



Структура микробного сообщества при деменции и депрессии как зеркало старения оси «микробиота кишечника – иммунная система – мозг»*

Бурмистрова А. Л., Казо М. Е., Филиппова Ю. Ю.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Челябинский государственный университет», (ул. Братьев Кашириных, 129, г. Челябинск, 454001, Россия)

Для цитирования: Бурмистрова А. Л., Казо М. Е., Филиппова Ю. Ю. Структура микробного сообщества при деменции и депрессии как зеркало старения оси «микробиота кишечника – иммунная система – мозг». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;217(9): 49–55. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-217-9-49-55

✉ Для переписки:

Филиппова

Юлия Юрьевна

juulse@rambler.ru

Бурмистрова Александра Леонидовна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета

Казо Марина Евгеньевна, аспирант кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета

Филиппова Юлия Юрьевна, д.б.н., доцент, доцент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета

Резюме

* Иллюстрации

к статье –

на цветной

вклейке в журнал

(стр. II–III).

Цель. Оценить изменения структуры микробного сообщества тонкой кишки в контексте оси «микробиота кишечника – иммунная система – мозг» при здоровом старении, депрессии позднего возраста и деменции.

Материалы и методы. Обследовано 74 человека старческого возраста, включенных в группы: «Здоровая старость», «Депрессия», «Деменция». Оценку 5 основных типов микроорганизмов тонкой кишки (*Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria*) проводили методом газовой хроматографии — масс-спектрометрии микробных маркеров. Для статистической обработки данных применяли иерархический кластерный анализ с построением тепловой карты.

Результаты. Для микробного сообщества тонкой кишки при нейродегенеративных нарушениях старости (группы «Деменция» и «Депрессия») было характерно изменение численности 15 из 30 изученных видов бактерий, относящихся к типам: *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, по отношению к группе «Здоровая старость». При депрессии позднего возраста увеличено количество всех видов бактерий, участвующих в ферментации пищевых полисахаридов, по отношению к группе «Здоровая старость». При деменции показан низкий уровень *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Bifidobacterium spp.*, по отношению к депрессии, на фоне повышенного, как и при депрессии, количества *C. perfringens*, *C. difficile* и факультативных анаэробов: *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Lactobacillus spp.*, *S. aureus*, *S. epidermidis*.

Заключение. Показатели систем, входящих в ось «микробиота кишечника – иммунная система – мозг», свидетельствовали о выраженной дезинтеграции оси при деменции по отношению к депрессии и здоровой старости. Полученные результаты могут использоваться в качестве биологических маркеров в дифференциальной диагностике указанных патологий (деменция/депрессия), имеющих общие факторы риска и общность клинических симптомов.

Ключевые слова: микробиота тонкой кишки, ось «микробиота кишечника – иммунная система – мозг», старение, деменция, депрессия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-217-9-49-55>

Microbial community structure in dementia and depression as a mirror of ageing “intestinal microbiota – immune system – brain” axis*

A. L. Burmistrova, M. E. Cazaux, Yu. Yu. Filippova

Chelyabinsk State University, (129, Brothers Kashirin str., Chelyabinsk, 454001, Russia)

For citation: Burmistrova A. L., Cazaux M. E., Filippova Yu. Yu. Microbial community structure in dementia and depression as a mirror of ageing “intestinal microbiota – immune system – brain” axis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;217(9): 49–55. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-217-9-49-55

✉ **Corresponding author:**

Yuliya Yu. Filippova
julsee@rambler.ru

Alexandra L. Burmistrova, MD, professor, Head, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Faculty of Biology; *ORCID: 0000-0001-6462-9500*

Marina E. Cazaux, PhD student, Department of Microbiology, Immunology and General Biology; *ORCID: 0000-0001-5683-0597*
Yuliya Yu. Filippova, D. Sc., associate professor, Department of Microbiology, Immunology and General Biology; *ORCID: 0000-0001-5041-6440*

Summary

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal (p. II–III).

Aim. To assess changes in the structure of the small intestine microbial community in the context of the “gut microbiota-immune system-brain axis” in healthy aging, depression and dementia.

Materials and methods. 74 elderly people included in the groups: “Healthy ageing”, “Depression”, “Dementia” were investigated. Evaluation of 5 main types of microorganisms of the small intestine (*Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria*) by method of gas chromatography — mass spectrometry of microbial markers was carried out. For statistics, hierarchical cluster analysis with the construction of a heat map was used.

Results. Reconstruction affected 15 out of 30 studied bacterial species of the phylums *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* in the “Dementia” and “Depression” groups in relation to the “Healthy ageing” group. In depression, the number of all types of bacteria involved in the fermentation of food polysaccharides increased in relation to the “Healthy ageing” group. In dementia, low levels of *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Bifidobacterium spp.* was shown, in relation to depression, but number of *C. perfringens*, *C. difficile* and facultative anaerobes: *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Lactobacillus spp.*, *S. aureus*, *S. epidermidis* was increased, compared to “Healthy ageing” group.

Conclusions. The indicators of the systems included in the axis “intestinal microbiota – immune system – brain” indicated a pronounced disintegration of the axis in dementia in relation to depression and healthy ageing. The results can be used as biological markers in the differential diagnosis of these pathologies (dementia/depression), which have common risk factors and clinical symptoms.

Keywords: small intestine microbiota, “gut – immune – brain” axis, aging, dementia, depression

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

В настоящее время современный мир стоит на пороге осознания решения проблем, связанных с процессами развития пролонгированной траектории жизни человечества, для которой характерно нарастание стареющих популяций на фоне дихотомии – с одной стороны, повышения здорового долголетия, с другой – превалирования нейродегенеративных заболеваний – депрессии позднего возраста и деменций (болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция и др.) [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения к 2030 году количество персон с деменцией во всем мире составит около 82 миллионов человек.

Решение данной проблемы имеет много путей, среди которых можно выделить: оценку дезорганизации систем физиологической оси «микробиота кишечника – иммунная система – мозг» в процессе старения; поиск биомаркеров для ранней диагностики когнитивных нарушений, характерных для нейродегенеративных заболеваний старости; разработка механизмов и путей ювенилизации систем оси «микробиота кишечника – иммунная система – мозг», в том числе с использованием кишечной микробиоты.

На сегодня существует большой пакет доказательств (экспериментальных и клинических) о ха-

рактуре изменений иммунной и нервной систем при старении, но меньше – о ремоделировании микробного сообщества тонкой кишки.

Исследования последних 15 лет представили ряд гипотез и результатов, свидетельствующих, что в ходе ко-эволюции с позвоночными/млекопитающими микробиота установила комплексные отношения – хозяин/микробиота, являясь в одно и то же время «собственной и несобственной» частью нашей биологии. Таким образом, она сформировала свой генотип и, что более важно, фенотип в соответствии с нашими анцестральными линиями, и обеспечила нас множеством биологических функций, таких как метаболизм, развитие, дифференцировка, активация иммунной и нервной систем, в том числе, центральной нервной системы, оказывая эффекты на настроение (депрессия, тре-

вога) и модулируя поведение (обучение, память, социальные контакты, спаривание) и глобальную физиологию [3, 4, 5]. В тоже время, композиция микробного сообщества и его активность находятся под влиянием различных факторов, среди которых представляют интерес для нас хозяин-ассоциированные: генетика, возраст, пол, нейроиммунный гомеостаз хозяина, стиль жизни.

В свете сказанного, не удивительно, что психические и нервные заболевания, в том числе нейродегенеративные, часто демонстрируют коморбид с поражением желудочно-кишечного тракта [4].

Цель исследования – оценить изменения структуры микробного сообщества тонкой кишки в контексте оси «микробиота кишечника-иммунная система-мозг» при здоровом старении, депрессии позднего возраста и деменции.

Материалы и методы

Проведено проспективное когортное обследование 74 людей пожилого и старческого возраста (средний возраст – 79 ± 5 лет), постоянно проживающих в «Челябинском геронтологическом центре». Психофизическое состояние персон было оценено врачами терапевтами и психотерапевтами центра с помощью классификации стадий дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) по Н. Н. Яхно с соавт. (2003) и индекса базовой функциональной активности по шкале Бартел (ИБ) (Barthel Index of Activities of Daily Living, 1993). По результатам мониторинга психофизического статуса все обследованные были разделены на 3 группы: группа «Деменция» включала персоны пожилого и старческого возраста с выраженной когнитивной недостаточностью (преимущественно проявляющейся сосудистой деменцией, диагноз по МКБ-10: F01) и низкой/отсутствием базовой функциональной активности – 22 человека (ДЭ – 3, ИБ – 0–12 баллов); группа «Депрессия» – лица с симптомами старческой депрессии (снижение интереса к жизни, плохое настроение; отсутствие энергии и плохая концентрация, нарушения сна и аппетита; озабоченность проблемами со здоровьем) и низкой базовой функциональной активностью (чаще всего проявляющейся нарушением опорно-двигательного аппарата) – 15 человек (ДЭ – 2, ИБ – 0–12 баллов); группа «Здоровая старость» – 37 человек с отсутствием выраженных клинических проявлений когнитивных нарушений и сохраненной базовой функциональной активностью (ДЭ – 1–2, ИБ – 14–20 баллов).

Все обследованные были сопоставимы по полу, возрасту и возраст-ассоциированным заболеваниям (бронхолегочным, сердечно-сосудистым, желудочно-кишечным и опорно-двигательным).

Критериями исключения из исследования были: онкологические заболевания, болезнь Паркинсона,

болезнь Альцгеймера, врожденные нарушения центральной нервной системы.

Материалом для исследования служила венозная кровь. Отбор проб проводили натощак в утренние часы (8:00–9:00) в пробирки Vacuette®, содержащие K_3EDTA из периферических вен. Оценку 5 основных типов микроорганизмов тонкой кишки (*Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria*) проводили непосредственно в крови методом газовой хроматографии – масс спектрометрии микробных маркеров (ГХ–МСММ, по авторской методике Осипова Г. А. [6]), сертифицированным Росздравнадзором (Разрешение ФС 2010/038 от 24.02.2010 г.). Работа одобрена этическим комитетом Челябинского государственного университета (протокол № 2 от 27.08.2019).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием порядковых критериев: для оценки центральной тенденции – расчет медиан и интерквартильного диапазона, для оценки значимости межгрупповых различий – критерий Краскела-Уоллиса с апостериорными парными сравнениями Коновера-Инмана и иерархический кластерный анализ. Для поиска ассоциаций микроорганизмов в качестве меры сходства использовали корреляцию Спирмена, а для поиска различий исследуемых лиц внутри групп в качестве меры близости использовали евклидовы расстояния. Обе матрицы сходства были пересчитаны в матрицы расстояний, на основе которых по алгоритму Уорда были построены дендрограммы кластерного анализа и результирующая тепловая карта. Во всех случаях различия и зависимости считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Расчеты и графические построения выполнены в пакете “pheatmap” для программно-статистической среды R version 3.6.2.

Результаты

В результате работы была определена численность 30 микроорганизмов тонкой кишки в группах лиц при здоровом старении, депрессии позднего воз-

раста и деменции. В таблице отражены показатели, по которым обнаружены статистически значимые различия между исследуемыми группами (таб.).

- у людей с выраженными когнитивными нарушениями (группы «Деменция» и «Депрессия») статистически значимо повышено общее число микроорганизмов тонкой кишки, за счет увеличения численности 7 из 13 таксонов бактерий типа *Firmicutes* и 4 из 11 таксонов микроорганизмов типа *Actinobacteria*, и снижено число микроорганизмов рода *Moraxella* (тип *Proteobacteria*), по сравнению с группой «Здоровая старость». Кроме того, при сравнении с показателями группы «Здоровая старость» в тонкой кишке лиц с деменцией было снижено количество *Bifidobacterium spp.* и *Clostridium spp.*, а у персон с депрессией – повышено число *Eubacterium spp.* (табл.).
- сравнение показателей микробиоты тонкой кишки между группами «Деменция» и «Депрессия» показало, что при деменции значимо снижено число *Eubacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Propionebacterium jensenii* и *Corynebacterium spp.* (табл.).

Среди представителей типов *Bacteroidetes* и *Fusobacteria*, определяемых методом ГХМС ММ, значимых различий не обнаружено (данные не показаны).

Для оценки особенностей структуры сообщества микроорганизмов тонкой кишки (по пяти основным типам) в каждой из исследуемых групп персон старческого возраста отдельно был проведен кластерный анализ и построена тепловая карта (рис.). При этом бактерии типа *Firmicutes* были разделены на группы: *Bacillus-Lactobacillus-Streptococcus* и *Clostridium*, а род *Bifidobacterium* был выделен из типа *Actinobacteria*.

Иерархическая кластеризация таксонов на тепловой карте показала, что для каждой группы была характерна своя структура сообщества:

- «Здоровая старость» – устойчивые кластеры между бактериями группы *Bacillus-Lactobacillus-Streptococcus* и типами *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* и *Fusobacteria*, на фоне слабых связей с другими членами сообщества, особенно *Bifidobacterium spp.* (рис. А).
- «Деменция» – для сообщества микроорганизмов характерны две группы кластрирования, слабо связанных между собой: первая – между типами *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Fusobacteria*; вторая – между группами *Bacillus-Lactobacillus-Streptococcus* и *Clostridium*. Группа *Bifidobacterium spp.* полностью обособлена от остальных (рис. Б).

Таблица.

Численность микроорганизмов тонкой кишки в группах людей старческого возраста с разной степенью когнитивной недостаточности (Me (Q_{0,25}–Q_{0,75}))
Примечание.
 * – значимые различия между группами Деменция/Депрессия и группой Здоровая старость (P≤0,05); ** – значимые различия между группами Деменция и Депрессия (P≤0,05).

Показатель, Кл/г	Деменция n=22	Депрессия n=15	Здоровая старость n=37
Firmicutes			
<i>Lactobacillus spp.</i>	4,6×10 ^{8*} (3,9–5,6×10 ⁸)	5,6×10 ^{8*} (4,8–6,9×10 ⁸)	3,6×10 ⁸ (3,2–4,7×10 ⁸)
<i>Eubacterium spp.</i>	8,2×10 ⁸ (7,0–11,0×10 ⁸)	10,7×10 ^{8**} (9,0–11,9×10 ⁸)	8,3×10 ⁸ (7,1–9,7×10 ⁸)
<i>Clostridium spp.</i>	0,9×10 ^{7*} (0,4–1,6×10 ⁷)	2,1×10 ^{7**} (0,7–3,7×10 ⁷)	2,3×10 ⁷ (1,7–3,6×10 ⁷)
<i>Clostridium difficile</i>	1,9×10 ^{7*} (1,5–2,2×10 ⁷)	2,2×10 ^{7*} (1,6–2,5×10 ⁷)	<1,0×10 ⁵ (0–1,8×10 ⁷)
<i>Clostridium perfringens</i>	4,7×10 ^{6*} (2,9–6,2×10 ⁶)	3,8×10 ^{6*} (2,2–4,1×10 ⁶)	1,8×10 ⁶ (0,3–3,2×10 ⁶)
<i>Streptococcus spp.</i>	1,7×10 ^{6*} (1,2–3,9×10 ⁶)	4,8×10 ^{6*} (1,3–11,4×10 ⁶)	0,7×10 ⁶ (0–2,4×10 ⁶)
<i>Enterococcus spp.</i>	5,8×10 ^{6*} (3,2–7,3×10 ⁶)	6,1×10 ^{6*} (5,1–8,9×10 ⁶)	2,9×10 ⁶ (2,2–4,4×10 ⁶)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3,4×10 ^{7*} (2,7–4,8×10 ⁷)	3,6×10 ^{7*} (3,0–4,3×10 ⁷)	2,6×10 ⁷ (2,2–3,2×10 ⁷)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7,7×10 ^{6*} (6,4–12,3×10 ⁶)	8,8×10 ^{6*} (6,9–14,2×10 ⁶)	<1,0×10 ⁵ (0–7,5×10 ⁶)
Actinobacteria			
<i>Bifidobacterium spp.</i>	0,5×10 ^{8*} (0,1–1,1×10 ⁸)	0,8×10 ⁸ (0,4–1,3×10 ⁸)	1,6×10 ⁸ (0,6–1,9×10 ⁸)
<i>Propionebacterium jensenii</i>	3,4×10 ⁶ (1,1–7,2×10 ⁶)	8,6×10 ^{6**} (5,8–13,4×10 ⁶)	5,5×10 ⁶ (3,2–10,0×10 ⁶)
<i>Actinomyces spp.</i>	1,5×10 ^{6*} (0,9–1,8×10 ⁶)	1,3×10 ^{6*} (1,1–1,4×10 ⁶)	<1,0×10 ⁵ (0–1,3×10 ⁶)
<i>A. viscosus</i>	7,9×10 ^{7*} (6,9–8,7×10 ⁷)	8,7×10 ^{7*} (7,8–10,2×10 ⁷)	4,1×10 ⁷ (3,5–6,6×10 ⁷)
<i>Corynebacterium spp.</i>	1,5×10 ^{7*} (1,1–2,2×10 ⁷)	2,3×10 ^{7**} (2,1–3,2×10 ⁷)	0,9×10 ⁷ (0–1,7×10 ⁷)
Proteobacteria			
<i>Moraxella spp.</i>	<1,0×10 ^{5*} (0–0×10 ⁵)	<1,0×10 ^{5*} (0–3,0×10 ⁵)	2,0×10 ⁵ (0–4,0×10 ⁵)
Общее количество микроорганизмов			
	2,3×10 ^{9*} (2,1–2,8×10 ⁹)	2,5×10 ^{9*} (2,3–3,3×10 ⁹)	2,1×10 ⁹ (1,9–2,4×10 ⁹)

3. «Депрессия» – три группы устойчивых бактериальных кластеров: первая – между типами *Proteobacteria*, *Actinobacteria* и *Fusobacteria*; вторая – между группами типа *Firmicutes*, и третья – между *Bifidobacterium spp.* и представителями типа *Bacteroidetes* (рис. В).

По силе и направленности связей между микроорганизмами сообщества во всех группах обследованных наблюдалась высокая межиндивидуальная

изменчивость. Наиболее выраженная изменчивость показателей была характерна для группы «Здоровая старость», в которой микробные сообщества лиц пожилого и старческого возраста были четко разделены на два кластера: в одном преобладали положительные ассоциации между всеми типами бактерий и отрицательные – с родом *Bifidobacterium*, в другом – ассоциации между бактериями в сообществе были противоположны по знаку (рис. А).

Обсуждение

В работе нами проведена оценка изменения структуры микробного сообщества тонкой кишки у лиц старческого возраста при здоровом старении, депрессии и сосудистой деменции.

Важным аспектом исследования считаем, что во все обследованные:

1. проживали в геронтологическом центре: персоны группы «Здоровая старость» (по социальным показателям – одиночество), с режимом свободного передвижения в границах города; персоны группы «Депрессия», в связи с ограничением физической подвижности (нарушения двигательного аппарата), и «Деменция», как результат физической и когнитивной беспомощности, имели постельный режим;
2. находились на аналогичной диете, за исключением группы «Здоровая старость», кто имел возможность обогатить свой стол овощами и фруктами. Средний возраст обследованных составил 79 лет.

Особенностью данного исследования также являлось определение структурных молекул (липидов клеточных стенок) представителей микробного сообщества тонкой кишки непосредственно в образце крови.

Одновременно с микробными маркерами в одном образце ранее нами были определены некоторые цитокины про/противовоспалительного профиля и сигнальные молекулы хронического стресс-ответа – цитокино-нейроэндоринная молекулярная сигнатура [7], что позволило охарактеризовать информационное поле окружения микробиоты – экологическую нишу кишечника в рамках оси «микробиота кишечника – иммунная система – мозг». Для информационных биологических полей фенотипов старения были характерны:

1. высокий провоспалительный потенциал, по сравнению с лицами репродуктивного возраста, обеспеченный классическими провоспалительными цитокинов старости – IL-6, IL-1 β , IFN γ , усиленный TNF α в группах «Депрессия» и «Деменция», по сравнению с группой «Здоровая старость». Более того, вклад в провоспалительный потенциал вносили: при депрессии – низкие концентрации IL-10, при деменции – высокие уровни IL-6 (цитокина для геронтологов) по отношению к здоровому старению [7];
2. гормоны стресс-ответа: активация симпато-адренемедулярной системы при депрессии и деменции сопровождалась высокими концентрациями дофамина (по сравнению

с группой «Здоровая старость») на фоне низких уровней норадреналина и высоких – адреналина при деменции по сравнению с группами – «Депрессия» и «Здоровая старость». Функциональная активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси не изменялась во всех группах [7].

Результаты настоящей работы продемонстрировали ассоциацию изменений структуры микробных сообществ тонкой кишки с вариантами цитокино-нейроэндокринной сигнатуры различных клинических фенотипов старения (здоровая старость, депрессия позднего возраста, деменция). В группах «Деменция» и «Депрессия» по отношению к группе «Здоровая старость» изменения коснулись 15 из 30 изученных видов бактерий: в типе *Firmicutes* процесс реконструкции затронул 70% видов, *Actinobacteria* – 45%, *Proteobacteria* – 20% видов. Нами показано, что реконструкция кишечной микробиоты в контексте фенотипов старения в основном касалась путей, вовлеченных в продукцию короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) через протеолитическую ферментацию пищевых полисахаридов. Это не случайно, т.к. снижение поступления полисахаридов с пищей при старении (неполноценность функции пищеварительной системы) является основой малого количества фибролитических бутират- и ацетат-продуцирующих бактерий, и, соответственно, микроб-выделенных метаболитов КЦЖК (ацетата, бутирата, пропионата) [8, 9].

При депрессии и деменции показано:

- обогащение структуры кишечного микробного сообщества факультативными анаэробами: *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Lactobacillus spp.*, *S. aureus*, *S. epidermidis*. Такие оппортунистические виды хорошо процветают на фоне воспалительного окружения, поддерживая переключение структурного баланса от симбионтов к патобионтам [10, 11], что соответствует провоспалительному потенциалу вариантов цитокино-нейроэндокринной сигнатуры.
- повышение количества *S. aureus* и *Corynebacterium spp.*, что можно объяснить двояко: во-первых, изменениями при старении ряда пищеварительных функций ротоглотки (отмечено ранее), что способно привести к сверх росту ротоглоточных и кишечных бактерий (отмечено нами) и согласуется с данными других авторов [12]; во-вторых, возможно, это относится к обобщаемому феномену – *S. aureus*, способный выступать в качестве комменсала/патобионта и инфекционного агента, при взаимодействии

с *Corynebacterium spp.*, изменяет свое поведение – снижает вирулентность (т.е. переключается на комменсальный стиль жизни) [13].

- возращение потенциально патогенных *C. difficile* (члены кластера XI) и патогенных *C. perfringens* (члены кластера I), свидетельствующее о снижении колонизационной резистентности резидентной микробиоты [11, 14], что приводит к большому бактериальному стресс-ответу, обусловленному конкуренцией за пищевые ресурсы и ниши проживания, сопровождающемуся токсинообразованием как со стороны резидентов, так и транзитных бактерий, что оказывает негативное влияние на хозяина, приводя к усилению провоспалительного потенциала [10, 15, 16].

Кроме того, при депрессии позднего возраста увеличено количество *Eubacterium spp.* по отношению к здоровому старению и деменции, *P. jensenii* – по отношению к деменции, на фоне одинаковых величин *Clostridium spp.* и *Bifidobacterium spp.* при сравнении с группой «Здоровая старость». Для лиц с деменцией была характерна потеря ряда бактерий, вовлеченных в продукцию КЦКЖ – *Bifidobacterium spp.* (по отношению к здоровому старению) – продуцентов ацетата (обладающего противовоспалительными эффектами и выступающего промоторм интеграции кишечного эпителия), которым пищевые волокна обеспечивают конкурентный эффект [8, 14, 17]; и *Clostridium spp.* (по отношению к группам «Здоровая старость» и «Депрессия») – большинство из которых презентуют комменсальные отношения с хозяином, что совпадает с данными ряда авторов [11]. Можно предположить, что снижение количества *Clostridium spp.* при деменции отражает негативную сторону изменения структуры сообщества, т.к. известно, что его представители играют важную физиологическую роль в модулировании кишечного гомеостаза на протяжении жизни хозяина, в частности, метаболизма: освобождении бутирата – большого энергетического источника для энтероцитов [10, 11], который способен ингибировать активацию транскрипционного фактора NF-κβ [9], что приводит к снижению экспрессии провоспалительных цитокинов и, соответственно, к противовоспалительному эффекту, имеющему высокую значимость на фоне

выраженного провоспалительного потенциала, что совпадает с данными ряда авторов [9, 11]. Этот эффект поддержан и другими механизмами: кластеры IV, XIVa и XVIII *Clostridia*, способны выступать в качестве комменсалов «конкурентного исключения», ограничивая доступ патогенным бактериям к кишечному эпителию, и, кроме того, их продукты (КЦКЖ) являются промоторами ответа T-регуляторных клеток в кишечнике, которые облегчают иммунную толерантность к пищевым антигенам и выступают иммунными супрессорами воспалительных состояний [14, 18].

На последнем этапе нашей работы для более четкого понимания механизмов изменения структуры микробного сообщества тонкой кишки была построена тепловая карта, продемонстрировавшая, что в основе кластрирования бактерий исследуемых групп, в основном, лежат процессы метаболических и биохимических предпочтений [16, 19].

Известно, что взаимодействия в микробных сообществах разнообразны: обмен или конкуренция за нутриенты и ниши проживания, сигнальные молекулы или механизмы избегания иммунного контроля [16], и также непросты отношения между хозяином и локальным микробным сообществом тонкой кишки, которые зависят от конкуренции и кооперации между ними [20, 21]. Нами показано, что внутри кластеров микробиоты тонкой кишки отношения, в основном, отражают позитивные ассоциации типов, которые, возможно, включают перекрестное поедание, ко-агрегацию, ко-колонизацию, сигнальные пути и ко-выживаемость в сходных условиях [16]. Однако, между филогенетически и функционально различными организмами наблюдаются негативные корреляции, свидетельствующие о широком ранге механизмов ко-исключения, не только непосредственно связанных с конкуренцией, но и с модификацией окружения, в частности, переключения от гомеостаза к воспалительному потенциалу, в том числе в нишах проживания [16, 19]. Результаты негативного исключения трудны для интерпретаций, тем более, что могут наблюдаться временно или быть связанными с характером биологических полей хозяина, которые определены нами ранее.

Заключение

Оценка изменения структуры микробного сообщества тонкой кишки персон старческого возраста групп «Деменция» и «Депрессия» показала, что каждая группа презентовала фенотип-зависимый вариант композиции микробных сообществ, ассоциированных с уровнем потенциала системного хронического воспаления, поддержанного гормонами стресс-ответа – активацией симпатoadреналовой системы, в контексте степени когнитивной недостаточности обследованных персон. Показатели

систем, входящих в эволюционную ось «микробиота кишечника – иммунная система – мозг», свидетельствовали о выраженной дезинтеграции оси у персон из группы «Деменция» по отношению к лицам групп «Депрессия» и «Здоровая старость».

Полученные результаты могут использоваться в качестве биологических маркеров в дифференциальной диагностике указанных патологий (деменция/депрессия), имеющих общие факторы риска и общность клинических симптомов.

Литература | References

- López-Otín C., Galluzzi L., Freije J.M.P., et al. Metabolic Control of Longevity. *Cell*. 2016; 166(4): 802–821. doi: 10.1016/j.cell.2016.07.031.
- Watanabe H., Fujisawa T., Holstein T.W. Cnidarians and the evolutionary origin of the nervous system. *Dev Growth Differ*. 2009; 51(3): 167–83. doi: 10.1111/j.1440-169X.2009.01103.x.
- Cani P.D., Knauf C. How gut microbes talk to organs: the role of endocrine and nervous routes. *Mol Metab*. 2016; 5(9): 743–52. doi: 10.1016/j.molmet.2016.05.011.
- Sampson T.R., Mazmanian S.K. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe*. 2015; 17(5): 565–76. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.011.
- Dominguez-Bello M.G., Godoy-Vitorino F., Knight R., Blaser M.J. Role of the microbiome in human development. *Gut*. 2019; 68(6): 1108–1114. doi: 10.1136/gut-jnl-2018-317503.
- Osipov G.A., Boyko N.B., Novikova V.P., et al. Method of mass spectrometry of microbial markers as a method for assessing the intestinal parietal microbiota in diseases of the digestive system. St. Petersburg. 2013. (In Russ.)
Осипов Г. А., Бойко Н. Б., Новикова В. П., и др. Методика масс-спектрометрии микробных маркеров как способ оценки пристеночной кишечной микробиоты при заболеваниях органов пищеварения. Санкт-Петербург. 2013.
- Burmistrova A.L., Cazaux M.E., Alekseeva A.S., Filippova Yu. Yu. Peripheral molecular messages – cytokines and stress hormones – in the context of cognitive aging phenotypes: healthy ageing-depression-dementia. *Russian Journal of Immunology*. 2021; 24(4): 215–222. (in Russ.) doi: 10.46235/1028-7221-1061-PMM.
Бурмистрова А. Л., Казо М. Е., Алексеева А. С., Филиппова Ю. Ю. Молекулярные месседжи периферии – цитокины и гормоны стресса – в контексте фенотипов когнитивного старения: здоровая старость/депрессия/деменция. Российский иммунологический журнал, 2021; Т. 24(4): 215–222. doi: 10.46235/1028-7221-1061-PMM.
- Rampelli S., Candela M., Turrone S., et al. Functional metagenomic profiling of intestinal microbiome in extreme ageing. *Aging (Albany NY)*. 2013; 5(12): 902–912. doi: 10.18632/aging.100623.
- Morrison D.J., Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 2016; 7(3): 189–200. doi: 10.1080/19490976.2015.1134082.
- Riaz Rajoka M.S., Zhao H., Li N., et al. Origination, change, and modulation of geriatric disease-related gut microbiota during life. *Appl. Microbiol. Biotechnol*. 2018; 102(19): 8275–8289. doi: 10.1007/s00253-018-9264-2.
- Biagi E., Candela M., Turrone S., et al. Ageing and gut microbes: perspectives for health maintenance and longevity. *Pharmacol. Res*. 2013; 69(1): 11–20. doi: 10.1016/j.phrs.2012.10.005.
- Quigley E.M., Abu-Shanab A. Small intestinal bacterial overgrowth. *Infect Dis. Clin. North. Am*. 2010; 24(4): 943–959. doi: 10.1016/j.idc.2010.07.007.
- Ramsey M.M., Freire M.O., Gabrielska R.A., et al. Staphylococcus aureus shifts toward commensalism in response to Corynebacterium species. *Front. Microbiol*. 2016; 7: 1230. doi: 10.3389/fmicb.2016.01230.
- Thorburn A.N., Macia L., Mackay C.R. Diet, metabolites, and “western-lifestyle” inflammatory diseases. *Immunity*. 2014; 40(6): 833–842. doi: 10.1016/j.immuni.2014.05.014.
- Cornforth D.M., Foster K.R. Competition sensing: the social side of bacterial stress responses. *Nat. Rev. Microbiol*. 2013; 11(4): 285–93. doi: 10.1038/nrmicro2977.
- Faust K., Sathirapongsasuti J.F., Izard J., et al. Microbial co-occurrence relationships in the human microbiome. *PLoS Comput. Biol*. 2012; 8(7): e1002606. doi: 10.1371/journal.pcbi.1002606.
- Koh A., De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*. 2016; 165(6): 1332–1345. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.041.
- Lopetuso L.R., Scaldaferrri F., Petito V., Gasbarrini A. Commensal Clostridia: leading players in the maintenance of gut homeostasis. *Gut Pathog*. 2013; 5(1): 23. doi: 10.1186/1757-4749-5-23.
- Adair K.L., Douglas A.E. Making a microbiome: the many determinants of host-associated microbial community composition. *Curr Opin Microbiol*. 2017; 35:23–29. doi: 10.1016/j.mib.2016.11.002.
- Tsavkelova E.A., Klimova S. Iu., Cherdyntseva T. A., Netrusov A. I. Hormones and hormone-like substances of microorganisms: a review. *Prikl Biokhim Mikrobiol*. 2006; 42(3): 261–268. doi: 10.1134/S000368380603001X.
- Bukharin O.V., Perunova N.B. [Microsymbiocenosis]. Ekaterinburg; 2014. 260 P. (in Russ.)
Бухарин О. В., Перунова Н. Б. Микросимбиоз. Екатеринбург: УрО РАН, 2014. 260 с.

К статье

Структура микробного сообщества при деменции и депрессии как зеркало старения оси «микробиота кишечника – иммунная система – мозг» (стр. 49–55)

To article

Microbial community structure in dementia and depression as a mirror of ageing “intestinal microbiota – immune system – brain” axis (p. 49–55)

Рисунок.

Тепловая карта структуры сообщества микроорганизмов тонкой кишки у людей пожилого возраста с деменцией, депрессией и при здоровом старении

Примечание:

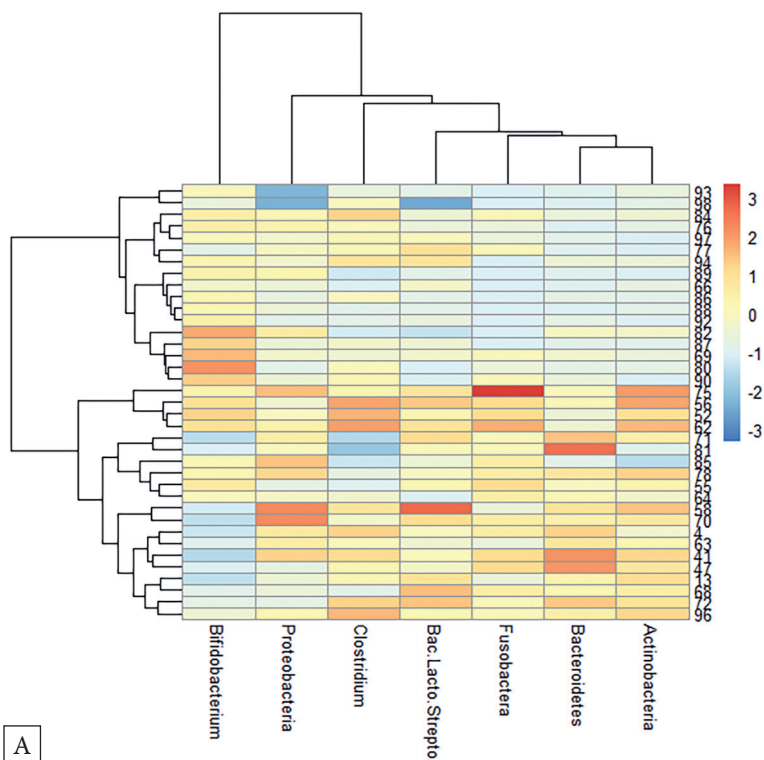
цветом показана градация корреляционных взаимодействий между микроорганизмами от сильных положительных (красный цвет) до сильных отрицательных (синий цвет).

Figure.

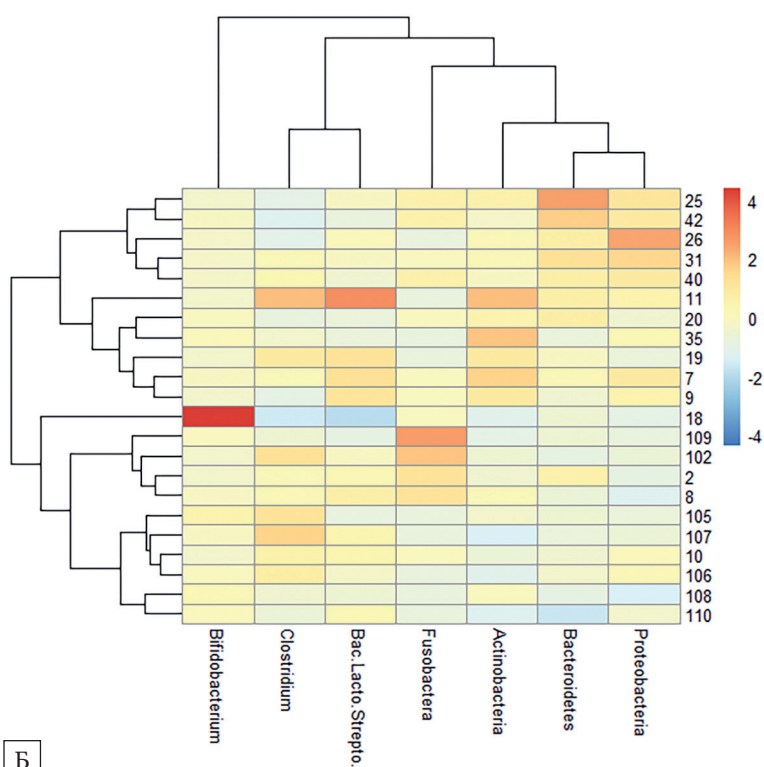
Heat map of the small intestine microbial community structure of the in the elderly with dementia, depression and healthy aging

Note:

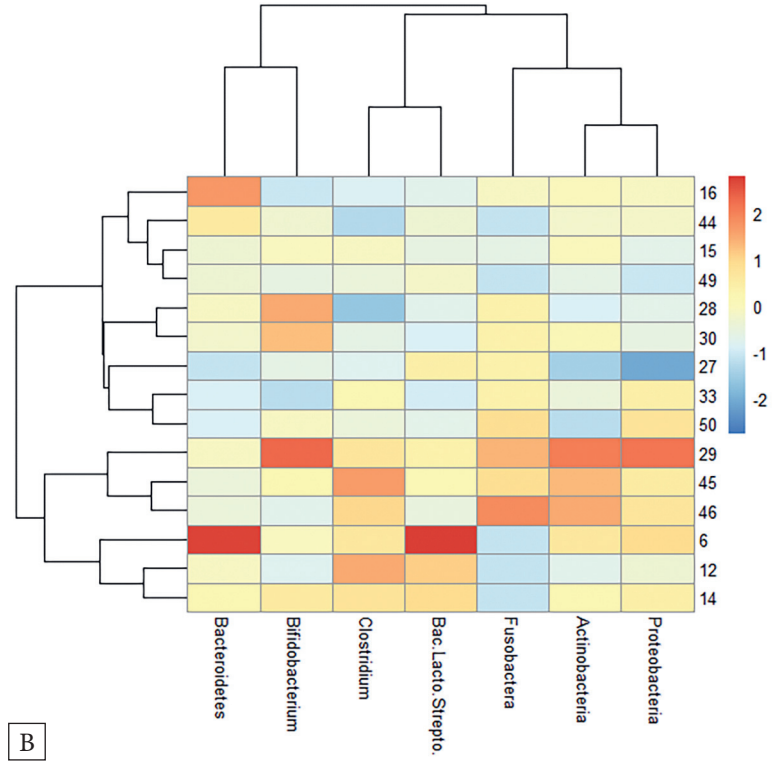
the color shows the gradation of correlation interactions between microorganisms from strong positive (red) to strong negative (blue).



А



Б



B