



КТО ОПРЕДЕЛЯЕТ НАШЕ ПОВЕДЕНИЕ. О ВЗАИМОСВЯЗИ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА И ФУНКЦИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

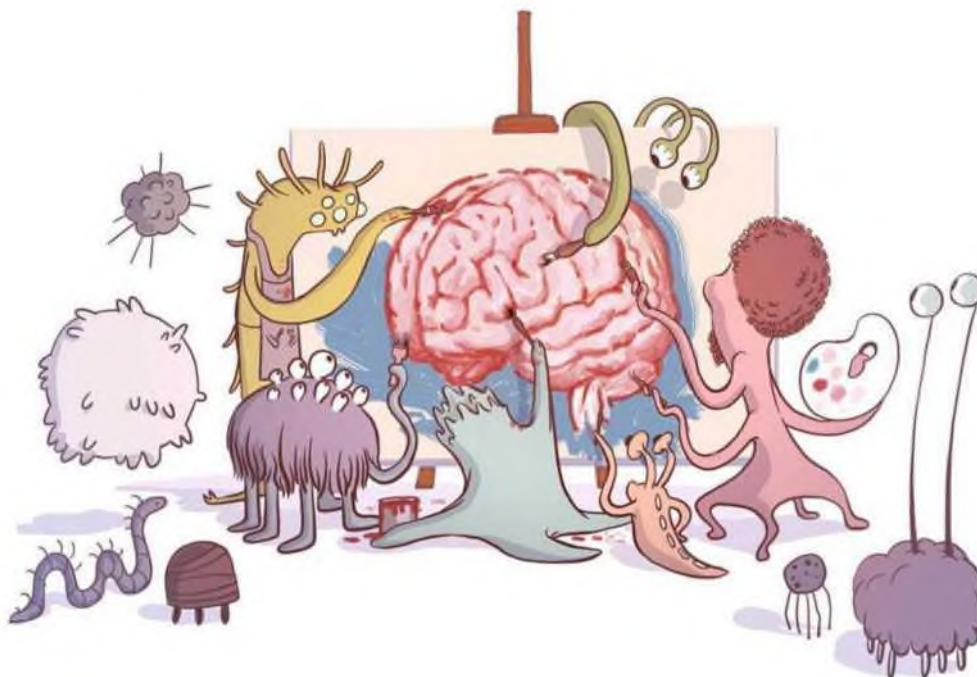
Чувствовать нутром: о взаимосвязи микрофлоры кишечника и функций головного мозга

Джейн Фостер (Jane Foster)

ecoways.ru

http://origin-life.ru/blog/43928266280/Kto-opredelyaet-nashe-povedenie.-O-vzayimosvyazi-mikrofloryi-kis?utm_campaign=transit&utm_source=main&utm_medium=page_0&domain=mirtesen.ru&paid=1&pad=1&tmd=1

Примечание редактора статьи в оригинале: ось "кишечник-мозг" - воображаемая связная линия и один из новых горизонтов комплекса нейронаук. Микробиота кишечника (иначе, микрофлора), которую часто теперь называют "вторым геномом" и "вторым мозгом", может влиять на наше настроение посредством механизмов, которые ученые только начинают понимать. И, в отличие от генов, которые мы наследуем, микрофлору можно изменить и даже вырастить. По мере того, как исследования переходят с мышей на людей, мы получаем все больше понимания связей микрофлоры с нашим мозгом, становятся видны важные связи с ментальным (или душевным) здоровьем.



изображение www.npr.org

Примечание: сноски (живые ссылки на исследования) можно найти в оригинале статьи на английском.

Я ученый, и частенько даже в разговорах с соседями проскальзывает что-то из последних достижений в нейро- науках. И в последние несколько лет я заметила, что все больше людей интересуется микрофлорой - микроорганизмами, заселяющими наш организм, наши органы. Последние 10 лет я занята в той области науки, где мы разрабатываем новые предположения о том, каким образом кишечная микрофлора влияет на функции мозга. Сейчас об этом пишут уже и в прессе, в том числе в New York Times (перевод этого материала есть на сайте ECOWAYS, см. Таг «микрофлора») и в National Geographic. В 2012 году редакторы журнала Science посчитали эти исследования достаточно важными, чтобы посвятить этой теме целый номер.

Почему мы считаем эту тему настолько захватывающей? Для начала, повысился уровень

осознанности в питании: мы все ближе к признанию того, как непосредственно питание и выбор рациона влияют на наше здоровье. Ну и кроме того, взгляните на цифры! Мозг состоит из миллиардов нейронов, а в кишечнике - триллионы “хороших” бактерий, но о них мы говорим намного реже. Примечательно, что именно эти бактерии, естественным образом в нас попавшие, всегда присутствующие наши “симбионты” (дружественные бактерии, чья жизнедеятельность приносит пользу носителю) могут оказаться инструментом или средством, влияющим на развитие нашего мозга, на формирование нашего поведения и реакций на стресс, влияющим на то, как наш организм принимает лечение (например, лекарства от депрессии или тревожности).

Учитывая такие серьезные эффекты на душевное здоровье, в научной среде тема взаимного влияния этой условно вечной связке притягивает все больше внимания. Меня не перестает впечатлять, какие изобретательные методы придумывают мои коллеги для того, чтобы продвинуться в своей исследовательской работе, особенно для того, чтобы стало возможно исследовать, как микрофлора может влиять на мозг и иммунную систему в первые годы жизни. И вот буквально на прошлой неделе ученые из UCLA обнаружили, что регулярное употребление йогурта с живыми пробиотиками (то есть, содержащего “хорошие” бактерии), похоже, влияет на то, как работает мозг у женщин.

Причины и следствия

Ученые признали связь между мозгом и кишечником уже больше ста лет назад: уже в начале XIX века, и потом снова, в начале XX, было доказано, что эмоциональное состояние человека может оказывать влияние на работу его кишечника (1-3) Один из лучших тому примеров - работа Уильяма Бомонта (William Beaumont), военного хирурга, который прославился как “отец гастрофизиологии” (гастроэнтерологии). В 1830х у него появилась возможность наблюдать за секрецией желудочных соков через фистулу (постоянное сквозное отверстие в желудок больного). А в первом десятилетии XX века рассматривали воздействие стресса на организм и здоровье человека и обнаружили связи между качеством реакции человека на стресс и тем, как работал кишечник. Это классическое понимание вертикальной системы контроля (то есть, что мозг влияет на функционирование остальных органов, включая кишечник) подкрепляется тем фактом, что команды от мозга телу, включая команды кишечнику, передаются через нервные связи вегетативной нервной системы и через гуморальные системы в кровеносном русле. Оба этих канала коммуникации активизируются в моменты стресса и оказывают влияние на работу пищеварительной системы. Удивительным и новым в этой истории является то, что теперь начали рассматривать обратную зависимость, “снизу вверх” - то есть, обнаружили, что кишечник, а точнее, кишечная микрофлора, может влиять на работу мозга. Недавно ученые доказали, что присутствие кишечной микрофлоры на раннем этапе развития влияет на топологию нейронов (совокупность свойств целых участков головного мозга), связанную с тревожностью и депрессивными состояниями. Кишечную микрофлору связывают со специфическим поведением, стрессом и заболеваниями, связанными со стрессом. Изменения в кишечной микрофлоре могут влиять на риск развития заболеваний, а управление микрофлорой может стать новым методом вмешательства в ситуациях, уже достигших клинической стадии (в области аффективных и тревожных расстройств).

Картина изнутри

Нормальная симбионтная (дружественная) микрофлора заселяет кишечник млекопитающих и другие внутренние области тела вскоре после рождения и сохраняется в организме на протяжении всей жизни. У человека в толстом кишечнике (в нижних отделах) содержится бактерий от 10¹⁰ в 14^й до 10¹⁵ в 15^й степени, то есть, в кишечнике в 10, а то и в 100 раз больше бактерий, чем вообще клеток в нашем организме (4).

Сосуществование симбионтной микрофлоры и ее носителя, по большей части, взаимовыгодно. В частности, присутствие симбионтов принципиально для функционирования нашей иммунной системы, переработки питательных веществ и для других аспектов здоровой физиологии... (5, 6) Используя самые современные инструменты для изучения генетики и тканей организма на молекулярном уровне, ученые смогли продемонстрировать, что в кишечнике представлены несколько типов бактерий, и что симбионтные популяции характеризуются большим разнообразием: можно выделить до тысячи разных видов (7) В дополнение к этому, на формирование индивидуальной микрофлоры постоянно влияют такие факторы как пол, генетика, возраст, тип

питания (8, 9) У здоровых людей бактериологическое разнообразие существенно больше, но при этом, изучая микрофлору таких людей в разные моменты времени (с промежутком в несколько месяцев, можно увидеть, что состав едва ли меняется. (4, 10, 12) А вот в стрессовых ситуациях или в ответ на физиологические или диетические изменения, микрофлора может сама измениться, создавая дисбаланс во взаимодействии между микрофлорой и ее носителем. И такие изменения могут влиять на состояние здоровья человека.

Визу свет!

Кишечная микрофлора очень важна для здорового развития мозга. Например, она может влиять на развитие отделов мозга, в которых формируется реакция на стресс - в областях, контролирующих состояния, вызванные стрессом, такие как тревожность или депрессия. В попытке понять эти взаимоотношения ученые так и сяк формируют микрофлору у мышей: в изоляторах выращиваются специальные, “стерильные” мыши с полностью отсутствующей микрофлорой и затем на них делаются различные бактериальные замеры.

Содержание в изоляторе исключает любой контакт с внешним воздухом, любыми примесями или симбионтными бактериями “извне”. Затем проводятся стандартные опыты для изучения изменений в поведении: замеряется уровень активности, любознательности, тенденции избегать контактов. У мышей есть природная склонность к исследованию своего ареала, но при этом они всегда стараются избегать открытых и ярко освещенных мест. Их поведение испытывают в специальном “лабиринте”, сконструированном так, чтобы у мышей были варианты как проявлять свой исследовательский интерес. Когда обычная (“контрольная”) мышь попадает в этот лабиринт, она старается исследовать оба “рукава”, которые тянутся в обе стороны от зоны, в которую ее изначально “сажают”, по центру. При этом, мышь стремится больше времени провести, исследуя закрытый, затемненный рукав. Когда в лабиринт помещают стерильную мышь, она стремится значительно больше времени провести в освещенном рукаве. И это ведет к предположению, что без микрофлоры меньше проявляется тревожность, т.к. стерильные мыши проводят больше времени в “опасной” зоне лабиринта.(13, 14)

Для другого теста по наблюдению за поведением используют короб, в котором одна из частей затемнена, а вторая открыта свету. Контрольная мышь исследует обе зоны, но больше внимания уделяет затемненной. Стерильные мыши дольше изучают светлую область, снова демонстрируя, что мыши без кишечной микрофлоры меньше подвержены тревожности, потому что светлая область для мышей в эксперименте считается стрессовой, но стерильных мышей это не тревожит.

Наблюдая за стерильными мышами исследователи смогли выяснить, есть ли какие-то определенные этапы в жизни мыши, когда взаимодействие между мозгом и кишечной микрофлорой особенно важно. Стерильных мышей помещали в обычные для мышей условия в разном “возрасте” (на разных этапах их развития) и обнаруживалось, что их кишечник при этом колонизируют типичные популяции бактерий. Это же отразилось и в нормализации недоразвитой иммунной системы, свойственной стерильным мышам. Когда взрослых стерильных особей “подвергали” колонизации нормальными бактериями, они продолжали демонстрировать пониженный уровень тревожности, и это предполагает, что отсутствие микрофлоры на ранних этапах развития имеет постоянный эффект на то, как мозг регулирует состояние тревожности и поведенческие проявления, связанные с исследовательским импульсом. (14, 16)

В противоположность, когда микрофлорой заселяли стерильных мышей на ранних этапах их жизни (молодняк, либо особей, недавно достигших зрелости) и затем тестировали их уже на этапе их зрелости, как правило, мыши демонстрировали обычные уровни подверженности стрессу и тревожности в стрессовых ситуациях, (13, 15) и это предполагает, что микрофлора влияет на то, как формируется мозг на ранних этапах жизни.(17)

Помимо исследований на мышах, ученые использовали антибиотики для оказания влияния на микрофлору. Было доказано, что присутствие антибиотиков в питьевой воде приводит к сокращению популяций бактерий у мышей и к сокращению разнообразия внутри этой популяции. (18) Тесты показали, что как стерильные мыши, так и получавшие антибиотики в течение недели, демонстрировали повышение любознательности (активизацию исследовательского поведения) и уменьшение проявлений тревожности. Это наблюдение связали с изменениями в микрофлоре. (19)

Спустя две недели после окончания недели на антибиотиках и качество микрофлоры и поведение восстанавливались до обычных показателей, и это предполагает, что временные изменения в микрофлоре могут влиять на поведение.(19)

Правильными путями

Установив взаимосвязи между кишечной микрофлорой, мозгом и поведением, интересно поразмышлять о том, каким, собственно, образом, микрофлора “общается” с мозгом. Разумеется, классическая теория такова, что нервные соединения передают в мозг сигналы от нервных окончаний (периферическая нервная система), а в частности задействуется т.н. блуждающий нерв, который передает сигналы в мозг из кишечника. Доказательства того, что бактерии в кишечнике могут действовать, посылая сигналы, пользуясь этой связкой, иллюстрируются следующим экспериментом: мышам “подсаживали” патогенные бактерии, такие как *Citrobacter rodentium* и *Campylobacter jejuni*, и это активировало “канал коммуникации”, связанный с блуждающим нервом и соответствующие области в мозгу.(20, 21)

Было обнаружено, что эта нейронная связь активизируется даже при отсутствии периферической иммунной реакции, что предполагает наличие прямой связи между кишечными бактериями и нервной системой. Недавно проведенное исследование показало, что если подкармливать здоровых мышей пробиотиками, то есть, “хорошими бактериями”, то у них понижается тревожность и депрессивное поведение - по сравнению с контрольной группой (22) , а другое исследование показало, что подкармливание пробиотиками активирует нейроны в гипоталамусе - в области мозга, играющем важную роль в выработке реакции на стресс. (23)

В этом исследовании выяснилось, что активация нейронов в гипоталамусе проходила более интенсивно, когда мышам давали патогенные бактерии, и это приводило к более активному периферийному иммунному ответу. Из этого можно вывести, что и периферийные нервные окончания и иммунные молекулы в крови, передающие сигналы, могут способствовать коммуникации между кишечником и мозгом. (23) Гипоталамус - автономный контрольный центр нервной системы, и есть весомые доводы в пользу того, что психологические, физиологические и патологические проблемы могут активировать гипоталамус и запускать “стрессовую реакцию”. Поражает, что канал связи между кишечной микрофлорой и мозгом также ведет к активации этой же, важнейшей, области в мозгу.

Эта работа определяет как связь между кишечником и мозгом устанавливается на нейронном уровне, но есть и другой важный канал коммуникации - иммунная система. В ней можно назвать две составляющие: собственно врожденная иммунная система и адаптивная - приобретенный иммунитет. У стерильных мышей адаптивная иммунная система не развита. Поскольку кишечная микрофлора играет ключевую роль в развитии иммунитета, можно считать, что у стерильных мышей воспалительные процессы всегда тихие. Когда мы рассматриваем связь между воспалением и тревожным поведением, мы можем наблюдать, что низкая тревожность обнаруживается там же, где и воспалительные процессы не выражены сильно, а вот более сильное воспаление ведет к повышению тревожности.(17)

Например, инфицирование мышей паразитом *Trichuris muris* ведет к воспалению в кишечнике и возрастанию уровня тревожности.(24) В дополнение к этому, химически спровоцированное воспаление (колит) также приводит к повышению тревожности.(24) В тех же исследованиях предоставляются и доказательства в пользу того, что микрофлора выступает в роли модулятора этой тревожности в поведении, связываемой с иммунной реакцией: в отчетах говорится, что “лечение” пробиотической культурой *Bifidobacterium longum* уменьшало эту тревожность.(24,25) Эти наблюдения предполагают, что назначение пробиотиков может оказаться перспективным при лечении воспалительных процессов или связанных с ними симптомами “тревожности”.

Бактерии-симбионты играют важную роль, обеспечивая здоровье кишечника, а в стрессовых ситуациях или во время болезни повышенная проницаемость кишечника может способствовать усилению воспаления.(26), Повышенная проницаемость стенок кишечника (часто такое состояние называют “синдром дырявой кишки” может привести к переносу бактерий за пределы кишечного тракта во “внешнюю” среду.

Это дополнительный путь, который микробиота (микрофлора) и патогенные бактерии могут использовать для коммуникации с мозгом, где каналом коммуникации становится иммунная система, либо это происходит за счет активизации нейронов локальной вегетативной нервной системы. Она, в свою очередь, является частью автономной (общей вегетативной) нервной системы, базирующейся в кишечнике и ответственной за перистальтику и нормальное осуществление остальных функций кишечника. (28) Это обширная сеть нейронов, выступающих первым звеном в контакте между микрофлорой кишечника и мозгом, они - важный компонент в связке мозг-кишечник.

Фактор стресса

Один из самых распространенных признаков депрессии - расстройство в работе системы, отвечающей за ответную реакцию на стресс, опирающееся на “ось” гипоталамус- надпочечники.(29) Как уже говорилось выше, в ответ на физиологический, психологический или патологический раздражитель, нейроны в гипоталамусе активируются и отправляют в гипофиз сигнал, призывающий вбросить в кровь адренокортикотропный гормон, который, в свою очередь, активирует надпочечники, чтобы они срочно выпустили гормон стресса - кортизол. Такой “стрессовый ответ” - часть нормального процесса, но при депрессии он часто запускается слишком быстро или, иногда, наоборот, реакция слишком вялая. (29) Одно из первых исследований, рассматривающих связь стресса и микрофлоры показало, что у стерильных мышей стрессовая реакция излишне интенсивная.(23) А другое, более свежее исследование показало, что подверженность стрессу крыс “в юности” вызывает нарушения в составе микрофлоры и ведет к более интенсивным стрессовым реакциям в зрелости. (30) Важно, что в этом исследовании обнаружили: если крысам давать пробиотик (бактерии *Lactobacillus* sp) это нормализует уровень гормонов стресса.(30)Стресс на ранних этапах жизни ведет к более депрессивному поведению у зрелых крыс. Другое похожее исследование показало, что если крысиному молодяку, подверженному стрессу, давать пробиотики (бактерии *Bifido infantis*), то уменьшаются признаки депрессии в зрелости. (31)

Вместе эти исследования наводят на вывод о том, что нужно признать связь между дисбалансом микрофлоры (дисбактериозом), изменениями в поведении в связи с влиянием стресса и стрессовой реакцией. Также напрашивается вывод, что использование пробиотиков может быть эффективно в лечении симптомов, связанных со стрессом.

На данный момент проведено мало исследований, которые бы связывали стресс и микрофлору у людей. Отсутствуют данные о прямой взаимосвязи состава микрофлоры и депрессивных расстройств или состояний тревожности. Наиболее перспективная из клинических работ демонстрирует, что применение пробиотиков у людей может иметь антидепрессивный и успокоительный эффект. Есть исследование, в ходе которого здоровым людям 30 дней давали пробиотики. Испытуемых просили ответить на ряд вопросов, чтобы определить эффекты: внимание обращалось на стрессоустойчивость, тревожность, симптомы депрессии, потенциал для противостояния стрессу. Результаты показали, что те, кто получал пробиотики, демонстрировали меньшую подверженность стрессу, чем контрольная группа.(32) В другом исследовании ученые смогли продемонстрировать, что здоровые люди с плохим настроением в начале эксперимента демонстрировали улучшение настроения после приема пробиотиков в течение трех недель.(33) И наконец, в клиническом исследовании людей с синдромом хронической усталости применение пробиотиков на протяжении 2,5 месяцев привело к уменьшению симптомов, связанных с тревожностью.(34) Эти работы демонстрируют, что современные клинические исследования подтверждают важную роль микрофлоры в формировании тревожности и депрессивных состояний. Также они демонстрируют потенциал лечения пробиотиками.

Перспективы Нет никаких сомнений, что в последние десять лет исследования установили однозначную связь между микрофлорой кишечника и функциями мозга у мышей. Благодаря этим работам мы поняли, что:

- 1) кишечная микрофлора (микробиота) - огромная популяция, важная для здорового обмена веществ и функционирования головного мозга;
- 2) коммуникация между кишечником и мозгом проходит в т.ч. через нейронные связи;
- 3) кишечная микрофлора очень важна в раннем возрасте и может оказывать влияние на то, какие

реакции на стресс будут вырабатываться в мозгу;

4) пробиотики (исследования на людях и животных показали что пробиотики или, иначе говоря, “хорошие бактерии”, оказывают положительное воздействие на настроение. И хотя это очень многообещающие открытия, не нужно спешить и думать, что мы уже нашли решение для клинических ситуаций (расстройств поведения и настроения). Конечно, микрофлора является важным модулятором здоровья и ее следует считать составляющей сложной, многогранной системы коммуникации, которая необходима для установления здорового баланса для развития и здоровой работы мозга. Сейчас исследования в этой области ведутся по всему миру - ученые стремятся понять как можно больше. Следите за новостями!

Оригинал статьи: <http://dana.org/news/cerebrum/detail.aspx?id=44080>

По ссылке на оригинал на английском также можно увидеть целиком все ссылки на научные исследования, помеченные в нашем переводе цифрами в скобках.