



РОЛЬ КИШЕЧНО-МОЗГОВОЙ ОСИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С *HELICOBACTER PYLORI*

Рябиченко Е. В.¹, Бургасова О. А.², Жуховицкий В. Г.^{1,3}

¹ ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ

² ФГБОУ ДПО «Российская Медицинская Академия Непрерывного Профессионального Образования» МЗ РФ

³ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

THE ROLE OF INTESTINAL-BRAIN AXIS IN THE PATHOGENESIS OF DISEASES ASSOCIATED WITH *HELICOBACTER PYLORI*

Ryabichenko, E. V.¹, Burgasov O. A.², Zhukhovitskii V. G.^{1,3}

¹ Federal research center of epidemiology and Microbiology them. N.F. Gamalei

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

³ First MSU n.a. I.M. Sechenov

Резюме

Сложное сочетание внешних факторов (стресс), иммунного статуса хозяина и факторов вирулентности определяет восприимчивость и тяжесть исхода *H. pylori* инфекции и связанной с ней патологии. Взаимоотношения *H. pylori* и «кишечно-мозговой оси» являются бинаправленными и влияют на процесс заражения и нейроэндокринную иммунологическую реакцию организма хозяина, включая изменения секреторных и моторных функций пищеварительного тракта, модификацию висцеральной чувствительности, а также когнитивных функций. Эффект *H. pylori* на «кишечно-мозговую ось» исходит из прямого нейротоксического действия, дефицита микроэлементов, активации воспалительных процессов в эпителии, разрушения барьерной функции, дестабилизации гематоэнцефалического барьера и системного действия провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: *H. pylori*, кишечно-мозговая ось, стресс, дисфункция автономной нервной системы

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 148 (12): 4–8

Summary

A complex combination of external factors (stress), host immune status and virulence factors determines the susceptibility and severity of the outcome of *H. pneumonia* infection and associated pathology. *H. pylori* and intestinal-brain axis relationships are bi-directional and affect the infection process and neuroendocrine immunological response of the host organism, including changes in secretory and motor functions of the digestive tract, modification of visceral sensitivity and cognitive functions. The effect of *H. pylori* on intestinal-brain axis is based on direct neurotoxic action, micronutrient deficiency, the activation of inflammatory processes in the epithelium, destruction of the barrier function, destabilization of the blood-brain barrier and the systemic action of pro-inflammatory cytokines.

Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 148 (12): 4–8

Традиционно заболевания верхних отделов пищеварительного тракта расценивались в качестве психосоматических. Так продолжалось вплоть до открытия своеобразного микроорганизма *Helicobacter pylori* (пилорический хеликобактер – ПХ) в 1983 г. Последовавшие за этим многочисленные исследования выявили этиопатогенетическую роль ПХ в развитии многих заболеваний

желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая хронический гастрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, МАЛТ-лимфому и дистальную (некардиальную) аденокарциному желудка. В итоге роль психосоматических факторов в патогенезе этих заболеваний подверглась сомнению. Дальнейшие исследования показали, что ПХ колонизирует более 50 % мировой популяции,

и, хотя у 80 % носителей инфекция протекает бессимптомно, а диспепсические симптомы отмечаются лишь у 10–15 % инфицированных, у некоторых лиц колонизация приводит к более тяжелым проявлениям болезни. Так, 75 % язв желудка и 90 % язв двенадцатиперстной кишки, а также две формы онкологических заболеваний желудка (лимфома и аденокарцинома) этиопатогенетически ассоциированы с хеликобактером (5, 9). Вместе с тем, у большинства пациентов, колонизированных ПХ, развиваются лишь субклинические симптомы гастрита, а хронический активный гастрит развивается лишь у 75 % инфицированных. Это указывает на роль других индивидуальных факторов, в том числе дисбаланса нервной системы, как незаменимого фактора в патогенезе гастрита и язвенной болезни (10).

Изучение взаимосвязей между мозгом и кишечником выявило сложную коммуникационную систему, которая не только обеспечивает поддержание желудочно-кишечного гомеостаза, но и оказывает множественное воздействие на психику, мотивацию и высшие нервные функции. Комплексный характер этих взаимодействий охватывает понятие «кишечно-мозговая ось» (КМО), роль которой заключается в контроле и интеграции функции кишечника, а также в координации эмоциональных и когнитивных центров мозга с периферическими функциями и механизмами кишечника, такими как иммунная активация, кишечная проницаемость, кишечный рефлекс и энтероэндокринная сигнализация (7, 13).

Эту двунаправленную связующую сеть составляет центральная нервная система (ЦНС), автономная нервная система (АНС), кишечная нервная система (КНС), гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (ГГН) ось, кишечный и гематоэнцефалический барьеры, иммунный и воспалительный ответ, холинергический противовоспалительный путь. Автономная нервная система (симпатическая и парасимпатическая) управляет как афферентными сигналами, восходящими от ЖКТ посредством кишечных, спинальных и нейронов блуждающего нерва к ЦНС, так и эфферентными сигналами от ЦНС к ЖКТ, взаимодействуя с различными мишенями, такими как КНС, мышечные слои и слизистая оболочка кишечника, модулирующие моторику, иммунитет, воспаление и проницаемость. В отличие от тонкого и толстого кишечника, нервная система желудка лишена независимого контроля за процессами пищеварения и опорожнения. Первые этапы пищеварения в большей степени контролируются ЦНС (выделение желудочного сока после возбуждения вкусовых, обонятельных рецепторов через пищевой центр в продолговатом мозге). Контроль пищевого поведения является сложным процессом, подверженным периферической и центральной регуляции. Они состоят из короткоживущих сигналов, которые реализуются желудочными гормонами. Центральная интеграция периферических сигналов, сходящихся в гипоталамусе, включает нейроны, расположенные в дугообразном ядре и содержащий орексигенный пептид NPY и анорексигенный пептид POMC. Циркулирующие гормоны лептин и грелин имеют

прямой доступ к дугообразному ядру, в то время как холецистокинин и соматостатин влияют на гипоталамус косвенно через нейронные пути. В случае ПХ активация КМО способствует колонизации вследствие нарушения пищеварения и опорожнения желудка, а также, вследствие усиления дисфункции КМО в результате последовательных изменений слизистой (воспаление, атрофия), приводящим к нарушению синтеза гормонов, участвующих в пищеварении. Грелин (Г) – орексигенный гормон, стимулирующий аппетит и способствующий образованию фактора роста – синтезируется в слизистой оболочке желудка и стимулирует продукцию хлористоводородной кислоты, а также регулирует прием пищи, секрецию и перистальтику. Введение Г тормозит развитие патологии желудка посредством уменьшения клеточной инфильтрации, снижения содержания ФНО-α в тканях, нормализации сосудистой проницаемости и антиоксидантного эффекта. Предполагается, что грелин оказывает физиологическую роль в контроле функций ЖКТ блуждающим нервом (14). Что касается влияния ПХ на синтез грелина, то данные неоднозначны, хотя большинство исследований свидетельствует о том, что ПХ вызывает снижение уровня Г (17). Противоречия вызваны, по-видимому, тем, что результаты оценивались в разные сроки после заражения ПХ и, соответственно, на различных этапах развития патологического процесса. В начальный период повышение его уровня диктуется компенсаторной реакцией организма вследствие активации гипоталамуса и повышения ответа блуждающего нерва. В более тяжелых случаях его уровень должен понижаться в результате вегетативной недостаточности и нарушения контролирующего действия блуждающего нерва, а также атрофии гормонпродуцирующих клеток слизистой оболочки желудка. Кроме того, колонизация слизистой оболочки желудка ПХ может индуцировать колебания уровней серотонина (5-НТ), дофамина, кортизола и других гормонов в системе кровообращения, что приводит к повреждению различных систем, включая ЦНС (15). ЦНС и, в особенности, ГГН активируются в ответ на эмоции и стресс. Сложные взаимоотношения между амигдалой, гиппокампом и гипоталамусом нацелены на синтез гипоталамусом кортикотропин-релизинг фактора (КРФ) с последующей секрецией АКТГ (адренокортикотропного гормона) гипофизом, который стимулирует высвобождение кортизола надпочечниками. ГГН ось – это основной эфферентный путь, координирующий адаптивные реакции организма на стрессоры любого типа. Не только внешний стресс, но и повышение системного уровня провоспалительных цитокинов, активируют эту систему посредством секреции КРФ, АКТГ и кортизола. Именно кортизол выступает как противовоспалительное средство на первом этапе (в коротком промежутке времени) и угнетающее иммунную систему – на последующих (при длительном действии стрессорных факторов).

КМО – это взаимонаправленные отношения между функционированием кишечника и мозгом, обуславливающие связи между центральной и кишечной нервной системой (КНС). В процессе

эволюции произошло отделение части ЦНС и выделение её в область кишечника, с тем, чтобы мозг более экономно расходовал свои ресурсы на обеспечение выживания вида в условиях естественного отбора. КНС человека эволюционно предназначена для обеспечения локальных органных функций: переваривания пищи, её эвакуации и перистальтики кишечника. Связь между ЦНС и КНС осуществляется, в основном, автономной нервной системой (16).

В условиях нормоценоза ЖКТ лимфоидные и макрофагальные клетки последнего проявляют сниженную экспрессию провоспалительных рецепторов (CD 4, (Toll-подобных рецепторов), обеспечивая толерантность к эндотоксинам (липополисахариду – ЛПС) грамотригативных кишечных бактерий, препятствуя активации микробиотой провоспалительного каскада в брыжеечных лимфоузлах и системном кровотоке.

Решающим условием активации КМО является стрессогенный фактор, способствующий нарушению секреции хлористоводородной кислоты и бикарбонатов, снижению кровотока в слизистой, уменьшению пролиферации и регенерации пораженного эпителия, снижению моторики желудка и кишечника, а также повышению проницаемости слизистой ЖКТ вследствие активации провоспалительных цитокинов (1, 2, 12). Кроме того, отмечается повышенная регуляция субстанции P, повышающей висцеральную механочувствительность, а также активация ядер солитарного тракта ствола головного мозга и повышенная экспрессия белка c-Fos в паравентрикулярном ядре гипоталамуса.

Как видно, с одной стороны, стресс способствует наиболее полной реализации патогенного потенциала ПХ, с другой – инфицирование ПХ усиливает стрессовую реакцию. Так, у инфицированных ПХ мышей линии BALB/c отмечались висцеральная гиперчувствительность и изменение пищевого поведения: отмечались более частые эпизоды приема пищи меньшего объема без снижения количества потребляемой пищи и массы тела; также снижалась скорость опорожнения желудка. Патологическое пищевое поведение сопровождалось повышением уровня грелина в плазме и фактора некроза опухоли (ФНО- α) в головном мозге, а также снижением общего количества мРНК. Антибактериальная терапия не оказывала эффекта на пищевое поведение животных, но восстанавливала способность желудка к опорожнению и висцеральную гиперчувствительность, сопровождающиеся устойчивым повышением ФНО- α в мозге и количества CD 3-лимфоцитов в слизистой оболочке желудка. Накопленные данные показывают, что в условиях хронической инфекции изменения в ЦНС медленно разрешаются и сохраняются после устранения триггерной инфекции. Эти результаты объясняют персистенцию индуцируемого хеликобактером аномального пищевого поведения после эрадикации инфекции, несмотря на улучшение функций желудка. Таким образом ПХ в условиях стресса способен инициировать воспалительные и физиологические изменения в ЖКТ, ведущие к нарушению экспрессии воспалительных маркеров в ЦНС (3).

Известно, что развитие индуцированных ПХ экспериментальных пептических язв сопровождается органическими повреждениями мозга и психическим стрессом с отклонениями в функции вегетативной нервной системы, сохраняющимися даже после эрадикации ПХ. Язвообразование сопровождается не только усилением парасимпатической активности, но также спазмом желудочной артерии, связанным с усилением симпатического тонуса. У пациентов с хронической пептической язвой, как симпатикотония, так и парасимпатикотония могут возникать ночью, вызывая усиление секреции желудочной кислоты и вазоконстрикцию слизистой оболочки желудка. Указанные изменения сохраняются и после ликвидации инфекции (11).

Эрадикация ПХ при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки не оказывает влияния на ночные изменения активности симпатической или парасимпатической систем, что может быть причиной постоянного повышения секреции хлористоводородной кислоты, вазоконстрикции сосудов слизистой оболочки ЖКТ и обострения язвенной болезни.

Весьма обоснованной выглядит точка зрения о том, что необходимым условием колонизации хеликобактером является дисфункция АНС (автономной нервной системы). Это заключение основано на результатах исследования активности АНС у пациентов, страдающих язвой двенадцатиперстной кишки, у которых отмечались активация симпатической и парасимпатической активности. Несмотря на то, что ПХ играет важную роль в патогенезе пептической язвы, он вызывает язву только у пациентов с аномалиями в вегетативной нервной системе – как видно, ПХ и аномалии АНС являются независимыми, но необходимыми факторами патогенеза язвенной болезни (11).

Необходимо отметить, что на первых этапах колонизации функционирует холинергический никотиновый противовоспалительный путь, один из основных механизмов восстановления иммунного дисбаланса в здоровом организме. Активированные макрофаги тканей возбуждают афферентные чувствительные волокна блуждающего нерва, которые восходят к мозговым синапсам. В ответ мозг активирует эфферентные ветви вагуса и модулируют воспалительный ответ посредством выделения ацетилхолина, приводя к снижению синтеза провоспалительных цитокинов и редукции воспаления (19). Однако при вегетативной недостаточности этот путь не функционирует: снижение уровня высвобождения ацетилхолина свидетельствует о нарушении холинергического противовоспалительного пути. Невропатия автономной нервной системы облегчает колонизацию желудка ПХ и препятствует ликвидации инфекции посредством снижения скорости опорожнения желудка, изменения кровотока в слизистой оболочке и иммуносупрессии. Показана более высокая распространенность ПХ у больных диабетом II типа с сердечно-сосудистой автономной невропатией по сравнению с традиционными осложнениями диабета – нефропатией и ретинопатией. Таким образом, сосуществование персистирующей популяции

ПХ и дисфункции АНС является необходимым условием гастрита и язвенной болезни (3).

Роль индивидуальных факторов патогенности проявляется не только в момент колонизации слизистой оболочки желудка, но и на последующих этапах патогенеза хеликобактериоза. Так, факторы ацидопротекции ПХ (уреаза, амидазы AmiE и AmiF, гидрогеназа), помимо нейтрализации кислого содержимого желудочного сока, оказывают прямое токсическое воздействие на эпителий желудка вследствие разрушения бикарбонатного барьера, что усиливает агрессивность кислоты по отношению к эпителию желудка, и разрушающего действия аммиака на межклеточные контакты. Кроме того, аммиак истощает альфа-кетоглутарат в цикле трикарбоновых кислот и нарушает синтез АТФ в клетках с аэробным дыханием, приводя к нарушению функции париетальных клеток в кислотообразующем участке слизистой оболочки желудка (18). Помимо факторов ацидопротекции, повреждающее воздействие на эпителий слизистой оболочки желудка оказывают и разнообразные адгезины ПХ: BabA, SabA, AlpA/B, HopZ, OipA. Их специфическое связывание с гомологичными рецепторами апикальных мембран эпителиоцитов индуцирует выброс провоспалительных цитокинов и хемокинов, в том числе, способствующих нейродегенерации. Повышенная продукция ФНО- α , интерлейкинов IL-6 и IL-8 способствует нарушению эпителиального барьера ЖКТ и гематоэнцефалического (ГЭБ), приводя к развитию нейродегенеративных процессов. Штаммы ПХ, способные к продукции цитотоксин-ассоциированного белка (CagA-протеина), индуцируют значительно более выраженное воспаление, нежели CagA-негативные штаммы (15). Кроме того, вакуолизирующий цитотоксин (VacA) хеликобактера индуцирует повышенную инфильтрацию тучных клеток (ТК), количество и активность которых повышены в слизистой оболочке желудка, инфицированной ПХ. ТК вызывают отек

благодаря секреции дегранулирующих факторов, что обуславливает приток клеток острого воспаления – гранулоцитов. Более того, ТК являются важнейшими эффекторами КМО, стимулирующимися КРФ, а также гистамином, триптазой и эндотелиальным фактором роста, разрушающими ГЭБ (4).

Вышеупомянутые медиаторы воспаления могут достигать желудочков мозга, где ослаблен ГЭБ. Последующее нейровоспаление в околожелудочковых зонах распространяется на соседние области, в том числе, на гипоталамус и ствол мозга, активируя симпатические волокна АНС и гипоталамическо-надпочечниковый путь, что приводит к увеличению секреции кортизола и адреналина, усугубляя нарушение функций ЖКТ, индуцируя нейродегенерацию и когнитивные расстройства. Однако нарушение эпителиального барьера желудка вызывает куда более серьезные последствия для организма, так как способствует транслокации ЛПС ПХ в лимфоузлы и кровотоки с последующими нейровоспалением, нейродегенерацией, оксидантным стрессом, повышением проницаемости сосудов головного мозга (6).

Кроме того, ПХ может индуцировать поражение аксонов и демиелинизацию благодаря мимикрии VacA и нейтрофил-активирующего протеина ПХ под антигены человека. Не исключена также кросс-реактивность анти-VacA антител с ионными каналами плазмалеммы шванновской клетки, что также приводит к демиелинизации. ПХ считается существенным фактором риска при развитии деменции в результате нейродегенеративных процессов. ПХ, как и другие бактерии, продуцирующие аммиак, являются причиной печеночной энцефалопатии, а серопозитивность по ПХ ассоциирована с ухудшением когнитивных функций при оценке вербальной памяти. Более того, инфицирование ПХ связано с возникновением железодефицитной анемии – фактора риска для снижения когнитивного и психомоторного развития (8).

Заключение

H. pylori, являющийся важнейшим этиопатогенетическим фактором нескольких заболеваний верхних отделов ЖКТ, проявляет не только локальные цитотоксические и провоспалительные эффекты, но может оказывать и системное действие посредством модуляции «кишечно-мозговой оси». Эти взаимоотношения являются бинаправленными и влияют на процесс заражения и нейроэндокринную иммунологическую реакцию организма хозяина, включая изменения когнитивных функций, модификацию пороговой чувствительности, а также секреторные

и моторные функции пищеварительного тракта. Влияние *H. pylori* на «кишечно-мозговую ось» заключается как в прямом нейротоксическом воздействии на рецепторный аппарат слизистой оболочки желудка, так и в активации воспалительных процессов в нервах. Необходимы дальнейшие исследования по изучению взаимодействия *H. pylori* и «кишечно-мозговой оси», призванные оценить их клиническое значение и разработать принципиально новые терапевтические подходы к профилактике и лечению заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*.

Литература

1. Бондаренко В. М., Рябиченко Е. В. Роль неспецифической инфекции в развитии острой и хронической воспалительной патологии нервной системы. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2011, 4:8–14.
2. Бондаренко В. М., Рябиченко Е. В. Перспективы патогенетической терапии при патологии кишечно-мозговой оси. Верхневолжский медицинский журнал. 2016. т. 15. вып. 1. С. 17–23.
3. Bercik P, Verdu EF, Foster JA. Role of gut-brain axis in persistent abnormal feeding behavior in mice following eradication of *Helicobacter pylori* infection. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2009; 296: R587–R594.
4. Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. J Physiol Pharmacol. 2011;62:591–599.
5. Budzyński J, Kłopotcka M. Brain-gut axis in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. World J Gastroenterol. 2014; 20(18): 5212–5225.
6. Burns M, Muthupalani S, Ge Z, et al. *Helicobacter pylori* Infection Induces Anemia, Depletes Serum Iron Storage, and Alters Local Iron-Related and Adult Brain Gene Expression in Male INS-GAS Mice. PLoS One. 2015;10(11):1371–1392.
7. Carabotti M., A. Scirocco, M. A., Maselli, et al. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. Ann Gastroenterol. 2015; 28(2): 203–209.
8. Chung-Che Tsai, Ting-Yu Kuo,† Zhi-Wei Hong,† Ying-Chieh Yeh. *Helicobacter pylori* neutrophil-activating protein induces release of histamine and interleukin-6 through G protein-mediated MAPKs and PI3K/Akt pathways in HMC-1 cells. Virulence. 2015; 6(8): 755–765.
9. Ernst P. B., Gold B. D. The disease spectrum of *Helicobacter pylori*: the immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer. Annu. Rev. Microbiol. (2000); 54, 615–640.
10. Jones MP. The role of psychosocial factors in peptic ulcer disease: beyond *Helicobacter pylori* and NSAIDs. J Psychosom Res. 2006;60:407–412.
11. Katoh K, Nomura M, Nakaya Y, et al. Autonomic nervous activity before and after eradication of *Helicobacter pylori* in patients with chronic duodenal ulcer. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16 Suppl 2:180–186.
12. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. J Physiol Pharmacol. 2011;62:591–599.
13. Kountouras J, Zavos C, Stergios A. Polyzos S. A. et al. The gut-brain axis: interactions between *Helicobacter pylori* and enteric and central nervous systems. Annals Gastroenterology (2015); 28, 506–510.
14. Masuda Y, Tanaka T, Inomata N. et al. Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. Biochem Biophys Res Commun. 2000;276:905–908.
15. Meng W. P., Wang Z. Q., Deng J. Q., et al. The Role of *H. pylori* CagA in Regulating Hormones of Functional Dyspepsia Patients. Gastroenterol Res Pract. 2016; 2016: 959–968.
16. Sharkey K.A, Savidge T. C. Role of enteric neurotransmission in host defense and protection of the gastrointestinal tract. Auton Neurosci. 2014; 181. 94–106.
17. Suzuki H, Matsuzaki J, Hibi T. Ghrelin and oxidative stress in gastrointestinal tract. J Clin Biochem Nutr. 2011;48:122–125.
18. van Vliet AH, Stoof J, Poppelaars SW, et al. Differential Regulation of Amidase- and Formamidase-mediated Ammonia Production by the *Helicobacter pylori* Fur Repressor. J Biol Chem. 2003. 278(11), 9052–9057.
19. Zhou H, Liang H, Li ZF, Xiang H, Liu W, Li JG. Vagus nerve stimulation attenuates intestinal epithelial tight junctions disruption in endotoxemic mice through α -7 nicotinic acetylcholine receptors. Shock. 2013; 40:144–151.