

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СИМБИОТИЧЕСКОЙ МИКРОБИОТЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА С НЕРВНОЙ СИСТЕМОЙ ОРГАНИЗМА-ХОЗЯИНА

УДК 614.2; 579.61

Олескин А.В.

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

INTERACTION OF THE SYMBIOTIC MICROBIOTA OF THE GASTRO-INTESTINAL TRACT WITH THE NERVOUS SYSTEM OF THE HOST ORGANISM

A.V. Oleskin

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Введение

Симбиотические микроорганизмы заселяют всевозможные ниши на поверхности и внутри животного организма. У человека они присутствуют на коже (с особенно высокой концентрацией микробных клеток на скальпе, в подмышечных и паховых складках, межпальцевых промежутках), конъюнктиве глаз, слизистых оболочках пищеварительной системы, верхних дыхательных и мочеполовых путей. Микроорганизмы (микробиота) каждой зоны человеческого тела исполняют важные функции. К их числу относится *барьерная* функция, которую можно проиллюстрировать вводящим примером – симбиотической микробиотой дыхательных путей, препятствующей заселению их слизистой оболочки патогенными микроорганизмами. Микробиота также способствует развитию (*онтогенетическая* функция) и поддержанию гомеостаза, т.е., нормального физиологического состояния (*гомеостатическая* функция микробиоты), соответствующих тканей и органов [1].

Впрочем, все указанные функции не менее характерны и для микробиоты поверхности кожи, которая рассматривается как первый барьер организма на пути патогенов; нарушение целостности этого барьера чревато развитием кожных заболеваний (экзема, псориаз и др.). На примере кожной микробиоты можно продемонстрировать также ее *иммуномодулирующую* функцию: микробиота влияет на функционирование иммунной системы человека или животного (см. [2]). Барьерная функция выполняется в норме также вагинальной микробиотой. Представители р. *Lactobacillus*, потребляя углеводы слизистых клеток вагинального эпителия, образуют молочную кислоту, которая подавляет рост других микроорганизмов, включая потенциальные патогены (особенно *Gardnerella vaginalis*), угрожающие развитием инфекции – бактериального вагиноза.

В особенности обильной и разнообразной является микробиота желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которая составляет около 90% всей индигенной (постоянно присутствующей у данных индивидов) микробиоты. «Как и хозяин целиком, желудочно-кишечный тракт служит домом для триллионов бактерий,... выполняющих в организме позвоночного-хозяина специфические пищеварительные, защитные и другие симбиотические функции в обмен на долю нутриентов (питательных веществ) и уникальные условия, в которых они живут и размножаются» [3]. Микробиоте ЖКТ посвящено большое число публикаций последних десятилетий. Особенно важную роль играет микробиота кишечника, в первую очередь его «густонаселенной» микроорганизмами дистальной части (толстой кишки).

Различные микробные метаболиты в рамках двустороннего обмена сигналами в системе микробиота-хозяин способны модифицировать функции нервной системы через метаболические, эпигенетические и нейроэндокринные механизмы. «Мы зависим от мириад важнейших нейрорхимических факторов, производимых микробами» [4. P.1]. Так, серотонергическая (зависимая от нейромедиатора серотонина) система головного мозга, ведающая многими аспектами эмоционального поведения, не может развиваться в полной мере при отсутствии микробиоты [5].

При этом эффекты микробных нейрорхимических факторов на нервные клетки могут быть как прямыми, так и опосредованными [6–9]. В литературе последних лет множатся данные о способности короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), биогенных аминов, пептидов, нейрорхимических аминокислот микробного происхождения взаимодействовать с различными клеточными рецепторами прокариотических и эукариотических организмов, модифицируя в ту или иную сторону эн-

докринную, иммунную и в особенности нервную систему высших организмов. В частности, биогенные амины, включающие катехоламины, серотонин, гистамин, ацетилхолин, вероятно, агматин, а также и некоторые другие низкомолекулярные соединения, обладают широким спектром гормональных и/или нейромедиаторных функций в организме человека [10–13].

Согласно последним научным данным, симбиотическая микробиота пищеварительного тракта человека принимает активное участие в регуляции деятельности его нервной системы. Выявленная в последнее время способность микробиоты кишечника обмениваться химической информацией с головным мозгом и, таким образом, влиять на его развитие и функционирование еще более расширило наши знания о многообразных эффектах низкомолекулярных соединений микробного происхождения на организм животных и человека.

Становится все более очевидным, что нормальное функционирование мозга связано не только с организмом хозяина, но и находится под влиянием его симбиотической микробиоты. Так как бактерии способны и распознавать, и синтезировать нейромедиаторы и нейроэндокринные гормоны, следует согласиться с мнением Wenner [14], считавшей, что «нарушая кишечную микрофлору, мы в серьезной мере нарушаем химию мозга». Взаимодействие микробиоты кишечника с нервной системой пищеварительного тракта и мозгом млекопитающих подтверждено во многих работах [15–19]. Выдвинута достаточно серьезная гипотеза о том, что без микробиоты человек не смог бы достичь современного уровня познавательных способностей [20].

Данные на моделях гнотобионтов. На моделях безмикробных (стерильных) животных (гнотобионтов, GF-животных) в сравнении с конвенциональными (с микробиотой) животными показана роль симбиотической микробиоты в метаболических, протективных, трофических процессах, прямо связанных с функционированием нервной системы и в особенности мозга, что проявляется как в поведении организма-хозяина, так и в его нейрогормональных характеристиках [21–23].

«Эксперименты со стерильными мышами показали, что у этих животных снижена плотность нервной сети, уменьшено число нейронов, приходящихся на один ганглий» [24].

Повышенный уровень тревожности наблюдали у безмикробных крыс, которые проводят меньше времени за обнюхиванием незнакомых сородичей, чем крысы с микробиотой в кишечнике, менее охотно выходят в центральную часть экспериментальной камеры, предпочитая ее более «безопасные» угловые зоны [25, 26].

С приведенными данными кажутся не вполне согласующимися результаты недавних исследований с мышами, в которых показано повышенная исследовательская активность и сниженный уровень тревожности у безмикробных мышей при их тестировании в открытом поле; безмикробные мыши менее депрессивны, чем их колонизованные микробиотой собратья. Тревожное и депрессивное поведение наблюдали только у «бывших безмикробных» мышей, которым трансплантировали микробиоту от людей с тяжелой депрессией (но не от людей с нормальным психическим статусом, служивших контролем в этих опытах) [26, 27].

Безмикробные (GF) мыши демонстрируют усиленный поведенческий ответ на стресс удержания (мышь для получения стресса фиксируют в определенном месте) [4]. Безмикробные мыши социально не активны, их соци-

альное поведение нарушено: они не пытаются вступать в контакт со знакомыми или с новыми конспецификами (товарищами по виду), которых они менее активно обнюхивают, чем особи с нормальной микробиотой. Эти данные с GF-мышами демонстрируют значение микробиоты ЖКТ для развития адекватного социального поведения. Отметим, что ранняя (по возрасту особи) колонизация микробиотой ЖКТ безмикробных мышей приближает их социальное поведение к норме [28].

У GF мышей нарушена познавательная (когнитивная) активность, в частности, запоминание новых объектов (рабочая память [4]). GF-мыши склонны к повторяющимся стереотипным действиям типа чистки собственной шерсти (что несколько напоминает стереотипизацию поведения людей, страдающих расстройствами психики, в частности, аутистического спектра). Колонизация кишечника мышей нормальной микробиотой нормализует многие их поведенческие реакции, однако не устраняет когнитивный дефект безмикробных с рождения мышей: они не узнают знакомых конспецификов [4, 29–31].

Поведенческие особенности таких «бывших безмикробных» мышей напоминают таковые у мышей-доноров микробиоты. Так, у безмикробных мышей линии BALB/c, для которой характерна низкая исследовательская активность и «робость», появляется интенсивное исследовательское поведение после колонизации их ЖКТ микробиотой мышей NIH Swiss с высокой исследовательской активностью. Гнотобионты линии NIH Swiss после трансплантации им микробиоты BALB/c демонстрируют свойственное последним поведение [26, 31, 32]. У GF мышей ослаблен барьер между кровотоком и мозгом (*гемато-энцефалический барьер*), ибо снижена экспрессия белков тесных контактов между образующими барьер глиальными клетками. Барьер может быть восстановлен колонизацией ЖКТ полезными бактериями – *Clostridium tyrobutyricum* или *Bacteroides thetaiotaomicron*, или же для его восстановления достаточно ввести продукт этих бактерий – бутират. Контролируя состояние гемато-энцефалического барьера, компоненты микробиоты ЖКТ могут не только вырабатывать вещества, воздействующие на мозг и, соответственно, психику и поведение, но и «решать», какие из этих веществ проникнут в мозг.

В мозгу у GF-мышей снижены уровни мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), стимулирующего рост и дифференциацию нейронов, а также формирование связей (синапсов) между нейронами [29]. У безмикробных мышей выявлен аномально высокий уровень адренкортикотропного гормона (АКТГ) и кортикостерона в крови¹ и в то же время снижены сывороточные концентрации дофамина, гамма-аминомасляной кислоты, серотонина [29]; в гиппокампе мозга у них повышена активность генов (*Sec22a5*, *Aqp1*, *Stat5a*, *Ampd3* и др.), чьи белковые продукты так или иначе участвуют в синтезе рецепторов к глюкокортикоидам [27]. В гипоталамусе у GF-мышей отмечается снижение уровня нейротрансмиттера гистамина [33].

В полосатом теле (зоне мозга) у безмикробных мышей повышена скорость метаболизма нейротрансмиттеров – норадреналина, дофамина и серотонина, что связывают с повышенной у них двигательной активностью [29, 30]. В гиппокампе у них повышен уровень серотонина и его ме-

¹ Правда, в недавней работе получены данные, что уровни АКТГ и кортикостерона повышены в плазме крови у мышей только при остром стрессе, а базовые уровни этих гормонов не отличаются статистически достоверно от таковых у мышей с колонизованным микроорганизмами ЖКТ [27].

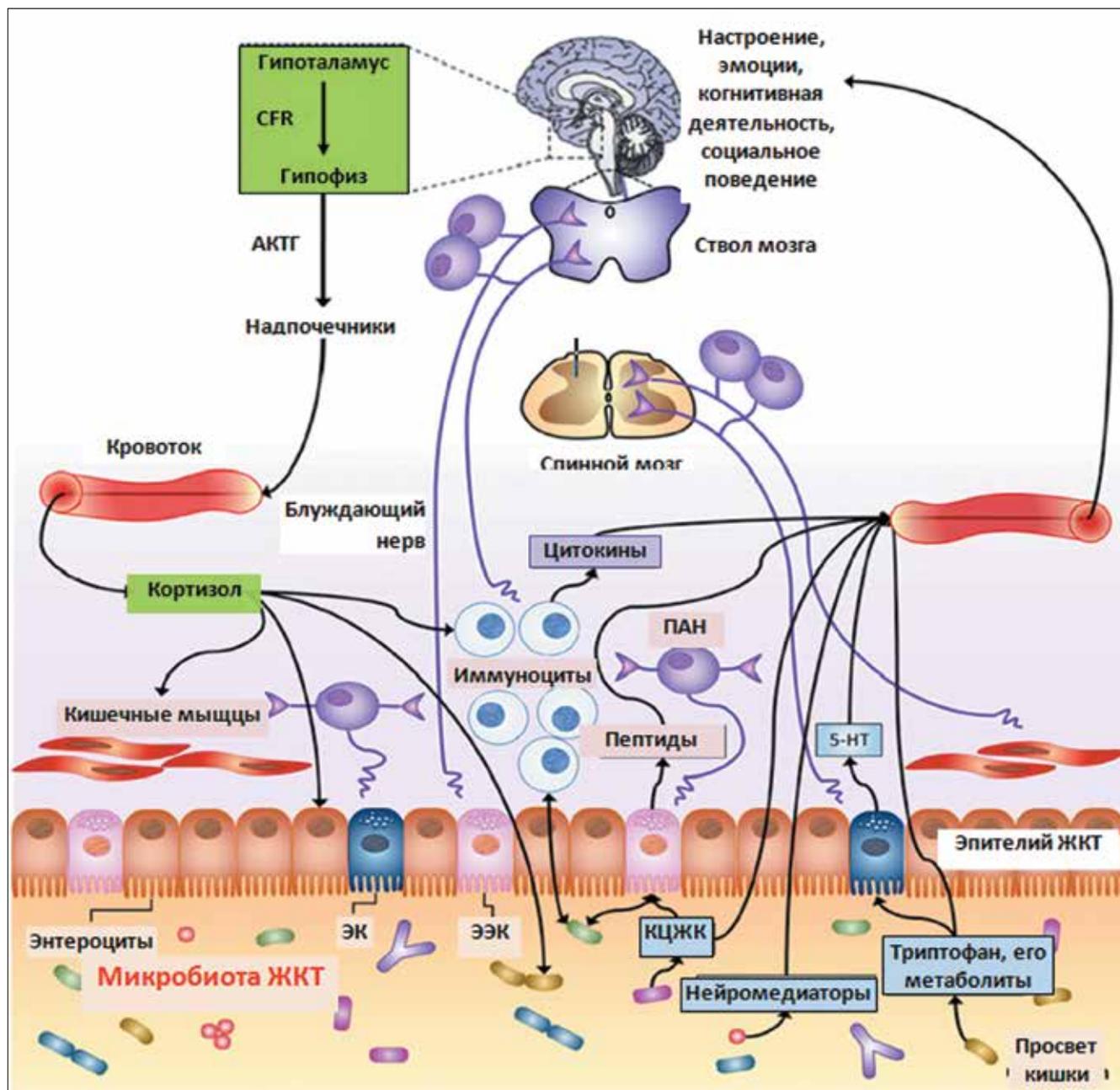


Рис. 1. Двустороннее взаимодействие микробиоты и нервной системы в рамках оси микробиота-кишечник-мозг может реализоваться многими путями, вовлекающими эндокринные, иммунные и нейрональные механизмы. 5-НТ – серотонин; АКТГ – адренокортикотропный гормон; RF – кортикотропин-высвобождающий фактор; ЭК – энтерохромаффинные клетки; ЭЭК – энтероэндокринные клетки; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ПАН – первичный афферентный нейрон; КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты (по [40], изменено)

таболита 5-индолилуксусной кислоты. Эти концентрации нормализуются при введении нормальной микробиоты в организм мышонка, но не взрослой мыши [31].

Уровень кортикостерона в крови повышен у безмикробных крыс, у которых в гиппокампе снижены уровни мРНК, соответствующие глюкокортикоидному рецептору [25, 27]. Нормализация уровней кортизола и серотонина достигается при заселении ЖКТ мышей полезными пробиотическими бактериями *Bifidobacterium infantis* [4]. Отметим, что КЦЖК микробного происхождения сами по себе также нормализуют уровень сывороточного серотонина, вызывая его выделение энтерохромаффинными клетками эпителия кишечника, т.е. выступают как метаболиты.

Микробиота способна влиять на концентрации серотонина и других нейротрансмиттеров и более прямым образом: сама выделять их или их предшественники, проникающие в мозг (например, триптофан как предшественник серотонина и триптамина).

Отсутствие микробиоты по-разному влияет на мышей разного пола: так, отмеченное снижение уровня BDNF в мозгу характерно для GF-самцов, но не для GF-самок. Безмикробные мыши-самцы, но не самки, демонстрируют аномально интенсивный выброс кортикостерона в ответ на стресс [34].

Введение комбинации антибиотиков модельным животным, начиная с их раннего возраста, приводит к резкому обеднению таксономического состава микро-

биоты и уменьшение ее суммарного количества в ЖКТ; подобные животные демонстрируют нейрохимические и поведенческие особенности, сопоставимые с таковыми у безмикробных животных [35].

Роль энтеральной нервной системы. Кишечная микробиота непосредственно взаимодействует с энтеральной нервной системой (ЭНС), которая обладает значительной автономией по отношению к остальным частям нервной системы (ЦНС, симпатической и парасимпатической нервной системе). ЭНС включает в себя не менее 0.5 млн. нейронов (больше, чем все периферические ганглии, вместе взятые) [36], а также вспомогательные клетки типа астроглии (энтероглии), которые обеспечивают диффузионный барьер между кишечными капиллярами и ганглиями ЭНС; последние обладают защитными действиями по отношению к нейронам ЭНС и обеспечивают их питательными веществами [3]. ЭНС обладает существенным сходством с ЦНС по структуре и в ней функционируют практически все типы нейротрансмиттеров, представленные в ЦНС [36]. В отличие от прочих звеньев периферической нервной системы, ЭНС может функционировать без контроля со стороны головного мозга, в том числе при хроническом вегетативном состоянии, когда большая часть мозга не активна [2]. ЭНС регулирует секреторную деятельность кишечника, его моторику, поддержание слизистой оболочки в функционирующем состоянии, а также деятельность иммунной системы кишечника. Одной из важных функций ЭНС также является регуляция проницаемости барьерного слоя кишечной стенки по отношению как к химическим факторам, так и микробным клеткам.

Как уже указывалось, микробиота непосредственно, при участии выделяемых ею нейроактивных соединений, взаимодействует с ЭНС, регулируя ее активность. «Результаты приведенных работ дают основания предположить наличие прямых, индуцируемых микробиотой, ответов энтеральной нервной системы. Влияние микробиома на энтеральную нервную систему состоит не только в регуляции нейрональной активности, но и в развитии и поддержании гомеостаза кишечной популяции глиальных клеток» [24. С.12].

О важной роли микробиоты для нормального функционирования ЭНС говорит, например, тот факт, что ЭНС безмикробных мышей отличается сниженной способностью реагировать на различные стимулы; эта способность восстанавливается при заселении кишечника мышей пробиотическим штаммом *Lactobacillus reuteri* [31].

Помимо ЭНС, ЖКТ иннервируется также разветвлениями обеих главных ветвей периферической нервной системы – симпатической и парасимпатической, которые также взаимодействуют с микробиотой ЖКТ [3].

Ось микробиота-кишечник-мозг: двунаправленное взаимодействие. Микробиота манипулирует поведением хозяина. С учетом все возрастающего понимания роли микробиоты ЖКТ для здоровья и психики индивида предложено расширить известный термин «ось кишечник-мозг» (gut-brain axis) до «ось микробиота-кишечник-мозг» (microbiota-gut-brain axis) [6, 17–19, 37, 38]. В целом, ось микробиота–кишечник–мозг включает в себя всю кишечную микробиоту, ЭНС, парасимпатическую и симпатическую нервную систему и ЦНС в их функциональном взаимодействии с эндокринной и иммунной системами, осуществляемом при участии гуморальных факторов – цитокинов, нейропептидов и многочисленных других сигнальных молекул (рисунок).

Следует еще раз подчеркнуть двунаправленный характер взаимодействия между звеньями в оси микробиота–кишечник–мозг. Микробиота непосредственно воздействует на различные аспекты функционирования нервной системы и особенно головного мозга (например, на активность микроглии (мозговых иммунных клеток), проницаемость барьера между кровотоком и мозгом (гемато-энцефалического барьера), созревание нервных клеток (нейрогенез), синтез и выделение неротрансмиттеров и др. Не менее значимо воздействие мозга и всей нервной системы на ЖКТ и его микробиоту. Это в наиболее драматической форме проявляется при повреждении мозга. Так, мозговой инсульт влечет за собой изменение состава кишечной микробиоты (на примере микроорганизмов слепой кишки), что особенно затрагивает бактерий семейств *Peptococcaceae* и *Prevotellaceae* [39].

Норрис и соавт. [16] объясняют вкусовые и диетические предпочтения хозяина питательными потребностями микробиоты пищеварительного тракта. Введение в кишечник белковых компонентов кишечных палочек усиливает секрецию подавляющих аппетит пептидов (глюкагон-подобный пептид-1, панкреатический пептид PYY) [40].

Множатся данные о существенном влиянии микробиоты на социальное поведение хозяина [41, 42], особенно совершаемые хозяином акты альтруизма [43]. Высказано предположение, что микроорганизмы манипулируют хозяином для повышения собственной выживаемости и распространения в популяции хозяев [43, 44]. Поэтому, например, альтруистическое поведение более вероятно в тех случаях, когда оно облегчает перенос микроорганизмов от одного хозяина к другому, а именно при обмене пищей (обмен заглоченной кровью между летучими мышами-вампирами; кормление детенышей родителями; трофаллакис, т.е. передача пищи в семьях общественных насекомых), физическом контакте (включая груминг – взаимную чистку шерсти – в группах приматов и других млекопитающих), жизни в одном жилище [43].

Микроорганизмы-патогены способны модифицировать реакцию организма-хозяина на инфекцию в интересах собственного выживания и распространения. Так, при инфекционном процессе в кишечнике выделяется интерлейкин-1 β , который через блуждающий нерв воздействует на гипоталамус, вызывая резкое снижение аппетита (анорексию). Однако *Salmonella enterica* serovar. *Typhimurium* вырабатывают белок SlrP, который блокирует выделение интерлейкина-1 β в кишечнике зараженной мыши и, таким образом, предотвращает снижение аппетита у нее. В результате мышь не погибает от инфекции так быстро, как зараженная не производящим SlrP мутантом *S. enterica* serovar. *Typhimurium* мышь (у которой голодание способствует проникновению бактерий в печень, селезенку и мезентериальные лимфатические узлы). Продлевая жизнь хозяина путем сохранения его аппетита, возбудитель в то же время способствует активному выделению бактериальных клеток с пометом и тем самым ускоряет собственное распространение в популяции мышей-хозяев [45].

Что касается симбиотической микробиоты, то ее манипулирующее влияние на хозяина может быть направлено на то, чтобы обеспечить собственное выживание и процветание за счет улучшения здоровья организма-хозяина. В то же время следует ожидать, что эволюция организма хозяина направлена на усиление его зависимости от микробиоты и в то же время его способности

регистрировать состояние своей микробиоты и регулировать его [46].

Микробные химические компоненты, например, полисахариды бактериальной клеточной капсулы и КЦЖК, влияя на кишечную моторику и на нервную систему хозяина, в то же время воздействуют на иммунную систему [46, 47] и способствуют выработке *толерантности* хозяина. Это означает отсутствие или резкое ослабление воспалительного ответа иммунной системы на их присутствие. Более того, полезная (симбиотическая) микробиота снижает воспалительную реакцию, вызванную патогенными микроорганизмами. Так, вызываемый патогеном *Helicobacter hepaticus* колит у мышей не развивается в том случае, если наряду с патогеном животным вводят пробиотический штамм *Bacteroides fragilis* [48].

Граница между патогенной и симбиотической (полезной) микробиотой оказывается в ряде случаев подвижной, что связывают с тем, что оба типа микробиоты реализуют стратегию собственного выживания, которая может сопровождаться причинением вреда хозяину или, напротив, идти ему на пользу. Симбионт *Bacteroides thetaiotaomicron*, не приносящий вреда мышам дикого типа, вызывает воспалительный процесс в толстом кишечнике у генетически модифицированных мышей, которые неспособны вырабатывать нормальные концентрации противовоспалительных факторов (IL-10, TGF- β) [48].

Было высказано возражение против гипотезы о манипулировании микроорганизмами поведения хозяина: такое манипулирование требует затраты энергии и поэтому микробы-манипуляторы будут оказываться в проигрыше по отношению к иным микроорганизмам, которые тратят энергию только на собственный рост и развитие и поэтому, вероятно, вытеснят микробов-манипуляторов. Во многих случаях хозяин своим поведением облегчает выживание и распространение микроорганизмов-симбионтов [46].

Отношения между микробиотой и хозяином в рамках концепции оси микробиота-кишечник-мозг могут быть описаны в терминах кооперации как объединения двух или более особей ради выполнения той или иной задачи. Человек предоставляет жизненное пространство и пищу для микробиоты, в то время как микробиота воздействует на развитие и функционирование хозяина [2].

Симбиотическая микробиота способна влиять на эмоции, связанные с выбором и приемом пищи [18, 33], регулируя функционирование дофаминовой системы и воздействуя на чувства «сытости» или, наоборот, голода, ассоциируемые с присутствием нейропептидов (включая грелин, глюкагон-подобный пептид, инсулин, лептин, пептид YY), синтез которых, в свою очередь, находится под влиянием КЦЖК микробиоты происхождения.

Симбиотическая микробиота также в норме снабжает организм важными для функционирования нервной системы витаминами группы В, биотином, убихиноном, плазмалогенами и др. В частности, снижение при старении организма концентраций плазмалогенов² как протекторов ненасыщенных жирных кислот от окисления и регуляторов их метаболизма связывают с развитием слабоумия (деменции), болезни Альцгеймера [49]. В норме вклад в продукцию плазмалогенов вносят представители *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Clostridium* [49].

² Плазмалогены (альдегидогенные липиды) — фосфолипиды, у которых в первом положении глицерина находится не жирная кислота, а остаток спирта с длинной алифатической цепью, связанный простой эфирной связью.

Микробные липополисахариды (ЛПС) грамотрицательных бактерий влияют на настроение человека и его когнитивные (познавательные) процессы как через посредничество иммунной системы (цитокины и интерлейкины и другие продукты, включая нейромедиаторы действуют на мозг), так и непосредственно, связываясь с Толл-подобными рецепторами на глиальных клетках мозга [50]. Системное введение ЛПС в организм модельных животных приводит к воспалительному процессу в нервной системе и нейродегенеративным процессам; эта модель используется для изучения подобных процессов [2].

Известно, что кишечная микробиота изменяет уровень тревожности у мышей и крыс, влияет на диетические предпочтения хозяина, выбор им полового партнера, его социальность (стремление жить в составе социальной группы), распознавание обонятельных сигналов, включая феромоны, и др. В частности, оппортунистические *Citrobacter rodentium* и *Campylobacter jejunii*, активируя через афферентные (центростремительные) пути в составе блуждающего нерва ядро одиночного пути (*nucleus tractus solitarius*) и латеральное парабрахияльное ядро в стволе мозга, усиливают тревожное поведение и снижают познавательные способности мышей; последующее введение в ЖКТ коктейля пробиотических бактерий нормализует поведение мышей [31, 32]. В плане механизма этого эффекта патогенов интересно, что *C. jejunii* уже в низких дозах активирует экспрессию генов *c-fos* в головном мозгу [51].

Возбудитель язвенной болезни *Helicobacter pylori* у модельных животных меняет пищевое поведение: они едят чаще, но меньшими порциями (возможно, поедание пищи становится болезненным). В нейронах дугообразного ядра мозга снижается образование проопиомеланокортина, предшественника нескольких пептидных гормонов, а в среднем возвышении гипоталамуса стимулируется синтез провоспалительного цитокина TNF- α ; гемато-энцефалический барьер становится более проницаемым [32].

Пищевое поведение в существенной мере зависит от активности сигнальных механизмов, определяющих восприятие человеком или животным пяти различных вкусов (сладкого, горького, соленого, кислого, умами). Модуляция данных сигнальных механизмов микробиотой может побудить хозяина к предпочтительному потреблению определенных видов пищи, что может быть частью уже упомянутого выше манипулирующего воздействия микробиоты на поведение хозяина. У *GF* мышей наблюдается увеличенное число локализованных в кишечнике рецепторов, отвечающих за восприятие сладкого вкуса и в то же время сниженное число ротовых рецепторов, участвующих в восприятии вкуса жирной пищи, что, очевидно, отражается на вкусовых предпочтениях этих мышей в сравнении с содержащими микробиоту мышами [33].

Под влиянием микробиоты находятся также такие важные для пищевого поведения аспекты физиологии и поведения хозяина функции, как обонятельная, связанная с поиском и приемом пищи, психическая (когнитивная) деятельность, пищевое импульсивное и компульсивное поведение (связанное с непреодолимым стремлением реализовать какой-либо пищевой ритуал или получить желаемую пищу) и даже социальные аспекты приема пищи (контакт между людьми во время коллективной трапезы может способствовать распространению микроорганизмов в человеческой популяции). Отметим, что, влияние микробиоты на функции обо-

нительной системы является важным дополнительным аспектом ее уже кратко рассмотренного воздействия на социальное поведение; контакты между индивидами в большой мере стимулируются зависимыми от микробиоты кожи и всего организма пахучими веществами (феромонами). Особенно это касается поиска и выборов брачного партнера [52].

У людей воспалительные заболевания кишечника (Inflammatory bowel disease, болезнь Крона), при которых меняется состав микробиоты ЖКТ, приводят к тревожному состоянию и депрессии [17, 18]. В подобных ситуациях под влиянием дисбиоза и накопления потенциальных патогенов в ЖКТ развивается иммунный ответ с выделением цитокинов и провоспалительных медиаторов, которые действуют как на центральную, так и на периферическую (особенно на энтеральную) нервную систему.

В отличие от толстой кишки, тонкий кишечник в норме отличается низкой концентрацией микробных клеток, и развитие в нём обильной микробиоты рассматривается как патологическое состояние (дисбиоз). При этом образующий микробиотой D-лактат воздействует на мозг, вызывая поведенческие и когнитивные нарушения [31].

Дополнительными примерами контролирующего влияния микробиоты (если включать в нее также и вирусы) на поведение организма-хозяина являются: 1) возникновение агрессивного поведения и водобоязни у млекопитающих, инфицированных вирусом бешенства; 2) прекращение страха перед кошками и лечение к ним и к запаху кошачьей мочи у мышей и крыс, зараженных *Toxoplasma gondii*; 3) неспособность к размножению сверчков при воздействии передаваемого при спаривании вируса IIV-6/CrIV; хозяин продолжает пытаться спариваться, и таким путем вирус распространяется среди сверчков [30]; 4) интенсификация сексуального поведения (спаривания) и повышенная двигательная реакция на пахучие вещества у дрозофилы, зараженной *Wolbachia pipientis* [44].

В то же время ось микробиота—кишечник—мозг допускает и воздействие в обратном направлении: от головного мозга через нервные пути и гуморальные факторы (включая нейромедиаторы в роли нейрогормонов) ЖКТ и от него на микробиоту. Достаточно отметить, что микробиота человека отзывается не только на различные экзогенные факторы и агенты, но и на изменения в физиологическом и нейропсихологическом состоянии ее хозяина [19]. Так, эмоции гнева или страха заметно увеличивают пропорцию клеток *Bacteroides thetaiotaomicron* в микробиоме толстого кишечника [53].

Решение мозга о предпочтении той или пищи неизбежно влияет на микробиоту кишечника. В экспериментах мышей приучали к преимущественному питанию провернутой говядиной; у них увеличивалось таксономическое разнообразие микробиоты, что сопровождалось изменением режима работы мозга. У мышей улучшалась оперативная и долговременная память и в то же время замедлялась скорость поиска пищи и облегчалось тревожное поведение [32].

Пути взаимодействия микробиоты с центральной нервной системой. Важную роль во взаимодействии между центральной нервной системой и микробиотой ЖКТ играют:

1) выделяемые микробиотой нейроактивные соединения, способные при определенных условиях проникать через барьеры между кишечной стенкой и кровеносными или лимфатическими сосудами, а также между

кровеносным и мозгом (гемато-энцефалический барьер) и непосредственно воздействовать на головной мозг. К числу таких проникающих в мозг микробных продуктов относятся ДОФА и ГАМК. Микроорганизмы продуцируют также непроницающие в кровотоке нейромедиаторы³, например, серотонин, дофамин, норадреналин [9–13, 38]. Такие нейроактивные соединения оказывают локальное влияние, в частности, на уровне ЭНС, которая может системно воздействовать на весь организм;

2) иннервирующий ЖКТ блуждающий нерв (*n. vagus*) с афферентными (центростремительными) и эфферентными (центробежными) волокнами [4, 30]. «Блуждающий нерв входит в число важнейших координирующих систем организма, включая парасимпатическую регуляцию деятельности сердца, бронхов, секреторной и моторной функций желудочно-кишечного тракта. Сенсорные окончания *n. vagus* имеют высокую плотность во всех органах и тканях и способны обеспечить головной мозг объемной информацией об их функциональной активности» [24. С.31]. Микробиота способна влиять на активность этого нерва, соединяющего ЭНС и головной мозг и передающего по афферентным волокнам в мозг сигналы о состоянии (гомеостазе) ЖКТ, включая чувство тошноты, распирания, насыщения. Благодаря блуждающему нерву, микробиота влияет на поведение и настроение человека. Потенциально патогенные и оппортунистические бактерии, включая *Citrobacter rodentium* и *Campylobacter jejunii*, способны активировать распространение вызванных стрессом импульсов по *n. vagus*. Перерезание этого нерва тормозит многие микробные эффекты, например, связанную с *Lactobacillus rhamnosus* JB-1 активацию синтеза рецептора к нейромедиаторной аминокислоте ГАМК (рецептор GABA_B) в поясной извилине коры головного мозга мышей [31];

3) эффекты микробиоты на центральную нервную систему могут быть опосредованы ее воздействием на иммунную систему.

Влияние микробиоты ЖКТ на организм человека и его нервно-психический статус во многом опосредовано также воздействием на систему гипоталамус-гипофиз-надпочечники (НРА-система). Модификация работы этой системы микробными нейроактивными соединениями предрасполагает к возникновению депрессии, тревожности, биполярного расстройства (перемежающиеся периоды мании и депрессии), синдрома эмоционального выгорания и хронической усталости. Именно через посредничество НРА-системы нарушающие микробиоту в раннем возрасте ребенка факторы (изменения диеты, антибиотики, психосоциальный стресс и др.), влияют на нервную систему, вызывая в дальнейшем психические расстройства в соответствии с гипотезой Баркера [54]. Восстановление микробиоты кишечника, особенно с применением пробиотиков, снижает риск возникновения вышеуказанных нарушений нервно-психической деятельности.

Безмикробные мыши отличаются аномально интенсивной реакцией системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники на стресс-факторы. Избыточное реагирование НРА-системы нормализуется введением *GF*-животным пробиотических *Bifidobacterium infantis*. Напротив, колонизация ЖКТ *GF*-мышей патогенными *E. coli* усиливает реакцию НРА-системы на стресс [2].

Имеются указания, что, помимо гипоталамуса (это-

³ Проникновение подобных нейроактивных веществ через барьер в кишечной стенке в кровотоки и далее в мозг через гемато-энцефалический барьер возможно при стрессе, когда нарушается целостность этих барьеров.

го «интерфейса» между мозгом и внутренними органами), другие мозговые структуры (префронтальная (лобная) зона коры больших полушарий также), подвергаются воздействию микроорганизмов. Нельзя не отметить и роль миндалевидного тела мозга (амигдалы), участвующего в восприятии болевых ощущений от внутренних органов, в социальном поведении и эмоциональных реакциях. Стрессовые факторы, модифицирующие микробиоту ЖКТ, также могут воздействовать на миндалевидное тело мозга, особенно потому что оно содержит множество рецепторов к глюкокортикоидам, которые активно вырабатываются при стрессе. В онтогенезе индивида детский возраст и старость являются критическими периодами перестройки микробиоты с угрозой возникновения дисбиоза. В эти же периоды жизни человека возникает и наибольший риск развития нарушений в миндалевидном теле, проявляющихся синдромом раздраженной толстой кишки и психическими расстройствами (шизофрения, аутизм и другие) [55].

Микробиота ротовой полости воздействует на мозг и поведение при посредничестве тройничного и лицевого нервов; в патологических ситуациях ротовая микробиота способствует нейродегенеративным процессам [2].

Психические расстройства и микробиота ЖКТ. В последние десятилетия в литературе накапливаются данные о взаимосвязи нервно-психических заболеваний и микробиологических нарушений в ЖКТ. Дисбиозы с выраженной желудочно-кишечной симптоматикой часто сопровождаются функциональными нарушениями головного мозга. В перечень нервно-психических расстройств, ассоциированных с дисбиозами ЖКТ, включают такие заболевания и синдромы как обсессивно-компульсивное расстройство (синдром навязчивых состояний), пост-травматический стресс, состояние паники, биополярное расстройство (маниакально-депрессивный психоз), шизофрения, заболевания аутистического спектра (собственно аутизм, синдром Аспергера), ADHD (дефицит внимания с гиперактивностью), болезни Паркинсона и Альцгеймера, наркомании, рассеянный склероз, гепатическая энцефалопатия (поражение печени с мозговой симптоматикой), эпилепсия, мигрень [2].

Особое значение в последнее время приобретают исследования о роли микробиоты в развитии депрессии – опасного психического расстройства, лишаящего людей трудоспособности и угрожающего суицидальным исходом. В связи с всевозрастающим распространением депрессии во всем мире Всемирная ассоциация здравоохранения (World Health Organization, 2012) объявила приоритетным направлением меры по ее профилактике. Безмикробные крысы, которым трансплантировали фекальную микробиоту людей, страдающих депрессией, приобретали характерные для этой патологии поведенческие и физиологические характеристики, включая безразличие к приятным стимулам, тревожное поведение, а также изменения в метаболизме триптофана как предшественника нейромедиатора серотонина [56].

Трансплантация ЖКТ безмикробных мышей микробиотой людей, страдающих синдромом раздраженного толстого кишечника с диареей (irritable bowel syndrome with diarrhea, IBS-D), сопровождалась у животных психическими симптомами в форме тревожности. Колонизованные микробиотой больших IBS-D мыши (но не мыши с микробиотой здоровых людей) характеризовались ускоренным прохождением пищи через ЖКТ, нарушением барьерной функции кишечника, активацией иммунной системы и тревожным поведением [57].

В фекалиях детей с аутизмом (психическим заболеванием, при котором затруднен контакт больного с внешним миром и нарушено его социальное поведение и познавательные (когнитивные) способности и наблюдаются повторяющиеся (стереотипные) действия), происходит накопление повышенных количеств представителей родов *Clostridium*, *Desulfovibrio* и *Bacteroidetes*. Эти бактерии продуцируют значительные количества КЦЖК, в первую очередь, пропионовой кислоты, которая ассоциирована с патогенезом аутизма и других психических расстройств аутистического спектра [58]. Особенно характерными для микробиоты ЖКТ аутистов являются виды *Anaerofustis stercorhominis*, *Anaerotruncus colihominis*, *Clostridium boltea*, *Cetobacterium someria* [59]. У лиц с аутизмом помимо дисбиоза кишечника и когнитивных дефектов часто обнаруживаются клинические проявления расстройств ЖКТ, в том числе з^аоры, нарушение барьера проницаемости кишечной стенки, проблемы с перевариванием и усвоением углеводов, разрастание лимфоидной ткани тонкой кишки [30, 58]. Статистически дети, страдающие болезнями аутистического спектра, имеют желудочно-кишечные нарушения в 3–4 раза чаще, нежели здоровые дети [36]. Имеются наблюдения, что после длительного пребывания в больнице с симптомами желудочно-дискомфорта у людей возникали или обострялись признаки аутизма [58].

С данными о роли микробиоты ЖКТ в патогенезе аутизма согласуется и тот факт, что удачно⁴ назначение больным аутизмом антибиотиков, по крайней мере, кратковременно улучшает их психическое состояние [32]. Нарастание частоты психических заболеваний аутистического спектра по всему миру в последние десятилетия связывают с изменениями в составе кишечной микробиоты под влиянием как смены диеты и образа жизни и широкого применения дезинфектантов, так и характерных для современности стрессовых воздействий на организм-хозяин и его микробиоту. Показательно, что среди представителей сомалийской диаспоры, живущих в развитых странах, насчитывается больше индивидов с болезнями аутистического спектра, чем среди сомалийцев, живущих на своей родине в Африке [58]. Заслуживает внимание тот факт, что введение здоровым мышам 4-этилфенилсульфата, который выделяется микробиотой мыши и присутствует в повышенной концентрации в сыворотке крови у особей с аутизм-подобным состоянием, ведет к развитию аутизм-подобных симптомов [30].

Депрессия, шизофрения и многие другие психические расстройства также нередко сопровождаются желудочно-кишечными симптомами, что подкрепляет предположение о воздействии микробиоты ЖКТ на мозг и психику не только здоровых людей, но и лиц с вышеуказанной психической патологией. Поскольку шизофрения тесно связана с нарушением оси микробиота-кишечник-мозг, улучшение ее работы путем нормализации кишечной микробиоты может способствовать улучшению клинического состояния пациентов [2].

Изменение микробиоты в процессе старения индивида, по высказанной недавно гипотезе [4], может способствовать воспалительным процессам в мозгу и приводить к деменции (старческому слабоумию), болезни

⁴ Понятно, что если антибиотик подавляет не способствующую аутизму, а, напротив, помогающую излечению пробиотическую микробиоту, то следует ожидать усиления симптомов аутизма, что вполне соответствует клиническим наблюдениям [58].

Альцгеймера, а также диабету, который негативно влияет на мозг.

Многие нейродегенеративные заболевания (включая болезни Альцгеймера и Паркинсона) причинно связаны с первичными нарушениями в кишечнике и дисбиозом. Дегенерация вначале наблюдается в энтеральной нервной системе и лишь затем распространяется на головной мозг; улучшение состояния оси микробиота-кишечник-мозг путем нормализации структуры кишечной микробиоты оказывает лечебное влияние в этих случаях. При дисбиозе измененная микробиота или ее метаболиты индуцируют формирование в организме человека амилоида – белка, вызывающего дегенеративные изменения в мозговой ткани; специально подобранные пробиотики способны предупредить или останавливать эти процессы [2, 39, 60].

При болезни Альцгеймера в коре головного мозга и его подкорке (варолиев мост, гиппокамп), а также в ганглиях тройничного нерва обнаруживаются антигены клеток *Treponema socranskii* и *T. pectinovorum* [53]. При гепатической энцефалопатии – состоянии, при котором под влиянием нарушенной работы печени (например, при её циррозе) страдают функции головного мозга – кишечный микрoэкологический дисбаланс характеризуется повышенным содержанием бактерий рода *Veillonella* [31]. Как предполагает М. Лайт, кишечные бактерии при нарушении работы печени вырабатывают лиганды к бензодипиновым рецепторам. Попадая в мозг, эти микробные продукты активируют ГАМК-ергическую систему, что способствует развитию клинической картины поражения мозга при гепатической энцефалопатии [18].

У пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, отмечено аномальное повышение уровня патологического бактериального метаболита индикана, свидетельствующего о серьезном дисбиозе ЖКТ. При биопсии кишечника у лиц с болезнью Паркинсона в сигмовидной кишке обнаружено значительное снижение количественного содержания бутират-производящих бактерий (*Roseburia* и *Faecalibacterium* spp.) с противовоспалительным эффектом и увеличение числа протеобактерий рода *Ralstonia*, способствующих воспалению [39].

При болезнях Альцгеймера и Паркинсона, а также амилотрофном латеральном склерозе происходит дегенерация лобной и височной долей мозга и возникают соответствующие нейро-психические нарушения. В развитии этих заболеваний патогенетическую роль играют амилоиды, вызывающие неправильную укладку нейронных белков и, способствующие воспалению нервной ткани и окислительному стрессу. Имеются указания, что в продукции этих амилоидов, активно участвуют различные микроорганизмы (*B. subtilis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella enterica*, *S. typhimurium*, *S. aureus*, *Streptococcus mutans*) [60].

Отмеченное выше структурное и нейрохимическое подобие ЦНС и ЭНС создает предпосылки для коморбидности (совместного заболевания) обоих отделов нервной системы. В частности, факторы, обуславливающие расстройство функций ЦНС, в то же время могут приводить к дефектам функций ЭНС и, соответственно, тесно взаимодействующей с ней микробиотой; желудочно-кишечные симптомы при нервно-психических болезнях (нарушения аутистического спектра, амиотрофный латеральный склероз, губчатая энцефалопатия, болезни Паркинсона и Альцгеймера) связывают с функциональными нарушениями ЭНС.

Вновь подчеркнем, что многие первично-соматические болезни, вызывая дисбиотические нарушения микробиоты ЖКТ, часто сопровождаются нервно-психическими клиническими проявлениями. Например, при циррозе печени одновременно наблюдаются изменения в кишечной микробиоте и гепатическая энцефалопатия с поражением мозга и психической симптоматикой (когнитивные нарушения) [26].

Соединяющие ЭНС и ЦНС нервные пути могут служить распространению патологических процессов, в том числе и микробного происхождения [36].

Таким образом, сегодня можно констатировать, что «риск возникновения нейродегенеративных заболеваний следует связывать с глубокой разбалансировкой microbiome-gut-brain axis». К сожалению, такая разбалансировка во многом объясняется широким использованием в современном обществе антибиотиков, антигистаминных препаратов⁵, антидепрессантов, а также алкоголя [49]. Существенно влияя на психику и поведение хозяина, микробиота человека может рассматриваться как эволюционная сила, активно модулирующая у него социальное поведение и формирование социальных структур и воздействующая на нейро-психические механизмы аффилиации (стремления жить в составе группы), восприятия социального поведения других, выбора брачного партнёра, сексуального поведения [4].

Итак, микробиота заселяет всевозможные ниши организма-хозяина и в особенности желудочно-кишечный тракт. Выделяя различные низкомолекулярные сигнальные вещества и в то же время специфически реагируя на «хозяйские» сигналы, микроорганизмы постоянно взаимодействуют с нервной системой (включая головной мозг) и этот постоянный диалог может как стабилизировать его соматическое и психическое состояние здоровья, так и вести к его серьезным нарушениям.

⁵ Здесь уместно отметить, что гистамин, чью функцию подавляют данные препараты, служит стимулятором роста ряда микросимбионтов человека, например, *E. coli*.

Список литературы:

1. Man W.H., de Steenhuijsen Pijters W.A., Bogaert D.; The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health; *Nature Reviews Microbiology*; 2017; 15: 259–270.
2. Liang S., Wu X., Jin F.; Gut-brain physiology: rethinking psychology from the microbiota-gut-brain axis; *Frontiers in Integrative Neuroscience*; 2018; 12: 1–24.
3. Sharkey K.A., Savidge T.C.; Role of enteric neurotransmitters in host defense and protection of the gastrointestinal tract; *Anatomic Neuroscience: Basic and Clinical*; 2014; 182: 70–82.

References:

1. Man W.H., de Steenhuijsen Pijters W.A., Bogaert D.; The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health; *Nature Reviews Microbiology*; 2017; 15: 259–270.
2. Liang S., Wu X., Jin F.; Gut-brain physiology: rethinking psychology from the microbiota-gut-brain axis; *Frontiers in Integrative Neuroscience*; 2018; 12: 1–24.
3. Sharkey K.A., Savidge T.C.; Role of enteric neurotransmitters in host defense and protection of the gastrointestinal tract; *Anatomic Neuroscience: Basic and Clinical*; 2014; 182: 70–82.

4. Dinan T.G., Stilling R.M., Stanton C., Cryan J.F.; Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior; *Journal of Psychiatric Research*; 2015; 63: 1–9.
5. Clarke G., Grenham S., Scully P., Fitzgerald P., Moloney R.D., Shanahan F., Dinan T.G., Cryan J.F.; The microbiota-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonin system in a sex-dependent manner; *Molecular Psychiatry*; 2013; 18: 888–673.
6. Олескин А.В., Шендеров Б.А.; Биополитический подход к реабилитации: потенциальная роль микробной нейрхимии; *Вестник восстановительной медицины*; 2013; 1: 60–67.
7. Shenderov B.A. Probiotic (symbiotic) bacterial languages; *Anaerobe*; 2011; 17: 490–495.
8. Shenderov B.A.; The microbiota as an epigenetic control mechanism. Chapter 11. In: L. Nibali, B. Henderson (ed.); *The Human Microbiota and Chronic Disease: Dysbiosis as a Cause of Human Pathology*. 1st Edition; L., N.Y.: J.Wiley & Sons; 2016: pp.179–197.
9. Шендеров Б.А., Синица А.В., Захарченко М.М.; *Метабиотики: вчера, сегодня, завтра*; Спб.: Крафт; 2017.
10. Олескин А.В., Эль-Регистан Г.И., Шендеров Б.А.; Межмикробные химические взаимодействия и диалог микробиота-хозяин: роль нейромедиаторов; *Микробиология*; 2016; 85(1): 1–24.
11. Oleskin A.V., Shenderov B.A.; Neuromodulatory effects, targets of the SCFAs and gasotransmitters produced by the human symbiotic microbiota; *Microbial Ecology in Health and Disease*; 2016; 27: 30971–30982.
12. Oleskin A.V., Shenderov B.A., Rogovsky V.S.; Role of neurochemicals in the interaction between the microbiota and the immune and the nervous system of the host organism Probiotics and Antimicrobial Proteins; 2017; 9(3): 215–234.
13. Oleskin A.V., Zhilenkova O.G., Vodolazov I.R.; Biotechnology and microbial neurochemistry: Biotechnological implications of the role of neuromediators in microbial systems; *Advances in Biotechnology and Microbiology*; 2017; 2(4): 001–004.
14. Wenner M.; Going with his gut bacteria; *Sci. Amer.*; 2008; July: 90–92.
15. Asano Y., Hiramoto T., Nishino R., Aiba Y., Kimura T., Yoshihara K., Kimura T., Yoshihara K., Koga Y., Sudo N.; Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice; *Amer. J. Physiol Gastrointest Liver Physiol.*; 2012; 303: 1288–1295.
16. Norris V., Molina F., Gewirtz A.T.; Hypothesis: bacteria control host appetites; *Journal of Bacteriology*; 2013; 195: 411–416.
17. Lyte M.; Microbial endocrinology and nutrition: A perspective on new mechanisms by which diet can influence gut-to-brain-communication; *Pharma Nutrition*; 2013; 1; 35–39.
18. Lyte M.; Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: how bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior; *Plos Pathogen.*; 2013; 9(11); 1003726.
19. Stilling R.M., Bordenstein S.R., Dinan T.G., Cryan J.F. Friends with social benefits: host-microbe interactions as a driver of brain evolution and development?; *Front Cell Infect Microbiol*; 2014; 4. doi: 10.3389/fcimb.2014.00147.
20. Montiel-Castro A.J., Gonzalez-Cervantes R.M., Bravo-Ruiseco G., Pacheco-Lopez G.; The microbiota-gut-brain axis: neurobehavioral correlates, health and sociality; *Frontiers in Integrative Neuroscience*; 2013; 7. <https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00070>.
21. Verbrugge E., Boyen F., Gaastra W., Bekhuis L., Leyman B., Van Paris A., Haesebrouck F., Pasmans F.; The complex interplay between stress and bacterial infections in animals; *Veterinary Microbiology*; 2012; 155: 115–127.
22. Шендеров Б.А.; Микробная экология и ее роль в поддержании здоровья; *Метаморфозы*; 2014; 5: 72–80.
23. O'Mahony S.M., Clarke G., Borre Y.E., Dinan T.G., Cryan J.F. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis; *Behavior and Brain Research*; 2014; 277: 32–48.
24. Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В.; Кишечный микробиом как фактор регуляции деятельности энтеральной и центральной нервной системы; *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колоректопроктологии*; 2018; 27(5): 11–19.
25. Crumeyrolle-Arias M., Jaglin M., Bruneau A., Vancassel S., Cardona A., Daugé V., Nudn L., Rabot S.; Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats // *Psychoneuroendocrinology*. 2014. V.42. P.207–217.
26. Foster J.A., Lyte M., Meyer E., Cryan J.F.; Gut microbiota and brain function: an evolving field in neuroscience; *International Journal of Neuropsychopharmacology*; 2016; 19(5): pyv114.
27. Luo Y., Zeng B., Zeng L., Du X., Li B., Huo R., Liu L., Way H., Dong M., Pan J., Zheng P., Zhou C., Wei H., Xie P.; Gut microbiota regulates mouse behavior through glucocorticoid receptor pathway genes in the hippocampus; *Translational Psychiatry*; 2018; 8: 187.
4. Dinan T.G., Stilling R.M., Stanton C., Cryan J.F.; Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior; *Journal of Psychiatric Research*; 2015; 63: 1–9.
5. Clarke G., Grenham S., Scully P., Fitzgerald P., Moloney R.D., Shanahan F., Dinan T.G., Cryan J.F.; The microbiota-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonin system in a sex-dependent manner; *Molecular Psychiatry*; 2013; 18: 888–673.
6. Oleskin A.V., Shenderov B.A.; Биополитический подход к реабилитации: потенциальная роль микробной нейрхимии; *Вестник восстановительной медицины*; 2013; 1: 60–67.
7. Shenderov B.A. Probiotic (symbiotic) bacterial languages; *Anaerobe*; 2011; 17: 490–495.
8. Shenderov B.A.; The microbiota as an epigenetic control mechanism. Chapter 11. In: L. Nibali, B. Henderson (ed.); *The Human Microbiota and Chronic Disease: Dysbiosis as a Cause of Human Pathology*. 1st Edition; L., N.Y.: J.Wiley & Sons; 2016: pp.179–197.
9. Шендеров Б.А., Синица А.В., Захарченко М.М.; *Метабиотики: вчера, сегодня, завтра*; Спб.: Крафт; 2017.
10. Олескин А.В., Эль-Регистан Г.И., Шендеров Б.А.; Межмикробные химические взаимодействия и диалог микробиота-хозяин: роль нейромедиаторов; *Микробиология*; 2016; 85(1): 1–24.
11. Oleskin A.V., Shenderov B.A.; Neuromodulatory effects, targets of the SCFAs and gasotransmitters produced by the human symbiotic microbiota; *Microbial Ecology in Health and Disease*; 2016; 27: 30971–30982.
12. Oleskin A.V., Shenderov B.A., Rogovsky V.S.; Role of neurochemicals in the interaction between the microbiota and the immune and the nervous system of the host organism Probiotics and Antimicrobial Proteins; 2017; 9(3): 215–234.
13. Oleskin A.V., Zhilenkova O.G., Vodolazov I.R.; Biotechnology and microbial neurochemistry: Biotechnological implications of the role of neuromediators in microbial systems; *Advances in Biotechnology and Microbiology*; 2017; 2(4): 001–004.
14. Wenner M.; Going with his gut bacteria; *Sci. Amer.*; 2008; July: 90–92.
15. Asano Y., Hiramoto T., Nishino R., Aiba Y., Kimura T., Yoshihara K., Kimura T., Yoshihara K., Koga Y., Sudo N.; Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice; *Amer. J. Physiol Gastrointest Liver Physiol.*; 2012; 303: 1288–1295.
16. Norris V., Molina F., Gewirtz A.T.; Hypothesis: bacteria control host appetites; *Journal of Bacteriology*; 2013; 195: 411–416.
17. Lyte M.; Microbial endocrinology and nutrition: A perspective on new mechanisms by which diet can influence gut-to-brain-communication; *Pharma Nutrition*; 2013; 1; 35–39.
18. Lyte M.; Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: how bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior; *Plos Pathogen.*; 2013; 9(11); 1003726.
19. Stilling R.M., Bordenstein S.R., Dinan T.G., Cryan J.F. Friends with social benefits: host-microbe interactions as a driver of brain evolution and development?; *Front Cell Infect Microbiol*; 2014; 4. doi: 10.3389/fcimb.2014.00147.
20. Montiel-Castro A.J., Gonzalez-Cervantes R.M., Bravo-Ruiseco G., Pacheco-Lopez G.; The microbiota-gut-brain axis: neurobehavioral correlates, health and sociality; *Frontiers in Integrative Neuroscience*; 2013; 7. <https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00070>.
21. Verbrugge E., Boyen F., Gaastra W., Bekhuis L., Leyman B., Van Paris A., Haesebrouck F., Pasmans F.; The complex interplay between stress and bacterial infections in animals; *Veterinary Microbiology*; 2012; 155: 115–127.
22. Shenderov B.A.; Микробная экология и ее роль в поддержании здоровья; *Метаморфозы*; 2014; 5: 72–80.
23. O'Mahony S.M., Clarke G., Borre Y.E., Dinan T.G., Cryan J.F. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis; *Behavior and Brain Research*; 2014; 277: 32–48.
24. Ivashkin V.T., Ivashkin K.V.; Кишечный микробиом как фактор регуляции деятельности энтеральной и центральной нервной системы; *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колоректопроктологии*; 2018; 27(5): 11–19.
25. Crumeyrolle-Arias M., Jaglin M., Bruneau A., Vancassel S., Cardona A., Daugé V., Nudn L., Rabot S.; Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats // *Psychoneuroendocrinology*. 2014. V.42. P.207–217.
26. Foster J.A., Lyte M., Meyer E., Cryan J.F.; Gut microbiota and brain function: an evolving field in neuroscience; *International Journal of Neuropsychopharmacology*; 2016; 19(5): pyv114.
27. Luo Y., Zeng B., Zeng L., Du X., Li B., Huo R., Liu L., Way H., Dong M., Pan J., Zheng P., Zhou C., Wei H., Xie P.; Gut microbiota regulates mouse behavior through glucocorticoid receptor pathway genes in the hippocampus; *Translational Psychiatry*; 2018; 8: 187.

28. Desbonnet L., Clarke G., Shanahan F., Dinan T.G., Cryan J.F.; Microbiota is essential for social development in the mouse; *Molecular Psychiatry*; 2014; 19; 146–148.
29. Sudo N., Chida Y., Aiba Y., Sonoda J., Oyama N., Yu X. N., Kubo C., Koga Y.; Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice; *Journal of Physiology*; 2004; 558: 263–275.
30. Sampson T.R., Mazmanian S.K.; Control of brain development, function, and behavior by the microbiome; *Cell Host Microbe*; 2015; 17(5): 565–576.
31. Parashar A., Udayabanu M.; Gut microbiota regulates key modulators of social behavior; *European Neuropsychopharmacology*; 2016; 26: 78–91.
32. Bercik P., Collins S.M., Verdu E.F.; Microbes and the gut-brain axis; *Neurogastroenterology Motility*; 2012; 24(5): 405–413.
33. van de Wouw M., Schellekens H., Dinan T.G., Cryan J.F.; Microbiota-gut-brain axis: modulator of host metabolism and appetite; *Journal of Nutrition*; 2017; 147: 727–745.
34. Gur T.L., Worly B.L., Bailey M.T.; Stress and the commensal microbiota: importance in parturition and infant neurodevelopment; *Frontiers in Psychiatry*; 2015; 6: Article 5.
35. Desbonnet L., Clarke G., Traplin A., O'Sullivan O., Crispie F., Moloney R.D., Cotter P.D., Dinan T.G., Cryan J.F.; Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: Implications for brain and behavior; *Brain, Behavior, and Immunity*; 2015; 48: 165–173.
36. Rao M., Gershon M.D.; The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders; *Nature Reviews. Gastroenterology and Hepatology*; 2016; 13: 517–528.
37. Шендеров Б.А.; Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома; М.: Дели Принт; 2008..
38. Lyte M.; Microbial endocrinology: an ongoing personal journey. In: M. Lyte (ed.); *Microbial Endocrinology: Interkingdom Signaling in Infectious Disease and Health*; New York: Springer; 2016: pp.1–24.
39. Westfall S., Lomis N., Kahouli I., Dia S.Y., Singh S.P., Prakash S.; Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis; *Cellular and Molecular Life Sciences*; 2017; 74: 3769–3787.
40. Mazzoli R., Pessione E.; The neuro-endocrinological role of microbial glutamate and GABA signaling; *Frontiers in Microbiology*; 2016; 7: 1934.
41. Libersart F., Delago A., Gal R.; Manipulation of host behavior by parasitic insects and insect parasites; *Annual review of entomology*; 2009; 54: 189–207.
42. Adamo S., Webster J.P.; Neural parasitology: how parasites manipulate host behavior; *Journal of Experimental Biology*; 2013; 216(1): 1–2.
43. Lewin-Epstein O., Aharonov R., Haday L.; Microbes can help explain the evolution of host altruism; *Nature Communications*; 2017; 8: 14040.
44. Rohrscheib C.E., Brownlie J.C.; Microorganisms that manipulate complex animal behaviours by affecting the host's nervous system; *Springer Science Reviews*; 2013; 1: 133–140.
45. Rao S., Schieber A.M., O'Connor C.P., Leblanc M., Michel D., Ayres J.S.; Pathogen-induced inhibition of anorexia promotes host survival and transmission; *Cell*; 2017; 168: 503–516.
46. Johnson K.V.-A., Foster K.R.; Why does the microbiome affect behavior?; *Nature Reviews Microbiology*; 2018; 16: 647–655.
47. Rooks M.G., Garrett W.S.; Gut microbiota, metabolites and host immunity; *Nature Reviews Immunology*; 2016; 16: 341–352.
48. Ayres J.S. Cooperative microbial tolerance behaviours in host-microbiota mutualism; *Cell*; 2016; 165: 1323–1331.
49. Шендеров Б.А., Голубев В.Л., Данилов А.Б., Прищепа А.В.; Кишечная микробиота человека и нейродегенеративные заболевания; *Неврология*; 2016; 1: 7–13.
50. McCusker R.H., Kelley K.W.; Immune–neural connections: how the immune system's response to infectious agents influences behavior; *Journal of Experimental Biology*; 2013; 216 (1): 84–98.
51. Lyte M.; Microbial endocrinology and the microbiota–gut–brain axis; In: M. Lyte, J.F. Cryan (ed.); *Microbial Endocrinology: The Microbiota–Gut–Brain Axis in Health and Disease. Advances in Experimental Medicine and Biology*. 817; New York: Springer; 2014: pp.3–24.
52. McFall-Ngai M., Hadfield M.G., Bosch T.C.G., Carey H.V., Domazet-Loso T.; Animals in a bacterial world, a new imperative for the life sciences; *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.*; 2013; 110: 3229–3236.
53. Hawrelak J.A.; The causes of intestinal dysbiosis: a review; 2004. <http://findarticles.com/p/articles/mim0FDN/is29/ain6112781/print?tag=artBody;col1>.
54. Barker D.J., Osmond C.; Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales; *Lancet*; 1986; 1: 1077–1081.
28. Desbonnet L., Clarke G., Shanahan F., Dinan T.G., Cryan J.F.; Microbiota is essential for social development in the mouse; *Molecular Psychiatry*; 2014; 19; 146–148.
29. Sudo N., Chida Y., Aiba Y., Sonoda J., Oyama N., Yu X. N., Kubo C., Koga Y.; Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice; *Journal of Physiology*; 2004; 558: 263–275.
30. Sampson T.R., Mazmanian S.K.; Control of brain development, function, and behavior by the microbiome; *Cell Host Microbe*; 2015; 17(5): 565–576.
31. Parashar A., Udayabanu M.; Gut microbiota regulates key modulators of social behavior; *European Neuropsychopharmacology*; 2016; 26: 78–91.
32. Bercik P., Collins S.M., Verdu E.F.; Microbes and the gut-brain axis; *Neurogastroenterology Motility*; 2012; 24(5): 405–413.
33. van de Wouw M., Schellekens H., Dinan T.G., Cryan J.F.; Microbiota-gut-brain axis: modulator of host metabolism and appetite; *Journal of Nutrition*; 2017; 147: 727–745.
34. Gur T.L., Worly B.L., Bailey M.T.; Stress and the commensal microbiota: importance in parturition and infant neurodevelopment; *Frontiers in Psychiatry*; 2015; 6: Article 5.
35. Desbonnet L., Clarke G., Traplin A., O'Sullivan O., Crispie F., Moloney R.D., Cotter P.D., Dinan T.G., Cryan J.F.; Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: Implications for brain and behavior; *Brain, Behavior, and Immunity*; 2015; 48: 165–173.
36. Rao M., Gershon M.D.; The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders; *Nature Reviews. Gastroenterology and Hepatology*; 2016; 13: 517–528.
37. SHenderov B.A.; Funktsional'noe pitanie i ego rol' v profilaktike metabolicheskogo sindroma; М.: DeLi Print; 2008..
38. Lyte M.; Microbial endocrinology: an ongoing personal journey. In: M. Lyte (ed.); *Microbial Endocrinology: Interkingdom Signaling in Infectious Disease and Health*; New York: Springer; 2016: pp.1–24.
39. Westfall S., Lomis N., Kahouli I., Dia S.Y., Singh S.P., Prakash S.; Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis; *Cellular and Molecular Life Sciences*; 2017; 74: 3769–3787.
40. Mazzoli R., Pessione E.; The neuro-endocrinological role of microbial glutamate and GABA signaling; *Frontiers in Microbiology*; 2016; 7: 1934.
41. Libersart F., Delago A., Gal R.; Manipulation of host behavior by parasitic insects and insect parasites; *Annual review of entomology*; 2009; 54: 189–207.
42. Adamo S., Webster J.P.; Neural parasitology: how parasites manipulate host behavior; *Journal of Experimental Biology*; 2013; 216(1): 1–2.
43. Lewin-Epstein O., Aharonov R., Haday L.; Microbes can help explain the evolution of host altruism; *Nature Communications*; 2017; 8: 14040.
44. Rohrscheib C.E., Brownlie J.C.; Microorganisms that manipulate complex animal behaviours by affecting the host's nervous system; *Springer Science Reviews*; 2013; 1: 133–140.
45. Rao S., Schieber A.M., O'Connor C.P., Leblanc M., Michel D., Ayres J.S.; Pathogen-induced inhibition of anorexia promotes host survival and transmission; *Cell*; 2017; 168: 503–516.
46. Johnson K.V.-A., Foster K.R.; Why does the microbiome affect behavior?; *Nature Reviews Microbiology*; 2018; 16: 647–655.
47. Rooks M.G., Garrett W.S.; Gut microbiota, metabolites and host immunity; *Nature Reviews Immunology*; 2016; 16: 341–352.
48. Ayres J.S. Cooperative microbial tolerance behaviours in host-microbiota mutualism; *Cell*; 2016; 165: 1323–1331.
49. SHenderov B.A., Golubev V.L., Danilov A.B., Prishchepa A.V.; Kischehnaya mikrobiota cheloveka i neyrodegenerativnye zabolevaniya; *Nevrologiya*; 2016; 1: 7–13.
50. McCusker R.H., Kelley K.W.; Immune–neural connections: how the immune system's response to infectious agents influences behavior; *Journal of Experimental Biology*; 2013; 216 (1): 84–98.
51. Lyte M.; Microbial endocrinology and the microbiota–gut–brain axis; In: M. Lyte, J.F. Cryan (ed.); *Microbial Endocrinology: The Microbiota–Gut–Brain Axis in Health and Disease. Advances in Experimental Medicine and Biology*. 817; New York: Springer; 2014: pp.3–24.
52. McFall-Ngai M., Hadfield M.G., Bosch T.C.G., Carey H.V., Domazet-Loso T.; Animals in a bacterial world, a new imperative for the life sciences; *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.*; 2013; 110: 3229–3236.
53. Hawrelak J.A.; The causes of intestinal dysbiosis: a review; 2004. <http://findarticles.com/p/articles/mim0FDN/is29/ain6112781/print?tag=artBody;col1>.
54. Barker D.J., Osmond C.; Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales; *Lancet*; 1986; 1: 1077–1081.

55. Cowan C.S.M., Hoban A.E., Ventura-Silva A.P., Dinan T.G., Clarke G., Cryan J.F.; Gutsy moves: the amygdala as a critical node in microbiota to brain signaling; *Bioessays*; 2017; 40: 1700172.
56. Kelly J.R., Borre Y., O' Brien C, Patterson E., El Aidy S, Deane J., Kennedy P.L., Beers S., Scott K.A., Moloney G., Hoban A.E., Scott L., Fitzgerald P., Ross P., Stanton C.; Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat; *Journal of Psychiatric Research*; 2016; 82: 109–118.
57. de Palma G., Lynch M.D.J., Lu J., Dang V.T., Deng Y., Jury J., Umeh G., Miranda P.M., Pastor M.P., Sidani S., Pinto-Sanchez M.I., Philip V., McLean P.G., Hagelsieb M.-G., Surette M.G., Bergonzelli G.E., Verdu E.F., Britz-McKibbin P., Neufeld J.D., Collins S.M., Bercik P.; Transplantation of fecal microbiota from patients with irritable bowel syndrome alters gut function and behavior in recipient mice; *Science Translational Medicine*; 2017; 9: eaaf6397.
58. MacFabe D.F.; Short-chain fatty acid fermentation products of the gut microbiome: implications in autism spectrum disorders; *Microbial Ecology in Health and Disease*; 2012; 23: 19260.
59. Вальшев А.В., Гильмутдинова Ф.Г.; Микробная экология пищеварительного тракта человека; О.В. Бухарин (ред.); Экология микроорганизмов человека; Екатеринбург: Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза; 2006: с. 169–290.
60. Giau V.V., Wu S.Y., Jamerlan A., An S.S.A., Kim S.Y., Hulme J.; Gut microbiota and their neuroinflammatory implications in Alzheimer's disease; *Nutrients*; 2018; 10: 1765.
55. Cowan C.S.M., Hoban A.E., Ventura-Silva A.P., Dinan T.G., Clarke G., Cryan J.F.; Gutsy moves: the amygdala as a critical node in microbiota to brain signaling; *Bioessays*; 2017; 40: 1700172.
56. Kelly J.R., Borre Y., O' Brien C, Patterson E., El Aidy S, Deane J., Kennedy P.L., Beers S., Scott K.A., Moloney G., Hoban A.E., Scott L., Fitzgerald P., Ross P., Stanton C.; Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat; *Journal of Psychiatric Research*; 2016; 82: 109–118.
57. de Palma G., Lynch M.D.J., Lu J., Dang V.T., Deng Y., Jury J., Umeh G., Miranda P.M., Pastor M.P., Sidani S., Pinto-Sanchez M.I., Philip V., McLean P.G., Hagelsieb M.-G., Surette M.G., Bergonzelli G.E., Verdu E.F., Britz-McKibbin P., Neufeld J.D., Collins S.M., Bercik P.; Transplantation of fecal microbiota from patients with irritable bowel syndrome alters gut function and behavior in recipient mice; *Science Translational Medicine*; 2017; 9: eaaf6397.
58. MacFabe D.F.; Short-chain fatty acid fermentation products of the gut microbiome: implications in autism spectrum disorders; *Microbial Ecology in Health and Disease*; 2012; 23: 19260.
59. Valyshev A.V., Gil'mutdinova F.G.; Mikrobная ekologiya pishchevaritel'nogo trakta cheloveka; O.V. Buharin (red.); Ekologiya mikroorganizmov cheloveka; Ekaterinburg: Institut kletchnogo i vnutrikletchnogo simbioza; 2006: s. 169–290.
60. Giau V.V., Wu S.Y., Jamerlan A., An S.S.A., Kim S.Y., Hulme J.; Gut microbiota and their neuroinflammatory implications in Alzheimer's disease; *Nutrients*; 2018; 10: 1765.

РЕЗЮМЕ

Симбиотические микроорганизмы заселяют всевозможные ниши на поверхности и внутри организма животного или человека, причем особенно важную роль играет микробиота желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в первую очередь его «густонаселенной» микробиоты дистальной части (толстой кишки). Различные микробные метаболиты в рамках двунаправленного обмена сигналами в системе микробиота-хозяин способны модифицировать функции нервной системы через метаболические, эпигенетические и нейроэндокринные механизмы. С учетом все возрастающего понимания роли микробиоты ЖКТ для здоровья и психики индивида предложено расширить известный термин «ось кишечник-мозг» (*gut-brain axis*) до «ось микробиота-кишечник-мозг» (*microbiota-gut-brain axis*). Кишечная микробиота непосредственно взаимодействует с энтеральной нервной системой (ЭНС), которая обладает значительной автономией по отношению к остальным частям нервной системы; важную роль играет также иннервирующий ЖКТ блуждающий нерв. Наконец, эффекты микробиоты на нервную систему могут быть опосредованы ее воздействием на иммунную систему. Воздействие микробиоты на нервную систему приводит к существенным изменениям в поведении, настроении и даже вкусовых предпочтениях хозяина. В литературе представлены данные о взаимосвязи нервно-психических заболеваний и микрoэкологических нарушений в ЖКТ. В частности, дисбиозы с выраженной желудочно-кишечной симптоматикой часто сопровождаются функциональными нарушениями головного мозга.

Ключевые слова: симбиотическая микробиота, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), нейромедиаторы, ось микробиота-кишечник-мозг, энтеральная нервная система, блуждающий нерв, иммунная система, дисбиоз, нервно-психические заболевания.

ABSTRACT

Symbiotic microorganisms inhabit a wide variety of niches in the human organism. Of paramount importance is the microbiota of the gastro-intestinal (GI) tract, especially of its distal part (the colon). Bidirectional signal exchange proceeds within the microbiota-host system, and diverse microbial metabolites modify the functions of the nervous system via metabolic, genetic, and neuroendocrine pathways. Increasing attention is currently given to the role of the GI microbiota in terms of the host's physical and mental health; therefore, it has been suggested to replace the widely used term *gut—brain axis* with the new term *microbiota-gut-brain axis*. The GI microbiota directly interacts with the enteric nervous system (ENS) that represents a partly autonomous subdivision of the nervous system. An important role is also played by the GI tract-innervating vagus nerve. In addition, the influence of the microbiota on the nervous system can be mediated by the immune system. The microbiota impact on the nervous system of the host results in significant alterations in the host's behavior, mood, and even taste. In the literature, there is evidence that neurological and psychological diseases are linked to microecological disorders (dysbioses) in the GI tract. In particular, dysbioses with manifest GI symptoms are often accompanied by serious brain problems.

Key words: symbiotic microbiota, gastro-intestinal (GI) tract, neuromediators, the microbiota-gut-brain axis, enteric nervous system, nervus vagus, immune system, dysbiosis, neurological and psychological disorders.

Контакты:

Олескин Александр Владимирович. E-mail: aoleskin@rambler.ru, oleskiny@yandex.ru