

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА: НОВЫЙ ИНСТРУМЕНТ ПОЗВОЛЯЕТ ТОЧНО АНАЛИЗИРОВАТЬ СВЯЗИ МЕЖДУ КИШЕЧНИКОМ И МОЗГОМ

Микробиота кишечника и ее взаимодействие с центральной нервной системой - очень активная область исследований в последние годы. Однако механизмы, вовлеченные в ось "кишечник-мозг", до сих пор в значительной степени неизвестны, что часто препятствует проведению исследований терапии, направленной на микробиоту кишечника. Новое исследование, проведенное Медицинским институтом Бэйлора (Техасская детская больница, США), возможно, сделало ключевой шаг вперед, разработав протокол для точного определения и оценки метаболитов, синтезируемых каждой микробиотой. Этот новый инструмент станет лучшим способом понять сложные процессы, регулирующие связь между мозгом и кишечником. Это может проложить путь к революционным терапевтическим стратегиям. Сформированная при рождении и уникальная для каждого человека, кишечная микробиота представляет собой самый большой микробный резерв в нашем организме. Являясь чрезвычайно богатой и разнообразной экосистемой, она, как известно уже несколько лет, регулирует широкий спектр метаболических функций. Метаболиты, синтезируемые этой микробной популяцией, попадают в кровоток и модулируют большое количество физиологических процессов в организме хозяина. Предыдущее исследование показало, что эта модуляция регулируется прямой связью между мозгом и микробиотой кишечника. Нейроны в гипоталамусе непосредственно обнаруживают изменения в активности микробиоты и соответствующим образом адаптируют аппетит, жажду, температуру тела, размножение и т.д. В результате изменение микробиоты является важным фактором метаболических нарушений, таких как диабет и ожирение, а также психических расстройств, таких как тревога, депрессия и шизофрения, и неврологических заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, Альцгеймера и др. Изменение микробиоты кишечника может быть результатом чрезмерного употребления определенных видов пищи (или химических веществ, таких как промышленные консерванты и антибиотики). Поэтому в настоящее время фармакологи изучают возможность обратить вспять этот процесс изменения. То есть, можно разработать терапию, направленную на восстановление определенного баланса микробиоты, чтобы воздействовать на различные заболевания. Однако прежде, чем разрабатывать такие терапевтические стратегии, необходимо понять, как именно микробная популяция или группа популяций опосредует тот или иной физиологический процесс. Хотя сейчас известно, что бактерии производят метаболиты в качестве химических сигналов (в виде жирных кислот и различных белков, таких как гистамин), которые достигают центральной нервной системы, точные механизмы все еще трудно узнать. "В настоящее время трудно определить, какие виды микроорганизмов вызывают конкретные изменения мозга в живом организме", — объясняет Томас Д. Хорват, профессор патологии и иммунологии в Институте медицины Бэйлора и ведущий автор нового исследования, в своем пресс-релизе. В исследовании, описанном в журнале *Nature Protocols*, ученые предлагают новый лабораторный протокол, который позволяет идентифицировать и всесторонне оценить эффекты метаболитов, производимых каждым микроорганизмом микробиоты кишечника на клеточном уровне в животных моделях. "Модели на животных сыграли первостепенную роль в связывании микробов с этими фундаментальными нервными процессами", — говорит Дженнифер К. Спинлер, доцент кафедры патологии и иммунологии в Бейлоре и соавтор нового исследования. "Протокол текущего исследования позволяет исследователям предпринять шаги, чтобы выявить специфическое влияние оси кишечник-мозг на эти состояния, а также ее роль в здоровье", — добавляет она. Трехэтапный протокол Для разработки своего нового протокола исследователи взяли

образцы микроорганизмов, обычно присутствующих в микробиоте кишечника, и культивировали их в лаборатории. Затем они собрали метаболиты, чтобы проанализировать их с помощью масс-спектрометрии и целевых методов метаболомики (на основе жидкостной хроматографии). Первый состоит, в частности, в идентификации и количественном определении соединений в соответствии с их молекулярной массой, тогда как второй состоит из метода крупномасштабного исследования метаболитов. Затем влияние собранных метаболитов было проанализировано на органоидах кишечника человека с теми же свойствами, что и физиологически активный тонкий кишечник. Метаболиты также могут быть протестированы *in vivo* на мышах. К последним относились группы мышей, в кишечнике которых не было микробов, и другая группа, населенная моноассоциированными *Bifidobacterium dentium* и *Bacteroides ovatus* (беззародышевые мыши, колонизированные только одним видом кишечных микроорганизмов). Так, предыдущие протоколы обычно исследовали только образцы кала, в то время как новый протокол включает культуры бактерий, органоидные культуры и модели *in vivo*, в дополнение к мониторингу содержания метаболитов в образцах кала. Кроме того, по протоколу экспериментальным микроорганизмам потребовалось бы 3 недели, чтобы заселить кишечник мышей. Затем от одной до двух недель отводилось на инструментальный и количественный анализ на основе жидкостной хроматографии-тандемной масс-спектрометрии, а также на постобработку и стандартизацию образца. Эта трехступенчатая модель улучшит анализ процессов, вызываемых микробными метаболитами. В качестве следующего шага исследователи планируют распространить свой протокол на конкретное микробное сообщество, чтобы изучить их взаимодействие. "Наш протокол предлагает способ определить потенциальные решения, когда нарушение связи между кишечником и мозгом приводит к болезни", — заключает Хорват.