УДК 577.1+612.018+616.43/.45-018+612.015.38+616.34-002-008.6+579.6+577.2

ОСЬ КИШЕЧНИК–МОЗГ И ЕЕ РОЛЬ В РАЗВИТИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

© Наталья Сергеевна Шаповалова, Валерия Павловна Новикова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация:
Наталья Сергеевна Шаповалова — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми; младший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии научно-исследовательского центра.
E-mail: natasunday@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0364-6785

Поступила: 24.09.2021 **Одобрена: 03.11.2021** **Принята к печати: 17.11.2021**

Резюме: В развитии функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР) ведущую роль играет дисрегуляция двунаправленной коммуникации между головным мозгом и кишечником, известная как ось кишечник–мозг. В данном литературном обзоре рассмотрены нейронные, эндокринные, иммунные, метаболические механизмы взаимодействия кишечника и мозга. Кишечный микробиом, являясь коллективным геномом, представляет собой адаптивную сущность, которая изменяется в зависимости от характера питания, повседневных привычек и окружающей среды, обеспечивая человеку дополнительную метаболическую пластичность, а также функции, которые у людей не развиты. Рассмотрена эпигенетика оси микробиота–кишечник–мозг, влияние low-FODMAP диеты на микробиом. Показаны существующие возможности пробиотической терапии ФГИР, согласно текущим клиническим рекомендациям.

Ключевые слова: *ось кишечник–мозг; функциональные гастроинтестинальные нарушения; дети.*

THE ROLE OF THE GUT–BRAIN AXIS IN FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS

© Natalia S. Shapovalova, Valeria P. Novikova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information:
Natalia S. Shapovalova — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general childcare, Junior Researcher, Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, Research Center.
E-mail: natasunday@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0364-6785

Received: 24.09.2021 **Revised: 03.11.2021** **Accepted: 17.11.2021**

Summary: Dysregulation of bidirectional communication between the brain and the intestine, known as the gut–brain axis, plays a leading role in the development of functional gastrointestinal disorders (FGID). This literature review elucidate the neural, endocrine, immune, metabolic mechanisms of the gut-brain interaction. The gut microbiome, being a collective genome, is an adaptive entity that changes with a diet, daily habits and the environment, providing a person with metabolic plasticity, as well as functions, undeveloped in humans. The epigenetics of the microbiota–gut–brain axis and the effect of the low-FODMAP diet on the microbiome are considered. Prevailing possibilities of probiotic therapy of FGIR, according to current clinical guidelines, are shown.

Key words: *gut-brain axis; functional gastrointestinal disorders; children.*

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ВВЕДЕНИЕ

Пищеварительная система представляет собой не только 300 м^2 поверхности, способной абсорбировать питательные вещества, но и орган иммунной системы, продуцирующий более 30 гормонов; крупнейший иммунный орган, содержащий 60–70% всех иммунных клеток человека; энтеральную нервную систему из 10^8 нейронов и крупнейший микробиом из 10^{14} микроорганизмов.

В патогенезе функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР) ведущую роль играет двунаправленная коммуникация между головным мозгом и кишечником, известная как ось кишечник–

мозг (ОКМ). Центральная нервная система (ЦНС) и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) взаимодействуют через нейронные, эндокринные и иммунные механизмы. С дисрегуляцией ОКМ связывают множество заболеваний ЖКТ и ЦНС: ФГИР, воспалительные заболевания кишечника, спектр ментальных и психических расстройств, аутизм, мигрень, ожирение и другие. Микробиота кишечника недавно стала рассматриваться как существенный фактор ОКМ, что привело к появлению термина «ось микробиота–кишечник–мозг» [1–4]. Через работу ОКМ объясняют также некоторые особенности эмоционального состояния и поведения человека [2, 5]. Изменения микробиоты кишечника связывают с настроением, депрессивными расстройствами. Психическое здоровье часто страдает у пациентов с заболеваниями ЖКТ. Появляется все больше данных о том, что микробиота кишечника — это источник ряда нейроактивных и иммунокомпетентных веществ, формирующих структуру и функции областей мозга, участвующих в контроле эмоций, познания и физической активности. Большинство заболеваний ЖКТ связаны с измененной передачей в ОКМ, на которую влияют как генетические факторы, так и факторы окружающей среды, среди которых ведущим является прием антибиотиков [6]. Когда концепция двунаправленной передачи сигналов между кишечником и мозгом начала развиваться, исследователи предпринимали попытки обнаружить «микробные отпечатки пальцев» в неврологии и психиатрии. Исследования показали, что дисфункция ОКМ может быть вовлечена в этиологию депрессии, тревожности, шизофрении, наркомании, а также нейродегенеративных заболеваний и снижения когнитивных функций [7–9].

ФГИР широко распространены, поражая около трети населения, при этом этиология этих нарушений не выяснена. Отсутствует понимание конкретных патофизиологических механизмов, отвечающих за формирование ФГИР. Это ограничивает доступные в настоящее время диагностические и лечебные методы, вынуждая опираться на симптоматические инструменты в критериях диагностики и последующей терапии. К факторам, влияющим на патогенез ФГИР относят: нарушение моторики, висцеральную гиперчувствительность, минимальные воспалительные изменения в слизистой оболочке кишечника и иммунной функции, нарушение микробиоты кишечника и работы ЦНС — все они связаны с новой концепцией ОКМ. Фенотип ФГИР определяется результатом изменения передачи нервных и биохимических сигналов по ОКМ, механизмы которой контролируются генетическими и средовыми факторами [10].

КОММУНИКАЦИЯ ОСИ КИШЕЧНИК–МОЗГ

Коммуникация осуществляется через ряд путей, вовлекающих:

- энтеральную нервную систему (ЭНС);
- вегетативную нервную систему (ВНС);
- центральную нервную систему (ЦНС);
- эндокринную систему; гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГГНС) — нейроэндокринный сигнальный путь;
- метаболический путь.

Данные пути высоко интегрированы и регулируются нейрогуморально.

ЭНС также называют «вторым мозгом» за способность функционировать без посредничества ВНС. 10^8 нейронов распределены в двух нервных сплетениях, из которых состоит ЭНС: ауэрбахова сплетения (*plexus myentericus*) — межмышечного нервного сплетения, контролирующего перистальтику, и мейсснерова (*plexus submucosus*) — подслизистого нервного сплетения, отвечающего за секрецию и абсорбцию. ЭНС регулируется ВНС (как ее непосредственная часть) и ЦНС. В ЦНС за ОКМ ответственна лимбическая система, которая, получив сигналы от ЭНС и ВНС, передает импульс уже корковым областям.

Лимбическая система состоит из миндалины, гипоталамуса, также известного как «висцеральный мозг», медиального таламуса и передней поясной извилины коры (ППИ); помимо регуляции ОКМ отвечает за поведение, эмоции, возбуждение, память, мотивацию и реакцию на стресс. Существует два пути, участвующих в обработке данных при формировании эмоциональных реакций: прямой путь, который обрабатывает грубую информацию, называется таламо-оливарный. Он в основном отвечает за быструю, безусловную реакцию страха без вмешательства коры. С другой стороны, путь таламо-кортико-оливарный позволяет получить более медленную, обусловленную реакцию за счет более сложной обработки эмоциональных стимулов. Современные теории эмоций сходятся вокруг ключевой роли миндалины как центральной подкорковой эмоциональной структуры мозга, которая постоянно оценивает и интегрирует разнообразную сенсорную информацию из окружающей среды и присваивает ей соответствующие значения эмоциональных измерений, таких как валентность, интенсивность и доступность. Миндалевидное тело участвует в регуляции вегетативных и эндокринных функций, принятии решений и адаптации инстинктивного и мотивационного поведения к изменениям в окружающей среде посредством неявного ассоциативного обучения, изменений краткосрочной и долгосрочной синаптической пластичности и активации реакции «бей или беги» через эфферентные проекции от цен-

трального ядра к кортикальным и подкорковым структурам [11].

Другой путь взаимодействия кишечника и мозга — это стимуляция оси гипоталамус — гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС) через секрецию кортизола. Эта система является ведущей стрессорной системой в организме, и в основном регулируется осью кишечник–ГГНС. Психологический или физический стресс может повлиять на ОКМ. Кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), или кортиколиберин, также влияет на моторику и чувствительность кишечника.

Микробиота кишечника влияет на развитие и функции ЭНС через рецепторы опознавания паттерна (PRR) на Toll-подобные рецепторы (TLR), особенно TLR-2 и TLR-4. TLR участвуют в распознавании микробных молекул [12]. Например, *Bacteroides fragilis* и микробный экзополисахарид могут влиять на функцию ЭНС. Штамм *L. rhamnosus* (JB-1) действует через рецепторы, сопряженные с G-белком (GPCRs) [13]. Последние данные показали, что стресс-индуцированные нарушения работы ЭНС, вызванные стимулированием высвобождения ацетилхолина, воздействуют на микробиоту. Микробиота может влиять на дисфункцию кишечника, связанную со стрессом в раннем возрасте через ЭНС [6]. Аномалии ЭНС связанны с опасными для жизни желудочно-кишечными заболеваниями, включая болезнь Гирша и хроническую интестинальную псевдообструкцию. Кроме того, ЭНС также участвует в нарушениях ЦНС, включая РАС, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона [14–16].

Кишечная микробиота — неотъемлемая часть кишечного барьера, контролирующего транспорт антигенов к собственной пластинке, где расположена кишечная лимфоидная ткань (GALT — gut associated lymphoid tissue). Состав кишечной микробиоты влияет на проницаемость кишечного барьера. Микробиом стимулирует GALT не только обеспечивать иммунную защиту против патогенных микроорганизмов, но и против комменсальной флоры и пищевых агентов. Взаимодействие элементов кишечного барьера обеспечивает физиологическую и селективную способность абсорбировать и секретировать определенные вещества. При дисбиозе из-за активации GALT эффекторные клетки и медиаторы воспаления нарушают целостность кишечного барьера, что приводит к повышенной кишечной проницаемости [17]. Эффекты повышенной кишечной проницаемости могут проявляться как локально, так и вне кишечника. Например, концентрация зонулина (белка, активирующего внутриклеточный сигнальный путь, модулирующего плотные контакты). Данный маркер кишечной проницаемости повышается у людей с воспалительными и аутоиммунными заболеваниями [18]. Интересно, что кишечный барьер по структуре и функциям напоминает гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Оба барьера состоят из эпителиальных и эндотелиальных клеток, пронизанных лимфатическими сосудами, плотными клеточными контактами.

Кишечные микробы способны продуцировать большинство нейротрансмиттеров, обнаруженных в головном мозге человека. Хотя эти нейротрансмиттеры в основном действуют локально в кишечнике, управляя кишечной нервной системой, есть также неоспоримые доказательства того, что кишечные микробы могут влияют на ЦНС через несколько механизмов. Сообщалось о синтезе и высвобождении нейромедиаторов у бактерий: *Lactobacillus* и виды *Bifidobacterium, Bacteroides* ssp., *Parabacteroides* и *Escherichia* могут продуцировать ГАМК; виды *Escherichia*, *Bacillus* и *Saccharomyces* могут производить норадреналин; *Candida, Enterococcus* spp. *Lactococcus, Lactobacillus, Streptococcus, Escherichia coli* и *Klebsiella* могут продуцировать серотонин за счет экспрессии трипнофансинтетазы; бациллы могут производить дофамин; *Lactobacillus* —ацетилхолин [19]. Нейротрансмиттеры способны проникать через кишечный барьер не только при повышенной проницаемости, связанной с воспалением, но также преодолеть ГЭБ в обычных условиях. Лечение пробиотиками *Bifidobacteria infantis* увеличивает количество триптофана, предшественника серотонина. Некоторые виды *Lactobacilli* изменяют метаболизм гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), влияя на мозг, экспрессию рецепторов ГАМК и поведение [20].

Доклинические исследования показывают, что блуждающий нерв является основным путем воздействия микробиоты кишечника на ЦНС. *Lactobacillus rhamnosus* оказывали центральное действие на животных моделях, чего не отмечалось после ваготомии. У пациентов с ваготомией в анамнезе снижается риск некоторых неврологических заболеваний [21].

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЙ ПУТЬ

Наиболее прямой двунаправленный путь нейронной связи между мозгом и кишечником обеспечивается цитоплазматическими процессами в энтероэндокринных клетках тонкой и толстой кишки, называемых клетками нейроподов. Эти клетки удлиняются в присутствии трофических факторов, таких как нейротрофины, и поддерживаются кишечной глией для контакта с нервным окончанием. Кроме того, висцеральные афферентные окончания, идущие от блуждающего нерва, имеют хемочувствительные рецепторы, которые связывают гормоны и регуляторные пептиды, такие как грелин, холецистокинин, глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), пептид YY (PYY) и нейропептид Y

(NPY), секретируются энтероэндокринными клетками, которые влияют на регуляцию приема пищи и энергетический баланс [22, 23].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПУТЬ

К метаболическому пути можно отнести влияние незаменимой аминокислоты триптофана как предшественника нескольких молекул, действующих на границе хозяин-микробиота. Триптофан играет фундаментальную роль в регуляции двунаправленной коммуникационной оси кишечник–мозг. В кишечнике триптофан проходит через 3 основных метаболических пути: серотонина, кинуренина и лиганда арилуглеводородного рецептора (AhR), которые могут прямо или косвенно контролироваться сапрофитной флорой. Важность метаболитов триптофана в регуляции желудочно-кишечного тракта подтверждается несколькими доклиническими и клиническими исследованиями. Отмечается роль метаболического триптофан-опосредованного пути ОКМ в развитии синдрома раздраженного кишечника [24].

В отличие от животных и человека, бактерии и растения производят большое количество триптофана из шикимовой кислоты или антранилата. Эта способность была использована для получения важных с медицинской точки зрения индольных продуктов. Сапрофитная микрофлора не способна синтезировать для человека значительные количества триптофана, хотя было показано, что некоторые штаммы, такие как *Escherichia coli*, продуцируют эту аминокислоту. Триптофан, получаемый из пищевых белков, всасывается и попадает в кровоток, где он присутствует в связанной с альбумином форме и в свободной форме, последний является фундаментальным для синтеза белка, таким образом поддерживая гомеостаз и здоровье организма. В кишечнике аминокислота также может метаболизироваться под прямым или косвенным контролем микробиоты, давая начало нескольким соединениям, таким как серотонин, кинуренины, триптамин и индольные соединения, которые участвуют в коммуникации между микробиотой, кишечником и мозгом [25]. Триптофан расщепляется микрофлорой на различные метаболиты, производные индоловой кислоты: индол-3-уксусную кислоту (IAA), индол-3-альдегид (IAld), индолакрилоилглицин (IAcrGly), индол-молочную кислоту и индолакриловую кислоту (IAcrA).

Микробиота участвует в регуляции уровня серотонина в кишечнике. Бактериальные штаммы, такие как *Lactococcus lactis subsp. cremoris, Lactobacillus lactis subsp. lactis Lactobacillus plantarum (FI8595), Streptococcus thermophilus, Escherichia coli K-12, Morganella morganii, Klebsiella pneumoniae* и *Hafnia alvei*, как было показано, продуцируют 5-НТ (мембранные рецепторы 5-гидрокситриптамина-серотонина гидрохлорида) *in vitro* из триптофана. Индольные соединения продуцируются ферментом триптофаназой, экспрессируемой в большом количестве микроорганизмами, такими как *Escherichia coli, Proteus vulgaris, Paracolobactrum coliforme, Achromobacter liquefaciens* и *Bacteriodes* spp. *Escherichia coli* обладает тремя пермеазами для транспорта триптофана и продуцирует метаболиты индола в качестве побочных продуктов метаболизма аминокислот для получения углерода и азота. У *Lactobacillus reuteri* и *Lactobacillus johnsonii* трансфераза ароматических аминокислот катализирует производство индол-3-альдегид, в то время как некоторые *Lactobacillus, Bacteroides u Clostridium* spp. превращают индолуксусную кислоту в скатол, который может влиять на рост и размножение некоторых бактерий, включая *Salmonella, Shigella* и *Escherichia*. Клостридии также способны катаболизировать триптофан в индолпировиноградную кислоту, которая затем превращается в индолуксусную кислоту. Природные лиганды арилуглеводородного рецептора (AhR), фактора транскрипции, играющего важную роль в поддержании гомеостаза человека. AhR присутствует в неактивной форме в цитоплазме и перемещается в ядро после связывания с его лигандами, состоящими из пищевых компонентов, ксенобиотиков и бактериальных метаболитов. В ядре активированная форма AhR связывается с ядерным транслокатором арилуглеводородного рецептора (ARNT), вызывая экспрессию генов, содержащих специфические последовательности энхансеров ДНК, называемых элементами ответа на арильные углеводороды (AhRE). Они кодируют ферменты, участвующие в метаболизме ксенобиотиков и детоксикации канцерогенных полициклических ароматических углеводородов. Роль AhR в организме хозяина распространяется и на контроль нескольких других функций, включая регуляцию обновления эпителиальных клеток и иммунный ответ на уровне кишечника [24, 26, 27].

Метаболиты кишечной микробиоты увеличивают периферическую биодоступность серотонина, воздействуя на энтерохромаффинные клетки. Более того, у GF (germ-free) стерильных мышей уровень серотонина в плазме был в 2,8 раза ниже, чем у обычных мышей. Одна из потенциальных ролей серотонинергической системы — косвенная регуляция липидного метаболизма. *Turicibacter sanguinis* экспрессирует белок, связанный с импортером натрия, с высокой гомологией и идентичностью с переносчиком серотонина млекопитающих (SERT), который участвует в метаболизме липидов и стероидов, снижая общий уровень триглицеридов в крови [28].

Предполагается, что существует связь между СРК и нарушением метаболизма триптофана. Та-

ким образом, уровни кинуренина и соотношение кинуренина и триптофана в плазме были увеличены у пациентов с СРК по сравнению с контрольной группой, что указывает на усиление активности кинуренинового пути у пациентов с СРК. Сообщается о дисфункциональном синтезе и транспорте серотонина со сниженной экспрессией TPH1 и SERT в колоректальных биоптатах у пациентов с СРК. Интересно, что уровень серотонина различается среди подтипов СРК. Обнаружено, что уровень серотонина в толстой кишке снижается при СРК с преобладанием запора и повышается при СРК с преобладанием диареи. Кроме того, сообщается, что рецепторы серотонина, такие как рецептор 5-HT3 (селективный подтип 5-HT), у пациентов с СРК изменяются. Поскольку серотониновая система может напрямую регулироваться микробиотой кишечника, необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, может ли нарушение регуляции серотониновой системы у пациентов с СРК быть вызвано изменениями микробиоты кишечника [29–33].

ДИСФУНКЦИЯ ОСИ КИШЕЧНИК–МОЗГ КАК НОВАЯ ПАРАДИГМА ФОРМИРОВАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

В последние годы большое внимание исследователей приковано именно к оси кишечник–мозг–микробиота, которую выделяют отдельно. Широко распространенное ранее мнение, что количество микроорганизмов превосходит численностью человеческие клетки в соотношении 1:10 не было подтверждено позднее. R. Sender и соавт. в своем исследовании указывают, что это соотношение ближе к 1:1 [32]. Однако это не умаляет ее роли в поддержании пищеварительной, гомеостатической и иммунной функций в организме человека [33–36].

Микробиоту кишечника составляют бактерии, грибы, паразиты и вирусы. Более чем 100 млн бактерий находятся в симбиозе с организмом человека, контролируя развитие, гомеостаз, воздействуя на метаболизм, иммунную функцию хозяина; контролируют метаболизм ксенобиотиков и лекарственных препаратов; поддерживают структурную целостность слизистой оболочки кишечного барьера. Ось микробиота–кишечник–мозг (ОМКМ) — это система двусторонней коммуникации, которая позволяет кишечным микробам «общаться» с мозгом и наоборот.

Кишечный микробиом, являясь коллективным геномом микробиоты, представляет собой адаптивную сущность, которая изменяется в зависимости от характера питания, повседневных привычек и окружающей среды, обеспечивая человеку дополнительную метаболическую пластичность, а также функции, которые у людей не развиты [37].

Для изучения механизмов работы и модулирующего эффекта ОМКМ использовалось несколько экспериментальных подходов:

- изменение микробиоты при помощи антибиотиков;
- трансплантация кала;
- использование животных моделей (germ-free, «безмикробные» мыши — GF-мыши).

Согласно недавним данным, можно говорить о том, что модулирующий эффект микробиоты кишечника обеспечивается благодаря влиянию на межклеточные плотные контакты слизистой оболочки кишечника; участию в нейрогенезе гиппокампа и экспрессии гипоталамических генов; влиянию на восприятие боли (висцеральной чувствительности) и кишечной моторики, влияя на афферентные пути через нейромедиаторы: ГАМК, серотонин, оксид азота, мелатонин, катехоламин, гистамин, ацетилхолин и гидроксидсульфит и через нейротрофические факторы (нейротрофический фактор головного мозга); влиянию на иммунную функцию через несколько механизмов: повышение концентрации вещества Р и подавление протеаз, синтез короткоцепочечных жирных кислот [37–43].

Хотя наша кишечная микробиота состоит из множества симбиотических микроорганизмов, в ней также обитают инфекционные агенты. Следовательно, иммунная система должна быть настроена реагировать только на присутствие опасных микроорганизмов. Некоторые бактериальные штаммы продуцируют короткоцепочечные жирные кислоты (КцЖК), которые могут поглощаться циркулирующими моноцитами. К КцЖК относят бутират, ацетат, пропионат. В моноцитах КцЖК способствуют выработке противовоспалительных цитокинов и простагландина Е2. Более того, КцЖК вызывают сдвиг в сторону противовоспалительного фенотипа: КцЖК, вводимые в клеточную линию макрофагов мыши (RAW264.7), не только предотвращают синтез провоспалительных цитокинов (IL-1β, TNFα, IL-6) после воздействия липополисахаридов, но также увеличивают синтез противовоспалительных цитокинов IL-10. Известно также, что кишечник модулирует развитие нейронов; КцЖК регулируют кишечные глиальные и нейрональные функции. Например, кишечные нейроны экспрессируют транспортер монокарбоксилата типа 2 (MCT2) или другого рецептора, связанного с G-белком, который может взаимодействовать с бутиратом КцЖК. В результате бутират активирует пути, которые в конечном итоге повышают концентрацию холинацетилтрансферазы в кишечных нейронах. Другие КцЖК взаимодействуют с симпатической нервной системой посредством связывания G-белкового рецептора 41 (GPR41) на этих нейронах. Это взаимодействие генерирует потенциалы действия и

приводит к высвобождению норэпинефрина из симпатических нервных окончаний [44].

Таким образом, «общение» мозга и микробиоты осуществляется прямо или косвенно; взаимодействуя с нейронами, микробиота может модулировать или изменять сигналы толстой кишки, которые получает мозг. Более того, микробиота может влиять на то, как ЦНС обрабатывает эту и другую поступающую информацию, а также на генерацию нисходящих сигналов. Сигналы, исходящие из мозга, могут изменить моторику и проницаемость кишечника, что может изменить среду кишечника и, таким образом, повлиять на состав микробиоты.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОМА

Микробиота кишечника насчитывает 300–3000 различных видов, что при общем количестве в 10^{14} превышает общее количество клеток человека; количество закодированных в нем генов превышает 5 млн, что более чем в 200 раз превышает количество человеческих генов. Учитывая сложные механизмы взаимодействия комменсалов и человека, с 2008 года принято рассматривать модель человека как «суперорганизм» — «мы» [39].

Модификации гистонового хвоста, метилирование ДНК и некодирующие РНК являются наиболее известными и наиболее изученными эпигенетическими механизмами. Поскольку микробиота является частью окружающей среды, она может взаимодействовать с геномом хозяина, изменяя эпигеном хозяина в оси кишечник–мозг. Таким образом, определенная микробная композиция или изменения в составе микробиоты могут привести к долгосрочным эпигенетическим модификациям, которые в конечном итоге могут повлиять на поведение. Хотя эпигенетические модификации обычно длительны, они не обязательно должны быть постоянными. Поскольку эпигенетические модификации обратимы, они могут быть изменены на более поздних стадиях. Как следствие, эпигенетические модификации служат для адаптации или точной настройки профиля экспрессии клеточного гена на сигналы окружающей среды. Интересно, что восстановление микробиоты кишечника в критические периоды развития нервной системы или добавление пре- или пробиотиков может влиять на экспрессию генов и поведение через модуляцию эпигенома человека.

Некоторые метаболиты, продуцируемые микробиотой кишечника, могут прямо или косвенно взаимодействовать с эпигеномом хозяина. Бактерии из родов *Eubacterium*, *Clostridium* и *Butyrivibrio* являются основным источником бутирата КцЖК, который может действовать как ингибитор гистондеацетилазы (HDAC). Рецепторы бутирата экспрессируются несколькими типами клеток по всему организму. Например, толстая кишка, печень и белая жировая ткань GF-мышей показали разные паттерны ацетилирования и метилирования хвоста гистона 3 и гистона 4 по сравнению с контрольными животными. Эпигенетические изменения были обращены вспять после колонизации нормальной микробиотой или после добавления в рацион GF-мышей бутирата и других КцЖК [45]. Присутствие определенных видов бактерий в кишечнике, таких как *Helicobacter pylori*, может изменять уровень экспрессии эпигенетических ферменов. Присутствие *Helicobacter pylori* в кишечнике увеличивает CpG-метилирование в промоторной области О6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы, что в конечном итоге снижает экспрессию этой ДНК-метилтрансферазы в клетках слизистой оболочки желудка [46]. Другие бактерии даже способны секретировать белки с эпигенетическими свойствами. *Rv3423.1*, полученный из *Mycobacterium tuberculosis*, действует как гистонацетилтрансфераза. Более того, *Mycobacterial Rv1988* способен метилировать гистоновые хвосты [47, 48]. Помимо прямого вмешательства в эпигеном хозяина, микробиота кишечника также оказывает косвенное влияние в качестве важного источника необходимых субстратов и кофакторов для эпигенетических ферментов. Ацетил-КоА и S-аденозилметионин, продуцируемые кишечными бактериями, являются незаменимыми субстратами для ацетилирования гистонов и метилирования ДНК. Кроме того, микробиота кишечника регулирует абсорбцию и секрецию основных ферментных кофакторов, таких как цинк, йод, кобальт, селен. Таким образом, микробиота еще больше контролирует эпигеном [49].

Эпигенетика ОМКМ недостаточно изучена. Однако недавние достижения в этой области начинают раскрывать роль эпигенетики. Например, дисрегулируемая экспрессия мРНК в миндалевидном теле GF-мышей, которая объясняла наблюдаемые изменения поведения. В частности, GF-мыши показали снижение экспрессии микроРНК-182-5p (miR-182-5p) и микроРНК-183-5p (miR-183-5p), которые участвуют в миндалина-зависимом стрессе, а также снижают уровень синтеза микроРНК-206-3p (miR-206-3p), которая, как известно, изменяет экспрессию нейротрофического фактора мозга. Колонизация на 21-й день после рождения частично восстанавливала паттерны экспрессии мРНК, которые лишь частично нормализовали нарушенное восприятие страха, зависимое от миндалевидного тела [50]. Экспрессия мРНК также нарушалась в гиппокампе GF-мышей, что приводило к изменениям в экспрессии генов, связанных с направлением аксонов. Во время развития нервной системы управление аксонами необходимо для определения местоположения и распознавания соответствующих синаптических

партнеров. Неправильное соединение нейронов у GF-мышей может лежать в основе их поведенческих нарушений. Как и в других исследованиях, колонизация кишечника мышей-подростков не изменяла поведенческие дефекты [51].

Помимо ЦНС присутствие микробиоты эпигенетически влияет на другие компоненты ОКМ. Например, у GF-мышей не развивается иммунная толерантность и отсутствует целостность кишечного барьера, что обычно связано с наличием кишечной микробиоты. Особенно важно отсутствие *Lactobacilli* и *Bifidobacteria*, поскольку эти микроорганизмы являются основным источником бутирата. Ингибируя гистондеацетилазы, бутират подавляет ядерную активацию NF-κB (универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа), усиливает экспрессию PPARγ (рецептор, активируемый пролифератором пероксисом γ; к эндогенным лигандам PPARs относятся: свободные жирные кислоты и эйкозаноиды) и снижает продукцию IFNγ (интерферона γ) в иммунных клетках кишечника, способствуя созданию противовоспалительной среды кишечника [52]. Эти появляющиеся данные свидетельствуют о том, что микробиота может модулировать эпигеном ОКМ.

Интересно, что добавление в рацион бутират-продуцирующих *Lachnospiraceae* нормализует висцеральную гиперчувствительность у стрессированных крыс [53].

Эффекты психологического стресса простираются далеко за пределы головного мозга, и также известно, что они влияют на маркеры воспаления за счет подавления гена NLRP6, участвующего в апоптозе [54]. Сдвиг в сторону провоспалительного фенотипа иммунного ответа в кишечнике и висцеральной гиперчувствительности снижаются благодаря введению *Clostridium butyricum*, которые предотвращают подавление гена NLRP6 [55]. Модели стресса на ранних этапах жизни на животных, такие как разлучение с матерью, дают возможность вмешиваться в критические модели развития нервной системы. Таким образом, модель материнского разделения широко используется для изучения нарушений ОКМ, поскольку она приводит к увеличению проницаемости кишечника, воспалению кишечника, висцеральной гиперчувствительности и вызывает гиперреактивность ГГН оси, депрессивное поведение, тревогу и страх [56].

Таким образом, функциональные и поведенческие преобразования опосредуются изменениями в метилировании ДНК и модификациями гистонов в ключевых генах ЦНС. Эпигенетические изменения являются ключевыми в долгосрочных коррекциях поведения, представляя собой интересные мишени для обращения вспять наблюдаемых изменений. Висцеральная гиперчувствительность уменьшается после интратекальных инъекций ингибиторов гистондеацетилаз, в то время как добавление в рацион доноров метилов помогает избавиться от депрессивного паттерна поведения. Одновременно с этим разлучение с матерью также меняет состав микробиоты у детенышей. Вмешательства с пре- или пробиотиками в неонатальном периоде у разлученных детенышей смогли ослабить влияние разлучения на нейротрансмиттеры в гипоталамусе; кишечные цитокины; тревожное поведение; регуляцию страха, опосредованную префронтальной корой головного мозга; висцеральную гиперчувствительность. Восстановление барьерной функции кишечника также нормализовало состав микробиоты [57–59].

СРЕДОВЫЕ ФАКТОРЫ ВЛИЯНИЯ НА МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА

Нарушения микробиома приводят к дисрегуляции ОКМ, и как следствие, формированию ФГИР. Изменение микробиома манифестирует не только дисфункцией пищеварительной системы, но и иммунной, эндокринной, нервной систем, также когнитивными и поведенческими нарушениями, формируя порочный круг.

Человеческое общество значительно трансформировалось после промышленной революции, за которой последовали огромные изменения в диете, образе жизни и здравоохранении. Хотя гены человека остались почти прежними, важный компонент суперорганизма — микробиота кишечника — претерпела огромные изменения. В отдаленных сельских районах за последнее столетие наблюдались относительно небольшие преобразования. Микробиота отличается от микробиоты современных городских жителей. Например, количество бактерий, метаболизирующих клетчатку, уменьшилось, тогда как количество бактерий, метаболизирующих животный белок и жир, увеличилось у городских жителей; даже у людей, которые переехали из деревень в города, микробиота кишечника изменилась на более урбанизированную [60–62].

Диета формирует микробиоту кишечника, а разные продукты питания вызывают размножение различных микроорганизмов, причем даже краткосрочные диетические изменения модифицируют микробиоту человека [63, 64].

В современном рационе преобладают рафинированные углеводы; потребление мяса, жиров, сахара и соли резко возросло, тогда как потребление пищевых волокон резко снизилось. Известно, что диеты с высоким содержанием жиров и рационы с высоким содержанием рафинированных углеводов, богатые сахарозой и фруктозой, нарушают микробиоту кишечника. Пищевые волокна, которые

включают β-глюкан, арабиноксиланы и резистентный крахмал, представляют собой неперевариваемые полисахариды, которые содержатся в большом количестве в цельнозерновых продуктах, функционально известные как microbiota-accessible carbohydrates (MACs) — необходимые для микробиоты углеводы (НМУ) — основной источник энергии микробиоты [65–67].

Было обнаружено, что длительная диета с низким содержанием НМУ (low-MAC диета) приводит к обеднению микробиоты, что оказывает влияние на разные поколения. Благодаря диете с высоким содержанием неперевариемой клетчатки микробиота кишечника восстанавливалась в первом поколении, но была нарушена в последующих поколениях [68].

В пищевой промышленности доля свежих продуктов и традиционных ферментированных продуктов питания значительно снизилась, тогда как доля переработанных продуктов питания и продуктов промышленного производства быстро растет. Пищевые добавки, следы пестицидов и лекарств в пище могут значительно нарушить микробиоту кишечника при попадании в пищеварительный тракт. Хотя большинство стандартных добавок безвредны для организма, они оказывают влияние на микробиоту кишечника, на что до недавнего времени обычно не обращали внимания. Антисептики, такие как сорбат калия и бензоат натрия, эмульгаторы, включая гидроксиметилцеллюлозу и полисорбат 80, повреждают микробиоту кишечника и провоцируют воспаление и метаболический синдром; искусственные подсластители, такие как сахарин, аспартам и сукралоза, приводят к дисрегуляции ОКМ и вызывают непереносимость глюкозы [69, 70].

В клинической практике существует множество различных диет (безглютеновая, кетогенная, средиземноморская и др.), каждая из которых по-своему изменяет микробиом. Рассматривая ФГИР, необходимо отметить влияние low-FODMAP диеты на микробиом. В 2004 году в Университете Монаша был введен термин «FODMAP» (ферментируемые олиго-, ди-, моносахариды и полиолы) для описания группы сильно сбраживаемых, но плохо усваиваемых углеводов и полиолов. У пациентов с СРК, соблюдающих диету с низким содержанием FODMAP, аналогичным количеством СцЖК наблюдалось снижение общей численности бактерий до 47% по сравнению с обычной диетой. Несколько исследований показали уменьшение *Clostridium cluster IV*, *Propionibacteriaceae*, *Akkermansia muciniphila*, *Ruminococcus gnavus* и *Bifidobacteria* при диете с низким содержанием FODMAP по сравнению с обычным рационом. Действительно, диета с низким содержанием FODMAP может привести к снижению потенциальных пребиотиков (фрукто- и олигосахаридов ФОС, ГОС), что приведет к уменьшению количества полезных бактерий и ферментативных эффектов. Сочетание диеты с низким содержанием FODMAP и пробиотиков, по-видимому, корректирует дисбаланс кишечной микробиоты и, в частности, восстанавливает уровень *Bifidobacterium*. Каждый пробиотик может иметь разные характеристики, в том числе различное воздействие на цитокины, микробиоту человека и другие потенциальные мишени [71–73]. Необходимы более масштабные исследования, чтобы лучше понять потенциальный вклад добавок с пробиотиками и долгосрочное влияние диет с низким содержанием FODMAP на состав кишечной микробиоты.

ПРОБИОТИКИ, ПРЕБИОТИКИ И СИМБИОТИКИ В КОРРЕКЦИИ ОКМ

Некоторые штаммы пробиотиков *B. lactis, L. acidophilus, L. rhamnosus* и *L. salivarius* обладают полезными свойствами, которые помогают поддерживать или улучшать барьерную функцию кишечника. Исследования *in vitro* показали, что штаммы *L. acidophilus R0052* и *L. rhamnosus R0011* улучшают кишечную проницаемость, нарушенную патогенными *E. coli O157: H7* и *E. coli O127: H6*, в то время как бесклеточные супернатанты от *B. lactis 420, B. lactis HN019, L. acidophilus NCFM* и *L. salivarius Ls-33* улучшают целостность плотных контактов между эпителиальными клетками кишечника. Во многих исследованиях было показано, что терапия пробиотическими штаммами *S. boulardii, S. thermophiles* и *L. acidophilus* и комбинацией пробиотиков VSL#3 подавляет снижение устойчивости и изменение плотных контактов, вызванных стрессом, инфекциями или цитокинами. Живые штаммы *L. acidophilus* и *S. thermophilus* регулировали функции эпителиального барьера, независимо снижали проницаемость клеток культур *HT-29* и Caco-2 и повышали их трансэпителиальную резистентность. Противоположные результаты были получены с использованием бактериальной культуральной среды или инактивированных (антибиотиками или термической обработкой) бактерий, следовательно, было получено подтверждение, что живые бактерии *S. thermophiles* и *L. acidophilus* необходимы для непосредственного усиления барьерной функции [74–76]. В терапии СРК свою эффективность показали *L. rhamnosus, L. acidophilus, S. thermophile, L. casei, L. bulgaricus, L. plantarum, L. salivarius, B. bifidum, B. longum (L. casei W56, L. acidophilus W22, L. paracasei W20, L. salivarius W24, L. plantarum W62, L. lactis W19, B. lactis W51, W52, B. bifidum W23)* [77, 78].

Было доказано, что пробиотики модулируют моторику кишечника, стимулируя эпителиальные клетки или путем прямого воздействия на кишечную нервную систему. Известно, что взаимодей-

ствие между пробиотиками и кишечной нервной системой уменьшает симптомы как при секреторной, так и при инфекционной диарее. Экспериментальные исследования показали, что неидентифицированные продукты ферментации на основе *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* способны купировать постинфекционные нарушения моторики кишечника. Кроме того, в исследованиях *in vitro* сообщалось, что перистальтика толстой кишки человека улучшалась при использовании супернатанта *E. coli Nissle 1917*. В то же время *L. rhamnosus GG* значительно снижает стимулированные ацетилхолином сокращения толстой кишки. В экспериментальном исследовании, проведенном на крысах, введение *L. reuteri* приводило к изменению подвижности в сегменте толстой кишки *ex vivo*. Сообщалось, что пробиотический механизм, влияющий на регуляцию серотонинергической системы, оказывает прокинетический эффект [74]. Таким образом, влияние на рецепторы серотонина, а также механизмы захвата серотонина может сыграть ключевую роль в продвижении эффективных методов лечения расстройств, связанных с висцеральной чувствительностью. *Lactobacillus* в экспериментальных моделях также снижали висцеральную чувствительность [79]. Таким образом, изменения в «паспорте» микробиома кишечника способны влиять на ключевые механизмы, связанные с симптомами ФГИР: кишечная проницаемость, моторика и висцеральная гиперчувствительность.

В настоящее время также выделяют класс *психобиотиков* — пробиотиков, влияющих на когнитивные функции, эмоциональное состояние, поведение, как известно, тесно связанных с ФГИР. Психобиотики нашли свое применение также в лечении ожирения [80–85]. В то же время опубликованы противоречивые данные, указывающие на облегчение симптомов тревожности и депрессии, на возникновение гастроинтестинальных жалоб при лечении психобиотиками [86].

Для лечения расстройств, связанных с дисрегуляцией ОКМ, известных как ФГИР, в настоящее время рекомендуют: *Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843), Bifidobacterium infantis Reuter 35624, Bifidobacterium animalis Scardovi* и *Trovatelli DN-173 010, Saccharomyces boullardii Henri Boulard CNCM I-745*. Показали также свою эффективность в лечении ФГИР*: Escherichia coli DSM17252, Bifidobacterium animalis DN-173, Saccharomyces boulardii CNCM I-745 Bifidobacterium infantis 35624, Lactobacillus rhamnosus NCIMB 30174, Lactobacillus plantarum NCIMB 30173, Lactobacillus acidophilus NCIMB 30175, Enterococcus faecium NCIMB 30176* [87, 88].

Существует ряд клинических рекомендаций, рассматривающих вопрос назначения пробиотиков для лечения гастроинтестинальных заболеваний: Американская гастроэнтерологическая ассоциация (AGA, рекомендации 2020 года) [89], Европейская ассоциация детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN, рекомендации 2020 года) [90, 91], Американская педиатрическая академия (AAP).

Согласно AGA, взрослым и детям, получающим лечение антибиотиками, рекомендуется использовать *S. boulardii*; или комбинацию из 2 штаммов *L. acidophilus CL1285* и *L. casei LBC80R*; или 3-штаммовая комбинацию *L. acidophilus, L. delbrueckii subsp. bulgaricus* и *B. bifidum*; или комбинацию из 4 штаммов *L. acidophilus, L. delbrueckii subsp. bulgaricus, B. bifidum* и *S. salivarius subsp. thermophilus* или другие пробиотики для предотвращения инфекции *C. difficile* (уровень доказательности низкий). Об использовании пробиотиков при СРК не получено достаточно доказательств эффективности. У недоношенных (гестационный возраст менее 37 недель) и детей с низкой массой тела при рождении предлагается использовать комбинацию *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp. (L rhamnosus ATCC 53103* и *B. longum subsp. infantis*; или *L. casei* и *B. breve;* или *L. rhamnosus, L. acidophilus, L. casei, B. longum subsp. infantis, B. bifidum* и *B. longum subsp. longum;* или *L. acidophilus* и *B. longum subsp. infantis;* или *L. acidophilus* и *B. bifidum;* или *L. rhamnosus ATCC 53103* и *B. longum Reuter ATCC BAA-999;* или *L. acidophilus, B. bifidum, B. animalis subsp. lactis* и *B. longum subsp. longum),* или *B. animalis subsp. lactis* (включая DSM 15954) или *L. reuteri (DSM 17938* или *ATCC 55730)*, или *L. rhamnosus (ATCC 53103* или *ATC A07FA* или *LCR 35)* для предотвращения некротического энтероколита (уровень доказательности от среднего до высокого) [89].

Рабочая группа ESPGHAN рекомендовала использовать определенные пробиотики для лечения острой инфекционной диареи у детей*: S. boulardii CNCM I-745* (достоверность доказательств от низкой до очень низкой); *L. rhamnosus GG* (очень низкая достоверность доказательств); *L. reuteri DSM 17938* (достоверность доказательств от низкой до очень низкой); и *L. rhamnosus 19070-2* и *L. reuteri DSM 12246* (очень низкая достоверность доказательств). Рабочая группа настоятельно рекомендовала *L. helveticus R0052* и *L. rhamnosus R0011* (умеренная достоверность доказательств) и слабо — против штаммов *Bacillus clausii O / C, SIN, N / R* и *T* (очень низкая достоверность доказательств), подчеркивая важность не только специфичности штамма, но и специфичности заболевания [90]. В то время как AAG рекомендует использование пробиотиков при диарее у детей и расценивает степень достоверности доказательств как умеренную. Для лечения функциональных колик и срыгиваний рекомендуется *L. reuteri DSM 17938* [92, 93], в то время как в лечении функциональных запоров, согласно ESPGHAN и NASPGHAN, ни один

штамм не получил достоверных доказательств достаточной эффективности, что также отражено в международных клинических рекомендациях [94, 95].

Таким образом, многочисленными исследованиями показана значительная роль микробиоты в регуляции работы ОКМ, однако эффективные механизмы коррекции микробиома только предстоит разработать. Перспективным методом может стать фекальная трансплантация [96, 97]. Кроме того, применение молекул-медиаторов сигналов ОКМ может стать новым терапевтическим методом персонифицированной терапии, основанной на микробиоте пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kaur G., Behl T., Bungau S. et al. Dysregulation of the Gut-Brain Axis, Dysbiosis and Influence of Numerous Factors on Gut Microbiota Associated Parkinson's Disease. Curr Neuropharmacol. 2021; 19(2): 233–47. DOI: 10.2174/1570159X18666200606233050.
2. Zhou L., Foster J.A. Psychobiotics and the gut-brain axis: in the pursuit of happiness. Neuropsychiatr Dis Treat. 2015; 11: 715–23. DOI: 10.2147/NDT.S61997.
3. Raskov H., Burcharth J., Pommergaard H.C., Rosenberg J. Irritable bowel syndrome, the microbiota and the gut-brain axis. Gut Microbes. 2016; 7(5): 365–83. DOI: 10.1080/19490976.2016.1218585.
4. Fattorusso A., Di Genova L., Dell'Isola G.B. et al. Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. Nutrients. 2019; 11(3): 521. DOI: 10.3390/nu11030521.
5. Diao J., Xia Y., Jiang X. et al. Silicon dioxide nanoparticles induced neurobehavioral impairments by disrupting microbiota-gut-brain axis. J Nanobiotechnology. 2021; 19(1): 174. DOI: 10.1186/s12951-021-00916-2.
6. Karakan T., Ozkul C., Küpeli Akkol E. et al. Gut-Brain-Microbiota Axis: Antibiotics and Functional Gastrointestinal Disorders. Nutrients. 2021; 13(2): 389. DOI: 10.3390/nu13020389.
7. Sherwin E., Dinan T.G., Cryan J.F. Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease. Ann N Y Acad Sci. 2018; 1420(1): 5–25. DOI: 10.1111/nyas.13416.
8. Rogers G.B., Keating D.J., Young R.L. et al. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. Mol Psychiatry. 2016; 21(6): 738–48. DOI: 10.1038/mp.2016.50.
9. Grochowska M., Wojnar M., Radkowski M. The gut microbiota in neuropsychiatric disorders. Acta Neurobiol Exp (Wars). 2018; 78(2): 69–81. PMID: 30019700.
10. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. Gastroenterology. 2016; 150(6): 1257–61. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
11. Šimić G., Tkalčić M., Vukić V. et al. Understanding Emotions: Origins and Roles of the Amygdala. Biomolecules. 2021; 11(6): 823. Published 2021 May 31. DOI: 10.3390/biom11060823.
12. Rooks M.G., Garrett W.S. Gut microbiota, metabolites and host immunity. Nat Rev Immunol. 2016; 16(6): 341–52. DOI: 10.1038/nri.2016.
13. Schafer A.E., Blaxall B.C. G Protein Coupled Receptor-mediated Transactivation of Extracellular Proteases. J Cardiovasc Pharmacol. 2017; 70(1): 10–5. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000475.
14. Lorente-Picón M., Laguna A. New Avenues for Parkinson's Disease Therapeutics: Disease-Modifying Strategies Based on the Gut Microbiota. Biomolecules. 2021; 11(3): 433. Published 2021 Mar 15. DOI: 10.3390/biom11030433.
15. Vendrik KEW., Ooijevaar R.E., de Jong PRC. et al. Fecal Microbiota Transplantation in Neurological Disorders. Front Cell Infect Microbiol. 2020; 10: 98. Published 2020 Mar 24. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00098.
16. Ma Q., Xing C., Long W. et al. Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis. J Neuroinflammation. 2019; 16(1): 53. Published 2019 Mar 1. DOI: 10.1186/s12974-019-1434-3.
17. Spadoni I., Zagato E., Bertocchi A. et al. A gut-vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria. Science. 2015; 350: 830–4.
18. Хавкин А.И., Богданова Н.М., Новикова В.П. Биологическая роль зонулина и эффективность его использования в качестве биомаркера синдрома повышенной кишечной проницаемости. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021; 66(1): 31–8. https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-1-31-38.
19. Strandwitz P., Kim K.H., Terekhova D. et al. GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota. Nat Microbiol. 2019; 4(3): 396–403. https://doi.org/10.1038/s41564-018-0307-3.
20. Patterson E., Ryan P.M., Wiley N. et al. Gamma-aminobutyric acid-producing lactobacilli positively affect metabolism and depressive-like behaviour in a mouse model of metabolic syndrome. Sci. Rep. 2019; 9: 16323. https://doi.org/10.1038/s41598-019-51781-x.
21. Svensson E., Horváth-Puhó E., Thomsen R.W. et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. Ann Neurol. 2015; 78(4): 522–9. DOI: 10.1002/ana.24448.
22. Ojeda J., Ávila A., Vidal P.M. Gut Microbiota Interaction with the Central Nervous System throughout Life. J Clin Med. 2021; 10(6): 1299. Published 2021 Mar 21. DOI: 10.3390/jcm10061299.
23. Хавкин А.И., Айрумов В.А., Шведкина Н.О., Новикова В.П. Биологическая роль и клиническое значение нейропептидов в педиатрии: пептид YY и

грелина. Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(5): 87–92. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-5-87-92.
24. Bosi A., Banfi D., Bistoletti M. et al. Tryptophan Metabolites Along the Microbiota-Gut-Brain Axis: An Interkingdom Communication System Influencing the Gut in Health and Disease. Int J Tryptophan Res. 2020; 13: 1178646920928984. Published 2020 Jun 11. DOI: 10.1177/1178646920928984.
25. Agus A., Planchais J., Sokol H. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. Cell Host Microbe. 2018; 23(6): 716–24. DOI: 10.1016/j.chom.2018.05.003. PMID: 29902437.
26. Gao K., Mu C.L., Farzi A., Zhu W.Y. Tryptophan Metabolism: A Link Between the Gut Microbiota and Brain. Adv Nutr. 2020; 11(3): 709–23. DOI: 10.1093/advances/nmz127.
27. Gheorghe C.E., Martin J.A., Manriquez F.V. et al. Focus on the essentials: tryptophan metabolism and the microbiome-gut-brain axis. Curr Opin Pharmacol. 2019; 48: 137–45. DOI: 10.1016/j.coph.2019.08.004. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31610413.
28. Fung T.C., Vuong H.E., Luna CDG. et al. Intestinal serotonin and fluoxetine exposure modulate bacterial colonization in the gut. Nat Microbiol. 2019; 4(12): 2064–73. DOI: 10.1038/s41564-019-0540-4.
29. Aziz MNM., Kumar J., Muhammad Nawawi KN. et al. Irritable Bowel Syndrome, Depression, and Neurodegeneration: A Bidirectional Communication from Gut to Brain. Nutrients. 2021; 13(9): 3061. Published 2021 Aug 31. DOI: 10.3390/nu13093061.
30. Chong P.P., Chin V.K., Looi C.Y. et al. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome — A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy [published correction appears in Front Microbiol. 2019; 10: 1870. Front Microbiol. 2019; 10: 1136. Published 2019 Jun 10. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01136.
31. Mishima Y., Ishihara S. Molecular Mechanisms of Microbiota-Mediated Pathology in Irritable Bowel Syndrome. Int J Mol Sci. 2020; 21(22): 8664. Published 2020 Nov 17. DOI: 10.3390/ijms21228664.
32. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. PLoS Biol 2016; 14: e1002533 [PMID: 27541692 DOI: 10.1371/journal.pbio.1002533.
33. Tang H.Y., Jiang A.J., Wang X.Y. et al. Uncovering the pathophysiology of irritable bowel syndrome by exploring the gut-brain axis: a narrative review. Ann Transl Med. 2021; 9(14): 1187. DOI: 10.21037/atm-21-2779.
34. Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И. и др. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020; 65(5): 116–25. https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125.
35. Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И. Микробиота и болезни человека. Вопросы диетологии. 2020; 10(4): 45–53. DOI: 10.20953/2224-5448-2020-4-45-53.
36. Carco C., Young W., Gearry R.B. et al. Increasing Evidence That Irritable Bowel Syndrome and Functional Gastrointestinal Disorders Have a Microbial Pathogenesis. Front Cell Infect Microbiol. 2020; 10: 468. Published 2020 Sep 9. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00468.
37. Sinagra E., Morreale G.C., Mohammadian G. et al. New therapeutic perspectives in irritable bowel syndrome: Targeting low-grade inflammation, immuno-neuroendocrine axis, motility, secretion and beyond. World J Gastroenterol. 2017; 23(36): 6593–6627. DOI: 10.3748/wjg.v23.i36.6593.
38. Sinagra E., Utzeri E., Morreale G.C. et al. Microbiota-gut-brain axis and its affect inflammatory bowel disease: Pathophysiological concepts and insights for clinicians. World J Clin Cases. 2020; 8(6): 1013–25. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i6.1013.
39. Liang S., Wu X., Jin F. Gut-Brain Psychology: Rethinking Psychology From the Microbiota-Gut-Brain Axis. Front Integr Neurosci. 2018; 12: 33. Published 2018 Sep 11. DOI: 10.3389/fnint.2018.00033.
40. Baj A., Moro E., Bistoletti M. et al. Glutamatergic Signaling Along The Microbiota-Gut-Brain Axis. Int J Mol Sci. 2019; 20(6): 1482. Published 2019 Mar 25. DOI: 10.3390/ijms20061482.
41. Du Y., Gao X.R., Peng L., Ge J.F. Crosstalk between the microbiota-gut-brain axis and depression. Heliyon. 2020; 6(6): e04097. Published 2020 Jun 3. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e04097.
42. Louwies T., Johnson A.C., Orock A. et al. The microbiota-gut-brain axis: An emerging role for the epigenome. Exp Biol Med (Maywood). 2020; 245(2): 138–45. DOI: 10.1177/1535370219891690.
43. Ojeda J., Ávila A., Vidal P.M. Gut Microbiota Interaction with the Central Nervous System throughout Life. J Clin Med. 2021; 10(6): 1299. Published 2021 Mar 21. DOI: 10.3390/jcm10061299.
44. Louwies T., Johnson A.C., Orock A. et al. The microbiota-gut-brain axis: An emerging role for the epigenome. Exp Biol Med (Maywood). 2020; 245(2): 138–45. DOI: 10.1177/1535370219891690.
45. Krautkramer K.A., Kreznar J.H., Romano K.A. et al. Diet-Microbiota Interactions Mediate Global Epigenetic Programming in Multiple Host Tissues. Mol Cell. 2016; 64(5): 982–92. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.10.025.
46. Muhammad J.S., Eladl M.A., Khoder G. Helicobacter pylori-induced DNA Methylation as an Epigenetic Modulator of Gastric Cancer: Recent Outcomes and Future Direction. Pathogens. 2019; 8(1): 23. Published 2019 Feb 13. DOI: 10.3390/pathogens8010023.
47. Xie L., Yang W., Fan X., Xie J. Comprehensive analysis of protein acetyltransferases of human patho-

gen Mycobacterium tuberculosis. Biosci Rep. 2019; 39(12): BSR20191661. DOI: 10.1042/BSR20191661.
48. Ali M.K., Nzungize L., Abbas K. et al. Mycobacterium tuberculosis Rv0580c Impedes the Intracellular Survival of Recombinant Mycobacteria, Manipulates the Cytokines, and Induces ER Stress and Apoptosis in Host Macrophages via NF-κB and p38/JNK Signaling. Pathogens. 2021; 10(2): 143. DOI: 10.3390/pathogens10020143.
49. Qin Y., Wade P.A. Crosstalk between the microbiome and epigenome: messages from bugs. J Biochem. 2018; 163(2): 105–12. DOI: 10.1093/jb/mvx080.
50. Hoban A.E., Stilling R.M., M Moloney G. et al. Microbial regulation of microRNA expression in the amygdala and prefrontal cortex. Microbiome. 2017; 5(1): 102. DOI: 10.1186/s40168-017-0321-3.
51. Chen J.J., Zeng B.H., Li W.W. et al. Effects of gut microbiota on the microRNA and mRNA expression in the hippocampus of mice. Behav Brain Res. 2017; 322(Pt A): 34–41. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.01.021.
52. Amatullah H., Jeffrey K.L. Epigenome-metabolome-microbiome axis in health and IBD. Curr Opin Microbiol. 2020; 56: 97–108. DOI: 10.1016/j.mib.2020.08.005.
53. Zhang J., Song L., Wang Y. et al. Beneficial effect of butyrate-producing Lachnospiraceae on stress-induced visceral hypersensitivity in rats. J Gastroenterol Hepatol. 2019; 34(8): 1368–76. DOI: 10.1111/jgh.14536.
54. Yu L.M., Zhao K.J., Wang S.S. et al. Corticotropin-releasing factor induces inflammatory cytokines via the NLRP6-inflammatory cytokine axis in a murine model of irritable bowel syndrome. J Dig Dis. 2019; 20(3): 143–51. DOI: 10.1111/1751-2980.12704.
55. Zhao K., Yu L., Wang X. et al. Clostridium butyricum regulates visceral hypersensitivity of irritable bowel syndrome by inhibiting colonic mucous low grade inflammation through its action on NLRP6. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). 2018; 50(2): 216–23. DOI: 10.1093/abbs/gmx138.
56. Amini-Khoei H., Haghani-Samani E., Beigi M. et al. On the role of corticosterone in behavioral disorders, microbiota composition alteration and neuroimmune response in adult male mice subjected to maternal separation stress. Int Immunopharmacol. 2019; 66: 242–50. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.11.037.
57. Cowan CSM., Stylianakis A.A., Richardson R. Early-life stress, microbiota, and brain development: probiotics reverse the effects of maternal separation on neural circuits underpinning fear expression and extinction in infant rats. Dev Cogn Neurosci. 2019; 37: 100627. DOI: 10.1016/j.dcn.2019.100627.
58. O'Mahony S.M., McVey Neufeld K.A., Waworuntu R.V. et al. The enduring effects of early-life stress on the microbiota-gut-brain axis are buffered by dietary supplementation with milk fat globule membrane and a prebiotic blend. Eur J Neurosci. 2020; 51(4): 1042–58. DOI: 10.1111/ejn.14514.
59. Rincel M., Olier M., Minni A. et al. Pharmacological restoration of gut barrier function in stressed neonates partially reverses long-term alterations associated with maternal separation. Psychopharmacology (Berl). 2019; 236(5): 1583–96. DOI: 10.1007/s00213-019-05252-w.
60. Mancabelli L., Milani C., Lugli G.A. et al. Meta-analysis of the human gut microbiome from urbanized and pre-agricultural populations. Environ Microbiol. 2017; 19(4): 1379–90. DOI: 10.1111/1462-2920.13692.
61. Lokmer A., Aflalo S., Amougou N. et al. Response of the human gut and saliva microbiome to urbanization in Cameroon. Sci Rep. 2020; 10(1): 2856. DOI: 10.1038/s41598-020-59849-9.
62. Murray M.H., Lankau E.W., Kidd A.D. et al. Gut microbiome shifts with urbanization and potentially facilitates a zoonotic pathogen in a wading bird. PLoS One. 2020; 15(3): e0220926. Published 2020 Mar 5. DOI: 10.1371/journal.pone.0220926.
63. Mills S., Stanton C., Lane J.A. et al. Precision Nutrition and the Microbiome, Part I: Current State of the Science. Nutrients. 2019; 11(4): 923. DOI: 10.3390/nu11040923.
64. Leeming E.R., Johnson A.J., Spector T.D., Le Roy C.I. Effect of Diet on the Gut Microbiota: Rethinking Intervention Duration. Nutrients. 2019; 11(12): 2862. DOI: 10.3390/nu11122862.
65. Gong L., Cao W., Chi H. et al. Whole cereal grains and potential health effects: Involvement of the gut microbiota. Food Res Int. 2018; 103: 84–102. DOI: 10.1016/j.foodres.2017.10.025.
66. Yang Q., Liang Q., Balakrishnan B. et al. Role of Dietary Nutrients in the Modulation of Gut Microbiota: A Narrative Review. Nutrients. 2020; 12(2): 381. Published 2020 Jan 31. DOI: 10.3390/nu12020381.
67. García-Montero C., Fraile-Martínez O., Gómez-Lahoz A.M. et al. Nutritional Components in Western Diet Versus Mediterranean Diet at the Gut Microbiota-Immune System Interplay. Implications for Health and Disease. Nutrients. 2021; 13(2): 699. DOI: 10.3390/nu13020699.
68. Sonnenburg E.D., Smits S.A., Tikhonov M. et al. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. Nature. 2016; 529(7585): 212–5. DOI: 10.1038/nature16504.
69. Naimi S., Viennois E., Gewirtz A.T., Chassaing B. Direct impact of commonly used dietary emulsifiers on human gut microbiota. Microbiome. 2021; 9(1): 66. Published 2021 Mar 22. DOI: 10.1186/s40168-020-00996-6.
70. Laudisi F., Stolfi C., Monteleone G. Impact of Food Additives on Gut Homeostasis. Nutrients. 2019; 11(10): 2334. Published 2019 Oct 1. DOI: 10.3390/nu11102334.

71. Laatikainen R., Jalanka J., Loponen J. et al. Randomised clinical trial: effect of low-FODMAP rye bread versus regular rye bread on the intestinal microbiota of irritable bowel syndrome patients: association with individual symptom variation. BMC Nutr. 2019; 5: 12. Published 2019 Mar 6. DOI: 10.1186/s40795-019-0278-7.
72. McIntosh K., Reed D.E., Schneider T. et al. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: a randomised controlled trial. Gut. 2017; 66(7): 1241–51. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311339.
73. Staudacher H.M., Lomer MCE., Farquharson F.M. et al. A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome and A Probiotic Restores Bifidobacterium Species: A Randomized Controlled Trial. Gastroenterology. 2017; 153(4): 936–47. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.010.
74. Simon E., Călinoiu L.F., Mitrea L., Vodnar D.C. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics: Implications and Beneficial Effects against Irritable Bowel Syndrome. Nutrients. 2021; 13(6): 2112. Published 2021 Jun 20. DOI: 10.3390/nu13062112.
75. Asha M.Z., Khalil SFH. Efficacy and Safety of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A systematic review and meta-analysis. Sultan Qaboos Univ Med J. 2020; 20(1): e13–e24. DOI: 10.18295/squmj.2020.20.01.003.
76. Ooi S.L., Correa D., Pak S.C. Probiotics, prebiotics, and low FODMAP diet for irritable bowel syndrome — What is the current evidence? Complement Ther Med. 2019; 43: 73–80. DOI: 10.1016/j.ctim.2019.01.010. Epub 2019 Jan 16. PMID: 30935559.
77. Lee S.-H., Cho D.-Y., Lee S.-H. et al. A Randomized Clinical Trial of Synbiotics in Irritable Bowel Syndrome: Dose-Dependent Effects on Gastrointestinal Symptoms and Fatigue. Korean J. Fam. Med. 2019; 40: 2–8. DOI: 10.4082/kjfm.17.0064.
78. Moser A.M., Spindelboeck W., Halwachs B. et al. Effects of an oral synbiotic on the gastrointestinal immune system and microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Eur. J. Nutr. 2018; 58: 2767–78. DOI: 10.1007/s00394-018-1826-7.
79. Casado-Bedmar M., Keita Å.V. Potential neuro-immune therapeutic targets in irritable bowel syndrome. Therap Adv Gastroenterol. 2020; 13: 1756284820910630. DOI: 10.1177/1756284820910630.
80. Bambury A., Sandhu K., Cryan J.F., Dinan T.G. Finding the needle in the haystack: systematic identification of psychobiotics. Br J Pharmacol. 2018; 175(24): 4430–8. DOI: 10.1111/bph.14127.
81. Sarkar A., Lehto S.M., Harty S. et al. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. Trends Neurosci. 2016; 39(11): 763–81. DOI: 10.1016/j.tins.2016.09.002.
82. Trzeciak P., Herbet M. Role of the Intestinal Microbiome, Intestinal Barrier and Psychobiotics in Depression. Nutrients. 2021; 13(3): 927. DOI: 10.3390/nu13030927.
83. Munawar N., Ahsan K., Muhammad K. et al. Hidden Role of Gut Microbiome Dysbiosis in Schizophrenia: Antipsychotics or Psychobiotics as Therapeutics? Int J Mol Sci. 2021; 22(14): 7671. DOI: 10.3390/ijms22147671.
84. De Lorenzo A., Costacurta M., Merra G. et al. Can psychobiotics intake modulate psychological profile and body composition of women affected by normal weight obese syndrome and obesity? A double blind randomized clinical trial. J Transl Med. 2017; 15(1): 135. DOI: 10.1186/s12967-017-1236-2.
85. Del Toro-Barbosa M., Hurtado-Romero A., Garcia-Amezquita L.E., García-Cayuela T. Psychobiotics: Mechanisms of Action, Evaluation Methods and Effectiveness in Applications with Food Products. Nutrients. 2020; 12(12): 3896. DOI: 10.3390/nu12123896.
86. Dao V.H., Hoang L.B., Trinh T.O. et al. Psychobiotics for Patients with Chronic Gastrointestinal Disorders Having Anxiety or Depression Symptoms. J Multidiscip Healthc. 2021; 14: 1395–1402. Published 2021 Jun 10. DOI: 10.2147/JMDH.S312316.
87. Skonieczna-Żydecka K., Marlicz W., Misera A. et al. Microbiome-The Missing Link in the Gut-Brain Axis: Focus on Its Role in Gastrointestinal and Mental Health. J Clin Med. 2018; 7(12): 521. DOI: 10.3390/jcm7120521.
88. Pärtty A., Rautava S., Kalliomäki M. Probiotics on Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders. Nutrients. 2018; 10(12): 1836. DOI: 10.3390/nu10121836.
89. Su G.L., Ko C.W., Bercik P. et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. Gastroenterology. 2020; 159: 697–705. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.059.
90. van den Akker CHP., van Goudoever J.B., Shamir R. et al. Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020; 70(5): 664–80. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002655.
91. Szajewska H., Guarino A., Hojsak I. et al. Working Group on Probiotics and Prebiotics of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Use of Probiotics for the Management of Acute Gastroenteritis in Children: An Update. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020; 71(2): 261–9. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002751.
92. Ong T.G., Gordon M., Banks S.S. et al. Probiotics to prevent infantile colic. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 3(3): CD012473. DOI: 10.1002/14651858.CD012473.

93. Simonson J., Haglund K., Weber E. et al. Probiotics for the Management of Infantile Colic: A Systematic Review. MCN Am J Matern Child Nurs. 2021; 46(2): 88–96. DOI: 10.1097/NMC.0000000000000691.
94. Tabbers M.M., DiLorenzo C., Berger M.Y. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; North American Society for Pediatric Gastroenterology. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014; 58(2): 258–74. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000266.
95. Depoorter L., Vandenplas Y. Probiotics in Pediatrics. A Review and Practical Guide. Nutrients. 2021; 13(7): 2176. DOI: 10.3390/nu13072176.
96. Zhang Y., Huang R., Cheng M. et al. Gut microbiota from NLRP3-deficient mice ameliorates depressive-like behaviors by regulating astrocyte dysfunction via circHIPK2. Microbiome. 2019; 7(1): 116. DOI: 10.1186/s40168-019-0733-3.
97. Li N., Wang Q., Wang Y. et al. Fecal microbiota transplantation from chronic unpredictable mild stress mice donors affects anxiety-like and depression-like behavior in recipient mice via the gut microbiota-inflammation-brain axis. Stress. 2019; 22(5): 592–602. DOI: 10.1080/10253890.2019.1617267.

REFERENCES

1. Kaur G., Behl T., Bungau S. et al. Dysregulation of the Gut-Brain Axis, Dysbiosis and Influence of Numerous Factors on Gut Microbiota Associated Parkinson's Disease. Curr Neuropharmacol. 2021; 19(2): 233–47. DOI: 10.2174/1570159X18666200606233050.
2. Zhou L., Foster J.A. Psychobiotics and the gut-brain axis: in the pursuit of happiness. Neuropsychiatr Dis Treat. 2015; 11: 715–23. DOI: 10.2147/NDT.S61997.
3. Raskov H., Burcharth J., Pommergaard H.C., Rosenberg J. Irritable bowel syndrome, the microbiota and the gut-brain axis. Gut Microbes. 2016; 7(5): 365–83. DOI: 10.1080/19490976.2016.1218585.
4. Fattorusso A., Di Genova L., Dell'Isola G.B. et al. Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. Nutrients. 2019; 11(3): 521. DOI: 10.3390/nu11030521.
5. Diao J., Xia Y., Jiang X. et al. Silicon dioxide nanoparticles induced neurobehavioral impairments by disrupting microbiota-gut-brain axis. J Nanobiotechnology. 2021; 19(1): 174. DOI: 10.1186/s12951-021-00916-2.
6. Karakan T., Ozkul C., Küpeli Akkol E. et al. Gut-Brain-Microbiota Axis: Antibiotics and Functional Gastrointestinal Disorders. Nutrients. 2021; 13(2): 389. DOI: 10.3390/nu13020389.
7. Sherwin E., Dinan T.G., Cryan J.F. Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease. Ann N Y Acad Sci. 2018; 1420(1): 5–25. DOI: 10.1111/nyas.13416.
8. Rogers G.B., Keating D.J., Young R.L. et al. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. Mol Psychiatry. 2016; 21(6): 738–48. DOI: 10.1038/mp.2016.50.
9. Grochowska M., Wojnar M., Radkowski M. The gut microbiota in neuropsychiatric disorders. Acta Neurobiol Exp (Wars). 2018; 78(2): 69–81. PMID: 30019700.
10. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. Gastroenterology. 2016; 150(6): 1257–61. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
11. Šimić G., Tkalčić M., Vukić V. et al. Understanding Emotions: Origins and Roles of the Amygdala. Biomolecules. 2021; 11(6): 823. Published 2021 May 31. DOI: 10.3390/biom11060823.
12. Rooks M.G., Garrett W.S. Gut microbiota, metabolites and host immunity. Nat Rev Immunol. 2016; 16(6): 341–52. DOI: 10.1038/nri.2016.42.
13. Schafer A.E., Blaxall B.C. G Protein Coupled Receptor-mediated Transactivation of Extracellular Proteases. J Cardiovasc Pharmacol. 2017; 70(1): 10–5. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000475.
14. Lorente-Picón M., Laguna A. New Avenues for Parkinson's Disease Therapeutics: Disease-Modifying Strategies Based on the Gut Microbiota. Biomolecules. 2021; 11(3): 433. Published 2021 Mar 15. DOI: 10.3390/biom11030433.
15. Vendrik KEW., Ooijevaar R.E., de Jong PRC. et al. Fecal Microbiota Transplantation in Neurological Disorders. Front Cell Infect Microbiol. 2020; 10: 98. Published 2020 Mar 24. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00098.
16. Ma Q., Xing C., Long W. et al. Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis. J Neuroinflammation. 2019; 16(1): 53. Published 2019 Mar 1. DOI: 10.1186/s12974-019-1434-3.
17. Spadoni I., Zagato E., Bertocchi A. et al. A gut-vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria. Science. 2015; 350: 830–4.
18. Khavkin A.I., Bogdanova N.M., Novikova V.P. Biologicheskaya rol' zonulina i effektivnost' yego ispol'zovaniya v kachestve biomarkera sindroma povyshennoy kishechnoy pronitsayemosti. [The biological role of zonulin and the effectiveness of its use as a biomarker for leaky gut syndrome]. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2021; 66(1): 31–8. https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-1-31-38. (in Russian)
19. Strandwitz P., Kim K.H., Terekhova D. et al. GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota. Nat Microbiol. 2019; 4(3): 396–403. https://doi.org/10.1038/s41564-018-0307-3.
20. Patterson E., Ryan P.M., Wiley N. et al. Gamma-aminobutyric acid-producing lactobacilli positively affect metabolism and depressive-like behaviour in a mouse model of metabolic syndrome. Sci. Rep.

2019; 9: 16323. https://doi.org/10.1038/s41598-019-51781-x.
21. Svensson E., Horváth-Puhó E., Thomsen R.W. et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. Ann Neurol. 2015; 78(4): 522–9. DOI: 10.1002/ana.24448.
22. Ojeda J., Ávila A., Vidal P.M. Gut Microbiota Interaction with the Central Nervous System throughout Life. J Clin Med. 2021; 10(6): 1299. Published 2021 Mar 21. DOI: 10.3390/jcm10061299.
23. Khavkin A.I., Ayrumov V.A., Shvedkina N.O., Novikova V.P. Biologicheskaya rol' i klinicheskoye znacheniye neyropeptidov v pediatrii: peptid YY i grelina. [Biological role and clinical significance of neuropeptides in pediatrics: YY peptide and ghrelin]. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2020; 15(5): 87–92. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-5-87-92 (in Russian)
24. Bosi A., Banfi D., Bistoletti M. et al. Tryptophan Metabolites Along the Microbiota-Gut-Brain Axis: An Interkingdom Communication System Influencing the Gut in Health and Disease. Int J Tryptophan Res. 2020; 13: 1178646920928984. Published 2020 Jun 11. DOI: 10.1177/1178646920928984.
25. Agus A., Planchais J., Sokol H. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. Cell Host Microbe. 2018; 23(6): 716–24. DOI: 10.1016/j.chom.2018.05.003. PMID: 29902437.
26. Gao K., Mu C.L., Farzi A., Zhu W.Y. Tryptophan Metabolism: A Link Between the Gut Microbiota and Brain. Adv Nutr. 2020; 11(3): 709–23. DOI: 10.1093/advances/nmz127.
27. Gheorghe C.E., Martin J.A., Manriquez F.V. et al. Focus on the essentials: tryptophan metabolism and the microbiome-gut-brain axis. Curr Opin Pharmacol. 2019; 48: 137–45. DOI: 10.1016/j.coph.2019.08.004. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31610413.
28. Fung T.C., Vuong H.E., Luna CDG. et al. Intestinal serotonin and fluoxetine exposure modulate bacterial colonization in the gut. Nat Microbiol. 2019; 4(12): 2064–73. DOI: 10.1038/s41564-019-0540-4.
29. Aziz MNM., Kumar J., Muhammad Nawawi KN. et al. Irritable Bowel Syndrome, Depression, and Neurodegeneration: A Bidirectional Communication from Gut to Brain. Nutrients. 2021; 13(9): 3061. Published 2021 Aug 31. DOI: 10.3390/nu13093061.
30. Chong P.P., Chin V.K., Looi C.Y. et al. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome — A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy [published correction appears in Front Microbiol. 2019; 10: 1870. Front Microbiol. 2019; 10: 1136. Published 2019 Jun 10. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01136.
31. Mishima Y., Ishihara S. Molecular Mechanisms of Microbiota-Mediated Pathology in Irritable Bowel Syndrome. Int J Mol Sci. 2020; 21(22): 8664. Published 2020 Nov 17. DOI: 10.3390/ijms21228664.
32. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. PLoS Biol 2016; 14: e1002533 [PMID: 27541692 DOI: 10.1371/journal.pbio.1002533.
33. Tang H.Y., Jiang A.J., Wang X.Y. et al. Uncovering the pathophysiology of irritable bowel syndrome by exploring the gut-brain axis: a narrative review. Ann Transl Med. 2021; 9(14): 1187. DOI: 10.21037/atm-21-2779.
34. Karpeyeva Yu.S., Novikova V.P., Khavkin A.I. i dr. Mikrobiota i bolezni cheloveka: vozmozhnosti diyeticheskoy korrektsii. [Microbiota and human diseases: possibilities of dietary correction]. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2020; 65(5): 116–25. https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125 (in Russian)
35. Karpeyeva Yu.S., Novikova V.P., Khavkin A.I. Mikrobiota i bolezni cheloveka. [Microbiota and human diseases]. Voprosy diyetologii. 2020; 10(4): 45–53. DOI: 10.20953/2224-5448-2020-4-45-53 (in Russian)
36. Carco C., Young W., Gearry R.B. et al. Increasing Evidence That Irritable Bowel Syndrome and Functional Gastrointestinal Disorders Have a Microbial Pathogenesis. Front Cell Infect Microbiol. 2020; 10: 468. Published 2020 Sep 9. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00468.
37. Sinagra E., Morreale G.C., Mohammadian G. et al. New therapeutic perspectives in irritable bowel syndrome: Targeting low-grade inflammation, immuno-neuroendocrine axis, motility, secretion and beyond. World J Gastroenterol. 2017; 23(36): 6593–6627. DOI: 10.3748/wjg.v23.i36.6593.
38. Sinagra E., Utzeri E., Morreale G.C. et al. Microbiota-gut-brain axis and its affect inflammatory bowel disease: Pathophysiological concepts and insights for clinicians. World J Clin Cases. 2020; 8(6): 1013–25. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i6.1013.
39. Liang S., Wu X., Jin F. Gut-Brain Psychology: Rethinking Psychology From the Microbiota-Gut-Brain Axis. Front Integr Neurosci. 2018; 12: 33. Published 2018 Sep 11. DOI: 10.3389/fnint.2018.00033.
40. Baj A., Moro E., Bistoletti M. et al. Glutamatergic Signaling Along The Microbiota-Gut-Brain Axis. Int J Mol Sci. 2019; 20(6): 1482. Published 2019 Mar 25. DOI: 10.3390/ijms20061482.
41. Du Y., Gao X.R., Peng L., Ge J.F. Crosstalk between the microbiota-gut-brain axis and depression. Heliyon. 2020; 6(6): e04097. Published 2020 Jun 3. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e04097.
42. Louwies T., Johnson A.C., Orock A. et al. The microbiota-gut-brain axis: An emerging role for the epigenome. Exp Biol Med (Maywood). 2020; 245(2): 138–45. DOI: 10.1177/1535370219891690.
43. Ojeda J., Ávila A., Vidal P.M. Gut Microbiota Interaction with the Central Nervous System throughout Life. J Clin Med. 2021; 10(6): 1299. Published 2021 Mar 21. DOI: 10.3390/jcm10061299.

44. Louwies T., Johnson A.C., Orock A. et al. The microbiota-gut-brain axis: An emerging role for the epigenome. Exp Biol Med (Maywood). 2020; 245(2): 138–45. DOI: 10.1177/1535370219891690.
45. Krautkramer K.A., Kreznar J.H., Romano K.A. et al. Diet-Microbiota Interactions Mediate Global Epigenetic Programming in Multiple Host Tissues. Mol Cell. 2016; 64(5): 982–92. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.10.025.
46. Muhammad J.S., Eladl M.A., Khoder G. Helicobacter pylori-induced DNA Methylation as an Epigenetic Modulator of Gastric Cancer: Recent Outcomes and Future Direction. Pathogens. 2019; 8(1): 23. Published 2019 Feb 13. DOI: 10.3390/pathogens8010023.
47. Xie L., Yang W., Fan X., Xie J. Comprehensive analysis of protein acetyltransferases of human pathogen Mycobacterium tuberculosis. Biosci Rep. 2019; 39(12): BSR20191661. DOI: 10.1042/BSR20191661.
48. Ali M.K., Nzungize L., Abbas K. et al. Mycobacterium tuberculosis Rv0580c Impedes the Intracellular Survival of Recombinant Mycobacteria, Manipulates the Cytokines, and Induces ER Stress and Apoptosis in Host Macrophages via NF-κB and p38/JNK Signaling. Pathogens. 2021; 10(2): 143. DOI: 10.3390/pathogens10020143.
49. Qin Y., Wade P.A. Crosstalk between the microbiome and epigenome: messages from bugs. J Biochem. 2018; 163(2): 105–12. DOI: 10.1093/jb/mvx080.
50. Hoban A.E., Stilling R.M., M Moloney G. et al. Microbial regulation of microRNA expression in the amygdala and prefrontal cortex. Microbiome. 2017; 5(1): 102. DOI: 10.1186/s40168-017-0321-3.
51. Chen J.J., Zeng B.H., Li W.W. et al. Effects of gut microbiota on the microRNA and mRNA expression in the hippocampus of mice. Behav Brain Res. 2017; 322(Pt A): 34–41. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.01.021.
52. Amatullah H., Jeffrey K.L. Epigenome-metabolome-microbiome axis in health and IBD. Curr Opin Microbiol. 2020; 56: 97–108. DOI: 10.1016/j.mib.2020.08.005.
53. Zhang J., Song L., Wang Y. et al. Beneficial effect of butyrate-producing Lachnospiraceae on stress-induced visceral hypersensitivity in rats. J Gastroenterol Hepatol. 2019; 34(8): 1368–76. DOI: 10.1111/jgh.14536.
54. Yu L.M., Zhao K.J., Wang S.S. et al. Corticotropin-releasing factor induces inflammatory cytokines via the NLRP6-inflammatory cytokine axis in a murine model of irritable bowel syndrome. J Dig Dis. 2019; 20(3): 143–51. DOI: 10.1111/1751-2980.12704.
55. Zhao K., Yu L., Wang X. et al. Clostridium butyricum regulates visceral hypersensitivity of irritable bowel syndrome by inhibiting colonic mucous low grade inflammation through its action on NLRP6. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). 2018; 50(2): 216–23. DOI: 10.1093/abbs/gmx138.
56. Amini-Khoei H., Haghani-Samani E., Beigi M. et al. On the role of corticosterone in behavioral disorders, microbiota composition alteration and neuroimmune response in adult male mice subjected to maternal separation stress. Int Immunopharmacol. 2019; 66: 242–50. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.11.037.
57. Cowan CSM., Stylianakis A.A., Richardson R. Early-life stress, microbiota, and brain development: probiotics reverse the effects of maternal separation on neural circuits underpinning fear expression and extinction in infant rats. Dev Cogn Neurosci. 2019; 37: 100627. DOI: 10.1016/j.dcn.2019.100627.
58. O'Mahony S.M., McVey Neufeld K.A., Waworuntu R.V. et al. The enduring effects of early-life stress on the microbiota-gut-brain axis are buffered by dietary supplementation with milk fat globule membrane and a prebiotic blend. Eur J Neurosci. 2020; 51(4): 1042–58. DOI: 10.1111/ejn.14514.
59. Rincel M., Olier M., Minni A. et al. Pharmacological restoration of gut barrier function in stressed neonates partially reverses long-term alterations associated with maternal separation. Psychopharmacology (Berl). 2019; 236(5): 1583–96. DOI: 10.1007/s00213-019-05252-w.
60. Mancabelli L., Milani C., Lugli G.A. et al. Meta-analysis of the human gut microbiome from urbanized and pre-agricultural populations. Environ Microbiol. 2017; 19(4): 1379–90. DOI: 10.1111/1462-2920.13692.
61. Lokmer A., Aflalo S., Amougou N. et al. Response of the human gut and saliva microbiome to urbanization in Cameroon. Sci Rep. 2020; 10(1): 2856. DOI: 10.1038/s41598-020-59849-9.
62. Murray M.H., Lankau E.W., Kidd A.D. et al. Gut microbiome shifts with urbanization and potentially facilitates a zoonotic pathogen in a wading bird. PLoS One. 2020; 15(3): e0220926. Published 2020 Mar 5. DOI: 10.1371/journal.pone.0220926.
63. Mills S., Stanton C., Lane J.A. et al. Precision Nutrition and the Microbiome, Part I: Current State of the Science. Nutrients. 2019; 11(4): 923. DOI: 10.3390/nu11040923.
64. Leeming E.R., Johnson A.J., Spector T.D., Le Roy C.I. Effect of Diet on the Gut Microbiota: Rethinking Intervention Duration. Nutrients. 2019; 11(12): 2862. DOI: 10.3390/nu11122862.
65. Gong L., Cao W., Chi H. et al. Whole cereal grains and potential health effects: Involvement of the gut microbiota. Food Res Int. 2018; 103: 84–102. DOI: 10.1016/j.foodres.2017.10.025.
66. Yang Q., Liang Q., Balakrishnan B. et al. Role of Dietary Nutrients in the Modulation of Gut Microbiota: A Narrative Review. Nutrients. 2020; 12(2): 381. Published 2020 Jan 31. DOI: 10.3390/nu12020381.
67. García-Montero C., Fraile-Martínez O., Gómez-Lahoz A.M. et al. Nutritional Components in Western

Diet Versus Mediterranean Diet at the Gut Microbiota-Immune System Interplay. Implications for Health and Disease. Nutrients. 2021; 13(2): 699. DOI: 10.3390/nu13020699.
68. Sonnenburg E.D., Smits S.A., Tikhonov M. et al. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. Nature. 2016; 529(7585): 212–5. DOI: 10.1038/nature16504.
69. Naimi S., Viennois E., Gewirtz A.T., Chassaing B. Direct impact of commonly used dietary emulsifiers on human gut microbiota. Microbiome. 2021; 9(1): 66. Published 2021 Mar 22. DOI: 10.1186/s40168-020-00996-6.
70. Laudisi F., Stolfi C., Monteleone G. Impact of Food Additives on Gut Homeostasis. Nutrients. 2019; 11(10): 2334. Published 2019 Oct 1. DOI: 10.3390/nu11102334.
71. Laatikainen R., Jalanka J., Loponen J. et al. Randomised clinical trial: effect of low-FODMAP rye bread versus regular rye bread on the intestinal microbiota of irritable bowel syndrome patients: association with individual symptom variation. BMC Nutr. 2019; 5: 12. Published 2019 Mar 6. DOI: 10.1186/s40795-019-0278-7.
72. McIntosh K., Reed D.E., Schneider T. et al. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: a randomised controlled trial. Gut. 2017; 66(7): 1241–51. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311339.
73. Staudacher H.M., Lomer MCE., Farquharson F.M. et al. A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome and A Probiotic Restores Bifidobacterium Species: A Randomized Controlled Trial. Gastroenterology. 2017; 153(4): 936–47. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.010.
74. Simon E., Călinoiu L.F., Mitrea L., Vodnar D.C. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics: Implications and Beneficial Effects against Irritable Bowel Syndrome. Nutrients. 2021; 13(6): 2112. Published 2021 Jun 20. DOI: 10.3390/nu13062112.
75. Asha M.Z., Khalil SFH. Efficacy and Safety of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A systematic review and meta-analysis. Sultan Qaboos Univ Med J. 2020; 20(1): e13–e24. DOI: 10.18295/squmj.2020.20.01.003.
76. Ooi S.L., Correa D., Pak S.C. Probiotics, prebiotics, and low FODMAP diet for irritable bowel syndrome — What is the current evidence? Complement Ther Med. 2019; 43: 73–80. DOI: 10.1016/j.ctim.2019.01.010. Epub 2019 Jan 16. PMID: 30935559.
77. Lee S.-H., Cho D.-Y., Lee S.-H. et al. A Randomized Clinical Trial of Synbiotics in Irritable Bowel Syndrome: Dose-Dependent Effects on Gastrointestinal Symptoms and Fatigue. Korean J. Fam. Med. 2019; 40: 2–8. DOI: 10.4082/kjfm.17.0064.
78. Moser A.M., Spindelboeck W., Halwachs B. et al. Effects of an oral synbiotic on the gastrointestinal immune system and microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Eur. J. Nutr. 2018; 58: 2767–78. DOI: 10.1007/s00394-018-1826-7.
79. Casado-Bedmar M., Keita Å.V. Potential neuro-immune therapeutic targets in irritable bowel syndrome. Therap Adv Gastroenterol. 2020; 13: 1756284820910630. DOI: 10.1177/1756284820910630.
80. Bambury A., Sandhu K., Cryan J.F., Dinan T.G. Finding the needle in the haystack: systematic identification of psychobiotics. Br J Pharmacol. 2018; 175(24): 4430–8. DOI: 10.1111/bph.14127.
81. Sarkar A., Lehto S.M., Harty S. et al. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. Trends Neurosci. 2016; 39(11): 763–81. DOI: 10.1016/j.tins.2016.09.002.
82. Trzeciak P., Herbet M. Role of the Intestinal Microbiome, Intestinal Barrier and Psychobiotics in Depression. Nutrients. 2021; 13(3): 927. DOI: 10.3390/nu13030927.
83. Munawar N., Ahsan K., Muhammad K. et al. Hidden Role of Gut Microbiome Dysbiosis in Schizophrenia: Antipsychotics or Psychobiotics as Therapeutics? Int J Mol Sci. 2021; 22(14): 7671. DOI: 10.3390/ijms22147671.
84. De Lorenzo A., Costacurta M., Merra G. et al. Can psychobiotics intake modulate psychological profile and body composition of women affected by normal weight obese syndrome and obesity? A double blind randomized clinical trial. J Transl Med. 2017; 15(1): 135. DOI: 10.1186/s12967-017-1236-2.
85. Del Toro-Barbosa M., Hurtado-Romero A., Garcia-Amezquita L.E., García-Cayuela T. Psychobiotics: Mechanisms of Action, Evaluation Methods and Effectiveness in Applications with Food Products. Nutrients. 2020; 12(12): 3896. DOI: 10.3390/nu12123896.
86. Dao V.H., Hoang L.B., Trinh T.O. et al. Psychobiotics for Patients with Chronic Gastrointestinal Disorders Having Anxiety or Depression Symptoms. J Multidiscip Healthc. 2021; 14: 1395–1402. Published 2021 Jun 10. DOI: 10.2147/JMDH.S312316.
87. Skonieczna-Żydecka K., Marlicz W., Misera A. et al. Microbiome-The Missing Link in the Gut-Brain Axis: Focus on Its Role in Gastrointestinal and Mental Health. J Clin Med. 2018; 7(12): 521. DOI: 10.3390/jcm7120521.
88. Pärtty A., Rautava S., Kalliomäki M. Probiotics on Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders. Nutrients. 2018; 10(12): 1836. DOI: 10.3390/nu10121836.
89. Su G.L., Ko C.W., Bercik P. et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. Gastroen-

terology. 2020; 159: 697–705. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.059.
90. van den Akker CHP., van Goudoever J.B., Shamir R. et al. Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020; 70(5): 664–80. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002655.
91. Szajewska H., Guarino A., Hojsak I. et al. Working Group on Probiotics and Prebiotics of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Use of Probiotics for the Management of Acute Gastroenteritis in Children: An Update. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020; 71(2): 261–9. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002751.
92. Ong T.G., Gordon M., Banks S.S. et al. Probiotics to prevent infantile colic. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 3(3): CD012473. DOI: 10.1002/14651858.CD012473.
93. Simonson J., Haglund K., Weber E. et al. Probiotics for the Management of Infantile Colic: A Systematic Review. MCN Am J Matern Child Nurs. 2021; 46(2): 88–96. DOI: 10.1097/NMC.0000000000000691.
94. Tabbers M.M., DiLorenzo C., Berger M.Y. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; North American Society for Pediatric Gastroenterology. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014; 58(2): 258–74. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000266.
95. Depoorter L., Vandenplas Y. Probiotics in Pediatrics. A Review and Practical Guide. Nutrients. 2021; 13(7): 2176. DOI: 10.3390/nu13072176.
96. Zhang Y., Huang R., Cheng M. et al. Gut microbiota from NLRP3-deficient mice ameliorates depressive-like behaviors by regulating astrocyte dysfunction via circHIPK2. Microbiome. 2019; 7(1): 116. DOI: 10.1186/s40168-019-0733-3.
97. Li N., Wang Q., Wang Y. et al. Fecal microbiota transplantation from chronic unpredictable mild stress mice donors affects anxiety-like and depression-like behavior in recipient mice via the gut microbiota-inflammation-brain axis. Stress. 2019; 22(5): 592–602. DOI: 10.1080/10253890.2019.1617267.