

- rexia: A Report of Two Cases and Review of Literature. *Cureus*. 2022;14(9):e29785. <https://doi.org/10.7759/cureus.29785>
39. Thakkar D. N., Palugulla S., Selvarajan S., Dubashi B. Frequency distribution of BLMH, XPO5 and HFE gene polymorphisms in the South Indian population and their association with Hodgkin Lymphoma. *Int. J. Biol. Markers*. 2018;1724600818766502. <https://doi.org/10.1177/1724600818766502>
40. Jóna Á., Miltényi Z., Póliska S., Bálint B. L., Illés Á. Effect of Bleomycin Hydrolase Gene Polymorphism on Late Pulmonary Complications of Treatment for Hodgkin Lymphoma. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157651. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157651>
41. Fung C., Dinh P. Jr., Ardeshir-Rouhani-Fard S., Schaffer K., Fossa S. D., Travis L. B. Toxicities Associated with Cisplatin-Based Chemotherapy and Radiotherapy in Long-Term Testicular Cancer Survivors. *Adv. Urol*. 2018;8671832. <https://doi.org/10.1155/2018/8671832>
42. Zhou H., Wan H., Zhu L., Mi Y. Research on the effects of rs1800566 C/T polymorphism of NAD(P)H quinone oxidoreductase 1 gene on cancer risk involves analysis of 43,736 cancer cases and 56,173 controls. *Front. Oncol*. 2022;12:980897. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.980897>
43. Tossetta G., Fantone S., Goteri G., Giannubilo S. R., Ciavattini A., Marzioni D. The Role of NQO1 in Ovarian Cancer. *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24(9):7839. <https://doi.org/10.3390/ijms24097839>

Поступила 05.05.2023

### Сведения об авторах:

Казаков Руслан Евгеньевич, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник научного отдела клинической фармакологии; тел.: 89264239037; e-mail: kazakov@expmed.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0802-4229>

Прокофьев Алексей Борисович, доктор медицинских наук, профессор, начальник научного отдела; тел.: 89651216505; e-mail: prokofiev@expmed.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>

Евтеев Владимир Александрович, старший аналитик; тел.: 89067712716; e-mail: evteev@expmed.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6150-5796>

Журавлева Марина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель начальника; тел.: 89032476482; e-mail: zhuravleva@expmed.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

Демченкова Елена Юрьевна, кандидат фармацевтических наук, ведущий аналитик; тел.: 89262732613; e-mail: demchenkova@expmed.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>

Кукес Владимир Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник; тел.: 89037552318; e-mail: elmed@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5112-6928>

© Коллектив авторов, 2023

УДК 616-009:616.34

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18079>

ISSN – 2073-8137

## КОММУНИКАЦИОННАЯ СИСТЕМА «МИКРОБИОТА – КИШЕЧНИК – МОЗГ»: РОЛЬ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРОВ И НЕЙРОПЕПТИДОВ

М. А. Самоутрева, О. А. Башкина, А. А. Цибизова

Астраханский государственный медицинский университет, Российская Федерация

## MICROBIOTA – GUT – BRAIN COMMUNICATION SYSTEM: THE ROLE OF NEUROTRANSMITTERS AND NEUROPEPTIDES

Samotrueva M. A., Bashkina O. A., Tsibizova A. A.

Astrakhan State Medical University, Russian Federation

Микробиота кишечника человека, представляя собой уникальную совокупность метаболически активных микроорганизмов, играет важную роль в регуляции широкого спектра физиологических процессов, в том числе функционировании нейроиммуноэндокринной системы посредством нейрональных, иммунных и метаболических взаимодействий, играющих роль в патогенезе нейродегенеративных процессов. Указывается на гомеостатическую роль микробиоты кишечника, обусловленную продукцией биологически активных молекул (нейропептидов, нейротрансмиттеров, бактериоцинов, нейротрофических факторов и т. д.), проявляющих на локальном и системном уровнях нейроактивные, иммуномодулирующие, метаболические и антиканцерогенные свойства, что актуализирует изучение их в качестве перспективных терапевтических агентов.

**Ключевые слова:** микробиота кишечника, нейропептиды, нейротрансмиттеры, бактериоцины, антимикробные пептиды, нейротрофические факторы, нейрональные взаимодействия

The human gut microbiota, representing a unique set of metabolically active microorganisms, plays an important role in the regulation of a wide range of physiological processes, including the functioning of the neuroimmunoendocrine system through neuronal, immune and metabolic interactions, which play a role in the pathogenesis of neurodegenerative processes. Numerous studies indicate the homeostatic role of the intestinal microbiota due to the production of biologically active molecules (neuropeptides, neurotransmitters, bacteriocins, neurotrophic factors, etc.), which exhibit neuroactive, immunomodulatory, metabolic and antimicrobial properties at the local and systemic levels, which actualizes the study of them as promising therapeutic agents.

*Keywords:* gut microbiota, neuropeptides, neurotransmitters, bacteriocins, antimicrobial peptides, neurotrophic factors, neuronal interactions

**Для цитирования:** Самотруева М. А., Башкина О. А., Цибизова А. А. КОММУНИКАЦИОННАЯ СИСТЕМА «МИКРОБИОТА – КИШЕЧНИК – МОЗГ»: РОЛЬ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРОВ И НЕЙРОПЕПТИДОВ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2023;18(3):330-337. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18079>

**For citation:** Samotrueva M. A., Bashkina O. A., Tsibizova A. A. MICROBIOTA – GUT – BRAIN COMMUNICATION SYSTEM: THE ROLE OF NEUROTRANSMITTERS AND NEUROPEPTIDES. *Medical News of North Caucasus*. 2023;18(3):330-337. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18079> (In Russ.)

АМП – антимикробные пептиды  
АТФ – аденозинтрифосфат  
ВНС – вегетативная нервная система  
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота  
ДОФА – дигидроксифенилаланин  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ЦНС – центральная нервная система  
ЭНС – энтеросолюбильная нервная система  
AM – аденомедуллин  
BDNF – нейротрофический фактор мозга  
CGRP – кальцитонин-подобный пептид  
CRLR – кальцитонин-подобный рецептор  
GDNF – глиальный нейротрофический фактор  
HBD –  $\beta$ -дефензин человека  
HDs –  $\alpha$ -дефензин человека  
IFN- $\gamma$  – гамма-интерферон

IL – интерлейкин  
LL-37 – кателицидин  
LPS – липополисахарид  
MCRs – меланокортиновые рецепторы  
NGF – фактор роста нервов  
NKR – рецепторы нейрокинина  
NPY – нейропептид Y  
PAMP – проаденомедуллин-N-терминальный пептид  
PBMC – мононуклеарные клетки периферической крови  
SCFAs – короткоцепочечные жирные кислоты  
SP – субстанция P  
TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли-альфа  
VIP – вазоактивный кишечный пептид  
VPAC – вазоактивный кишечный полипептидный рецептор  
 $\alpha$ MSH –  $\alpha$ -меланотитарный стимулирующий гормон

**М**икробиота кишечника человека, представляя собой уникальную совокупность метаболически активных микроорганизмов, играет важную роль в регуляции широкого спектра физиологических процессов, в том числе функционировании нейроиммуноэндокринной системы, росте и дифференцировке клеток, реализации метаболической и детоксикационной функций, а также участвует в молекулярно-генетических процессах [1–3]. Согласно последним исследованиям, микробиом кишечника принимает участие в основных нейрогенеративных процессах, таких как формирование гематоэнцефалического барьера, миелинизация, нейрогенез и созревание микроглии, а также модулирует многие аспекты поведения [4, 5].

На протяжении последних лет исследования демонстрируют, что желудочно-кишечный тракт и центральная нервная система взаимодействуют через коммуникационную систему «микробиота – кишечник – мозг», которая включает нейрональные, иммунные и метаболические пути взаимодействия [6]. Обнаружены также тесные взаимосвязи между иммунной системой кишечника, энтеральной нервной системой и эндокринными клетками кишечника. Согласно концепции микробной эндокринологии, гомеостатическая роль микробиоты кишечника обусловлена продукцией биологически активных молекул, проявляющих на локальном и системном уровнях нейроактивные, иммуномодулирующие, метаболические и антимикробные свойства [7]. Так, например, установлена роль короткоцепочечных жирных кислот (SCFAs), гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), серотонина, кинуренина, норадреналина, гистамина и других медиаторов в регуляции церебральных физиологических процессов [8].

**Нейромедиаторы и микробиота.** Важную роль в микробной кооперации и процессах коммуникации с клетками макроорганизма играют биогенные амины с нейромедиаторной активностью: серотонин, адреналин, норадреналин, дофамин, ацетилхолин, гистамин и др., а также их предшественники, продукты их метаболизма и химически сходные с ними вещества [9].

Доказана способность ряда микроорганизмов продуцировать нейромедиаторы. Так, например, *Escherichia coli*, *Lactobacillus plantarum*, *Staphylococcus aureus* продуцируют ацетилхолин, являющийся основным нейротрансммиттером парасимпатической нервной системы, и серотонин, который является ключевым нейромедиатором психоэмоциональных функций [9]. Доказана секреция *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* предшественника дофамина – ДОФА, играющего важную роль в реализации когнитивных процессов, в том числе памяти, внимания и мышления [10]. Глутамат является основным возбуждающим нейротрансммиттером в головном мозге и играет ключевую роль в процессах хранения памяти. Доказана способность *Corynebacterium glutamicum*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus paracasei*, *Brevibacterium avium*, *Mycobacterium smegmatis*, *Bacillus subtilis* и *Brevibacterium lactofermentum* превращать L-глутамат, являющийся частью пептидогликановой структуры в их клеточных стенках, в D-глутамат, который преобразуется с помощью глутаматдекарбоксилазы в гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК), которая через блуждающий нерв оказывает влияние на ЦНС, индуцирует секрецию других нейротрансммиттеров и координирует работу системы

«микробиота – кишечник – мозг» [11]. Известно, что гистамин, наряду с участием в иммунных реакциях и функционировании в роли нейромедиатора, оказывает регулирующее влияние на функциональную активность кишечника. Установлено, что в качестве продуцентов гистамина выступают *Lactobacillus spp.*, *Lactococcus lactis*, *Oenococcus oeni*, *Pediococcus parvulus*, *Streptococcus thermophilus*, *Morganella morgani*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii* и *Hafnia alvei* [12].

Наряду с нейротрансмиттерами представители кишечной микробиоты способны продуцировать нейроактивные аминокислоты (триптофан, глицин, тирозин, аспарагиновую кислоту и др.). В эксперименте доказано, что у животных с развитым кишечным микробиоценозом по сравнению со «стерильными» повышена концентрация тирозина, триптофана и глутамина. Например, продуцируемые бактериями триптофан и его метаболит триптамин, поступая с кровотоком в мозг, выполняют функции нейротрансмиттеров и принимают участие в синтезе серотонина [13].

Известно, что кишечные пептидные гормоны являются регуляторами пищевого поведения и их воздействие на мозг рассматривается во взаимодействии с пептидными рецепторами, которые имеют «внемозговое» расположение. Установлено, что активность некоторых желудочно-кишечных гормонов находится под влиянием микробиоты. Так, секреция грелина – гормона, стимулирующего аппетит, активируется *Bacteroides*, *Coriobacteriaceae*, *Veillonellaceae*, *Prevotella*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Coprococcus* и *Ruminococcus*, но ингибируется некоторыми видами *Streptococcus*, *Faecalibacterium*, *Escherichia*, *Shigella* и *Streptococcus* и др. [14]. Свои нейроактивные свойства грелин реализует за счет наличия большого количества рецепторов к нему не только в желудке, нейронах ауэрбахова сплетения и толстой кишке, а также в мозге. Установлено, что *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Leptotrichia*, *Haemophilus* и *Campylobacter* оказывают непосредственное влияние на экспрессию гена гастрин в клетках желудочно-кишечного тракта. Так называемый мозговой гастрин стимулирует секрецию хлористоводородной кислоты в желудке [15]. В экспериментах было показано, что лептин, синтезирующийся адипоцитами и энтероцитами тонкого кишечника, на мозг оказывает влияние через ObRb-рецепторы, которые находятся на вагусных афферентах в дугообразном ядре, что приводит к снижению аппетита. Обнаружена связь между микробиотой и уровнем данного гормона. Определена положительная корреляция между количеством *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и отрицательная корреляция между *Clostridium*, *Bacteroides*, *Prevotella* и уровнями сывороточного лептина [16]. Установлено также, что снижение количества *Firmicutes*, *Bacteroidetes* приводит к увеличению сывороточного глюконоподобного пептида-1; повышение глюконоподобного пептида-2 наблюдается при увеличении количества *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *C. coccoides-E. rectale*. Дисбаланс энтерококков, кишечной палочки, бифидобактерий приводит к повышению секреции пептидного гормона, синтезирующегося в L-клетках подвздошной кишки и толстого кишечника [17]. Еще одним представителем нейропептидов, продуцируемых энтероэндокринными клетками желудочно-кишечного тракта, является прогормон хромогранин-А, который является предшественником нескольких гормонов: вазостатинов I и II, парастатина, панкреастатина, хромостатина, катестатина и др. Панкреастатин контролирует метаболизм гликогена в печени

[18]. Вазостатины I и II регулируют сосудистый тонус, уменьшая явления вазоконстрикции, индуцированной эндотелином-1. Катестатин стимулирует холинорецепторы в хромаффинных клетках мозгового вещества надпочечников, подавляя высвобождение катехоламинов [19]. Парастатин подавляет секрецию паратгормона. Только катестатин имеет связь с микробиотой, оказывая ингибирующее действие в отношении *Micrococcus luteus*, *Bacillus megaterium*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Neurospora crassa*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* и нитевидных грибов *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus*, *Trichophyton rubrum* и др. [20].

Нейромедин U экспрессируется клетками желудочно-кишечного тракта, гипоталамуса и полосатого тела, принимая участие в обеспечении энергетического гомеостаза и оказывая широкий спектр физиологической активности, включая ноцицепцию, воспаление, формирование костной ткани и гликемический контроль, а также обеспечивает регуляцию потребления пищи [21]. Нейротензин синтезируется в гипоталамусе, слизистой тонкого кишечника и желудке, вызывая сокращение гладкой мускулатуры, понижает температуру тела, повышает содержание в крови глюкозы и глюкагона, а также проявляет антимикробное действие в отношении к *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* [22].

В качестве модуляторов нейронных и иммунных функций хорошо известна роль нейропептидов, формирующих один из путей взаимосвязи между кишечными бактериями и различными тканями и органами. Основной путь между кишечником и ЦНС реализуется, в том числе, через нейропептидные рецепторы, экспрессируемые на *n. vagus*. Одним из основных источников продукции нейропептидов является энтеросолюбильная нервная система, относящаяся к вегетативной нервной системе [23].

**Бактериоцины.** Одним из важнейших компонентов сложного гомеостатического механизма, сформированного на уровне ЖКТ, являются антимикробные нейропептиды, разновидностью которых являются так называемые бактериоцины – небольшие катионные пептиды, взаимодействующие с бактериальными мембранами [24].

До настоящего времени идентифицировано и секвенировано 177 бактериоцинов.

По типу продуцента они разделяются на:

- антибиототики и неантибиототики, продуцируемые грамположительными бактериями (более 80 %);
- микроцины и колицины, продуцируемые грамотрицательными бактериями.

По особенностям химической структуры микроцины делят на класс I (<5 кДа, содержащий посттрансляционные модификации) и класс II (5–10 кДа, без посттрансляционных модификаций) [25].

По типу тропности к белковым комплексам колицины подразделяются на Tol-зависимые и Tol-независимые.

Микроцины проявляют механизм действия по типу «тройного коня», имитируя структуру бактериальных молекул, используют естественные рецепторы, которые позволяют им проникать в бактерии-мишени, вызывая их гибель. Ряд микроцинов, секретируясь в виде индифферентных молекул, после попадания в восприимчивые бактерии трансформируются в токсичные производные [26].

Колицины через рецептор-связывающий домен взаимодействуют с белками внешней мембраны клетки-мишени, проникновение в которую происходит посредством домена транслокации в N-конце

белка, достигая внутренней мембраны, где происходит ингибирование синтеза белка [27].

Лантибиотики составляют грамположительный аналог микроцинов, являясь небольшими пептидами (менее 5 кДа), содержат посттрансляционно модифицированные тиосодержащие аминокислотные остатки, такие как лантионин и 3-метиллатионин [28]. Механизм бактериостатического действия лантибиотиков связан с образованием пор прототипного низина и ингибированием биосинтеза клеточной мембраны за счет взаимодействия с липидом II, относящимся к предшественникам пептидогликана [29]. При этом грамположительные бактериоцины оказывают строго специфическое действие, особенно в отношении энтерококков с множественной лекарственной устойчивостью, не затрагивая микробную популяцию в целом. Данный факт демонстрирует перспективность бактериоцинной стратегии для лечения инфекций, вызванных антибиотикорезистентными штаммами [24].

Установлено, что продуцентами бактериоцинов являются представители микробиома, а именно, бактерии родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Enterococcus* и *Escherichia coli*. В группе энтерококков идентифицированы такие бактериоцины, как цитолизин, энтероцины (W, A, C, P, D и др.) и энтеролизин А; в группе бифидобактерий – бизин, бифилонг, дифидин, термофилин и др. Наибольшее количество бактериоцинов обнаружено в группе лактобактерий: лактоцин, плантарицин, амиловарин, сакацин, хельветицин и др. [30].

**Антимикробные пептиды кишечника.** Первую линию антимикробной защиты организма обеспечивает кишечный эпителий, представленный энтероцитами, энтеросолюбильными нейронами, энтероэндокринными клетками, клетками пучков и секреторных клеток, которые включают клетки Кубка и Панета. Антимикробные пептиды секретируются панетскими и иммунными клетками (лимфоцитами, макрофагами и дендритными клетками), расположенными в lamina propria [31].

Клетки Панета продуцируют пять различных антимикробных пептидов: дефензины, кателицидины, лизоцим С, фосфолипаза А2 и REGII $\alpha/\beta/\gamma$  [31].

Лизоцим С проявляет бактерицидную активность по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям за счет расщепления гликозидгидролазой специфических остатков пептидогликана, что в конечном счёте приводит к лизису бактериальной мембраны [32].

Описан бактерицидный эффект фосфолипазы А2 против *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus anthracis* и *Staphylococcus aureus*, который опосредован гидролизом фосфолипидов бактериальной мембраны. REGII $\alpha/\beta/\gamma$  представляет собой растворимые лектины, которые взаимодействуют с компонентами бактериальной поверхности, он способен «убивать» бактерии путем образования проницаемой трансмембранной поры [33].

Дефензины, представляя собой небольшие катионные пептиды и создавая микропоры в бактериальных мембранах, вызывают отток внутриклеточного содержимого, потерю структуры и гибель клеток. Синтезируются в виде пропептидов, расщепляясь протеазами с образованием активных форм. Дефензины разделены по структурным признакам на две группы:  $\alpha$ -дефензины человека (HDs) и  $\beta$ -дефензины человека (HBD). HDs отвечают за защиту в тонкой кишке, тогда как HBD играют ту же роль в толстой кишке [34].

Среди кателицидинов у человека экспрессируется LL-37. Кателицидины, как и дефензины, синтезируются в виде пропептида, который расщепляется протеазой до зрелого антимикробного пептида. Механизм действия также основан на разрушении бактериальной мембраны в результате образования пор. Однако в отличие от дефензинов, которые экспрессируются только в тонкой кишке, экспрессия LL-37 максимальна в толстой кишке [35].

Антимикробные пептиды (АМП) были идентифицированы как ключевые регуляторы взаимодействия между комменсальными микробами и тканями хозяина. Установлено, что оптимальная секреция АМП зависит от наличия здоровой микробиоты. При этом микробные метаболиты служат для регулирования функциональности клеток-хозяев и производства пептидов. Так, например, дополнительное введение лизоцима в пищу способствует повышению количества бактерий рода *Lactobacillus*, что, в свою очередь, приводит к усилению секреции кишечной слизи из-за повышения экспрессии генов IFN- $\gamma$ , IL-10 и IL-18 [36].

Было выдвинуто предположение, что фосфолипаза А2, секретируемая в просвет кишечника, может функционировать как регулятор кишечной микробиоты. Доказано, что недостаточная экспрессия REGII $\alpha/\beta/\gamma$  может привести к ухудшению восстановления нормального гомеостаза кишечного микробиома и хроническому течению кишечной инфекции, вызванной *Salmonella typhimurium* [37]. Установлено, что *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus typhimurium*, липополисахарид (LPS), липотейхоевая кислота и другие компоненты бактериального происхождения стимулируют секрецию дефензина клетками Панета [38]. Показано, что дефензины активны против ряда кишечных патогенов, таких как *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* и *Candida albicans*. Установлено, что эндогенные кателицидины являются важными регуляторами гомеостаза в кишечном микробиоме и имеют антибактериальную активность в отношении *Citrobacter rodentium*, *Citrobacter rodentium* и *Escherichia coli* [38].

Антимикробные нейропептиды кишечника структурно сходны с классическими антимикробными пептидами, являясь малыми (<10 кДа), катионными и амфипатическими молекулами. К кишечным нейропептидам относятся такие, как нейропептид Y (NPY), субстанция P (SP),  $\alpha$ -меланоцитарный стимулирующий гормон ( $\alpha$ MSH), вазоактивный кишечный пептид (VIP), кальцитониновый пептид (CGRP) и адреномедуллин (AM). Как ранее было отмечено, кишечные нейропептиды синтезируются энтеросолюбильными нейронами, иммунными и энтероэндокринными клетками [39].

NPY (пептид из 36 аминокислот), продуцируемый энтеросолюбильными нейронами, регулирует широкий спектр физиологических процессов в кишечнике, таких как моторика, секреция цитокинов и эпителиальная проницаемость, и является ключевым модулятором нейроиммунных взаимодействий. В кишечнике основным источником NPY являются энтеральные нейроны. NPY проявляет антимикробное действие *in vitro* в отношении *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans* и *Arthroderma simii* [40].

Сенсорные нейроны, расположенные в кишечном эпителии, реагируют на стрессогенные стимулы, в том числе воздействие патогенов, и секретируют цитокин-индуцирующий SP. SP (пептид из 11 аминокислот), как и NPY, играет полифункциональную роль в физиологии кишечника: ноцицепция, сокращение

мышц и моторика, а также является другим модулятором нейроиммунной коммуникации через рецепторы нейрокина NK1R и NK2R. SP проявляет антимикробную активность *in vitro* против *S. aureus*, *E. coli*, *E. faecalis*, *Proteus vulgaris*, *P. aeruginosa* и *C. albicans* [41].

Кишечный нейропептид  $\alpha$ -MSH (пептид из 13 аминокислот) является противовоспалительной молекулой с выраженной активностью, регулирующей кишечную проницаемость. Проявляет свою функцию  $\alpha$ -MSH через меланокортиновые рецепторы (MCRs). Антибактериальные характеристики  $\alpha$ -MSH реализуются в отношении *E. coli*, *C. albicans* и *S. aureus* [42].

VIP (пептид из 28 аминокислот) проявляет свои свойства через взаимодействие с рецепторами VPAC2 семейства GPCR, регулирует вазодилатацию в ЖКТ и его моторику. Антибактериальные свойства демонстрирует *in vitro* по отношению к *S. mutans*, *E. coli*, *P. aeruginosa* и *C. albicans* [43].

CGRP – антибактериальный нейропептид пищеварительного тракта, состоит из 37 аминокислот и представлен в виде двух вариантов:  $\alpha$ -CGRP и  $\beta$ -CGRP. Вариант  $\alpha$ -CGRP преимущественно выражен в ЦНС и в периферической нервной системе, тогда как  $\beta$ -CGRP главным образом обнаружен в кишечнике. CGRP вызывает расширение сосудов и проявляет антиишемическую активность. Противомикробные свойства CGRP проявляются в отношении *E. coli*, *C. albicans* и *P. aeruginosa* [44].

Антимикробный пептид, относящийся к семейству CGRP, представлен 52 аминокислотами, образуется в результате метаболизма препроадреномедулина, который превращается в проадреномедуллин-N-терминальный пептид (PAMP). Адреномедуллин, сопоставимо с CGRP, проявляет свои функции через кальцитонин-подобный рецептор (CRLR). AM и PAMP преимущественно продуцируются нейроэндокринными клетками, регулируют трофику эпителия кишечника, транспорт воды и ионов, моторику кишечника и др. Антибактериальные свойства АМП проявляются в отношении грамотрицательных бактерий *Bacteroides fragilis* и *E. coli* [45].

Антимикробные нейропептиды кишечника реализуют действие посредством активации механизмов разрушения мембраны, «встраивания» в процессы деления клеток и их метаболизма, а также путем нарушения синтеза АТФ. Кишечные нейропептиды обладают дополнительной способностью взаимодействовать с нейроиммунной системой, что в конечном итоге вызывает высвобождение эндогенных молекул с антимикробной активностью. Комбинированное действие повышает потенциал применения кишечных нейропептидов для лечения заболеваний, связанных с изменениями микробиоты, особенно в свете возрастающей антибиотикорезистентности [46].

Прямое противомикробное действие нейропептидов обусловлено индукцией мембранных разрушающих механизмов через системы NPY,  $\alpha$ -MSH и AM, которые содержат комбинацию положительно заряженных аминокислот и гидрофобных остатков в С-концевом фрагменте. Мембранно-разрушающие пептиды образуют  $\alpha$ -спиральные структуры с накоплением положительно заряженных остатков к С-концевой стороне пептида, что повышает аффинность к мишени через электростатические взаимодействия таких остатков с анионными липополисахаридами внешней стороны мембраны. Антимикробные пептиды создают локальные дефекты в мембране путем вытеснения ионов  $Mg^{2+}$  и  $Ca^{2+}$ , делая доступной для пептидов внутреннюю цитоплазматическую мем-

брану с последующим разрушением и деполяризацией мембраны, что быстро вызывает гибель клеток [47].

Ряд нейропептидов кишечника реализуют антимикробный механизм посредством эндоцитоза через флагеллярный карман микроорганизмов, что продемонстрировано на примере *T. brucei*. Далее пептиды через эндосомную сеть достигают лизосом, где они разрушают везикулы эндосомы-лизосомы, высвобождая эндогенные нейропептиды кишечника в цитозоль вместе с гликолитическими ферментами, что приводит к метаболической недостаточности и, наконец, к гибели клеток [48].

На примере действия AM в отношении *S. aureus* продемонстрирован еще один механизм противомикробной активности. На *S. aureus* показано, что AM нарушает образование перегородки, посредством которой происходит деление стафилококков через внутренний рост периферической поперечной клеточной стенки; вновь синтезированный пептидогликан подвергается локализованному гидролизу, который приводит к полному разделению клеток [49].

Наряду с выраженными антимикробными свойствами, связанными с их непосредственным воздействием на патогены, кишечные нейропептиды проявляют противоиные функции, обусловленные их нейроиммунными характеристиками, опосредуя так называемое нейрогенное воспаление. Нейроиммунная теория действия кишечных нейропептидов объясняет развитие изменений в ЭНС, что проявляется в увеличении числа энтеросолюбильных нейронов. Изменения в ЭНС достигают в конечном итоге мозга и могут повлиять на настроение и поведение [50].

Внимание исследователей привлекает и ноцицептивная теория, свидетельствующая о важной роли ноцицептивных периферических сенсорных нейронов, которые реагируют на повреждающие со стороны инфекционных агентов стимулы в ЖКТ, что приводит к высвобождению кишечных нейропептидов SP, CGRP, AM и NPY, опосредующих нейрогенное воспаление в качестве защитного механизма для макроорганизма [51].

Сложная картина кишечной нейропептидной модуляции иммунного ответа обусловлена их способностью регулировать врожденный и адаптивный иммунный ответ. Доказано, что во время эффекторной фазы воспаления сенсорные нейроны продуцируют нейропептиды, которые усиливают пролиферацию и миграцию иммунных клеток, направляя их к месту повреждения. NPY, SP и CGRP стимулируют высвобождение провоспалительных цитокинов, хемокинов и арахидоновой кислоты из иммунных и неиммунных клеток, вызывая нейрогенное воспаление [52].

Кишечные нейропептиды являются сильнейшими медиаторами воспалительного ответа, что объясняется их выраженным синергизмом с другими провоспалительными молекулами. Так, например, SP и CGRP действуют аддитивно на мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC), участвуя в воспалительной реакции и вызывая вазодилатацию, проницаемость сосудов и гипералгезию. SP усиливает реакцию макрофагов и моноцитов благодаря способности активировать цитокин- и хемокинопродукцию в ответ на действие бактериального липополисахарида [53].

В реализации нейроиммунного действия нейропептидов важную роль играют различные рецепторные механизмы. Например, активация NPY нейтрофильных рецепторов Y5 приводит к усилению

респираторного «взрыва», приводящего к увеличению образования активных форм кислорода (АФК) и индукции фагоцитоза. И наоборот, когда имеется связь NPY с рецепторами Y1 и Y2, фагоцитоз *E. coli* ингибируется. На примере агониста SP показано, что стимуляция NK1R дендритных клеток способствует их созреванию вместе со снижением секреции IL-10.  $\alpha$ -MSH регулирует созревание макрофагов посредством передачи сигналов цАМФ в результате взаимодействия с рецепторами MC1R, что приводит к гибели *C. albicans*. CGRP также способен регулировать клетки врожденной иммунной системы. Например, связывание пептида с CRLR макрофагов индуцирует IL-6 и TNF- $\alpha$  [54].  $\alpha$ -MSH также способен активировать цитокин IL-10 в дендритных клетках через MC1R, что приводит к индукции регуляторных T-клеток и возможному ингибированию эффекторных T-клеток, что указывает на иммуносупрессивный фенотип. Другим примером является способность NPY индуцировать хемотаксис, адгезию к эпителиальным клеткам и трансэпителиальную миграцию дендритных клеток посредством активации рецептора Y1 [50, 54].

**Нейротрофические факторы.** Микробиота кишечника синтезирует не только вышеуказанные нейротрансмиттеры, но способна активировать секрецию нейротрофических факторов, таких как нейротрофический фактор мозга (Brain-derived Neurotrophic Factor – BDNF), фактор роста нервов (NGF) и глиальный нейротрофический фактор (GDNF) [55].

Уровни BDNF реагируют на изменения в микробиоте, что было установлено в экспериментах на мышцах: у животных с развившимся дисбактериозом на фоне получения антибиотиков отмечалось резкое снижение концентрации BDNF в гиппокампе. Установлено также, что применение пробиотиков и пребиотиков повышает уровень BDNF. Доказано, что BDNF выполняет антиапоптотическую роль в отношении клеток кишечной глии при воспалении кишечника, а также модулирующую роль в ингибировании перистальтики кишечника. При формировании дисбиотических проблем в мозг транслируются сигналы, которые индуцируют воспалительную реакцию, окислительный стресс, нарушения энергетического обмена и повышение клеточной дегенерации, способствуя развитию патологических процессов, особенно нейродегенеративных. Имеются данные, что изменения в микробиоте кишечника могут увеличить уровни экспрессии BDNF и таким образом влиять на развитие депрессивно-подобного поведения [55].

Доказано, что микробиота кишечника может избирательно активировать эндотелиальные и мезенхимальные клетки слизистой оболочки, что может приводить к усилению секреции того или иного нейротрофина. Так было установлено, что повышение секреции NGF способствовало развитию гиперчувствительности толстой кишки, а в последующем вызывало NGF-индуцированную гиперплазию кишечных

стволовых клеток, увеличивая тем самым количество энтерохромафиноподобных клеток, отвечающих за секрецию гистамина. В эксперименте показано, что развитие дисбактериоза сопровождается снижением экспрессии глиального нейротрофического фактора (Glial cell line-derived neurotrophic factor – GDNF), тогда как при дополнительном введении этого фактора мышам с истощенной микробиотой наблюдается частичное восстановление функциональной активности кишечной нервной системы и целостности энтероцитов [56].

Принимая во внимание изложенное выше, можно предположить, что нейротрофическая и нейротрансмиттерная теория регуляции гомеостаза микробиоты кишечника позволяет рассматривать нейротрофические и нейротрансмиттеры в качестве потенциальных модуляторов противомикробного ответа, действующих как за счёт прямого антимикробного эффекта, так и инициирования нейрогенного воспаления. Данная концепция ориентирует исследовательский интерес к нейротрофическим и нейротрансмиттерам как потенциальным терапевтическим мишеням с целью «удержания инфекции под контролем», не изменяя состав комменсальных бактерий ЖКТ [57]. Именно кишечные нейротрофические факторы и нейротрансмиттеры определяют один из механизмов реализации противомикробного ответа; стимулы от инфекционных агентов воспринимаются сенсорными нейронами, которые в свою очередь секретируют данные факторы, оказывающие как непосредственное влияние на микроорганизмы, так и индуцирующие воспаление посредством взаимодействия с иммунными клетками в слизистой оболочке кишечника. Однако не следует недооценивать нейротрофические и нейротрансмиттеры в качестве потенциальных «помощников» классическим антибиотикам, учитывая их мощное нейроиммунотропное влияние [58].

Кроме того, в центре внимания исследователей находятся вопросы, связанные с ролью микробиоты в развитии различных заболеваний. Показано, что изменение кишечной микробиоты может влиять не только на такие процессы, как миелинизация, нейрогенез и активация микроглии, но и на нейропсихологические функции. Дисбиотические изменения имеют причинно-следственную связь с психоневрологическими и иммунными расстройствами, а также воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [59, 60].

**Заключение.** Принимая во внимание выраженную связь нейрогенного воспаления, развивающегося на фоне многих психопатологических процессов, с дисбиозом и воспалением в кишечнике (что обусловлено изменением концентрации нейротрофических и нейротрансмиттеров), актуальность приобретают исследования, посвященные их определению в качестве перспективных терапевтических агентов.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

### Литература/Referenses

1. Sun P., Su L., Zhu H., Li X., Guo Y. [et al.]. Gut Microbiota Regulation and Their Implication in the Development of Neurodegenerative Disease. *Microorganisms*. 2021;9(11):2281. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9112281>
2. Rowland I., Gibson G., Heinken A., Scott K., Swann J. [et al.]. Gut microbiota functions: Metabolism of nutrients and other food components. *Eur. J. Nutr.* 2018;57:1-24. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1445-8>
3. Хазова Е. В., Сафина Д. Д. Состояние кишечной микробиоты у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Медицинский вестник Северного*

- Кавказа*. 2023;18(1):104-110. [Khazova E. V., Safina D. D. State of the gut microbiota in patients with chronic heart failure. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza. – Medical News of North Caucasus*. 2023;18(1):104-110. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18024>
4. Sanz J. A., Aloy S. E. Microbiota and gut neuropeptides: a dual action of antimicrobial activity and neuroimmune response. *Psychopharmacology*. 2019;236:1597-1609. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05224-0>
  5. Sharon G., Sampson T. R., Geschwind D. H., Mazmanian S. K. The central nervous system and the gut microbiome. *Cell*. 2016;167(4):915-932. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.027>

6. Еременко И. И. Как микробиота кишечника влияет на функционирование центральной нервной системы? Механизмы участия микробиоты в патогенезе болезни Альцгеймера. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2020;6(96):101-106. [Eremenko I. I. How does the gut microbiota affect the functioning of the central nervous system? Mechanisms of microbiota participation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal. – International Research Journal*. 2020;6(96):101-106. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2020.96.6.057>
7. Пименова Е. С., Русскина М. И., Петриков С. С., Рамазанов Г. Р., Завалий Л. Б. Патология энтеральной нервной системы при болезни Паркинсона. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022;17(4):444-449. [Pimenova E. S., Russkina M. I., Petrikov S. S., Ramazanov G. R., Zavaliy L. B. Pathology of the enteric nervous system in parkinson's disease. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza. – Medical News of North Caucasus*. 2022;17(4):444-449. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17108>
8. Lin L., Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunol*. 2017;18:2. <https://doi.org/10.1186/s12865-016-0187-3>
9. Шаненко Е. Ф., Николаев Ю. А., Ганина В. И., Серых И. Н., Олескин А. В. [и др.]. Синтез биогенных аминов молочнокислыми бактериями на средах растительного и животного происхождения. *Микробиология*. 2022;91(4):433-450. [Shanenko E. F., Nikolaev Yu. A., Ganina V. I., Serykh I. N., Oleskin A. V. [et al.]. Synthesis of biogenic amines by lactic acid bacteria on media of plant and animal origin. *Microbiology*. 2022;91(4):433-450 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31857/S0026365622300206>
10. Chen Xu., Chen Y. Regulation of neurotransmitters by the intestinal microbiota and influence on cognition in neurological disorders. *Nutrients*. 2021;13(6):2099. <https://doi.org/10.3390/nu13062099>
11. Cui Y., Miao K., Niyaphorn S., Qu X. Production of gamma-aminobutyric acid from lactic acid bacteria: a systematic review. *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21(3):995. <https://doi.org/10.3390/ijms21030995>
12. Chen Y., Xu J., Chen Y. Regulation of neurotransmitters by the gut microbiota and influence on cognition in neurological disorders. *Nutrients*. 2021;13(6):2099. <https://doi.org/10.3390/nu13062099>
13. Strandwitz F. Modulation of neurotransmitters by the gut microbiota. *Brain Research*. 2018;1693:128-133. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.03.015>
14. Levendahl N. K., Ryan J. F., Schellekens H. Intestinal Peptides and microbiome: Focus on ghrelin. *Current opinion in the field of endocrinology, diabetes and obesity*. 2021;28(2):243. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000616>
15. Stewart O. A., Wu F., Chen Y. The role of the stomach microbiota in gastric cancer. *Intestinal Microbes*. 2020;11(5):1220-1230. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1762520>
16. Сапо-Ортуño М. Л., Seoane L. M., Marie M., Prado M., Gomez-Sumacero H. M. [et al.]. The composition of the intestinal microbiota in male rat models with different nutritional status and physical activity and its relationship with serum levels of leptin and ghrelin. *PloS One*. 2013;8(5):e65465. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065465>
17. Kvasa M., Stephens R. V., Todorean R., Kose K. Intestinal perception by the intestinal microbiota: targeting intestinal peptides. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;10:82. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00082>
18. Stornello G., Capurso G. Gut microbiota and pancreatic diseases. *Gastroenterologist and nutritionist Minerva*. 2017;63(4):399-410. <https://doi.org/10.23736/s1121-421x.17.02387-x>
19. Rabbi M. F., Manyaka P. M., Assa N., Metz-Boutique M. H., Khafipour E. [et al.]. Human catestatin changes the composition of the gut microbiota in mice. *Frontiers in Microbiology*. 2017;7:2151. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.02151>
20. Любимова Н. В., Тимофеев Ю. С., Чурикова Т. К., Маркович А. А., Емельянова Г. С. [и др.]. Хромогранин А и серотонин в оценке эффективности лечения нейроэндокринных опухолей. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(8):685-690. [Lyubimova N. V., Timofeev Y. S., Churikova T. K., Markovich A. A., Emelyanova G. S. [et al.]. Chromogranin A and serotonin in evaluating the effectiveness of treatment of neuroendocrine tumors. *Al'manah klinicheskoy meditsiny. – Almanac of Clinical Medicine*. 2019; 47(8):685-690. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18786/2072-05-2019-47-054>
21. Resino M. The Microbiota Revolution: excitement and caution. *Europ. J. Immunol*. 2017;47(9):1406-1413. <https://doi.org/10.1002/eji.201646576>
22. Li J., Li X., Song J., Yan B., Rock S. [et al.]. Absence of neurotensin attenuates intestinal dysbiosis and inflammation by maintaining Mmp7/ $\alpha$ -defensin axis in diet-induced obese mice. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2020;34(6):8596. <https://doi.org/10.1096/fj.201902374RRR>
23. De Vader F., Grasset E., Manners Holm L., Karsenty G., Macpherson A. J. [et al.]. The gut microbiota regulates the maturation of the adult intestinal nervous system through enteral serotonin networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018;115(25):6458-6463. <https://doi.org/10.1073/pnas.1720017115>
24. Todorov S. D., In Holzapfel, Nero L. A. Characteristics of a new bacteriocin produced by plantarum lactobacillus ST8SH, and some aspects of its mechanism of action. *Annals of Microbiology*. 2016;66:949-962. <https://doi.org/10.1007/s13213-015-1180-4>
25. Mokoena M. Lactic acid bacteria and their bacteriocins: classification, biosynthesis and use against uropathogens: a mini-review. *Molecules*. 2017;22(8):1255. <https://doi.org/10.3390/molecules22081255>
26. Zimina M., Babich O., Prosekov A., Sukhoi S., Ivanova S. [et al.]. Overview of global trends in the classification, methods of production and use of bacteriocins. *Antibiotics*. 2020;9(9):553. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9090553>
27. Soltani S., Hamami R., Cotter D., Rebuffat S., Said L. B. [et al.]. Bacteriocins as antimicrobials of a new generation: aspects of toxicity and regulation. *Reviews of Microbiology FEMS*. 2021;45(1):fuaa039. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuaa039>
28. Dischinger J., Chipalu S. B., Bierbaum G. Antibiotics: promising candidates for future healthcare applications. *International Journal of Medical Microbiology*. 2014;304(1):51-62. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.09.003>
29. Enezawa H., Motegi M., Oishi A., Hose F., Higashi S. [et al.]. Antibiotics produced by oral inhabitants as a trigger of dysbiosis of the human intestinal microbiota. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(7):3343. <https://doi.org/10.3390/ijms22073343>
30. Simons A., Alhanut K., Duval R. E. Bacteriocins, antimicrobial peptides of bacterial origin: a review of their biology and their effects on multidrug-resistant bacteria. *Microorganisms*. 2020;8(5):639. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8050639>
31. Bolatchiev A. V., Baturin V. V., Shchetinin E. V., Bogacheva E. V. New antimicrobial peptides developed using a recurrent neural network reduce mortality in experimental sepsis. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(3):411. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030411>
32. Yu S., Balasubramanian I., Laubitz D., Cadwell K., Kiehl P. R. [et al.]. Lysozyme obtained from Paneta cells determines the composition of the mucolytic microbiota and the inflammatory tone of the intestine. *Immunity*. 2020;53(2):398-416. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.07.010>
33. Шамова О. В., Жаркова М. С., Чернов А. Н., Владимирова Е. В., Сухарева М. С. [и др.]. Антимикробные пептиды врожденного иммунитета как прототипы новых средств борьбы с антибиотикорезистентными бактериями. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2021;1(1):146-172. [Shamova O. V., Zharkova M. S., Chernov A. N., Vladimirova E. V., Sukhareva M. S. [et al.]. Antimicrobial peptides of innate immunity as prototypes of new agents to fight antibiotic-resistant bacteria. *Rossiyskiy zhurnal personalizirovannoy meditsiny. – Russian Journal for Personalized Medicine*. 2021;1(1):146-172. (In Russ.)].
34. Gao X., Ding J., Liao K., Xu J., Liu X., Lu V. Defensins: a natural peptide antibiotic. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2021;179:114008. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.114008>
35. Van Eyck M., Boryszenes S., Cen L., Rosa M., Moreno M. J. [et al.]. Antimicrobial peptides inspired by cathelicidin as new antifungal compounds. *Medical Mycology*. 2020;58(8):1073-1084. <https://doi.org/10.1093/mmy/myaa014>

36. Lei J., Sun L., Huang S., Zhu C., Li P. [et al.]. Antimicrobial peptides and their potential clinical application. *American Journal of Translational Research*. 2019;11(7):3919.
37. Miki T., Goto R., Fujimoto M., Okada N., Hardt W. D. Bactericidal lectin RegIII $\beta$  prolongs intestinal colonization and enteropathy in a mouse model of streptomycin for salmonella diarrhea. *Cellular Host and Microbe*. 2017;21(2):195-207. <https://doi.org/10.1016/j.chem.2016.12.008>
38. Fusco A., Savio V., Cammarota M., Alfano A., Schiraldi C., Donnarumma G. Beta-defensin-2 and beta-defensin-3 reduce intestinal damage caused by Salmonella typhimurium modulating the expression of cytokines and enhancing the probiotic activity of Enterococcus faecium. *J. Immunol. Res.* 2017;2017:6976935. <https://doi.org/10.1155/2017/6976935>
39. Yoo B. B., Mazmanian S. K. The enteric network: interactions between the immune and nervous systems of the gut. *Immunity*. 2017;46:910-926. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.05.011>
40. Wu Yu., He H., Cheng Z., Bai Yu., Ma H. The role of neuropeptide Y and peptide YY in the development of obesity along the gut-brain axis. *Modern Science of Proteins and Peptides*. 2019;20(7):750-758. <https://doi.org/10.2174/1389203720666190125105401>
41. Biagini K., Barbie K., Barrel V., Filoli M., Deshelotte [et al.]. The pathogenic potential of Pseudomonas fluorescens MFN1032 on enterocytes can be modulated by serotonin, substance P and adrenaline. *Archive of Microbiology*. 2015;197:983-990. <https://doi.org/10.1007/s00203-015-1135-y>
42. Arrest Sanz J., El Aidi S. Microbiota and intestinal neuropeptides: double action of antimicrobial activity and neuroimmune response. *Psychopharmacology*. 2019;236(5):1597-1609. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05224-0>
43. Erickson A. S., Baines M., McAdams Z., Daniels J., Busy S. B. [et al.]. The receptor associated with the G-protein, VPAC1, mediates vasoactive intestinal peptide-dependent functional homeostasis of the intestinal microbiota. *Gastro Hepatitis Advances*. 2022;1(2):253-264. <https://doi.org/10.1016/j.gastha.2021.11.005>
44. Johnson K. V., Burnet V. The opposite effect of antibiotics and antimicrobial status on neuropeptide systems involved in social behavior and pain regulation. *Neurology BMC*. 2020;21(1):1-14. <https://doi.org/10.1186/s12868-020-00583-3>
45. Shizuka S., Kita T., Natsu H., Kitamura K. Adrenomedulline: a new therapeutic agent for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Biolekarstvo*. 2021;9(8):1068. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9081068>
46. Farzi A., Frellich E. E., Holzer P. Gut microbiota and neuroendocrine system. *Neurotherapy*. 2018;15:5-22. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0600-5>
47. Yu Y., Yang W., Li Y., Cong Y. Enteroendocrine cells: sensitive gut microbiota and regulating inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2020;26(1):11-20. <https://doi.org/10.1093/ibd/izz217>
48. Rojas-Perila M., Kemmerling U., Quinones V., Michels A., Rojas V. Antimicrobial peptides (AMP): a potential therapeutic strategy against trypanosomiasis? *Biomolecules*. 2023;13(4):599. <https://doi.org/10.3390/biom13040599>
49. Kumar A. A. Adrenomedulline in sepsis: finally, friend or foe? *Indian Journal of Intensive Care Medicine: Peer-reviewed. Official Publication of the Indian Society of Intensive Care Medicine*. 2020;24(12):1151. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23669>
50. Margolis K. G., Gershon M. D. Enteral neuronal regulation of intestinal inflammation. *Trends in Neuroscience*. 2016;39(9):614-624. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.06.007>
51. Trid R. D. Mechanisms of gain control in the nociceptive system. *Pain*. 2016;157(6):1199-1204. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000499>
52. Udit S., Blake K. and Chu I. M. Somatosensory and autonomic neuronal regulation of the immune response. *Nature Reviews Neurology*. 2022;23(3):157-171. <https://doi.org/10.1038/s41583-021-00555-4>
53. Mark-Yuzefovich L., Nedoshitko B., Grokhotskaya M., Zhmievsky M. A., Tchaikovskiy R. [et al.]. Molecular mechanisms of neurogenic inflammation of the skin. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(5):5001. <https://doi.org/10.3390/ijms24055001>
54. Li K., Wu H., Liu S., Zhao Yu, Zhu J. [et al.]. The role of neuropeptide Y in neurodegenerative and neuroimmune diseases. *Frontiers in Neurology*. 2019;13:869. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00869>
55. Heik M., Ibarra A. Microbiota and memory: symbiotic therapy to counteract cognitive decline? *Blood Circulation of the Brain*. 2019;5(3):124. [https://doi.org/10.4103/bc.bc\\_34\\_19](https://doi.org/10.4103/bc.bc_34_19)
56. Sánchez B., Gueimonde M., Salvador A. Peña, Bernardo D. Intestinal Microbiota as Modulators of the Immune System. *Journal of Immunology Research*. 2015;2015. <https://doi.org/10.1155/2015/159094>
57. Banik S., Nat K., Roy R. Microbiome and gut-brain axis affecting stress behavior. *American Journal of Applied Biotechnological Research*. 2023;3(4):17-34. <https://doi.org/10.15864/ajabtr.343>
58. Wozniak D., Tsikhi V., Pshislavsky J., Drzhimala-Chizh S. The role of microbiota and enteroendocrine cells in maintaining homeostasis in the human digestive tract. *Advances in Medical Sciences*. 2021;66(2):284-292. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2021.05.003>
59. Sorboni S. G., Moghaddam H. S., Jafarzadeh-Esfehani R., Suleymanpour S. A comprehensive review of the role of the gut microbiome in human neurological disorders. *Reviews of Clinical Microbiology*. 2022;35(1):e00338-20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00338-20>
60. Manderino L., Carroll I., Azcarate-Peril M. A., Rochette A., Heinberg L. [et al.]. Preliminary Evidence for an Association Between the Composition of the Gut Microbiome and Cognitive Function in Neurologically Healthy Older Adults. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2017;23(8):700-705. <https://doi.org/10.1017/S1355617717000492>

Поступила 22.05.2023

### Сведения об авторах:

Самотруева Марина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии; тел.: 88512523658; e-mail: ms1506@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5336-4455>

Башкина Ольга Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии; тел.: 88512524143; e-mail: post@astgmu.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4168-4851>

Цибизова Александра Александровна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии; тел.: 89272821108; e-mail: sasha3633@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9994-4751>