблюдались изменения концентрации транспортного белка серотонина в тканях и плазме. Необходимо отметить, что СРКк приводит к наиболее тяжелым последствиям, так как неизбежно вызывает ишемию и растяжение слизистой толстого кишечника. Это не только болевой синдром и нарушение барьерной

функции кишечника, это некроз ишемизированных участков и развитие вторичной воспалительной реакции, индуктором которой является негистоновый ядерный белок (HMGBl), высвобождающийся при некрозе клеток и активирующий Toll-рецепторы и синтез провоспалительных цитокинов [14]. Учитывая вышесказанное, первоочередная помощь таким пациентам состоит в том, чтобы восстановить кишечный транзит и стимулировать перистальтику. Традиционные слабительные средства чаще всего неэффективны, особенно при тяжелых многолетних констипациях. Рекомендуются ранее для этих целей нерастворимые диетические волокна весьма сомнительны, так как они не только не влияют на перистальтику и всасывание, ибо оседая в средней части толстого кишечника, независимо от количества потребляемой воды и волокон, даже задерживают перистальтику и повышают газообразование и боль. Более эффективными в облегчении констипации являются мягкие фруктовые волокна, а также лактулоза, которая индуцирует моторику ЖКТ [8, 15].

На основании последних данных о метаболизме серотонина при СРК были разработаны новые препараты. 5-ГТ4-рецепторы обнаружены в кишечных нейронах и гладкомышечных клетках. Их стимуляция ведет к высвобождению ацетилхолина и прокинетическому эффекту [12]. Рецепторные агонисты 5-гидрокситриптамин-рецептора 4 (серотонина) стимулируют перистальтику и кишечную секрецию, усиливая кишечный транзит [16]. Прокинетическим эффектом обладают также дофаминовые антагонисты и модуляторы желчных кислот. Для лечения СРКд применяют антагонисты серотонина, антагонисты кортикотропин-рилизинг фактора, ингибиторы хлоридных каналов, бензодиазепины, модулирующие автономный ответ, ингибиторы триптофангидроксилазы (снижение уровня серотонина) и активированный уголь, абсорбирующий серотонин и желчные кислоты [12].

Итак, пусковым механизмом для развития заболеваний ЖКТ является стрессогенный фактор. Стресс может привести к обострению язвенной болезни и рефлюксного синдрома. Он может способствовать нарушению секреции желудочного сока и бикарбонатов, снижению кровотока в слизистой, уменьшению пролиферации и регенерации пораженной слизистой, изменению моторики желудка и кишечника. Активация КМО ведет к нарушению висцеральной чувствительности, изменению синтеза желудочно-кишечных гормонов и нейромедиаторов, повышению экспрессии и высвобождения провоспалительных цитокинов, активации тучных клеток и природного иммунного ответа [17–18]. Закономерный вопрос об уместности назначения психотропных препаратов при частых обострениях требует более внимательного отношения. Например, трициклические антидепрессанты, наиболее часто назначаемые пациентам, обладают весьма серьезными побочными эффектами. Помимо антихолинергических свойств (констипация, тахикардия, дизурия,

ксеростомия), они вызывают центральные побочные эффекты (седация, дезориентация, бессонница, возбуждение, кошмары, вплоть до суицида), особенно тяжело выраженные у молодых пациентов. Практически такие же побочные эффекты наблюдаются при назначении нейролептиков, в частности, развиваются экстрапирамидные расстройства [1, 19–21]. Необходимо отметить, что выраженность нежелательных эффектов при использовании трициклических антидепрессантов и нейролептиков определяется генетическим статусом: пациенты с низкой способностью метаболизировать соответствующий препарат проявляли в большей степени побочные эффекты. Этот полиморфизм был обусловлен уровнем CYP2D6 и связан с другими нейротрансмиттерами [20].

### Депрессия

Если стресс считается обратимым состоянием в течение определенного периода времени, то длительное воздействие стрессогенного фактора может привести к развитию депрессивного синдрома. Пока не ясно, является ли он обратимым, но известно, что депрессия неизбежно сопровождается функциональными и структурными изменениями в мозге: в корковых зонах, гиппокампе, гипоталамусе, а также биохимическими нарушениями нейротрансмиссии. Теория Смита, появившаяся в 90-х, в настоящее время подтверждается многочисленными исследованиями в этой области. Он первый предположил взаимосвязь между активацией природного иммунитета и развитием депрессии. Действительно, введение монокинов (цитокинов) добровольцам вызывало симптомы, достаточные для установления психиатрического диагноза, в том числе и гормональные нарушения, характерные для депрессивных состояний. Эта теория позволила связать депрессию с сердечно-сосудистыми болезнями, системным воспалением, инсультом и другой патологией, при которой отмечалась активация макрофагов. Она также объясняет более высокую частоту депрессивных эпизодов у женщин благодаря способности эстрогенов активировать макрофаги, и соответственно – чрезвычайно низкую частоту депрессии в Японии вследствие профилактического эффекта рыбьего жира, содержащего эйкозапентаеновую кислоту (омега-3), обладающую супрессивным действием на макрофаги, в отличие от омега-6 жиров. Инфекции и аллергены также провоцируют депрессию, поскольку активируют макрофаги [22].

Сходство депрессивного состояния и болезненного состояния (статуса) поразительно. Общими соматическими эффектами являются утомляемость, нарушение веса, аппетита, сомногенный эффект. Поведенческие эффекты также сходны – подавленное настроение, чувство собственной никчемности и вины, социальная изоляция, ангедония, когнитивные расстройства и неспособность к концентрации внимания, трудности в запоминании недавних событий, снижение двигательной активности. Единственное отличие связано с повторяющимися мыслями о

смерти и эпизодами двигательной гиперактивности и бессонницы при депрессии. Кроме того, в случае инфекции устранение патогена, как правило, приводит к восстановлению функций и поведения, что отсутствует при депрессивных состояниях [23].

В ответ на периферическую инфекцию природная иммунная система продуцирует цитокины, которые действуют на мозг, вызывая развитие болезненного статуса. Что это такое, известно каждому, кто хоть раз перенес бактериальную или вирусную инфекцию. Если активация иммунной системы носит продолжительный характер, как например, при хронических и системных инфекциях или аутоиммунных заболеваниях, сигнализация иммунной системы в мозг может привести к обострению заболевания и развитию симптомов депрессии у чувствительных лиц. Этот феномен объясняет увеличение частоты клинической депрессии у физически больных людей. Поэтому воспаление, особенно хроническое, является важнейшим фактором риска депрессивных эпизодов, так же как и большинство психосоциальных факторов [16]. Развитие так называемого болезненного статуса обусловлено исключительно действием провоспалительных цитокинов.

Теория Смита была удачно дополнена исследованиями Maes, который предположил, что депрессия связана с острофазовым ответом (на основании повышения воспалительных маркеров в крови). В соответствии с этой теорией, провоспалительные цитокины также способствуют развитию депрессивных состояний вследствие повышения активности ГГА, нарушения метаболизма серотонина и нейровегетативной патологии [24].

Современные представления о механизме развития депрессивных состояний (ДС) основаны на экспериментальных данных. Ключевыми факторами этиопатогенеза ДС являются генетическая уязвимость и стресс (внешний, обусловленный межличностными отношениями или потерей близкого человека, и внутренний, вызванный физическим заболеванием с хроническим болевым синдромом). Дисрегуляция ГГА уменьшает активность гиппокампа и префронтальной коры, нарушая гомеостаз и нейронные взаимосвязи. Гиперактивность ГГА и увеличение кортизола отмечается при хронических заболеваниях эндокринной системы (ожирение, метаболический синдром, диабет 2-го типа), сердечно-сосудистые заболевания (атеросклероз, ИБС, гипертония), неврологических и системных воспалительных заболеваниях [25]. Ведущими проявлениями ДС является снижение уровня нейротрансмиттеров: серотонина, норадреналина и дофамина, а также – уменьшение концентрации мозгового нейротрофного фактора (МНФ, BDNF – brain-derived neurotrophic factor), атрофия гиппокампа, гипоактивность префронтальной коры и гиперактивность лимбической системы. Необходимо отметить, что связанные с ДС невротические расстройства, в том числе и агрессия, напрямую зависят от увеличения уровня кортизола в плазме и понижения концентрации серотонина в

мозге [14]. Кроме того, кортизол обладает нейротоксичностью, например, снижает оперативную память. Что касается метаболизма серотонина, то это наиболее важный аспект для последующей терапии ДС. Как известно, серотонин образуется из триптофана – незаменимой аминокислоты. Но это не означает, что увеличение потребления продуктов, обогащенных триптофаном, обязательно повысит уровень серотонина в мозге, особенно при аффективных расстройствах. У пациентов, получающих иммунотерапию (ЛПС, интерфероны альфа и гамма), как и при ДС, отмечается уменьшение концентрации триптофана в плазме. Это происходит вследствие активации ферментов, метаболизирующих триптофан – триптофандиоксигеназы (ТДО) и индоламиндиоксигеназы (ИДО). ТДО активируется кортизолом, ИДО – провоспалительными цитокинами, соответственно. Уровень 5-гидроксииндолуксусной кислоты в цереброспинальной жидкости является важным предвестником последующей депрессии. Интерфероны гамма и альфа и другие провоспалительные цитокины переключают нормальный метаболизм триптофана до серотонина на патологический, активируя ИДО, что ведет к продукции нейротоксичной квинолиновой кислоты, но отнюдь не к синтезу серотонина [16, 23]. Ферментативная активность ИДО повышена при острой и хронической активации иммунной системы, в том числе путем иммунотерапии, ИБС, ожирение и системное воспаление. Активация Toll-рецепторов (TLR4 – эндотоксином, и TLR2 – пептидогликаном) повышает уровень ИФР гамма, активируя ИДО. Уменьшение экспрессии провоспалительных цитокинов снижает симптомы ЛПС-индуцированной депрессии, таким же действием обладают серотонинэргические препараты (ингибиторы обратного захвата серотонина).

Провоспалительные цитокины также активируют ГГА, что связано с повышением продукции кортикотропин-рилизинг фактора (КРФ), при хроническом воспалении приоритет отдается вазопрессину. В условиях хронического воспаления и стресса провоспалительные цитокины вызывают резистентность глюкокортикоидных рецепторов (ГР). Цитокины способствуют экспрессии бета-изоформы ГР, не активного, но способного связываться с лигандом. На уровне гипоталамуса цитокин-опосредованная резистентность ГР объясняет снижение способности глюкокортикоидов ингибировать продукцию КРФ по принципу обратной связи. На уровне периферических и центральных клеток природного иммунитета отсутствует ингибирующее влияние глюкокортикоидов на продукцию цитокинов, и ведет, наоборот, к их возрастанию. Повышенный воспалительный ответ в мозге приводит к снижению ингибирующего влияния глюкокортикоидов на КРФ, таким образом усиливая стрессогенный ответ.

### **Генетическая уязвимость**

Уязвимость организма к стрессорным нагрузкам напрямую зависит от экспрессии генов глюкокорти-

коидного рецептора, генетического полиморфизма транспортного гена для серотонина – наличие короткой аллели и гиперактивности кортикотропин-рилизинг-фактора.

Мы не случайно уделили депрессии так много внимания, ибо развитие этого состояния неразрывно связано с прогрессией физических заболеваний – желудочно-кишечных, системных инфекций, онкологической и неврологической патологии. Практически все, за исключением онкологии, являются следствием нарушений КМО. Таким образом, депрессивные состояния – это заболевания, сопровождающиеся значительными нейробиологическими изменениями в нескольких областях мозга. Терапия антидепрессантами, нацеленная на регенерацию физиологических мозговых функций, приводит к восстановлению нейропластичности и нейрорегенерации, обусловленной нормализацией МНФ и нейромедиаторной активности мозга. В первую очередь, подобным действием обладают ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, кроме того, их применение, в отличие от других антидепрессантов, не вызывает столь серьезных побочных эффектов [14, 16, 25].

Итак, депрессивные расстройства могут быть как причиной различных заболеваний, так и их следствием. В любом случае происходит нарушение взаимоотношений мозга и кишечника, активация ГГА и симпатической нервной системы и снижение активности парасимпатической, реализующееся с помощью блуждающего нерва.

Стимуляция блуждающего нерва оказывает протективный эффект на ЖКТ при ожогах, травмах и геморрагии, уменьшая проницаемость кишечного барьера. Снижение барьерной функции провоцирует развитие полиорганной патологии вследствие транслокации бактерий и индукции интенсивной воспалительной реакции в ответ на продукцию цитокинов. Кишечные факторы, в том числе и цитокины, поступаая через брыжеечные лимфатические сосуды, вызывают синдром дыхательной недостаточности. Перевязка лимфатических протоков предотвращала поражение легких.

Стимуляция блуждающего нерва подавляет развитие системного воспаления и оказывает защитный эффект при панкреатите и эндотоксемии. Она способствует сохранению целостности кишечного барьера, защищая клеточные контактные белки и стимулируя секрецию слизи в кишечнике. Кроме того, стимуляция вагуса предотвращает дегрануляцию тучных клеток, стимулирует ацетилхолиновые рецепторы, уменьшая выработку провоспалительных цитокинов [26].

### **Холинергический противовоспалительный путь (ХАП)**

Недостающим звеном в нейроиммунотерапии является холинергический противовоспалительный путь. Блуждающий нерв является самым длинным краниальным нервом, иннервирующим большинство

периферических органов. Он модулирует иммунный ответ и контролирует воспаление посредством никотинового противовоспалительного пути, зависящего от альфа-7 никотинового ацетилхолинового рецептора (A7nAChR) [27–28]. Блуждающий нерв является основным связующим звеном КМО, включая взаимоотношения мозга и иммунной системы. Открытый немногим более 10 лет назад и неслучайно названный холинергическим противовоспалительным рефлексом, этот путь является собой один из основных механизмов восстановления иммунного дисбаланса в здоровом организме. Активированные макрофаги возбуждают афферентные чувствительные волокна блуждающего нерва, которые восходят к мозговым синапсам. В ответ мозг активирует эфферентные волокна блуждающего нерва и модулирует воспалительный ответ посредством выделения ацетилхолина, приводя к снижению синтеза провоспалительных цитокинов. Активация A7nAChR на макрофагах и других клетках через систему внутриклеточных мессенджеров (протеинкиназ и транскрипционного фактора STAT3) приводит к инактивации NF-κB и снижению экспрессии провоспалительных генов. Эндogenous активатором ХАП является ацетилхолин, экзогенным – никотин. Электрическая или фармакологическая стимуляция блуждающего нерва оказывает протективный эффект при воспалительных системных заболеваниях и когнитивных расстройствах. Селективные агонисты альфа-7 никотиновых рецепторов являются многообещающими при лечении воспаления толстой кишки и при ожирении [19].

Последние исследования показали, что парасимпатический блуждающий нерв действует совместно с симпатическим селезеночным, координируя контроль за системным воспалением в жизнеугрожающих ситуациях, например, при сепсисе. Ацетилхолин и никотин также редуцируют продукцию HMGB1 макрофагами септических больных – нуклеосомного белка, действующего в качестве провоспалительного цитокина и стимулирующего эпителиальную проницаемость и продукцию других подобных медиаторов (ФНОα, ИЛ-β, ИЛ-8). Нейролептики обладают антихолинергическим действием, поэтому противопоказаны при нейровегетативных расстройствах, системном воспалении и полиорганной патологии [21, 29].

В последние годы растет число публикаций о нейронных ацетилхолиновых рецепторах и их роли в нейродегенеративных заболеваниях. Установлено, что у пациентов с болезнью Альцгеймера и Паркинсона наблюдается потеря ацетилхолиновых рецепторов в мозге [20]. Этот рецептор участвует в осуществлении когнитивных функций ЦНС. Агонисты альфа-7-AChR способны проникать через ГЭБ. Они являются объектом фармакологического интереса, поскольку способны улучшать когнитивные функции у пациентов с болезнью Альцгеймера и шизофренией. Более того, амилоид бета, синтезируемый при болезни Альцгеймера, интенсивно связывается с альфа-7-AChR, теряя свои свойства. Уровень ацетил-

холина снижен в пораженном Альцгеймером мозге, в связи с чем применение агонистов альфа-7-AChR весьма перспективно и многообещающе.

Физиологические противовоспалительные механизмы были также исследованы на модели сепсиса. Нейротрансмиттер ацетилхолин ингибирует высвобождение HMGB1 из макрофагов человека посредством никотинового ацетилхолинового рецептора. Никотин, являясь селективным холинергическим агонистом, более эффективен, чем ацетилхолин, и ингибирует высвобождение HMGB1, индуцированное либо эндотоксином (ЛПС), либо ФНО-альфа. Никотиновая стимуляция предотвращает активацию NF-κB пути и ингибирует секрецию HMGB1 посредством специфического противовоспалительного пути, зависящего от альфа-7 никотинового ацетилхолинового рецептора. На экспериментальных моделях сепсиса обработка никотином уменьшала уровень HMGB1 и повышала выживаемость, даже если лечение стартовало после начала заболевания. Эти результаты свидетельствуют, что ацетилхолин является первым известным физиологическим ингибитором HMGB1, обладает терапевтическим потенциалом для лечения сепсиса [30].

Необходимо отметить, что при системном воспалении, полиорганной инфекционно-воспалительной патологии и сепсисе происходит неизбежное истощение нейротрансмиссии (серотонина и ацетилхолина), а также поражение нейронов на разных уровнях КМО, что ведет к нарушению функционирования ХАП и прогрессии воспаления. Повышенный воспалительный ответ более опасен, чем его причины.

Центральная нервная система отвечает за мониторинг и координацию соответствующих ответов на внутренние и внешние раздражители. Воспалительный рефлекс находится на перекрестке этих важнейших гомеостатических систем.

## Заключение

Таким образом, исследование интимных механизмов взаимоотношений мозга и кишечника свидетельствует о том, что их дисбаланс отнюдь не ограничивается патологией мозга и кишечника, а ведет к куда более серьезным проявлениям, включая развитие полиорганной недостаточности и сепсиса. Знание патогенеза вышеупомянутых заболеваний поможет подобрать правильное лечение, не усугубляющее течение болезни, а способствующее уменьшению страданий.

## Литература/References

1. Reggiani K., Vandel P., Haffen E. et al. Extrapyramidal side effects of neuroleptic and antidepressant treatment: assessment of potential risk factors through CYP2D6 genetic polymorphism. – *Encephale*. – 2000. – V. 26 (1). – P. 62–67.
2. Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В. Роль неспецифической инфекции в развитии острой и хронической воспалительной патологии нервной системы. Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. – V. 4. – P. 8–14.

*Bondarenko V.M., Rjabichenko E.V.* Rol' nespecificheskoj infekcii v razvitiu ostroj i hronicheskoj vospalitel'noj patologii nervnoj sistemy. Jepidemiologija i infekcionnyje bolezni. – 2011. – V. 4. – P. 8–14.

3. *Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В.* Значение нервной системы при воспалительных заболеваниях кишечника // Журн. микробиол. – 2011. – V. 6. – P. 101–106.

*Bondarenko V.M., Rjabichenko E.V.* Znachenie nervnoj sistemy pri vospalitel'nyh zabojevanijah kishechnika // Zhurn. mikrobiol. – 2011. – V. 6. – P. 101–106.

4. *Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В.* Кишечно-мозговая ось. Нейронные и иммуновоспалительные механизмы патологии мозга и кишечника // Журн. микробиол. – 2013. – V. 2. – P. 112–120.

*Bondarenko V.M., Rjabichenko E.V.* Kishechno-mozgovaja os'. Nejronnye i immunovospalitel'nye mehanizmy patologii mozga i kishechnika // Zhurn. mikrobiol. – 2013. – V. 2. – P. 112–120.

5. *Парфенов А.И., Бондаренко В.М.* Регуляция соотношения между нормальной и патологической микрофлорой кишечника. Consilium Medicum // Гастроэнтерология. – 2009. – V. 2. – P. 67–70.

*Parfenov A.I., Bondarenko V.M.* Reguljacija sootnoshenija mezhdju normal'noj i patologicheskoj mikrofloroj kishechnika. Consilium Medicum // Gastrojenterologija. – 2009. – V. 2. – P. 67–70.

6. *Рябиченко Е.В., Бондаренко В.М.* Кишечно-мозговые взаимоотношения в норме и патологии // Верхневолжский медицинский журнал. – 2013. – V. 11 (1). – P. 36–40.

*Rjabichenko E.V., Bondarenko V.M.* Kishechno-mozgovye vzaimootnoshenija v norme i patologii // Verhnevolzhskij medicinskij zhurnal. – 2013. – V. 11 (1). – P. 36–40.

7. *Рябиченко Е.В., Бондаренко В.М.* Роль кишечной бактериальной аутофлоры и ее эндотоксина в патологии человека // Журн. микробиол. – 2007. – V. 3. – P. 103–111.

*Rjabichenko E.V., Bondarenko V.M.* Rol' kishechnoj bakterial'noj autoflory i ee jendotoksina v patologii cheloveka // Zhurn. mikrobiol. – 2007. – V. 3. – P. 103–111.

8. *Fichna J., Storr M.A.* Brain-gut interactions in IBS // Front Pharmacol. – 2012. – V. 3. – P. 127–135.

9. *Konturek P.C., Brzozowski T., Konturek S.J.* Stress and the gut pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options // J. Physiol. Pharmacol. – 2011. – V. 62 (6). – P. 591–599.

10. *Bonaz B.L., Bernstein C.N.* Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease // Gastroenterology. – 2013. – V. 144 (1). – P. 36–49.

11. *Lee B.J., Bak Y.T.* Irritable bowel syndrome, gut microbiota and probiotics // J. Neurogastroenterol. Motil. – 2011. – V. 17 (3). – P. 252–266.

12. *Bonaz B., Sabate J.M.* Brain-gut axis dysfunction // Gastroenterol. Clin. Biol. – 2009. – V. 33 (Suppl. 1). – S. 8–58.

13. *Rosas-Ballina M., Tracey K.J.* Cholinergic control of inflammation // J. Intern. Med. – 2009. – V. 265 (6). – P. 663–679.

14. *Palazidou E.* The neurobiology of depression // British Medical Bulletin. – 2012. – V. 101. – P. 127–145.

15. *Ho K.S., Tan C.Y., Mohd Daud M.A., Seow-Choen F.* Stopping or reducing dietary fiber intake reduces constipation and its associated symptoms // World J. Gastroenterol. – 2012. – V. 18 (33). – P. 4593–4596.

16. *Dantzer R., O'Connor J.C., Freund G.G. et al.* From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain // Nat. Rev. Neurosci. – 2008. – V. 9 (1). – P. 46–56.

17. *Chey W.D., Maneeratporn M., Saad R.* Pharmacologic and complementary and alternative medicine therapies for irritable bowel syndrome. – Gut and Liver. – 2011. – V. 5 (3). – P. 253–266.

18. *Gale J.D.* The use of novel promotility and prosecretory agents for the treatment of chronic idiopathic constipation and irritable bowel syndrome with constipation. Adv Ther. – 2009. – V. 26 (5). – P. 519–530.

19. *Cedillo J.L., Arnalich F., Martín-Sánchez C. et al.* Usefulness of  $\alpha 7$  nicotinic receptor messenger RNA levels in peripheral blood mononuclear cells as a marker for cholinergic antiinflammatory pathway activity in septic patients: results of a pilot study // J. Infect. Dis. – 2015. – V. 211 (1). – P. 146–155.

20. *O'Neill M.J., Murray T.K., Lakics V. et al.* The role of neuronal nicotinic acetylcholine receptors in acute and chronic neurodegeneration // Curr. Drug. Targets CNS Neurol. Disord. – 2002. – V. 1 (4). – P. 399–411.

21. *Sárvári A.K., Veréb Z., Uray I.P. et al.* Atypical antipsychotics induce both proinflammatory and adipogenic gene expression in human adipocytes in vitro. Biochem Biophys Res. Commun. – 2014. – V. 450 (4). – P. 1383–1389.

22. *Smith R.S.* The macrophage theory of depression // Med. Hypoth. Ses. – 1991. – V. 35 (4). – P. 298–306.

23. *Smith K.J., Norris S., O'Farrelly C. et al.* Risk factors for the development of depression in patients with hepatitis C taking interferon- $\alpha$  // Neuropsychiatric Dis. Treat. – 2011. – V. 7. – P. 275–292.

24. *Maes M., Smith R., Scharpe S.* The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression // Psychoneuroendocrinology. – 1995. – V. 20 (2). – P. 111–116.

25. *Maric N.P., Adzic M.* Pharmacological modulation of HPA axis in depression-new avenues for potential therapeutic benefits // Psychiatria Danubina. – 2013. – V. 25 (3). – P. 299–305.

26. *Levy G., Fishman J.E., Da-zhong Xu et al.* Vagal nerve stimulation modulates gut injury and lung permeability in trauma-hemorrhagic shock // J. Trauma Acute Care Surg. – 2012. – V. 73 (2). – P. 338–342.

27. *Ulloa L.* The vagus nerve and the nicotinic anti-inflammatory pathway // Nat. Rev. Drug Discov. – 2005. – V. 4. – P. 673–684.

28. *Wang H., Yu M., Ochani M. et al.* Nicotinic acetylcholine receptor alpha-7 subunit is an essential regulator of inflammation // Nature. – 2003. – V. 421. – P. 384–388.

29. *Zhang Q.H., Sheng Z.Y., Yao Y.M.* Septic encephalopathy: when cytokines interact with acetylcholine in the brain // Mil. Med. Res. – 2014. – V. 1. – P. 1–20.

30. *Lakhan S.E., Kirchgessner A.* Anti-inflammatory effects of nicotine in obesity and ulcerative colitis // J. Transl. Med. – 2011. – V. 9. – P. 129–138.

*Рябиченко Елена Васильевна (контактное лицо) – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории микробиологии латентных инфекций ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи. 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18. Тел. 8-916-589-15-93; e-mail: elenp56@mail.ru.*