

Микробиом желудочно-кишечного тракта при расстройствах пищевого поведения

Высочанская С.О., Халтурина Е.О.

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Москва, Россия

Введение. Расстройства пищевого поведения (РПП) – это группа психиатрических заболеваний, характеризующаяся дезадаптивными особенностями пищевого поведения и связанными с ними метаболическими нарушениями. Этиология РПП многофакторна, включает как наследственные, так и внешние факторы, среди которых ключевым может являться нарушение микробиома желудочно-кишечного тракта. Микробиом ЖКТ воздействует на метаболизм макроорганизма, регулирует работу иммунной системы, а также влияет на мозг и поведение, что позволяет говорить о регуляторной оси “мозг – ЖКТ – микробиом”. Во многих предыдущих исследованиях показан атипизм состава кишечного микробиома у пациентов с РПП, однако влияние этих изменений на метаболизм и поведение хозяина в настоящий момент остается недостаточно изученным.

Цель. Проанализировать и представить имеющиеся к настоящему моменту научные данные и результаты научных и клинических исследований о фактах влияния микробиома ЖКТ на пищевое поведение человека и роли нарушения этого влияния в патогенезе РПП.

Методы. Систематический поиск, анализ и составление обзора статей и результатов исследований, посвященных изучению связи микробиома кишечника человека и РПП с использованием системы Pubmed.

Ключевые слова: микробиом ЖКТ, расстройства пищевого поведения, нервная анорексия

Intestinal Microbiome in Eating Disorders

Vysochanskaya S.O., Khalturina E.O.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Moscow, Russia

Introduction. Eating disorders (EDs) are a group of psychiatric illnesses characterized by maladaptive eating habits and their metabolic disturbances. The etiology of EDs is multifactorial, including both hereditary and external factors. Alterations in gut microbiome may play causal role in

EDs. The intestinal microbiome affects the metabolism, regulates immune system, and also affects brain and behavior, thus precipitating the bidirectional regulatory axis “brain - gastrointestinal tract - microbiome” concept. Initial studies have reported an atypical intestinal microbial composition in patients with ED compared to healthy controls. However, the impact of these ED-associated microbial alterations on host metabolism and behavior remains unknown.

Purpose. To review the currently available data on the gut microbiome influence factors modifying eating behavior. Show potential significance of gut microbiome to EDs pathogenesis.

Methods. A systematic literature search in the Pubmed system. A review of studies containing information on human gut microbiome and EDs.

Key words: microbiome, eating disorders, anorexia nervosa, gut-brain interaction, nutrition

Введение

Расстройства пищевого поведения (РПП) – это группа инвалидизирующих психиатрических заболеваний, характеризующаяся дезадаптивными особенностями пищевого поведения и связанными с ними резко выраженными изменениями массы тела и метаболическими нарушениями. Наиболее распространенными РПП являются нервная анорексия (anorexia nervosa, НА), нервная булимия (bulimia nervosa, НБ) и расстройство психогенного переедания (binge-eating disorder, BED) [1]. Этиология РПП многофакторна, включает как наследственные, так и внешние факторы, среди которых одним из ключевых может являться нарушение микробиома желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Микробиом ЖКТ воздействует на метаболизм и энергетический гомеостаз макроорганизма, регулирует работу иммунной системы, а также влияет на уровень нейротрансмиттеров в нервной системе человека через нервную афферентацию и гуморальную обратную связь ЖКТ с нервной системой. Известно, что микробиом может модулировать как пищевое поведение, так и другие процессы в ЦНС, что позволяет говорить о регуляторной оси “мозг – ЖКТ – микробиом”. Этот факт может объяснять коморбидность расстройств пищевого поведения с депрессивным и тревожным расстройствам [2]. Среди всех психиатрических расстройств на РПП приходится наибольшая смертность, и только 50% пациентов удается добиться продолжительной ремиссии [3].

Отклонения состава микробного сообщества при РПП и НА

Нервная анорексия – одно из расстройств пищевого поведения, связь которого с нарушениями микробиома ЖКТ наиболее полно изучена. Характеризуется резким снижением массы тела и невозможностью набрать целевой вес, а также психиатрическими симптомами (депрессия, страх набрать вес) и нарушениями в работе ЖКТ.

В настоящий момент проведено пять перекрестных и три лонгитюдных исследования изменений микробиома у пациентов с нервной анорексией [4–6]. В одной из работ было выявлено снижение α -разнообразия (мера количества различных видов бактерий в образце) по сравнению с контрольной группой, в то время как в двух других снижении было незначимо. При восстановлении веса у пациентов α -разнообразие значимо увеличилось. β -разнообразие (мера сходства микробиомов между разными пациентами) показывает значимые различия в составе микробиомов между пациентами с НА и контрольной группой, которые присутствовали в меньшей степени и у пациентов после восстановления веса [6,7].

Отличия в видовом составе у пациентов с НА характеризовались сниженным количеством представителей типа Firmicutes и повышенным количеством типа Bacteroidetes. Этот тренд противоположен наблюдаемому у пациентов с ожирением (сниженный уровень Bacteroidetes и пропорционально повышенный уровень Firmicutes) [8]. Показано с достаточной точностью, что уровень представителей типа Bacteroidetes (а именно *Bacteroides uniformis*) отрицательно коррелирует с индексом массы тела (ИМТ) как для пациентов с ожирением, так и для лиц с нормальной или пациентов с низкой массой тела [4]. Этот факт делает ИМТ достаточно точным показателем для оценки уровня дисбиоза, в том числе у пациентов с РПП.

Количественное содержание перерабатывающих углеводы представителей родов *Ruminococcus* и *Roseburia*, относимых к типу Firmicutes, у пациентов с НА снижено. И напротив, количество бактерий, ферментирующих белки или отдельные аминокислоты и пептиды, повышено [7,9]. Наибольшее число протеин-ферментирующих бактерий в микробиоме человека относится к роду *Bacteroides* (особенно *B. fragilis*) [10]. Они проявляют сильную протеолитическую активность при значениях pH около 6.5 в дистальной части толстой кишки, где практически отсутствуют доступные для ферментирования углеводы. Другие бактерии, среди которых представители родов *Peptococcus*, *Acidaminococcus*, *Veillonella*, некоторые *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Eubacterium*, ферментируют свободные аминокислоты [10]. В некоторых образцах от пациентов в процессе восстановления массы тела присутствовала архея *Methanobrevibacter smithii*, осуществляющая образование метана, и, как считается, имея слабую отрицательную корреляцию с ИМТ, позволяет получать дополнительные калории из пищи [11]. Кроме того, выявляется ещё повышенное количество бактерий (*Verrucomicrobia*, особенно *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacteria*, *Anaerotruncus colihominis*), деградирующих муцин – гликопротеин энтероцитов кишечника [7,12].

Отклонения уровня микробных метаболитов при РПП и НА

Кроме характерных для НА различий в представленности отдельных по метаболизму групп бактерий, у пациентов с НА выявляются отклонения в концентрациях метаболитов

бактериального происхождения как непосредственно в кишечнике и образцах кала, так и в плазме крови. Эти метаболиты могут быть вовлечены в энергетический обмен макроорганизма и выполнять регуляторную функцию, передавая сигнал в цепи “микробиом – ЖКТ – мозг”. Так, у больных с НА выявляются изменения профиля короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), к которым относится ацетат, пропионат и бутират. В норме эти три основные КЦЖК имеют соотношение 3:1:1 в кишечнике [10] и 8:1:1 в плазме крови [13] соответственно. Зафиксированное относительное снижение концентраций бутирата и пропионата позволяет предполагать их включение в метаболизм в периферических тканях. У пациентов с НА часто выявляют снижение концентраций бутирата и пропионата, общая концентрация КЦЖК также снижалась [4,14]. Уровень ацетата как в кишечнике, так и в плазме крови у больных с НА оставался сравнимым с контрольной группой [4,7,14]. У пациентов с НА повышен уровень жирных кислот с разветвленной цепью (ЖКРЦ) (изовалерата и изобутирата) и валерата [7].

Показано, что эти отклонения профиля КЦЖК являются следствием снижения представленности в микробиоме кишечника представителей типа Firmicutes [4,7,11]. Наиболее значимыми для поддержания уровня КЦЖК являются представители родов Ruminococcus, Roseburia и других, которые обладают выраженной ферментативной активностью по отношению к резистентным (неперевариваемым собственными пищеварительными ферментами организма человека) углеводам (резистентный крахмал, некрахмальные полисахариды, олигосахариды) [10]. Для этих бактерий характерна высокая степень специализации на метаболизме определенного субстрата. Ruminococcus champanellensis имеет достаточно значимую целлюлозолитическую активность и участвует в разрушении растительных клеток [15]. Ruminococcus bromii осуществляет ключевую роль в ферментации резистентного крахмала [16]. Roseburia sp., а именно R. faecis, R. inulinivorans, R. intestinalis и R. hominis, тоже ферментируют сложные углеводы [4,10,17]. Основными продуктами метаболизма резистентных углеводов с участием вышеперечисленных бактерий являются КЦЖК: ацетат, пропионат и бутират, являющиеся важными энергетическими и сигнальными молекулами (см. далее). При продолжительном голодании, например вызванном НА, отсутствует поступление необходимых углеводов для ферментативных реакций, используемых представителями Firmicutes, поэтому их число и концентрации метаболитов (особенно бутирата и пропионата) снижается при НА [18].

Обнаруженное повышение уровней ЖКРЦ у пациентов с НА объясняется увеличением количества ферментирующих белки или деградирующих муцин бактерий (см. выше) [4]. После расщепления белков в дистальном отделе кишечника протеолитическими бактериями (Bacteroides fragilis, Clostridium perfringens, Propionibacterium [19]), свободные аминокислоты проходят метаболизм под действием ферментов микробиоты толстого кишечника. Главным

путем метаболизма для аминокислот является дезаминирование бактериальными ферментами, в результате чего в зависимости от аминокислоты образуются КЦЖК (ацетат, пропионат или бутират), а также аммиак [20]. Но в случае, если дезаминируемой кислотой является валин, изолейцин или лейцин, продуктом реакции будут соответствующие ЖКРЦ: изобутират, 2-метилбутират или изовалерат [10,21]. При дезаминировании многих аминокислот помимо аммиака образуются другие токсические метаболиты: из ароматических аминокислот образуется индол из триптофана и пара-крезол вместе с другими фенолами – из тирозин; сероводород – из серосодержащих аминокислот [10].

Этиологические и патогенетические факторы РПП

Возможные факторы патологических изменений микробиома на развитие НА и других РПП разнообразны. Эти изменения могут как сами инициировать развитие НА, так и происходить в результате предшествующего дефицита калорий, дополнительно усугубляя состояние дисбиоза и расстройства в регуляции пищевого поведения.

- Снижение количества бактерий *Ruminococcus* sp. и *Roseburia* sp., ферментирующих неперевариваемые сложные углеводы [15–17]. Продуктами метаболизма неперевариваемых сложных углеводов являются КЦЖК [4,7,17].
- Муцин-разрушающие бактерии (*Firmicutes*, *Verrucomicrobia*) часто превышают нормальный уровень при НА. Действуя на муциновый слой кишечника, они повышают его проницаемость для бактерий и их отдельных компонентов. Повышение проницаемости кишечника ведет к запуску воспаления и выработке цитокинов (TNF α , IL1 β , IL6, IL8), уровень которых часто повышен при НА, что отрицательно влияет на пищевую мотивацию. Кроме того, существует связь между болезнью Крона и НА, в исследовании показана эффективность анти-TNF α терапии болезни Крона для снижения симптомов НА [23,24].
- РПП могут быть связаны с нарушениями передачи сигналов голода или насыщения регуляторными пептидами. Из-за молекулярной мимикрии некоторые белки бактерий могут приводить к образованию антител, связывающихся с этими пептидами. Выявлено, что антитела к белку ClpB *Escherichia coli*, являясь кросс-реактивными с пептидом α -MSH, воздействуют на рецепторы меланокортина (MC4R), и таким образом нарушают нормальное пищевое поведение и вызывают психопатологические симптомы, характерные для РПП. Показано, что у многих пациентов с РПП уровень ClpB и антител против него в плазме повышен, могут присутствовать антитела к другим регуляторным пептидам (NPY, грелин, AgRP, лептин) [25,26]

- ЖКРЦ, уровень которых часто повышен при НА, воздействуют на L-клетки ЖКТ, вызывая выделение пептида YY (PYY), который может снижать пищевую мотивацию и вызывать депрессивные симптомы. Кроме того возможна прямая передача нейромодулирующих сигналов через рецепторы блуждающего нерва в ЖКТ различных бактериальных метаболитов (биогенные амины, КЦЖК, эндогенные нейромедиаторы ЦНС), которые оказывают анксиолитическое и нейропротективное действие в ЦНС [14,27]

Заключение

Микробиом и его взаимодействия с организмом человека на всех уровнях играют большое значение в развитии РПП. Описание механизмов этих взаимодействий позволит создать новые комплексные препараты, содержащие представителей нормальной микрофлоры, метаболиты, регуляторные пептиды и другие компоненты, восстанавливающие правильное соотношение видов в микробиоме ЖКТ, что необходимо для установления равновесных динамических отношений в регуляторной оси “мозг – ЖКТ – микробиом”.

1. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed / ed. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association. Washington, D.C: American Psychiatric Association, 2013. 947 p.
2. Zipfel S. et al. Anorexia nervosa: aetiology, assessment, and treatment // *Lancet Psychiatry*. 2015. Vol. 2, № 12. P. 1099–1111.
3. Zipfel S. et al. Long-term prognosis in anorexia nervosa: lessons from a 21-year follow-up study // *The Lancet*. 2000. Vol. 355, № 9205. P. 721–722.
4. Borgo F. et al. Microbiota in anorexia nervosa: The triangle between bacterial species, metabolites and psychological tests // *PloS One*. 2017. Vol. 12, № 6. P. e0179739.
5. Kleiman S.C. et al. The Intestinal Microbiota in Acute Anorexia Nervosa and During Renourishment: Relationship to Depression, Anxiety, and Eating Disorder Psychopathology // *Psychosom. Med*. 2015. Vol. 77, № 9. P. 969–981.
6. Ruusunen A. et al. The gut microbiome in anorexia nervosa: relevance for nutritional rehabilitation // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2019. Vol. 236, № 5. P. 1545–1558.
7. Mack I. et al. Weight gain in anorexia nervosa does not ameliorate the faecal microbiota, branched chain fatty acid profiles, and gastrointestinal complaints // *Sci. Rep*. 2016. Vol. 6. P. 26752.
8. Ley R.E. et al. Obesity alters gut microbial ecology // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 2005. Vol. 102, № 31. P. 11070–11075.

9. Morita C. et al. Gut Dysbiosis in Patients with Anorexia Nervosa // PLOS ONE. 2015. Vol. 10, № 12. P. e0145274.
10. Scott K.P. et al. The influence of diet on the gut microbiota // Pharmacol. Res. 2013. Vol. 69, № 1. P. 52–60.
11. Armougom F. et al. Monitoring Bacterial Community of Human Gut Microbiota Reveals an Increase in Lactobacillus in Obese Patients and Methanogens in Anorexic Patients // PLOS ONE. 2009. Vol. 4, № 9. P. e7125.
12. Marcobal A. et al. A refined palate: bacterial consumption of host glycans in the gut // Glycobiology. 2013. Vol. 23, № 9. P. 1038–1046.
13. Ktsoyan Z.A. et al. Systemic Concentrations of Short Chain Fatty Acids Are Elevated in Salmonellosis and Exacerbation of Familial Mediterranean Fever // Front. Microbiol. 2016. Vol. 7.
14. den Besten G. et al. Gut-derived short-chain fatty acids are vividly assimilated into host carbohydrates and lipids // Am. J. Physiol.-Gastrointest. Liver Physiol. 2013. Vol. 305, № 12. P. G900–G910.
15. Chassard C. et al. Ruminococcus champanellensis sp. nov., a cellulose-degrading bacterium from human gut microbiota // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 2012. Vol. 62, № Pt 1. P. 138–143.
16. Ze X. et al. Ruminococcus bromii is a keystone species for the degradation of resistant starch in the human colon // ISME J. 2012. Vol. 6, № 8. P. 1535–1543.
17. Flint H.J. et al. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut // Gut Microbes. 2012. Vol. 3, № 4. P. 289–306.
18. Mack I. et al. Is the Impact of Starvation on the Gut Microbiota Specific or Unspecific to Anorexia Nervosa? A Narrative Review Based on a Systematic Literature Search // Curr. Neuropharmacol. 2018. Vol. 16, № 8. P. 1131–1149.
19. Wallace R.J., McKain N. Peptidase activity of human colonic bacteria // Anaerobe. 1997. Vol. 3, № 4. P. 251–257.
20. Rasmussen H.S., Holtug K., Mortensen P.B. Degradation of amino acids to short-chain fatty acids in humans. An in vitro study // Scand. J. Gastroenterol. 1988. Vol. 23, № 2. P. 178–182.
21. Hamer H.M. et al. Functional analysis of colonic bacterial metabolism: relevant to health? // Am. J. Physiol. - Gastrointest. Liver Physiol. 2012. Vol. 302, № 1. P. G1–G9.
22. Pimentel M. et al. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity // Am. J. Physiol.-Gastrointest. Liver Physiol. 2006. Vol. 290, № 6. P. G1089–G1095.
23. Geirnaert A. et al. Butyrate-producing bacteria supplemented in vitro to Crohn's disease patient microbiota increased butyrate production and enhanced intestinal epithelial barrier integrity //

Sci. Rep. 2017. Vol. 7, № 1. P. 1–14.

24. Raevuori A. et al. The Increased Risk for Autoimmune Diseases in Patients with Eating Disorders // PLOS ONE. 2014. Vol. 9, № 8. P. e104845.
25. Tennoune N. et al. Bacterial ClpB heat-shock protein, an antigen-mimetic of the anorexigenic peptide α -MSH, at the origin of eating disorders // Transl. Psychiatry. 2014. Vol. 4, № 10. P. e458–e458.
26. Breton J. et al. Elevated plasma concentrations of bacterial ClpB protein in patients with eating disorders // Int. J. Eat. Disord. 2016. Vol. 49, № 8. P. 805–808.
27. Bravo J.A. 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. 2011. Vol. 108, № 38. P. 16050–16055.