

THE ROLE OF INTESTINAL MICROBIOTA IN THE PATHOGENESIS OF LATERAL AMIOTROPHIC SCLEROSIS

Abdullaeva M.B.,

Doctor of Philosophy (PhD), Associate Professor of the Department of Neurology and Traditional Medicine. Tashkent State Medical University

U.G.Yodgorova

Doctor of Medical Sciences (DSc), Associate Professor of the Department of Neurology and Traditional Medicine. Tashkent State Medical University

Abdunazarov M.M.

Neurologist of the "ALTUS-MED" clinic, Turakurgan District, Namangan Regional Medical Association

Abstract: In recent years, increasing attention has been paid to the role of intestinal microbiota in the pathogenesis of neurodegenerative diseases, including lateral amyotrophic sclerosis (ALS). The purpose of this work is to analyze modern data on the interaction of microbiota with the central nervous system through the "intestine-brain" axis and to assess its potential participation in the development of ASD. The physiological mechanisms for regulating neural inflammation, barrier function, and metabolic activity of the microbiota, as well as their potential influence on the survival of motor neurons, were considered. A review of preclinical and clinical studies confirming the link between dysbiotic changes in microflora and clinical manifestations of ALS was conducted. Particular attention was paid to microbiota metabolites (butyrate, nicotinamide, propionate) and their neuroprotective effects. The prospects of using probiotics, prebiotics, postbiotics, and fecal transplantation as supplementary therapy for ALS are being discussed. The work's conclusions emphasize the importance of further research on microbiota as a potential therapeutic target in the treatment of neurodegenerative diseases.

Keywords: lateral amyotrophic sclerosis, intestinal microbiota, neurodegeneration, intestinal-brain axis, probiotics, neural inflammation.

ЁН АМИОТРОФИК СКЛЕРОЗИ ПАТОГЕНЕЗИДА ИЧАК МИКРОБИОТАСИНИНГ РОЛИ

М.Б. Абдуллаева,

Фалсафа доктори (PhD), Неврология ва халқ табобати кафедраси доценти.
Тошкент Давлат Тиббиёт Университети

У.Ғ. Ёдгорова

Фан доктори (DSc), Неврология ва халқ табобати кафедраси доценти.
Тошкент Давлат Тиббиёт Университети

М.М. Абдуназаров

Наманган вилояти тиббиёт бирлашмаси Тўрақўрғон тумани
“ALTUS-MED” клиникаси невролог-шифокори

Аннотация: Сўнгги йилларда нейродегенератив касалликлар, жумладан, ён амиотрофик склероз патогенезида ичак микробиотасининг ролига тобора кўпроқ эътибор қаратилмоқда. Ушбу ишнинг мақсади "ичак-мия" ўқи орқали микробиотанинг марказий асаб тизими билан ўзаро таъсири ҳақидаги замонавий маълумотларни таҳлил қилиш ва унинг АСБ ривожланишидаги потенциал иштирокини баҳолашдан иборат. Нейрон яллиғланиш, тўсиқ функцияси ва микробиотанинг метаболик фаоллигини тартибга солишнинг физиологик механизмлари, шунингдек уларнинг мотонейронларнинг омон қолишига мумкин бўлган таъсири кўриб чиқилган. Микрофлорадаги дисбиотик ўзгаришлар ва ЁАСнинг клиник кўринишлари ўртасидаги боғлиқликни тасдиқловчи клиник олди ва клиник тадқиқотлар шарҳи ўтказилди. Микробиота метаболитлари (бутират, никотинамид, пропионат) ва уларнинг нейропротектив таъсирига алоҳида эътибор қаратилган. ЁАСда ёрдамчи терапия сифатида пробиотиклар, пребиотиклар, постбиотиклар ва нажас трансплантациясини қўллаш истиқболлари муҳокама қилинмоқда. Ишнинг хулосалари микробиотани нейродегенератив касалликларни даволашда потенциал терапевтик нишон сифатида кейинги тадқиқотларнинг муҳимлигини таъкидлайди.

Калит сўзлар: ён амиотрофик склероз, ичак микробиотаси, нейродегенератсия, ичак-мия ўқи, пробиотиклар, нейро яллиғланиш

РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА

Абдуллаева М.Б.,

Доктор философии (PhD), доцент кафедры Неврологии и народной медицины Ташкентского Государственного Медицинского Университета

У.Г.Ёдгорова

Доктор медицинских наук (DSc), доцент кафедры неврологии и народной медицины. Ташкентский Государственный Медицинский Университет

Абдуназаров М.М.

Врач-невролог клиники "ALTUS-MED", Туракурганского района Наманганского областного медицинского объединения

Аннотация: В последние годы всё большее внимание уделяется роли кишечной микробиоты в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, включая боковой амиотрофический склероз (БАС). Цель данной работы — проанализировать современные данные о взаимодействии микробиоты с центральной нервной системой через ось «кишечник–мозг» и оценить её потенциальное участие в развитии БАС. Рассмотрены физиологические механизмы регуляции нейровоспаления, барьерной функции и метаболической активности микробиоты, а также их возможное влияние на выживание мотонейронов. Проведён обзор доклинических и клинических исследований, подтверждающих связь между дисбиотическими изменениями микрофлоры и клиническими проявлениями БАС. Особое внимание уделено метаболитам микробиоты (бутират, никотинамид, пропионат) и их нейропротективным эффектам. Обсуждаются перспективы применения пробиотиков, пребиотиков,

постбиотиков и фекальной трансплантации как вспомогательной терапии при БАС. Выводы работы подчёркивают важность дальнейших исследований микробиоты как потенциальной терапевтической мишени в лечении нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, микробиота кишечника, нейродегенерация, ось кишечник–мозг, пробиотики, нейровоспаление.

1. Введение

Боковой амиотрофический склероз (БАС) представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся селективным поражением мотонейронов коры головного мозга, ствола и спинного мозга, что приводит к утрате двигательной функции, мышечной атрофии и, в конечном итоге, летальному исходу. Несмотря на интенсивные исследования этиопатогенеза БАС, точные механизмы развития заболевания остаются неясными. В настоящее время предполагается мультифакторная природа БАС, в которой ключевую роль играют генетические мутации, экзогенные воздействия и иммуновоспалительные процессы.

За последние годы возрастает интерес к роли кишечной микробиоты в регуляции системного воспаления, метаболизма, функционирования центральной нервной системы и нейродегенерации. Учитывая данные о взаимодействии между микробиотой кишечника и мозгом, в научном сообществе формируется новая парадигма, в рамках которой дисбиотические изменения микробиома рассматриваются как потенциальный фактор, участвующий в развитии нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера, Паркинсона и, вероятно, БАС.

В настоящей работе рассматривается гипотеза о вовлечении кишечной микробиоты в патогенез БАС с акцентом на ось «кишечник–мозг» как ключевой механизм, посредством которого микробиота может модулировать воспалительные, метаболические и нейротоксические процессы, лежащие в основе заболевания.

2. Микробиота и мозг: ось кишечник–мозг

Кишечная микробиота представляет собой высокоорганизованную экосистему, состоящую из триллионов микроорганизмов, включая бактерии, археи, вирусы и грибы. В норме микробиота выполняет ряд жизненно важных функций: способствует пищеварению, синтезирует витамины (в частности, витамины группы В и витамин К), регулирует иммунный ответ и поддерживает целостность кишечного эпителия. В последние годы установлено, что микробиота также играет важную роль в поддержании гомеостаза центральной нервной системы, формируя так называемую ось «кишечник–мозг».

Ось «кишечник–мозг» — это двунаправленная сигнальная система, связывающая желудочно-кишечный тракт и центральную нервную систему посредством нейрональных, гуморальных, иммунных и метаболических путей. Ключевыми компонентами этой оси являются:

- Блуждающий нерв, обеспечивающий прямую нейрональную связь между

кишечником и головным мозгом;

- Короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA), такие как бутират, ацетат и пропионат, синтезируемые бактериями и влияющие на проницаемость гематоэнцефалического барьера, экспрессию генов в нейронах и активность микроглии;

- Цитокины и хемокины, модулирующие системный и нейрональный воспалительный ответ;

- Микробные метаболиты и нейротрансмиттеры, такие как γ -аминомасляная кислота (ГАМК), серотонин, дофамин, которые могут синтезироваться в кишечнике и опосредованно влиять на мозговую активность.

Состояние дисбиоза — нарушение состава и функции кишечной микробиоты — может приводить к нарушениям в этой оси и вызывать патологическую активацию микроглии, разрушение гематоэнцефалического барьера, а также усиление системного воспаления, что, в свою очередь, способно способствовать нейродегенерации.

В контексте БАС предполагается, что дисбиоз может выступать в качестве триггера или модификатора заболевания, усиливая нейровоспалительные и метаболические нарушения. Экспериментальные данные на животных моделях БАС подтверждают, что изменение микробного состава кишечника влияет на скорость прогрессирования заболевания, моторные функции и продолжительность жизни. Эти наблюдения открывают перспективы для изучения микробиоты как потенциальной терапевтической мишени при БАС.

3. Современные научные исследования, подтверждающие участие микробиоты кишечника в патогенезе бокового амиотрофического склероза

В последние годы микробиота кишечника всё чаще рассматривается как важный фактор в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, включая боковой амиотрофический склероз (БАС). Растущая совокупность доклинических и клинических исследований подтверждает наличие связи между нарушением микробиома и прогрессированием БАС, раскрывая возможные механизмы через метаболиты, воспалительные каскады и нарушение целостности кишечного барьера.

-Микробиота как модификатор фенотипа БАС. Согласно обзору Boddy и соавт. (2021), микробиота может выступать в качестве «экологического модификатора», объясняющего фенотипическое разнообразие БАС даже у пациентов с идентичными генетическими мутациями. Изменения в составе микробиома влияют на системное воспаление, проницаемость гематоэнцефалического барьера и метаболизм нейроактивных соединений, таких как короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA) и никотинамид. Через ось «кишечник–мозг» эти молекулы способны оказывать как нейропротективное, так и нейротоксическое воздействие на мотонейроны.

-Роль никотинамида и специфических микробов: данные Blacher et al.

В экспериментальной работе Blacher и соавт. (2019) на мышах SOD1^{G93A} была продемонстрирована способность определённых штаммов микробиоты модулировать течение БАС. Административная *Akkermansia muciniphila* облегчала симптомы, повышая уровень никотинамида в центральной нервной системе, в то

время как *Parabacteroides distasonis* и *Ruminococcus torques* усугубляли клиническую картину. Дополнительное введение никотинамида улучшало моторные функции и замедляло нейродегенерацию. У пациентов с БАС также выявлены сниженные уровни никотинамида в плазме и спинномозговой жидкости, что подтверждает перекрёстную валидность этих находок.

-Бутиратообразующие бактерии и барьерная функция. Систематический обзор Wright и соавт. (2018) выявил, что у пациентов с БАС и на моделях заболевания наблюдается снижение количества бутиратообразующих бактерий, что сопряжено с нарушением целостности кишечного эпителия. Бутират играет важную роль в поддержании барьерной функции и модуляции иммунного ответа. Введение бутиратов в рацион экспериментальных животных приводило к улучшению моторной функции и удлинению продолжительности жизни, что указывает на важную патофизиологическую роль этих микробных метаболитов.

-Пробиотическая терапия: предварительные клинические данные. Пилотное клиническое исследование, проведённое российской биотехнологической компанией Propionix (2024), подтвердило потенциал микробиомно-направленной терапии при БАС. Пациенты, получавшие пробиотик на основе пропионовокислых бактерий (*Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii*), демонстрировали стабилизацию двигательных функций, уменьшение воспалительных маркеров и улучшение общего самочувствия через 12 недель терапии. Несмотря на ограниченность выборки, это исследование подчёркивает терапевтический потенциал вмешательства в микробиоту.

-Обобщение систематических обзоров. Sun и соавт. (2021) провели систематическое ревью, объединив результаты как доклинических, так и клинических исследований. Авторы подчёркивают наличие устойчивых доказательств в пользу роли микробиоты в моделях БАС, где пробиотические и пребиотические вмешательства демонстрируют улучшение поведенческих и гистопатологических показателей. Однако данные у людей пока остаются фрагментарными и требуют стандартизированных многоцентровых исследований с длительным наблюдением.

Анализ современных исследований позволяет заключить, что кишечная микробиота играет значимую роль в модуляции патогенеза БАС. Снижение уровня бутиратообразующих бактерий, изменения в уровне нейроактивных метаболитов (в частности, никотинамида), нарушение барьерной функции и локальное воспаление формируют патологическую среду, способствующую нейродегенерации. Эти данные не только углубляют понимание механизмов БАС, но и открывают перспективы разработки микробиом-ориентированных терапевтических подходов.

4. Возможные механизмы влияния кишечной микробиоты на патогенез БАС и перспективы терапии

Современные исследования всё более убедительно демонстрируют, что изменения в составе и функциональной активности кишечной микробиоты могут способствовать развитию и прогрессированию бокового амиотрофического склероза (БАС). Ниже рассматриваются ключевые предполагаемые механизмы взаимодействия микробиоты и нервной системы в контексте БАС, а также

возможные терапевтические стратегии, направленные на модуляцию микробиома.

-Нарушение барьерной функции кишечника и системное воспаление

Одним из ранних проявлений дисбиоза при БАС, описанных как в доклинических, так и в клинических исследованиях, является повышение кишечной проницаемости. У животных моделей БАС наблюдается дестабилизация плотных межклеточных контактов и разрушение эпителиального слоя, что способствует проникновению бактериальных продуктов (например, липополисахаридов, LPS) в системный кровоток. Это приводит к активации врождённого иммунного ответа, системному воспалению и усилению нейровоспаления через активацию микроглии и астроцитов.

-Микробные метаболиты и нейромодуляция. Некоторые бактериальные метаболиты способны оказывать прямое или опосредованное воздействие на центральную нервную систему:

- Бутират и другие короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA) обладают противовоспалительным действием, модулируют экспрессию генов, поддерживают целостность ГЭБ (гематоэнцефалического барьера) и способствуют регуляции микроглии. При БАС фиксируется дефицит бутиратообразующих бактерий, что ассоциировано с нарушением барьерной функции и прогрессированием заболевания.

- Никотинамид (витамин В3), синтезируемый отдельными представителями микробиоты, в частности *Akkermansia muciniphila*, оказывает нейропротективное действие. Повышение его концентрации связано с улучшением моторных функций у мышей с моделью БАС.

- Пропионовая и молочная кислоты, а также метаболиты триптофана могут влиять на регуляцию нейромедиаторов (включая серотонин и ГАМК) и иммунные сигнальные пути.

-Ослабление нейровоспаления и глиальной активации. Дисбаланс в составе микробиоты может способствовать хронической активации микроглии и астроцитов, усиливая продукцию провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6). Некоторые пробиотические штаммы (например, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum*) способны снижать уровни этих медиаторов. Введение пробиотиков в доклинических моделях БАС сопровождалось снижением экспрессии генов, ответственных за воспаление и гибель нейронов.

-Возможные пути терапии, нацеленной на микробиоту. На основе выявленных механизмов предложены следующие терапевтические подходы:

- Пробиотики — живые микроорганизмы, способные оказывать благоприятное влияние на микробный состав. Исследования с использованием *Propionibacterium freudenreichii*, *A. muciniphila*, *Lactobacillus* spp. показали улучшение клинических параметров у животных и пациентов с БАС.

- Пребиотики — пищевые субстраты (например, инулин, β -глюканы), стимулирующие рост полезных бактерий, таких как бутиратообразующие виды.

- Постбиотики и метабиотики — биологически активные метаболиты бактерий (например, бутират, никотинамид), которые можно применять без введения самих микроорганизмов.

- Фекальная трансплантация (FMT) — метод, направленный на быстрое восстановление нормального микробного баланса. На ранних этапах испытаний у пациентов с БАС он показал перспективные результаты, но требует дальнейшей валидации и стандартизации.

- Диетотерапия — рацион, богатый клетчаткой и ферментируемыми углеводами, способствует росту полезной микробиоты и повышению продукции SCFA.

-Проблемы и перспективы. Несмотря на обнадеживающие доклинические данные, внедрение микробиомно-ориентированной терапии в клиническую практику БАС сталкивается с рядом вызовов: значительная индивидуальная вариабельность микробиома у пациентов; отсутствие стандартизированных протоколов диагностики и вмешательства; ограниченное число хорошо спланированных рандомизированных клинических испытаний; сложность долгосрочного мониторинга и оценки эффективности терапии.

Тем не менее, микробиота остаётся одной из наиболее перспективных мишеней для разработки персонализированной терапии при БАС, сочетающей в себе как профилактические, так и лечебные стратегии.

Имеющиеся данные позволяют рассматривать микробиоту кишечника как активного участника патогенеза БАС, способного влиять на иммунный ответ, нейровоспаление, метаболизм и целостность физиологических барьеров. Формирование терапевтических подходов, направленных на восстановление микробиального гомеостаза, может стать важным дополнением к существующим методам лечения БАС. Перспективы в этой области включают как использование пробиотиков и постбиотиков, так и разработку персонализированных микробиомных вмешательств на основе анализа состава микрофлоры конкретного пациента.

Заключение

Боковой амиотрофический склероз (БАС) остаётся одним из самых тяжёлых и неизлечимых нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся прогрессирующей гибелью мотонейронов и постепенной утратой двигательных функций. Несмотря на активное изучение генетических и молекулярных механизмов БАС, этиопатогенез заболевания остаётся недостаточно изученным, а терапевтические подходы — ограниченными. В этой связи особое внимание в последние годы привлекает роль кишечной микробиоты как потенциального участника и модификатора течения БАС.

Кишечная микробиота представляет собой высокоорганизованную экосистему, тесно связанную с центральной нервной системой через сложную сеть нейроэндокринных, иммунных и метаболических взаимодействий — так называемую ось «кишечник–мозг». Нарушения состава микробиоты, или дисбиоз, могут способствовать нарушению барьерной функции кишечника, усилению системного и нейровоспаления, изменению уровня микробных метаболитов (бутират, никотинамид, пропионат и др.), а также дисбалансу нейротрансмиттеров. Все эти процессы потенциально вовлечены в патогенез БАС.

Современные доклинические исследования продемонстрировали, что

микробиомное вмешательство — введение пробиотиков, метаболитов, изменение диеты — может благоприятно повлиять на течение БАС у животных моделей. Уровень нейровоспаления снижался, моторная функция улучшалась, а продолжительность жизни увеличивалась. На клиническом уровне данные пока ограничены, однако отдельные пилотные исследования (включая применение пробиотиков на основе пропионовокислых бактерий) показывают перспективные результаты: стабилизацию состояния пациентов, снижение воспалительных маркеров и улучшение качества жизни.

Механистически доказана роль микробиоты в регуляции гомеостаза ЦНС через несколько путей: (1) модуляция иммунного ответа, (2) поддержание целостности кишечного и гематоэнцефалического барьеров, (3) продукция биологически активных молекул, участвующих в нейропротекции. Особое значение придаётся способности отдельных штаммов бактерий, таких как *Akkermansia muciniphila* и бутиратообразующие бактерии (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia* spp.), оказывать протективное влияние на мотонейроны.

Таким образом, накопленные данные свидетельствуют о том, что микробиота кишечника не только отражает, но и активно модулирует патологический процесс при БАС. Это открывает широкие перспективы для разработки новых патогенетически обоснованных стратегий терапии. Микробиомно-направленные вмешательства могут стать как дополнительным, так и потенциально самостоятельным элементом персонализированного лечения.

Однако для перехода от доклинических моделей к клинической практике необходимы масштабные многоцентровые рандомизированные исследования с чётко стандартизированными методологиями, долгосрочным наблюдением и включением биомаркеров микробиоты. Только в таком случае можно будет достоверно оценить эффективность и безопасность микробиомной терапии в условиях БАС и интегрировать её в современные клинические рекомендации.

Список литературы:

1. Blacher E., Bashiardes S., Shapiro H., et al. Potential roles of gut microbiome and metabolites in modulating ALS in mice. *Nature*, 2019;572(7770):474–480. DOI: 10.1038/s41586-019-1443-5. (<https://doi.org/10.1038/s41586-019-1443-5>)
2. Zhang Y.-G., Wu S., Yi J., et al. Targeting the gut microbiota to treat amyotrophic lateral sclerosis. *The Journal of Clinical Investigation*, 2017;127(9):3259–3271. DOI: 10.1172/JCI94876. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29925252/>)
3. Sun J., Zhan Y., Mariosa D., et al. Antibiotics use and risk of amyotrophic lateral sclerosis in Sweden. *European Journal of Neurology*, 2019;26(11):1355–1361. DOI: 10.1111/ene.13998. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31330533/>)
4. Zhou Y., Xu H., Xu W., et al. Gut microbiota: A potential target for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Frontiers in Microbiology*, 2021;11:669474. DOI: 10.3389/fmicb.2020.669474. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33468103/>)
5. Boddy S., Mancini N., Morgan S., et al. The gut microbiome: A key player in the complexity of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Journal of Internal Medicine*,

2021;290(5):749–768. DOI: 10.1111/joim.13336.
(<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joim.13336>)

6. Wright C., Zhang R., Rae C., et al. The role of the gut microbiome in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): A review. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 2018;19(7–8):518–527. DOI: 10.1080/21678421.2018.1498475. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30089078/>)

7. Propionix. Исследование пробиотического лечения бокового амиотрофического склероза (БАС). [Электронный ресурс]. – URL: https://propionix.ru/novosti/news_post/issledovanie-probioticheskogo-lecheniya-bokovogo-amiotroficheskogo-skleroza-bas (дата обращения: 03.07.2025).