

ROLUL RELAȚIEI BIDIRECȚIONALE DINTRE STRUCTURILE CEREBRALE ȘI MICROBIOTA INTESTINALĂ ÎN MENȚINEREA HOMEOSTAZIEI ORGANISMULUI

THE ROLE OF THE BIDIRECTIONAL RELATIONSHIP BETWEEN THE CEREBRAL STRUCTURES AND THE INTESTINAL MICROBIOTA IN THE ORGANISM'S HOMEOSTASIS MAINTAINING

CZU: [612.82 + 616.34-008.87]:612.06

<https://doi.org/10.59295/spd2025e.38>

Ana LEORDA

ORCID: 0000-0002-2923-8843

E-mail: leorda-ana64@mail.ru

*Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Universitatea de Stat din Moldova,
Chișinău, Republica Moldova*

Svetlana GARAEVA

ORCID: 0000-0002-9257-5818

E-mail: garaeva.47@mail.ru

*Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Universitatea de Stat din Moldova,
Chișinău, Republica Moldova*

Galina POSTOLATI

ORCID: 0000-0001-8634-4856

E-mail: galinapostolati@mail.ru

*Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Universitatea de Stat din Moldova,
Chișinău, Republica Moldova*

Summary. *The identification of functional systems and mechanisms regulating the body's homeostasis can contribute to the development of procedures and measures to prevent premature degradation of vital functions. The role of the bidirectional relationship between brain structures and intestinal microbiota in maintaining the body's homeostasis has been highlighted. The microbiota-gut-brain axis allows the intestinal flora to influence the physiology and pathology of the brain through the neuroendocrine (neurotransmitters, hormones, humoral factors - GABA, dopamine, acetylcholine, serotonin, tryptophan, melatonin), immunological (cytokines) and metabolic (SCFA, PGN, MDP) pathways. When developing measures to prevent premature degradation of the functions of the gastrointestinal tract, it is necessary to take into account the preservation of the balance between two major intestinal phyla Firmicutes and Bacteroidetes, which will contribute to maintaining the body's homeostasis.*

Keywords: *gastrointestinal tract, gut-brain axis, homeostasis, intestinal microbiota, microbial metabolites.*

INTRODUCERE

În cercetările Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie au fost stabilite simptomele degradării precoce biologice și psihice ale organelor și sistemelor organismului uman, condiționate de modificări ale dezvoltării morfofiziologice ontogenetice datorate influenței mediului, condițiilor sociale de viață, nutriției, activității fizice etc. [1]. Identificarea sistemelor funcționale și a mecanismelor de reglare a homeostaziei organismului, poate contribui la elaborarea unor procedee și măsuri pentru prevenirea degradării premature a funcțiilor vitale.

Scopul lucrării a constat în evidențierea rolului relației bidirecționale dintre structurile cerebrale și microbiota intestinală (MI) în menținerea homeostaziei organismului.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Sistemul funcțional de reglare a activității tractului gastrointestinal (TGI) include 3 centre distincte de control: controlul miogenic, hormonal și neuronal (inclusiv sistemul nervos central (SNC), sistemul nervos enteric (ENS) al TGI și sistemul nervos autonom) [2]. Relația bidirecțională dintre structurile cerebrale și TGI, care implică microbiota, îmbrățișează conceptul științific al axei microbiotă-intestin-creier. MI joacă un rol important în multe procese fiziologice și biochimice ale corpului uman, în răspunsul imun și menținerea homeostaziei [3]. Printre multiplele sale funcții, MI ajută la promovarea biodisponibilității unor nutrienți și la metabolizarea alimentelor și protejează mucoasa intestinală de agresiunea microorganismelor patogene, iar prin stimularea producției de mediatori intestinali este capabilă să influențeze SNC. Astfel, axa intestin-creier implică căi neuroendocrine, imunologice și metabolice. Principalele mecanisme includ neurotransmițători microbieni, răspuns inflamator sistemic și metaboliți microbieni. În continuare au fost descrise elementele principale, care mediază interrelația creier-microbiom:

a) Legături nervoase (*n. vagus*). Nervul vag servește ca o autostradă bidirecțională importantă care leagă creierul de intestin. Fibrele aferente ale nervului vag provin din mușchiul neted intestinal și transmit informații de la intestin la SNC. În plus, acest nerv poate detecta mesajele parvenite și apoi le poate transmite înapoi la intestin, eliberând metaboliți derivați din bacterii, cum ar fi acizi grași cu lanț scurt (SCFA), acidul gama-aminobutiric (GABA), serotonina (5-HT) sau hormoni intestinali [4].

b) Molecule de semnalizare imune (*citokine*). În mucoasă, celulele T și celulele B ale sistemului imunitar sunt esențiale pentru menținerea homeostaziei imune prin suprimarea reacțiilor la antigene inofensive și menținerea integrității funcțiilor barierei mucoasei intestinale. Imunitatea și homeostazia gazdei sunt reglate de metaboliții produși de MI, care s-a dezvoltat prin coevoluția pe termen lung a gazdei și a biomului intestinal. Acest lucru se realizează prin toleranța sistemului imunologic pentru microbiota simbiotică și capacitatea sa de a genera un răspuns proinflamator împotriva organismelor invazive. Dezechilibrul sistemului imunitar intestinal cu organisme comensale

provoacă o perturbare a homeostaziei MI. Lipsa de echilibru are ca rezultat disbioza, slăbirea integrității barierei intestinale și dezvoltarea de reacții imune inflamatorii față de organismele simbiotice [5]. MI prezintă un echilibru delicat între factorii pro- și anti-tumorigenici, iar răspunsurile îmbunătățite la imunoterapie sunt legate de o microbiotă diversă, care este corelată cu o activare a celulelor T citotoxice. În plus, prin stimularea activării celulelor T, bacteriile precum *Lactobacillus rhamnosus* și *Bifidobacterium bifidum* cresc producția de citokine și îmbunătățesc eficacitatea inhibitorilor punctelor de control imun [6]. MI modulează activitatea astrocitelor din creier, care sunt capabile să recunoască antigenul și să producă citokine, modulează activarea și maturarea celulelor imunocompetente periferice [7].

c) Axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală (HPA). Unul dintre principalele sisteme neuroendocrine care răspund la stres este axa HPA, care produce glucocorticoizi precum cortizolul la oameni și corticosteronul la rozătoare. Concentrațiile adecvate de cortizol sunt esențiale pentru neurodezvoltarea normală, precum și pentru procesele cognitive în creier, iar studiile au arătat că microorganismele modulează axa HPA pe tot parcursul vieții [8]. Un studiu de randomizare mendeliană cu două eșantioane a investigat impactul MI asupra funcției diferitelor regiuni ale glandei suprarenale și a identificat 27 de relații cauzale între 23 de MI și funcția suprarenală. Printre acestea, *Sellimonas* a îmbunătățit funcția zonei cortexului reticular adrenal, iar *Parasutterella*, *Sutterella* și *Anaerofilum* a afectat funcționarea diferitelor regiuni ale glandei suprarenale. Deci, aceste studii au arătat, că MI este asociată cauzal cu funcția suprarenală și astfel pot influența nivelurile hormonilor respectivi [9].

d) Metaboliți microbieni. SCFA sunt o clasă de acizi grași saturați produși de MI prin fermentarea fibrelor alimentare ingerate. MI comunică cu creierul prin producerea a trei acizi grași concomitent și prin calea de semnalizare a axei intestin-creier, care permite schimbul bidirecțional de semnale. Acidul acetic, acidul propionic și acidul butiric se găsesc în colon și reprezintă principala sursă de energie pentru celulele sale. Aceștia interacționează pentru a gestiona homeostazia intestinală prin intermediul unor receptori (receptorii celulelor T, receptorii cuplați cu proteinele G (GPR41 și GPR43)) și prin reglarea epigenetică [10]. SCFA pot ameliora simptomele bolii Alzheimer, reduc secreția de citokine proinflamatorii, scad acumularea de beta-amiloid, inhibă stresul oxidativ și producția de specii reactive de oxigen, modulează eliberarea de acetilcolină, scad suprafosforilarea proteică, duc la creșterea plasticității sinaptice și îmbunătățirea rezistenței la insulină. În plus, ajută la menținerea echilibrului MI și oferă feedback negativ, ceea ce susține producția acestora [11].

e) Acizi biliari (AB). Modificările compoziției comunităților microbiene intestinale sunt asociate cu multe boli umane, dar unii factorii care determină disbioza rămân incomplet înțeleși. Unul dintre factorii, care guvernează compoziția MI este bila. AB modelează compoziția microbiotei prin activitatea lor antimicrobiană și prin activarea căilor de semnalizare ale gazdei, care mențin homeostazia intestinală. Deși acizii biliari sunt derivați din gazdă, funcțiile lor sunt legate integral de metabolismul bacteri-

an, care modelează compoziția rezervei de acizi biliari intestinali. Afecțiunile care modifică dimensiunea sau compoziția rezervei de acizi biliari pot declanșa dezechilibrul compoziției microbiotei care exacerbează inflamația sau favorizează infecția cu agenți patogeni oportuniști [12]. AB joacă un rol crucial în apărarea organismului uman împotriva infecțiilor cauzate de bacterii, ciuperci și virusuri. AB contracarează infecțiile nu numai prin interacțiuni cu bacteriile intestinale, care prezintă activitate de hidrolază a sărurilor biliare (BSH), ci combat și în mod direct infecțiile. O investigație aprofundată, privind interacțiunea dintre AB și 16 microbiote a constatat, că *Bacteroides*, *C. scindens*, *Streptococcus thermophilus*, *Saccharomyces boulardii*, *C. butyricum* și bacteriile lactice pot regla metabolismul și funcția BSH și a 7 α -dehidroxilazei (enzimă implicată în metabolismul acizilor biliari). BSH și 7 α -dehidroxilaza joacă roluri cruciale în conversia acidului biliar primar (PBA) în acid biliar secundar (SBA). Este important de menționat, că PBA promovează în general infecțiile, în timp ce SBA prezintă adesea roluri antiinfecțioase distincte. În impactul antimicrobian al AB, aceștia demonstrează proprietăți antagoniste împotriva unei game largi de microorganisme, cu excepția norovirusurilor. Având în vedere interacțiunea complexă dintre AB și MI și efectele lor de reglare asupra infecțiilor, autorii afirmă, că AB au un potențial semnificativ pentru prevenirea și tratarea infecțiilor microbiene [13].

f) Neuromediatori, hormoni, factori umorali (GABA, dopamină, acetilcolină (ACh), serotonină, melatonină (MEL), triptofan). Anumite bacterii intestinale contribuie la producerea neurotransmițătorilor esențiali, precum serotonina, dopamina și GABA [14]. Ultimul, are un rol important în axa intestin-creier, acționând ca un neurotransmițător, care influențează starea de spirit și reduce anxietatea. Anumite bacterii intestinale pot produce GABA, care apoi pătrunde în creier, fie prin nervul vag, fie prin bariera hematoencefalică. MI (*Bifidobacterium adolescents* și *Lactobacillus plantarum*) produce GABA, care acționează prin receptori din intestin pe axa intestin-creier în două moduri: 1) ENS recunoaște GABA prin receptori specifici și transmite impulsurile corespunzătoare către creier prin *n. vagus*. 2) Epiteliul intestinal reabsoarbe GABA în sânge și poate sprijini direct efectul anxiolitic și antidepresiv al GABA produs de creier. GABA acționează și la nivelul sistemului imunitar, inhibând eliberarea de citokine proinflamatorii și la nivelul intestinului, reglând motilitatea intestinală. Există o relație puternică între MI și dopamină. Dopamina este transportată la creier prin intermediul căii fenilalanină-tirozină-dopa-dopamină. A fost identificat, că unele microorganisme intestinale au efecte neuroprotectoare asupra neuronilor dopaminergici, încetinind epuizarea dopaminei. Alte bacterii, pe de altă parte, pot avea un impact negativ prin activarea răspunsurilor inflamatorii prin intermediul endotoxinelor, epuizând și mai mult cantitatea de dopamină [15]. ACh joacă un rol crucial în axa intestin-creier, acționând ca un neurotransmițător excitator care afectează SNC și cel periferic și facilitează comunicarea dintre intestin și creier. Aceasta influențează diverse procese, inclusiv motilitatea intestinală, răspunsurile imune și chiar starea de spirit și comportamentul. S-a demonstrat, că ACh este produsă de mai multe bacterii din intestin, inclusiv *Bacillus acetylcholine*, *Lactobacillus planta-*

rum, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* și *Staphylococcus aureus*. A fost constatat, că *B. subtilis* formează cantități mai mari de Ach, decât *E. coli* sau *S. aureus*. Această formă de acetilcolină acționează în sistemele nervoase enteric și periferic [16]. În unele studii s-a raportat, că serotonina crește permeabilitatea barierei hematoencefalice (BHE), dar nu în toate. Acolo unde s-a observat deschiderea barierei, au existat dovezi pentru activarea receptorilor 5-HT₂ și o creștere a permeabilității dependentă de calciu. Serotonina, ca neurotransmițător, joacă un rol-cheie în reglarea diferitelor procese fiziologice și este strâns legată de axa microbiom-intestin-creier. Microbiomul influențează producția de serotonină, metabolismul precursorilor serotoninei, recaptarea serotoninei și modularea sistemului imunitar. Un microbiom echilibrat este crucial pentru reglarea homeostaziei și a răspunsului la stres, iar compoziția alterată a MI este asociată cu depresie, anxietate, tulburare bipolară, schizofrenie, tulburări legate de stres și tulburări din spectrul autist [17]. Calea indolului este un mecanism pentru coevoluția organismului gazdă și a microbiotei și este asigurată prin producerea moleculelor de semnalizare (indolul și derivații săi, triptamina). Pe de altă parte, triptofanul este metabolizat de microorganisme pentru a forma indol și derivații săi. Numeroase specii bacteriene, inclusiv *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Klebsiella* și *Escherichia coli*, au demonstrat proprietăți de sinteză a serotoninei prin intermediul triptofan sintetazei [18]. O analiză a literaturii de specialitate denotă, că diverși metaboliți ai triptofanului mediază axa microbiotă-intestin-creier, jucând un rol important în activitatea SNC [19]. Barierele mucoasei intestinale sunt uneori distruse de bacteriile patogene și produsele acestora, cum ar fi lipopolisaharida, ceea ce duce la creșterea permeabilității epitelului intestinal, la translocarea produselor toxice în fluxul sanguin și prin bariera hematoencefalică în creier. Bacteriile și/sau produsele acestora din intestin pot provoca reacții inflamatorii cronice în creier, iar aceste reacții, la rândul lor, duc la dezvoltarea leziunilor cerebrale neurodegenerative caracteristice bolii Alzheimer [20]. MI produce peste 90% din totalul serotoninei din organismul uman, un metabolit important care reglează abilitățile cognitive, iar serotonina exogenă poate fi eficientă în reducerea depozitelor de amiloid-beta (Aβ) din creier [21]. Melatonina (MEL) este cunoscută pentru efectele sale antioxidante și antiinflamatorii în aspectele neuroprotectoare. Dovezi recente au demonstrat, că MI joacă un rol-cheie în modelul diabetic prin modularea funcției cognitive prin intermediul interfecțiunii intestin-creier [22]. TGI este evidențiat ca o sursă suplimentară de MEL, iar datorită impactului său asupra MI, poate fi un agent terapeutic valoros pentru diverse afecțiuni asociate cu disbioza. Datorită influenței sale asupra nivelurilor de MEL intestinale, microbiota ar putea fi o posibilă țintă terapeutică pentru tulburări de sănătate legate de dereglarea ritmului circadian [3].

g) Componente ale membranei celulare (peptidoglican (PGN), peptide muramyl (MP)). Bacteriile intestinale rezidente oferă o sursă bogată de metaboliți și molecule microbiene, care sunt recunoscute de receptorii de modelelor imune înăscute ale gazdei. PGN, o componentă majoră a pereților celulari bacterieni, și produșii săi de degradare, inclusiv MP, joacă un rol semnificativ în reglarea MI și a răspunsurilor imune

ale gazdei. În special dipeptidul muramil (MDP) este recunoscut de sistemul imunitar înăscut, influențând homeostazia imună și având un impact potențial asupra proceselor metabolice. Fragmentele de PGN derivate din MI sunt molecule-cheie de semnalizare, care reglează multiple aspecte ale sănătății gazdei. Cu toate acestea, structurile exacte ale PGN-urilor naturale la gazdă nu au fost pe deplin elucidate. Dizaharida GlcNAc-MurNAc (GM) – un PGN intestinal natural nu activează receptorii asemănători domeniului oligomerizării care leagă nucleotidele *Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors* (NOD)_{1/2}, dar prezintă efecte imunostimulatoare exprimate în celulele imune ale gazdei, fiind constatat ca agonist al receptorilor de recunoaștere *Receptors Toll-like* (TLR)₄. Administrarea de GM atenuează eficient inflamația colonului în modelul de colită indusă la șoareci prin mecanisme dependente de TLR₄, subliniind semnificația *in vivo* a PGN-urilor naturale derivate din MI în menținerea homeostaziei intestinale a gazdei [23]. Este cunoscut faptul, că proteinele de recunoaștere a peptidoglicanului (PGLYRP) sunt implicate în controlul MI, cu toate acestea, condițiile pentru legarea PGN și mecanismele de semnalizare a receptorilor rămân puțin înțelese. Este important de menționat, că PGLYRP-urile la mamifere pot funcționa ca receptori intracelulari de recunoaștere pentru controlul răspunsurilor de apărare ale gazdei în intestin [24].

CONCLUZII

1. Axa microbiotă-intestin-creier permite ca MI să influențeze fiziologia și patologia creierului prin calea neuroendocrină (neuromediatorii, hormoni, factori umorali – GABA, dopamina, ACh, serotonina, triptofanul, MEL), imunologică (citokine) și metabolică (SCFA, PGN, MDP).
2. La elaborarea unor măsuri pentru prevenirea degradării precoce a funcțiilor TGI este necesar de a lua în considerare păstrarea echilibrului dintre două filumuri intestinale majore *Firmicutes* și *Bacteroidetes*, fapt, care va contribui la menținerea homeostaziei organismului.

REFERINȚE:

1. ФУРДУЙ, Ф. И., ЧОКИНЭ, В. К., ФУРДУЙ, В. Ф., и др. Причины преждевременной общебиологической деградации человека, пути ее предупреждения и решения проблемы здоровья с позиции санокреатологии. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții*. 2011. 2(314): 4-15.
2. TOBIAS A, SADIQ NM. Physiology, Gastrointestinal Nervous Control. 2022 Sep 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 31424852.PMID: 31424852.
3. SHIROLAPOV I. V., GRIBKOVA O. V., KOVALEV A. M., et al. The interactions along the microbiota-gut-brain axis in the regulation of circadian rhythms, sleep mechanisms and disorders. In: *S.S. Korsakov Journal of neurology and psychiatry*, 2024, vol. 124, no. 5, issue 2, p. 79-86.

4. PRESCOTT SL, LIBERLES SD. Internal senses of the vagus nerve. In: *Neuron*. 2022 Feb 16;110(4):579-599.
5. MOZHDEH HEIDARI, SAMAN MALEKI VAREKI, RAMIN YAGHOBI et al. Microbiota activation and regulation of adaptive immunity. In: *Front. Immunol*. 2024 Vol. 15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1429436>.
6. FARHADI RAD H, TAHMASEBI H, JAVANI S, et al. Microbiota and Cytokine Modulation: Innovations in Enhancing Anticancer Immunity and Personalized Cancer Therapies. In: *Biomedicines*. 2024 Dec 6;12(12):2776.
7. CHOI J., HUR T. Y., HONG Y. Influence of altered gut microbiota composition on aging and aging-related diseases. In: *Journal Lifestyle Med*. 2018 Jan;8(1):1-7.
8. RUSCH JA, LAYDEN BT, DUGAS LR. Signalling cognition: the gut microbiota and hypothalamic-pituitary-adrenal axis. In: *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jun 19;14:1130689.
9. LIU, T., JI, H., LI, Z. et al. Gut microbiota causally impacts adrenal function: a two-sample mendelian randomization study. In: *Sci Rep*. 2024 (14): 23338.
10. BLAAK E.E., CANFORA E.E., THEIS S., et al. Short chain fatty acids in human gut and metabolic health. In: *Benef. Microbes*. 2020. 11 (5), p. 411-455.
11. YAN HUANG, YI FENG WANG, JING MIAO et al. Short-chain fatty acids: Important components of the gut-brain axis against AD. In: *Biomedicine & Pharmacotherapy*. Volume 175, June 2024, 116601.
12. LARABI AB, MASSON HLP, BÄUMLER AJ. Bile acids as modulators of gut microbiota composition and function. In: *Gut Microbes*. 2023 Jan-Dec;15(1):2172671.
13. LI W, CHEN H, TANG J. Interplay between Bile Acids and Intestinal Microbiota: Regulatory Mechanisms and Therapeutic Potential for Infections. In: *Pathogens*. 2024; 13(8):702.
14. MARGOLIS KG, CRYAN JF, MAYER EA. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. In: *Gastroenterology*. 2021 Apr;160(5):1486-1501.
15. HAMAMAH S, AGHAZARIAN A, NAZARYAN A, et al. Role of microbiota-gut-brain axis in regulating dopaminergic signaling. In: *Biomedicines*. 2022;10:436.
16. RUEDA RUZAF A, CEDILLO JL, HONE AJ. Nicotinic Acetylcholine Receptor Involvement in Inflammatory Bowel Disease and Interactions with Gut Microbiota. In: *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021; 18(3):1189.
17. MARGOUB, M., et al. Serotonin: The Link between Gut Microbiome and Brain. In: *IntechOpen*. 2024, p. 9-10.
18. ABBOTT NJ. Inflammatory mediators and modulation of blood-brain barrier permeability. In: *Cell Mol Neurobiol*. 2000 Apr;20(2):131-147.
19. ШАТОВА О.П., ШЕСТОПАЛОВ А.В. Метаболизм триптофана: новый

- взгляд на роль триптофановых производных в организме человека. В: *Успехи совр. биологии*. 2023. Т.143. №1, с. 3-15.
20. VOGT NM, KERBY RL, DILL-MCFARLAND KA., et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. In: *Sci Rep*. 2017 Oct 19;7(1):13537.
21. ТРЕНЕВА Е. В., БУЛГАКОВА С. В., РОМАНЧУК П. И. и др. Мозг и микробиота: нейроэндокринные и гериатрические аспекты. В: *Бюллетень науки и практики*. 2019. Т. 5. №9, с. 26-52.
22. GAO M, LI J, HAN X, et al. Effect of melatonin on gut microbiome and metabolomics in diabetic cognitive impairment. In: *Front Pharmacol*. 2024 Nov 21;15:1489834.
23. CHENYU LI, CHRISTOPHER ADAMSON, ALLANNG WEE REN, et al. Gut microbiota-derived GlcNAc-MurNAc is a TLR4 agonist that protects the host gut. In: *Biorxiv*. 2024. doi.org/10.1101/2024.11.27.625627.
24. CHEN, S., PUTNIK, R., LI, X. et al. PGLYRP1-mediated intracellular peptidoglycan detection promotes intestinal mucosal protection. 2025. In: *Nat Commun*. 16, 1864.

N.B. *Articolul a fost elaborat în cadrul subprogramului 011001: „Mecanisme de reglare a homeostaziei organismului și a sănătății și elaborarea procedeeelor și măsurilor de menținere a ei”.*