

О.Н. Комарова, А.И. Хавкин

Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Москва, Российская Федерация

Взаимосвязь стресса, иммунитета и кишечной микробиоты

Контактная информация:

Комарова Оксана Николаевна, кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог, диетолог ОСП «НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ

Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2, тел.: +7 (499) 487-46-81, e-mail: komarovadoc@yandex.ru

Статья поступила: 15.01.2020 г., принята к печати: 28.02.2020 г.

Исследования последних лет показывают наличие взаимосвязи между стрессом, иммунитетом и кишечной микробиотой. Хронический стресс ассоциирован с высокой продукцией медиаторов воспаления и риском развития инфекции, формированием хронического системного воспаления и воспалительных заболеваний, а также депрессивных расстройств. Кишечная микробиота производит широкий спектр соединений, имеющих важное значение для организма: все основные нейромедиаторы, включая серотонин, цитокины, триптофан, короткоцепочечные жирные кислоты. Недостаточность серотонина рассматривается как значительный причинный фактор в развитии тревоги, агрессии, аффективных расстройств и стресса. Предшественником серотонина является триптофан. Триптофан, продуцируемый кишечной микробиотой или полученный из пищи, может метаболизироваться в кинуренин. Провоспалительные цитокины активируют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, что способствует повышению уровня циркулирующего кинуренина и, соответственно, снижению синтеза серотонина. Кроме того, при воспалении в мозг поступает больше кинуренина, и нейротоксический путь метаболизма кинуренина преобладает над нейропротекторным. Менее разнообразная микробиота ассоциируется с повышенной реакцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, повышением провоспалительных цитокинов, снижением стрессоустойчивости и депрессией. Обогащение диеты пребиотическими компонентами увеличивает разнообразие кишечной микробиоты. Диетические вмешательства, направленные на микробиом кишечника, включают также пробиотики, которые способствуют повышенной сопротивляемости организма и обуславливают меньшую подверженность депрессии.

Ключевые слова: иммунитет, кишечная микробиота, стресс, депрессия, бифидобактерии, лактобактерии.

(Для цитирования: Комарова О.Н., Хавкин А.И. Взаимосвязь стресса, иммунитета и кишечной микробиоты. Педиатрическая фармакология. 2020; 17 (1): 18–24. doi: 10.15690/pf.v17i1.2078)

ВВЕДЕНИЕ

Данные многочисленных исследований показывают, что стресс может влиять на различные аспекты иммунной системы, способствуя предрасположенности к заболеваниям. При этом связь между стрессом и имму-

нитетом не является однонаправленной. Существуют доказательства того, что иммунные процессы также влияют на устойчивость к стрессу. Эти влияния реализуются сложными взаимодействиями между центральной нервной и иммунной системами и осуществляются

Оксана N. Komarova, Anatoly I. Khavkin

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Correlation Between Stress, Immunity and Intestinal Microbiota

Recent studies have shown the correlation between stress, immunity and intestinal microbiota. Chronic stress is associated with high production of inflammation mediators and risk of infection development, chronic systemic inflammation and inflammatory diseases development, as well as depressive disorders. Intestinal microbiota produces a wide range of compounds important for the organism: all major neurotransmitters, including serotonin, cytokines, tryptophan and short-chain fatty acids. Serotonin deficiency is considered as significant cause factor for development of anxiety, aggression, affective disorders and stress. Tryptophan is the serotonin precursor. Tryptophan is produced by intestinal microbiota or derived from food can be metabolized into kinurenine. Pro-inflammatory cytokines activate hypothalamus-pituitary-adrenal axis that increases of the level of circulating kinurenine and reduces the serotonin synthesis. Besides that, more kinurenine enters the brain during the inflammation process, and the neurotoxic pathway of kinurenine metabolism overwhelm the neuroprotective one. The less various microbiota is associated with increased response of the hypothalamus-pituitary-adrenal system, increase of pro-inflammatory cytokines, reduction of stress resistance, and depression. Enrichment of the diet with prebiotic components increases the diversity of the intestinal microbiota. Dietary interventions for intestinal microbiome also include probiotics promoting increased body resistance and cause less exposure to depression.

Key words: immunity, intestinal microbiota, stress, depression, bifidobacterium, lactobacterium.

(For citation: Komarova Oxana N., Khavkin Anatoly I. Correlation Between Stress, Immunity and Intestinal Microbiota. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2020; 17 (1): 18–24. doi: 10.15690/pf.v17i1.2078)

посредством нейрональных связей и нейротрансмиттеров, продуцируемых, в том числе, и кишечной микробиотой. Дисбаланс между этими системами способствует формированию патологического поведения.

Цель настоящего обзора — изучение связи между стрессом, иммунитетом и микробиотой, а также поиск возможных диетических факторов, влияющих на повышение стрессоустойчивости и предупреждение развития расстройств поведения.

ВЛИЯНИЕ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ

Существуют различия в иммунном ответе при остром и хроническом стрессе. Так, кратковременный или острый стресс, например при инфекции, заживлении ран, вакцинации, усиливает защитные процессы, тогда как хронический стресс, вызывая, согласно теории Ганса Селье, развитие дистресс-синдрома, приводит к подавлению как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета, способствуя развитию патологических иммунных реакций [1, 2].

R. Dantzer [3] показал двунаправленную связь между центральной нервной и иммунной системами. Активация врожденного иммунного ответа патогенами, распознаваемыми лейкоцитарными Toll-подобными (от нем. toll — большой, восхитительный) рецепторами, запускает адаптивный ответ, опосредованный взаимодействием провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Провоспалительные цитокины, например интерлейкины (interleukin, IL) 1 α и 1 β , фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF) α , IL6, вырабатываются *de novo* активированными макрофагами и координируют различные звенья воспалительного ответа. Это позволяет развить адаптивный иммунный ответ на антигены. Продукции и активности провоспалительных цитокинов противостоит ряд других компонентов — противовоспалительные цитокины (например, IL10), несколько нейропептидов, включая вазопрессин, и глюкокортикостероиды.

Все больше данных, полученных в исследованиях, свидетельствуют о том, что психосоциальные факторы также модулируют функции иммунной системы, в основном через нейроэндокринные и нейрогормональные пути стресса. Как лабораторными, так и клиническими исследованиями установлено, что при острых стрессовых воздействиях повышается уровень циркулирующего кортизола — глюкокортикоидного гормона, который в норме уменьшает интенсивность воспаления, подавляя высвобождение провоспалительных цитокинов. Тем не менее отмечено, что люди, подвергающиеся стрессу в течение длительного периода времени, продуцируют больше провоспалительных цитокинов. Известно, чтобы обеспечить адекватную иммунную защиту против инфекционного агента, провоспалительные цитокины привлекают иммунные клетки в пораженную область, вызывая воспалительную реакцию. В случае повышенной выработки провоспалительных цитокинов, например при инфицировании вирусом, стартуют клинические симптомы заболевания.

Так, было показано, что ряд жизненных событий, способствующих развитию хронического стресса, увеличивает риск клинически выраженного заболевания у человека. По данным S. Cohen и соавт. [4], испытуемые подвергались воздействию вируса, вызывающего обычную простуду. Яркая симптоматика заболевания, в частности затруднение носового дыхания и выделения из носа, были зафиксированы у пациентов, находившихся в продолжительном стрессовом состоянии, при этом зараженные вирусом

участники, подвергшиеся кратковременному стрессу, не развивали симптомов заболевания [4].

Данные G. Hodes с соавт. [5] показали наличие индивидуальных различий в иммунной системе, которые способствуют восприимчивости или устойчивости к стрессу у мышей. В частности, у стрессоустойчивых мышей определялись более низкие циркулирующие уровни провоспалительного цитокина IL6 в ответ на острый стресс, чем у восприимчивых мышей. Такая же разница была обнаружена для IL6, продуцируемого мононуклеарными клетками периферической крови, стимулированными *in vitro* с помощью стандартной дозы цитокинового индуктора липополисахарида [5]. Объясняется это явление глюкокортикостероидной резистентностью — адаптацией организма восприимчивых к стрессу мышей к первоначальному увеличению кортизола путем снижения реакции иммунных клеток. По мере того как иммунные клетки становятся менее восприимчивыми к стимулам, организм теряет способность подавлять воспалительную реакцию.

Таким образом, хронический стресс ассоциирован с повышенной глюкокортикостероидной резистентностью и, соответственно, более высоким риском развития инфекции [6].

СВЯЗЬ СТРЕССА, ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ДЕПРЕССИИ

Данные литературы подтверждают связь между психологическим стрессом, маркерами воспаления и риском заболевания в будущем. Как кратковременный, так и хронический стресс ассоциируются с повышением уровней маркеров воспаления в периферической крови (провоспалительных цитокинов, острофазового С-реактивного белка) и риском возникновения воспалительных заболеваний (рак, астма, ревматоидный артрит и т.д.) [2]. Наиболее уязвимыми к формированию хронического системного воспаления и воспалительных заболеваний, особенно при длительном стрессе, являются люди, у которых отмечается высокая продукция медиаторов воспаления в ответ на стрессы в повседневной жизни, тогда как восприимчивость к острым инфекциям у них менее выражена.

С другой стороны, длительный воспалительный процесс может способствовать однонуклеотидному полиморфизму генов цитокинов, также приводящему к повышению экспрессии провоспалительных или снижению экспрессии противовоспалительных цитокинов [7]. Было установлено, что провоспалительные цитокины вызывают не только симптомы болезни, но и депрессивные расстройства у физически больных людей, у которых ранее не было психических расстройств в анамнезе. Выявлены некоторые механизмы, которые могут быть ответственны за опосредованные воспалением болезнь и депрессию. Эти данные свидетельствуют о том, что связь в системе мозг-цитокин осуществляется посредством нейрональных связей и нейротрансмиттеров, которые организуют как физиологическое, так и патологическое поведение. Иными словами, провоспалительные цитокины, воздействуя на мозг, вызывают болезненное поведение. Когда активируется периферическая иммунная система не ослабевает, например при системных инфекциях, раке или аутоиммунных заболеваниях, последующая иммунная передача сигналов в мозг может привести к обострению болезни и развитию симптомов депрессии у уязвимых лиц.

Таким образом, воспаление является важным биологическим процессом, может увеличить риск серьезных

депрессивных эпизодов, и во многом подобно более традиционным психосоциальным факторам. При этом индуцированная воспалением депрессия отличается от основного депрессивного расстройства преобладанием соматических симптомов, таких как снижение аппетита, нарушение сна, усталость, недомогание. При этом хронические воспалительные процессы и инфекционные болезни вызывают неспецифические психологические и поведенческие изменения, которые в совокупности можно назвать «болезнями поведения» [8].

Существуют данные о том, что нейроиммунные механизмы также могут быть обусловлены неиммунными психологическими стрессовыми факторами [9]. Кроме того, иммунные и неиммунные стрессовые воздействия, возникающие в перинатальном периоде, имеют долгосрочные эффекты, которые сохраняются во взрослом возрасте и формируют способ реагирования иммунной системы и головного мозга на различные стимулы окружающей среды [10].

МОЗГ И МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА

В последнее десятилетие все больше изучается связь между реакцией организма на стресс и состоянием микробиоты кишечника. E. Patterson с соавт. [11] было продемонстрировано, что кишечные бактерии способны синтезировать все основные нейромедиаторы, обнаруженные в человеческом мозге, — серотонин, норадреналин, допамин, гамма-аминомасляную кислоту и пр. Кроме нейромедиаторов, кишечная микробиота производит широкий спектр соединений, имеющих важное значение для различных органов, включая головной мозг: например, цитокины, триптофан, короткоцепочечные жирные кислоты. Микробиота играет ключевую роль в создании гематоэнцефалического барьера, миелинизации нейронов и функционировании нейротрансмиттеров, таких как серотонин [12].

Связь между микробиомом и мозгом может осуществляться через секретлируемые в кишечнике цитокины, нейропептиды, везикулы с поверхностными бактериальными антигенами, триптофан, короткоцепочечные жирные кислоты, а также блуждающий нерв и сенсорные нервы. Мозг, в свою очередь, может влиять на кишечную микробиоту напрямую через рецепторопосредованные сигнальные молекулы, высвобождаемые в просвете кишечника из иммунных или эпителиальных, в частности энтероэндокринных, клеток, или косвенно через изменения моторики и секреции кишечника.

Блуждающий нерв является ключевым каналом для передачи информации. J. Bravo и соавт. показали, что у грызунов штамм лактобактерий оказывает влияние на поведение, действуя через рецепторы гамма-аминомасляной кислоты в различных областях головного мозга [13]. Однако, при ваготомии животных такого эффекта не наблюдалось.

Короткоцепочечные жирные кислоты, такие как бутират и пропионат, являются продуктами бактериальной метаболической активности. Они могут действовать через рецепторы, связанные с G-белком, а также в качестве эпигенетических модуляторов, подавляющих гистондеацетилазу [14]. До 90–99% короткоцепочечных жирных кислот всасывается в кишечнике. Они растворимы в воде и способны всасываться в кровеносное русло. Существует предположение, что короткоцепочечные жирные кислоты достигают мозга через кровоток. Их небольшое количество, в первую очередь, пропионат и ацетат, находятся в периферическом кровообращении. Наиболее представлен в циркуляции ацетат. Показано,

что ацетат может также проникать через гематоэнцефалический барьер, являясь при этом облигатным субстратом для ткани мозга и мышц [15].

Кишечная микробиота играет роль в выработке серотонина (5-hydroxytryptamine, 5-HT). Только небольшой процент 5-HT обнаружен в мозге, а более 90% находится в желудочно-кишечном тракте. Депонируется серотонин в основном в энтерохромаффинных клетках слизистой оболочки кишечника, а остальная часть — в серотонинергических нейронах кишечной нервной системы. 5-HT является наиболее широко изученным нейромедиатором при психических заболеваниях и играет ключевую роль во многих функциях организма, а именно в регуляции иммунных реакций, поведения, настроения, аппетита, гемодинамики, роста. Его предшественником является триптофан, регулирующий центральную серотонинергическую нейромедиацию. Человек получает триптофан из рациона питания. Он также присутствует в грудном молоке. Кроме того, было показано, что бифидобактерии в кишечнике могут синтезировать триптофан, а введение бифидобактерий связано с повышением плазменного уровня триптофана [16].

Триптофан может метаболизироваться по нескольким направлениям. Одно из направлений метаболизма — синтез кинуренина посредством фермента индоламин-2,3-диоксигеназы. Активация индоламин-2,3-диоксигеназы и повышенное образование кинуренина играют важную роль в физиологической регуляции иммунного ответа, так как сам кинуренин увеличивает продукцию регуляторных T-клеток (T-reg) [17]. Кинуренин, продуцируемый активированными макрофагами и дендритными клетками, действует не только на периферии, но и в головном мозге [18], где ферментативно превращается в нейропротекторные (кинурениновую кислоту) и в нейротоксические (3-гидрокскинуренин и хинолиновую кислоту) метаболиты. При воспалении в мозг поступает больше кинуренина, и его нейротоксический путь метаболизма преобладает над нейропротекторным. На основании результатов клинических и доклинических исследований было выдвинуто предположение, что иммунозависимая активация фермента метаболизма триптофана индоламин-2,3-диоксигеназы опосредует переход от болезни к когнитивным/аффективным расстройствам [8].

Провоспалительные цитокины, продуцируемые иммунными клетками в слизистой оболочке кишечника в ответ на некоторые штаммы кишечных бактерий, могут активировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, в частности IL1 и IL6, и при определенных обстоятельствах могут сигнализировать в головной мозг по нескольким, перечисленным ранее путям связи. Следует отметить, что повышенная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси также повышает уровень циркулирующего кинуренина за счет активации печеночной триптофан-2,3-диоксигеназы.

В постнатальном периоде более высокие уровни материнского кортизола являются причиной страха у грудных детей (у детей, получающих материнское молоко) [19]. Как сказано выше, кортизол активирует триптофан-2,3-диоксигеназу, приводя к уменьшению синтеза серотонина в мозге [20]. В свою очередь, недостаточность уровня серотонина рассматривается как значительный причинный фактор в развитии тревоги, агрессии, аффективных расстройств и стресса [21]. Кроме того, триптофан является также предшественником мелатонина (так же содержится в грудном молоке), который играет решающую роль в стабилизации циркадного ритма ново-

рожденного и консолидации цикла сон–бодрствование для оптимального развития головного мозга и иммунной защиты [22].

Таким образом, триптофан имеет важное значение в развитии нейродинамических изменений.

СТРЕСС, ДЕПРЕССИЯ И ДИСБИОЗ КИШЕЧНИКА

Существуют данные о том, что некоторые психические расстройства связаны с дисбиозом кишечника. При этом связь между кишечником и мозгом является двусторонней. Стресс может привести к дисбиозу кишечника, а дисбиоз, в свою очередь, — к центральным изменениям, влияющим на снижение устойчивости к стрессу. У взрослых крыс, подвергшихся депрессивному воздействию в период раннего развития, выявляли менее разнообразную микробиоту в сравнении с животными, выращенными без стресса [23]. Обедненный состав микробиоты ассоциировался с повышенной реакцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и повышением провоспалительных цитокинов. В другом эксперименте мыши, подвергавшиеся хроническому стрессу в течение 5 нед, развивали депрессивное поведение, которое было связано со снижением уровня лактобактерий [24]. Кроме того, развитие депрессивного поведения зависело от вызванного стрессом повышения циркулирующих уровней кинуренина.

Параллельно с экспериментальными данными клинические исследования также показывают наличие дисбиоза кишечника у пациентов с депрессией. Например, Н. Jiang с соавт. [25], проанализировав образцы кала, выявили более высокие уровни бактериоидов, протеобактерий и актинобактерий и значительное снижение фирмикутов у пациентов с острой депрессией в сравнении со здоровыми индивидуумами. При проведении крысам трансплантации фекальной микробиоты от пациентов с депрессией животные демонстрировали поведенческие и физиологические особенности, характерные для депрессии у доноров, включая ангедонию и тревожное поведение, а также повышенный метаболизм триптофана в кинуренин, вероятно, как следствие активации индоламин-2,3-диоксигеназы вместе с повышением С-реактивного белка [26]. Эти исследования показывают, что депрессия связана с уменьшением богатства, разнообразия микробиоты кишечника, и позволяют предположить, что микробиота кишечника может играть причинно-следственную роль в развитии расстройств настроения или, по крайней мере, оказывать глубокое воздействие на резистентность организма.

ПИТАНИЕ, МИКРОБНОЕ РАЗНООБРАЗИЕ И БОЛЕЗНЬ

Получены данные о разнонаправленном взаимодействии между рационом питания, иммунной системой и комменсальной микробиотой. Диета оказывает глубокое и динамичное влияние на состав и функции микробиоты. Понимание роли диеты в иммунных реакциях требует интеграции в этот процесс и комменсальной микробиоты. Например, у мышей, получающих высокожировую рацион, были изменены симбионтные сообщества, которые не только влияют на потребление энергии, но и могут модулировать иммунный ответ и увеличивать тяжесть течения таких заболеваний, как колит [27]. Определенные дефициты веществ в диете могут также изменить сообщества комменсалов. Например, незаменимый витамин А, который необходим для индукции защитного иммунитета, оказывает важное влияние на состав микробиоты.

Существуют значимые различия микробиоты у детей в зависимости от способа родоразрешения и характера вскармливания, возраста, наличия воздействия лекарственных препаратов, в частности антибиотиков. Эти влияния могут быть более негативными в уязвимые периоды жизни, например в период новорожденности. Однако, именно диета является главной детерминантой состава микробиоты кишечника.

Обогащение диеты пребиотическими компонентами, например неперевариваемыми олигосахаридами — фруктоолигосахаридами и галактоолигосахаридами, увеличивает разнообразие кишечной микробиоты, поскольку пребиотики не имеют способности адсорбироваться в верхних отделах пищеварительного тракта и поэтому способны достичь толстой кишки в неизменном виде, являясь субстратом для бактерий. При этом важно отметить, что чем больше ассортимент пребиотических волокон в диете, тем разнообразнее кишечная микробиота. Так, в исследовании С. de Filippo и соавт. [28] сравнивали фекальный микробиом здоровых детей в возрасте 1–6 лет, живущих в африканской деревне, с детьми того же возраста из Европейского Союза (ЕС). Диета африканцев характеризовалась низким содержанием жира и животного белка, преобладанием клетчатки плодовоовощных и бобовых. У детей ЕС, напротив, диета была богата животным жиром и имела низкое содержание пищевых волокон. Были выявлены существенные различия композиции фекальной микробиоты между двумя группами. У детей из Африки она была богата *Actinobacteria* и *Bacteroidetes*, а у детей ЕС — *Proteobacteria* и более чем в два раза преобладали *Firmicutes* над *Bacteroidetes*. Фекальная микробиота африканских детей была представлена обилием бактериоидов родов *Prevotella* и *Xylanibacter*, спирохет рода *Treponema*, которые отсутствовали в фекалиях европейцев. Указанные бактерии вырабатывают ферменты, способные расщеплять клетчатку и производить значительные уровни короткоцепочечных жирных кислот. Было показано превалирование (более чем в 2 раза) общего уровня короткоцепочечных жирных кислот у африканцев. В частности, уровни пропионовой и масляной кислот у детей из Африки были в 4 раза выше, чем у европейцев. Авторы предположили, что высокая концентрация короткоцепочечных жирных кислот может подавлять рост потенциально патогенных энтеробактерий, таких как *Shigella* и *Escherichia*, которые были значительно меньше представлены в фекальных образцах африканских детей [28].

Таким образом, диета — один из главных мостов между микробиомом и сопротивляемостью организма. Общеизвестным фактом является наличие повышенной сопротивляемости организма при соблюдении средиземноморской диеты, а также меньшая подверженность депрессии. И более того, недавнее исследование S. Carlos с соавт. [29] показало, что такая диета может иметь преимущество у пациентов с диагностированной депрессией. В исследовании F. Jаска с соавт. [30] также изучалась эффективность средиземноморской диеты для лечения тяжелой депрессии у пациентов. В группе пациентов, получающих диету, наблюдалось достоверное улучшение течения заболевания между исходным уровнем и 12-й нед по сравнению с контрольной группой. В целом результаты этого исследования показывают, что изменение диеты может быть полезной стратегией для лечения депрессии или, в том числе, в качестве дополнения к обычным методам лечения.

Таким образом, рационы, богатые фруктами, овощами, орехами, бобовыми, рыбой, полезными жирами, по-видимому, защищают от депрессии, в то время как диета из рафинированных продуктов предрасполагает к этому недугу.

Средиземноморская диета связана со сниженным риском развития хронических заболеваний, таких как сердечно-сосудистые, рак, болезнь Альцгеймера. Защитный эффект объясняется наличием ряда биологически активных соединений, содержащихся во фруктах и овощах, и их влиянием на снижение риска развития неинфекционных заболеваний, связанных с хроническим воспалением. Например, известно, что диетические полифенолы обладают иммуномодулирующим и противовоспалительным действием. Однако, мы не знаем точно, какие компоненты средиземноморской диеты играют наиболее значительную роль с точки зрения психического здоровья. Это может быть повышенное потребление пребиотиков, полифенолов или полиненасыщенных жирных кислот [31].

ПРОБИОТИКИ, ИММУНИТЕТ, «ПСИХОБИОТИКИ»

Диетические вмешательства, направленные на микробиом кишечника, включают не только пребиотики, но и пробиотики. Важно отметить, что пробиотики участвуют в местных и системных иммунных реакциях, оказывая влияние на эпителиальные, дендритные клетки, Т-клетки, в том числе и Т-reg, моноциты/макрофаги, иммуноглобулины (Ig) А, продуцируемые В-клетками, естественные клетки-киллеры [32]. Контакты здоровой кишечной микробиоты с дендритными клетками предотвращают избыточную активацию ядерного фактора κB и снижают продукцию провоспалительных цитокинов, тогда как некоторые пробиотические бактерии индуцируются Т-reg клетками, которые оказывают противовоспалительное действие [33].

Нами широко используются различные виды пробиотических штаммов лакто- и бифидобактерий: среди лактобактерий — *Lactobacillus rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. sporogens*, *L. reuteri*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. delbrueckii*, *L. salivarius*, *L. johnsonii*, *L. acidophilus* и др.; среди бифидобактерий — *Bifidobacterium bifidum*, *B. bifidus*, *B. lactis*, *B. longum*, *B. breve* и *B. infantis*. Также применяются другие пробиотики — *Streptococcus thermophilus*, *Streptococcus acidophilus*, *Lactococcus lactis*, *Enterococcus* [34]. Функции этих пробиотиков значительно варьируют в пределах одного вида.

В нескольких исследованиях был продемонстрирован иммуномодулирующий эффект двенадцати штаммов *Bifidobacterium*. Влияние на процесс созревания дендритных клеток, полученных из человеческих моноцитов, изучалось *in vitro*. Кроме того, оценивали пролиферацию мононуклеарных клеток периферической крови и экспрессию цитокинов. Выявлено, что штамм *Bifidobacterium lactis* BB-12 (BB-12*: BB-12™, Chr. Hansen BB-12®, LA-5™ и Chr. Hansen LA-5® принадлежат Chr. Hansen A/S) способен индуцировать созревание дендритных клеток. Экспрессия цитокинов в значительной степени варьировала в зависимости от штамма, однако BB-12* продемонстрировал индукцию IL12 и TNF α в высокой степени и IL10 в низкой степени. В мононуклеарах BB-12* индуцировал высокие уровни IL10, интерферон γ и TNF α [35].

При нарушении целостности эпителия или при повышенной проницаемости слизистой оболочки кишечника, наблюдаемых как при остром, так и хроническом воспалении, иммунные клетки, ассоциированные с лимфоидной тканью, могут вступать в прямой контакт с питательными

веществами или кишечной микробиотой, что способствует изменению иммунного ответа. На баланс иммунных и метаболических путей в кишечном эпителии влияет секреторный IgA (sIgA) [36]. В отсутствие sIgA возникает сдвиг в сторону экспрессии генов, участвующих в защите организма-хозяина и отвечающих за чрезмерную продукцию антимикробных белков и формирование провоспалительных реакций с целью компенсации дефицита компартментализации микробов через sIgA. Пробиотики способствуют продукции sIgA, повышают целостность кишечного барьера за счет экспрессии генов, ответственных за продукцию белков плотных сочленений, и увеличивают пролиферацию клеток кишечного эпителия [36].

В опубликованном нами ранее исследовании [37] пациенты в возрасте от 8 до 18 мес, находясь на стационарном лечении, получали курс антибактериальной терапии (по поводу острой респираторной инфекции). После выписки из стационара основной группе пациентов (30 человек) было рекомендовано употребление йогурта питьевого «ФрутоНяня», обогащенного пребиотиками и пробиотиками, по 200 мл 1 раз/сут в течение 90 ± 1 дней (3 мес). Пребиотический компонент йогурта представлен инулином, пробиотический — BB-12*. Группа сравнения составила 30 пациентов, которые не получали данный продукт после выписки. Анализ полученных данных показал, что у всех детей увеличилась концентрация sIgA слюны, причем в основной группе на фоне диетотерапии с использованием йогурта она достигла средних или высоких значений. Средний показатель sIgA в группе сравнения был достоверно ниже, чем у детей, получавших йогурт ($p < 0,05$). У детей, получавших диетотерапию с включением в рацион йогурта, в 6 раз увеличилась концентрация лизоцима, в то время как в группе сравнения этот показатель практически не изменился. Рост уровня лизоцима можно объяснить усилением синтеза эндогенного лизоцима клетками слизистой оболочки кишечника под воздействием пробиотического штамма бактерий, содержащегося в кисломолочном продукте ($p < 0,05$). Анализ полученных данных показал, что ежедневное употребление детских неадаптированных кисломолочных продуктов — йогуртов питьевого «ФрутоНяня», обогащенных пребиотиками и пробиотиками, способствует нормализации состава микробиоты после антибактериальной терапии, а также укрепляет иммунитет, стимулируя синтез защитных факторов — sIgA и лизоцима.

Таким образом, включение в рацион питания молочных продуктов, обогащенных пребиотиками и пробиотиками, приводит к изменению композиции кишечной микробиоты в сторону более сбалансированной структуры [37]. В последние годы вводится термин «психобиотики». Это название дано бактериям, которые при приеме внутрь в достаточном количестве имеют положительную пользу для психического здоровья и способствуют психологической устойчивости. Как показано выше, штамм BB-12* снижает продукцию провоспалительных цитокинов. В этой связи можно предположить, что BB-12* может иметь определенное влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и играть важную роль в профилактике расстройств поведения на фоне хронического стресса. В роли психобиотиков также могут выступать и пребиотические волокна, которые способствуют росту «хороших» бактерий [38–40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический стресс ассоциирован с высокой продукцией медиаторов воспаления и риском развития инфекции, формированием хронического системного

воспаления и воспалительных заболеваний, а также депрессивных расстройств. Нарушение нормального состава кишечной микробиоты ассоциируется с повышенной реакцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, повышением уровня провоспалительных цитокинов, снижением стрессоустойчивости и депрессией. Дополнение рациона питания пребиотиками и пробиотиками способствует изменению композиции кишечной микробиоты в сторону более сбалансированной структуры, благодаря чему достигается повышение барьерной функции кишечника и формирование оптимальных иммунных взаимодействий. В настоящее время функции и эффекты пробиотиков, применяемых в качестве «психобиотиков», изучены не полностью. Однако, крайне необходимо тщательное изучение этого вопроса и выделение штаммов бактерий, применение которых будет целенаправленным и способствующим улучшению течения конкретных болезней и патологических состояний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Dhabhar FS. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunol Res.* 2014;58(2–3):193–210. doi: 10.1007/s12026-014-8517-0.
- Marsland AL, Walsh C, Lockwood K, John-Henderson NA. The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2017;64:208–219. doi: 10.1016/j.bbi.2017.01.011.
- Dantzer R. Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa. *Physiol Rev.* 2018;98(1):477–504. doi: 10.1152/physrev.00039.2016.
- Cohen S, Gianaros PJ, Manuck SB. A stage model of stress and disease. *Perspect Psychol Sci.* 2016;11(4):456–463. doi: 10.1177/1745691616646305.
- Hodes GE, Pfau ML, Leboeuf M, et al. Individual differences in the peripheral immune system promote resilience versus susceptibility to social stress. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111:16136–16141. doi: 10.1073/pnas.1415191111.
- Miller GE, Cohen S, Ritchey AK. Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model. *Health Psychol.* 2002;21(6):531–541. doi: 10.1037//0278-6133.21.6.531.
- Dantzer R, Capuron L, eds. *Inflammation-associated depression: evidence, mechanisms and implications.* Springer, Cham; 2017. 356 p. doi: 10.1007/978-3-319-51152-8.
- Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(1):46–57. doi: 10.1038/nrn2297.
- Michopoulos V, Powers A, Gillespie CF, et al. Inflammation in fear- and anxiety-based disorders: PTSD, GAD, and beyond. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42(1):254–270. doi: 10.1038/npp.2016.146.
- Bilbo SD, Block CL, Bolton JL, et al. Beyond infection — maternal immune activation by environmental factors, microglial development, and relevance for autism spectrum disorders. *Exp. Neurol.* 2018;299(Pt A):241–251. doi: 10.1016/j.expneurol.2017.07.002.
- Patterson E, Cryan JF, Fitzgerald GF, et al. Gut microbiota, the pharmabiotics they produce and host health. *Proc Nutr Soc.* 2014;73(4):477–489. doi: 10.1017/S0029665114001426.
- Luczynski P, Neufeld KA, Oriach CS, et al. Growing up in a bubble: using germ-free animals to assess the influence of the gut microbiota on brain and behavior. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016;19(8). doi: 10.1093/ijnp/pyw020.
- Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, et al. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A.*

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Финансирование всех затрат, связанных с подготовкой настоящей публикации, осуществлено авторами за свой счет.

FINANCING SOURCE

All the costs associated with the preparation of this publication have been drawn by the authors themselves.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы сотрудничают с АО «ПРОГРЕСС».

CONFLICT OF INTERESTS

Authors collaborate with JSC «PROGRESS».

ORCID

О.Н. Комарова

<http://orcid.org/0000-0002-3741-8545>

А.И. Хавкин

<http://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

- Dinan TG, Cryan JF. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J Physiol.* 2017;595(2):489–503. doi: 10.1113/JP273106.
- Holsche HD. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes.* 2017;8(2):172–184. doi: 10.1080/19490976.2017.1290756.
- Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, et al. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: an assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res.* 2008;43(2):164–174. doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.03.009.
- Mezrich JD, Fechner JH, Zhang X, et al. An interaction between kynurenine and the aryl hydrocarbon receptor can generate regulatory T cells. *J Immunol.* 2010;185(6):3190–3198. doi: 10.4049/jimmunol.0903670.
- Dantzer R. Role of the kynurenine metabolism pathway in inflammation-induced depression: preclinical approaches. *Curr Top Behav Neurosci.* 2017;31:117–138. doi: 10.1007/7854_2016_6.
- Glynn LM, Davis EP, Schetter CD, et al. Postnatal maternal cortisol levels predict temperament in healthy breastfed infants. *Early Hum Dev.* 2007;83(10):675–681. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2007.01.003.
- Ruddick JP, Evans AK, Nutt DJ, et al. Tryptophan metabolism in the central nervous system: medical implications. *Expert Rev Mol Med.* 2006;8(20):1–27. doi: 10.1017/S1462399406000068.
- Floc'h N, Otten W, Merlot E. Tryptophan metabolism, from nutrition to potential therapeutic applications. *Amino Acids.* 2011;41(5):1195–1205. doi: 10.1007/s00726-010-0752-7.
- Honorio-Franca AC, Castro Pernet Hara C, Silva Ormonde JV, et al. Human colostrum melatonin exhibits a day-night variation and modulates the activity of colostrum phagocytes. *J Appl Biomed.* 2013;11(3):153–162. doi: 10.2478/v10136-012-0039-2.
- O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P, et al. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. *Biol Psychiatry.* 2009;65(3):263–267. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.06.026.
- Marin IA, Goertz JE, Ren T, et al. Microbiota alteration is associated with the development of stress-induced despair behavior. *Sci Rep.* 2017;7:43859. doi: 10.1038/srep43859.
- Jiang H, Ling Z, Zhang Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun.* 2015;48:186–194. doi: 10.1016/j.bbi.2015.03.016.
- Kelly JR, Borre Y, O'Brien C, et al. Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res.* 2016;82:109–118. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.07.019.

27. Devkota S, Wang Y, Musch MW, et al. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in IL10(-/-) mice. *Nature*. 2012;487(7405):104–108. doi: 10.1038/nature11225.
28. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(33):14691–14696. doi: 10.1073/pnas.1005963107.
29. Carlos S, de la Fuente-Arrillaga C, Bes-Rastrollo M, et al. Mediterranean diet and health outcomes in the SUN cohort. *Nutrients*. 2018;10(4):E439. doi: 10.3390/nu10040439.
30. Jacka FN, O'Neil A, Opie R, et al. A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the 'SMILES' trial). *BMC Med*. 2017;15(1):23. doi: 10.1186/s12916-017-0791-y.
31. Barton W, Penney NC, Cronin O, et al. The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level. *Gut*. 2017;67(4):625–633. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313627.
32. Zhang Z, Hinrichs DJ, Lu H, et al. After interleukin-12p40, are interleukin-23 and interleukin-17 the next therapeutic targets for inflammatory bowel disease? *Int Immunopharmacol*. 2007;7(4):409–416. doi: 10.1016/j.intimp.2006.09.024.
33. Smits HH, Engering A, van der Kleij D, et al. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(6):1260–1267. doi: 10.1016/j.jaci.2005.03.036.
34. Fijan S. Microorganisms with claimed probiotic properties: an overview of recent literature. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(5):4745–4767. doi: 10.3390/ijerph110504745.
35. Lopez P, Gueimonde M, Margolles A, Suarez A. Distinct Bifidobacterium strains drive different immune responses in vitro. *Int J Food Microbiol*. 2010;138(1–2):157–165. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2009.12.023.
36. Shulzhenko N, Morgun A, Hsiao W, et al. Crosstalk between B lymphocytes, microbiota and the intestinal epithelium governs immunity versus metabolism in the gut. *Nat Med*. 2011;17(12):1585–1593. doi: 10.1038/nm.2505.
37. Хавкин А.И., Федотова О.Б., Волюнец Г.В., и др. Результаты проспективного сравнительного открытого рандомизированного исследования по изучению эффективности йогурта, обогащенного пребиотиками и пробиотиками, у детей раннего возраста, перенесших острую респираторную инфекцию // Вопросы детской диетологии. — 2019. — Т.17. — №1. — С. 29–37. [Havkin AI, Fedotova OB, Volynec GV, et al. The results of a prospective comparative open-label randomised study of the effectiveness of a probiotic and prebiotic-fortified yogurt in small children after an acute respiratory infection. *Problems of pediatric nutrition*. 2019;17(1):29–37. (In Russ).] doi: 10.20953/1727-5784-2019-1-29-37.
38. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, et al. Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals. *Trends Neurosci*. 2016;39(11):763–781. doi: 10.1016/j.tins.2016.09.002.
39. Хавкин А.И., Комарова О.Н. Роль пребиотиков в рационе ребенка // Вопросы современной педиатрии. — 2014. — Т.13. — №1. — С. 96–101. [Havkin AI, Komarova ON. Role of prebiotics in children's diet. *Current pediatrics*. 2014;13(1):96–101. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i1.917.
40. Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта. — М.: Фонд социальной педиатрии, 2006. — 416 с. [Havkin AI. *Mikroflora pishhevaritel'nogo trakta*. Moscow: Fond sotsial'noi pediatrii; 2006. 416 p. (In Russ).]