

РОЛЬ БИОГЕННЫХ АМИНОВ ВО ВЗАИМОДЕЙСТВИИ МИКРОБИОТЫ, НЕРВНОЙ И ИММУННОЙ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА–ХОЗЯИНА

УДК 579.0;579.6;612.8

Олескин А.В.¹, Роговский В.С.²

¹ Кафедра общей экологии, Биологический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

ROLE OF BIOGENIC AMINES IN THE INTERACTION BETWEEN THE MICROBIOTA AND THE NERVOUS AND THE IMMUNE SYSTEM OF THE HOST ORGANISM

¹Oleskin A.V., ²Rogovskii V.S.

¹ General Ecology Department, Biology Faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow

² Pirogov Russian National Medical University, Moscow

Введение.

В свете новейших данных организм человека рассматривают как сложный «надорганизм», симбиотическое сообщество многочисленных эукариотических, прокариотических клеток, вирусов и археобактерий. Симбиотические микроорганизмы всегда присутствуют на поверхности открытой окружающей среде ниш человека (коже, конъюнктиве глаз, слизистых оболочках верхних дыхательных и мочеполовых путей). В особенности обильной и разнообразной является микробиота желудочно–кишечного тракта (ЖКТ). В толстом кишечнике концентрация микробных клеток достигает $10^{12}/\text{см}^3$, а их общее количество составляет не менее 10^{14} микробных клеток, что превышает содержание собственных клеток взрослого человека. Симбиотическая микробиота человека участвует в переваривании пищи, метаболизме ксенобиотиков, регуляции кишечной моторики, колонизационной резистентности [1–3], в развитии и созревании врожденной и адаптивной компоненты иммунной системы [4]. Она играет важную роль в «обучении» иммунной системы; безмикробные животные и новорожденные характеризуются системно сниженной экспрессией коstimуляторов иммунного ответа, недостаточной дифференцировкой дендритных клеток, нарушенными фагоцитозом и цитотоксической активностью Т–киллеров, а также неадекватными взаимодействиями между дендритными клетками и Т–лимфоцитами, включая регуляторные Treg–клетки ($\text{CD4}^+\text{CD25}^{\text{high}}$) [2]. Снижение частоты возникновения аутоиммунных расстройств объясняют способностью представителей симбиотической микробиоты, наоборот, подавлять избыточную активность иммунной системы [2, 5].

Симбиотическая микробиота пищеварительного тракта человека принимает также активное участие в регуляции деятельности его нервной системы. Кишечная микробиота непосредственно взаимодействует с нервной системой кишечника (ЭНС), которая включает в себя не менее 0.5 млн. нейронов, а также вспомогательные клетки типа астроглии, которая обеспечивает диффузионный барьер между кишечными капиллярами

и ганглиями ЭНС. Эффект нейромедиаторов на ЦНС вторично меняет регуляцию работы иммунной системы [6]. Патогенные и оппортунистические микроорганизмы и их метаболиты способны повышать секрецию провоспалительных цитокинов (интерлейкины–1, 6, 18) клетками кишечного эпителия, дендритными клетками и макрофагами, оказывающими системное воздействие на организм и головной мозг, способствуя развитию депрессии, тревожности, а также аутизма и шизофрении [7].

Для восстановления нарушенной микробной экологии человека используются различные лекарственные препараты, биологически активные добавки к пище, продукты функционального питания. Наиболее популярны из них те, которые содержат специально подобранные пробиотические штаммы лактобацилл, бифидобактерий и реже других живых микроорганизмов, а также растворимые пищевые волокна, стимулирующие их рост.

Пробиотики приобрели широкую коммерческую популярность из–за их способности регулировать активность лимфоидной ткани кишечника – GALT (*gut autonomous lymphoid tissue*), баланс про– и противовоспалительных цитокинов, снижать антигенную нагрузку на GALT, расщеплять пищевые макромолекулы, снижать проницаемость кишечной стенки и секрецию иммуноглобулинов IgA, а также индуцировать активность регуляторных Т–лимфоцитов (Treg–клеток) [5]. Среди пробиотиков выделяют отдельную подгруппу, обозначаемую в литературе как психобиотики – «живые организмы, которые приносят пользу здоровью пациентов при психиатрических заболеваниях» [8]. Установлено, что некоторые пробиотические штаммы или их комбинации (например, сочетанное применение *Lactobacillus helveticus* R0052 и *Bifidobacterium longum* R0175) снижают проявления депрессии и состояния тревожности. В модельных экспериментах на мышах показано, что антидепрессивное действие *L. rhamnosus* ассоциировано со снижением в организме хозяина уровня кортикостероидов и модуляцией системы блуждающего нерва. В противоположность пробиотическим микроорганизмам, оппортунистические бактерии (например, *Citrobacter*

rodentium) при инфицировании мышей усиливали у них тревожное поведение; последующее введение в ЖКТ этих животных коктейля пробиотических бактерий ослабляло у них выраженность тревожного состояния [9].

Для пробиотиков во многих случаях не определены оптимальные концентрации клеток для их позитивного действия на организм; терапевтический и профилактический эффект от их применения нередко носит кратковременный или незначительный характер. В литературе представлены также данные о наличии у различных пробиотических бактерий не только положительных, но и потенциально вредоносных эффектов. Даже лактобациллы и бифидобактерии могут выступать в качестве оппортунистических патогенов в инфекционных процессах [10].

Все возрастающие доказательства участия микробиоты ЖКТ в различных функциях, метаболических, иммунных и поведенческих реакциях, во внутри- и межклеточной коммуникации, диалоге хозяина и его микробиоты позволяют говорить о наличии у высших животных, включая человека, единой оси «организм хозяина–симбиотическая микробиота», от функционирования которой в естественных условиях среды обитания зависит состояние здоровья, возникновение предболезни или той или иной патологии. Предложенные ранее термины ось «кишечник–мозг» (*gut–brain axis*) или ось «микробиота–кишечник–мозг» (*microbiota–gut–brain axis*) [11–13]), следует рассматривать как частные составные части оси «организм хозяина–симбиотическая микробиота» (*host–symbiotic microbiome axis*). Перечисленные выше функции и биохимические реакции осуществляются за счет продукции представителями симбиотической микробиоты множества разнообразных микробных низкомолекулярных соединений (пептиды, аминокислоты, биогенные амины, летучие жирные кислоты и другие) [14], способных выступать в качестве пищевых субстратов, эффекторов, кофакторов и/или сигнальных молекул [15]. Ниже будут представлены данные литературы и результаты собственных исследований авторов, свидетельствующие о способности биогенных аминов взаимодействовать с различными клеточными рецепторами прокариотических и эукариотических организмов, модифицируя в ту или иную сторону микроэкологическую, иммунную и нервную системы высших организмов.

Взаимодействие катехоламинов с микроорганизмами и клетками нервной и иммунной систем организма хозяина.

Катехоламины (дофамин, норадреналин, адреналин) являются производными аминокислоты тирозина, гидроксилирование которой даёт диоксифенилаланин (ДОФА) – непосредственный предшественник катехоламинов. В организме млекопитающих катехоламины в основном вырабатываются хромаффинными клетками мозгового слоя надпочечников и аксонами симпатической нервной системы, отвечающей за ответ организма на стресс; они образуются также в мозгу и представителями микробиоты.

1. Взаимодействие катехоламинов с микроорганизмами. Доказано, что многие патогенные бактерии, индуцируя стрессовый выброс катехоламинов (особенно адреналина и норадреналина) в кровяток, сами подвергаются различным фенотипическим изменениям под их влиянием. У безмикробных мышей уровни катехоламинов не отличаются от нормальных, но катехоламины при-

сутствуют в основном в неактивной (конъюгированной) форме, и пересадка в ЖКТ микробиоты мышей дикого типа повышает уровень свободных (нейроактивных) катехоламинов [3]. Катехоламины могут напрямую стимулировать рост различных патогенных, оппортунистических и сапротрофных бактерий, включая *Yersinia enterocolitica*, *Escherichia coli*, *Shigella spp*, *Salmonella spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bordetella pertussis*, *B. bronchiseptica*, *Aeromonas hydrophila*, *Helicobacter pylori*, *Haemophilus influenza*, *Klebsiella pneumonia*, *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter jejunii*, дрожжи (*Saccharomyces cerevisiae*) (обзор [16]). Способность катехоламинов модифицировать жизнеспособность различных прокариотических организмов объясняют наличием у них гистидинкиназ (QseC и QseE у *E. coli*), являющихся функциональными аналогами адергенных рецепторов эукариотических клеток. Катехоламины также хелируют ионы железа, связанные с белками сыворотки (трансферрин и др.), переводя его в доступную для утилизации микробными клетками форму, что дополнительно стимулирует рост микроорганизмов [17].

Диалог в системе микробиота–хозяин, осуществляемый с помощью катехоламинов, имеет двунаправленный характер, поскольку не только клетки хозяина, но и сами микроорганизмы активно продуцируют эту группу биогенных аминов. Так, норадреналин в концентрациях 0.2–2 мкМ обнаруживался в биомассе *Bacillus mycoides*, *B. subtilis*, *Proteus vulgaris* и *Serratia marcescens*; дофамин в количестве 0.5–2 мкМ – у большинства тестированных прокариотических организмов [18]. Их концентрации в крови человека (0.1–0.5 нМ дофамина и 1–2 нМ норадреналина) существенно ниже тех, которые присутствовали в микробной биомассе [19]. Дофамин в микромолярных концентрациях детектирован также у *Morganella morganii* (2.46 мг/л; т.е. ~16 мкМ), *Klebsiella pneumonia* (1.06 мг/л; 6.9 мкМ) и *Hafnia alvei* (0.73 мг/л; 4.7 мкМ), изолированных из рыбных продуктов [20]. Среди заквасочных культур лактобацилл (исследовано четыре штамма) также выявлялись те, которые продуцировали эти амины. При выращивании лактобацилл в присутствии 1% молока или в среде с его панкреатическим гидролизатом дофамин синтезировали только штаммы *L. helveticus* NK–1 и *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*; все тестированные штаммы, кроме *L. casei* K3III24, обогащали обе среды норадреналином [21, 22]. Дрожжи *S. cerevisiae* и мицелиальный гриб *Penicillium chrysogenum* также образовывали достаточно высокие концентрации норадреналина: 0.21 мкМ и 21.1 мкМ, соответственно. Предшественник катехоламинов ДОФА в микромолярных концентрациях выявлялся как в клетках, так и в культуральной жидкости кишечных палочек и лактобацилл [16, 20, 21].

2. Взаимодействие катехоламинов с нервной системой. Дофамин и норадреналин относятся к числу важнейших нейромедиаторов и в то же время гормонов (норадреналин – гормон надпочечников, дофамин – нейрогормон гипоталамуса, подавляющий лактацию у женщин). Адреналин является гормоном надпочечников и не обладает существенной нейромедиаторной функцией, в отличие от комбинирующего гормональную и нейромедиаторную нагрузку норадреналина. Уровни катехоламинов в крови повышаются при стрессовых состояниях. Функциональная роль катехоламинов в организме связана с активацией симпатической части периферической нервной системы, готовящей организм к реализации реакций типа «бей или беги»

(*fight-or-flight response*), что сопряжено с ускорением сердечного ритма, усилением сокращений миокарда и повышением артериального давления. Они участвуют в когнитивных процессах, в формировании памяти, эмоций, в регуляции эндокринной системы [23–25].

Активность дофамина обусловлена его связыванием с D–рецепторами пяти подтипов (D1–5), которые сопряжены с G–белками. Последние активируют (рецепторы D1 и D5) или, наоборот, ингибируют (рецепторы D2–4) аденилатциклазу, соответственно повышая или понижая уровень внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Недавно описанный дополнительный рецептор *TAAR1* (*trace amine-associated receptor 1*) также действует на активность внутриклеточной аденилатциклазы [26].

Дофамин как нейромедиатор ЦНС вырабатывается нервными клетками нескольких зон ствола мозга. Выделение дофамина нейронами вентральной части покрышки ведет к его распространению по аксонам в прилежащее ядро гипоталамуса и в префронтальную кору (мезолимбический и мезокортикальный пути). Этими путями дофаминергическая система мозга способствует активному бодрствованию и поиску интересных занятий и удовольствий (гедонистическому поведению). Дофамин вовлечен не только в мотивацию к получению удовольствий, но и наряду с опиоидами (и через стимуляцию их выделения), в сам акт наслаждения вкусной едой, любовной игрой или видеороликом [27].

Дофамин выделяется также черной субстанцией (*substantia nigra*) в стволе мозга, поступая по аксонам в стриарное тело. Дофаминергические нейроны участвуют в поддержании уровня двигательной активности и позволяют человеку (животному) точно выполнять произвольные движения, подавляя непроизвольные. Дофамин необходим для переключения внимания с одного этапа когнитивной деятельности на другой. Он также вовлечен в контроль высвобождения различных гормонов, например, тормозит выделение пролактина и тем самым лактацию (функционирование млечных желез) [23].

Нейромедиаторная функция норадреналина связана с активацией мозга, повышением уровня двигательной активности, снижением тревожности и повышением агрессивности. Нейромедиаторное и гормональное действие норадреналина (и только гормональное – адреналина) обусловлено связыванием с α - и β -рецепторами. α -Рецепторы включают подтип α_1 , где связывание норадреналина активирует фосфолипазу C и повышает внутриклеточные концентрации инозитолтрифосфата и ионов кальция; и подтип α_2 , который функционирует через ингибирование аденилатциклазы и понижение уровня цАМФ. Рецепторы β -типа (подтипы β_1 , β_2 , β_3), напротив, активируют аденилатциклазу при связывании норадреналина.

В мозгу норадреналин в основном вырабатывается нейронами голубого пятна (*locus coeruleus*) и других участков мозгового ствола. Норадреналин усиливает кровоснабжение мозга и принимает участие в реализации реакций типа «бей или беги», повышая кровяное давление, стимулируя выход глюкозы из депо в кровоток. Гормональное влияние норадреналина, как фактора стрессового ответа, дополняется его нейротрансмиттерным эффектом, направленным на мобилизацию мозга при стрессе. Уровень норадреналина в мозгу минимален во время сна (особенно сна со сновидени-

ями – REM–сна) и возрастает в бодрствующем состоянии; дополнительные количества норадреналина выделяются при воздействии стрессорных факторов – при шоке, травмах, кровопотерях, ожогах, тревоге, страхе, нервном напряжении [23].

3. *Взаимодействие катехоламинов с иммунной системой.* Иммуноциты реагируют на биогенные амины и одновременно способны синтезировать эти соединения. Иммунные клетки при воздействии катехоламинов преимущественно экспрессируют β_2 -адренорецепторы (AP). Ответ макрофагов и моноцитов на β_2 -AP–стимуляцию носит в основном противовоспалительный характер. Дендритные клетки, ответственные за презентацию антигенов, экспрессируют как α -, так и β -адренорецепторы. При этом, α -AP рассматриваются как рецепторы, связанные со стимуляцией иммунного ответа, тогда как взаимодействие катехоламинов с β -AP сопровождается ингибированием иммунной системы. Экспозиция дендритных клеток в присутствии норадреналина после стимуляции агонистами Toll–подобных рецепторов приводит к снижению секреции IL–12, IL–6, TNF– α , IL–23 и повышению секреции IL–10 и, как следствие, к потенциальной иммуносупрессии и нарушенному Th1–праймингу [28].

Норадреналин, адреналин, дофамин также могут синтезироваться различными иммунными клетками. Синтез и метаболизм этих катехоламинов в иммунной системе близок таковому в клетках нейрогуморальной системы. И те и другие клетки экспрессируют тирозингидроксилазу, а также такие деградирующие катехоламины ферменты, как моноаминоксидаза и катехол–O–метилтрансфераза [29]. Предполагается, что секреция норадреналина в иммунocyтах является ацетилхолин– и кальций–зависимой, подобно хромаффинным клеткам надпочечников. Дофаминовые рецепторы экспрессированы на поверхности T– и B–лимфоцитов, дендритных клеток, макрофагов, нейтрофилов, NK–клеток и T–регуляторных клеток [29]. Аутоиммунные T–клетки, лейкоцитарные и лимфомные T–клетки также экспрессируют дофаминовые рецепторы [30].

Противовоспалительное действие дофамина проявляется в виде подавления функций макрофагов. Так, на модели мышинных перитонеальных макрофагов установлено, что дофамин ингибирует синтез активатора воспаления IL–12p40 в ответ на бактериальный антиген (LPS) и усиливает продукцию подавляющего воспаления IL–10 [31]; эти эффекты опосредованы β -адренорецепторами [32]. Дофамин также участвует в супрессии активированных T–клеток [29].

Однако опубликовано значительное количество данных, свидетельствующих и об иммуностимулирующем действии дофамина. Так оказалось, что дофамин способен активировать покоящиеся/наивные T–клетки. Эта активация реализуется как путем прямого на них воздействия, так и через ингибирование активности T–регуляторных клеток (*Treg*). *Treg*–клетки играют важную роль в иммуносупрессии. При дофаминовой стимуляции D1–рецепторов у T–регуляторных клеток человека (CD4⁺CD25^{high}) происходило подавление их иммуносупрессивной активности и снижение продукции IL–10 и TGF– β (трансформирующий фактор роста β) [31]. Будучи «супрессором иммуносупрессии», дофамин активирует иммунный ответ. Недавними исследованиями показано, что дофамин, действуя на D1–рецепторы MDSC, в значительной степени нивелирует их супрессорную активность в отношении пролиферации и секреции T–клеток,

усиливая, в частности, противоопухолевый иммунитет [33].

Взаимодействие серотонина с микроорганизмами и клетками нервной и иммунной систем организма хозяина.

Серотонин (5-гидрокситриптамин), являясь производным триптофана, совмещает нейромедиаторную функцию с ролью локально действующего гистогормона. Более 90% общего пула серотонина в организме человека синтезируется в пищеварительном тракте в результате метаболизирования триптофана, поступающего в организм с пищевыми продуктами. В желудочно-кишечном тракте серотонин синтезируется специализированными энтерохроматиновыми клетками, локализованными как в слизистой кишечника, так и в мезентериальных нейронах [34].

1. *Взаимодействие серотонина с микроорганизмами.* Серотонин при добавлении в питательную среду стимулировал рост *Enterococcus faecalis*, фототрофных бактерий (*Rhodospirillum rubrum*), почвенных миксобактерий (*Polyangium sp.*), дрожжей (*Candida guilliermondii*) и *S. cerevisiae* [35]. Стимулирующее действие серотонина на скорость роста микроскопических про- и эукариотических клеток объясняют наличием у них сходных рецепторов к серотонину и, возможно, к таким родственным соединениям, как, например, индолу.

Представляют интерес и данные об ингибирующем эффекте соединений, подавляющих обратный захват клеткой выделенного ею серотонина, что ведет к повышению его внеклеточной концентрации. Эти соединения, именуемые SSRI (*selective serotonin uptake inhibitors*), ингибируют рост некоторых бактерий, в основном грамположительных [36]. Они также ингибируют рост клинических изолятов патогенных дрожжей (*Candida parapsilosis*), и мицелиальных патогенных грибов рода *Aspergillus* (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*). Наиболее сильной ингибирующей активностью обладали сертралин и флуоксетин, применяемые в психиатрии как антидепрессанты. Сам серотонин при воздействии на *S. albicans* ослаблял его вирулентность.

Серотониновый «диалог» микробиоты и макроорганизма носит двусторонний характер – микробиота не только реагирует на «хозяйский» серотонин, но и сама вырабатывает его в физиологически значимых концентрациях.

Производство серотонина обнаружено в клетках различных симбиотических и паразитических микроорганизмов животных и человека (*Rhodospirillum rubrum*, *B. subtilis*, *S. aureus*) [37, 38] в концентрациях порядка 1 мкМ, что сопоставимо с его содержанием в крови млекопитающих (0.5–1.5 мкМ) [39]. Содержание серотонина в культуральных жидкостях других бактерий может быть значительно выше: *M. morgani* (4.96 мг/л, 28 мкМ), *K. pneumonia* (3.23 мг/л, 18 мкМ) и *H. alvei* (2.69 мг/л, 15 мкМ) [20]. Серотонин в небольших количествах (0.4 мкМ) детектирован также в культуральной жидкости *L. helveticus* штамм 100ash [21, 22]. Имеются указания о присутствии серотонина, гистамина и тирамина в таких ферментированных пищевых продуктах, как китайское рисовое вино (особенно полусладкое).

Серотонин выступает в роли аутоиндуктора в *quorum sensing*-системе *lasIR*. При нарастании плотности популяции увеличивается и концентрация выделяемого её клетками аутоиндуктора, который связывается с белковым регулятором ответа. При увеличении

концентрации серотонина как аутоиндуктора усиливается вирулентность и стимулируется образование биопленок *Pseudomonas aeruginosa* *in vitro*, так и *in vivo* – в организме инфицированной мыши [40].

Многие микроорганизмы (в частности, спорообразующие бактерии), помимо собственной продукции серотонина, способны стимулировать его синтез энтерохромаффинными клетками слизистой толстой кишки; имеются указания, что этот эффект опосредован такими микробными метаболитами, как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) [2, 7]. Участие микробиоты в формировании пула серотонина у конвенциональных животных подтверждается тем фактом, что у безмикробных мышей в сыворотке крови присутствуют лишь следовые количества этого нейромедиатора; контаминация пищеварительного тракта животных клостридиями приводила к нормализации уровня сывороточного серотонина [3].

Количество образующегося в кишечнике серотонина зависит от содержания в просвете кишечника триптофана, уровень которого связан с его микробным декарбоксилированием в триптамин. В синтезе последнего в кишечнике человека принимают участие *Ruminococcus gnavus*, *Lactobacillus bulgaricus*; эти микроорганизмы выявляются в среднем у 10% человеческой популяции. Пониженный уровень триптофана в плазме сопровождается уменьшением синтеза серотонина в клетках мозга, что говорит о вероятном влиянии микробиоты кишечника на психику и поведение человека [41].

2. *Взаимодействие серотонина с нервной системой.* Серотонин, являясь одним из основных нейромедиаторов и гистогормонов, участвует также во многих физиологических функциях человека, в том числе, связанных с его эмоциональным поведением. Этот нейромедиатор образуется в девяти ядрах шва (В1–В9) по средней линии ствола мозга. Серотонин из нижних ядер шва распространяется по аксонам в мозжечок и спинной мозг, из верхних – почти во все основные структуры головного мозга.

Эффекты серотонина реализуются через его связывание с семью типами рецепторов (5HT1–7). Рецепторы 5HT1 подразделены на подтипы 5HT1A, 5HT1B, 5HT1C, 5HT1D, а рецепторы 5HT2 – на подтипы 5HT2A, 5HT2B и 5HT2C. Только рецепторы типа 5HT3 представляют собой ионные каналы, все остальные серотониновые рецепторы сопряжены с G-белками и действуют через вторичные внутриклеточные мессенджеры: активируя фосфолипазу C (рецепторы типа 5HT2) или меняя активность аденилатциклазы и таким образом концентрацию цАМФ (типы 5HT1, 5HT4–7¹).

Имеет место также нерепепторное воздействие серотонина через его непосредственное присоединение к молекулам белков (серотонилирование). На примере тромбоцитов и гладкомышечных клеток показано, что серотонин напрямую влияет на передачу клеточных сигналов, «серотонилируя» малые ГТФазы. Эффект серотонина на инсулин-секретирующие клетки поджелудочной также связан с серотонилированием ГТФ-азных белков [42].

Серотонин тормозит избыточное распространение нервного возбуждения из локального очага, способствуя ограничению зон мозга, вовлечённых в восприятие того или иного стимула (фокусировке восприятия). Блокровка тормозящих эффектов серотонина ЛСД, антаго-

¹ Рецепторы 5HT5A ингибируют, а остальные типы серотониновых рецепторов активируют внутриклеточную аденилатциклазу.

нистом рецепторов к серотонину типа 5HT₂ нарушает процесс восприятия, вызывая иллюзии и галлюцинации. Серотонин участвует в регуляции настроения, памяти, способности к обучению, подавляет аппетит (связывание с рецепторами 5HT_{2C}), влияет на сексуальное и социальное поведение [13, 16]. Высокие уровни серотонина соответствуют более высокому рангу в иерархии у разных существ (в диапазоне от ракообразных до обезьян). Инъекция серотонина омару индуцирует у него доминантное поведение; напротив, инъекция октопамина (химически сходного с катехоламинами) ведет к подчинительному поведению. Доминант в группе зеленых мартышек–верветок имеет больше серотонина в сыворотке крови и 5–гидроксииндолилуксусной кислоты (продукт переработки серотонина) в спинномозговой жидкости, нежели подчиненные особи [24].

Серотонин также «усыпляет» мозг (выделяющие его ядра шва рассматриваются как центры сна в мозгу) [23].

При дефиците серотонина в мозгу, помимо депрессии, тревожности и злобной тоски, поведение человека приобретает импульсивный характер. Это чревато склонностью таких людей к актам насилия и другим преступным действиям. Препараты, увеличивающие концентрации серотонина в соответствующих зонах мозга за счет подавления его обратного захвата серотонин–выделяющими нейронами (прозак, золофт) или ферментативной деградации (ингибиторы моноаминоксидаз), ведут себя клинически как антидепрессанты. Нарушения в работе серотонина как нейромедиатора вносят вклад в патогенез болезни Паркинсона, шизофрении, печеночной энцефалопатии, аутизма и наркозависимости.

3. Взаимодействие серотонина с иммунной системой. Серотонин вырабатывается клетками желудочно–кишечного тракта, модулируя активность местной иммунно–воспалительной реакции, необходимой как для барьерной функции ЖКТ, так и для формирования пищевой толерантности. Иммунитеты других систем организма также нуждаются в определенном количестве серотонина для нормального функционирования [43]. Значимость серотонина с иммунологической точки зрения подчеркивается тем, что лимфоциты, моноциты, макрофаги, дендритные клетки иммунной системы имеют множественные рецепторы к этому нейромедиатору [36]. Коммуникация с помощью серотонина двунаправленная – различные группы клеток иммунной системы не только обладают широким разнообразием рецепторов к этому соединению, но и способны продуцировать серотонин. Тучные клетки и кровяные пластинки выделяют микромолярные количества серотонина в очаге воспаления [32].

Хотя некоторые иммунные клетки (например, дендритные клетки) не экспрессируют ключевой фермент для синтеза серотонина, триптофан–гидроксилазу (*TPH1*), они, тем не менее, способны депонировать и выделять серотонин, благодаря наличию у них *SERT* (обратный транспортер серотонина) [44]. Другие иммунитеты (например, активированные Т–клетки) экспрессируют *TPH1* и потенциально способны к самостоятельному синтезу серотонина.

У иммунных клеток наиболее часто встречается серотониновый рецептор 5HT₃. Он обнаружен на поверхности Т–лимфоцитов, моноцитов, дендритных и тучных клеток. У клеток иммунной системы обнаружены и другие рецепторы к серотонину, экспрессия которых зависит от их физиологического состояния. Так, наивные Т–клетки

экспрессируют рецепторы 5HT₇, а после активации у них отмечается активация 5HT_{1B}– и 5HT_{2A}–рецепторов. У моноцитов выявлена возможность экспрессии мРНК, участвующей в синтезе серотониновых рецепторов 5HT_{1E}, 5HT_{2A}, 5HT₃, 5HT₄ и 5HT₇ [44].

Серотонин оказывает влияние на пролиферацию, дифференцировку и активность иммунных клеток; эти эффекты серотонина достаточно сложны и разнонаправлены. Стимулирующий или блокирующий серотониновый эффекты, как полагают, зависят от типа вовлекаемых серотониновых рецепторов иммунитотов, степени их активации, воздействия на них дополнительных факторов микроокружения этих клеток [44]. Так, серотонин, активируя фагоцитоз при низких уровнях интерферона– γ (IFN– γ) в среде, ингибирует этот процесс при высоких концентрациях IFN– γ [32]. Серотонин является хемотаксическим стимулом для нейтрофилов и эозинофилов [32]. Под его действием снижается секреция TNF– α моноцитами, усиливается липосахарид (ЛПС)–индуцированная секреция IL–12p40 активированными моноцитами, стимулируется миграция активированных антиген–презентирующих клеток. Также серотонин усиливает ЛПС–индуцированную секрецию IL–6, IL–1 β , IL–8/CXCL8. В перитониальных мышинных макрофагах серотонин дозозависимо стимулирует фагоцитоз посредством активации 5HT_{1A} и NF κ –B. Связанные с активацией Th2–клеток патологические процессы, в частности, колит и атопический дерматит, сопровождаются повышением уровня серотонина в организме [32]. С другой стороны, альвеолярные макрофаги человека, стимулированные серотонином и ЛПС, секретируют меньшие количества TNF– α и IL–12, но больше потенциально иммуносупрессивных IL–10, NO и простагландина–E2.

В случае Th1–клеточных патологий (например, при ревматоидном артрите) серотонин играет скорее лимитирующую воспалению роль, что может быть связано с синтезом простагландина–E2. Присутствие у иммунных клеток 5HT₂–рецепторов к серотонину ограничивает активацию мышинных макрофагов, стимулированных *in vitro* [44].

Ингибирование синтеза серотонина парахлорфенилаланином связано с нарушением процессов активации и пролиферации Т–клеток [44]. Введение парахлорфенилаланина также ассоциировано с уменьшением остроты симптомов декстран–сульфат индуцированного колита, а также экспериментальной пневмонии.

Для иммунитотов установлен интенсивный обратный захват серотонина, и они также содержат ГТФазы (RhoA и Rab4), с которыми способен ковалентно связываться серотонин. Таким образом, помимо рецепторного, существует и нерепторный механизм взаимодействия серотонина (серотонилирование) с иммунными клетками, который связан с повышением уровня активации сигнальных путей, опосредованных G–рецепторами [43].

Взаимодействие гистамина с микроорганизмами и клетками нервной и иммунной систем организма хозяина

1. Взаимодействие гистамина с микроорганизмами. Гистамин участвует в локальных иммунных реакциях, регулирует функции кишечника и действует в роли нейротрансмитера. Он вырабатывается как эукариотическими, так и прокариотическими клетками. Гистамин образуется путем микробного декарбокислирования

гистидина в различных подвергаемых выдержке или длительному хранению пищевых продуктов, включая рыбу (скумбрия, ставрида, сайра, макрель, тунец, сельдь, шпроты, лосось), сыр (например, гауда), мясо, вино (в частности, шампанское), пиво, квашенную капусту и другие соленья [45]. Так, вино содержит 2–10 мг/л, а sake 20–40 мг/л гистамина. Содержание гистамина может достигать токсических концентраций; потребление таких продуктов питания сопровождается развитием воспалительных и аллергических реакций, кожным зудом, тошнотой, диареей, кожной сыпью, головной болью (гистаминовой мигренью), ощущением жара и гипотонией [45, 46].

С точки зрения взаимодействий микробиоты и организма-хозяина интерес представляет синтеза гистамина грамотрицательными бактериями (*Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus parainfluenzae*, *P. aeruginosa*), который может стать дополнительным патогенным фактором при обострении хронического бронхита или пневмонии, включая пациентов, страдающих наследственным цистозом [45]. Внесение гистамина в среду культивирования стимулировало скорость накопления биомассы и агрегацию клеток у *E. coli* K-12 (максимальный эффект отмечался при концентрации этого соединения порядка 0.1 мкМ), а также увеличивало пролиферативную активность *S. cerevisiae* [35, 47].

2. Взаимодействие гистамина с нервной системой. Гистамин сочетает функцию нейромедиатора и гистогормона. Он вырабатывается тучными клетками, лейкоцитами (базо- и эозинофилами), а также энтерохромаффин-подобными клетками кишечного эпителия. В мозге синтез гистамина осуществляется туберомаммилярными клетками гипоталамуса с проекциями в различные зоны, включая кору. Гистамин участвует в регуляции уровня аппетита, болевой чувствительности, когнитивной деятельности мозга (обучение, познание), а также ритма сон-бодрствование (способствуя пробуждению и поддержанию активного состояния мозга). Соответственно, антигистаминные препараты, проникающие через гемато-энцефалический барьер, вызывают сонливость. Гистамин связывается с H-рецепторами, сопряженными с G-белками. Известно 4 типа подобных рецепторов (H1, H2, H3, H4); предполагают также наличие еще одного типа рецепторов, представляющих собой хлоридные каналы [48, 49].

3. Взаимодействие гистамина с иммунной системой. Гистамин известен в качестве одного из основных медиаторов воспалительной реакции, способных опосредовать этот эффект иммунных клеток на остальные, не иммунные клетки организма. Помимо тучных клеток, гистамин синтезируется и депонируется в макрофагах, лимфоцитах, тромбоцитах и других иммунных клетках [50]. Иммунные клетки экспрессируют различные типы рецепторов к гистамину. H1-рецепторы в основном участвуют в провоспалительных реакциях; H2-рецепторы преимущественно ответственны за иммуносупрессию (в частности, посредством усиления секреции противовоспалительного IL-10) [51]. Недавно открытые H4-рецепторы к гистамину являются факторами хемотаксиса и стимуляторами цитокиновой секреции для различных иммунных клеток [50, 51]. Гистамин играет важную регуляторную роль в процессе дифференцировки Th1/Th2. Он может сдвигать баланс в сторону Th1-зависимого клеточного иммунитета посредством H1-рецепторов либо неспеци-

фично угнетать как Th1, так и Th2 ответ посредством H2-рецепторов. При участии H4-рецепторов происходит опосредованная активация фактора транскрипции STAT6; предполагается также способность гистамина активировать Th2-рецепторы [50]. Гистамин, также как и серотонин, принимает активное участие при различных воспалительных и аутоиммунных заболеваниях. При этом он, наряду с негативным для здоровья действием (например, участвуя в реакциях гиперчувствительности), может обладать и протективными свойствами.

Взаимодействие ацетилхолина с микроорганизмами и клетками нервной и иммунной систем организма

1. Взаимодействие ацетилхолина с микроорганизмами. Ацетилхолин – активный участник жизнедеятельности нервных клеток, который может синтезироваться различными микроорганизмами, например, бациллами и лактобациллами [52]. Об эволюционной древности этого коммуникационного сигнала говорит наличие соответствующих рецепторов к ацетилхолину у одноклеточных эукариотических микроорганизмов, а также его регуляторное воздействие на процесс конъюгации у инфузорий [45].

2. Взаимодействие ацетилхолина с нервной системой. Ацетилхолин функционирует на нервно-мышечных синапсах, вызывая сокращение скелетной (поперечно-полосатой) мускулатуры; нарушение этой его функции, вызываемое, например, ингибированием холинэстеразы (фермента, расщепляющего ацетилхолин), вызывает тяжелые последствия от параличей до конвульсий. Ацетилхолин играет активную роль также в функционировании как периферической нервной системы (симпатической и парасимпатической), так и центральной. В головном мозгу ацетилхолин выполняет функции, связанные с мотивацией, вниманием, памятью, обучением, пластичностью и общей активацией; нарушения памяти при болезни Альцгеймера связывают с повреждением ацетилхолиновой системы мозга. Ацетилхолин стимулирует сенсорное восприятие стимулов при пробуждении и способствует развитию фаз сна со сновидениями (REM-сну) [53].

Эффекты ацетилхолина обусловлены его связыванием с рецепторами двух типов – никотиновыми (отвечают за зависимость к табачному никотину) и мускариновыми (связывающийся с ними мускарин содержится в грибе *Amanita muscaria*); каждый тип этих рецепторов подразделяется на подтипы. Никотиновые рецепторы, связанные с ионными каналами (для натрия, калия и кальция), бывают мускульными (блокируемые ядом кураре) и нейронными (блокируемые гексаметоном). Мускариновые рецепторы сопряжены с G-белками и делятся на 5 подтипов (M1–M5). Из них подтипы M1, M3 и M5 при связывании ацетилхолина активируют фосфолипазу C, приводя к повышению внутриклеточной концентрации инозитолтрифосфата и ионов Ca²⁺; подтипы M2 и M4 снижают уровень циклического аденозинмонофосфата путем ингибирования аденилатциклазы.

3. Взаимодействие ацетилхолина с иммунной системой. На тканевых макрофагах, моноцитах крови и других иммунных клетках экспрессированы никотиновые (*nAChRα2*, *nAChRα4*, *nAChRα7*; *nAChRβ2*, *nAChRβ4*) и мускариновые (*mAChR1*, *mAChR4*, *mAChR5*) холинорецепторы [32]. Особенно важно взаимодействие ацетилхолина с холинорецептором *nAChRα7*, которое приводит к ингибированию транслокации фактора транскрипции

² Эта наследственная патология, приводя к избыточному образованию слизи в легких, способствует развитию тяжелой пневмонии, вызываемой *P. aeruginosa*.

NF- κ B в ядро клеток и, как следствие, к подавлению продукции провоспалительных цитокинов TNF, IL-1 β , IL-6, HMGB1 [32]. Именно с этим механизмом связывают противовоспалительное действие ацетилхолина, которое осуществляется через афферентную импульсацию в ЦНС и частично через эфферентные ветви блуждающего нерва. Стимуляция эфферентной активности блуждающего нерва приводит к подавлению системного воспалительного ответа на эндотоксин, индуцируя противовоспалительные свойства парасимпатической системы. Стоит отметить, что ацетилхолин не подавляет, а скорее стимулирует секрецию противовоспалительного цитокина IL-10 [32]. Выраженная противовоспалительная активность ацетилхолина, а также ингибиторов фермента деградации ацетилхолина – холинэстеразы – установлена в экспериментах как *in vivo*, так и *in vitro* [54].

Взаимодействие агматина с микроорганизмами и клетками нервной и иммунной систем организма хозяина.

Агматин, (4-аминобутил) гуанидин, один из так называемых трупных ядов, образуется при ферментативном декарбоксилировании аргинина; он взаимодействует с различными молекулярными мишенями в организме (ионные каналы, мембранные транспортеры, системы синтеза окиси азота, метаболизм полиаминов, АДФ-рибозилирование белков, металлопротеазы матрикса, NADPH-оксидаза и др.).

1. *Взаимодействие агматина с микроорганизмами.* Представители рода *Lactobacillus* способны синтезировать агматин. Специфические эффекты агматина на микроорганизмы проявляются в его способности, например, подавлять колонизацию кишечника паразитическим простейшим *Cryptosporidium parvum*, что препятствует развитию инфекционного процесса [17].

2. *Взаимодействие агматина с нервной системой.* Агматин синтезируется в мозге, накапливается в синаптических везикулах, выделяется при деполяризации мембран и инактивируется ферментом агматиназой, он также блокирует NMDA-рецепторы; именно эти характеристики агматина позволили отнести его в группу вероятных нейромедиаторов. Наличие специфических агматинных рецепторов у нервных клеток пока не обнаружено. Однако установлено, что агматин способен связываться с рецепторами других нейромедиаторов (например, с α 2-адренергическими и имидазолиновыми рецепторами) [55].

3. *Взаимодействие агматина с иммунной системой.* Предложена модель участия агматина в воспалительных процессах через ингибирование превращения аргинина в окись азота (антимикробный агент) и орнитин, предшественник полиаминов, способствующих пролиферации клеток в очаге воспаления [56]. Показано, что на фоне ишемического повреждения головного мозга агматин снижает количество CD11b⁺ макрофагов в селезенке и количество Treg-клеток. Данный эффект позволяет предположить, что агматин предотвращает иммуносупрессию, вызванную последствиями ишемии мозга, снижая вероятность инфекционных осложнений. Введение агматина уменьшает нейровоспаление при экспериментальном нарушении мозгового кровообращения у крыс, сужает зоны некроза и оказывает нейропротекторный эффект [57]. На модели макрофагов линии RAW 264.7 показано также, что агматин индуцирует активацию ядерного фактора транскрипции Nrf2, стимулируя выработку ферментов антиоксидантной защиты; это

также может вносить вклад в его нейропротекторное действие [58].

Обсуждение и заключение.

В представленных ранее работах [16, 22], уже обсуждалась роль некоторых нейромедиаторов, образуемых эукариотическими клетками и микроорганизмами в многосторонней коммуникации системы хозяин–его симбиотическая микробиота. Было продемонстрировано, что различные нейромедиаторы, включая биогенные амины, являются достаточно важными представителями метаболитов – малых молекул, представляющих структурные компоненты пробиотических микроорганизмов, их метаболиты и/или сигнальные молекулы, которые могут воздействовать на различные функции, биохимические и поведенческие реакции микроорганизмов или организма-хозяина и их сигнальные пути [10]. Материалы, представленные в настоящем обзоре, позволяют нам более детально представить некоторые специфические биологические эффекты таких низкомолекулярных соединений, как биогенные амины.

1. *Различные представители симбиотической микробиоты реагируют на биогенные амины, синтезируемые иммунными клетками.* Многие нейромедиаторные амины (в частности, дофамин, норадреналин, серотонин, гистамин) в разной степени оказывают стимулирующий эффект на рост многих представителей микробиоты (например, симбиотический штамм *E. coli* MC4100) [59]. Выделение нейромедиаторов различными тканями усиливается в состоянии воспаления (поврежденные воспалением нервные окончания высвобождают катехоламины; хромофинные клетки кишечного эпидермиса – серотонин; иммунные клетки в очаге воспаления – серотонин и гистамин и т.д.). Это свидетельствует о «заинтересованности» кишечной микробиоты в поддержании ЖКТ в состоянии хронического воспаления, которое обеспечивает бактериям дополнительное количество «коктейля» нейромедиаторов [59]. Поскольку такое хроническое воспаление отличается невысокой интенсивностью, его можно рассматривать как квазинормальное состояние, при котором представители микробиоты с полезными для организма функциями (перечисленными в начале статьи) получают дополнительный стимул к росту и развитию. Данное состояние соответствует «гомеостатическим условиям», при которых «воспалительные и регуляторные сигналы постоянно интегрируются, а сумма этих сигналов ведет к контролируемому воспалению, совместимому с тканевым иммунитетом» [5]. Такое местное, перманентное и низкоинтенсивное воспаление может опосредовать определенный уровень иммунологической толерантности, чрезвычайно важный для ЖКТ [60]. Из этого следует, что активация и миграция иммунных клеток при воспалении должна существенно стимулировать рост кишечной микробиоты [57]. Иначе говоря, иммунный ответ, вызванный инфекцией, может вести к выделению в очаге инфекции факторов (катехоламинов, особенно норадреналина), которые могут эту инфекцию интенсифицировать, усиливая рост и, вероятно, вирулентность патогенов. Тем самым, в определенных ситуациях может создаваться типичный клинический «порочный круг».

Опубликованные данные свидетельствуют, что катехоламины сравнительно слабо стимулируют рост непатогенной (симбиотической) кишечной палочки [59] и не оказывают стимулирующего эффекта на пробиотические штаммы лактобацилл и бифидобактерий [61, 62],

если только их не выращивают на содержащей сыровотку среде (SAPI); в последнем случае катехоламины резко стимулируют рост некоторых пробиотиков [62], вероятно, благодаря хелированию железа, иначе связываемого сывороточными белками. Следует ожидать сдвиг видовой структуры микробиоты ЖКТ в сторону преимущественного роста оппортунистических микроорганизмов под воздействием катехоламинов, выделяемых эпителиальными и иммунными клетками организма-хозяина.

Серотонин, синтезируемый тучными клетками, накапливаемый и далее выделяемый в среду дендритными клетками (содержащими SERT), не имеющими триптофангидроксилазы, не обладал стимуляторным эффектом в отношении энтеропатогенных бактерий, хотя ускорял рост симбиотического штамма *E. coli* [59], а также *S. cerevisiae*, которые могут быть использованы в качестве пробиотических протекторов кишечника от патогенной микробиоты [63]. Если макрофаги и иные иммунциты не выделяют, а наоборот, поглощают серотонин, снижая тем самым его концентрацию в среде, то следует ожидать, что в этих условиях будет иметь место ограничение накопления биомассы симбиотической кишечной палочки и дрожжей. Аналогично серотонину, следует ожидать стимулирующий эффект гистамина, продуцируемого иммунцитатами, на рост симбиотических кишечных палочек. Отметим, что гистамин из всех тестируемых нами биогенных аминов выступал как наиболее эффективный стимулятор роста симбиотического штамма *E. coli in vitro* [59].

2. Микробиота вырабатывает нейромедиаторы, оказывающие влияние на иммунную систему. Двусторонний характер коммуникации на «языке» нейромедиаторов между микробиотой и иммунной системой иллюстрируется, например, иммуносупрессорным и противовоспалительным действием ацетилхолина. Ацетилхолин активно вырабатывается пробиотическими штаммами лактобацилл [52]. Благодаря продукции этого нейромедиатора, пробиотики следует рассматривать как благоприятный для организма хозяина биологический фактор при аутоиммунных заболеваниях, характеризующихся избыточной активностью иммунцитов. Однако те же пробиотические штаммы с иммуносупрессорным эффектом могут оказать «медвежью услугу» больным, страдающим иммунодефицитом, поскольку при их назначении возрастает риск инфекционных и онкологических осложнений.

Все сказанное о микробном ацетилхолине в значительной степени также касается катехоламинов (и их предшественника ДОФА), которые синтезируются многими симбиотическими и оппортунистическими микроорганизмами. Катехоламины оказывают сложные, много рецепторные и не свободные от противоречий эффекты на активность иммунцитов; при этом, во многих случаях преобладает противовоспалительное

и иммуносупрессорное их действие. Сходные эффекты на иммунную систему следует ожидать и от продуцирующих норадреналин и/или дофамин пробиотических штаммов *L. helveticus* и *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* [21, 22]. Ранее уже отмечалась способность катехоламинов сдвигать иммунный ответ от Th1–медиированного клеточного к Th2–зависимому гуморальному иммунному ответу. Из этого следует, что лактобациллы могут вызывать активацию аллергических проявлений у больных, страдающих атопическим дерматитом или другой патологией, связанной с усилением зависимых от Th2–хелперов иммунных реакций. С другой стороны, такие пробиотики за счет продукции катехоламинов могут, вероятно, способствовать подавлению Th1–зависимых патологий (например, сахарного диабета типа I).

Продукцию катехоламинов (и ДОФА) представителями оппортунистической микробиоты (например, *Bacillus cereus* [35]) можно рассматривать как биологический фактор, отягощающий развитие инфекционного процесса, из-за стимуляции катехоламинами вирулентности микроорганизмов и их иммуносупрессорного действия, которое усиливает риск вторичной инфекции [11, 17]. В свете этих данных не кажутся удивительными клинические наблюдения о вызываемых *B. cereus* быстро прогрессирующих инфекциях, и том числе атипичной локализации (за пределами ЖКТ). Например, проникновение *B. cereus* в ткани глаза приводило к возникновению случаев «молниеносного» панфтальмита и к гибели глазного яблока [64]. Напротив, иммуностимулирующее действие серотонина и гистамина, синтезируемых пробиотическими штаммами лактобацилл (в частности, *L. reuteri*), способствовало ликвидации у больных клинических и анатомических проявлений колита [51].

Введение модельным животным различных нейромедиаторов нередко вызывало эффекты, которые отличались от таковых, полученных на культурах тканей иммунцитов, что свидетельствовало о важности регуляторного влияния нейромедиаторов на ЦНС и иммунную систему в условиях целостного организма. Так, при активации мозговых постсинаптических рецепторов к дофамину и пресинаптических – к серотонину происходила стимуляция функционирования иммунной системы. Активация пресинаптических рецепторов к дофамину и постсинаптических – к серотонину ингибировала иммунную систему [6].

Представленные в данном обзоре сведения о многоплановых эффектах микробных низкомолекулярных биологически активных соединений обосновывают необходимость дальнейших более детальных лабораторных, предклинических и клинических исследований, которые позволят лучше понимать механизмы благотворных эффектов и возможных негативных последствий превентивного и терапевтического использования пробиотиков в клинической и восстановительной медицине.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Bailey MT. The contributing role of the intestinal microbiota in stressor-induced increases in susceptibility to enteric infection and systemic immunomodulation. *Horm Behav*; 2012; 62(3): 286–94.
2. El Aidy S, Dinan TG, Cryan JF. Gut Microbiota: The Conductor in the Orchestra of Immune–Neuroendocrine Communication. *Clin Ther*; 2015; 37(5): 954–67.
3. Krishnan S, Alden N, Lee K. Pathways and functions of gut microbiota metabolism impacting host physiology. *Curr Opin Biotechnol*; 2015; 36: 137–45.
4. Hevia A, Delgado S, Sanchez B, Margolles A. Molecular Players Involved in the Interaction Between Beneficial Bacteria and the Immune System. *Front Microbiol*; 2015; 6: 1285.
5. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*; 2014; 157(1): 121–41.
6. Idova GV, Alperina EL, Cheido MA. Contribution of brain dopamine, serotonin and opioid receptors in the mechanisms of neuroimmunomodulation: evidence from pharmacological analysis. *Int Immunopharmacol*; 2012; 12(4): 618–25.
7. Li Q, Zhou JM. The microbiota–gut–brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. *Neuroscience*; 2016; 324: 131–9.
8. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry*; 2013; 74(10): 720–6.

9. Dinan TG, Cryan JF. Regulation of the stress response by the gut microbiota: implications for psychoneuroendocrinology. *Psychoneuroendocrinology*; 2012; 37(9): 1369–78.
10. Shenderov BA. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb Ecol Health Dis*; 2013; 24.
11. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome–gut–brain axis: how bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior. *PLoS Pathog*; 2013; 9(11): e1003726.
12. Stilling RM, Bordenstein SR, Dinan TG, Cryan JF. Friends with social benefits: host–microbe interactions as a driver of brain evolution and development? *Front Cell Infect Microbiol*; 2014; 4: 147.
13. Олескин АВ, Шендеров БА. Биополитический подход к реабилитологии: потенциальная роль микробной нейробиологии. *Вестник восстановительной медицины*; 2013; № 1: 60–67.
14. Шендеров БА. Микробная экология и ее роль в поддержании здоровья. *Метаморфозы*; 2014; № 5: 72–80.
15. Shenderov BA. The microbiota as an epigenetic control mechanism. In: Nibali L, Henderson B (eds). *The Human Microbiota and Chronic Disease: Dysbiosis as a Cause of Human Pathology*. J.Wiley & Sons; 2016. P.79–98.
16. Олескин АВ, Эль–Регистан ГИ, Шендеров БА. Межмикробные химические взаимодействия и диалог микробиота–хозяин: роль нейромедиаторов. *Микробиология*; 2016; 85(1): 1–24.
17. Lyte M. Microbial endocrinology in the pathogenesis of infectious disease. *Microbiol Spectrum*; 2016; 4(2):VMBF–0021–2015. doi:10.1128/microbiolspec.VMBF–0021–2015.
18. Цавкелова ЕА, Ботвинко ИБ, Кудрин ВС, Олескин АВ. Детекция нейромедиаторных аминов у микроорганизмов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. *Докл Росс Акад Наук*; 2000; 372: 840–842.
19. Eldrup E. Significance and origin of DOPA, DOPAC and dopamine–sulfate in plasma, tissue and cerebrospinal fluid. *Dan Med Bull*; 2004; 31: 34–62.
20. Özogul F. Production of biogenic amines by *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae* and *Hafnia alvii* using a rapid HPLC method. *Eur Food Res Technol*; 2004; 219: 465–469.
21. Олескин АВ, Жиленкова ОГ, Шендеров БА, Амерханова АМ, Кудрин ВС, Клодт ПМ. Заквасочные культуры лактобацилл – продуценты нейромедиаторов: биогенных аминов и аминокислот. *Молочная промышленность*; 2014; (9): 42–43.
22. Oleskin AV, Zhilenkova OG, Shenderov BA, Amerhanova AM, Kudrin VS, Klodt PM. Lactic–acid bacteria supplement fermented dairy products with human behavior–modifying neuroactive compounds. *J Pharm Nutr Sci*; 2014; 4: 199–206.
23. Дубынин ВА, Каменский АА, Самин МР, Сивоглазов ВН. Регуляторные системы организма человека. М: Дрофа; 2003.
24. Oleskin AV. *Biopolitics. The Political Potential of the Life Sciences*. Nauppauge (New York): Nova Science Publishers; 2012.
25. Аверина ОВ, Даниленко ВН. Микробиота кишечника человека: роль в становлении и функционировании нервной системы. *Микробиология*; 2017; 86(1): 1–19.
26. Grandy DK, Miller GM, Li JX. "TAARgeting addiction"—the alamo bears witness to another revolution: an overview of the plenary symposium of the 2015 behavior, biology and chemistry conference. *Drug Alcohol Depend*; 2016; 159: 9–16.
27. Arias–Carrion O, Poppel E. Dopamine, learning, and reward–seeking behavior. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*; 2007; 67(4): 481–488.
28. Cosentino M., Marino F. Nerve Driven immunity: noradrenaline and adrenaline. In: *Nerve–Driven Immunity*. Springer Vienna: Springer; 2012. P. 47–96.
29. Cosentino M, Marino F, Kustrimovic N. Endogenous catecholamines in immune cells: discovery, functions and clinical potential as therapeutic targets. *Brain Immune Trends*; 2013. <http://brainimmune.com/endogenous-catecholamines-in-immune-cells-discovery-functions-and-clinical-potential-as-pharmaco-therapeutic-targets-3>.
30. Levite M. Dopamine and T cells: dopamine receptors and potent effects on T cells, dopamine production in T cells, and abnormalities in the dopaminergic system in T cells in autoimmune, neurological and psychiatric diseases. *Acta Physiol (Oxford)*; 2016; 216(1): 42–89.
31. Орлова Е, Пашенков М, Давыдовская М, Климова С, Хозова А, Мугутдинова Б, Бойко А. Роль дофамина в регуляции взаимодействия нервной и иммунной систем при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии*; 2012; 112(2): 34–40.
32. Ley S, Weigert A, Brune B. Neuromediators in inflammation— a macrophage/nerve connection. *Immunobiology*; 2010; 215(9–10): 674–84.
33. Wu J, Zhang R, Tang N, Gong Z, Zhou J, Chen Y, Chen K, Cai W. Dopamine inhibits the function of Gr–1+CD115+ myeloid–derived suppressor cells through D1–like receptors and enhances anti–tumor immunity. *J Leukoc Biol*; 2015; 97(1): 191–200.
34. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, Nagler CR, Ismagilov RF, Mazmanian SK, Hsiao EY. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*; 2015; 161(2): 264–76.
35. Oleskin AV, Shishov VI, Malkina KD. *Symbiotic biofilms and brain neurochemistry*. New York Nova Science Publishers; 2010.
36. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain–gut–microbiome axis. *Behav Brain Res*; 2015; 277: 32–48.
37. Шендеров БА. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 2. Социально–экологические последствия дисбаланса микробной экологии человека и животных. М.: Грантъ; 1998.
38. Rook GA, Raison CL, Lowry CA. Can we vaccinate against depression? *Drug Discov Today*; 2012; 17(9–10): 451–8.
39. McPherson RA, Pincus MR, Henry JB. *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2011.
40. Knecht LD, O'Connor G, Mittal R, Liu XZ, Daftarian P, Deo SK, Daunert S. Serotonin Activates Bacterial Quorum Sensing and Enhances the Virulence of *Pseudomonas aeruginosa* in the Host. *EBioMedicine*; 2016; 9: 161–9.
41. Williams BB, Van Benschoten AH, Cimermancic P, Donia MS, Zimmermann M, Taketani M, Ishihara A, Kashyap PC, Fraser JS, Fischbach MA. Discovery and characterization of gut microbiota decarboxylases that can produce the neurotransmitter tryptamine. *Cell Host Microbe*; 2014; 16(4): 495–503.
42. Paulmann N, Grohmann M, Voigt JP, Bert B, Vowinkel J, Bader M, Skelin M, Jevsek M, Fink H, Rupnik M, Walther DJ. Intracellular serotonin modulates insulin secretion from pancreatic beta–cells by protein serotonylation. *PLoS Biol*; 2009; 7(10): e1000229.
43. Shajib MS, Khan W. The role of serotonin and its receptors in activation of immune responses and inflammation. *Acta Physiol (Oxford)*; 2015; 213(3): 561–74.
44. Arreola R, Becerril–Villanueva E, Cruz–Fuentes C, Velasco–Velazquez MA, Garces–Alvarez ME, Hurtado–Alvarado G, Quintero–Fabian S, Pavan L. Immunomodulatory effects mediated by serotonin. *J Immunol Res*; 2015; 2015: 354957.
45. Roshchina VV. Evolutionary considerations of neurotransmitters in microbial, plant, and animal cells. In: Lyte M; Freestone PPE, (eds). *Microbial Endocrinology, Interkingdom Signaling in Infectious Disease and Health*. New York: Springer; 2010.
46. Gardini F, Rossi F, Rizotti L, Torriani S, Grazia L, Chiavari C, Coloretto F, Tabanelli G. Role of *Streptococcus thermophilus* PRI60 in histamine accumulation in cheese. *Int Dairy J*; 2012; 27: 71–76.
47. Маликина КД, Шишов ВА, Чувелёв ДИ, Кудрин ВС, Олескин АВ. Регуляторная роль нейромедиаторных аминов в клетках *Saccharomyces cerevisiae*. *Прикл биохим микробиол*; 2010; 46(6): 672–677.
48. Wouters MM, Vicario M, Santos J. The role of mast cells in functional GI disorders. *Gut*; 2016; 65(1): 155–68.
49. Panula P, Chazot PL, Cowart M, Gutzmer R, Leurs R, Liu WL, Stark H, Thurmond RL, Haas HL. *International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCVIII. Histamine receptors*. *Pharmacol Rev*; 2015; 67(3): 601–55.
50. Zampeli E, Tiligada E. The role of histamine H4 receptor in immune and inflammatory disorders. *Br J Pharmacol*; 2009; 157(1): 24–33.
51. Gao C, Major A, Rendon D, Lugo M, Jackson V, Shi Z, Mori–Akiyama Y, Versalovic J. Histamine H2 receptor–mediated suppression of intestinal inflammation by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *M Bio*; 2015; 6(6): e01358–15.
52. Wall R, Cryan JF, Ross RP, Fitzgerald GF, Dinan TG, Stanton C. Bacterial neuroactive compounds produced by psychobiotics. *Adv Exp Med Biol*; 2014; 817: 221–39.
53. Platt B, Riedel G. The cholinergic system, EEG and sleep. *Behav Brain Res*; 2011; 221(2): 499–504.
54. Silva–Herdade AS, Saldanha C. Effects of acetylcholine on an animal model of inflammation. *Clin Hemorheol Microcirc*; 2013; 53(1–2): 209–16.
55. Piletz JE, Aricioglu F, Cheng JT, Fairbanks CA, Gilad VH, Haenisch B, Halari A, Hong S, Lee JE, Li J, Liu P, Molderings GJ, Rodrigues AL, Satriano J, Seong 55. GJ, Wilcox G, Wu N, Gilad GM. Agmatine: clinical applications after 100 years in translation. *Drug Discov Today*; 2013; 18(17–18): 880–93.
56. Satriano J. Arginine pathways and the inflammatory response: interregulation of nitric oxide and polyamines: review article. *Amino Acids*; 2004; 26(4): 321–329.
57. Uranchimeg D, Kim JH, Kim JY, Lee WT, Park KA, Batbaatar G, Tundevrentsen S, Amgalanbaatar D, Lee JE. Recovered changes in the spleen by agmatine treatment after transient cerebral ischemia. *Anat Cell Biol*; 2010; 43(1): 44–53.
58. Chai J, Luo L, Hou F, Fan X, Yu J, Ma W, Tang W, Yang X, Zhu J, Kang W, Yan J, Liang H. Agmatine reduces lipopolysaccharide–mediated oxidant response via activating PI3K/Akt pathway and up–regulating Nrf2 and HO–1 expression in macrophages. *PLoS One*; 2016; 11(9): e0163634.
59. Анучин А, Чувелёв Д, Кировская Т, Олескин А. Действие нейромедиаторных моноаминов на ростовые характеристики *Escherichia coli* K–12. *Микробиология*; 2008; 77(6): 758–765.
60. Роговский ВС. Механизмы иммунной толерантности при опухолевых заболеваниях и в норме. *Российский иммунологический журнал*; 2015; 9(18)(2): 171–185.
61. Oleskin AV, Vodolazov IR, Zhilenkova OG, Shenderov BA. Dopamine, norepinephrine, and serotonin produce no significant effect on the growth of *Lactobacillus acidophilus*. *ISGSB: Jena*; 2016.
62. Martins FS, Nardi RM, Arantes RM, Rosa CA, Neves MJ, Nicoli JR. Screening of yeasts as probiotic based on capacities to colonize the gastrointestinal tract and to protect against enteropathogen challenge in mice. *J Gen Appl Microbiol*; 2005; 51(2): 83–92.
63. Shamsuddin D, Tuzon CU, Levy C, Curtin J. *Bacillus cereus* panophthalmitis: source of the organism. *Rev Infect Dis*; 1982; 4(1): 97–103.

REFERENCES:

- Bailey MT. The contributing role of the intestinal microbiota in stressor-induced increases in susceptibility to enteric infection and systemic immunomodulation. *Horm Behav*; 2012; 62(3): 286–94.
- El Aidy S, Dinan TG, Cryan JF. Gut Microbiota: The Conductor in the Orchestra of Immune–Neuroendocrine Communication. *Clin Ther*; 2015; 37(5): 954–67.
- Krishnan S, Alden N, Lee K. Pathways and functions of gut microbiota metabolism impacting host physiology. *Curr Opin Biotechnol*; 2015; 36: 137–45.
- Hevia A, Delgado S, Sanchez B, Margolles A. Molecular Players Involved in the Interaction Between Beneficial Bacteria and the Immune System. *Front Microbiol*; 2015; 6: 1285.
- Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*; 2014; 157(1): 121–41.
- Idova GV, Alperina EL, Cheido MA. Contribution of brain dopamine, serotonin and opioid receptors in the mechanisms of neuroimmunomodulation: evidence from pharmacological analysis. *Int Immunopharmacol*; 2012; 12(4): 618–25.
- Li Q, Zhou JM. The microbiota–gut–brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. *Neuroscience*; 2016; 324: 131–9.
- Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry*; 2013; 74(10): 720–6.
- Dinan TG, Cryan JF. Regulation of the stress response by the gut microbiota: implications for psychoneuroendocrinology. *Psychoneuroendocrinology*; 2012; 37(9): 1369–78.
- Shenderov BA. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb Ecol Health Dis*; 2013; 24.
- Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome–gut–brain axis: how bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior. *PLoS Pathog*; 2013; 9(11): e1003726.
- Stilling RM, Bordenstein SR, Dinan TG, Cryan JF. Friends with social benefits: host–microbe interactions as a driver of brain evolution and development? *Front Cell Infect Microbiol*; 2014; 4: 147.
- Oleskin AV, Shenderov BA. [Biopolitical approach to rehabilitation: the potential role of microbial neurochemistry]. *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny*; 2013; №1: 60–67 [In Russian].
- Shenderov BA. [Human microbial ecology and its role in health promotion]. *Metamopfozy*; 2014; №5: 72–80 [In Russian].
- Shenderov BA, The microbiota as an epigenetic control mechanism. In: Nibali L; Henderson B (eds). *The Human Microbiota and Chronic Disease: Dysbiosis as a Cause of Human Pathology*. J.Wiley & Sons; 2016. P.79–98.
- Oleskin AV, G. I. El'–Registan, Shenderov BA. [Role of Neuromediators in the Functioning of the Human Microbiota: "Business Talks" among Microorganisms and the Microbiota–Host Dialogue]. *Mikrobiologiya*; 2016; 85(1): 1–24 [In Russian].
- Lyte M Microbial endocrinology in the pathogenesis of infectious disease. *Microbiol Spectrum*; 2016; 4(2):VMBF–0021–2015. doi:10.1128/microbiolspec.VMBF–0021–2015.
- Tsavkelova EA, Botvinko IV, Kudrin VS, Oleskin AV Detection of neuromediator amines in microorganisms by high–performance liquid chromatography. *Dokl Akad Nauk*; 2000; 372: 840–842 [In Russian]
- Eldrup E. Significance and origin of DOPA, DOPAC and dopamine–sulfate in plasma, tissue and cerebrospinal fluid. *Dan Med Bull*; 2004; 31: 34–62.
- Özogul F. Production of biogenic amines by *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumonia* and *Hafnia alvii* using a rapid HPLC method. *Eur Food Res Technol*; 2004; 219: 465–469.
- Oleskin AV, Zhilenkova OG, Shenderov BA, Amerhanova AM, Kudrin VS, Klodt PM. [Starter cultures of lactobacilli – producers of neuromediators (biogenic amines and amino acids)]. *Molochnaja promyshlennost'*; 2014; (9): 42–43 [In Russian].
- Oleskin AV, Zhilenkova OG, Shenderov BA, Amerhanova AM, Kudrin VS, Klodt PM. Lactic–acid bacteria supplement fermented dairy products with human behavior–modifying neuroactive compounds. *J Pharm Nutr Sci*; 2014; 4: 199–206.
- Dubynin VA, Kamenskii AA, Sapin MR, Sivoglazov VN. [Regulatory systems of the human organism]. Moscow; Drofa: 2003 [In Russian]
- Oleskin AV. Biopolitics. The Political Potential of the Life Sciences. Hauppauge (New York): Nova Science Publishers; 2012.
- Averina OV, Danilenko VN. Human intestinal microbiota and its role in the development and functioning of the nervous system. *Microbiology*; 2017; 86(1): 1–19 [In Russian].
- Grandy DK, Miller GM, Li JX. "TAARgeting addiction"–the alamo bears witness to another revolution: an overview of the plenary symposium of the 2015 behavior, biology and chemistry conference. *Drug Alcohol Depend*; 2016; 159: 9–16.
- Arias–Carrion O, Poppel E. Dopamine, learning, and reward–seeking behavior. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*; 2007; 67(4): 481–8.
- Cosentino M., Marino F. Nerve Driven immunity: noradrenaline and adrenaline. In: *Nerve–Driven Immunity*. Springer Vienna: Springer; 2012. P. 47–96.
- Cosentino M, Marino F, Kustrimovic N. Endogenous catecholamines in immune cells: discovery, functions and clinical potential as therapeutic targets. *Brain Immune Trends*; <http://brainimmune.com/endogenous-catecholamines-in-immune-cells-discovery-functions-and-clinical-potential-as-pharmacotherapeutic-targets-3>.
- Levite M. Dopamine and T cells: dopamine receptors and potent effects on T cells, dopamine production in T cells, and abnormalities in the dopaminergic system in T cells in autoimmune, neurological and psychiatric diseases. *Acta Physiol (Oxford)*; 2016; 216(1): 42–89.
- Orlova EV, Pashchenkov MV, Davydovskaya MV, Klimova SV, Khozova AA, Mugutdinova BT, Boyko AN. [The role of dopamine in the regulation of the interaction between nervous and immune systems in multiple sclerosis]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Specvypuski.*; 2012; 112(2): 34–40 [In Russian].
- Ley S, Weigert A, Brune B. Neuromediators in inflammation—a macrophage/nerve connection. *Immunobiology*; 2010; 215(9–10): 674–84.
- Wu J, Zhang R, Tang N, Gong Z, Zhou J, Chen Y, Chen K, Cai W. Dopamine inhibits the function of Gr–1+CD115+ myeloid–derived suppressor cells through D1–like receptors and enhances anti–tumor immunity. *J Leukoc Biol*; 2015; 97(1): 191–200.
- Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, Nagler CR, Ismagilov RF, Mazmanian SK, Hsiao EY. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*; 2015; 161(2): 264–76.
- Oleskin AV, Shishov VI, Malikina KD. Symbiotic biofilms and brain neurochemistry. New York Nova Science Publishers; 2010.
- O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain–gut–microbiome axis. *Behav Brain Res*; 2015; 277: 32–48.
- Shenderov BA. [Microbial Functional Ecology and Functional Nutrition. V.2. Social and Ecological Consequences of an Imbalance in the Microbial Ecology of Humans and Animals]. Moscow; Grant: 1998 [In Russian]
- Rook GA, Raison CL, Lowry CA. Can we vaccinate against depression? *Drug Discov Today*; 2012; 17(9–10): 451–8.
- McPherson RA, Pincus MR, Henry JB. *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*. Philadelphia: Philadelphia, PA : Elsevier/Saunders; 2011.
- Knecht LD, O'Connor G, Mittal R, Liu XZ, Daftarian P, Deo SK, Daunert S. Serotonin Activates Bacterial Quorum Sensing and Enhances the Virulence of *Pseudomonas aeruginosa* in the Host. *EBioMedicine*; 2016; 9: 161–9.
- Williams BB, Van Benschoten AH, Cimermanic P, Donia MS, Zimmermann M, Taketani M, Ishihara A, Kashyap PC, Fraser JS, Fischbach MA. Discovery and characterization of gut microbiota decarboxylases that can produce the neurotransmitter tryptamine. *Cell Host Microbe*; 2014; 16(4): 495–503.
- Paulmann N, Grohmann M, Voigt JP, Bert B, Vowinckel J, Bader M, Skelin M, Jevsek M, Fink H, Rupnik M, Walther DJ. Intracellular serotonin modulates insulin secretion from pancreatic beta–cells by protein serotonylation. *PLoS Biol*; 2009; 7(10): e1000229.
- Shajib MS, Khan WI. The role of serotonin and its receptors in activation of immune responses and inflammation. *Acta Physiol (Oxford)*; 2015; 213(3): 561–74.
- Arreola R, Becerril–Villanueva E, Cruz–Fuentes C, Velasco–Velazquez MA, Garcés–Alvarez ME, Hurtado–Alvarado G, Quintero–Fabian S, Pavon L. Immunomodulatory effects mediated by serotonin. *J Immunol Res*; 2015; 2015: 354957.
- Roshchina VV, Evolutionary considerations of neurotransmitters in microbial, plant, and animal cells. In: Lyte M; Freestone PPE, (Eds). *Microbial Endocrinology, Interkingdom Signaling in Infectious Disease and Health*. New York: Springer; 2010.
- Gardini F, Rossi F, Rizotti L, Torriani S, Grazia L, Chiavari C, Coloretti F, Tabanelli G. Role of *Streptococcus thermophilus* PRI60 in histamine accumulation in cheese. *Int. Dairy J.*; 2012; 27: 71–76.
- Malikina KD, Shishov VA, Chuvelev DI, Kudrin VS, Oleskin AV. Regulatory role of neuromediator amines in *Saccharomyces cerevisiae* cells. *Appl Biochem Microbiol*; 2010; 46(6): 672–677.
- Wouters MM, Vicario M, Santos J. The role of mast cells in functional GI disorders. *Gut*; 2016; 65(1): 155–68.
- Panula P, Chazot PL, Cowart M, Gutzmer R, Leurs R, Liu WL, Stark H, Thurmond RL, Haas HL. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCVIII. Histamine Receptors. *Pharmacol Rev*; 2015; 67(3): 601–55.
- Zampeli E, Tiligada E. The role of histamine H4 receptor in immune and inflammatory disorders. *Br J Pharmacol*; 2009; 157(1): 24–33.

51. Gao C, Major A, Rendon D, Lugo M, Jackson V, Shi Z, Mori-Akiyama Y, Versalovic J. Histamine H2 receptor-mediated suppression of intestinal inflammation by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *M Bio*; 2015; 6(6): e01358–15.
52. Wall R, Cryan JF, Ross RP, Fitzgerald GF, Dinan TG, Stanton C. Bacterial neuroactive compounds produced by psychobiotics. *Adv Exp Med Biol*; 2014; 817: 221–39.
53. Platt B, Riedel G. The cholinergic system, EEG and sleep. *Behav Brain Res*; 2011; 221(2): 499–504.
54. Silva-Herdade AS, Saldanha C. Effects of acetylcholine on an animal mode of inflammation. *Clin Hemorheol Microcirc*; 2013; 53(1–2): 209–16.
55. Piletz JE, Aricioglu F, Cheng JT, Fairbanks CA, Gilad VH, Haenisch B, Halaris A, Hong S, Lee JE, Li J, Liu P, Molderings GJ, Rodrigues AL, Satriano J, Seong GJ, Wilcox G, Wu N, Gilad GM. Agmatine: clinical applications after 100 years in translation. *Drug Discov Today*; 2013; 18(17–18): 880–93.
56. Satriano J. Arginine pathways and the inflammatory response: interregulation of nitric oxide and polyamines: review article. *Amino Acids*; 2004; 26(4): 321–329.
57. Uranchimeg D, Kim JH, Kim JY, Lee WT, Park KA, Batbaatar G, Tundevrentsen S, Amgalanbaatar D, Lee JE. Recovered changes in the spleen by agmatine treatment after transient cerebral ischemia. *Anat Cell Biol*; 2010; 43(1): 44–53.
58. Chai J, Luo L, Hou F, Fan X, Yu J, Ma W, Tang W, Yang X, Zhu J, Kang W, Yan J, Liang H. Agmatine reduces lipopolysaccharide-mediated oxidant response via activating PI3K/Akt pathway and up-regulating Nrf2 and HO-1 expression in macrophages. *PLoS One*; 2016; 11(9): e0163634.
59. Anuchin AM, Chuvelev DI, Kirovskaya TA, Oleskin AV. [Effects of monoamine neuromediators on the growth-related variables of *Escherichia coli* K-12]. *Mikrobiologiya*; 2008; 77(6): 758–765 [In Russian].
60. Rogovskii VS. [Mechanisms of immune tolerance in cancer and in normality]. *Rossiiskij immunologicheskij zhurnal*; 2015; 9(18)(2): 171–185 [In Russian].
61. Oleskin AV, Vodolazov IR, Zhilenkova OG, Shenderov BA. Dopamine, norepinephrine, and serotonin produce no significant effect on the growth of *Lactobacillus acidophila*.; ISGSB: Jena, 2016.
62. Martins FS, Nardi RM, Arantes RM, Rosa CA, Neves MJ, Nicoli JR. Screening of yeasts as probiotic based on capacities to colonize the gastrointestinal tract and to protect against enteropathogen challenge in mice. *J Gen Appl Microbiol*; 2005; 51(2): 83–92.
63. Shamsuddin D, Tuazon CU, Levy C, Curtin J. *Bacillus cereus* panophthalmitis: source of the organism. *Rev Infect Dis*; 1982; 4(1): 97–103.

РЕЗЮМЕ

Настоящая работа посвящена роли эволюционно-консервативных соединений, играющих роль нейротрансмиттеров и нейрогормонов в организме животных и человека, в сложном взаимодействии трех систем 1) населяющей организм, особенно желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), микробиоты; 2) нервной системы; 3) микроэкологической, нервной и иммунной систем. Хотя функционирование каждой из этих систем – с учетом роли нейромедиаторов – достаточно детально охарактеризовано в литературе, комбинирование этих данных остается пока не реализованной новаторской задачей, в решение которой вносит вклад данная концептуальная работа. Взаимодействие микробиоты и иммунной системы на нейромедиаторном «языке» рассматривается на материале литературных и собственных данных, в основном на примере биогенных аминов. В работе продемонстрирована необходимость критического переосмысления стратегий использования пробиотиков в терапии и профилактике, в силу продукции пробиотиками нейромедиаторов, так или иначе модифицирующих функционирование иммунной системы человеческого организма.

Ключевые слова: нейротрансмиттеры, нейромедиаторы, нейрохимия, микробиота, пробиотики, иммунная и нервная системы, биогенные амины, серотонин, норадреналин, дофамин, ДОФА, гистамин, ацетилхолин, агматин.

ABSTRACT

This work is concerned with the role of evolutionary conserved substances, neurotransmitters and neurohormones, within the complex framework of the microbial system–nervous system–immune system axis in the human or animal organism. Although the operation of each of these systems per se is relatively well understood, their combined effects on the host organism still await further research. Drawing on recent research on host-produced and microbial low molecular weight neurochemicals such as biogenic amines, we suggest that these mediators form a part of a universal neurochemical “language”. Therefore, it is imperative to reform the current strategies of using probiotic microorganisms and their metabolites for treating and preventing dysbiosis-related diseases. In particular, we should take into account probiotics’ capacity to produce mediators that can considerably modify the operation of the microecological, immune, and nervous system of the human organism.

Keywords: neurotransmitters, neuromediators, neurochemicals, microbiota, probiotics, immune & nervous systems, biogenic amines, serotonin, norepinephrine, dopamine, DOPA, histamine, acetylcholine, agmatine.

Контакты:

Олескин А.В. E-mail: aoleskin@rambler.ru