

<https://doi.org/10.17816/ecogen17491-102>

## ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ ВЛИЯНИЯ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА НА РАЗВИТИЕ ПОСТСТРЕССОРНОГО НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ

© И.Г. Шалагинова, Л.В. Мацкова, Н.М. Гуницева, И.А. Ваколюк

ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград

Для цитирования: Шалагинова И.Г., Мацкова Л.В., Гуницева Н.М., Ваколюк И.А. Эпигенетический механизм влияния микробиоты кишечника на развитие постстрессорного нейровоспаления // Экологическая генетика. — 2019. — Т. 17. — № 4. — С. 91–102. <https://doi.org/10.17816/ecogen17491-102>.

Поступила: 02.04.2019

Одобрена: 20.09.2019

Принята: 17.12.2019

✿ С уязвимостью к стрессу ассоциирован ряд аллелей полиморфных генов, а также дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, нейромедиаторные нарушения и проявления иммунной дисрегуляции. Есть убедительные доказательства наличия признаков нейровоспаления при постстрессорных состояниях человека и животных. Причины и механизмы таких нейроиммунных дисфункций не выяснены. В статье рассматривается возможность участия микробиоты кишечника в инициации и поддержании постстрессорного воспаления через эпигенетические механизмы.

✿ **Ключевые слова:** микробиота; стресс; постстрессорные патологии; нейровоспаление; эпигенетические модификации.

## EFFECTS OF THE INTESTINAL MICROBIOTA ON EPIGENETIC MECHANISMS INVOLVED IN THE DEVELOPMENT OF POST-STRESS NEURO-INFLAMMATION

© I.G. Shalaginova, L.V. Matskova, N.M. Gunitseva, I.A. Vakoliuk

Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

Cite this article as: Shalaginova IG, Matskova LV, Gunitseva NM, Vakoliuk IA.

Effects of the intestinal microbiota on epigenetic mechanisms involved in the development of post-stress neuro-inflammation.

*Ecological genetics*. 2019;17(4):91-102. <https://doi.org/10.17816/ecogen17491-102>.

Received: 02.04.2019

Revised: 20.09.2019

Accepted: 17.12.2019

✿ A number of alleles of polymorphic genes, dysfunctions of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neurotransmitter disorders, and manifestations of immune dysregulation are associated with vulnerability to stress. Post-stress states of humans and animals are accompanied by signs of neuroinflammation, the causes and mechanisms of which remain to be elucidated. The article discusses epigenetic mechanisms by which the intestinal microbiota might participate in the initiation and maintenance of post-stress inflammation.

✿ **Keywords:** microbiota; stress; post-stress pathology; neuroinflammation; epigenetic modifications.

С тех пор как получены доказательства влияния микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) человека на состояние центральной нервной системы (ЦНС) и когнитивные функции [1–5], эти взаимодействия находятся в фокусе нейронауки [6].

Показано, что кишечная микробиота модулирует синтез гормонов, иммунных факторов и нейромедиаторов и может воздействовать на развитие и функционирование мозга, в том числе влиять на выраженность симптомов психических расстройств, таких как депрессия, постстрессовая патология, шизофрения, аутизм [6].

Согласно данным PubMed (запрос *microbiota & stress*), интерес к изучению влияния микробиоты ЖКТ на развитие патологий, связанных со стрессом, неуклонно растет (от 5 статей в 2004 г. до 481 — в 2018 г.).

В 2004 г. впервые было показано, что мыши, лишённые микробиоты (*germ-free*, GF-мыши), демонстрировали значимо большую активность гипотала-

мо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси в ответ на стрессор по сравнению с животными, в известной микрофлоре которых отсутствуют патогенные организмы (*specific pathogen free*, SPF-мыши) [7]. В последующие годы установлена зависимость состояния микроглиальных клеток мозга от качественного и количественного состава микробиоты кишечника [8]. Поскольку микроглия участвует в инициации и поддержании нейровоспаления, сопровождающего постстрессорные состояния, микробиоту рассматривают как один из возможных регуляторов процесса развития постстрессорных патологий [9].

Нейровоспаление — это воспалительная реакция в центральной нервной системе, которая опосредована цитокинами, хемокинами, активными формами кислорода и вторичными мессенджерами. Основным источником провоспалительных медиаторов — активированная микроглия [10]. Эти иммунные клетки в ЦНС обеспечивают основную форму адаптивного иммунного ответа [11].

Известно, что хроническое нейровоспаление сопровождается многие неврологические и психические расстройства (болезнь Паркинсона, депрессию, шизофрению, посттравматическое стрессовое расстройство) [9].

Вопрос о том, каким образом микробиота организма-хозяина участвует в активации микроглии и поддержании нейровоспаления остается открытым. Один из возможных путей — способность бактериальных метаболитов влиять на эпигенетические модификации генов, связанных с иммунорегуляцией [12].

Эпигенетическими модификациями называют наследуемые молекулярные механизмы регуляции экспрессии генов, которые не затрагивают нуклеотидную последовательность ДНК, но приводят к специфическим конформационным изменениям структуры хроматина [13].

Данная статья посвящена анализу исследований последних лет о роли микробиоты кишечника в эпигенетическом контроле развития постстрессорного нейровоспаления.

### МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА ЧЕЛОВЕКА

«Микробиота ЖКТ» — совокупность всех микроорганизмов, населяющих кишечник человека (бактерии, эукариоты, археи и вирусы). В то время как понятие «микробиом» включает полный набор генов этих микроорганизмов [14]. Общее количество бактерий, составляющих микробиоту человека, выше числа клеток человеческого тела:  $3,9 \cdot 10^{13}$  и  $3,0 \cdot 10^{13}$  соответственно [15]. Геном человека содержит в 12 раз меньше генов, чем микробиом. По последним оценкам, общее число генов, составляющих микробиом, — 400 тыс [16]. Из общего числа бактерий в теле взрослого человека 80 % — бактерии кишечника [6].

Состав микробиоты ЖКТ меняется на протяжении всей жизни человека [17]. Заселение кишечника микроорганизмами происходит уже во время внутриутробного развития через амниотическую жидкость и/или пуповинную кровь [18–20]. В меконии здоровых новорожденных детей были обнаружены бактерии [21]. Но основной этап формирования кишечной микробиоты человека происходит во время постэмбрионального развития. Во время и сразу после родов новорожденный контактирует с микробиотой матери, а также окружающей среды и приобретает ряд комменсальных бактерий, заселяющих ЖКТ [22]. Исследования показывают, что первые годы жизни — критический период для формирования «здоровой экосистемы» кишечника [23].

Согласно гипотезе «Старых друзей», такой симбиоз между организмом человека и множеством микроорганизмов, населяющих его кишечник — результат длительной совместной эволюции [24]. Накоплено достаточно доказательств того, что микробиота кишечника выполняет ряд важнейших функций в организме-хозя-

ине. Она участвует в создании и поддержании целостности интерстициального барьера, стимулирует регенерацию клеток эпителия кишечника, продуцирует слизь и питает слизистую оболочку ЖКТ, выделяя некоторые метаболиты [25, 26].

Кишечная микрофлора вовлечена в созревание иммунной системы хозяина благодаря стимуляции врожденного иммунитета на ранних стадиях онтогенеза. Она влияет на развитие связанной с кишечником лимфоидной ткани, активирует адаптивный иммунитет благодаря стимуляции местного и системного иммунного ответа [27], а также участвует в синтезе некоторых нутриентов, гормонов и витаминов, играет важную роль в удалении токсинов.

В нормальных условиях микробиота способна стимулировать иммунную систему, приводя к состоянию низкоинтенсивного физиологического воспаления (паравоспаления). Существует гипотеза о том, что такая стимуляция иммунитета увеличивает толерантность организма хозяина к повреждающему действию патогенных микробов [28].

Но экосистема кишечника крайне уязвима к действиям неблагоприятных факторов. Сложившийся баланс микроорганизмов может быть нарушен как психоэмоциональными факторами (стрессом, в том числе и в пренатальный период), так и диетой, приемом медикаментов [29]. Состав микробиоты ЖКТ так же определяется вирусами [30] и паразитарными инфекциями кишечника [31].

### МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ МИКРОБИОТЫ ЖКТ НА РАЗВИТИЕ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ МОЗГА

К настоящему моменту накоплено достаточно данных о связи качественных и количественных показателей микробиоты кишечника с выраженностью тревожных и депрессивных симптомов как у человека, так и у грызунов [32, 33].

Длительное исследование, проведенное после вспышки бактериального гастроэнтерита в Канаде, показало, что выраженная тревога и депрессия являются факторами риска сохранения кишечных симптомов на протяжении 8 лет после первичной инфекции [34].

В 2013 г. Национальный институт психического здоровья в Соединенных Штатах Америки (National Institute of Mental Health, NIMH, США) запустил программу исследования механизмов взаимодействия микробиоты и мозга с целью создания новых медикаментов и неинвазивного лечения психических расстройств.

Взаимодействие между мозгом и кишечной микрофлорой часто описывают в литературе как ось «микробиота—кишечник—мозг» [1, 6, 29, 32, 33]. Такая коммуникация осуществляется через нейроанатомические пути, эндокринную и иммунную системы, а также через выделение бактериями определенных метаболитов, способных оказывать влияние на нервную систему [6, 35, 36].

Автономная нервная система кишечника и блуждающий нерв обеспечивают один из путей влияния микробиоты кишечника на мозг. Показано, что метаболиты бактерий стимулируют афферентные нейроны энтеральной нервной системы [37].

С 1930-х годов известно, что в эпителии кишечника присутствуют энтероэндокринные клетки. Они электровозбудимы, но до последнего времени считали, что эти клетки не способны формировать синапсы с черепными нервами. В недавнем исследовании [37] был идентифицирован тип сенсорных эпителиальных клеток кишечника, которые имеют синапсы с чувствительными нейронами узлового ганглия (nodose ganglia) блуждающего нерва. Авторы назвали эти клетки «нейроподными» (neuropod cells), так как, являясь эндокринными, они имеют способность формировать нейроэпителиальные сети. С помощью глутаматергических синапсов с блуждающим нервом нейроподные клетки соединяют просвет кишечника напрямую со стволом мозга. Существование таких нервных сетей позволяет мозгу в течение нескольких миллисекунд получить информацию из просвета кишечника.

Известно, что в патогенез постстрессорных патологий большой вклад вносят нарушения в работе гипоталамуса, гипофиза и надпочечников, составляющих гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую (ГГН) ось [38]. Новейшие данные свидетельствуют о существенной роли микробиоты кишечника в нарушениях работы этих структур и, следовательно, в нейроэндокринной дисрегуляции [7].

У GF-мышей стресс, вызванный длительным обездвижением, приводит к значимо большему выбросу кортикостерона и адренокортикотропного гормона (АКТГ) по сравнению с контрольными животными, имеющими нормальную микрофлору. Такой чрезмерный ответ на стресс может быть частично нормализован с помощью предварительной трансплантации стула от контрольных мышей и полностью восстановлен заселением в кишечник индивидуальной бактерии вида *Bifidobacterium infantis* [39].

Один из возможных механизмов такого влияния бактерий на функцию ГГН оси заключается в воздействии их метаболитов на работу глутаматергических и серотонинергических синапсов. У GF-мышей обнаружено значимое снижение экспрессии рецепторов к глутамату (NMDA-рецепторов) и серотонину (5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов) в гиппокампе и коре по сравнению с SPF-мышами. Дефициты глутаматергической и серотонинергической передачи могут приводить к нарушениям работы ГГН оси, действуя на секрецию кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) в гипоталамусе. Длительное воздействие повышенных концентраций КРГ приводит к развитию состояния дистресса, выраженным депрессивным симптомам, бессоннице, хронической тревоге, истощению, понижению либидо [6].

Показано, что стрессор, влияя на работу ГГН оси, может приводить к изменению состава микробиоты. Например, у новорожденных крысят ранняя разлука с матерью приводит не только к долговременным изменениям в работе ГГН оси, но и оказывает длительный эффект на состав микробиоты у потомства [40].

Подобные взаимодействия наблюдаются и при стрессировании взрослых животных. Состав микробиоты у мышей в модели хронического психоэмоционального стресса и у нестрессированных мышей значимо отличается [41]. Показано, что стресс снижает количество *Bacteroides* в слепой кишке и увеличивает число *Clostridium* [42].

Еще один механизм, посредством которого микробиота может влиять на состояние и функции нервной системы — иммунные взаимодействия. Важную роль в коммуникации между бактериями и хозяином играют Толл-подобные рецепторы (TLRs), которые экспрессируются на эпителиальных клетках, моноцитах, макрофагах, дендритных клетках, нейтрофилах и натуральных киллерах, а также широко представлены в нейронах и глиальных клетках [43]. Они распознают консервативные структуры микроорганизмов и являются важным звеном врожденной иммунной системы. После активации TLRs связываются с адаптерными белками и способны индуцировать синтез цитокинов.

Микрофлора кишечника продуцирует нейротрансмиттеры и другие регуляторные молекулы, которые способны влиять на мозг и поведение. К таким веществам относят гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК), серотонин (5-НТ), дофамин, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) [25, 26, 44–46].

Короткоцепочечные жирные кислоты — продукты метаболизма микробиоты кишечника, клетки организма хозяина используют их как источник энергии для синтеза АТФ. В то же время, некоторые из солей таких кислот (пропионат, бутират) вовлечены в эпигенетические модификации в клетках млекопитающих. Так, бактерии из родов *Clostridium*, *Eubacterium* и *Butyrivibrio* способны синтезировать и поставлять бутират из неперевариваемых волокон в просвет желудочно-кишечного тракта. Бутират оказывает ингибирующее действие на гистондеацетилазы (HDACs) и, таким образом, участвует в эпигенетической модификации гистонов [44].

Известны несколько рецепторов для КЦЖК в различных тканях. Наиболее хорошо изучены FFAR2 (Free Fatty Acid Receptor 2), FFAR3 и HCAR2 (Hydroxycarboxylic Acid Receptor 2, так же известен как G Protein-Coupled Receptor 109 A — GPCR109A). В дендритных клетках эти связанные с G-белком трансмембранные белки влияют на клеточный метаболизм, воспаление и окислительный стресс [25]. В лимфоцитах активация этих рецепторов агонистами, такими как КЦЖК регулирует экспансию, дифференцировку и функциональность

Т-клеток [26], что является одним из механизмов воздействия КЦЖК на иммунную систему.

Есть данные о наличии рецепторов к КЦЖК (например, FFAR3) в ЦНС у крыс и периферической нервной системе у мышей [47]. На сегодняшний день нет сведений о наличии FFAR2 и FFAR3 рецепторов на микроглиальных клетках [48], но показано, что КЦЖК влияют на созревание и активность микроглии лабораторных животных [8, 49]. У стерильных мышей выявлены изменения в структуре и плотности микроглиальных клеток. Такой же фенотип может быть воспроизведен, если ингибировать экспрессию FFAR2 и FFAR3 — КЦЖК-рецепторов [6].

Рецептор HCAR2 (точнее его мРНК и соответствующий белок) обнаружен в микроглиальных клетках черной субстанции крыс. Есть работа, в которой показано, что  $\beta$ -гидроксимасляная кислота снижает проявление моторной дисфункции у крыс в модели болезни Паркинсона. Это позитивное влияние связано с подавлением активации микроглии, снижением продукции провоспалительных цитокинов, что предотвращает потерю дофаминергических нейронов черной субстанции. Авторы показали, что  $\beta$ -гидроксимасляная кислота действует на микроглиальные клетки через HCAR2 рецепторы и снижает активацию сигнального пути NF- $\kappa$ B (ключевого медиатора воспаления). Нокдаун HCAR2 отменяет противовоспалительный эффект и снижение активности NF- $\kappa$ B [50].

Другие ключевые метаболиты кишечной микробиоты, включая S-аденозилметионин, ацетил-КоА, никотинамидадениндинуклеотид (НАД) и АТФ служат необходимыми кофакторами для ферментов, которые регулируют метилирование ДНК и модификации гистонов [51]. Так, фолат (метаболит *Bifidobacterium spp.*, и других бактерий) является донором метила и имеет решающее значение для производства S-аденозилметионина, который, в свою очередь, является донором метильной группы и субстратом для ДНК-метилтрансфераз [52].

#### ПОСТСТРЕССОРНЫЕ ПАТОЛОГИИ И ИММУННЫЙ ОТВЕТ

В последние годы активно исследуют нарушения нейроиммунной регуляции при различных психических расстройствах, в том числе и при постстрессорных состояниях.

Есть убедительные данные о наличии признаков нейровоспаления при невротических и связанных со стрессом расстройств у человека и в животных моделях подобных психопатологий (мыши, крысы). В большинстве исследований оценивают уровни провоспалительных цитокинов в крови пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР), посмертные исследования на срезах головного мозга человека единичны.

Обнаружено, что в крови у пациентов с ПТСР по сравнению с контролем и с лицами, перенесшими

травму без развития симптомов заболевания, значимо повышены уровни таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин — 1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли (ФНО) [9].

Эти данные говорят о присутствии периферического воспаления при ПТСР, но не свидетельствуют о его роли в патогенезе заболевания. На то, что периферическое воспаление может быть частью патогенеза ПТСР, указывает тот факт, что более высокие уровни цитокинов, выявленные в плазме крови военных перед их участием в боевых действиях, были связаны с повышенным риском развития ПТСР после их возвращения из горячих точек [53]. Кроме того, более высокий уровень глюкокортикоид-зависимой продукции цитокинов и Т-клеточной пролиферации перед военными действиями, связан с повышенной выраженностью симптомов ПТСР у солдат, после возвращения из зоны боевых действий [54].

Однако отсутствие убедительных данных о признаках нейровоспаления в мозге пациентов, страдающих невротическими, связанными со стрессом, расстройствами, не позволяет однозначно ответить на вопрос о том, насколько уровень периферических цитокинов отражает вовлеченность нейроиммунных процессов в развитие постстрессорных состояний.

Представляется перспективным использовать животные модели для прояснения данного вопроса. В мышиной модели на 8-й день после стрессового воздействия выявлено увеличение уровня циркулирующих в крови моноцитов и тревожности в поведенческих тестах. На 24-й день после стрессового воздействия тревожное поведение и повышенный уровень мРНК провоспалительных цитокинов в микроглиальных клетках (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО и ИЛ-6) все еще наблюдались, при этом периферические признаки воспаления отсутствовали [55]. Так же есть данные о повышенной экспрессии этих же цитокинов в гиппокампе крыс в модели ПТСР, причем данный эффект сохраняется через 2 недели после воздействия стресса [9].

Микроглиальные клетки мозга происходят от макрофагов, клеток, способных к активному захвату и перевариванию чужеродных или токсичных для организма частиц, таких как бактерии, остатки погибших клеток и т. п. Микроглия является первой линией защиты при травмах головного мозга, инфекционных заболеваниях и переходит в активированное состояние при некоторых неврологических и психических расстройствах [6]. Микроглиальные клетки мигрируют в ЦНС во время пренатального развития и активно вовлечены в процессы развития головного мозга через участие в формировании синапсов, образовании нервных клеток, в предотвращении чрезмерной активации нейронов [6].

#### МИКРОБИОТА И ПОСТСТРЕССОРНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

В последнее время в качестве одного из факторов возникновения ряда психиатрических и невроло-

гических заболеваний рассматривают взаимодействие между микробиотой ЖКТ и мозгом, что предполагает взгляд на человека как на суперорганизм или голобионт во всей его сложности.

В перинатальный период функциональное развитие мозга млекопитающих подвержено как внутренним, так и внешним сигналам. Эпидемиологические исследования обнаружили связь между микробными болезнетворными инфекциями в этот период и распространенными нарушениями развития нервной системы, такими как аутизм и шизофрения [2, 5, 35]. На модели грызунов было показано, что воздействие микробных патогенов в ранние постнатальные периоды развития вызывает нарушение когнитивных функций и способствует развитию симптомов тревоги [56, 57].

Сравнение микробиоты ЖКТ у пациентов с ПТСР и здоровых испытуемых, подвергшихся однократному действию стрессора [58], показало уменьшение относительной численности родов *Actinobacteria*, *Lentisphaerae* и *Verrucomicrobia* у пациентов с ПТСР. Данные этого исследования согласуются с выводами, полученными на животных моделях постстрессорной патологии [59]. Был сделан вывод, что дефицит указанных выше микроорганизмов может привести к повышенной уязвимости к ПТСР.

Большинство исследований оси «микробиота—кишечник—мозг» были сфокусированы на животных моделях. Свободные от микробов (GF) линии мышей позволили оценить влияние микробиоты на поведение, а также выяснить эффект конкретных бактерий или изменения диеты на взаимодействие микробиоты, кишечника и мозга. Установлено, что наиболее выраженными особенностями таких мышей являются нарушения в функционировании иммунной системы. Похожие нарушения наблюдаются у пациентов с поведенческими симптомами тревоги [60].

GF-мыши имеют признаки нейровоспаления в тех структурах мозга, которые вовлечены в патогенез связанных со стрессом расстройств [61]. Повышенный уровень провоспалительного ИЛ-1 $\beta$  в миндалинах GF-животных выявляют наряду со снижением нейротрофического фактора BDNF [62].

Было показано, что КЦЖК, продуцируемые микрофлорой кишечника, влияют на нейроиммунную регуляцию через модуляцию состояния и функционирования микроглиальных клеток мозга. Данные метаболиты могут ингибировать деацетилазы гистонов (Histone DeAcetylases, HDACs), то есть регулировать эпигенетические изменения на системном уровне, что сочетается с изменением фенотипа микроглиальных клеток с активированного на противовоспалительный [45, 46].

Фолаты, бутираты, ацетаты, производимые бактериями, участвуют в процессах метилирования ДНК в клетках организма-хозяина. Например, фолаты (про-

дукт жизнедеятельности *Bifidobacterium spp.*) необходимы для синтеза S-аденозилметионина — донора метильной группы А для ДНК-метилтрансфераз [58].

Эти данные поддерживают гипотезу о воздействии микробиоты кишечника на физиологические процессы организма-хозяина посредством влияния на эпигенетическую модификацию генома хозяина.

## ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МОДИФИКАЦИИ И ПОСТСТРЕССОРНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

В современном понимании эпигенетическими модификациями называют такие молекулярные механизмы регуляции экспрессии генов, при реализации которых не затрагивается нуклеотидная последовательность ДНК, но происходят специфичные конформационные изменения структуры хроматина [13, 63].

Эпигенетические модификации могут наследоваться и быть обратимыми. Они вовлечены в процессы дифференциации клеток в многоклеточных организмах и изменения профилей экспрессии генов в ответ на меняющиеся условия окружающей среды [51, 52, 61].

Регуляцию экспрессии генов метилированием регуляторных последовательностей ДНК, модификацией гистонов, некодирующими РНК и посттранскрипционным процессингом РНК относят к числу самых известных эпигенетических механизмов.

Метилирование ДНК заключается в присоединении метильной группы к углероду в пятом положении молекулы цитозина с образованием 5-метилцитозина (5-mc). Метилирование промоторных регионов генов часто приводит к подавлению транскрипции. Однако гидроксиметилирование той же последовательности может стимулировать экспрессию генов [64]. Эти изменения катализируются группой ферментов — ДНК-метилтрансферазами, например DNMT1, DNMT3A и DNMT3B (катализируют метилирование), TET1-3 и IDN1-3 (катализируют гидроксиметилирование).

В отличие от метилирования ДНК, модификации гистонов более разнообразны и сложны. Различные аминокислоты гистоновых хвостов могут быть метилированы, ацетилованы, фосфорилированы и т. д. Эти модификации могут увеличить или уменьшить экспрессию генов в зависимости от типа изменения и его положения [63].

Например, ацетилирование остатков гистонов приводит к повышенной доступности нуклеосомной ДНК для факторов транскрипции, таким образом, увеличивая уровни экспрессии соответствующих генов. Ацетилирование гистона заключается в переносе ацетильной группы от ацетилкофермента А (ацетил-КоА) на лизин гистонов. Гистонацетилирование катализируется лизин-ацетилтрансферазой. Процесс ацетилирования уравновешивается деацетилированием гистонов, удалением ацетильной группы из лизина, который катализируется HDAC [65].

Сложные комбинации метилирования ДНК и модификации гистонов взаимодействуют с более чем 1000 микроРНК. В свою очередь каждая микроРНК может связываться с транскриптами сотен генов в зависимости от вида ткани, таким образом увеличивая сложность транскрипционной реакции организма без увеличения количества генов.

Эпигенетическую регуляцию экспрессии генов рассматривают как механизм взаимодействия среды и генома. Вполне вероятно, что травматическое событие (стрессор) вызывает устойчивые эпигенетические модификации в локусах, связанных с иммунной дисрегуляцией и повышает риск развития ПТСР. Актуальным является вопрос: насколько обратимы и долговременны такие модификации?

На сегодняшний день есть данные о более низком уровне метилирования промоторных областей генов, связанных с иммунным ответом, в том числе провоспалительных *ИЛ-18*, *ИЛ-8* в крови у пациентов с ПТСР, по сравнению с контролем [66–68]. Главное ограничение указанных исследований заключается в измерении уровня метилирования ДНК (мДНК) в сыворотке или цельной крови без учета клеточного состава. Поэтому обсуждаемые результаты могут не отражать ПТСР-специфичные изменения в клетках периферической иммунной системы. В связи с этим, будущие исследования должны определить уровень мДНК в гомогенных клеточных популяциях [69]. Посмертные исследования мозга пациентов с ПТСР в сравнении с нормой отсутствуют, поэтому нет данных об уровне метилирования генов цитокинов в микроглиальных клетках мозга у пациентов [66].

Сравнение уровня метилирования генов, связанных с развитием воспаления, в клетках крови и микроглиальных клетках в животных моделях ПТСР позволит выяснить, насколько выявленные ранее различия в уровне мДНК на периферии коррелируют с эпигенетическими модификациями ДНК в мозге.

Микробиоту кишечника рассматривают как фактор, активно влияющий на развитие нервной системы, функциональное состояние мозга и поведение, в том числе через эпигенетические модификации генов, связанных с нейровоспалением [61].

Как указывалось выше, метаболиты микробиоты ЖКТ (а именно, бутират и пропионат), ингибируют HDAC и, таким образом, влияют на активацию транскрипции генома хозяина [51].

У пациентов с хроническим гастритом присутствие в ЖКТ *Helicobacter pylori* специфически связано с гиперметилированием ДНК в области промотора гена Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (*mgmt*), что уменьшает экспрессию белка MGMT в эпителиальных клетках желудка [70]. MGMT — это ядерный белок, играющий ключевую роль в репарации повреждений

ДНК, вызываемых простыми алкилирующими агентами, и его рассматривают как ген-супрессор опухолевого роста.

Исследования на животных показали, что такие эпигенетические изменения в клетках слизистой желудка связаны с индукцией воспаления в результате инфекции *H. pylori*, а не с самой бактерией. Значительное подавление воспаления иммуносупрессивным препаратом циклоспорин А не влияло на колонизацию *H. pylori*, но блокировало гиперметилирование ДНК [70].

В качестве другого примера можно привести белок (Rv3423.1) *Mycobacterium tuberculosis*, который демонстрирует гистонацетилазную активность в клетках организма хозяина и ацетилюет гистон H3 в положениях K9/K14 [71]. Кроме того, Rv1988, другой секретируемый микобактериальный белок, взаимодействующий с хроматином, имеет метилтрансферазную активность и метилирует гистон H3 в положении H3R42, подавляя экспрессию затронутых генов [72].

Эпигенетические механизмы являются ключевыми посредниками в развитии хронических воспалений вследствие индукции экспрессии генов провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО, индукции COX2 и транскрипционного фактора NF-κB [58].

Например, повышенная экспрессия ФНО при развитии у рыбок *Danio rerio* симптомов раздраженного кишечника связана с потерей функции *uhrf1*, гена, кодирующего убиквитин-подобный белок, который является эпигенетическим регулятором, что приводит к гипометилированию промотора гена ФНО. В результате, опосредованное микробиотой увеличение экспрессии ФНО ведет к рекрутированию иммунных клеток, хроническому воспалению, апоптозу и дисфункции эпителиальных клеток кишечника в качестве барьера [73].

В Т-клетках мыши после их активации при изменении состава микробиоты выявлено деметилирование небольшой промоторной области гена *ИЛ-2*, в результате чего экспрессия гена *ИЛ-2*, который является одним из медиаторов воспаления, увеличивается. Также созревание наивных CD4 Т-клеток до Т-хелперных клеток (Th2) характеризуется быстрым ацетилюрованием H3 гистона в кластерах генов *ИЛ-4/13* [74].

На основании этих исследований, деметилирующие агенты и ингибиторы гистонацетилазы в настоящее время рассматривают в литературе как препараты для эпигенетической терапии, которые нацелены на хроматин в быстро делящихся клетках [75].

Таковыми агентами, влияющими на эпигенетические модификации генов, связанных с воспалением, могут быть метаболиты микроорганизмов кишечника. А в целом, микробиота является новой мишенью для разработки методов коррекции нейровоспаления и постстрессорных патологий через воздействие на эпигеном.

## МИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Обнаружение связи между микробиотой, иммунитетом, воспалением, эпигенетическими модификациями и психическим здоровьем позволило предположить, что воздействие на микробиоту ЖКТ может быть инструментом в борьбе с психическими заболеваниями. Различают пробиотики (живые, полезные микроорганизмы), пребиотики (факторы, способствующие росту бактерий), синбиотики (комбинация пробиотиков и пребиотиков) [76]. Все они, в данном контексте, называются психобиотиками.

Разработка психобиотиков находится на ранней стадии. Пока еще недостаточно доказательств, чтобы сделать однозначный вывод о причинно-следственных связях между употреблением любого про- или пребиотика и изменениями микробиоты ЖКТ [77].

Выявлены основные механизмы действия пробиотиков. Это замещение патогенных микроорганизмов в ходе борьбы за источники питания, за взаимодействия с метаболитами, продукция бактериоцинов, ингибирование бактериальной транслокации, укрепление слизистой оболочки ЖКТ [78, 79], влияние на кальций-зависимые калиевые каналы в сенсорных нейронах кишечника [80], индукция каннабиноидного и опиоидного рецепторов в эпителиальных клетках кишечника [81] и модуляция иммунной системы [82].

К пробиотикам принадлежат бактерии почти исключительно из родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, и они имеют долгую историю безопасного использования [83]. Клинические испытания показали, что пробиотики помогают предотвратить или снизить тяжесть симптомов различных расстройств, включая хроническое воспаление кишечника и синдром раздраженного кишечника. Кроме того, было показано, что трансплантации образцов микробиоты ЖКТ здоровых людей могут помочь людям с заболеваниями язвенного колита [84]. Пробиотики подавляют размножение *Enterococcus*, *Bacillus*, *Listeria*, *Staphylococcus*, и *Salmonella* в ЖКТ, повышают целостность слизистого барьера и модулируют функции иммунокомпетентных клеток [85].

Активно изучают терапевтический потенциал пробиотиков при аутоиммунных заболеваниях нервной системы, например рассеянном склерозе (РС) [86]. Экспериментальный аллергический энцефаломиелит (ЭАЭ) рассматривают как модель РС. Есть данные о различиях в динамике качественного и количественного состава кишечной микробиоты у крыс с индуцированным ЭАЭ, связанных с наличием или отсутствием неврологических симптомов [87]. Введение пробиотика *Enterococcus faecium* L3 увеличивало долю животных с бессимптомной и легкой формами заболевания по сравнению с контрольной группой. У этих крыс в крови выявлено снижение числа НК-клеток и В-клеток и увеличение числа Т-клеток. У пациен-

тов с РС после приема такого же пробиотика отмечали сокращение жалоб на проблемы со стороны ЖКТ, что сопровождалось изменением состава микробного сообщества в кишечнике за счет удаления патогенных видов *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida* [88].

Отдельные экспериментальные данные позволяют предполагать возможность использования коррекции микрофлоры для лечения психических расстройств. Исследования на животных показали, что новорожденные крысы, которых подвергали стрессу в молодом возрасте, после лечения пробиотиками демонстрируют нормальное поведение в тестах, оценивающих уровень тревожности [89]. Введение *Lactobacillus rhamnosus* в течение 10 дней снижает симптомы повышенной тревожности у крыс [90].

На людях рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование показало, что пробиотики могут снизить уровень vWF (фактор фон Виллебранда) и увеличить BDNF и MCP-1 (хемотаксический белок-1 моноцитов) у пациентов с шизофренией [91]. В другом исследовании были выявлены тенденции к снижению выраженности симптомов шизофрении через 14 недель приема пробиотиков у пациентов мужского пола [92].

Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований пациентов с диагнозом глубокой депрессии показал, что пробиотики снижают депрессивные симптомы [93].

Метаанализ семи исследований с участием здоровых добровольцев показал, что добавки с пробиотиками улучшают общее психологическое состояние по сравнению с приемом плацебо [94].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Есть убедительные доказательства наличия признаков нейровоспаления, как у пациентов с постстрессорными патологиями, так и у животных в экспериментальных моделях острого и хронического стресса.

Выяснение причин таких нарушений в иммунорегуляции на молекулярном уровне является актуальной задачей. Известно, что состав микробиоты кишечника влияет на функционирование микроглиальных клеток мозга и, в целом, на поведение экспериментальных животных. Изучение взаимодействия микробиоты, кишечника и мозга является перспективным направлением исследований в биологической психиатрии.

Благодаря активному развитию высокопроизводительных технологий секвенирования генома состав микробиоты ЖКТ человека изучен достаточно детально. Формируется представление о таксономическом распределении и разнообразии микробных сообществ кишечника в норме и при различных патологиях. Некоторые метаболиты микробиоты кишечника могут влиять на эпигенетические модификации генома клеток

организма-хозяина. Выяснение роли микробиоты в таких модификациях генов, связанных с нейровоспалением, углубит понимание механизмов пострессорных патологий и позволит выделить новые мишени для их терапии.

**Источник финансирования.** Программа повышения конкурентоспособности БФУ им. И. Канта среди ведущих мировых научно-образовательных центров (5-100).

#### ЛИТЕРАТУРА

- Jenkins T, Nguyen J, Polglaze K, Bertrand P. Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the gut-brain axis. *Nutrients*. 2016;8(1). pii: E56. <https://doi.org/10.3390/nu8010056>.
- Schmidt C. Thinking from the gut. *Nature*. 2015; 518(7540): S12-S15. <https://doi.org/10.1038/518s13a>.
- Smith P. The tantalizing links between gut microbes and the brain. *Nature*. 2015;526(7573):312-314. <https://doi.org/10.1038/526312a>.
- Mayer E, Knight R, Mazmanian S, et al. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci*. 2014;34(46):15490-15496. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3299-14.2014>.
- Diaz Heijtj R, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(7):3047-3052. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010529108>.
- Wang H, Wang Y. Gut microbiota-brain axis. *Chin Med J*. 2016;129(19):2373-2380. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.190667>
- Sudo N, Chida Y, Aiba Y, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 2004;558(Pt 1):263-275. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.063388>.
- Erny D, Hrabě de Angelis A, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci*. 2015;18(7):965-977. <https://doi.org/10.1038/nn.4030>.
- Deslauriers J, Powell S, Risbrough V. Immune signaling mechanisms of PTSD risk and symptom development: insights from animal models. *Curr Opin Behav Sci*. 2017;14:123-132. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.01.005>.
- DiSabato DJ, Quan N, Godbout JP. Neuroinflammation: the devil is in the details. *J Neurochem*. 2016;139 Suppl 2:136-153. <https://doi.org/10.1111/jnc.13607>.
- Calcia MA, Bonsall DR, Bloomfield PS, et al. Stress and neuroinflammation: a systematic review of the effects of stress on microglia and the implications for mental illness. *Psychopharmacology*. 2016;233(9):1637-1650. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4218-9>.
- Rooks MG, Veiga P, Wardwell-Scott LH, et al. Gut microbiome composition and function in experimental colitis during active disease and treatment-induced remission. *ISME J*. 2014;8(7):1403-17. <https://doi.org/10.1038/ismej.2014.3>.
- Deans C, Maggert KA. What do you mean, “epigenetic”? *Genetics*. 2015;199(4):887-896. <https://doi.org/10.1534/genetics.114.173492>.
- Dave M, Higgins P, Middha S, Rioux K. The human gut microbiome: current knowledge, challenges, and future directions. *Transl Res*. 2012;160(4):246-257. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.05.003>.
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol*. 2016;14(8): e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>.
- Eckburg P. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308(5728):1635-1638. <https://doi.org/10.1126/science.1110591>.
- Douglas-Escobar M, Elliott E, Neu J. Effect of intestinal microbial ecology on the developing brain. *JAMA Pediatr*. 2013;167(4):374-379. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.497>.
- Al-Asmakh M, Anuar F, Zadjali F, et al. Gut microbial communities modulating brain development and function. *Gut Microbes*. 2012;3(4):366-373. <https://doi.org/10.4161/gmic.21287>.
- Jiménez E, Fernández L, Marín M, et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol*. 2005;51(4):270-274. <https://doi.org/10.1007/s00284-005-0020-3>.
- Satokari R, Grönroos T, Laitinen K, et al. Bifidobacterium and lactobacillus DNA in the human placenta. *Lett Appl Microbiol*. 2009;48(1):8-12. <https://doi.org/10.1111/j.1472-765x.2008.02475.x>.
- Jiménez E, Marín M, Martín R, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol*. 2008;159(3):187-193. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2007.12.007>.
- Hooper L, Littman D, Macpherson A. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*. 2012;336(6086):1268-1273. <https://doi.org/10.1126/science.1223490>.
- Clarke G, O'Mahony S, Dinan T, Cryan J. Priming for health: gut microbiota acquired in early life regulates physiology, brain and behaviour. *Acta Paediatr*. 2014;103(8):812-819. <https://doi.org/10.1111/apa.12674>.
- Rook G, Lowry C, Raison C. Microbial “Old Friends”, immunoregulation and stress resilience. *Evol Med Public Health*. 2013;2013(1):46-64. <https://doi.org/10.1093/emph/eot004>.
- Puddu A, Sanguineti R, Montecucco F, Viviani G. Evidence for the gut microbiota short-chain fatty acids as key pathophysiological molecules improving diabetes. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:162021. <https://doi.org/10.1155/2014/162021>.

26. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*. 2016;165(6):1332-1345. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>.
27. Macpherson A, Harris N. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nature Rev Immunol*. 2004;4(6):478-485. <https://doi.org/10.1038/nri1373>.
28. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*. 2004;118(2):229-241. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.07.002>.
29. Petra A, Panagiotidou S, Hatziaelaki E, et al. Gut-microbiota-brain axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation. *Clin Ther*. 2015;37(5):984-995. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.04.002>.
30. Ogilvie L, Jones B. The human gut virome: a multifaceted majority. *Front Microbiol*. 2015;6. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00918>.
31. Molloy M, Grainger J, Bouladoux N, et al. Intraluminal containment of commensal outgrowth in the gut during infection-induced dysbiosis. *Cell Host Microbe*. 2013;14(3):318-328. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.08.003>.
32. Foster J, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci*. 2013;36(5):305-312. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.01.005>.
33. Rackers H, Thomas S, Williamson K, et al. Emerging literature in the microbiota-brain axis and perinatal mood and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;95:86-96. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.05.020>.
34. Marshall J, Thabane M, Garg A, et al. Eight year prognosis of postinfectious irritable bowel syndrome following waterborne bacterial dysentery. *Gut*. 2010;59(5):605-611. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.202234>.
35. De Angelis M, Piccolo M, Vannini L, et al. Fecal microbiota and metabolome of children with autism and pervasive developmental disorder not otherwise specified. *PLoS One*. 2013;8(10): e76993. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076993>.
36. Abot A, Cani P, Knauf C. Impact of intestinal peptides on the enteric nervous system: novel approaches to control glucose metabolism and food intake. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00328>.
37. Kaelberer MM, Buchanan KL, Klein ME, et al. A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction. *Science*. 2018;361(6408). pii: eaat5236. <https://doi.org/10.1126/science.aat5236>.
38. Schumacher S, Niemeyer H, Engel S, et al. HPA axis regulation in posttraumatic stress disorder: A meta-analysis focusing on potential moderators. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;100:35-57. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.02.005>.
39. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, et al. Effects of the probiotic bifidobacterium infantis in the maternal separation model of depression. *Neurosci*. 2010;170(4):1179-1188. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.08.005>.
40. O'Mahony S, Hyland N, Dinan T, Cryan J. Maternal separation as a model of brain-gut axis dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010;214(1):71-88. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-2010-9>.
41. Bangsgaard Bendtsen K, Krych L, Sørensen D, et al. Gut microbiota composition is correlated to grid floor induced stress and behavior in the BALB/c mouse. *PLoS One*. 2012;7(10):e46231. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046231>.
42. Deng H, Yang S, Zhang Y, et al. Bacteroides fragilis prevents clostridium difficile infection in a mouse model by restoring gut barrier and microbiome regulation. *Front Microbiol*. 2018;9. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02976>.
43. McKernan D, Dennison U, Gaszner G, et al. Enhanced peripheral toll-like receptor responses in psychosis: further evidence of a pro-inflammatory phenotype. *Transl Psychiatry*. 2011;1(8): e36-e36. <https://doi.org/10.1038/tp.2011.37>.
44. Bourassa M, Alim I, Bultman S, Ratan R. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: can a high fiber diet improve brain health? *Neurosci Lett*. 2016;625:56-63. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.02.009>.
45. Usami M, Kishimoto K, Ohata A, et al. Butyrate and trichostatin a attenuate nuclear factor  $\kappa$ B activation and tumor necrosis factor  $\alpha$  secretion and increase prostaglandin  $E_2$  secretion in human peripheral blood mononuclear cells. *Nutr Res*. 2008;28(5):321-328. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2008.02.012>.
46. Vinolo M, Rodrigues H, Nachbar R, Curi R. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients*. 2011;3(10):858-876. <https://doi.org/10.3390/nu3100858>.
47. Dalile B, van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(8):461-478. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3>.
48. Erny D, Hrabě de Angelis AL, Prinz M. Communicating systems in the body: how microbiota and microglia cooperate. *Immunol*. 2017;150(1):7-15. <https://doi.org/10.1111/imm.12645>.
49. Cryan J, Dinan T. Microbiota and neuroimmune signaling – metchnikoff to microglia. *Nat Rev Gastro-*

- enterol Hepatol.* 2015;12(9):494-496. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.127>.
50. Fu SP, Wang JF, Xue WJ, et al. Anti-inflammatory effects of BHBA in both *in vivo* and *in vitro* Parkinson's disease models are mediated by GPR109A-dependent mechanisms. *J Neuroinflammation.* 2015;12(1):9. <https://doi.org/10.1186/s12974-014-0230-3>.
51. Paul B, Barnes S, Demark-Wahnefried W, et al. Influences of diet and the gut microbiome on epigenetic modulation in cancer and other diseases. *Clin Epigenetics.* 2015;7(1):112. <https://doi.org/10.1186/s13148-015-0144-7>.
52. Hesson LB. Gut microbiota and obesity-related gastrointestinal cancer: a focus on epigenetics. *Translational Gastrointestinal Cancer.* 2013;2(4):204-210. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2224-4778.2013.10.03>.
53. Eraly S, Nievergelt C, Maihofer A, et al. Assessment of plasma C-reactive protein as a biomarker of posttraumatic stress disorder risk. *JAMA Psychiatry.* 2014;71(4):423-431. <https://doi.org/10.1001/jama-psychiatry.2013.4374>.
54. Van Zuiden M, Heijnen C, Maas M, et al. Glucocorticoid sensitivity of leukocytes predicts PTSD, depressive and fatigue symptoms after military deployment: a prospective study. *Psychoneuroendocrinology.* 2012;37(11):1822-1836. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.03.018>.
55. Wohleb E, Patterson J, Sharma V, et al. Knockdown of interleukin-1 receptor type-1 on endothelial cells attenuated stress-induced neuroinflammation and prevented anxiety-like behavior. *J Neurosci.* 2014;34(7):2583-2591. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3723-13.2014>.
56. Bilbo S, Levkoff L, Mahoney J, et al. Neonatal infection induces memory impairments following an immune challenge in adulthood. *Behav Neurosci.* 2005;119(1):293-301. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.119.1.293>.
57. Goehler L, Park S, Opitz N, et al. *Campylobacter jejuni* infection increases anxiety-like behavior in the holeboard: possible anatomical substrates for viscerosensory modulation of exploratory behavior. *Brain Behav Immunol.* 2008;22(3):354-366. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.08.009>.
58. Malan-Muller S, Valles-Colomer M, Raes J, et al. The gut microbiome and mental health: implications for anxiety- and trauma-related disorders. *OMICS.* 2018;22(2):90-107. <https://doi.org/10.1089/omi.2017.0077>.
59. Reber S, Slattery D. Editorial: using stress-based animal models to understand the mechanisms underlying psychiatric and somatic disorders. *Front Psychiatry.* 2016;7:192. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00192>.
60. Minakova E, Warner B. Maternal immune activation, central nervous system development and behavioral phenotypes. *Birth Defects Res.* 2018;110(20):1539-1550. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1416>.
61. Alam R, Abdolmaleky H, Zhou J. Microbiome, inflammation, epigenetic alterations, and mental diseases. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2017;174(6):651-660. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32567>.
62. Gur T, Shay L, Palkar A, et al. Prenatal stress affects placental cytokines and neurotrophins, commensal microbes, and anxiety-like behavior in adult female offspring. *Brain Behav Immunol.* 2017;64:50-58. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.12.021>.
63. Дюжикова Н.А., Даев Е.В. Геном и стресс-реакция у животных и человека // Экологическая генетика. — 2018. — Т. 16. — № 1. — С. 4-26. [Dyuzhikova NA, Daev EV. Genome and stress-reaction in animals and humans. *Ecological genetics.* 2018;16(1):4-26. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/ecogen1614-26>.
64. Cheng Y, Bernstein A, Chen D, Jin P. 5-Hydroxymethylcytosine: a new player in brain disorders? *Exp Neurol.* 2015;268:3-9. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.05.008>.
65. Roth S, Denu J, Allis C. Histone acetyltransferases. *Annu Rev Biochem.* 2001;70:81-120. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.70.1.81>.
66. Rusiecki J, Byrne C, Galdzicki Z, et al. PTSD and DNA methylation in select immune function gene promoter regions: a repeated measures case-control study of u. s. military service members. *Front Psychiatry.* 2013;4:56. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00056>.
67. Uddin M, Aiello A, Wildman D, et al. Epigenetic and immune function profiles associated with post-traumatic stress disorder. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(20):9470-9475. <https://doi.org/10.1073/pnas.0910794107>.
68. Zannas A, Provençal N, Binder E. Epigenetics of post-traumatic stress disorder: current evidence, challenges, and future directions. *Biol Psychiatry.* 2015;78(5):327-335. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.04.003>.
69. Niwa T, Tsukamoto T, Toyoda T, et al. Inflammatory processes triggered by *Helicobacter pylori* infection cause aberrant DNA methylation in gastric epithelial cells. *Cancer Res.* 2010;70(4):1430-1440. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-09-2755>.
70. Sepulveda A, Yao Y, Yan W, et al. CpG methylation and reduced expression of O<sup>6</sup>-methylguanine DNA methyltransferase is associated with *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology.* 2010;138(5):1836-1844. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.12.042>.
71. Jose L, Ramachandran R, Bhagavat R, et al. Hypothetical protein Rv3423.1 of *Mycobacterium tuberculosis* is a histone acetyltransferase. *FEBS J.* 2015;283(2):265-281. <https://doi.org/10.1111/febs.13566>.

72. Yaseen I, Kaur P, Nandicoori V, Khosla S. Mycobacteria modulate host epigenetic machinery by Rv1988 methylation of a non-tail arginine of histone H3. *Nat Commun.* 2015;6:8922. <https://doi.org/10.1038/ncomms9922>.
73. Marjoram L, Alvers A, Deerhake M, et al. Epigenetic control of intestinal barrier function and inflammation in zebrafish. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112(9):2770-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.1424089112>.
74. Zhu J, Yamane H, Paul W. Differentiation of effector CD4 T cell populations. *Annu Rev Immunol.* 2010;28:445-489. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-030409-101212>.
75. Karberg S. Switching on epigenetic therapy. *Cell.* 2009;139(6):1029-1031. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.11.038>.
76. Parkes G. An overview of probiotics and prebiotics. *Nurs Stand.* 2007;21(20):43-47. <https://doi.org/10.7748/ns2007.01.21.20.43.c4510>.
77. Sarkar A, Lehto S, Harty S, et al. Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals. *Trends Neurosci.* 2016;39(11):763-781. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.09.002>.
78. Collado M, Isolauri E, Salminen S. Specific probiotic strains and their combinations counteract adhesion of *Enterobacter sakazakii* to intestinal mucus. *FEMS Microbiol Lett.* 2008;285(1):58-64. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2008.01211.x>.
79. Liu Z, Shi C, Yang J, et al. Molecular regulation of the intestinal epithelial barrier: implication in human diseases. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2011;16:2903-2909. <https://doi.org/10.2741/3888>.
80. Kunze W, Mao Y, Wang B, et al. Lactobacillus reuteri enhances excitability of colonic AH neurons by inhibiting calcium-dependent potassium channel opening. *J Cell Mol Med.* 2009;13(8B):2261-2270. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2009.00686.x>.
81. Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, et al. Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med.* 2007;13(1):35-37. <https://doi.org/10.1038/nm1521>.
82. Sanders M. Impact of probiotics on colonizing microbiota of the gut. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45 Suppl: S115-9. <https://doi.org/10.1097/mcg.0b013e318227414a>.
83. Linares D, Ross P, Stanton C. Beneficial microbes: the pharmacy in the gut. *Bioengineered.* 2016;7(1): 11-20. <https://doi.org/10.1080/21655979.2015.1126015>.
84. Suskind D, Singh N, Nielson H, Wahbeh G. Fecal microbial transplant via nasogastric tube for active pediatric ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(1):27-29. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000000544>.
85. Patel R, DuPont H. New approaches for bacteriotherapy: prebiotics, new-generation probiotics, and synbiotics. *Clin Infect Dis.* 2015;60 Suppl 2: S108-121. <https://doi.org/10.1093/cid/civ177>.
86. Абдурасулова И.Н., Софонова А.Ф., Сизов В.В., и др. Действие различных пробиотиков на двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность крыс // Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. — 2015. — Т. 10. — № 2. — С. 1047–1050. [Abdurasulova IN, Sofonova AF, Sizov VV, et al. Effect of probiotics on locomotor and orienting-exploratory activity of rats. *Zdorov'ye — osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya.* 2015;10(2):1047-1050. (In Russ.)]
87. Абдурасулова И.Н., Тарасова Е.А., Мацулевич А.В., и др. Изменение качественного и количественного состава кишечной микробиоты у крыс в течение экспериментального аллергического энцефаломиелита // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2015. — Т. 101. — № 11. — С. 1235–1249. [Abdurasulova IN, Tarasova EA, Matsulevich AV, et al. Changes in the qualitative and quantitative composition of gut microbiota in rats during experimental allergic encephalomyelitis. *Russian journal of physiology.* 2015;101(11):1235-1249. (In Russ.)]
88. Абдурасулова И.Н., Тарасова Е.А., Ермоленко Е.И., и др. *Enterococcus faecium* L3 корректирует микробиоту кишечника и модулирует иммунные функции у крыс с ЭАЭ и пациентов с рассеянным склерозом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2015. — Т. 115. — № 8–2. — С. 45–45. [Abdurasulova IN, Tarasova EA, Ermolenko EI, et al. *Enterococcus faecium* L3 korrektruet mikrobiotiku kishechnika i moduliruet immunnye funktsii u krys s EAE i patsientov s rassejannym sklerozom. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. SS Korsakova.* 2015;115(8-2):45-45. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20151158245-102>.
89. Cowan C, Callaghan B, Richardson R. The effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus rhamnosus* and *L. helveticus*) on developmental trajectories of emotional learning in stressed Infant rats. *Transl Psychiatry.* 2016;6(5): e823. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.94>.
90. Foster J, Lyte M, Meyer E, Cryan J. Gut microbiota and brain function: an evolving field in neuroscience. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016;19(5). pii: pyv114. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv114>.
91. Tomasik J, Yolken R, Bahn S, Dickerson F. Immunomodulatory effects of probiotic supplementation in schizophrenia patients: a randomized, placebo-controlled trial. *Biomark Insights.* 2015;10:47-54. <https://doi.org/10.4137/bmi.s22007>.
92. Severance E, Gressitt K, Stallings C, et al. Probiotic normalization of *Candida albicans* in schizophrenia: a randomized, placebo-controlled, longitudinal pilot study. *Brain Behav Immun.* 2017;62:41-45. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.11.019>.

93. Pirbaglou M, Katz J, de Souza R, et al. Probiotic supplementation can positively affect anxiety and depressive symptoms: a systematic review of randomized controlled trials. *Nutr Res.* 2016;36(9):889-898. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2016.06.009>.
94. McKean J, Naug H, Nikbakht E, et al. Probiotics and subclinical psychological symptoms in healthy participants: a systematic review and meta-analysis. *J Altern Complement Med.* 2017;23(4):249-258. <https://doi.org/10.1089/acm.2016.0023>.

---

✿ Информация об авторах

**Ирина Геннадьевна Шалагинова** — старший преподаватель, Институт живых систем, ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград. SPIN: 1160-1915. E-mail: shalaginova\_i@mail.ru.

**Людмила Валентиновна Мацкова** — профессор-исследователь, отдел микробиологии и биотехнологии института живых систем, ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград. SPIN: 4756-7437. E-mail: liudmila.matskova@ki.se.

**Наталья Михайловна Гуничева** — студентка специальности биоинженерия и биоинформатика, ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград. E-mail: nat-gun@mail.ru.

**Ирина Анатольевна Ваколюк** — канд. биол. наук, доцент, Институт живых систем, ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград. SPIN: 2378-7129. E-mail: vakoluk@mail.ru.

---

✿ Authors and affiliations

**Irina G. Shalaginova** — Senior Lecturer, School of Life Science. Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia. SPIN: 1160-1915. E-mail: shalaginova\_i@mail.ru.

**Liudmila V. Matskova** — PhD, Professor-Researcher, Microbiology and Biotechnology Unit of School of Life Science. Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia. SPIN: 4756-7437. E-mail: liudmila.matskova@ki.se.

**Natalia M. Gunitseva** — Specialist in Bioengineering and Bioinformatics, School of Life Science. Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia. E-mail: nat-gun@mail.ru.

**Irina A. Vakoliuk** — PhD, Associate Professor, School of Life Science. Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia. SPIN: 2378-7129. E-mail: vakoluk@mail.ru.