

ISSN 2304-9081

**Учредители:**  
Уральское отделение РАН  
Оренбургский научный центр УрО РАН

**Бюллетень**  
**Оренбургского научного центра**  
**УрО РАН**  
(электронный журнал)



**2013 \* № 4**

On-line версия журнала на сайте  
<http://www.elmag.uran.ru>

© В.М. Бондаренко, Е.В. Рябиченко, 2013

УДК 616-092.34

*В.М. Бондаренко, Е.В. Рябиченко*

## **ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С НАРУШЕНИЕМ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ 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 (КМО), – от острых локальных до хронических системных. Воспалительное поражение желудочно-кишечного тракта является первым признаком вегетативной недостаточности, ибо одной из основных его причин считается стресс с нарушениями в гипоталамо-гипофизарно-адреналовом пути, 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 автономной нервной системы. 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 препараты 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.

*V.M. Bondarenko, E.V. Ryabichenko*

## **PATHOGENETIC MECHANISMS AND PRINCIPLE THERAPY OF DISEASES WITH IMPAIRED GUT-BRAIN AXIS**

Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

Considered immunoinflammatory and neurohumoral mechanisms of diseases associated with the gut-brain axis (GBA) pathology - from the acute local to the chronic systemic. Inflammation of the gastrointestinal tract is the first sign of autonomic failure, because one of the main reasons it is considered to be the stress, 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 autonomic nervous system. Reduced serotonergic and dopaminergic neurotransmission not only enhances inflammation, but, acting in tandem with the pro-inflammatory cytokines (in systemic chronic infections) can lead to irreversible consequences, disrupting neuroplasticity and neuroregeneration. The article discusses the mechanisms of GBA pathology and the main drugs for the treatment and rehabilitation: antidepressants, serotonin and norepinephrine agonists, nicotinic acetylcholine receptors.

*Key words:* gut-brain axis(GBA), stress, depression, serotonin, inflammation, multiorgan failure, anti-inflammatory cholinergic pathway.

**Введение.** Термин «кишечно-мозговая ось» (КМО) или “gut-brain axis” – появился в научной среде сравнительно недавно, но его “насильное” внедрение в медицинскую науку можно только недооценить. Коммуникации мозга и кишечника осуществляются с помощью автономной нервной системы (АНС) и циркумвентрикулярных органов. В этом процессе участвуют блуждающие, крестцовые, чревные нервы, ядро одиночного пути, гипоталамус, таламус и корковые отделы, координирующие функционирование дистальных (вышеперечисленных) структур. Поэтому неудивительно, что начальными проявлениями патологии КМО являются вегетативные нарушения, обратимые на первых стадиях и ведущие к серьезным полиорганным проблемам на последующих. АНС и ее нейромедиаторы активно исследуются в последнее десятилетие, разрабатываются методы оценки статуса АНС, как например, определение вариабельности сердечного ритма и др. Это помогает 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 кишечника) и нейродегенерация, проявляющаяся на разных уровнях КМО, - от нервных 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, которые вызывают массу побочных эффектов, усугубляющих течение болезни – от экстрапирамидных расстройств до суицида, особенно у молодых пациентов [21]. 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 это, по сути, первая попытка связать воедино нейрогуморальные и иммуновоспалительные механизмы развития заболеваний – от острых локальных до хронических системных. 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 ЖКТ с нарушением процессов пищеварения, эвакуации пищи и кишечного транзита, сопровождающиеся висцеральной гиперчувствительностью, - это и заболевания, связанные с патологией опорномышечного 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 – 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 врожденного (природного) иммунитета. Несколько аспектов функционирования КМО были освещены в нашем обзоре [5], как-то: роль микробиоты как супраорганизма, запускающего формирование эндокринной, кишечной нервной системы и иммунитета, участие КМО и кишечной глии в осуществлении барьерных функций кишечника, и соответственно – микроглии – в поддержании целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Особое внимание в ряде наших публикаций [1-5] 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 выраженной эндотоксинемией и развитием полиорганной патологии. Представленный ранее механизм развития КМО-патологии является логичным обоснованием патогенетической терапии, направленной на устранение инфекции, снижение воспаления и стабилизацию барьерных функций, что подразумевает применение антибактериальных и противовоспалительных препаратов, антиоксидантов и нейропро-

текторов.

Однако существует еще несколько аспектов функционирования КМО, также играющих немаловажную роль в жизнедеятельности макроорганизма, и от знания которых зависит выбор правильного лечения. К ним относятся депрессия и стресс, реализуемые через гипоталамо-гипофизарно-адреналовый (ГГА) путь, 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 стрессорным перегрузкам (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 кортикотропинрилизинг фактор, секретируемый эндокринными клетками в перивентрикулярном ядре гипоталамуса. Нейроэндокринный, автономный и поведенческий ответ на страх и стресс опосредуются кортикотропином и урокортикотропином 1. Они инициируют сигнальный каскад ГГА пути, стимулируя синтез АКТГ в гипофизе, который индуцирует выработку глюкокортикоидов надпочечниками [10, 13]. 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 NF-κB, повышенную продукцию ИЛ-6 в ответ на 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 оболочке. При болезни Крона отмечали потерю симпатических нервных во-

локон 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 [7].

*Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК).* Эти заболевания остаются загадкой для врачей. Несмотря на то, что при таких расстройствах выявлены органические поражения кишечной глии и кишечных нейронов, а также нарушение проницаемости слизистого барьера, не говоря уже о молекулярных изменениях лимфоидных, макрофагальных и тучных клеток, нацеленные на увеличение количества клеток хронического воспаления и повышенную экспрессию провоспалительных цитокинов в ректальной слизистой (например, при синдроме раздраженного кишечника – СРК), они по-прежнему называют функциональными. Отсутствие концептуальной модели, которая охватывала бы как поведенческие, так и кишечные проявления, мешает рациональной разработке лекарственных средств для терапии такой патологии. Это также вызывает взаимное разочарование врача и пациента [15]. Многие исследователи 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 является, 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 уровнях. Стресс участвует в патогенезе и развитии СРК. Описаны расстройства вегетативной нервной системы как следствие дисфункции КМО [7, 10].

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 кортикотропин-рилизинг фактора (КРФ), агонисты бета-3 адренорецепторов, соматостатин, N-methyl D-aspartate рецепторный антагонист, мелатонин, агонисты опиоидов [10]. Серотонин является ключевым нейромедиатором и сигнальной молекулой, обеспечивающей функции поглощения, секреции, ощущения, моторики. Результаты много-

численных исследований свидетельствуют о нарушении серотонинэргической активности в мозге и в кишечнике пациентов с СРК. Причем, при СРК с доминированием диарейного симптома (СРКд) отмечалось повышение серотонина в плазме, тогда как у пациентов с преобладанием констипационной формы (СРКк) его уровень был снижен. Также наблюдали 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 (HMGB1), высвобождающийся при некрозе клеток и тканей и активирующий Toll-like рецепторы (TLR) и синтез провоспалительных цитокинов [22]. Учитывая вышесказанное, первоочередная помощь таким пациентам состоит в том, чтобы восстановить кишечный транзит и стимулировать перистальтику. Традиционные слабительные чаще всего не эффективны, особенно при тяжелых многолетних констипациях. Рекомендуемые ранее для этих целей нерастворимые диетические волокна весьма сомнительны, так как они не только не влияют на перистальтику и всасывание, ибо оседают в средней части толстого кишечника, независимо от количества потребляемой воды и волокон, но даже задерживают перистальтику и повышают газообразование и боль. Более эффективными в облегчении констипации являются мягкие фруктовые волокна (хурма и очищенные яблоки), а также лактулоза, которая индуцирует моторику ЖКТ [12].

На основании последних данных о метаболизме серотонина при СРК разработаны новые препараты. 5-ГТ4 рецепторы обнаружены в кишечных нейронах и гладкомышечных клетках. Их стимуляция ведет к высвобождению ацетилхолина и прокинетическому эффекту [8]. Рецепторные агонисты 5-гидрокситриптамиин-рецептора 4 стимулируют перистальтику и кишечную секрецию, усиливая кишечный транзит [11]. Прокинетиическим эффектом обладают также дофаминовые антагонисты и модуляторы желчных кислот. Для лечения СРКд применяют антагонисты серотонина, антагонисты кортико-тропин-рилизинг фактора, ингибиторы хлоридных каналов, бензодиазепины, модулирующие автономный ответ, ингибиторы триптофан гидроксилазы (снижение уровня серотонина) и активированный уголь, абсорбирующий се-

ротонин и желчные кислоты [8].

Итак, пусковым механизмом для развития заболеваний ЖКТ является стрессогенный фактор. Стресс может привести к обострению язвенной болезни и рефлюкс-синдрома. Он может способствовать нарушению секреции желудочного сока и бикарбонатов, снижению кровотока в слизистой оболочке, уменьшению пролиферации и регенерации пораженного эпителия, 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 [13]. 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), особенно тяжело выраженные у молодых пациентов, вплоть до суицида [10, 20]. Практически такие же побочные эффекты (в том числе и экстрапирамидные расстройства) наблюдаются при назначении нейролептиков [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 обусловлен уровнем CYP2D6 и связан с другими нейротрансмиттерами [21].

*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) и биохимическими нарушениями нейротрансмиссии. Теория R.S. Smith, возникшая в 90-х, в настоящее время подтверждается многочисленными исследованиями в этой области [24]. Он первый предположил взаимосвязь между активацией природного иммунитета и развитием депрессии. Действительно, введение монокинов (цитокинов)

добровольцам вызывало симптомы, достаточные для установления психиатрического диагноза, а также гормональные нарушения, характерные для депрессивных состояний. Эта теория позволила связать депрессию с сердечно-сосудистыми болезнями, системным воспалением, инсультом и другими заболеваниями, при которых отмечалась активация макрофагов. Она также объясняет более высокую частоту депрессивных эпизодов у женщин, благодаря способности эстрогенов активировать макрофаги, и соответственно – чрезвычайно низкую встречаемость депрессии в Японии вследствие профилактического эффекта рыбьего жира, содержащего эйкозапентановую кислоту (омега 3), обладающую супрессивным действием на макрофаги, в отличие от омега 6 жиров. Лечение инфекции, в частности гепатита С интерфероном- $\alpha$ , провоцирует депрессию, поскольку активирует макрофаги [23].

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, 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 эндогенную инфекцию врожденная иммунная система отвечает продуцией провоспалительных цитокинов, которые действуют на мозг, вызывая развитие болезненного статуса. Что это такое, известно каждому, кто хоть раз перенес бактериальную или вирусную инфекции. Если активация иммунной системы носит продолжительный характер, как например при системных инфекциях, опухолях 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 [9]. Развитие так называемого болезненного статуса обу-

словлено исключительно действием провоспалительных цитокинов, высокий уровень которых поддерживают персистирующие возбудители эндогенной инфекции [3, 5, 6]. Теория Смита была удачно дополнена исследованиями М. Maes, R. Smith, S. Scharpe [17], связавшими депрессию 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 пути, нарушения метаболизма серотонина и нейровегетативной патологии [9].

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 типа), сердечно-сосудистых заболеваниях (атеросклероз, ИБС, гипертензия), неврологических и системных воспалительных заболеваниях [13, 18]. Ведущими проявлениями депрессивного состояния 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 [20]. Кроме того, кортизол обладает нейротоксичностью, например, снижает оперативную память.

Что касается метаболизма серотонина, то это наиболее важный аспект для последующей терапии депрессивного состояния. 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 концен-

трации триптофана в плазме. Это происходит вследствие активации ферментов, метаболизирующих триптофан – триптофан диоксигеназы (ТДО) и индоламин диоксигеназы (ИДО). ТДО активируется кортизолом, ИДО – провоспалительными цитокинами, соответственно. Уровень в цереброспинальной жидкости 5-гидроксииндолуксусной кислоты 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 [22]. Ферментативная активность ИДО повышена при острой и хронической активации иммунной системы, включая иммунотерапию, ИБС, ожирение и системное воспаление. Активация TLR4 – эндотоксином и TLR2 – пептидогликаном повышает уровень ИФ- $\gamma$ , 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 КРФ, при хроническом воспалении приоритет отдается вазопрессину. В условиях хронического воспаления и стресса провоспалительные цитокины вызывают резистентность глюкокортикоидных рецепторов (ГР). Цитокины способствуют экспрессии  $\beta$ -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 врожденного 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 глюкокортикоидного рецептора, генетического полиморфизма транспортного гена для серотонина – наличие короткой аллели и гиперактивности кортикотропин-рилизинг фактора.

Мы не случайно здесь уделили депрессии так много внимания, ибо развитие этого состояния неразрывно связано с прогрессированием сомати-

ческих заболеваний – желудочно-кишечных, системных инфекций, онкологической и неврологической патологии. Они, практически, все, за исключением онкологии, являются следствием нарушений КМО. Таким образом, депрессивные расстройства – это состояния, сопровождающиеся значительными нейробиологическими изменениями в нескольких областях мозга. Антидепрессантная терапия, нацеленная на регенерацию физиологических мозговых функций, приводит к восстановлению нейропластичности и нейрорегенерации, за счет нормализации 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 [9, 18, 20].

Итак, депрессивные расстройства могут быть и причиной различных заболеваний, и их следствием. В любом случае происходит нарушение взаимоотношений мозга и кишечника: активация ГГА пути и симпатической нервной системы на фоне снижения активности парасимпатической, реализующееся с помощью блуждающего нерва. Активация 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 [1, 3, 6]. Кишечные факторы, в том числе и цитокины, поступая через брыжеечные лимфатические сосуды, вызывают синдром дыхательной недостаточности. Стимуляция блуждающего нерва подавляет развитие системного воспаления и оказывает защитный эффект при панкреатите и эндотоксинемии. Она способствует сохранению целостности кишечного барьера, защищая межклеточные контактные белки и стимулируя секрецию слизи в кишечнике. Кроме того, стимуляция вагуса предотвращает дегрануляцию тучных клеток и стимулирует ацетилхолиновые рецепторы, уменьшая выработку провоспалительных цитокинов [16].

*Холинергический противовоспалительный путь.* Недостающим звеном в нейроиммуномодуляции является холинергический противовоспалительный путь. Блуждающий нерв является самым длинным краниальным нервом, иннервирующим большинство периферических органов. Он модулирует иммунный ответ и контролирует воспаление посредством никотинового анти-

воспалительного пути, зависящего от  $\alpha$ -7-никотинового ацетилхолинового рецептора [25, 26]. Блуждающий нерв является основным связующим звеном КМО, включая взаимоотношения мозга и иммунной системы. Открытый немногим более 10 лет назад и не случайно названный холинергическим противовоспалительным рефлексом, этот путь является одним 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. Электрическая или фармакологическая стимуляция блуждающего нерва оказывает протективный эффект при воспалительных системных заболеваниях и когнитивных расстройствах. Известно, что курение является провоцирующим фактором для ряда заболеваний, включая рак легких и дыхательные инфекции. Парадоксально, сигаретный дым также содержит *никотин, противовоспалительный алкалоид*. Все больше данных свидетельствует о том, что у курящих снижена частота некоторых воспалительных заболеваний, включая язвенный колит, и что такой протективный эффект обусловлен активацией холинергического противовоспалительного пути, который требует  $\alpha$ -7-никотинового ацетилхолинового рецептора на иммунных клетках. Воспаление, развивающееся при разрушении эпителиального барьера, является характерным признаком заболевания толстой кишки, и никотин оказывает протективный эффект при язвенном колите. Селективные агонисты  $\alpha$ -7-никотиновых рецепторов являются многообещающими при лечении воспаления толстой кишки и при ожирении.

Хроническое умеренное воспаление является ключевым признаком повышенной продукции провоспалительных цитокинов жировой тканью. Хроническое рецидивирующее воспаление лежит в основе воспалительных заболеваний кишечника, которые характеризуются активацией нуклеарного транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B и повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ ) в иммунных клетках слизистой оболочки кишечника у пациентов с воспалением толстой кишки. Парасимпатическая нервная система и, в частности, эфферентные волокна блуждающего нерва регулируют иммунный ответ посредством высвобождения ацетилхолина. Активация холинергического противовоспалительного пути ингибирует NF- $\kappa$ B че-

рез  $\alpha$ -7- никотиновый рецептор на иммунных клетках (макрофагах). Таким образом, холинергический противовоспалительный путь подавляет воспаление при ожирении и дисфункции ЖКТ, включая язвенный колит.

Так как ацетилхолин является основным нейромедиатором блуждающего нерва, был проведен анализ потенциальных холинергических агонистов по ингибированию продукции ФНО- $\alpha$  иммунными клетками. Эти исследования привели к открытию противовоспалительного холинергического пути. Противоспалительные свойства никотина, как правило, ограничены  $\alpha$ -7-никотиновым ацетилхолиновым рецептором и зависят от освобождения ацетилхолина эфферентными волокнами блуждающего нерва. Ацетилхолин и никотин ингибируют NF- $\kappa$ B и продукцию ФНО- $\alpha$  ЛПС-стимулированными макрофагами и спленоцитами человека. ТТП играет ключевую роль в никотин-индуцированном противовоспалительном эффекте посредством дестабилизации транскрипции ФНО- $\alpha$ . Физиологические противовоспалительные механизмы были также исследованы на модели сепсиса. Нейротрансмиттер ацетилхолин ингибирует высвобождение HMGB1 из макрофагов человека посредством 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, обладающим терапевтическим потенциалом [14].

В последние годы растет число публикаций о нейронных ацетилхолиновых рецепторах и их роли в нейродегенеративных заболеваниях. Установлено, что у пациентов с болезнями Альцгеймера и Паркинсона наблюдается потеря ацетилхолиновых рецепторов в мозге [19]. Этот рецептор участвует в осуществлении когнитивных функций ЦНС. Агонисты  $\alpha$ -7-ацетилхолинового рецептора 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  $\alpha$ -7-ацетилхолиновым рецептором, теряя свои свойства. Уровень ацетилхолина снижен в пораженном при болезни Альцгеймера мозге, в связи с чем применение агонистов  $\alpha$ -7-ацетилхолинового рецептора весьма перспективно и многообещающе.

Таким образом, исследования интимных механизмов взаимоотношений мозга и кишечника свидетельствуют 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

1. Бондаренко В.М. Механизмы транслокации бактериальной аутофлоры в развитии эндогенной инфекции. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (эл. ресурс). 2013. 3: 1-21. (Url: [http://elmag.uran.ru/magazine/Numbers/2013-3/Articles/BondarenkoVM\(2013-3\).pdf](http://elmag.uran.ru/magazine/Numbers/2013-3/Articles/BondarenkoVM(2013-3).pdf)).
2. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г. Роль эндотоксина кишечной микрофлоры в физиологии и патологии человека. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (эл. ресурс). 2012. 3: 1-6. (Url: <http://elmag.uran.ru/magazine/Numbers/2012-3%20/Articles/3Bondarenko-Lihoded.pdf>).
3. Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В. Роль неспецифической инфекции в развитии острой и хронической воспалительной патологии нервной системы. Эпидемиол. и инфекционные болезни. 2011. 4: 8-14.
4. Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В. Значение нервной системы при воспалительных заболеваниях кишечника. Журн. микробиол. 2011. 6: 101-106.
5. Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В. Кишечно-мозговая ось. Нейронные и иммуновоспалительные механизмы патологии мозга и кишечника. Журн. микробиол. 2013. 2: 112-120.
6. Гриценко В.А., Иванов Ю.Б. Роль персистентных свойств микроорганизмов в патогенезе эндогенной бактериальной инфекции. Вестник уральской медицинской академической науки. 2009. 2 (25): 35-39.
7. Bonaz V., Sabate J.M. Brain-gut axis dysfunction. Gastroenterol. Clin. Biol. 2009. 33 (Suppl.1): S48-58.
8. Chey W.D., Maneerattaporn M., Saad R. Pharmacologic and complementary and alternative medicine therapies for irritable bowel syndrome. Gut and Liver. 2011. 5 (3): 253-266.
9. 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. 9 (1): 46-56.
10. Fichna J., Storr M.A. Brain-gut interactions in IBS. Front Pharmacol. 2012. 3: 127-135.
11. 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. 26 (5): 519-530.
12. Ho K.S., Tan C.Y., Mohd M.A., Seow-Choen F. Stopping or reducing dietary fiber intake reduces constipation and its associated symptoms. World J. Gastroenterol. 2012. 18 (33): 4593-4596.
13. Konturek P.C., Brzozowski T., Konturek S.J. Stress and the gut. Pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. J. Physiol. Pharmacol. 2011. 62 (6): 591-599.
14. Lakhani S.E., Kirchgessner A. Anti-inflammatory effects of nicotine in obesity and ulcerative colitis. J. Transl. Med. 2011. 9: 129-138.
15. Lee B.J., Bak Y.T. Irritable bowel syndrome, gut microbiota and probiotics. J. Neurogastroenterol. Motil. 2011. 17 (3): 252-266.

16. 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, 73 (2): 338–342.
17. Maes M., Smith R., Scharpe S. The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression. *Psychoneuroendocrinology.* 1995. 20 (2): 111-116.
18. Maric N. P., Adzic M. Pharmacological modulation of HPA axis in depression-new avenues for potential therapeutic benefits. *Psychiatria Danubina*, 2013. 25 (3): 299-305.
19. 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. 1 (4): 399-411.
20. Palazidou E. The neurobiology of depression. *British Medical Bulletin.* 2012. 101: 127–145.
21. Reggiani K., Vandell P., Haffen E. et al. Extrapiramidal side effects of neuroleptic and antidepressant treatment: assessment of potential risk factors through CYP2D6 genetic polymorphism. *Encephale.* 2000. 26 (1): 62-67.
22. Rosas-Ballina M., Tracey K.J. Cholinergic control of inflammation. *J. Intern. Med.* 2009. 265(6): 663-679.
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. 7: 275–292.
24. Smith R.S. The macrophage theory of depression. *Med. Hypoth.* 1991. 35 (4): 298-306.
25. Ulloa L. The vagus nerve and the nicotinic anti-inflammatory pathway. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2005. 4: 673–684.
26. Wang H., Yu M., Ochani M. et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha-7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature.* 2003. 421: 384–388q.

*Поступила 24.12.2013*

*(Контактная информация: **Бондаренко Виктор Михайлович** - академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи; E-mail: bvmz@yandex.ru)*