ЗНАЧЕНИЕ СИСТЕМЫ «МОЗГ-КИШЕЧНИК-МИКРОБИОМ» В РАЗВИТИИ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Лушпенко Е.В., Дубатова И.В.

г. Ростов-на-Дону

Расстройство аутистического спектра (РАС) - это расстройство развития, которое оказывает широкое влияние на поведение, включая социальные нарушения, гиперактивность и агрессию. Для постановки диагноза РАС необходимо выявление специфических нарушений социального взаимодействия, а именно: качественных нарушений эмоционального, вербального и невербального общения, которые нельзя объяснить интеллектуальной недостаточностью (Дубатова И.В., Ткаченко О.Н., Былева Е.А., 2019). На сегодняшний день Всемирная организация здравоохранения оценивает показатель заболеваемости аутистическими расстройствами в мире, как 30-60 на 10 000 человек при этом повсеместно отмечается рост заболеваемости (Макаров И.В., Автенюк А.С., 2018). Поскольку у все большего процента населения диагностируется РАС, крайне важно оценить варианты лечения, особенно те, которые стали наиболее актуальными в последние годы.

В настоящее время особое внимание стали уделять взаимосвязи симптомов РАС и микробиоты кишечника. Симптомы расстройств желудочно-кишечного тракта, в частности, боль в животе, запор или диарея обнаруживаются у 46–84% детей с РАС (Al-Beltagi, M., 2021), что привело к появлению гипотезы о том, что кишечный дисбактериоз может быть особенно актуален для пациентов, страдающих РАС с желудочно-кишечным дистресс-синдромом. Некоторые исследователи утверждают, что симптоматика РАС напрямую связана с микробиотой кишечника (Iglesias-Vázquez, L. et al., 2020).

За последнее десятилетие было проведено множество исследований, посвященных изучению двунаправленной взаимосвязи между мозгом и микробиомом кишечника человека, известной как система «мозг-кишечник-микробиом» (BGM). Растущий объем исследований этого вопроса предполагает, что кишечная микробиота может играть важную роль в модулировании функции мозга, социального поведения и симптоматики РАС (Cowan, C.S.M. et al., 2019). Было выяснено, что микробиота кишечника играет решающую роль в модуляции перекрестных взаимодействий между кишечником и нервной системой (Diaz Heijtz, R. et al., 2011). Система BGM тесно взаимодействует с несколькими другими биологическими системами, которые регулируют различные функции организма, включая иммунную систему, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и обе ветви вегетативной нервной системы (Martin, C.R. et al., 2018). Афферентный блуждающий нерв передает информацию от внутренних органов в области мозга, такие как гипоталамус, миндалевидное тело и островковая кора (Bonaz, B.et al., 2018), а также ядра ствола мозга, которые, в свою очередь, являются критическими для двунаправленной связи между кишечником и мозгом (Mayer, E.A. et al., 2006). Эти коммуникационные линии работают совместно, позволяя мозгу и кишечнику влиять друг на друга (Mayer, E.A. et al., 2015). Микробиом может модулировать сенсорную обработку, социальное поведение, аффект, непосредственно через различные нейроактивные и воспалительные сигнальные молекулы или косвенно через блуждающий нерв. В свою очередь, мозг может модулировать микробный состав кишечника и функционировать непосредственно за счет высвобождения нейроактивных соединений в просвет кишечника, действующих на рецепторы некоторых кишечных микробов или через регуляцию перистальтики кишечника и активности секреции, опосредованно влияя на состав и функции кишечного микробиома.

Как до родов, так и после них, нарушения в системе BGM, включая, помимо прочего, диету, инфекцию, воспаление и психосоциальный стресс, могут влиять на стабильность этих нервных,

нейроэндокринных и иммунорегуляторных каналов связи для создания фундаментальных изменений в структуре и функциях мозга.

Развитие кишечной микробиоты в течение первых 1000 дней жизни (включая пренатальный период) имеет решающее значение для создания здорового и защитного микробиома (Mayer, E., 2016). Исследования указывают, что микробиом человека начинает быстро развиваться после рождения, при этом важное значение имеет влияние таких факторов, как метод родоразрешения, практика вскармливания младенцев, антибиотики и качество окружающей среды (Tanaka, M.; Nakayama, J., 2017).

Дисбиоз в раннем возрасте является особенно значимым для развития нервной системы ребенка. Нарушение передачи сигналов между мозгом и кишечником, посредством изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера могут привести к неблагоприятным последствиям для здоровья как в раннем, так и в более позднем возрасте (Parker, A. et al., 2019). Кроме того, перед родами материнские факторы, включая психосоциальный стресс, инфекции, ожирение и метаболический синдром могут способствовать развитию материнского дисбактериоза и нарушению регуляции материнской иммунной активации, создавая значительные риски для развития нервной системы у потомства (Paysour, M.J.; Bolte, A.C.; Lukens, J.R., 2019)

На протяжении всего детства и дальнейшей жизни организма микробиота продолжает играть важную роль в модуляции функционирования иммунной системы, а также развития и созревания мозга (Gensollen, T. et al.,2016). На раннем этапе развития нервной системы, развивающийся микробиом, по-видимому, особенно чувствителен к различным факторам и его профиль может быть изменен внешними раздражителями, включая стресс, невзгоды, диету, микробы из окружающей среды и антибиотики, как с немедленными, так и долгосрочными негативными последствиями для целостности иммунной системы, влияния на функционирование мозговых процессов и общего состояние здоровья (Reid, B.M. et al, 2020). Многие исследователи утверждают, что такие воздействия в чувствительные периоды развития ребенка тесно связаны с негативными когнитивными последствиями (Carlson, A. et al., 2017), социально-эмоциональным функционированием (Aatsinki, A.-K.et al., 2019), а также оказывают влияние на интернализацию и экстернализацию проблемного поведения (Slykerman, R.F.et al., 2016), что имеет серьезные последствия для различных нарушений развития нервной системы. Многочисленные исследования указывают на связь между микробиотой кишечника и различными нервно-психическими расстройствами, включая синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), депрессию и обсессивно-компульсивное расстройство (Jang, S.-H.et al., 2020), которые часто сочетаются с РАС (Lai, M.-C. Et al., 2019; Jang, S.-H.et al., 2020).

Некоторые исследователи считают, что исторически социальное поведение связано с микробиотой и в животном мире (Sherwin, E.et al., 2019). Двусторонняя связь наблюдалась на животных моделях, в которых кишечный микробиом влиял на социальное поведение, в то время как социальные взаимодействия и социальные структуры также формировали состав и функции микробиома кишечника. Большая часть работ, связывающей кишечную микробиоту с социальным поведением, была проведена на моделях грызунов, включая стерильных грызунов. В экспериментах, проведенных Desbonnet et al.(2014), самцы мышей при стерильном выращивании демонстрировали повторяющееся поведение, характеризующееся социальным избеганием и отсутствием интереса к социальной новизне и социальной мотивации, что считается РАС-подобным поведением у животных. Когда микробиом второй группы стерильных мышей был колонизирован фекалиями бактерий от нейротипичных мышей с нормальным поведением, многие из этих поведенческих нарушений были нивелированы, демонстрируя важность здоровой микробиоты для типичного социального функционирования в моделях мышей. Эти данные подтверждают мнение о том, что кишечные бактерии модулируют РАС-подобный синдром.

На этой основе было предложено и оценено множество потенциальных терапевтических

мишеней, новых терапевтических вмешательств, нацеленных на систему микробиома кишечника (Yang, J.et al.,2020). Поскольку многие дети с РАС испытывают желудочно-кишечные расстройства, то различные изменения в их диете – это разумные изменения для облегчения этих симптомов как основных характеристик РАС, так и побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Многие семьи стали обращаться к диетам, в частности, к безглютеновой и казеиновой диетам или кетогенной диете для облегчения симптомов РАС (Johnson et al., 2011). Диета без глютена и казеина (GFCF) - это ограничительная диета, при которой исключаются все пшеничные и молочные продукты из-за трудностей с перевариванием пептидов, содержащихся в глютене и казеине. Действительно, в группе участников исследований наблюдалось некоторое снижение аутистического поведения, было отмечено улучшение показателей речи, поведения, общительности и когнитивных параметров, в результате чего исследователи пришли к выводу, что диета GFCF является подходящим вариантом лечения для детей с РАС El-Rashidy, O. et al., 2017).

Ряд исследователей изучали использование пробиотиков («живые микроорганизмы), которые при введении в адекватных количествах приносят пользу здоровью хозяина» в качестве потенциального лечения и было показано, что действительно пробиотики могут облегчать симптомы расстройств желудочно-кишечного тракта, как у детей с РАС, так и с типичным развитием (Patusco, R.; Ziegler, J., 2018).

Фундаментальные исследования вопроса о том, могут ли пробиотики использоваться для лечения поведенческих симптомов РАС, проводились также на моделях грызунов. Некоторые исследования показали, что различные штаммы Lactobacillus снижают социальные нарушения в моделях на животных (Needham, B.; Tang, W.; Wu, W.-L., 2018). В поддержку использования штаммов Lactobacillus в качестве средства для лечения симптомов РАС, последнее исследование показало, что вмешательство L. plantarum PS у 128 детей с РАС снижает аберрантное поведение, обычно наблюдаемое у людей с РАС, и может улучшить социальные коммуникативные нарушения (Liu, Y.-W., 2019). В более поздних исследованиях было обнаружено, что фекальная микробная трансплантация (FMT) облегчает поведенческие расстройства, симптомы различных нервно-психических расстройств, в том числе РАС (Meyyappan, A.C.et al., 2020).

Было выдвинуто несколько гипотез о биологических механизмах, связанных с аномальной микробиотой кишечника и симптомами РАС, исходя из исследований, что как у людей, так и у мышиных моделей РАС метаболиты, связанные с кишечной микробиотой, были связаны с симптомами РАС (Needham, B.D. et al., 2020).

Одним из механизмов, относящихся к модуляции клинических симптомов РАС, является метаболизм незаменимой аминокислоты триптофана по системе «мозг-кишечник-микробиом» (BGM). Исследовалось влияние кишечной микробиоты на триптофан, метаболические пути как у животных, так и у людей, а также то, как нарушения этих путей влияют на социальные и поведенческие дефициты в рамках РАС (Gao, K.et al., 2019). Результаты исследований согласуются с тем, что триптофан непропорционально метаболизируется в хинолиновую кислоту со значительно сниженным уровнем кинуреновой кислоты (KA) у детей с РАС (Gevi, F. et al., 2016). Данные исследований демонстрируют повышенный потенциал нейротоксичности у детей с РАС, который, как считается, участвует в патофизиологии расстройства (Bryn, V. et al., 2017). Интересно и то, что было обнаружено увеличение KA у мышей после FMT от детей с РАС (Xiao, L. et al., 2021). Эти уровни коррелировали с конкретными бактериями (например, родами отрядов Clostridiales и Bacteroidetes), поддерживая их модулирующую роль в метаболизме триптофана, что говорит о необходимости дальнейших исследований того, как микробиота изменяет продукты кинунеринового пути.

Многочисленные исследования на животных выявили полиморфизмы генов серотонина, а также экспрессию и функции генетических и поверхностных транспортеров и лежащего в их основе повторяющегося поведения и дефицита социального взаимодействия при РАС (Garbarino, V.R. et

al., 2019). Способствуя связи между серотонином, кишечной микробиотой и РАС при врожденном BTBR (мышиная модель расстройств аутического спектра), было доказано, что, во-первых, штамм демонстрирует сниженную плотность сератонина и его связывание по всему головному мозгу и повышенную активность серотонина в гиппокампе (Banker, S.M.et al., 2021); во-вторых, изменения кишечной микробиоты, связанные с замедлением моторики ЖКТ и нарушением производства серотонина в кишечнике (Golubeva, A.V. et al., 2017); в третьих, повышенную общительность после кратковременного воздействия ингибитором обратного захвата серотонина (Gould, G.G. et al., 2011) и добавления триптофана (Zhang, W.Q.et al., 2015). В совокупности выводы этих исследований подтверждают гипотезу о том, что измененная кишечная микробиота участвует в пути метаболизма триптофана-серотонина при РАС и обеспечивает основу для будущих исследований, направленных на облегчение желудочно-кишечных и, следовательно, поведенческих симптомов у пациентов с РАС.

Таким образом, желудочно-кишечная дисфункция является одним из наиболее распространенных физиологических симптомов аутизма, являясь спектральным расстройством РАС. Коррекция микробиома кишечника людей с РАС - относительно новая область исследований, но результаты многообещающие. Лечение расстройств аутистического спектра на сегодняшний день включает в себя оценку роли микробиоты кишечника в регулировании функций головного мозга, диетические вмешательства. В совокупности, приведенные выше исследования показывают, что измененная микробиота кишечника и некоторых из его метаболитов влияет на поведение, социальное функционирование, когнитивные процессы у больных с РАС. Исследования расстройств, подобных РАС, подтверждаются и на моделях грызунов, что помогает изучению механизмов взаимодействия «мозг-кишечник-микробиом».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aatsinki, A.-K.; Lahti, L.; Uusitupa, H.-M.; Munukka, E.; Keskitalo, A.; Nolvi, S.; O'Mahony, S.; Pietil , S.; Elo, L.L.; Eerola, E.; et al. Gut microbiota composition is associated with temperament traits in infants. Brain Behav. Immun. 2019, 80, 849–858.

2. Al-Beltagi, M. Autism medical comorbidities. World J. Clin. Pediatr. 2021, 10, 15–28.

3. Archie, E.A.; Tung, J. Social behavior and the microbiome. Curr. Opin. Behav. Sci. 2015, 6, 28–34. [CrossRef]

4. Banker S.M. et al. Hippocampal contributions to social and cognitive deficits in autism spectrum disorder. Trends in neurosciences. 2021, T. 44, №.10, 793-807.

5. Banker, S.M.; Gu, X.; Schiller, D.; Foss-Feig, J.H. Hippocampal contributions to social and cognitive deficits in autism spectrum disorder. Trends Neurosci. 2021, 44, 793–807.

6. Bonaz, B.; Bazin, T.; Pellissier, S. The Vagus, Borre, Y.E.; O'Keeffe, G.; Clarke, G.; Stanton, C.; Dinan, T.; Cryan, J.F. Microbiota and neurodevelopmental windows: Implications for brain disorders. Trends Mol. Med. 2014, 20, 509–518.

7. Bryn V.; Verkerk, R.; Skjeldal, O.H.; Saugstad, O.D.; Ormstad, H. Kynurenine pathway in autism spectrum disorders in children. Neuropsychobiology. 2017, 76, 2, 82-88.

8. Buffington, S.A.; di Prisco, G.V.; Auchtung, T.A.; Ajami, N.J.; Petrosino, J.F.; Costa-Mattioli, M. Microbial Reconstitution Reverses Maternal Diet-Induced Social and Synaptic Deficits in Offspring. Cell 2016, 165, 1762–1775.

9. Carlson, A.; Xia, K.; Azcarate-Peril, M.A.; Goldman, B.D.; Ahn, M.; Styner, M.A.; Thompson, A.L.; Geng, X.; Gilmore, J.H.; Knickmeyer, R.C. Infant Gut Microbiome Associated with Cognitive Development. Biol. Psychiatry 2017, 83, 148–159.

10. Cowan, C.S.M.; Dinan, T.G.; Cryan, J.F. Annual Research Review: Critical windows—The microbiota-gut-brain axis in neurocognitive development. J. Child Psychol. Psychiatry 2019, 61, 353–371.

11. Desbonnet, L.; Clarke, G.; Shanahan, F.; Desbonnet, L.; Clarke, G.; Shanahan, F.; Dinan, T.G.; Cryan, J.F. Microbiota is essential for social development in the mouse. Mol. Psychiatry 2014, 19, 146–148. [CrossRef]

12. Diaz Heijtz, R.; Wang, S.; Anuar, F.; Qian, Y.; Björkholm, B.; Samuelsson, A.; Hibberd, M.L.; Forssberg, H.; Pettersson, S. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2011, 108, 3047–3052.