



НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

NEUROLOGY AND PSYCHIATRY

Редакционна колегия

Доц. д-р А. Алексиев, дм, главен редактор
Доц. д-р О. Григорова, дм, научен секретар
Проф. д-р Г. Ончев, дм, Проф. д-р И. Литвиненко, дм,
Д-р Ш. Мехрабиан

Оригинални статии, литературни обзори и реферати
на чуждестранни научни медицински публикации в областта на
НЕВРОЛОГИЯТА, ПСИХИАТРИЯТА (вкл. детска неврология и психиатрия)
и НЕВРОХИРУРГИЯТА

Списанието се обработва в БД
БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА

Неврол. психиатр.

Nevrol. psichiatr.

СЪДЪРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

- А. Каси, Ш. Чакър и П. Андреева-Гатева.* Тригодишно проследяване на най-честите конфискации на незаконни вещества в България в сравнение с данните за ЕС 3

ОБЗОРИ

- Е. Харитов, В. Кирков, М. Киркова, Д. Щилиянов, Б. Шабанова, Й. Петкова и Н. Цветкова.* Имунотулиращи ефекти на чревната микробиота върху ЦНС 16
- Е. Харитов, В. Кирков, М. Киркова, Д. Щилиянов, В. Костов, И. Бабаян и Й. Петкова.* Невроимунна дисрегулация при затлъстяване и психиатрични коморбидности..... 34

НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ 1/2018
ISSN 1311-6584 УДК 616.8

Уредници *Цв. Спасов, М. Александрова*
Стилова редакция и корекция *В. Цъклева*
Редакция на англ. език *В. Колев*
Страниране *М. Александрова*

Централна медицинска библиотека

1431 София, ул. „Св. Г. Софийски“ № 1

☎ 02 952 05 09 📠 02 851 82 65, e-mail: spatsov@abv.bg

Реклама *В. Герчева* 📞 0888 282 422; e-mail: vania_gercheva@abv.bg

ТРИГОДИШНО ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА НАЙ-ЧЕСТИТЕ КОНФИСКАЦИИ НА НЕЗАКОННИ ВЕЩЕСТВА В БЪЛГАРИЯ В СРАВНЕНИЕ С ДАННИТЕ ЗА ЕС

А. Каси¹, Ш. Чакър¹ и П. Андреева-Гатеева^{1, 2}

¹*Катедра по вътрешни болести, фармакология
и клинична фармакология, педиатрия, епидемиология,
инфекциозни и кожни болести, Медицински факултет,
СУ „Св. Климент Охридски“ – София*

²*Катедра по фармакология и токсикология,
Медицински факултет, МУ – София*

Резюме. Неправилните поведенчески модели, породени от стреса на съвременната високотехнологична епоха, тласкат българите в активна трудоспособна възраст към приемане на различни недотам безобидни вещества, както и към злоупотреба и пристрастяване – например към алкохол, канабис, хероин и др. Чрез методи за откриване и техники за токсикологичен анализ на съответните проби се установява молекулярният състав и се идентифицират психоактивните вещества. Тревожните констатации в България са на фона на по-широки тенденции в ЕС. Две от най-широко разпространените вещества – канабисът, използван от голям брой млади хора в Европейския съюз, и хероинът, имат дълбоки дългосрочни последици по отношение въздействието върху човешкото тяло чрез уникални фармакокинетични и фармакодинамични профили, както и в по-широк мащаб по отношение на въздействието върху основните динамики и структури на пазара за наркотици. Докладите за пазарите на наркотици в ЕС сочат някои различия в производството, знанията и поведението на потребителите – особено що се отнася до канабиса, като в случая с България присъства по-отворен пазар и някои различия в производствените практики. Въпреки че държавите от Европейския съюз имат уникални характеристики на пазара за наркотици, множеството неотдавнашни и значителни конфискации на все по-разнообразни ключови места и дестинациите на пратките предполагат наличието на силно търсене в един процъфтяващ и взаимосвързан пазар. Бдителността, ефективните мерки и международното сътрудничество са от първостепенно значение, за да не изоставаме от упоритите и гъвкави престъпни организации, които имат интерес да работят в сенките и да запазят статуквото.

Ключови думи: канабис, хероин, трафик, конфискации

THREE-YEAR FOLLOW-UP OF THE MOST COMMON SEIZURES OF ILLICITE DRUGS IN BULGARIA AS COMPARED WITH AVAILABLE DATA FOR EU

A. Kasi¹, Sh. Chakar¹ and P. Andreeva-Gateva^{1,2}

¹*Department of Internal Medicine, Pharmacology and Clinical Pharmacology, Pediatrics, Epidemiology, Infectious Diseases and Dermatology, Medical Faculty, Sofia University "Sv. Kliment Ohridski" – Sofia*

²*Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University – Sofia*

Abstract. The incorrect behavior models caused by the stress of the modern high-technological epoch pushes Bulgarians in active working age into accepting various non-harmless substances, as well as abuse and addiction, i.e. alcohol, cannabis, heroin and others. Methods of detection and techniques for toxicological analysis of relevant samples were used to establish molecular composition and identification of psychoactive substances. The worrying findings in Bulgaria are on the backdrop of wider EU trends. Two of the most widespread substances – the cannabis used by a large number of young people in the European Union and the heroin responsible for a significant percentage of the patients treated in hospitals have profound long-term effects on the impact on the human body through the unique pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles, as well as on a wider scale with regard to the impact on the main dynamics and structures of the drug market. Reports on drug markets in the EU point to some differences in production, knowledge and consumer behavior – especially in the case of cannabis - as in the case of Bulgaria a more open market and some differences in production practices are found. Although EU countries have unique characteristics on the drug market, the many recent and significant seizures in increasingly diverse key locations and shipment destinations suggest strong demand in a booming and interconnected market. Weakness, effective measures and international co-operation are paramount in order not to lag behind the stubborn and flexible criminal organizations interested in working in the shadows and preserving the status quo.

Key words: *transition, cannabis, heroin, traffic, seizures*

Въведение

На фона на проблемния постсоциалистически преходен период, нарастващите нива на стрес в балканските общества и по-широките тенденции на урбанизация и социално разслояване в съвременната ера, вредните модели на поведение създават

предпоставка за хроничната употреба на наркотици и пристрастяването сред хората в активна възраст. Сред веществата, с които се злоупотребява, са алкохолът, психоактивните вещества, тютюнякът и канабиноидите. Проблемите обикновено остават под повърхността поради социалната стигма, тъй като употребата на наркотици се счита за тема табу в балканските общества. Проблемът нараства поради факта, че тези негативни социално-икономически промени се случват на фона на един все по-динамичен и променящ се пазар на наркотици и бързоприспособяващи се, добре организирани престъпни групи. Разположена по протежението на балканския маршрут за трафик на наркотици и мощни мрежи от организирана престъпност, България от много време представлява ключово транзитно място за незаконни вещества; същевременно е и потребителски пазар.

Методи

Направено е ретроспективно проучване на данните, събрани за периода 2012-2015 г. от Специализираната лаборатория за изследване на наркотични вещества към Военномедицинска академия – София, с ръководител доц. В. Атанасов. В Лабораторията е направена матрична характеристика на оралната течност в търсене на критерий/маркер за оценка на идентичността и разреждане/концентрация на пробата, както и на условията за нейното съхранение. Първоначалното характеризирание на оралната течност като биологична матрица е важно за токсикологичния анализ по отношение на точността на подготовката на пробата и разработването на аналитични методи. Чрез технологията SDS-PAGE се определи качественият протеинов състав на пробите от орална течност, получени от здрави доброволци. Електрофоретичното поведение на белтъците в различните елементи от пробата не показва значителни разлики чрез установяване на зависими от пола видове. Определянето на общия протеин (TP) в орална течност представлява измерване на общата сума на албумин и глобулини в него. Този показател се свързва с нарушено равновесие на електроелектролитите, намален протеинов синтез, бъбречни и чернодробни нарушения. Активността на ензимите AST, ALT и CK също се изследва, защото промените в тях могат да имат значителен ефект върху метаболитните процеси. Промените в тяхната активност са свързани с увреждане на черния дроб, миокарден инфаркт и мускулни заболявания. Специфичният

храносмилателен ензим се произвежда основно от паротидните слюнчени жлези – α -AMY. Той хидролизира α -1,4-гликозидни връзки в полизахаридите за получаване на олигозахариди. Количеството азот-съдържащи съединения с ниски Mw-UREA и CR също се определя в OF. Резултатите показват, че CR е независим от пола индикатор и изчисленият референтен диапазон (2.5-27.7 μ mol/L) позволява използването му като индикатор за разреждането/концентрацията на пробата. Проучването показва, че CR може да служи като показател за разреждането/концентрацията на пробата, която да се използва като фактор за нормализиране на количествените резултати. Две унифицирани OF проби се използват за различаване на половете на лицата, предоставящи отделните OFC (мъже и жени). Аликвотни части от всеки от тях се съхраняват съответно при +4° C и –20° C.

Вторият експеримент следи концентрацията на CR в зависимост от температурата (+4° C и –20° C) и периода на съхранение (един месец) без или с наличие на различен стабилизатор в пробата (NaF, Na₂EDTA, NaN₃). Получените резултати показват, че концентрацията на CR зависи както от температурата на съхранение, така и от наличието на стабилизатор в пробата. PRO сондите могат да се съхраняват при +4° C в продължение на един месец само в присъствието на 1% Na₂EDTA стабилизатор или 0.2% NaN₃. Пробите могат да се съхраняват при –20° C в присъствието на 0.2% NaN₃ за една седмица.

Потвърждаващ и сравнителен анализ на психоактивни вещества в проби от кръв и перорални течности от шофьори на превозни средства

Трикратно увеличение на броя на пробите през 2014 г. може да се дължи на увеличеното използване на забранени вещества от водачите. В общо 169 случая (39 през 2013 г. и 130 през 2014 г.) се потвърждава, че употребата на психоактивни вещества е положителна. Това се отнася и за злоупотребата с други психоактивни вещества и наркотици (BZD, MTD, MDMA и др.) от водачите – 5% през 2013 и 13% през 2014 г. Най-често срещаната комбинация в рамките на наблюдавания период е THC и AMP/MET THC и СОС. Лабораторното тестване на тестови ленти от техническите средства за предходно имунологично тестване на ОР може да бъде подходяща алтернатива на потвърждаващия кръвен анализ за наличието на психоактивни вещества за целите на контрола на DUI и практиката на съдебната токсикология.

**Идентифициране на психоактивни вещества
в перорална течност и "сухи петна"
на орална течност**

"Сухо кръвно петно" се използва като проба при неонатален скрининг (откриване на метаболитни заболявания при новородени), тестове за терапевтичен наркотик и тестове за злоупотреба с наркотици.

Беше изработен инструментален метод GC-MS, при който температурният градиент на хроматографската колона е оптимизиран, за да осигури желаните субстанции, които трябва да бъдат отделени от ендогенните компоненти на матрицата и другите намеси в нея. Екстракцията с EtOAc в присъствието на NaOH е подходяща процедура за обработка на ОР проби при едновременно скриниране на психоактивни вещества.

**Скрининг-анализ на "сухи петна" за психоактивни
вещества**

Предварителната обработка на "сухата" матрица има за цел да подобри извличането на психоактивни вещества от твърдата подложка, тъй като MeOH ефективно разтваря адсорбираното върху филтърната хартия и HCl ги превръща в съответните водоразтворими соли (под формата на хидрохлориди). Така получената проба се екстрахира с EtOAc в присъствието на NaOH и се анализира чрез GC-MS и HPLC-UV.

**Оценка на приложимостта на анализа
на психоактивните вещества в оралната
течност и в оралната течност "сухо място"
в токсикологичната практика**

Проведе се скринингов тест на ОР, предварително третиран с MeOH и HCl; "сухи петна" и приложения; беше изследвана орална течност, екстрахиране с EtOAc в присъствието на NaOH в оптимизираната процедура на екстракция. За наличието на MTD беше изследван и най-големият брой проби. Тези вещества са амфетаминовите стимуланти AMP/МЕТ/MDMA (33,3%), THC (25%) и HER/MOR (25%). При BZD няма съответствие между ОР и урината.

Обсъждане

Предизвикателства

Канабис

Според доклада на EMCDDA за наркотиците за 2017 г. за България един от най-широко използваните наркотици сред младите хора е канабисът. Всъщност THC (tetrahydrocannabinol) – активната съставка, съдържаща се в марихуаната, е най-често откритото вещество в тестовете за кръв и урина според данни от токсикологични лаборатории.

Въпреки че има вариации в ефектите, дискутирани в литературата, еуфорията и релаксацията са сред най-често срещаните ефекти от продължителното използване на канабис (Green et al., 2003). Заедно с рисковите фактори употребата на канабис води до психосоциално увреждане в юношеството и зрелостта. Jager et al. (2010) демонстрират уязвимостта на все още развиващите се мозъчни клетки в резултат на ранната употреба на марихуана. Тя се свързва с ниска успеваемост, синдром на зависимост, преждевременно напускане на училище, лошо академично представяне, пътнотранспортни произшествия и психични проблеми, включително психози. Неблагоприятното въздействие върху когнитивните способности може да бъде обяснено с това, че се засяга холинергичната лимбична система, по-точно чрез модулиране на активността на невроните в септо-хипокампаляния път (Miller, 1983). Канабисът активира канабиноидните рецептори и увеличава активността на допамина в мезолимбичния път. Дългосрочната употреба може да причини трайно когнитивно увреждане (Vaccarino and Rotzinger, 2004) и да доведе до зависимост. По отношение на местата на действие на активните съединения, CB1 и CB2 са канабиноидни рецептори, свързани с G-протеин, които досега са били изследвани най-добре. Те се намират в периферните тъкани; CB1 рецепторите също се намират в централната нервна система. Свойствата на канабисния дим също така могат да представляват сърдечно-съдов и респираторен риск (Ashton, 2001). Cooper (2014) очертава зависимите от пола различия като важна променлива при обсъждането на зависимостта и последствията и твърди, че жените са по-податливи на разстройства при употребата на канабис (т.нар. Cannabis Use Disorder) в сравнение с мъжете.

Най-големият пазар на наркотици в ЕС с над 22 милиона годишни потребители претърпя промени в снабдяването, разпространението и потреблението със съответните важни последици. Докладите сочат, че подобрените местни методи за култивиране може да са допринесли за повишаване на потентността и намаляване на търсенето на внос (EU Drug markets report, 2016). На лице е увеличение на местното производство на канабис в почти всички страни в Европейския съюз, т.е. заместване на вноса. Независимо от неограничената популярност на т.нар. *herbal cannabis* (марихуана) и смола (хашиш), има признаци за диверсификация на пазара – значително количество канабис е заловен в ЕС през 2014 г. и синтетичните канабиноидни продукти навлизат на пазара (EU Drug markets report, 2016). Проучванията показват по-отворен пазар в България за разлика от някои други страни (сред които Италия, Англия и Уелс, Швеция, Чехия, Португалия), тъй като участниците споделят, че обикновено купуват канабис на улицата или в парка.

Отговорите също така сочат към значително припокриване на пазара в България и Швеция, за разлика от високоспециализирания пазар на канабис за продажба на дребно в други изследвани страни. Друг фактор на пазара е нарастващата роля и популярност на т.нар. “grow shops” – пунктове за ценен култивационен опит и оборудване. Упоритостта на престъпния подземен свят за заобикаляне на правните норми изглежда неограничена. Съществуват огромни престъпни мрежи, чието влияние се усеща отвъд националните граници, включвайки контрабандисти, прекупвачи, корумпирани длъжностни лица и агенти за недвижими имоти, взаимодействайки със сложните производствени и дистрибуторски вериги и оставяйки диря на насилие след себе си.

От началото на 2000 г. България преживя дълбока промяна от социалното разпространение до по-организираното търговско разпространение (Shentov et al., 2007). Смята се, че престъпни организации и установени играчи на пазара на наркотици целенасочено са работили за създаването на сложни канали за продажби и дистрибуция, като по този начин усвояват, изместват или премахват по-дребните конкуренти по пътя към пирамидална силова структура с множество сложни поделения.

Що се отнася до производството на канабис, съществуват два основни метода на отглеждане – външен и вътрешен. Отглеждането

на канабис на открито преобладава в страните от Източна Европа. България, страна с умерен климат, е известна с традиционните методи за отглеждане на открито – отглеждането на канабис може да се е превърнало в основен източник на доходи за някои хора в някои от селата в Петрич (EMCDDA Insights: Cannabis production and markets in Europe, 2012), сред които е т.нар. нелегално земеделие, характеризиращо се с отглеждане в необработени и отдалечени райони. Докладите показват, че селяните и възрастните хора могат да действат като производители/градинари от името на престъпни банди, като използват тактики като скриване на растението канабис сред селскостопанските култури, а някои стигат дотам, че производството е основен източник на доходи. За разлика от Източна Европа в Нидерландия, страна със значително по-тежки метеорологични условия, закритите помещения осигуряват по-висока потентност и по-добри добиви, чрез наблюдение и контролиране на условията, както и намален риск от разкриване. Балканският регион се е превърнал в основен доставчик на канабис за Европейския съюз, като на важно място застава Албания. Страна с тревожен и бурен пост-социалистически преходен период, Албания е известна със значимо отглеждане на канабис на открито и е станала виден и смел играч сред доставчиците на балканския регион и европейските пазари на наркотици като цяло. Износът се осъществява чрез морски канали и канали по суша за трафик на наркотици към много страни, включително Гърция, Италия, Австрия и България.

Чехия и България са идентифицирани като износители на канабис, произвеждан на вътрешния пазар, като първата страна изнася за Белгия, Германия, Холандия и Полша, а втората е износител за Гърция, където може да има до четири пъти по-висока себестойност (EMCDDA Insights: Cannabis production and markets in Europe, 2012). Испания, Гърция и Италия съобщават за увеличение на конфискациите на марихуана през последните години, като през 2013 г. Турция отчита повече от 180 тона и повече от 90 тона през 2014 г. Що се отнася до вноса от страни извън Европейския съюз, през 2013 г. бяха извършени големи конфискации на пристанището на Антверпен; наркотиците произхождат от няколко направления – Хондурас (1,7 тона), Гана (4,1 тона) и Сенегал (7,6 тона) (EU Drug markets report, 2016). Значителният размер на конфискациите в България може да показва, че правоприлагането е насочено към високите етажи на разпространение на ма-

рихуана. Независимо от това, количествата са почти незначителен процент от очакваното национално потребление, така че въздействието на споменатите мерки може да бъде ограничено.

Внасяният канабис смола (другата широко разпространена форма на канабис), произхождащ от Мароко, често се конфискува в Испания, което е близо 2/3 от общото количество, залавяно в ЕС през 2014 г. Албания и Нидерландия действат като разпределителни центрове за афганистанския хашиш.

Хероин

Над 70% от случаите за лечение от наркозависимост в България през 2017 г. са причинени от употребата на хероин – наркотик, който източва значителна част от социално-икономическите ресурси в Европа. Що се отнася до фармакодинамиката на опиоидите, те активират мю- и делта-опиоидните рецептори в мезолимбичния допаминов път и други области на мозъка, участващи в реакцията към психоактивни вещества и богати на тези рецепторни семейства (Vaccarino и Rotzinger, 2004). Промените, наблюдавани при рецепторите и вътреклетъчните механизми, могат да доведат до възникване на толерантност. Симптомите са сериозни, като включват потене, спазми, мускулни болки и безпокойство. Изследванията показват, че както хероинът, така и А9-THC (активното съединение в канабиса) засягат общ $\mu 1$ опиоиден рецепторен механизъм, следователно имат подобен ефект върху мезолимбичния допаминов транспорт (Tanda et al., 1997).

Въпреки че може да има дългосрочен спад на пазара на хероин, по отношение на наличността ситуацията в действителност се влошава – това може да изложи на риск уязвими групи от населението. Освен това пазарът на хероин е все още голям – около 7 милиарда годишно; пазарът за опиоиди също става все по-сложен и динамичен. Мониторингът на трафика на оцетен анхидрид – основна съставка в процеса на производство на хероин, може да предостави съществена информация за производството на опиати, както и за усилията за контрол на разпространението.

Основният източник на хероин в ЕС е Афганистан. Според данните Югоизточна Европа е „свидетел” на годишен приток до 65 тона хероин. Гърция и България са направили големи конфискации през последното десетилетие както в сравнение с други

страни в региона, така и в абсолютни граници. Турция действа като препятствие по балканския маршрут, който е добре организиран основен канал за хероин. През 2012 и 2013 г. турските власти са конфискували хероинови пратки, като последните били на турско-българската граница. Турция е ключов партньор в спирането на доставките на хероин. Албания, която се намира на балканския път, действа като транзитно място за разпространение на хероин (Elezi and Zenelaj, 2013). Международното сътрудничество остава от първостепенно значение за ефективно спиране разпространението на наркотици по съответните трасета.

Фактът, че понякога големите пратки, пътуващи през югоизточния регион, не се откриват в самия регион, а извън него, е ясна индикация, че или пратките преминават незабелязано, или, както свидетелстват неотдавнашни данни, големи пратки претърпяват разбиване/преопаковане и примесване и последваща консолидация, близка до съответните целеви пазари (UNODC, 2014). Освен това напоследък се наблюдават някои промени в трафика на хероин, основно диверсификация, включително през Пакистан, през Иран или по въздух. Количествата, пренасяни с въздушен транспорт, не са големи, макар че и там в крайна сметка се генерират значителни количества. Големи количества понякога се конфискуват по така наречения южен маршрут, както беше случаят с изземването на над 800 килограма хероин в пристанище Антверпен в Белгия през 2013 г.; в сравнение с общите количества хероин, конфискувани в Югоизточна Европа през 2012 г., – над 900 кг (UNODC, 2014). Трябва да се направят повече изследвания, за да се установи дали присъединяването на страните от Югоизточна Европа оказва въздействие върху трафика на хероин чрез балканския маршрут. Констатациите представят все по-тревожна ситуация и изискват задълбочени допълнителни проучвания за пазарите, производството и трафика.

Правен статут на канабис и хероин в България

Те са забранени за производство и употреба.

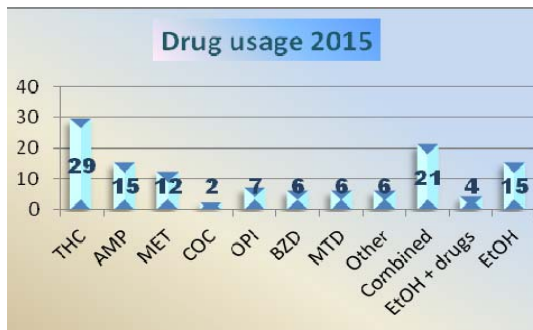
Заклучение

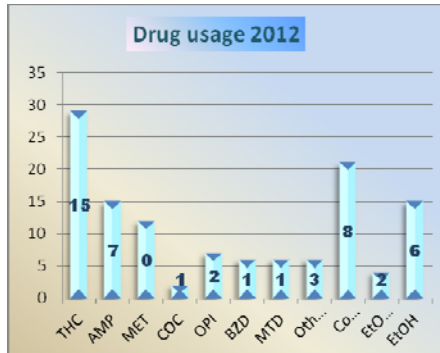
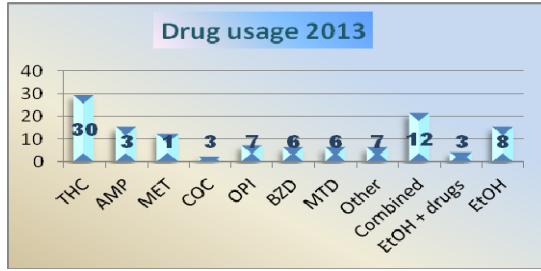
Така нареченият "проблем с наркотиците" в България не е лесно преодолим поради многостранната му същност, която се усеща на няколко нива на социалната структура и има историчес-

ки корени в периода на прехода. Търсенето на стимуланти в целия континент и усещането за безизходица сред обикновените хора, съчетано с упоритостта и приспособимостта на силните криминални структури във и извън Югоизточна Европа и Европейския съюз като цяло, осигуряват жизнена сила на един динамичен и непрекъснато развиващ се пазар. Докладите за многобройните конфискации на наркотици в целия континент и извън него, както и диверсификацията на маршрутите за трафик, са ясно свидетелство за организационните умения на международните престъпни организации от подземния свят.

По-нататъшни проучвания за ефектите от дългосрочната употреба и моделите на поведение сред употребяващите наркотици, международното сътрудничество за намаляване на производството и трафика, съчетано с доказани мероприятия за намаляване на вредите на индивидуално и обществено ниво, биха осигурили по-нататъшна стъпка в правилната посока в борбата срещу нещо, което е част от самото ни общество.

Данни от токсикологична лаборатория в България:





Библиография

1. Hall W. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction*, 2015; 110:19-35.
2. Green B, Kavanagh D, Young R. Being stoned: a review of self-reported cannabis effects. *Drug Alcohol Rev*, 2003; 22:453-460.
3. Hathaway AD. Cannabis effects and dependency concerns in long-term frequent users: a missing piece of the public health puzzle. *Add Res Theory*, 2009; 11(6):441-458.
4. Miller L, Branconnier R. Cannabis: Effects on memory and the cholinergic limbic system. *Psychol Bull.*, 1983; 93(3):441-56.
5. EU Drug Markets Report. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2016.
6. Bulgaria, Country Drug Report – 2017. Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2017.
7. EMCDDA. EMCDDA Insights: Cannabis production and markets in Europe. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2012.
8. United Nations Office on Drugs and Crime. The illicit drug trade through South-Eastern Europe. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime, 2014.
9. Cooper ZD, Haney M. Investigation of sex dependant effects of cannabis in daily cannabis smokers *Drug and alcohol dependence*, 2014; 136:85-91.

10. Ashton H. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry*, 2001; 178(2):101-106.
11. Parakh P. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet*. 2010; 375(9710):196-7.
12. Jager G, et al. Cannabis use and memory brain function in adolescent boys: a cross-sectional multicenter fMRI study. *J Am Acad Child Adolescent Psych*, 2010; 49(6):561-572.
13. Angela M, et al. The illicit drug trade through South-Eastern Europe. UNODC, 2014.
14. Shentov O, et al. Organized Crime in Bulgaria: Markets and Trends. CSD, 2007.
15. Elezi M, Zenelaj E. Drug Production and Trafficking in Albania. *Int J Soc Sci*, 2013; 2(3):38-46.
16. Pertwee RG, et al. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther*, 1997; 74(2):129-180.
17. Turu G, Hunyady L. Signal transduction of the CB1 cannabinoid receptor. *J Mol Endocrinol*, 2010; 44(2):75-85.
18. Mackie K. Mechanisms of CB1 receptor signaling: endocannabinoid modulation of synaptic strength. *Intern J Obesity*, 2006; 30:S19-S23.
19. Castillo P, et al. *Archive of "The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology"*, 2012; 76(Issue 1):70-81 .
20. Vaccarino F, Rotzinger S. Neuroscience of Psychoactive Substance Use and Dependence. WHO, 2004; 99(10):1361-1362.
21. Tanda G et al. Cannabinoid and Heroin Activation of Mesolimbic Dopamine Transmission by a Common μ 1 Opioid Receptor Mechanism. *Science*, 1997; 276(5321):2048-2050.
22. Нейкова-Василева Л. Актуални тенденции в коморбидния профил на алкохолно зависими пациенти. *Неврология и психиатрия*, 47, 2016, № 2, 3-13.
23. Стойкова С. Изследване на психоактивни вещества в орална течност за целите на съдебната токсикология. Автореферат, 2016.

✉ *Адрес за кореспонденция:*

Доц. д-р Павлина Андреева-Гатева

☎ 0889 428 105

e-mail: pandreeva_gateva@outlook.com

**ИМУНОМОДУЛИРАЩИ ЕФЕКТИ НА ЧРЕВНАТА МИКРОБИОТА
ВЪРХУ ЦНС**

**Е. Харитов, В. Курков, М. Куркова, Д. Щилиянов,
Б. Шабанова, Й. Петкова и Н. Цветкова**
*Катедра по фармакология и токсикология,
Медицински факултет, МУ – София*

Резюме. Чревната микробиота има важно значение за общото здраве и имунната система и играе ключова роля в двустранните комуникации между гастроинтестиналния тракт и мозъка. Голям брой научни факти демонстрират взаимовръзката между състава и функциите на чревната микробиота и физиологичните и патологичните процеси в организма, включително и заболяванията на нервната система. Различни проучвания разглеждат микроорганизмите в стомашно-чревния тракт като нова група терапевтични средства, наричани „психомикробиотици“, в терапията на психичните заболявания. Микробиота-чревномозъчната ос е комплекс от органи и системи, включващ мозъка, червата, имунната система и чревната микробиота, които комуникират по сложни механизми. Нарушенията в тези системи довеждат до верига от физиологични и поведенчески ефекти, включващи нарушения в хипоталамо-хипофизно-адреналната ос, променена активност на невротрансмитерните системи в ЦНС и имунните функции. Данните, представени в обзора, показват, че устойчивостта към обусловени от стрес и имунни нарушения заболявания са в директна зависимост от състава и функционалността на чревната микробиота. Обсъждат се и механизмите, по които микробиотата повлиява невровъзпалението в ЦНС и разширява познанията за сложните взаимовръзки между стреса и невровъзпалението.

Ключови думи: *микробиота-чревномозъчна ос, имунна система, невровъзпаление, психични заболявания, стрес*

IMMUNOMODULATING EFFECTS OF GUT MICROBIOTA ON CNS

**E. Haritov, V. Kirkov, M. Kirkova, D. Shtiliyanov,
B. Shabanova, Y. Petkova and N. Cvetkova**

*Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty,
Medical University – Sofia*

Abstract. The gut microbiota is essential to human health and the immune system and plays a major role in the bidirectional communication between gut and the brain. Mounting body of evidence demonstrates the relationship between the complexity and diversity of the microorganisms that inhabit our gut (human gastrointestinal microbiota) and health/disease, including brain health and disorders of the central nervous system. Several studies suggest gastrointestinal microorganisms as a new group of therapeutic tools called “psychomicrobiotics for the management of psychiatric disorders. The microbiota-gut-brain axis is a dynamic complex of organs and systems including the brain, gut, immune cells and gastrointestinal microbiota that communicate in a complex bidirectional way to maintain homeostasis and health of organisms. Changes in this system can lead to a broad spectrum of physiological and behavioural effects including hypothalamic pituitary-adrenal (HPA) axis activation, and altered activity of neurotransmitter systems and immune function. In this review, the evidence suggests that resilience to stress- and immune-related disorders and dysfunction of stress- and immune-systems may be dependent on the diversity and complexity of gastrointestinal microbiota. We also discuss the mechanisms by which gut microbiota can regulate neuroinflammation and further aim to exploit our understanding of their role in stress-related disorders as a consequence of neuroinflammatory processes.

Key words: *microbiota-gut-brain axis, immune system, neuroinflammation, psychiatric disorders, stress*

Въведение

Въпреки десетилетията изследвания и формулиране на различни хипотези, етиологията и патогенезата на психичните заболявания все още не е напълно изяснена. Налични са доказателства за нарушения в невротрансмитерните системи, промени в хипоталамо-хипофизната ос, за невровъзпаление, стрес в ранна възраст, въздействия на обкръжаващата среда [25]. В последните години все повече се проучва ролята на чревната микрофлора (микробиота) както в нормалните физиологични процеси, така и в патогенезата на различни заболявания. Офор-

мя се становището, че микрофлората повлиява много от механизмите, лежащи в основата на психичните процеси и заболявания. Освен това се изяснява, че чревната микрофлора (ЧМ) се оформя както под влияние на преживявания в ранна възраст, така и под влияние на фактори от околната среда като диета, начин и място на живот [13]. Голям брой предклинични проучвания показват, че чревната микрофлора има ключова роля за оформянето на мозъчните структури и характера на организма. Значението на чревната микрофлората за появата и развитието на нервно-психичните заболявания е в процес на интензивни изследвания.

Човешкият организъм е в постоянна симбиоза с чревните микроорганизми: от една страна, макроорганизмът е източник на нутриенти за микроорганизмите, а от своя страна те подпомагат оптималното развитие и функциониране на много органи, включително и мозъка. Освен това много от човешките гени са хомоложни на бактериалните, като част от тези гени са трансферирани от бактериите [28]. Това показва взаимоотношенията между човешкия геном и генома на микроорганизмите (микробиом). Оформя се хипотеза, според която без тези микроорганизми човешкият организъм не би достигнал до настоящото високо ниво на когнитивност и функционалност [32]. Макроорганизмът е зависим също така от голям брой невротропни субстанции, продуцирани от микроорганизмите в стомашно-чревния тракт. Така например мозъчната серотонинергична трансмисия не се развива адекватно в отсъствие на тези микроорганизми [10]. Предполага се, че чревната микрофлора е част от несъзнавана система, регулираща психичните процеси и характеровите особености на макроорганизма.

Важно е да се отбележи, че ранният и критичен период от развитието на организма, когато се изгражда чревната микрофлора, е паралелен с периода на оформянето на мозъка и узряване и развитие на невроните [8]. Подобен паралел се наблюдава и в напреднала възраст, когато едновременно с намаляване на комплексността и състава на чревната микробиота се наблюдава и снижаване на функционалността и морфологията на невроните [4]. Нарушенията в състава и функциите на стомашно-

чревната микрофлора се свързват освен това и с развитието и екзацербацията на нервно-психичните заболявания. В годините са доказани често психиатрични странични ефекти при употреба на антибиотици (които повлияват ЧМ) при пациенти без преморбидна психична симптоматика.

През последните години се оформя схващане, според което ЧМ е ключов регулатор на патологични феномени в ЦНС, каквито са стресът и невровъзпалението [15]. Предполага се също така, че невроналното развитие на организма е в тясна зависимост от медираното от ЧМ съзряване и активация на микроглията в ЦНС.

В обзора се описва ролята на ЧМ в регулацията на имунните и стресогенните отговори в организма и функцията ѝ за адаптиране на организма към тези патологични процеси. Регулирайки клетъчните и молекулярните аспекти на стреса и невровъзпалението, ЧМ вероятно има и ключова роля за появата на някои, свързани с тези два патологични феномена психични заболявания.

Мозъчно-чревна ос

Храносмилателната система и мозъкът са свързани с различни двупосочни молекулярни пътища, които са от невронален, хуморален и имунен тип [27]. През последните години се дискутира темата за наличие на мозъчно-чревна ос.

- От *невронална* гледна точка храносмилателната система е под т.нар. вътрешен и външен контрол. Вътрешният контрол се реализира от ентеричната нервна система, наричана образно „втори мозък“, състояща се от 200-600 млн. неврони, разположени в гастроинтестиналния тракт, които контролират гастроинтестиналните функции. Ентеричната нервна система се модулира от т.нар. външна система на невронален контрол и включва п. *vagus*, сакралните парасимпатикови влакна и спланхниковите симпатикови влакна. N. *vagus* е първична и важна връзка на мозъка с проксималната част на храносмилателната система (ХС), докато сакралната парасимпатикова част инервира дисталната трета на колона. Ядрата на п. *vagus* в мозъчния ствол комуникират двупосочно с висши мозъчни центрове, включително и лимбичната система. Това дава възможност за контрол на психични

функции като страх, интереси и емоционална реакции, както и на някои сензорни и моторни функции [37].

- *Хуморалните* механизми са свързани с хипоталамо-хипофизно-адреналната ос (ХХА ос), която медира отговорите към стрес, както и с ентероендокринните клетки, които освобождават чревни пептиди. Те имат както локални ефекти, така и ефекти върху ЦНС чрез вагални и спинални аферентии и чрез около-вентрикуларни органели в зоните, където кръвно-мозъчната бариера е по-пропусклива.

- *Имунните клетки* в стената на червата могат също да активират вагални и еферентни спинални аферентни влакна и по този начин да пращат сигнали към мозъка. Освен това те модулират низходящи невронални влияния и ефекти на хормони, както е кортизолът.

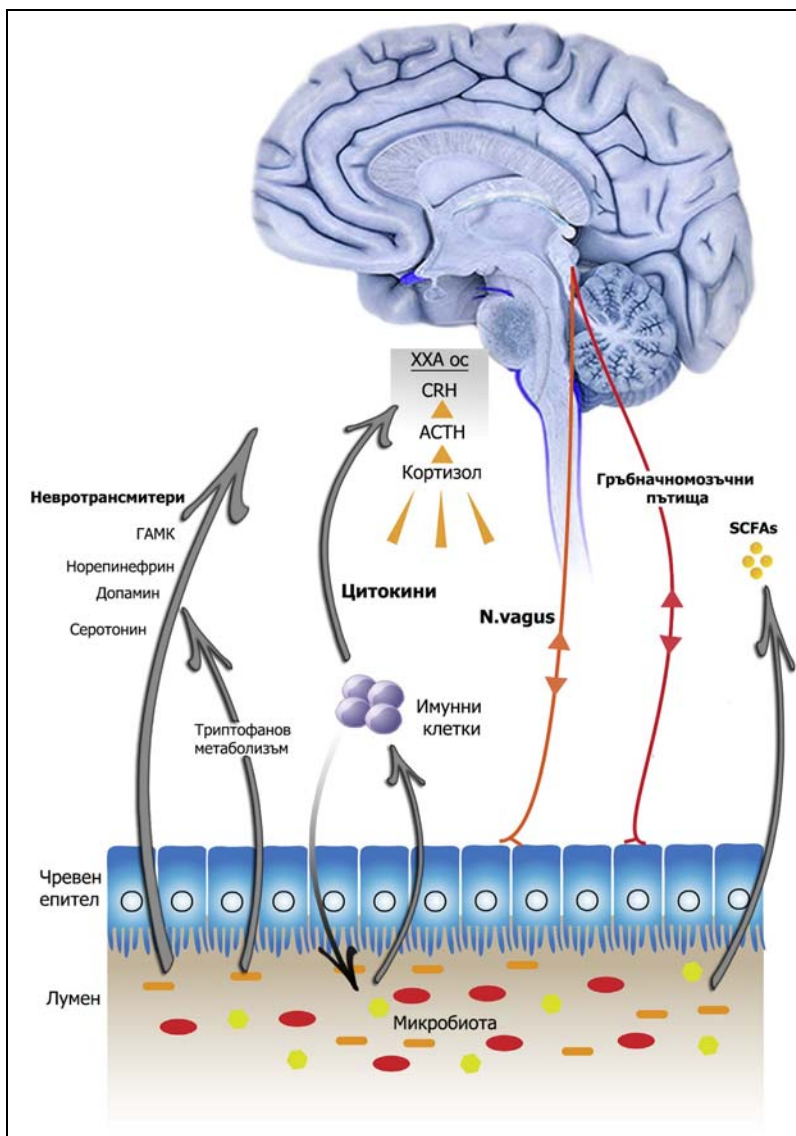
Микробиота-чревно-мозъчна ос

Доказано е, че в човешкия организъм живеят 100 трилиона бактерии, повечето от които са локализирани в дисталните отдели на ХС. Те превишават 10 пъти броя на клетките в човешкия организъм и 150 пъти броя на гените в човешкия геном. Микрофлората се състои от 1000 вида и 7000 щамове. Микрофлората се различава при отделните индивиди и е стабилна като състав при възрастните. Тя може да се променя значително в резултат на промени в диетата, пътуване, пробиотици и антибиотична терапия и заболявания. Както балансът, така и функцията на микрофлората са важни за поддържане на общия здравен статус и нейното нарушаване спомага за различни заболявания, между които синдром на раздразненото черво и затлъстяване [37].

Концепцията за мозъчно-чревната ос се разшири през последните години с добавянето на микрофлората в нея и оформяне на микробиота-мозъчно-чревната ос, с което се набляга върху важната роля на микробиотата за функционирането на мозъка [12].

Комуникации в микробиота-чревно-мозъчната ос

Двупосочната комуникация между микроорганизмите и мозъка се осъществява по няколко пътища и механизми (фиг. 1).



Фиг. 1. Пътища на комуникация между чревната микробиота и ЦНС. Участие на различни невротрансмитери, роля на триптофановия метаболитизъм, продукцията на цитокини от имунни клетки, *n. vagus*, ХХА оста, продукцията на късоверижни мастни киселини (SCFAs)

1. N. vagus притежава еферентни и аферентни влакна и изпълнява ключови функции за предаване на двупосочни сигнали между мозъка и червата. Установено е, че активирането на n. vagus има подчертан антиинфламаторен капацитет, чрез което може да блокира и т.нар. микробиално-индуцирания сепсис, ефект, в който имат участие и никотинови рецептори [7]. Много от ефектите на микробиотата, както и на пробиотиците, върху ЦНС се осъществяват посредством n. vagus [2]. Установено е обаче, че съществуват и т.нар. вагус-независими ефекти на чревната микрофлора върху мозъка, тъй като ваготомията не променя някои аспекти на двупосочната комуникация ХС-ЦНС.

2. Иmunната система е друг важен компонент на двупосочна комуникация между мозъка и храносмилателния тракт. Микрофлората и пробиотиците имат директни ефекти върху имунната система. Така например вроденият и придобитият имунитет поддържат хомеостазата на луменната повърхност на червата, която е важно звено за поддържане на общото здраве. Иmunната система също така има двупосочна комуникация с ЦНС, което я прави ключово звено за предаване на ефектите на бактериите до ЦНС [22]. В допълнение на това чревната микрофлора и пробиотиците имат индиректни ефекти, чрез промени в нивата на проинфламаторните цитокини (IL-1beta и TNF-alfa), особено в зони като хипоталамуса, където те усилват освобождаването на кортикотропин-рилизинг хормона (CRH) [44]. CRH е основен регулаторен пептид на хипоталамо-хипофизно-адреналната ос, който от своя страна участва в друг двупосочен път на комуникация.

3. Триптофанът е есенциална аминокиселина и прекурсор на много биологично активни субстанции, между които и серотонинът. Голяма част от триптофана се метаболизира до аминокиселината кинуренин. Скорост-лимитиращ ензим е ензимът индол-амино-2,3-диоксигеназа. Активността на ензима се контролира от инфламаторните цитокини и кортикостероидите [45]. Има доказателства, показващи, че пробиотичната бактерия *Bifidobacterium infantis* може да промени концентрацията на кинуренина [38].

4. Чревните бактерии повлияват метаболизма на макроорганизма чрез продуциране на метаболити като жлъчни киселини, холин и т.нар. късверижни мастни киселини (SCFAs), които са от

важно значение за функциите на организма. Част от приеманите въглехидрати се метаболизират в дебелото черво от чревната микрофлора до SCFAs, като n-butyrate, acetate и propionate. Установява се, че те проникват в ЦНС и имат невромодулиращи свойства [26] и по този начин повлияват мозъчните функции.

5. Бактериите в ХС имат способност да произвеждат невротрансмитери и невромодулатори. Така например някои щамове *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* продуцират гама-аминомаслена киселина (ГАМК). *Escherichia*, *Bacillus* продуцират епинефрин. Щамове *Lactobacillus* продуцират ацетилхолин [26]. Вероятно секретираният от микроорганизмите невротрансмитер в интестиналния лумен стимулира епителните клетки да освобождават молекули, които модулират невронната сигнализация в ентеричната нервна система или директно да повлияват първичните аферентни неврони [30].

Външният екстрацелуларен полизахариден слой на пробиотичните бактерии е свързан с техния терапевтичен потенциал [20]. Този компонент на бактериите има свойството да стимулира епителните клетки в чревната мукоза да секретират невромодулаторни молекули, които проникват в ЦНС и имат регулаторни функции.

Взаимовръзки на стреса, микроглията и невровъзпалението в ЦНС

Основни имунни клетки в ЦНС са микроглиалните. Тяхната роля за контрол, регулация и разгръщане на невроимунните нарушения се дискутира широко през последните години [43]. Активацията на микроглиалните клетки при патологични условия води до освобождаване на голям брой цитокини, морфологични промени и регулиране на невротрансмитерното освобождаване [34]. Освободените цитокини имат основна роля на регулатори на невроимунно-ендокринната хомеостаза [40]. Почти всички клетки в мозъка могат да бъдат повлияни от секретираният от микроглията цитокин. Цитокините участват в процеса на нормалното мозъчно развитие и невропластичността [6]. Обикновено цитокините се делят на проинфламаторни (TNF- α и IL-1 β) и антиинфламаторни (IL-4 и IL-10). Деликатният баланс между тези два вида е важен, тъй

като неконтролираното и дълготрайно секретиране на проинфламаторни цитокини води до увреди в околните структури, както и до нарушения в настроението и поведението на организма.

В условията на стресогенни ситуации уврежданията в невроендокринните клетъчни пътища довеждат до нарушения на периферните и централните имунни отговори и трафик на периферни имунни клетки в ЦНС. Това от своя страна поражда активация на микроглията, секреция на проинфламаторни цитокини и поява на невровъзпалителни промени в различни мозъчни региони [17]. Процесът се свързва с поява на някои психични страдания като стрес, тревожност и депресия [21]. Важен факт е, че стрес-индуцираната активация на микроглията е по-изразена в определени мозъчни региони, отговорни за разгръщане на стресогенната реакция и свързани с т.нар. хипоталамо-хипофизно-адреналната ос (ХХА ос). Видно е, че независимо от тяхната самостоятелна роля за физиологичните и патологичните реакции в ЦНС, стресът и невровъзпалението имат реципрочни взаимовръзки. Нарушената регулация на невроендокринните и имунните отговори са с ключова роля за появата и екзацербацията на свързаните с невровъзпалението състояния като тревожност, депресия, множествена склероза и аутизъм.

Влияния на ЧМ върху процесите на стрес и невровъзпаление

Чревна микробиота и стрес

Последни изследвания доказват, че различни видове психологически стрес в експерименти с животни – ранно отделяне от майките, имобилизационен стрес, топлинен и звуков стрес, водят до промени в състава и функциите на чревната микрофлора [31]. Методите, които проучват ролята на чревната микробиота върху реакциите на стрес, включват прилагане на пробиотици или антибиотици, фекална трансплантация и изследвания върху т.нар. свободни от бактерии животни.

1. Установява се, че животни, отглеждани в стерилни условия от момента на раждането им, имат усилена активност на ХХА оста и повишени нива на кортизол в експерименти с прилагане на стрес [11]. По подобен начин животните, отглеждани в стерилни условия, имат и поведенчески черти на тревожност в съответните

експериментални модели [33]. При реколонизиране на гастроинтестиналния тракт с микрофлора, наблюдаваните неврохимични и поведенчески реакции на стрес се редуцират [30]. Използвани са щамове микроорганизми *Bifidobacterium infantis*.

2. Изследванията върху ролята на ЧМ се реализират и алтернативно – чрез намаляване броя на микроорганизмите в гастроинтестиналния тракт, с прилагане на антибиотици. Изненадващо, подобен тип експерименти са доста оскъдни. В няколко подобни проучвания се доказва, че с прилагането на антибиотици се редуцират стрес-медираните промени в поведението и имunosупресицията [36]. Независимо от тези и други подобни проучвания, все още не е доказано и утвърдено със сигурност прилагането на антибиотици с цел терапия на свързаните със стрес заболявания.

3. Отчитайки данните, доказващи влиянието на ЧМ върху поведенческите и стресогенните реакции, голям брой проучвания изследват ефектите от прилагане на пробиотици в различни експериментални модели. Така например в едно от тези проучвания [19] се установява, че прилагани в експериментален модел на стрес с отделяне на малките от майките пробиотиците (*Bifidobacterium infantis*) снижават симптомите на тревожност, усилените имунни реакции и засилената активност на ХХА оста. В друг подобен експеримент [29] прилагането на същия пробиотик редуцира висцералната хипералгезия, предизвикана в модел на експериментален стрес.

4. В клинични условия експериментите са ограничени. Използвайки нивата на плазмения кортизол като индикатор за отговора на организма към стрес, се доказва, че *Lactobacillus helveticus* увеличават устойчивостта към стрес и подобряват емоционалните реакции при здрави индивиди.

В заключение може да се каже, че точният механизъм на въздействие на ЧМ върху стресогенните и поведенческите реакции, все още не може да бъде установен.

Чревна микробиота и невровъзпаление

Освен доказаната ѝ роля в локалния имунитет в чревната мукоза през последните години се установява, че ЧМ има и функции, свързващи я с ЦНС. Съвременни проучвания доказват, че

ЧМ, чревният епител и интестиналната имунна система са в тесни взаимовръзки и модулират системните имунни реакции [24]. Прието е, че микроорганизмите от чревната микрофлора са разположени и ограничени само в гастро-интестиналния тракт. Те взаимодействат с тъканите и структурите на макроорганизма посредством специфични канали в междуепителните клетки в мукозата. Епителният слой има разнородни функции, включващи регулация на абсорбцията на нутритивни, както и бариерна функция спрямо много патогени и увреждащи субстанции. Друга важна функция на епителните клетки в гастроинтестиналния тракт е ограничаването на контакта на интестиналните микроорганизми с висцералните тъкани чрез секретирани мукуси. Комуникацията между микроорганизмите в чревния тракт и имунната система на организма подготвя имунната система за отговор към потенциално вредни за организма патогени. Вниманието е привлечено от взаимодействията между ЧМ и имунните клетки в ЦНС, каквито са микроглиалните клетки.

Известно е, че микроглията има важни функции, свързани с такива процеси като синапсно ремоделиране и комуникации между невроните [40]. Макар че влиянията на ЧМ върху ЦНС са ограничени поради наличието на ХЕБ, отскоро се изясни, че ЧМ повлиява матурацията, функциите и имунната роля на микроглията. При нормални, нестресогенни условия ЧМ е необходима за функционирането на микроглията. При животни, израснали в стерилна среда и лишени от ЧМ, се наблюдават проблеми в матурацията на микроглиалните клетки, тяхната активация и диференциация, както и понижени имунни реакции след бактериални и вирусни инфекции [16]. Очевидно ЧМ има определяща роля за запазване морфологичната и функционалната цялост на микроглията, както и свързаните с това мозъчни функции. В тази взаимовръзка може да се спомене и фактът, че миноциклин, тетрациклин антибиотик и супресор на микроглиалните функции, оказва невропротективни ефекти чрез потискане хиперактивността на микроглията по време на заболявания като множествена склероза, болест на Алцхаймер и др. в експериментални животински модели. Вероятно тези негови функции са свързани и с факта, че повлиявайки голям брой G+ и G- микроорганизми, миноциклинът променя състава и функциите на ЧМ.

Очевидно е, че ЧМ има ключова роля за активността на ХХА оста и имунните отговори на организма. Основен въпрос е по какви механизми ЧМ модулира имунните и поведенческите отговорите на ЦНС при физиологични и патогенни условия. В този контекст се предполагат много механизми, но нито един от тях не е утвърден като основен. Двустранните взаимовръзки между ЧМ и ЦНС се осъществяват чрез голям брой молекули и много ефекторни механизми, които пресичат различни анатомични структури. Тези молекули включват невротрансмитери, неuropeптиди, ендокринни хормони и имуномодулатори.

В заключение може да се каже, че посочените данни по недвусмислен начин демонстрират важната роля на ЧМ във функциите на ЦНС и по-специално ключовата ѝ роля за нормалното функциониране на мозъчната микроглия през целия живот на организмите.

Депресия и микробиота

Депресията е най-честото психично заболяване, със значителни неблагоприятни последици за индивида. Един от характерните патогенетични механизми при депресията е свързан с дисфункция на хипоталамо-хипофизно-адреналната ос и с повишени нива на кортизола и кортикотропин-рилизинг хормона (CRF). Установени са също така и повишени нива на проинфламаторните цитокини.

Микроорганизмите в ХС имат влияния както върху ХХА оста, така и върху имунната система. Няколко изследвания доказват взаимовръзката на чревната микрофлора с депресията:

1. В първото проучване [41] е установено, че при гризачи, отгледани в стерилни условия, без наличие на бактерии в ХС (germ free-GF), се наблюдават усилен отговор и хиперсензитивност на ХХА оста в отговор на остър стрес. Особено важно е, че тази хиперсензитивност на ХХА оста се потиска след прилагане на пробиотици, съдържащи *Bifidobacterium infantis*. Това доказва, че пробиотиците въздействат върху невротрансмисията в ЦНС и поведенческите реакции.

2. Във второто проучване [9] с *Lactobacillus rhamnosus* се установява, че този микроорганизъм притежава антидепресивни и анксиолитични ефекти. Третираните с него животни проявяват по-ниски нива на тревожност в експерименталните модели. Осно-

вен въпрос при експеримента е по какъв механизъм се осъществява ефектът на този микроорганизъм. Един предполагаем механизъм е с участието на *n. vagus*. При продължаване на експеримента и ваготомия се установява, че *Lactobacillus rhamnosus*, няма ефект върху поведението на експерименталните животни. Това доказва ролята на *n. vagus* в ефектите на ЧМ върху ЦНС.

3. В третото проучване при хора [3] са анализирани фекални проби от здрави пациенти и такива с депресивно разстройство. Депресивните пациенти могат да се стратифицират в няколко групи, като най-високи нива на определени патогенни микроорганизми са установени при пациентите с остри депресивни състояния. Това проучване е интересно и от гледна точка на въпроса: Съществуват ли определени микроорганизми с „депресивен“ ефект и такива, които осигуряват резистентност на стрес и депресия? Приемайки, че микроорганизмите повлияват настроението, е важно да се изясни по какви механизми се осъществява това.

Шизофрения и микробиота

Проучванията относно ролята на ЧМ в патогенезата на шизофренията са насочени в няколко насоки:

1. Развитието и колонизацията на храносмилателния тракт с микроорганизми е паралелно с развитието на мозъка. Нормалната микрофлора е необходима за правилното развитие на ЦНС [14]. Това показва значението на първата среща на организма по време на раждането с определени микроорганизми. Родените *per vias naturalis* деца приемат първите микроорганизми от родовия канал. Тяхната микрофлора наподобява вагиналните и фекалните бактерии. От друга страна, родените чрез цезарово сечение деца се сблъскват първо с микроорганизми от кожата на майката, както и с микроорганизми от окръжаващата среда, в които преобладават *Clostridium* щамове [5]. При пациенти с шизофрения е установена повишена екскреция на фенилаланинови метаболити от *Clostridium* в урината. Това показва високи нива на този микроорганизъм при тези пациенти. Доколко това е свързано със симптомите на заболяването, не е напълно изяснено, но е очевидна взаимовръзката между първата среща с микроорганизмите при новородените и последваща психиатрична патология.

2. Друг фактор от околната среда, който се свързва с шизофренното разстройство, е инфекцията с *Toxoplasma gondii*. Установена е изразена корелация на тази инфекция и появата на шизофренни симптоми [3]. Токсоплазмената инфекция при мишки индуцира гастроинтестинално възпаление, съпроводено с понижено бактериално многообразие в илеума [20]. Тази промяна в състава на чревната микрофлора вследствие токсоплазмена инфекция се свързва с психиатрична патология вероятно поради стимулиране на имунната система на организма от бактериалните метаболити. Проучват се и данни за пропсихотични ефекти на този тип бактериални метаболити.

Роля на чревната микробиота в различни периоди от живота

1. Ранни периоди от живота

Ранните периоди от живота се характеризират с голяма динамичност както по отношение на формиране на ЧМ, така и на невронното развитие. Формирането на нервната система е сложен и координиран процес, свързан с процеси като неврогенеза, аксонален растеж, синаптогенеза. В този период на оформяне на ЦНС ролята на микроглията е ключова. Едновременно с тези процеси гастроинтестиналният тракт на новородените се оформя и колонизира с различни видове микроорганизми. Съставът им е детерминиран от фактори като тип раждане (*per vias naturals* или цезарово сечение), вид хранене (кърмене или изкуствено хранене).

От изложените факти може да се предположи, че ЧМ определя невронното развитие посредством влиянията ѝ върху растежа и оформянето на микроглията. Нарушаването на целостта и функциите на ЧМ в този критичен за развитието период, вследствие на стрес или прилагане на антибиотици, засяга дълбоко чревно-мозъчната сигнализация и по този начин увеличава риска от развитие на психични и невродегенеративни заболявания [18]. Ролята на стреса и психотравмите в ранна възраст вероятно също са медиирани чрез ЧМ, с последваща хиперактивация на микроглията, поява на невровъзпаление и развитие на психична патология в крайна сметка.

2. Зряла и напреднала възраст

Установява се, че с напредване на възрастта ЧМ става все по-разнообразна и стабилна. Освен това тя е по-устойчива на стрес и действия на прилагани антибиотици, със способност за възстановяване на нормалните си функции и състав [35]. С напредване на възрастта и навлизането в т.нар. напреднала възраст обаче, ЧМ загубва постепенно разнообразието и устойчивостта си след стрес, което е съчетано с увличаване активността и броя на микроглиалните клетки в ЦНС [42]. Всичко това довежда до поява на невровъзпалителни промени в ЦНС. Този тип промени в микроглията и последствията за ЦНС са характерни както за процесите на стареене, така и за заболявания като Алцхаймерова болест [1]. Хроничната, дискоординирана и хиперактивна функция на микроглията води в крайна сметка до сериозни нарушения в структурата и функциите и клетките в ЦНС. Каква е ролята на ЧМ в описаните патологични процеси не е напълно ясна и изисква бъдещи проучвания.

Заклучение

Изследванията през последните години доказват ясно, че ЧМ има ключова роля за адаптациите на организма към стрес и имунните отговори в тази взаимовръзка. Представените в обзора факти и данни показат, че устойчивостта към стрес и свързаните с имунни нарушения заболявания са детерминирани в голяма степен от функциите и състава на ЧМ. По-голямата част от изследванията са в предклинични условия и верифицирането им и при хора изисква бъдещи проучвания, в които прилагането на пробиотици би имало важна роля. Крайна цел на този вид изследвания е да се изясни ролята на ЧМ в различни нормални и патологични процеси с цел нови стратегии на терапия на заболявания, свързани със стрес и усилен имунни отговори. Представените данни показват сложните взаимовръзки между ЧМ, микроглията, стреса и невровъзпалението. Ролята на ЧМ в поведенческите и патологичните реакции на стрес при човека са обект на предстоящи проучвания.

Библиография

1. Bachstetter AD, Van Eldik LJ, Schmitt FA, et al. Disease-related microglia heterogeneity in the hippocampus of Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, and hippocampal sclerosis of aging. *Acta Neuropathol Commun*, 2015, 3:32.
2. Bercik P, Collins SM, Verdu EF. Microbes and the gut-brain axis. *Neurogastroenterol Motil*, 2012, 24:405-13.
3. Bhadra R, Cobb DA, Weiss LM, Khan IA. Psychiatric disorders in toxoplasma seropositive patients – the CD8 connection. *Schizophr Bull*, 2013, 39(3):485-9.
4. Biagi E, Candela M, Fairweather-Tait S, ET AL. Aging of the human metaorganism: the microbial counterpart. *Age (Dordr)*, 2012, 34(1):247-267.
5. Biasucci G, Rubini M, Riboni S, et al. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early Hum Dev*, 2010, 86(Suppl. 1):13-5.
6. Bilbo SD, Schwarz JM. Early-life programming of later-life brain and behavior: a critical role for the immune system. *Front Behav Neurosci*, 2009, 3:14.
7. Boeckstaens G. The clinical importance of the anti-inflammatory vagovagal reflex. *Handb Clin Neurol*, 2013, 117:119-34.
8. Borre YE, O'Keefe GW, Clarke G, et al. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on the brain and behavior. *Nat Rev Neurosci*, 2014, 6:789-798.
9. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, 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 USA*, 2011, 108(38):16050-5.
10. Clarke G, Mckernan DP, Gaszner G, et al. A distinct profile of tryptophan metabolism along the kynurenine pathway downstream of tolllike receptor activation in irritable bowel syndrome. *Front Pharmacol*, 2012, 3:90-97.
11. Clarke G, Cryan JF, Dinan TG, Quigley EM. Review article: probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome focus on lactic acid bacteria. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35(4):403-413.
12. Clarke G, Grenham S, Scully P, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry*, 2013, 18(6):666-673.
13. Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol*, 2012, 10(11):735-742.
14. Diaz R, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Gut*, 2006, 55:1553-1560.
15. El Aidy S, Dinan TG, Cryan JF. Immune modulation of the brain-gut-microbe axis. *Front Microbiol*, 2014, 5:146.
16. Erny D, Hrabé de Angelis AL, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci*, 2015, 18(7):965-977.
17. Frank MG, Thompson BM, Watkins LR, Maier SF. Glucocorticoids mediate stress-induced priming of microglial pro-inflammatory responses. *Brain Behav Immun*, 2012, 26(2):337-345.
18. Ganguly P, Brenhouse HC. Broken or maladaptive? Altered trajectories in neuroinflammation and behavior after early life adversity. *Dev Cogn Neurosci*, 2015, 11:18-30.

19. Golubeva AV, Crampton S, Desbonnet L, et al. Prenatal stress- induced alterations in major physiological systems correlate with gut microbiota composition in adulthood. *Psychoneuroendocrinology*, 2015, 60:58-74.
20. Heimesaat MM, Bereswill S, Fischer A, et al. Gram-negative bacteria aggravate murine small intestinal Th1-type immunopathology following oral infection with *Toxoplasma gondii*. *J Immunol*, 2006, 177(12):8785-95.
21. Hodes GE, Kana V, Menard C, et al. Neuroimmune mechanisms of depression. *Nat Neurosci*, 2015, 18(10):1386-1393.
22. Husain MI, Chaudhry IB, Rahman RR, et al. Minocycline as an adjunct for treatment-resistant depressive symptoms: study protocol for a pilot randomised controlled trial. *Trials*, 2015, 16:410-417.
23. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*, 2015, 48:186-94.
24. Kamada N, Seo SU, Chen GY, Nunez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(5):321-335.
25. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 2008, 455(7215):894-902.
26. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: how bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior. *PLoS Pathog*, 2013, 9:137-45.
27. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(8):453-466.
28. McFall-Ngai M, Hadfield MG, Bosch TC, et al. Animals in a bacterial world, a new imperative for the life sciences. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110:3229-36.
29. McKernan DP, Fitzgerald P, Dinan TG, Cryan JF. The probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 displays visceral antinociceptive effects in the rat. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, 22(9):1029-35...
30. Mcvey Neufeld KA, Mao YK, Bienenstock J, et al. The microbiome is essential for normal gut intrinsic primary afferent neuron excitability in the mouse. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*, 2013, 25:183-88.
31. Moloney RD, Desbonnet L, Clarke G, et al. The microbiome: stress, health and disease. *Mamm Genome*, 2014, 25(1e2):49-74.
32. Montiel-Castro AJ, Gonzalez-Cervantes RM, Bravo-Ruiseco G, Pacheco-Lopez G. The microbiota-gut-brain axis: neurobehavioral correlates, health and sociality. *Front Integr Neurosci*, 2013, 7:70-76.
33. Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil*, 2011, 23(3):255-64.
34. Pocock JM, Kettenmann H. Neurotransmitter receptors on microglia. *Trends Neurosci*, 2007, 30(10):527-535.
35. Rajilic-Stojanovic M, Heilig HG, Tims S, et al. Long-term monitoring of the human intestinal microbiota composition. *Environ Microbiol*, 2012, 4:432-439.

36. Reber SO, Peters S, Slattery DA, et al. Mucosal immunosuppression and epithelial barrier defects are key events in murine psychosocial stress-induced colitis. *Brain Behav Immun*, 2011, 25(6):1153-1161.
37. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*, 2013, 341(6150):124-130.
38. Russell WR, Hoyles L, Flint HJ, Dumas ME. Colonic bacterial metabolites and human health. *Curr Opin Microbiol*, 2013, 16:246-54.
39. Schafer DP, Lehrman EK, Stevens B. The “quad-partite” synapse: future and past, *Cell*, 2013, 6:45-57.
40. Schafer DP, Stevens B. Microglia function in Central nervous system development and plasticity. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7:78-84.
41. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*, 2004, 558(1):263-75.
42. von Bernhardt R, Eugenin-Von Bernhardt L, Eugenin J. Microglial cell dysregulation in brain aging and neurodegeneration. *Front Aging Neurosci*, 2015, 7:124.
43. Yamasaki R, Lu H, Butovsky O, et al. Differential roles of microglia and monocytes in the inflamed central nervous system. *J Exp Med*, 2014, 211(8):1533-1549.
44. Zareie M, Johnson-Henry K, Jury J, et al. Probiotics prevent bacterial translocation and improve intestinal barrier function in rats following chronic psychological stress. *Gut*, 2006, 55:1553-1560.
45. Zhou L, Chen H, Wen Q, Zhang Y. Indoleamine 2,3-dioxygenase expression in human inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 24:695-701.

✉ *Адрес за кореспонденция:*
Д-р Евгени Харитов
☎ 0898 914 337
e-mail: evgeniharitov@gmail.com

НЕВРОИМУННА ДИСРЕГУЛАЦИЯ ПРИ ЗАТЛЪСТЯВАНЕ И ПСИХИАТРИЧНИ КОМОРБИДНОСТИ

***Е. Харитов, В. Кирков, М. Киркова, Д. Щилиянов,
В. Костов, И. Бабаян и Й. Петкова***

*Катедра по фармакология и токсикология,
Медицински факултет, МУ – София*

Резюме. През последните десетилетия в световен мащаб все повече нараства делът на хората със затлъстяване. Състоянието е съпроводено и с различни психопатологични нарушения, включително афективни разстройства. Данните, представени в обзора, показват, че проинфламаторният статус, съпровождащ затлъстяването, има ключова роля за появата на невропсихичните симптоми. Налице са сложни взаимовръзки между инфламаторни процеси, невроендокринни функции, чревна микробиота и околна среда. В обзора механизмите на психопатологичните коморбидности при затлъстяване, първо, се обсъждат в по-общ аспект, а впоследствие – по-специфично във взаимовръзка със затлъстяването. Все още не е изяснено кои невронални клетъчни механизми са повлияни в най-голяма степен от невровъзпалителните промени при затлъстяване. В обзора се дискутира също така как затлъстяването на майките по време на бременност излага плода на повишени нива на проинфламаторни цитокини и увеличава риска от поява на невропсихични симптоми след раждането. Нарастващият дял на хората със затлъстяване и връзката му с невровъзпалението оформя и нова терапевтична стратегия за превенция на невропсихичните коморбидности при затлъстяване, свързана с потискане на възпалителните промени в организма.

***Ключови думи:** възпаление, затлъстяване, затлъстяване при бременност, психопатология, цитокини*

NEUROIMMUNE DYSREGULATION IN OBESITY AND PSYCHIATRIC COMORBIDITIES

***Е. Haritov, V. Kirkov, M. Kirkova, D. Shtiliyanov,
V. Kostov, I. Babayan and Y. Petkova***

*Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty,
Medical University – Sofia*

Abstract. The prevalence of obesity has been constantly increasing worldwide for decades. Obesity is also increasingly associated with a number of psychopathologies including affective disorders. Data presented in this review support the supposition that inflammatory processes are key players in the development of

neuropsychiatric comorbidities in obesity. These rely on interactions between inflammatory processes, neuroendocrine systems, gut microbiota and environmental influences. The mechanisms and pathways leading to neuropsychiatric comorbidities in obesity are discussed, starting from general aspects to a more specific to the condition of obesity. Several points are however still unclear, in particular the identification of the specific brain pathways and mechanisms influenced by neuroinflammation and underlying obesity-related affective and cognitive alterations. Maternal obesity has been shown to increase fetal exposure to inflammation, resulting in impairment of critical neural pathways that regulate behavior. Impairments in these pathways appear to increase the risk of mental disturbances in offspring. Given the constant rise of obesity in the last decades and its role for development of complications including neuropsychiatric disorders, therapeutic strategies to reduce obesity-related inflammation may be a new approach to improve the quality of life of obese individuals.

Key words: *cytokines, maternal obesity, inflammation, obesity, psychopathology*

Въведение

Затлъстяването е важен рисков фактор в заболяемостта и смъртността, свързани с метаболитен синдром, диабет тип 2, хипертония, дислипидемия, злокачествени новообразувания, невропсихични и невродегенеративни заболявания [58]. През 2014 г. повече от 1,9 билиона възрастни в световен мащаб са били с наднормено тегло и с индекс на телесна маса (BMI) по-голям или равен на 25, а 600 млн. са били със затлъстяване и BMI по-голям или равен на 30 [44]. При деца под 5-годишна възраст се установява, че 42 млн. са с признаци на затлъстяване. Увеличеният дял на затлъстяването се свързва с фактори като либерализацията на световната търговия, икономическия растеж, бързата урбанизация и промените в диетите и начина на живот на населението. Едни от най-засегнатите от затлъстяване държави в света са т.нар. развиващи се държави. Статистически анализи предвиждат общото ниво на затлъстяване до 2025 г. да достигне 18% при мъжете и 21% при жените [44]. По тези причини разкриването на молекулярните механизми на затлъстяването е от ключово значение за разрешаване на този тежък социален, икономически и здравен проблем.

Заболяванията, съпровождащи затлъстяването, са различни, но важен дял имат и невропсихичните. Този тип коморбидности не само променят качеството на живот на пациентите със зат-

лъстяване и тяхното социално функциониране, но също така са рисков фактор за усложнено протичане на самото затлъстяване. Депресивна симптоматика се среща при повече от 30% от хората със затлъстяване [36]. Клинични проучвания доказват ясна корелация между затлъстяването и развитието на т.нар. свързан с възрастта когнитивен дефицит [15]. Затлъстяването е и важен рисков фактор за различни неврологични заболявания, като болестта на Алцхаймер [21].

Независимо че се предполагат и проучват различни механизми за появата и развитието на невропсихичните коморбидности на затлъстяването, вниманието през последните години е привлечено от вероятното участие на инфламаторни механизми. Известно е, че хроничното нискостепенно възпаление е важна характеристика на затлъстяването. От друга страна, невровъзпалителните промени в ЦНС се разглеждат като ключови в модуляцията на мозъчните функции и поведенческите аномалии. Съвременни проучвания показват, че повишената експресия и увеличените нива на инфламаторни маркери (напр. проинфламаторни цитокини) при затлъстяване корелират позитивно с появата на невропсихичните симптоми, и то особено с афективните и когнитивните нарушения. В подкрепа на това са и проучвания в експериментални животински модели, доказващи, че затлъстяването води до възпалителни промени не само в периферните органи и тъкани, но също така и в ЦНС, където оказва въздействие върху невромедиаторни, неврохуморални и поведенчески процеси и структури. Тези данни подкрепят ясно тезата, че обусловените от затлъстяването инфламаторни промени в организма са тясно свързани с патогенезата на коморбидните невропсихични симптоми.

Интересна и недобре проучена е и ролята на невровъзпалителните увреждания и активацията на микроглията в ЦНС и хипоталамуса като важен механизъм, свързващ позитивния енергиен баланс при затлъстяване и риска от поява на диабет тип 2.

В обзора се разглеждат данни, документиращи ролята на невроимунните промени и нарушения в ЦНС, в патогенезата на невропсихичните коморбидности при затлъстяване. В този контекст се обсъждат и различни клетъчни и молекулярни механизми.

Инфламаторни и невроинфламаторни аспекти на затлъстяването

През последните години затлъстяването се разглежда не само като типично метаболитно заболяване, а комбинация от метаболитни нарушения и системно нискостепенно възпаление повлияващо вродения и придобития имунитет [51]. Затлъстяването се характеризира с повишени плазмени нива на проинфламаторни цитокини (TNF-alfa, IL-1beta, IL-6), акумулиране на левкоцити в мастната тъкан и други органи и активирани на проинфламаторни клетъчни пътища в много органи [7].

В описаните процеси централна роля имат както адипоцитите, така и натрупаните в мастната тъкан макрофаги и Т-клетки, които секретират инфламаторни медиатори [33]. Подобна акумулация на активирани имунни клетки, освобождаващи цитокини, се наблюдава и в черния дроб и мускулите [41]. През последните години се проучва и ролята на чревната микробиота и повишената чревна пропускливост в патогенезата на затлъстяването и метаболитните му коморбидности [57]. Установява се, че специфични компоненти в мембраните на някои патогенни микроорганизми, като липополизхариди (LPS), имат важна роля в отключването и прогресията на свързаното със затлъстяването възпаление и метаболитните нарушения [13]. Хроничното приемане на високомастна диета уврежда чревния пермеабилитет, което довежда до метаболитна ендотоксинемия (повишени плазмени нива на LPS), което спомага за установяване на проинфламаторно състояние в организма по време на затлъстяване.

Независимо от механизмите на възпалителните промени в периферните тъкани при затлъстяване, вече е доказано, че то се съпровожда и от възпалителни промени в ЦНС, което се свързва с метаболитните и поведенческите нарушения при затлъстяване [5]. От особена важност в този процес е появата на възпалителни промени в хипоталамуса, с повишена локална цитокинова експресия, установено в експериментални модели с т.нар. индуцирано с диета затлъстяване (DIO) [38]. Повишена инфилтрация, активация и пролиферация на микроглия и астроцити в хипоталамуса се установява и в други подобни модели при хора и животни [55]. Интересен и важен факт е, че хипоталамичното възпаление е свързано с метаболитните промени, характерни за теж-

кото затлъстяване, като лептинова и инсулинова резистентност и хипергликемия [34]. Освен описаните признаци на хипоталамично възпаление във връзка със затлъстяването, подобни възпалителни промени в тази мозъчна област се наблюдават и при модели на системно възпаление, индуцирано с инжектиране на LPS. От особена важност е и увеличената експресия на мозъчните проинфламаторни цитокини (TNF-alfa и IL-beta) и в зони като хипокампуса, които регулират настроението и паметта [19]. Наблюдаваните инфламаторни промени в хипокампуса са свързани с прояви на нарушени мозъчни функции и изразени емоционални и когнитивни нарушения [20].

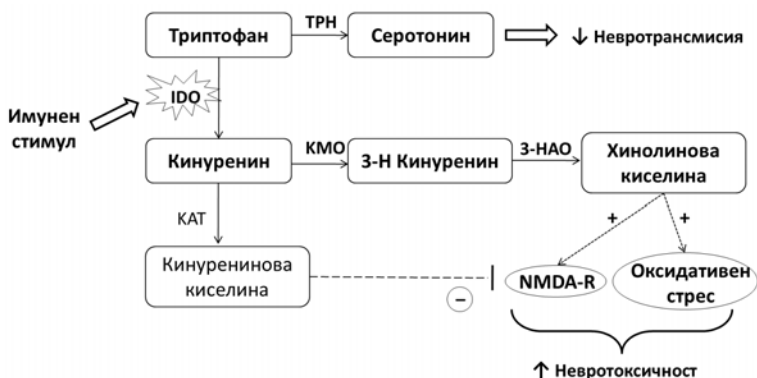
По отношение на свързаните с възпалителните промени при затлъстяване метаболитни нарушения е доказано, че проинфламаторният цитокин TNF-alfa има важна роля в патогенезата на инсулиновата резистентност и диабет тип 2 [35]. Инфламаторните медиатори са също така и модулатори на енергийния баланс поради ефектите им върху ЦНС, и по-специално върху хипоталамуса [7]. Този механизъм участва в патогенезата на затлъстяването чрез увреждане на локални пептидергични невронални мрежи в ЦНС, свързани с контрола на храненето [56].

Може да се обобщи, че затлъстяването е не само чисто метаболитно заболяване, а също така състояние, съпроводено с нискостепенно възпаление в много органи, включително и ЦНС. С развитието на невровъзпалителни промени в мозъка се засягат както емоционалните и когнитивните функции на организма, така и процесите и механизмите, свързани с централния контрол на храненето.

Ефекти на невровъзпалението върху ЦНС

През последното десетилетие все по-ясно се оформя становището, че проинфламаторните цитокини имат ключово значение за появата и развитието на невропсихичните заболявания [9]. Освободените в периферните тъкани цитокини проникват в ЦНС по различни механизми [9]. Те включват хуморални, невронни и клетъчни пътища, които в крайна сметка довеждат до продукция на цитокини от активираната микроглия в ЦНС. Въпреки че микроглията има протективни свойства, хроничното ѝ активиране има увреждащи ефекти върху околните неврони. Нарушават се

невроендокринни функции, невротрансмитерният метаболизъм и невронната пластичност. Тези промени водят закономерно и до поведенчески аномалии. В началото те имат вид на общо неразположение и невротични прояви (т.нар. *sickness behavior*), но с хроничното и нерегулирано активиране на микроглията се предполага, че те еволюират в изразени невропсихични нарушения, като депресия и когнитивни увреждания [16]. В клинични условия едно от основните доказателства за ролята на цитокините в патогенезата на психичните заболявания произлиза от модели, в които след прилагане на INF-alfa се установяват прояви на депресивни симптоми при приблизително 45% от третираните пациенти [43]. Доказва се, че тези клинични прояви са свързани с инфламаторни нарушения в хипоталамо-хипофизно-адреналната ос (ХХА), невротрансмитерните функции и молекулярните пътища, свързани с метаболизма на моноамини [10]. През последните години особено актуални са доказателствата, че някои от проинфламаторните фактори имат свойство да индуцират ензима 2,3-dioxygenase (IDO) в моноцитите и дендритните клетки, като по този начин повлияват биосинтеза на ключови моноамини (напр. серотонин, допамин) с важни функции за контрол на настроението и когнитивните функции. Нещо повече, IDO е първи и скоростоопределящ ензим в катаболизма на триптофана до кинуренин (фиг. 1). По този метаболитен път се синтезират невроактивни метаболити, свързани с депресивните симптоми след терапия с IFN-alfa [49]. Активирането на IDO от цитокините освен това води и до продукция на глутаматергични метаболити като хинолинова киселина, за която е добре известно, че причинява невронна клетъчна смърт. Освен това е установено, че нивото на този метаболит на триптофана е увеличено в цереброспиналната течност на пациенти с невропсихични заболявания [26]. В контекста на изложените факти е очевидно, че с блокиране на синтеза на кинуренин и хинолинова киселина биха могли да се повлияят депресивни симптоми, обусловени от повишени нива на проинфламаторни цитокини [29]. В експерименти с гризачи е доказано също, че инфламаторно обусловената активация на IDO в хипокампуса довежда и до редуцирана експресия на невротрофичния фактор BDNF [24].



Фиг. 1. Влияния на имунната стимулация на мозъчната микроглия върху метаболизма на триптофана. Активацията на IDO от имунни стимули отклонява метаболизма на триптофана в посока към кинуренин, с което се понижава наличният триптофан за синтеза на серотонин. Това от своя страна довежда до нарушена серотонинова невротрансмисия. Метаболизмът на кинуренина довежда до продукция на хинолинова киселина с невротоксично действие, свързано със стимулиране на NMDA рецептори и оксидативен стрес

В заключение може да се обобщи, че повишените нива на проинфламаторни цитокини в ЦНС имат важна роля в патогенезата на невропсихичните заболявания. Подчертана е ролята на ензима IDO, свързан с триптофановия метаболизъм. Неговата индукция от повишените нива на цитокини в ЦНС се свързва с появата на когнитивни и афективните симптоми при някои от невропсихичните заболявания.

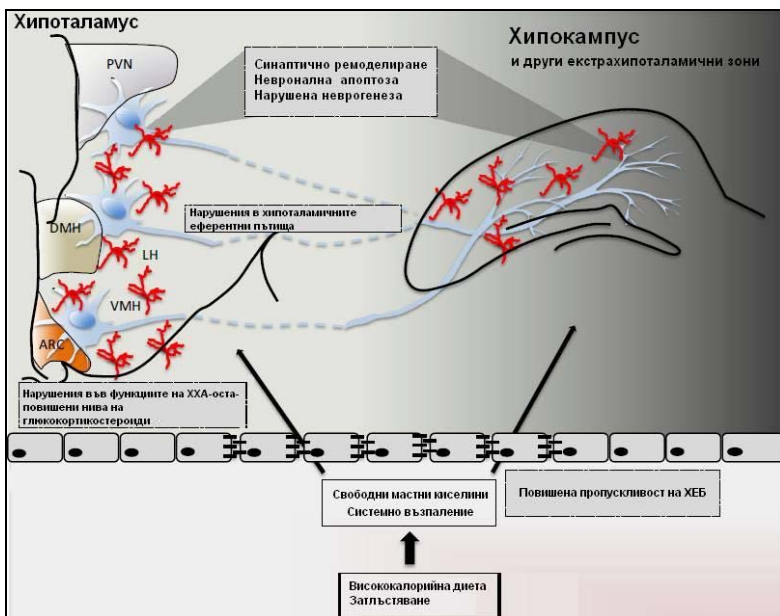
Хипоталамично възпаление и когнитивни нарушения

Хипоталамусът е директно свързан с редица физиологични функции, включващи регулация на храненето и метаболизма, контрол на стреса, репродукцията, водния баланс, кардиоваскуларната функция. Много от тези функции са двупосочно свързани с процеси като внимание, памет и обучение. От друга страна, е установено, че хипокампусът съдържа висока концентрация от глюкокортикоидни рецептори и е основен компонент в т.нар. глюкокортикоидна негативна обратна връзка. Постоянното излагане на хипокампуса на повишени нива на глюкокортикостероиди в случаите на нарушения във функциите на ХХА оста или в случаите на затлъстяване може да доведе до ексцесивна глутаматна

активност и акумулации на свободни радикали, а даже и до намаляване обема на хипокампуса. По този начин високите нива на глюкокортикостероиди в хипокампуса, причинени от нарушения в ХХА оста, водят до увреждания на хипокампуса и вероятност от поява на когнитивни нарушения.

Данни показват, че затлъстяването е свързано с функционални нарушения в ХХА оста [52]. Нарушенията в тази ос и затлъстяването са тясно свързани, като при хора с наднормено тегло е по-голяма вероятността от развитие на депресии и други, свързани със стрес афективни нарушения, отколкото при хора с нормално тегло.

Важно е да се отбележи, че невровъзпалението в контекст, несвързан със затлъстяването, води до нарушение във функционирането на ХХА оста и психични нарушения. Например увеличение на мозъчните проинфламаторни цитокини и други инфламаторни маркери се установява в животински модели на депресия [46].



Фиг. 2. Хипотетичен модел на взаимовръзката между затлъстяването, повишената пропускливост на ХЕБ, структурните и функционалните промени в хипоталамуса, хипокампуса и когнитивните нарушения

Установено е, че регулацията на храненето се детерминира не само от nucleus arcuatus в хипоталамуса, а по-скоро то е свързано с други зони на хипоталамуса и останалата част на мозъка и хипокапуса. Тези зони интегрират специфичните нужди на организма от нутритивни със сигналите от околната среда. Възпалителните промени в nucleus arcuatus, резултат на затлъстяване, които нарушават невронните пътища в областта, променят несъмнено и комуникациите с други мозъчни региони, особено на свързаните с когнитивните функции в хипокампуса (фиг. 2).

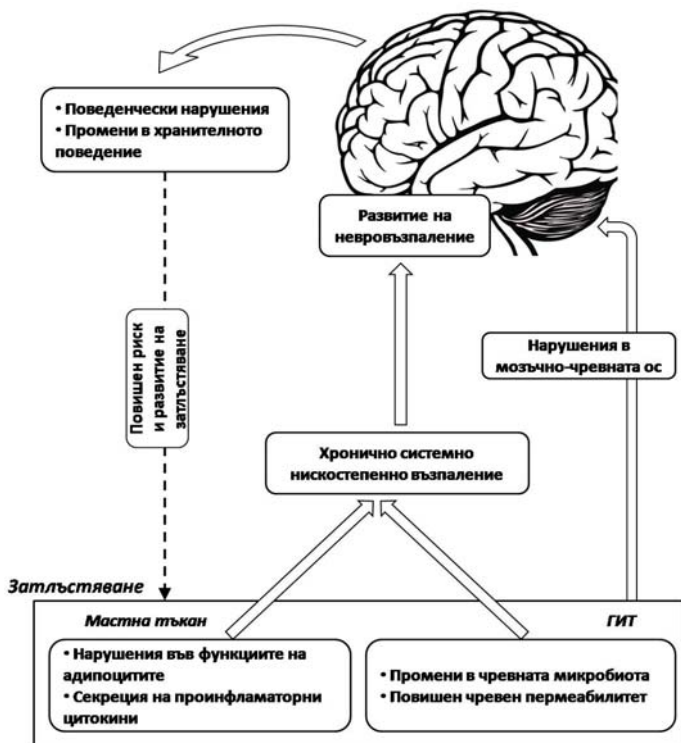
Екстрахипоталамично възпаление и когнитивни нарушения

Съществуват голям брой доказателства, които показват, че висококалорийната диета и затлъстяването водят до поява на нискостепенно хронично възпаление в хипоталамуса. Сравнително малко изследвания обаче проучват дали това възпаление е специфично само за хипоталамуса, или се разпростира и в други мозъчни зони. Макар че тези проучвания не откриват възпалителни промени извън хипоталамуса, данни от последните години показват, че признаци на невровъзпаление се установяват и извън хипоталамуса при хора със затлъстяване. Хипокампусът е важен регион, свързан с когнитивните функции, паметта и обучението, и е особено чувствителен към възпалените промени при затлъстяване, при което се установяват повишени нива на TNF-alfa в този регион след 20 седмици на висококалорийна диета [31].

Друг мозъчен регион, който може също да бъде свързан с когнитивните нарушения, породени от невровъзпалението и затлъстяването, е фронталният кортекс. В експерименти с гризачи е установено, че висококалорийната диета за 14 седмици нарушава морфологията във фронталния кортекс [47]. При животни с наднормено тегло, излагани на висококалорийна диета от страна на майките по време на ембрионалното развитие и по време на неонаталния период, се установява повишена експресия на проинфламаторния цитокин IL-6 в амигдалата, в сравнение с контролни животни. Тези данни подкрепят хипотезата, че свързаното със затлъстяването невровъзпаление се разпростира и извън хипоталамуса в мозъчни региони, директно ангажирани с когнитивните функции.

Механизми, свързващи невровъзпалението и невропсихичните коморбидности при затлъстяване

В контекста на ролята на невровъзпалението в ЦНС и появата на невропсихични коморбидности на затлъстяването се обсъждат различни механизми. Някои от тях са неспецифични и породени от хронично нискостепенно възпаление в ЦНС. Други са специфични и свързани директно със затлъстяването и последващите невропсихични симптоми (фиг. 3).



Фиг. 3. Патогенетични механизми на невропсихичните усложнения при затлъстяване. Появата на системно нискостепенно възпаление, свързано със затлъстяването, довежда до развитие на невровъзпаление в ЦНС (за появата му допринасят и нарушенията в мозъчно-чревната ос). То довежда до поведенчески нарушения и промени в хранителното поведение. Те от своя страна повишават риска от промяна в хранителните навици и развитие на затлъстяване

1. Неспецифичен механизъм за появата на невропсихични симптоми се свързва с проникване в циркулацията и ЦНС на инфламаторни фактори, произхождащи от мастната тъкан. Това довежда до активиране на имунни клетъчни пътища и механизми и двустранната им комуникация с имунни клетки (като микроглиалните) в ЦНС. Крайният резултат са нарушения на невроендокринни функции, ензимна активност и невротрансмитерен метаболизъм в мозъка.

2. Един по-специфичен механизъм за поява на невропсихични симптоми при затлъстяването се свързва с взаимовръзки с допаминергични пътища в базалните ганглии [59]. В няколко проучвания с модели на затлъстяване при животни се установява редуцирана активност на допаминовите D2 рецептори, заедно с нарушения във фронто-стриатални нервни пътища [8]. Във връзка с ролята на невровъзпалението в патогенезата на невропсихичните симптоми се установява, че базалните ганглии и допаминеричната система се повлияват до голяма степен от инфламаторни процеси в тази област [22].

3. Нарушеният контрол на невроендокринните функции е друг специфичен механизъм, свързващ затлъстяването и последващия проинфламаторен статус с появата на невропсихична симптоматика. Така например при модели на затлъстяване е установена нарушена обратна връзка в отговорите към кортизол, подобно на това при депресия [39]. Иmunната и невроендокринната система са в постоянна комуникация и нарушенията в имунните функции са определящи за уврежданията в невроендокринните функции и обратно, макар че зависимостта между нискостепенното възпаление, което се наблюдава при затлъстяване, и нарушенията на невроендокринните функции предстои да бъде детайлно проучвана. Съществува голяма вероятност невроендокринните нарушения при затлъстяване да допринасят за появата на невропсихичната симптоматика.

4. През последните години неоспорими доказателства показват взаимовръзката между промените в хипокампната цитокинова и невротрофична експресия и нарушенията в паметта, настроението и емоциите [60]. Установяват се негативни влияния на цитокините върху невротрофичния синтез и синаптичната плас-

тичност [3]. Различни предклинични клинични проучвания показват, че обусловените от цитокините нарушения в невротрофичните фактори до голяма степен са свързани с невропсихичните симптоми при затлъстяване [11]. С намаляването на теглото чрез промяна в стила на живот се нормализират и понижените нива на невротрофичния фактор BDNF. Нещо повече, когнитивните и емоционалните нарушения, наблюдавани при експериментални животински модели на затлъстяване, са свързани с повишени нива на цитокини в ЦНС и редуцирани нива на BDNF в кората [42]. Реципрочно, с прилагане на антиинфламаторни средства при модели на затлъстяване при животни редуцирането на теглото нормализира нивата на BDNF и отстранява свързаните с хипокампуса когнитивни нарушения [42].

5. Нарушенията в т.нар. мозъчно-чревна ос са друг механизъм, участващ в медираните от възпалителни промени при затлъстяване невропсихични симптоми. Затлъстяването е свързано с промени в състава и функциите на чревната микробиота, повишена чревна пропускливост и активация на инфламаторни процеси. Съществуват сложни комуникации между храносмилателния тракт и ЦНС, които включват имунни, ендокринни и невронни взаимовръзки. Съществуват голям брой доказателства, че нарушенията в мозъчно-чревната ос повлияват настроението и когнитивните функции [14]. Тези данни показват, че нарушенията в чревната микробиота при затлъстяване модулират някои от пътищата на комуникация между чревния тракт и ЦНС и обуславят вероятно част от невропсихичната патология, съпровождаща затлъстяването.

Невропсихични заболявания, свързани със затлъстяването

Ясна е корелацията между затлъстяването и появата на психопатологични симптоми. Усложненията в общия здравен статус и ограничаването в подвижността на пациентите със затлъстяване оказват негативно влияние върху психическото състояние и често довеждат до депресия [8]. От своя страна психологическите проблеми довеждат до нездравословен начин на живот като понижена физическа активност, повишен апетит, тютюнопушене, алкохолизъм [12]. Терапията с антипсихотични медикаменти и

антидепресанти на пациентите със затлъстяване също е проблематично, тъй като води до повишаване на телесната маса.

Между психиатричните коморбидности при затлъстяване се наблюдава повишена честота на депресивните и когнитивните нарушения [37]. Установяват се ясни причинно-следствени връзки между затлъстяването и коморбидната психиатрична симптоматика. Така например значителното подобряване в психологичния статус след бариатрична хирургия или диета за понижаване на теглото при затлъстяване, подкрепя хипотезата, че затлъстяването допринася до голяма степен за появата на психични симптоми и влошаване на невропсихичния статус [1]. От друга страна, данни показват, че наличието на преморбидни афективни и когнитивни нарушения са предикативни и довеждат често до поява на затлъстяване [27]. Тези факти показват двупосочната взаимовръзка между затлъстяването и коморбидните невропсихични заболявания.

При все повече изследвания се установява, че затлъстяването в средна възраст е предикативно за поява на т.нар. леко когнитивно нарушение в старческа възраст. Когнитивното остаряване е нормален физиологичен процес, при който се отбелязват структурни и функционални промени в ЦНС, които довеждат до увреждане на когнитивните способности [32]. В едно проучване се установява, че при пациенти със затлъстяване се наблюдават понижени егзекутивни функции, в сравнение с пациенти с нормално тегло [4]. По подобен начин се отчита корелация между затлъстяването и влошаването на кратковременната памет [28].

В заключение може да се обобщи, че съществува ясна корелация между затлъстяването и появата на невропсихични коморбидности в по-късни етапи от живота. Сред този вид коморбидности вследствие на затлъстяване превес имат афективните разстройства и когнитивните нарушения.

Затлъстяване по време на бременност и риск от психични заболявания

1. Роля на невровъзпалението

През последните години затлъстяването се разглежда като тип хронично заболяване с възпалителен компонент, тъй като с увеличението на обема на мастната тъкан се установява и пови-

шена секреция на инфламаторни маркери като TNF-alfa, IL-1beta, IL-6 и др. Възпалителните промени, свързани със затлъстяването, се асоциират с появата на метаболитни, кардиоваскуларни усложнения, инсулинова резистентност и хипертония [17]. Повишени нива на проинфламаторни цитокини се установяват и при затлъстяване по време на бременност, което води до нарушения във функциите на плацентата [45]. Освен това висококалорийната диета по време на бременност води също до повишаване в нивата на проинфламаторните цитокини в хипоталамуса на плода [25]. Повишените нива на проинфламаторни фактори в ЦНС се свързват с появата на невропсихична симптоматика, като тревожност и депресия [54].

Натрупват се все повече доказателства, че излагането на плода по време на интраутеринното развитие на повишени нива на проинфламаторни цитокини повлиява развитието на мозъка. По-специално увеличените плазмени нива на проинфламаторни цитокини увреждат нервни пътища, свързани с регулация на поведението на организма [17].

В заключение може да се обобщи, че затлъстяването на жената по време на бременност или висококалорийната диета водят до увреждане на мозъка на фетуса и последващ риск от поява на невропсихични заболявания.

2. Роля на половите хормони и връзката им с невровъзпалението

Едни от най-интересните проучвания в психиатрията от последните десетилетия се свързват с установяване на полови различия в тежестта и вида на психопатологията. Механизмите, отговорни за тези различия, все още не са съвсем изяснени. Предполага се, че половите хормони се отразяват на мозъчните функции чрез влиянията им върху периферните тъкани или чрез взаимодействия с техни рецептори в ЦНС. Половите различия в развитието на мозъка са обусловени от андрогенната продукция от тестисите на фетуса в различни критични периоди от развитието. Продукцията на андрогени започва в края на първия триместър, продължава по време на втория и достига максимум по време на раждането [23]. Във връзка с техните ефекти върху ЦНС се установява, че половите хормони регулират нивата на невровъзпале-

ние в ЦНС [48] и невронните пътища, свързани с регулация на характеровите особености на организма [2]. Освен това е доказано, че андрогените определят и половите различия в микроглиалните клетки [40]. Микроглиалните клетки са ключови за мозъчното развитие поради участието им в пролиферацията, синаптогенезата, апоптозата на невроните. Полови различия се наблюдават също така и в нивата и ефектите на проинфламаторните цитокини в развиващия се хипокампус и мозъчната кора [50].

В контекста на изложените факти се оформя хипотеза, според която половите различия в отговорите на имунните клетки (вкл. микроглията) към обусловното от затлъстяване по време на бременност възпаление стоят в основата на наблюдаваните различия в поведението и характера на оформящия се интраутеринно организъм. Поради факта, че мозъчните пътища и структури, които регулират поведението на организма, са чувствителни на въздействия от проинфламаторни цитокини [30], се предполага, че разликите в поведението на организма и предразположението към поява на невропсихични страдания се дължат на много специфични инфламаторно-индуцирани промени в мозъчни пътища и структури, отговорни за развитието на мозъка [53].

Заключение

Данните, представени в обзора, показват по недвусмислен начин реципрочна взаимовръзка между затлъстяването и повишената честота на невропсихични усложнения и коморбидности. Освен клиничните наблюдения в тази насока, животинските експериментални модели подкрепят корелацията. По отношение на патофизиологичните механизми в основата на взаимовръзката се установява, че до голяма степен те са обусловени от наличието на проинфламаторен статус в организма на пациентите със затлъстяване. Предполага се, че поради повишени нива на инфламаторни медиатори и цитокини в периферните тъкани при затлъстяване те по-лесно проникват в ЦНС, където имат ключова роля за появата на невропсихичните симптоми при тези пациенти. В патогенетичните взаимовръзки между затлъстяването и невропсихичната симптоматика са включени имунната система, невроендокринните структури, чревната микробиота и зони от мозъка, свързани с емоциите, поведението и когнитивните проце-

си, като хипоталамус и хипокамп. Невровъзпалителните промени в ЦНС водят до нарушения в невротрансмитерния метаболизъм, поява на апоптоза в невронни структури и редуцирана неврогенеза. Бъдещи проучвания ще изяснят кои структури и функции в мозъка са повлияни в най-голяма степен от невроимунните нарушения при затлъстяване и допринасят в най-голяма степен за психиатричната коморбидност при това състояние.

Библиография

1. Alosco ML, Spitznagel MB, Strain G, et al. Improved memory function two years after bariatric surgery. *Obesity (SilverSpring)*, 2014, 22, 32-8.
2. AISweidi S, Sanchez MG, Bourque M, et al. Oestrogen receptors and signaling pathways: implications for neuroprotective effects of sex steroids in Parkinson's disease. *J Neuroendocrinol*, 2012, 24, 48-61.
3. Barrientos RM, Sprunger DB, Campeau S, et al. BDNF mRNA expression in rat hippocampus following contextual learning is blocked by intrahippocampal IL-1beta administration. *J Neuroimmunol*, 2004, 155, 119-26.
4. Boitard C, Etchamendy N, Sauvart J, et al. Juvenile, but not adult exposure to high-fat diet impairs relational memory and hippocampal neurogenesis in mice. *Hippocampus*, 2012, 22, 2095-2100.
5. Buckman LB, Hasty AH, Flaherty DK, et al. Obesity induced by a high-fat diet is associated with increased immune cell entry into the central nervous system. *Brain Behav Immun*, 2014, 35, 33-42.
6. Cai D, Liu T. Inflammatory cause of metabolic syndrome via brain stress and NF-kappa B. *Aging (AlbanyNY)*, 2012, 4, 98-115.
7. Canello R, Clement K. Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. *BJOG*, 2006, 113, 1141-7.
8. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 2007, 56, 1761-72.
9. Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther*, 2011, 130, 226-38.
10. Capuron L, Schroecksnadel S, Feart C, et al. Chronic low-grade inflammation in elderly persons is associated with altered tryptophan and tyrosine metabolism: role in neuropsychiatric symptoms. *Biol Psychiatry*, 2011, 70, 175-82.
11. Corripio R, Gonzalez-Clemente JM, Jacobo PS, et al. Plasma brain-derived neurotrophic factor in prepubertal obese children: results from a 2-year life style intervention programme. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 77, 715-20.
12. Cournot M, Marquie JC, Ansiau D, et al. Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women. *Neurology*, 2006, 67, 1208-1214.

13. Creely SJ, McTernan PG, Kusminski CM, et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 292, 740-747.
14. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13, 701-12.
15. Dahl AK, Hassing LB, Fransson EI, et al. Body mass index across midlife and cognitive change in late life. *Int J Obes (Lond)*, 2013, 37, 296-302.
16. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9, 46-56.
17. Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition*, 2001, 17, 953-966.
18. De Weijer BA, van deGiessen E, van Amelsvoort TA, et al. Lower striatal dopamine D2/3 receptor availability in obese compared with non-obese subjects. *EJNMMI Res*, 2011, 1, 37-45.
19. Dinel AL, Andre C, Aubert A, et al. Lipopolysaccharide-induced brain activation of the indoleamine 2,3-dioxygenase and depressive-like behavior a reimpairment in a mouse model of metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, 2014, 40, 48-59.
20. Erion JR, Wosiski-Kuhn M, Dey A, et al. Obesity elicits interleukin1-mediated deficits in hippocampal synaptic plasticity. *J Neurosci*, 2014, 34, 2618-2631.
21. Farooqui AA, Farooqui T, Panza F, Frisardi V. Metabolic syndrome as a risk factor for neurological disorders. *Cell Mol LifeSci*, 2012, 69, 741-762.
22. Felger JC, Miller AH. Cytokine effects on the basal ganglia and dopamine function: the subcortical source of inflammatory malaise. *Front Neuroendocrinol*, 2012, 33, 315-27.
23. Gendrel D, Chaussain JL, Roge M, Job JC. Simultaneous postnatal rise of plasma LH and testosterone in male infants. *J Pediatr*, 1980, 97, 600-602.
24. Gibney SM, McGuinness B, Prendergast C, et al. Polyl: C-induced activation of the immune response is accompanied by depression and anxiety-like behaviours, kynurenine pathway activation and reduced BDNF expression. *Brain Behav Immun*, 2013, 28, 170-81.
25. Grayson BE, Levasseur PR, Williams SM, et al. Changes in melanocortin expression and inflammatory pathways in fetal offspring of nonhuman primates fed a high-fat diet. *Endocrinology*, 2010, 151, 1622-1632.
26. Gulaj E, Pawlak K, Bien B, Pawlak D. Kynurenine and its metabolites in Alzheimer's disease patients. *Adv Med Sci*, 2010, 55, 204-11.
27. Guxens M, Mendez MA, Julvez J, et al. Cognitive function and overweight in preschool children. *Am J Epidemiol*, 2009, 170, 438-46.
28. Halyburton AK, Brinkworth GD, Wilson CJ, et al. Low-and high-carbohydrate weight-loss diets have similar effects on mood but not cognitive performance. *Am J Clin Nutr*, 2007, 86, 580-587.
29. Henry CJ, Huang Y, Wynne AM, Godbout JP. Peripheral lipopolysaccharide (LPS) challenge promotes microglial hyperactivity in aged mice that is associated with exaggerated induction of both pro-inflammatory IL-1beta and anti-inflammatory IL-10 cytokines. *Brain Behav Immun*, 2009, 23, 309-17.

30. Ishikawa J, Ishikawa A, Nakamura S. Interferon- α reduces the density of monoaminergic axons in the rat brain. *Neuroreport*, 2007, 18, 137-140.
31. Jeon BT, Jeong EA, Shin HJ, et al. Resveratrol attenuates obesity-associated peripheral and central inflammation and improves memory deficit in mice fed a high-fat diet. *Diabetes*, 2012, 61 (6), 1444-1454.
32. Kanoski SE, Davidson TL. Western diet consumption and cognitive impairment: links to hippocampal dysfunction and obesity. *Physiol Behav*, 2011, 103, 59-68.
33. Kim D, Kim J, Yoon JH, Ghim J, et al. CXCL12 secreted from adipose tissue recruits macrophages and induces insulin resistance in mice. *Diabetologia*, 2014, 57, 1456-1465.
34. Kleinridders A, Konner AC, Bruning JC. CNS-targets in control of energy and glucose homeostasis. *Curr Opin Pharmacol*, 2009, 9, 794-804.
35. Lann D, LeRoith D. Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome. *Med Clin North Am*, 2007, 91, 1063-77.
36. Lin HY, Huang CK, Tai CM, et al. Psychiatric disorders of patients seeking obesity treatment. *BMC Psychiatry*, 2013, 13, 14-23.
37. Huang BK, Lim HY, Kan FH, et al. Complications in patients with obesity. *Psychiatry*, 2011, 10, 1, 84-95.
38. Maric T, Woods I de B, Luheshi GN. The effects of dietary saturated fat on basal hypothalamic neuroinflammation in rats. *Brain Behav Immun*, 2014, 36, 35-45.
39. Mattsson C, Reynolds RM, Simonyte K, et al. Combined receptor antagonist stimulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis test identifies impaired negative feedback sensitivity to cortisol in obese men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94, 1347-52.
40. McCurdy CE, Bishop JM, Williams SM, et al. Maternal high-fat diet triggers lipotoxicity in the fetal livers of nonhuman primates. *J Clin Invest*, 2009, 119, 323-335.
41. McNelis JC, Olefsky JM. Macrophages, immunity, and metabolic disease. *Immunity*, 2014, 41, 36-48.
42. Moy GA, McNay EC. Caffeine prevents weight gain and cognitive impairment caused by a high-fat diet while elevating hippocampal BDNF. *Physiol Behav*, 2013, 109, 69-74.
43. Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon α . *N Engl J Med*, 2001, 344, 961-6.
44. NCD Risk Factor Collaboration. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*, 2016, 387, 1377-1396.
45. Nordahl CW, Simon TJ, Zierhut C, et al. Brief report: methods for acquiring structural IMRI data in very young children with autism without the use of sedation. *J Autism Dev Disord*, 2008, 38, 1581-1590.
46. Patki G, Solanki N, Atrooz F, et al. Depression, anxiety-like behavior and memory impairment are associated with increased oxidative stress and inflammation in a rat model of social stress. *Brain Res*, 2013, 1539, 73-86.

47. Pepping JK, Freeman LR, Gupta S, et al. NOX2 deficiency attenuates markers of adiposopathy and brain injury induced by high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 304 (4), 392-404.
48. Pozzi S, Benedusi V, Maggi A, Vegeto E. Estrogen action in neuroprotection and brain inflammation. *Ann NY Acad Sci*, 2006, 1089, 302-323.
49. Raison CL, Dantzer R, Kelley KW, et al. CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN- α : relations hipto CNS immune responses and depression. *Mol Psychiatry*, 2010, 15, 393-403.
50. Schwarz JM, Sholar PW, Bilbo SD. Sex differences in microglial colonization of the developing rat brain. *J Neurochem*, 2012, 120, 948-963.
51. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology*, 2007, 132, 2169-80.
52. Spencer SJ, Galic MA, Pittman QJ. Neonatal programming of innate immune function. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 300 (1), 11-19.
53. Spinelli S, Chefer S, Carson RE, et al. Effects of early-life stress on serotonin (1A) receptors in juvenile Rhesus monkeys measured by positron emission tomography. *Biol Psychiatry*, 2010, 67, 1146-1153.
54. Terness P, Bauer TM, Rose L, et al. Inhibition of allogeneic Tcell proliferation by indoleamine 2,3-dioxygenase- expressing dendritic cells: mediation of suppression by tryptophan metabolites. *J Exp Med*, 2002, 196, 447-457.
55. Thaler JP, Choi SJ, Schwartz MW, Wisse BE. Hypothalamic inflammation and energy homeostasis: resolving the paradox. *Front Neuroendocrinol*, 2010, 31, 79-84.
56. Thaler JP, Yi CX, Schur EA, et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest*, 2012, 122, 153-162.
57. Verdum FJ, Fuentes S, de Jonge C, et al. Human intestinal microbiota composition is associated with local and systemic inflammation in obesity. *Obesity (Silver-Spring)*, 2013, 21, 607-615.
58. Virtue S, Vidal-Puig A. It's not how fat you are, it's what you do with it that counts. *PLoS Biol*, 2008, 6, 230-237.
59. Volkow ND, Wang GJ, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn Sci*, 2011, 15, 37-46.
60. Yamada K, Nabeshima T. Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes. *J Pharmacol Sci*, 2003, 91, 267-70.

✉ *Адрес за кореспонденция:*

Д-р Евгени Харитов

① 0898 914 337

e-mail: evgeniharitov@gmail.com