

УДК: 612.06+612.8

## Микробиота кишечника как ключевой участник нейро-иммунных взаимодействий

Абдурасулова И.Н.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины». 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12

*В статье обсуждается роль кишечной микробиоты в формировании функционировании иммунной и нервной систем, влияние комменсальной микробиоты на стресс-реактивность и поведение, проводится аналогия между путями передачи информации в мозг от микробиоты с путями нейро-иммунных взаимодействий. На основании приведенных данных высказывается предположение, что кишечное микробное сообщество играет роль координатора коммуникации между иммунной, нервной и эндокринной системами для развития и поддержания гомеостаза организма хозяина.*

**Ключевые слова:** кишечная микробиота/микробиом; нейро-иммунные взаимодействия; ось «микробиота–кишечник–мозг»; цитокины; пробиотики; психобиотики; рассеянный склероз; нейродегенеративные заболевания

**Для цитирования:** Абдурасулова И.Н. Микробиота кишечника как ключевой участник нейро-иммунных взаимодействий. *Патогенез*. 2022; 20(3): 8-12.

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2022.03.8-12

**Для корреспонденции:** Абдурасулова Ирина Николаевна, e-mail: i\_abdurasulova@mail.ru.

**Финансирование:** Работа выполнена в рамках темы Государственного задания № 122020400042-3

**Конфликт интересов:** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 30.08.2022

## Gut microbiota as a key participant in neuro-immune interactions

Abdurasulova I.N.

Institute of Experimental Medicine,  
Academika Pavlova Str. 12, St. Petersburg 197376, Russian Federation

*The article discusses the role of the intestinal microbiota in functioning of the immune and nervous systems, the effect of the commensal microbiota on stress reactivity and behavior, draws an analogy between the pathways of information transmission to the brain from the microbiota and the pathways of neuro-immune interactions. The presented data suggest that the intestinal microbial community functions as a coordinator of communications between the immune, nervous, and endocrine systems for the development and maintenance of host homeostasis.*

**Keywords:** gut microbiota/microbiome; neuro-immune interactions; microbiota-gut-brain axis; cytokines; probiotics; psychobiotics; multiple sclerosis; neurodegenerative diseases

**For citation:** Abdurasulova I.N. [Gut microbiota as a key participant in neuro-immune interactions]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2022; 20(3): 8-12. (in Russian)

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2022.03.8-12

**Corresponding address:** Abdurasulova Irina Nicolaevna, e-mail: i\_abdurasulova@mail.ru.

**Funding:** The study was a part of the state assignment # 122020400042-3

**Conflict of interest:** The author declares no conflict of interest.

**Received:** 30.08.2022

Многочисленными исследованиями установлено, что для поддержания состояния гомеостаза организма необходимо взаимодействие иммунной и нервной систем, и определены пути коммуникации этих систем. Известно также, что между кишечником и мозгом существует сложная система двунаправленной коммуникации, так называемая, ось «кишечник–мозг». Однако в последние 10–15 лет стало ясно, что в этих взаимодействиях немаловажную роль играет кишечная микробиота.

Кишечная микробиота – это совокупность всех микроорганизмов, населяющих кишечник (бактерий, архей, протистов, грибов, вирусов, гельминтов), а микробиом – совокупность всех генов микроорганизмов. Более 90% кишечной микробиоты составляют бактерии, причем количество бактериальных клеток в 10 раз пре-

восходит число клеток организма хозяина, а количество бактериальных генов в 100 раз больше генов хозяина. Интересно, что у человека отмечается до 37% гомологичных генов с бактериями и археями, и это преимущественно гены, связанные с иммунной системой [1].

В ходе эволюции между хозяином и его микробиотой сложились симбиотические отношения с механизмами обратной связи, выработались механизмы толерантности к кишечной микробиоте со способностью реагировать на патогены. Хозяин предоставляет микробиоте нишу для обитания и питательные вещества, поэтому, каков будет состав кишечного микробного сообщества, во многом зависит от хозяина (от его генетики, диеты, гигиенических условий и стиля жизни, применения антибиотиков и других лекарств, перенесенных инфекций, стрессов) [2]. В свою очередь, кишечная микро-

биота осуществляет колонизационную резистентность, продуцирует множество полезных для хозяина соединений, таких как витамины, газы, органические кислоты, соли желчных кислот, бактериоцины [3, 4].

Исследования кишечной микробиоты, в том числе, с использованием безмикробных (GF – germ-free) животных, которые с рождения лишены каких-либо микробных воздействий, наглядно продемонстрировали, что нормальная структура и функции иммунной и нервной систем в значительной степени зависят от их постоянного участия в сложных взаимодействиях с индигенной кишечной микробиотой. Так, GF-мыши имеют дефекты врожденной и адаптивной иммунной системы [5], у них снижена экспрессия антимикробных пептидов [6] и IgA [7], нарушена функция врожденных лимфоидных клеток [8], меньшее количество Treg-клеток [9, 10] и регуляторных кишечных CD4<sup>+</sup>CD8αα<sup>+</sup> внутриэпителиальных лимфоцитов [11], и они более восприимчивы к микробным инфекциям.

Кроме того, у GF-грызунов отмечаются серьезные изменения в физиологии, нейрохимии и морфологии мозга: измененная стресс-реактивность, тревожность, депрессивно-подобное поведение, социальное поведение; модифицированный уровень нейрогенеза, миелинизации в префронтальной коре; структурные изменения в гематоэнцефалическом барьере, нейронах миндалина, микроглии; отличный от нормы уровень серотонина, BDNF и других нейромедиаторов и трофических факторов. Многие нарушения, характерные для GF-животных, могут быть воспроизведены при истощении кишечной микробиоты антибиотиками

Убедительные доказательства связи между микробиотой, мозгом и поведением были получены в исследованиях, в которых фенотипы тревожности передавались между линиями животных исключительно посредством трансплантации кишечной микробиоты [12].

Характерно, что колонизация кишечника GF-мышей микробиотой от обычных мышей в раннем постнатальном периоде (но не во взрослом возрасте и даже в более ранний период отъёма) способна полностью восстановить дефекты иммунной и нервной систем. Изучению кишечного микробиома в ранней жизни уделяется большое внимание в современных исследованиях, учитывая его роль в долгосрочном влиянии на здоровье и болезни. На сегодняшний день с измененным составом (дисбиозом) кишечного микробиома связывают широкий спектр заболеваний – воспалительных, аутоиммунных, онкологических, нейродегенеративных, психических, сердечно-сосудистых, дерматологических, метаболических и пр. Примечательно, что характерные для заболеваний симптомы могут быть воспроизведены у животных-реципиентов путем трансплантации кишечной микробиоты от больных людей. У GF-животных, которые получали кишечную микробиоту пациентов с депрессией, наблюдались проявления тревожности и депрессивности, а у животных, получавших кишечную микробиоту от пациентов с болезнью Паркинсона

или рассеянным склерозом, развивался моторный дефицит, сопровождаемый нейровоспалением и аутоиммунным энцефаломиелитом, соответственно. Кроме того, исследования на экспериментальных моделях этих заболеваний продемонстрировали пользу добавок пробиотиков или пребиотиков, ослаблявших тяжесть заболевания у животных [13].

Известно, что различные микроорганизмы в составе кишечного микробиома стимулируют дифференцировку определенных популяций (Th1, Th2, Th17, Treg) и даже субпопуляций (Th17.1, Th17/22, DPTh17) клеток, поэтому спектр образовавшихся иммунных клеток зависит от состава кишечной микробиоты. Именно микробиота – тот «дирижер», который определяет, какие типы иммунных клеток и цитокинов будут циркулировать, чтобы осуществлять иммунный надзор. Считается, что в гомеостатических условиях существует баланс, как микроорганизмов, так и популяций Т-клеток, при этом кишечные Th17-клетки, индуцированные микробиотой, не являются воспалительными, а защищают ткани хозяина [14].

При потере иммунологической толерантности к кишечной микробиоте нарушается иммунный гомеостаз кишечника, развиваются локальные воспалительные реакции Th17 клеток, которые связаны с нарушением барьерной функции кишечника (синдром «протекающего кишечника»). Одним из последствий нарушения желудочно-кишечного барьера является транслокация кишечных микробов в несвойственные для их обитания ниши и индукция системного воспаления [15].

Таким образом, кишечная микробиота с ее компонентами (липополисахариды, пептидогликаны, липотейхоевые кислоты, флагеллин) и метаболитами (короткоцепочные жирные кислоты, аминокислоты, нейромедиаторы, витамины и пр.) влияет на физиологию и поведение хозяина, контролируя барьерную функцию кишечника и воспаление слизистой оболочки.

Кишечник представляет границу внешней и внутренней среды, через которую могут проникать чужеродные антигены и патогенные организмы, а ассоциированная с кишечником лимфоидная ткань (gut-associated lymphoid tissue – GALT) составляет 70-80% всей иммунной системы организма. С другой стороны, это участок организма, где обитает большинство микробиоты, поэтому именно кишечной микробиоте отводится ведущая роль в поддержании гомеостаза и здоровья. Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют предположить, что микробиота кишечника играет роль координатора коммуникации между иммунной, нервной и эндокринной системами для развития и поддержания гомеостаза организма хозяина, поскольку очевидно, что действие бактериальных метаболитов, высвобождаемых в кишечнике, распространяется далеко за его пределы, вплоть до головного мозга. В связи с выявленным влиянием кишечной микробиоты на ось «кишечник–мозг», она переименована в ось «микробиота–кишечник–мозг» [16].

Несколько молекул микробного происхождения могут контролировать различные функции кишечника, включая метаболические, пищевые и иммунные реакции, а также активность мозга, что приводит к опосредованному микробиотой восходящему контролю ЦНС [16]. Метаболиты, продуцируемые микробиотой кишечника, могут либо активировать энтероэндокринные клетки к высвобождению гормонов кишечника, либо всасываться через слой эпителиальных клеток и попадать в кровоток, либо активировать афферентные волокна блуждающего нерва для передачи информации в мозг.

Например, бактериальные метаболиты, такие как SCFAs, стимулируют энтероэндокринные клетки (EECs) эпителия кишечника к продукции нескольких нейропептидов, включая пептид YY, нейропептид Y, холецистокинин, глюкагон-подобные пептиды-1 и -2 и вещество P, которые, диффундируя через *lamina propria*, получают доступ к кровотоку и/или к локальным рецепторам, тем самым влияя на нейроны ЭНС или иннервацию блуждающего нерва [17]. Кроме того, ацетилхолин является одним из основных нейротрансмиттеров, используемых блуждающим нервом.

Специфические штаммы бактерий используют передачу сигналов через блуждающий нерв для связи с мозгом и изменения поведения. Например, введение субклинической дозы вызывающего диарею *Campylobacter jejuni* привело к повышению уровня тревожно-подобного поведения и *c-Fos* иммунореактивности в клеточных телах вагусных афферентов, а также в *nucleus tractus solitarius* – *NTS*, главной проекционной зоне, связанной с кишечными афферентами блуждающего нерва в головном мозге. Важно, что у животных не было выявлено повышения уровня провоспалительных цитокинов, то есть поведенческие изменения опосредовались блуждающим нервом [18]. От *NTS* микробиота может использовать различные пути для воздействия на поведенческие реакции. Например, *Lactobacillus reuteri* использует путь *NTS* – *PVN* (*paraventricular nucleus*) – *VTA* (*ventral tegmental area*) для изменения социального поведения в мышинных моделях расстройств аутистического спектра. После активации блуждающего нерва *L. reuteri* в *PVN* повышался уровень окситоцина, вызывая долгосрочное потенцирование дофаминергических нейронов в *VTA*, что, в свою очередь, приводило к нормализации социального поведения [19]. Активация пути *NTS* – *PBN* (*parabrachial nucleus*) – *SN* (*substantia nigra*) приводит к индукции поведения, связанного с вознаграждением, тогда как активация пути *NTS* – *PBN* – *CeA* (*central nucleus amygdale*) – поведение избегания [20]. Кроме того, кишечная микробиота может использовать путь *NTS* – *LC* (*locus cereleus*) – *DRN* (*dorsal raphe nucleus*) для воздействия на мозг и поведение. Показано, что кишечная микробиота влияет на экспрессию генов в коре больших полушарий, но точные нейрональные пути, опосредующие эти изменения, ещё не определены.

Пробиотические штаммы также используют блуждающий нерв для оказания эффектов на мозг, что доказано экспериментами с ваготомией, которая отменяла позитивные эффекты пробиотического штамма *Lactobacillus rhamnosus* JB1 на тревожное и депрессивно-подобное поведение [21].

Некоторые представители кишечной микробиоты и пробиотические штаммы могут синтезировать или регулировать продукцию хозяином нейромодулирующих молекул, в том числе, классических нейротрансмиттеров, оказывая влияние на психоэмоциональную сферу хозяина. Такие микроорганизмы названы «психобиотиками». Сообщалось о синтезе и высвобождении нейромедиаторов из бактерий: ингибирующий нейротрансмиттер  $\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК) может продуцироваться видами *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, тогда как *Escherichia*, *Bacillus* и *Saccharomyces spp.* могут производить норадреналин, *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia* и *Enterococcus spp.* вырабатывают серотонин, *Bacillus* продуцируют дофамин, а некоторые *Lactobacillus spp.*, *E. coli*, *Staphylococcus aureus* – ацетилхолин [22]. Несмотря на то, что уровень продуцируемых микробиотой нейротрансмиттеров в кишечнике выше, чем в мозге и циркуляции, предполагается, что синтезированные микробами нейротрансмиттеры могут проникать через слизистую оболочку кишечника и опосредовать физиологические процессы в головном мозге. Микробный вклад в эти пути коммуникации активно изучается.

Существенное влияние на деятельность нервной системы кишечная микробиота оказывает именно через модуляцию иммунной системы кишечника. Воздействуя на различные типы клеток (дендритные клетки, макрофаги, лимфоциты, энтероциты) кишечная микробиота способствует продукции и высвобождению в циркуляцию про- и противовоспалительных цитокинов. Многие бактериальные структурные компоненты, такие как липополисахариды, липотейхоевая кислота, пептидогликаны, флагеллин, формилпептиды и уникальные структуры нуклеиновых кислот, опосредуют взаимодействие с иммунной системой. Бактериальные метаболиты (короткоцепочечные жирные кислоты, полиамины (путресцин, спермидин, спермин) и другие лиганды AhRs, TLRs, NLRs также влияют на иммунный ответ [23]. Примечательно, что клетки нервной системы (микроглия, астроциты, олигодендроциты, нейроны) экспрессируют рецепторы к медиаторам иммунной системы, а иммунные клетки – к нейромедиаторам.

Относительно новым предполагаемым путем транспорта сигнальных молекул микробного происхождения в мозг является лимфатическая система, наличие которой недавно было показано в мозге. Это открытие поставило под сомнение представление об иммунной привилегированности мозга, но пока мало что известно об использовании этого пути кишечной микробиотой для воздействия на функции мозга и поведение.

Таким образом, известные механизмы коммуникации кишечной микробиоты с мозгом включающие иммунные,

нервные, эндокринные и метаболические пути, это — пути «нейро-иммунных взаимодействий».

Следует подчеркнуть, что роль бактерий в нейро-иммунных взаимодействиях подразумевалась, хотя основное внимание уделялось патогенным видам бактерий. Не случайно ЛПС — компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий — использовался для индукции воспалительного каскада. Действие ЛПС на функции мозга является наиболее изученным из всех микробных факторов.

Исследования оси «микробиота—кишечник—мозг» направлены на изучение влияний симбиотических видов бактерий на функции нервной системы и те нарушения, которые возникают при дисбалансе (дисбиозе) состава кишечной микробиоты, когда увеличивается доля патогенных видов и патобионтов. Эти представители кишечной микробиоты продуцируют многочисленные факторы вирулентности (например, пигменты, протеазы, нуклеазы, токсины, гемофоры), оказывающие вредное воздействие на организм хозяина [24].

Микробиота кишечника играет ключевую роль в регуляции активации оси «микробиота—кишечник—мозг хозяина» в ответ на стрессорные стимулы. Как показывают исследования, проведенные на GF-грызунах, а также после истощения микробиоты антибиотиками или после воздействия пробиотиками эта модулирующая функция включает активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, которая обеспечивает базовую регуляцию стресс-реакции, а также индукцию иммунных и нейроэндокринных реакций.

У GF-мышей отмечается повышенная стресс-реактивность, которая может быть нормализована путем специфической колонизации видами *Bifidobacteria*. Вызванное стрессом снижение количества лактобацилл отмечалось у мышей и обезьян, и уровень коррелировал с поведенческими нарушениями. Добавление пробиотиков *Lactobacillus helveticus* NS8, *L. helveticus* R0052, *Bifidobacterium longum* R0175 предотвращали у животных стресс-индуцированные нарушения поведения, изменения нейрогенеза, целостности кишечного барьера [25]. То есть психологический или физический стресс, изменяет состав кишечной микробиоты, что может привести к нарушению регуляции оси «микробиота — кишечник — мозг».

Среди биоактивных молекул, продуцируемых кишечной микробиотой, способных оказывать влияние на функции мозга — витамины группы В, которые участвуют в качестве кофакторов в более 200 важнейших метаболических реакций. Поскольку лишь половина кишечных бактерий способна продуцировать витамины группы В, то возникает конкуренция за их использование, как между бактериями, так и с хозяином за витамины диетического и микробного происхождения. В случае увеличения доли аукоотрофных видов у хозяина может возникнуть дефицит витаминов группы В, особенно на фоне недостаточного поступления их с пищей. При дефиците витаминов группы В у людей развиваются тревожность, депрессия, усталость, утомляе-

мость, нарушаются иммунные функции, развивается демиелинизация и нейродегенерация, поэтому витамины бактериального происхождения могут быть теми метаболитами, с помощью которых микробиота влияет на ЦНС.

Наконец, метаболиты кишечной микробиоты могут участвовать в эпигенетической регуляции экспрессии генов, влияя на процессы транскрипции, посттрансляционные модификации, процессы метилирования, ацетилирования, цитрулинирования, биотинилирования и пр.

В последние годы возрос интерес к изучению роли оси «микробиота-кишечник-мозг» в патогенезе заболеваний ЦНС (заболевания аутистического спектра, болезни Альцгеймера и Паркинсона, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, депрессия, шизофрения, депрессия). Для этих заболеваний характерно нарушение нейро-иммунных взаимодействий. Кроме того, у пациентов отмечаются дисбиоз кишечной микробиоты, нарушения функций ЖКТ, повышение проницаемости кишечного барьера, метаболические нарушения, иммунные нарушения, то есть, функции, в обеспечении которых принимает участие кишечная микробиота.

Понимание влияния кишечного микробиома на патогенез заболеваний, а также позитивные эффекты, наблюдаемые при применении пробиотиков в доклинических и клинических исследованиях, способствуют развитию новых стратегий лечения психо-нейропатологии, направленных на ремоделирование состава и функциональных свойств кишечного микробиома (пробиотиками, пребиотиками, синбиотиками, метаболитами, аутопробиотиками, специальными диетами, трансплантацией кишечной микробиоты). И, хотя существует много нерешенных вопросов, такой подход представляется весьма перспективным.

## Список литературы / References

1. Fall-Ngai M., Hadfield M.G., Bosch T.C., Carey H.V., Domazet-Lošo T., Douglas A.E., Dubilier N., Eberl G., Fukami T., Gilbert S.F., Hentschel U., King N., Kjelleberg S., Knoll A.H., Kremer N., Mazmanian S.K., Metcalf J.L., Neelson K., Pierce N.E., Rawls J.F., Reid A., Ruby E.G., Rumpho M., Sanders J.G., Tautz D., Wernegreen J.J. Animals in a bacterial world, a new imperative for the life sciences. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013; 110(9): 3229–3236. DOI: 10.1073/pnas.1218525110
2. Rodríguez J.M., Murphy K., Stanton C., Ross R.P., Kober O.I., Juge N., Avershina E., Rudi K., Narbad A., Jenmalm M.C., Marchesi J.R., Collado M.C. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microbes Ecol. Health Dis.* 2015; 26: 26050. DOI: 10.3402/mehd.v26.26050
3. Urdaneta V., Casadesús J. Interactions between Bacteria and Bile Salts in the gastrointestinal and Hepatobiliary Tracts. *Front. Med. (Lausanne)*. 2017; 4: 163. DOI: 10.3389/fmed.2017.00163
4. Rowland I., Gibson G., Heinken A., Scott K., Swann J., Thiele I., Tuohy K. Gut microbiota functions: Metabolism of nutrients and other food components. *Eur. J. Nutr.* 2018; 57(1): 1–24. DOI: 10.1007/s00394-017-1445-8
5. Khosravi A., Yáñez A., Price J.G., Chow A., Merad M., Goodridge H.S., Mazmanian S.K. Gut microbiota promote hematopoiesis to control bacterial infection. *Cell Host Microbe*. 2014; 15: 374–381. DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.006
6. Natividad J.M., Hayes C.L., Motta J.P., Jury J., Galipeau H.J., Philip V., Garcia-Rodenas C.L., Kiyama H., Bercik P., Verdu E.F. Differential induction of antimicrobial REG III by the intestinal microbiota and *Bifidobacterium breve* NCC2950. *Appl. Environ. Microbiol.* 2013; 79(24): 7745–7754. DOI: 10.1128/AEM.02470-13

7. Hapfelmeier S., Lawson M.A., Slack E., Kirundi J.K., Stoel M., Heikenwalder M., Cahenzli J., Velykoredko Y., Balmer M.L., Endt K., Geuking M.B., Curtiss R. 3rd, McCoy K.D., Macpherson A.J. Reversible microbial colonization of germ-free mice reveals the dynamics of IgA immune responses. *Science*. 2010; 328(5986): 1705–1709. DOI: 10.1126/science.1188454
8. Hepworth M.R., Monticelli L.A., Fung T.C., Ziegler C.G., Grunberg S., Sinha R., Mantegazza A.R., Ma H.L., Crawford A., Angelosanto J.M., Wherry E.J., Koni P.A., Bushman F.D., Elson C.O., Eberl G., Artis D., Sonnenberg G.F. Innate lymphoid cells regulate CD4<sup>+</sup> T-cell responses to intestinal commensal bacteria. *Nature*. 2013; 498(7452): 113–117. DOI: 10.1038/nature12240
9. Atarashi K., Tanoue T., Oshima K., Suda W., Nagano Y., Nishikawa H., Fukuda S., Saito T., Narushima S., Hase K., Kim S., Fritz J.V., Wilmes P., Ueha S., Matsushima K., Ohno H., Olle B., Sakaguchi S., Taniguchi T., Morita H., Hattori M., Honda K. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature*. 2013; 500(7461): 232–236. DOI: 10.1038/nature12331
10. Ohnmacht C., Park J.H., Cording S., Wing J.B., Atarashi K., Obata Y., Gaboriau-Routhiau V., Marques R., Dulauroy S., Fedoseeva M., Busslinger M., Cerf-Bensussan N., Boneca I.G., Voehringer D., Hase K., Honda K., Sakaguchi S., Eberl G. Mucosal immunology. The microbiota regulates type 2 immunity through ROR $\gamma$ <sup>+</sup> T cells. *Science*. 2015; 349(6251): 989–993. DOI: 10.1126/science.aac4263
11. Cervantes-Barragan L., Chai J.N., Tianero M.D., Di Luccia B., Ahern P.P., Merriman J., Cortez V.S., Caparon M.G., Donia M.S., Gilfillan S., Cella M., Gordon J.I., Hsieh C.S., Colonna M. Lactobacillus reuteri induces gut intraepithelial CD4<sup>+</sup>CD8 $\alpha$ <sup>+</sup> T cells. *Science*. 2017; 357(6353): 806–810. DOI: 10.1126/science.aah5825
12. Bercik P., Denou E., Collins J., Jackson W., Lu J., Jury J., Deng Y., Blennerhassett P., Macri J., McCoy K.D., Verdu E.F., Collins S.M. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*. 2011; 141(2): 599–609. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.04.052
13. Bastiaanssen T.F.S., Cowan C.S.M., Claesson M.J., Dinan T.G., Cryan J.F. Making sense of the microbiome in psychiatry. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2019; 22(1): 37–52. DOI: 10.1093/ijnp/psy067
14. Omenetti S., Bussi C., Metidji A., Iseppon A., Lee S., Tolaini M., Li Y., Kelly G., Chakravarty P., Shoaie S., Gutierrez M.G., Stockinger B. The intestine Harbors functionally distinct homeostatic tissue-resident and inflammatory Th17 cells. *Immunity*. 2019; 51(1): 77–89. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.05.004
15. de Punder K., Pruimboom L. Stress induces endotoxemia and low-grade inflammation by increasing barrier permeability. *Front. Immunol.* 2015; 6: 223. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00223
16. Martin C.R., Osadchiy V., Kalani A., Mayer E.A. The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 6: 133–148. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2018.04.003
17. Holzer P., Farzi A. Neuropeptides and the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014; 817: 195–219. DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4\_9
18. Goehler L.E., Gaykema R.P., Opitz N., Reddaway R., Badr N., Lyte M. Activation in vagal afferents and central autonomic pathways: early responses to intestinal infection with Campylobacter jejuni. *Brain Behav. Immun.* 2005; 19(4): 334–344. DOI: 10.1016/j.bbi.2004.09.002
19. Sgritta M., Dooling S.W., Buffington S.A., Momin E.N., Francis M.B., Britton R.A., Costa-Mattioli M. Mechanisms underlying microbial-mediated changes in social behavior in mouse models of autism spectrum disorder. *Neuron*. 2019; 101(2): 246–259. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.11.018
20. Han W., Tellez L.A., Perkins M.H., Perez I.O., Qu T., Ferreira J., Ferreira T.L., Quinn D., Liu Z.W., Gao X.B., Kaelberer M.M., Bohórquez D.V., Shammah-Lagnado S.J., de Lartigue G., de Araujo I.E. A neural circuit for gut-induced reward. *Cell*. 2018; 175(3): 665–678. DOI: 10.1016/j.cell.2018.08.049
21. Bravo J.A., Forsythe P., Chew M.V., Escaravage E., Savignac H.M., Dinan T.G., Bienenstock J., Cryan J.F. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011; 108(38): 16050–16055. DOI: 10.1073/pnas.1102999108
22. Lyte M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *Bioessays*. 2011; 33(8): 574–581. DOI: 10.1002/bies.201100024
23. Rooks M.G., Garrett W.S. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2016; 16(6): 341–352. DOI: 10.1038/nri.2016.42
24. Kitamoto S., Nagao-Kitamoto H., Kuffa P., Kamada N. Regulation of virulence: The rise and fall of gastrointestinal pathogens. *J. Gastroenterol.* 2016; 51(3): 195–205. DOI: 10.1007/s00535-015-1141-5
25. Dinan T.G., Cryan J.F. Regulation of the stress response by the gut microbiota: Implications for psychoneuroendocrinology. *Psychoneuroendocrinology*. 2012; 37(7): 1369–1378. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.03.007

### Сведения об авторе:

Абдурасулова Ирина Николаевна — кандидат биологических наук, заведующая физиологическим отделом им. И.П. Павлова Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»; <https://orcid.org/0000-0003-1010-6768>