

маючі охоту з собаками, власники домашніх собак. Ряд досліджень показують соціальну належність до токсокарозу, який частіше зустрічається серед жителів, які мають низький соціально-економічний статус. Падіння загального рівня життя в нашій країні привело до того, що абсолютна більшість жителів не мають адекватної інформації не тільки про токсокарозу, але і про ризик зоонозних інвазій взагалі. В таких умовах важко сподіватися на свідоме поведінку людей і дотримання норм і правил гігієни, сприяє профілактиці зараження, тому найважливішою задачею є санітарне просвіщення населення. З іншої сторони, сімейним лікарям і іншим спеціалістам слід більш уважливо підходити до оцінки стану здоров'я пацієнтів, особливо в випадках з вираженим поліморфізмом клінічних проявів. Всестороннє обстеження пацієнтів з залученням спеціалістів різного профілю.

### Summary

TOXOCARIASIS: MODERN ASPECTS OF ISSUE

Moisieva N.V., Kapustianska A.A., Vakhnenko A.V., Rumyantseva M.O., Kulyk L.G.

Key words: Toxocariasis, Toxocara canis, helminth invasion.

This review elucidates and summarizes the available data on the incidence of toxocariasis, its aetiology, epidemiology, pathogenesis, laboratory diagnostics, clinical course and treatment. Toxocariasis is a zoonotic parasitic disease characterized by ingestion of nematode larvae of domestic carnivores (roundworms), toxocara, their migration and harmful vital activity in the human body with possible damage to various internal organs and systems. The pathological process can affect various organs, and organ pathology is characterized by a large variety of symptoms that requires choosing the proper option of diagnostic approaches and therapeutic tactics. The risk groups include: 1) age, especially children of 3-10 years who contact with soil; 2) occupation, e.g., veterinarians and animal nursery workers, car drivers, car mechanics (due to contact with soil elements when servicing cars), communal service workers, sellers of vegetable stores; 3) behavioural peculiarities, i.e. mentally retarded and mentally ill individuals with habit of geophagia and low level of hygienic skills, as well as mentally normal people with a habit of geophagia; 4) others – owners of household plots, kitchen gardens, persons engaged in hunting with dogs, pet owners. A number of studies show a social association with toxocariasis, which is the most often found among people with low socioeconomic status. The fall in the overall standard of living in our country has led to the fact that the absolute majority of residents have not adequate information not only about toxocariasis, but also about the risk of zoonotic invasions in general. Therefore, it is difficult to rely upon people's conscious behaviour and compliance with hygiene standards and rules that contributes to the prevention of infection, so the most important task is health education of the population. On the other hand, family doctors and other professionals should be more careful in assessing the health status of patients, especially in cases with pronounced polymorphism of clinical manifestations.

УДК 579.61

**Моложавая О.С., Ивахнюк Т.В., Макаренко А.Н., Брозь Р.Р.**

## **ВЗАИМООТНОШЕНИЯ МЕЖДУ МОЗГОМ И МИКРОФЛОРОЙ КИШЕЧНИКА В УСЛОВИЯХ НОРМЫ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ**

Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко

Сумский государственный университет

ГВУЗ «Переяслав-Хмельницкий государственный педагогический университет имени Григория Сковороды»

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

*В обзоре литературы систематизированы данные исследований влияния микробиоты кишечника и препаратов пробиотиков на постнатальные пути развития мозга, его функционирование на протяжении жизни, нейропсихическое состояние организма, стресс реактивность, когнитивные функции и развитие различных патологических состояний центральной нервной системы. Молекулярные механизмы, лежащие в основе многофакторных влияний микробиома кишечника на физиологию мозга, возможно позволят исследователям разработать совершенно новые профилактические и терапевтические подходы для лечения психических расстройств и нейродегенеративных заболеваний, низкая эффективность которых в настоящее время является общепризнанной.*

Ключевые слова: микрофлора кишечника, мозг.

Микробиота человека состоит из множества населяющих организм симбиотических микроорганизмов - бактерий, архей, вирусов и эукариотических микроорганизмов. Симбиотические микроорганизмы имеют огромный потенциал для воздействия на физиологию и здоровье че-

ловека. Наиболее представленной и многочисленной является микрофлора желудочно-кишечного тракта, особенно кишечника. Кишечный микробиом включает коллективную систему генов, состоящую из триллионов микроорганизмов, проживающих в желудочно-кишечной эко-

системе. Взаимодействие между организмом человека и микробиомом кишечника очень сложны и многофакторны, изучением этих взаимоотношений занимаются давно, но, несмотря на это открываются все новые и новые факты о роли микрофлоры в реализации многих физиологических и патологических процессов в организме человека [26,4].

Микробиота кишечника осуществляет ферментную трансформацию белков, жиров, углеводов, синтезирует витамины, регулирует перистальтику кишечника, осуществляет детоксицирующие функции, регулирует проницаемость слизистой кишечника и т.д. Изучение взаимоотношений между кишечником и мозгом, так называемой кишечно-мозговой оси (gut-brain-axis), посредством которой мозг модулирует функции желудочно-кишечного тракта и наоборот, по-прежнему актуально, как и 100 лет назад – с момента их открытия И.П. Павловым [1,3].

За последние десять лет многие исследователи обнаружили связь между желудочно-кишечной патологией и психическими, а также неврологическими заболеваниями, такими как депрессия, тревожность, аутизм, шизофрения и нейродегенеративные расстройства. Растущий объем данных, в основном полученных на гнотобиологических (безмикробных) животных, выращенных в условиях стерильности, показывает, что именно микрофлора кишечника влияет на постнатальное развитие мозга, поведенческие реакции животных, стресс-реактивность, а также может изменять нейрохимию мозга [4,62]. Многие ученые скептически относятся к таким исследованиям, поскольку сложность взаимодействий в системе, которую назвали кишечно-мозговой осью, пока не дает достаточных результатов для окончательных выводов о молекулярных механизмах этих взаимоотношений. Однако интерес к таким исследованиям неуклонно растет, за последние годы они достаточно активно финансируются в США и Евросоюзе. Национальный институт психического здоровья в США, штат Мэриленд, профинансировал семь плотных исследований бюджетом до 1 млн, \$, управление военно-морских исследований США в Арлингтоне, штат Вирджиния, согласился выделить примерно 14,5 млн \$ в течение ближайших 6-7 лет на исследование, изучающее роль кишечника в когнитивных функциях и ответе организма на стресс. Евросоюз вложил 9 миллионов € в пятилетний проект под названием *My New Gut* (Мой Новый Кишечник), две основные цели которого — изучить механизмы развития мозга и расстройства его деятельности под влиянием микробиоты кишечника.

Основными составляющими компонентами изучаемой оси микробиота-кишечник-мозг являются центральная нервная система (ЦНС), нейроэндокринная и нейроиммунная системы, симпатическая и парасимпатическая вегетативная нервная система, нервная система кишеч-

ника, и, конечно, совокупность кишечной микробиоты. Эти компоненты взаимодействуют друг с другом с образованием сложной многофакторной сети. С помощью этой сети сигналы от головного мозга могут влиять на двигательную, сенсорную и секреторную активность кишечника, и наоборот, висцеральные сигналы из кишечника, опосредуемые микробиотой, влияют на функции мозга [42].

Классический сигнальный путь кишечный микробиом - ЦНС функционирует с помощью регуляторных механизмов процессов питания и насыщения. Изменения в рационе питания может влиять на доступность различных питательных веществ для микрофлоры кишечника и, следовательно, на их качественный и количественный состав [1,62]. Известно, что мозгу и, в частности, гипоталамусу, принадлежит ключевая роль в регуляции энергетического метаболизма и потребления пищи. Гипоталамо-гипофизарный тракт и ствол мозга - основные центры мозга, контролирующие аппетит. Желудочно-кишечный тракт тесно связан с гипоталамо-гипофизарной системой через нейроэндокринные и сенсорные сигналы от кишечника, в котором освобождаются пептиды, контролирующие ответ мозга. Потребление пищи инициирует каскад нейронных и гормональных реакций, запускающих ответ центральной нервной системы. Сигнал от механорецепторов передается посредством афферентных нервных импульсов к блуждающему нерву и дорзальному ядру солитарного тракта, нейроны которого координируют моторику желудочно-кишечного тракта. Проекция от ядер солитарного тракта поступают в висцеросенсорную зону таламуса. Сигналы из кишечника имеют также решающее значение для контроля аппетита и регуляции энергетического баланса, гомеостаза глюкозы и жирового метаболизма. Микробиоту кишечника также можно отнести к важному элементу эндокринной системы. Она выполняет ферментативную трансформацию сложных стероидных соединений и производных азота (последние попадают в организм с пищей или образуются в результате гидролиза в желудке или кишечнике ферментами поджелудочной железы), относимых к классу прогормонов. Потребление пищи также вызывает синтез в кишечнике различных гормонов, стимулирующих (грелин), либо угнетающих аппетит (пептид подобный глюкагону, холецистокинин, пептид тирозин-тирозин, панкреатический полипептид, оксинтомодулин). Связывание гормонов с рецепторами в гипоталамусе приводит к синтезу орексигенных или анорексигенных пептидов [11,13].

Влияние микробиоты начинается с момента рождения организма. Показано, что внешние восходящие сигналы, полученные от кишечной микрофлоры, имеют важное значение для раннего постнатального программирования и развития мозга [29,22]. В основополагающей рабо-

те Heijtz и соавторов [44] было установлено, что колонизация микрофлорой кишечника имеет очень важное значение для постнатального человеческого развития мозга и психического здоровья. Было обнаружено, что изменения в экспрессии генов у животных и формирование определенного поведенческого фенотипа у гнотобиологических (безмикробных) мышей напрямую зависит от постнатальной колонизации кишечника. В период внутриутробного развития плода, формирование мозга происходит с повышенной скоростью, и к моменту рождения мозг достигает полного формирования по количеству нейронов, но развитие, программирование мозга не прекращается и после рождения [22,41]. В младенчестве мозг активно развивается за счет установления синаптических связей, обеспечивающих функционирование сетей мозга, лежащих в основе восприятия и познания. Особый интерес представляют данные [44] о снижении экспрессии синаптических белков - синаптофизина и PSD-95 в полосатом теле у гнотобиологических мышей по сравнению с нормальными мышами. Учитывая, что эти белки участвуют в формировании синапсов, авторы предполагают, что микрофлора кишечника способна модулировать синаптогенез. Также было показано, что колонизация микрофлорой кишечника для развития мозга и формирование определенного психологического фенотипа должна происходить в определенные критические периоды жизни, как правило в ранний постнатальный период.

Одним из центральных механизмов взаимодействия кишечной микрофлоры и ЦНС является влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГГНС). Бактерии кишечника посредством модуляции данной оси влияют на функционирование целостного мозга. Показано, что постнатальная микробная колонизация организма определяет, во многом, и развитие гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [46]. Например, микрофлора кишечника принимает активное участие в развитии реакций организма на стресс. Нарушения функционирования ГГНС были обнаружены у гнотобиологических мышей, т.к. у животных возрастала стресс-реактивность и наблюдались когнитивные нарушения [7]. Тем не менее, у таких мышей острая реакция на стресс модулировалась до нормальных показателей с помощью трансплантации бактерий от здоровых животных [9]. У нормально колонизированных микробами животных наблюдается повышенная проницаемость слизистой оболочки кишечника, что в свою очередь позволяет организму быстро адаптироваться и приводит к активации иммунной системы и образований гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [32]. При экспериментальном моделировании депрессии у мышей наблюдается изменение микробного профиля кишечника. Было установлено, что при моделирова-

нии депрессии и тревожных проявлений наблюдается повышение уровней кортикотропин-рилизинг фактора (КРФ), увеличение нейрональных c-Fos белков, экспрессирующихся при активации ГГНС, повышение уровней серотонина и моторики толстого кишечника. Эти изменения связывали с изменениями состава кишечной микрофлоры и с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [5]. Сигнальные молекулы, продуцируемые кишечными нейронами, энтерохромаффинными клетками и афферентами блуждающего нерва воздействуют на различные рецепторы, например, CRFR2 (рецептор кортикотропин-рилизинг-фактора), что влияет на состав кишечной микрофлоры, и функциональные свойства кишечника, такие как проницаемость, моторика, иммунная и воспалительная реакция, вызванная стрессом [15,16,25,30].

Бактерии, колонизирующие кишечник, могут непосредственно влиять на ЦНС через продукцию активных медиаторов: серотонина, мелатонина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), катехоламинов, гистамина и ацетилхолина, часть из которых являются основными нейромедиаторами и могут влиять не только на кишечную нервную систему, но, в первую очередь, – на центральную. Кроме того, продукция подобных молекул, вероятно, имеет непосредственное влияние и на микрофлору кишечника. Clarke и соавторы обнаружили наличие бактериального рецептора Qse C для адреналина и норадреналина у бактерий, что может объяснить биохимические основы сигнализации у представителей микрофлоры кишечника [58].

Установлено, что влиять на стресс-реактивность организма можно с помощью различных пробиотиков. Пробиотические препараты влияют на развитие реакций на острый стресс, после их применения снижалась стресс-реактивность организма [48]. У крысят стресс отделения от матери повышал уровень кортикостерона в крови, что приводило к активации иммунной системы и вызывало изменения в составе микрофлоры кишечника [19]. Напротив, применение бактерий *Lactobacillus helveticus* и *Bifidobacterium infantis* приводило к нормализации реакций на стресс и снижению уровней кортикостерона у экспериментальных животных [49,7,56]. Пробиотические культуры микроорганизмов *Lactobacillus helveticus* и *Bifidobacterium longum* оказывали благотворное влияние на психологическое состояние, которое объясняли со снижением уровней кортизола в крови [50]. Тревожный или нетревожный фенотип у экспериментальных мышей был получен после трансплантации кишечной микробиоты гнотобиологическим животным от животного с определенным фенотипом [18]. После 30 дней перорального применения пробиотических культур микроорганизмов *Lactobacillus helveticus* и *Bifidobacterium longum* уровень свободного кор-

тизола у експериментальних мишей был ниже, чем в контрольной группе. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что лечение пробиотиками и пребиотиками, т.е. веществами, способствующими росту полезных бактерий, приводит к изменению уровней кортизола и изменению эмоциональных реакций у здоровых людей [6,47]. Употребление кисломолочных продуктов, богатых пробиотическими культурами бактерий, изменяло активность головного мозга у людей в ответ на визуальные эмоциональные раздражители, что подтверждалось показателями функциональной магнитно-резонансной томографии [19].

Молекулярные механизмы взаимодействия микрофлоры, кишечника и мозга, по мнению исследователей, реализуются во многом посредством активации иммунной системы организма. Иммунная система первой реагирует на колонизацию организма микрофлорой, обеспечивая их симбиотические взаимоотношения. Исследования в этом направлении показывают, что иммунная система также способна модулировать функции мозга во время его развития и в зрелом возрасте [12,14,20]. Установлено, что нейроны, астроциты и клетки микроглии мозга экспрессируют на мембранах рецепторы, которые являются специфическими для молекулярных продуктов клеток иммунной системы [12,14,20]. Клетки мозга способны отвечать на цитокины, хемокины и компоненты каскадной системы комплемента [12,31,53,59]. Иммунная сигнализация происходит не только с участием астроцитов и микроглиоцитов, которые тесно взаимодействуют с моноцитами и макрофагами, но и в нейронах и эндотелиальных клетках мозга [51]. При развитии инфекционного процесса и воспаления в организме происходит изменение настроения, наблюдается когнитивная дисфункция. В частности, мозг способен узнавать о внедрении патогенных микроорганизмов и отвечать чувством тревоги и беспокойства. Механизмы передачи сигнала об опасности и внедрении чужеродных патогенов в желудочно-кишечный тракт прежде всего передаются посредством нейроиммунных взаимодействий. В эксперименте это изучено при пероральном введении патогенных бактерий *Campylobacter jejuni* или *Citrobacter rodentium* мышам. Используемые дозы не вызывали классических симптомов острой инфекции, в крови и мозгу отсутствовали бактерии и провоспалительные цитокины [27]. Чувствительные нейроны блуждающего нерва контактируют с иммунными клетками субслизистой в местах непосредственного взаимодействия патогена и организма. Выявление c-Fos белков, частично синтезируемых в т.ч. и нейронами, и являющегося функциональным маркером их активации, в чувствительных нейронах блуждающего нерва после инокуляции патогенных бактерий, свидетельствовало о важной роли систем блуждающим нервом в данном процессе

[27,33].

Симбиотическая микрофлора также модулирует аутореактивность иммунных клеток в отношении центральной нервной системы [10]. Микрофлора организма играет важную определяющую роль в патогенезе многочисленных иммуно-опосредованных расстройств, таких как спондилоартрит, ревматоидный артрит, экспериментальный аутоиммунный энцефалит. Показано, что гнотобиологические мыши устойчивы к развитию этих заболеваний [52]. Иммунные клетки безмикробных мышей слабо экспрессируют Толл-подобные рецепторы (TLR), которые распознают чужеродные структуры микроорганизмов (ПАМП-патоген-ассоциированные паттерны). Их отсутствие у безмикробных мышей приводит к неадекватности иммунного и нейроэндокринного ответа [45]. Было показано, что иммунная система является одним из ключевых сенсоров сигналов, принимающих участие во взаимодействии системы кишечных бактерий и мозгом. Исследования, проведенные с использованием нокаутных мышей, у которых отсутствовали TLR 4 рецепторы на иммунных клетках, показали, что у них не наблюдалась активация ГГНС [28]. Этот рецептор является ключевым в активации клеток иммунной системы в ответ на важнейший компонент грамотрицательных бактерий – ЛПС (липополисахарид). Большинство грамотрицательных бактерий в организме представлены именно в составе симбиотической микрофлоры кишечника. Интересным является также тот факт, что TLR-3, 7 (распознавание вирусной РНК) и TLR-2, 4 (распознавание пептидогликана и липополисахарида) экспрессируются не только клетками иммунной системы, но и нейронами кишечника мышей и человека [60].

Активация TLR рецепторов приводит к активации клеток иммунной системы и синтезу химических медиаторов – цитокинов, которые являются мощными регуляторами не только реакций иммунной системы, но и функционирования мозга. Повышенная продукция провоспалительных цитокинов на периферии, таких как интерлейкины ИЛ-1, ИЛ-6, Фактор некроза опухолей (ФНО), может вызывать различные нарушения поведенческих реакций организма. В частности была выявлена корреляция между уровнями провоспалительных цитокинов и патогенезом депрессии, биполярного расстройства и шизофрении [62,15]. Роль кишечной микрофлоры в развитии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) также стала очевидной благодаря многочисленным исследованиям. Оказалось, что изменение состава кишечной флоры способно спровоцировать симптомы раздраженного кишечника. При этом, в фекальных образцах пациентов было обнаружено завышенное количество *Veillonella* и *Lactobacillus* по сравнению со здоровыми волонтерами. Также, у них был повышен уровень уксусной и пропионовой кислот, наличие которых коррелировало с тяжестью бо-

лезни, нарушением качества жизни и проявлением негативных эмоций, в том числе депрессивного состояния [36,37]. Депрессия сопровождается активацией системы воспаления в организме, а провоспалительные цитокины и ЛПС могут индуцировать хронизацию депрессивных симптомов. Уровень антител против поверхностного липополисахарида энтеробактерий (*Hafnia*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Pseudomonas*) был значительно выше у пациентов с депрессией по сравнению со здоровыми волонтерами [40].

Представители бифидобактерий *Bifidobacterium infantis* являются одной из пробиотических культур бактерий, которые в условиях экспериментальных исследований изменяли профиль про- и противовоспалительных цитокинов [35]. Показано, что применение пробиотических бактерий культуры *Lactobacillus helveticus* у мышей снижало тревожность и предотвращало депрессивное поведение, однако данный эффект не наблюдался в группе мышей с ослабленным иммунитетом. Bailey и соавторы показали, что после многократных стрессовых воздействий состав кишечной микрофлоры у мышей изменяется в зависимости от уровней цитокинов [24]. Как уже упоминалось выше, микроорганизмы кишечной микрофлоры обладают способностью синтезировать и реагировать на различные нейромедиаторы и нейромодуляторы. Например, представители *Lactobacillus* и *Bifidobacteria* способны продуцировать гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК), *Escherichia*, *Bacillus* и *Enterococcus* синтезируют норадреналин, *Lactobacillus* может продуцировать ацетилхолин, *Streptococcus*, *Escherichia* – серотонин, в то время как представители рода *Bacillus* могут синтезировать допамин [2,38,39]. Нейротрансмиттеры поступают в просвет кишечника и могут стимулировать нервные клетки, влияющие на нейротрансмиссию в энтеральной нервной системе или действуют непосредственно на первичные афферентные аксоны. Микробиом может влиять на ЦНС непосредственно через блуждающий нерв [17,34]. Bravo и соавторы показали, что применение у мышей культур лактобактерий приводит к изменениям в системе ГАМК. Это индуцированное изменение экспрессии мРНК GABAB1b отмечено в части поясной извилины и снижением экспрессии в гиппокампе, миндалине и области голубого пятна. Кроме того, экспрессия мРНК GABA $\alpha$ 2 уменьшилась в префронтальной коре и миндалине и увеличивалась в гиппокампе. Показано, что изменения экспрессии мРНК было связано со снижением уровня кортикостерона, что приводило к снижению беспокойства и депрессивного поведения после воздействия стрессора. Интересно, что ваготомия предотвращала поведенческие и нейрохимические эффекты применения пробиотической культуры лактобактерий [51]. Экспериментальные данные показали, что

стимуляция блуждающего нерва влияет на физиологию допаминэргической системы. Т.о., пробиотические бактерии, влияя на блуждающий нерв, могут оказывать влияние на дофамин-связывающие области мозга [21]. Heijtz и соавторы обнаружили у гнотобиологических мышей повышенный уровень дофамина в стриатуме, что было связано с их гиперактивным фенотипом [43]. Исследования гнотобиологических мышей также показали нарушение в серотонинэргической системе гиппокампа, связанное с повышенными уровнями серотонина и его метаболитов [55], нарушение гиппокампа-ассоциированной памяти [8]. Нарушение серотонинэргических и кинурениновых путей метаболизма триптофана влияют на патологические состояния в ЦНС - развитие слабоумия, болезни Хантингтона и Альцгеймера [61]. Пробиотическое лечение изменяет уровни кинуренина и улучшает состояние при патологиях ЦНС [57].

### Заключение

Таким образом, многочисленные исследования показывают, что микрофлора кишечника, быстро колонизирующая организм после рождения, может модулировать постнатальные пути развития мозга, его функционирование на протяжении жизни, влиять на нейropsychическое состояние, стресс реактивность, когнитивные функции и развитие различных патологических состояний ЦНС. В то же время, остается много вопросов относительно роли кишечного микробиома в развитии различных расстройств и заболеваний ЦНС. Изучение взаимовлияний микробиом-кишечник-мозг могут оказаться очень важными для профилактики и терапии не только кишечных расстройств, но и заболеваний центральной нервной системы, таких как шизофрения, болезни Паркинсона или Альцгеймера. Молекулярные механизмы, лежащие в основе многофакторных влияний микробиома кишечника на физиологию мозга, возможно, позволят исследователям разработать совершенно новые профилактические и терапевтические подходы для лечения психических расстройств и нейродегенеративных заболеваний, низкая эффективность которых в настоящее время является общепризнанной.

### Литература

1. Бондаренко В.М. Значение нервной системы при воспалительных заболеваниях кишечника / В.М. Бондаренко, Е.В. Рябиченко // Журн. микробиол. – 2011. - № 1. - С. 92–100.
2. Макаренко О.М. Дослідження наявності дофамін-, серотонін- та глутаматергічних рецепторів у *St.aureus* та *E.coli* / О.М. Макаренко, Л.В. Новік, Є.О. Василенко // Вісник Львівського університету. Серія Біологія. – 2004. – Вип. 35. – С. 205-209.
3. Парфенов А.И. Что нам дал вековой опыт познания симбионтной кишечной микрофлоры / А.И. Парфенов, В.М. Бондаренко // Архив патологии. – 2012. – № 2. – С. 21–25.
4. Sherwina Eoin A gut (microbiome) feeling about the brain / Eoin Sherwina, Kieran Reaa, Timothy G. [et al.] // Curr Opin Gastroenterol. - 2016. - Vol. 32, № 2. - P. 96–102.
5. Park A.J. Altered colonic function and microbiota profile in a mouse model of chronic depression / A.J. Park, J. Collins, P.A. Blennerhassett [et al.] // Neurogastroenterol. Motil. - 2013. - Vol. 25 (9). - P. 733–775.

6. Messaoudi M. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in rats and human subjects / M. Messaoudi, R. Lalonde, N. Violle [et al.] // *Br. J. Nutr.* - 2010. - Vol. 105 (05). - P. 755–764.
7. Gareau M.G. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice / M.G. Gareau, E. Wine, D.M. Rodrigues [et al.] // *Gut.* - 2011. - Vol. 60 (3). - P. 307–317.
8. Gareau M.G. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice / M.G. Gareau, E. Wine, D.M. Rodrigues [et al.] // *Gut.* - 2011. - Vol. 60 (3). - P. 307–317.
9. Bailey M.T. Maternal separation disrupts the integrity of the intestinal microflora in infant rhesus monkeys / M.T. Bailey, C.L. Coe // *Dev Psychobiol.* - 1999. - Vol. 35 (2). - P. 146–155.
10. Berer K. Commensal gut flora and brain autoimmunity: a love or hate affair? / K. Berer, G. Krishnamoorthy // *Acta Neuropathol.* - 2012. - Vol. 123 (5). - P. 639–651.
11. Berthoud H.R. Vagal and hormonal gut-brain communication: from satiation to satisfaction / H.R. Berthoud // *Neurogastroenterol Motil.* - 2008. - Vol. 20, S1. - P. 64–72.
12. Bhat R. Innate and adaptive autoimmunity directed to the central nervous system. / R. Bhat, L. Steinman // *Neuron.* - 2009. - Vol. 64. - P. 123–132.
13. Bienenstock J. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: Psycho-neuroimmunology and the intestinal microbiota: clinical observations and basic mechanisms / J. Bienenstock, S. Collins // *Clin. Exp. Immunol.* - 2010. - Vol. 160 (1). - P. 85–91.
14. Boulanger L.M. Immune proteins in brain development and synaptic plasticity / L.M. Boulanger // *Neuron.* - 2009. - Vol. 64. - P. 93–109.
15. Chrobak A.A. Interactions between the gut microbiome and the central nervous system and their role in schizophrenia, bipolar disorder and depression / A.A. Chrobak, J. Nowakowski, D. Dudek // *Archives of Psychiatry and Psychotherapy.* - 2016. - Vol. 2. - P. 5–11.
16. Teitelbaum A.A. Chronic peripheral administration of corticotropin-releasing factor causes colonic barrier dysfunction similar to psychological stress / A.A. Teitelbaum, M.G. Gareau, J. Jury [et al.] // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* - 2008. - Vol. 295 (3). - P. G452–459.
17. Dinan T.G. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior / T.G. Dinan, R.M. Stilling, C. Stanton [et al.] // *J Psychiatr Res.* - 2015. - Vol. 63. - P. 1–9.
18. Collins S.M. The adoptive transfer of behavioral phenotype via the intestinal microbiota: experimental evidence and clinical implications / S.M. Collins, Z. Kassam, P. Bercik // *Curr Opin Microbiol.* - 2013. - Vol. 16 (3). - P. 240–245.
19. Tillisch K. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity / K. Tillisch, J. Labus, L. Kilpatrick [et al.] // *Gastroenterology.* - 2013. - Vol. 144 (7). - P. 1394–1401.
20. Deverman B.E. Cytokines and CNS development / B.E. Deverman, P.H. Patterson // *Neuron.* - 2009. - Vol. 64. - P. 61–78.
21. Surowka A.D. Does peripheral vagus nerve impairment affect biochemical composition of dopamine-related brain regions? / A.D. Surowka, A. Krygowska-Wajs, A. Ziomber [et al.] // *Brain Stimul.* - 2015. - Vol. 8 (2). - P. 355.
22. Douglas-Escobar M. Effect of intestinal microbial ecology on the developing brain / M. Douglas-Escobar, E. Elliott, J. Neu // *JAMA pediatrics.* - 2013. - Vol. 167. - P. 374–379.
23. O'Mahony S.M. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses / S.M. O'Mahony, J.R. Marchesi, P. Scully [et al.] // *Biol Psychiatry.* - 2009. - Vol. 65 (3). - P. 263–267.
24. M.T. Bailey Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation / Bailey M.T., Dowd S.E., Galley J.D. [et al.] // *Brain Behav Immun.* - 2011. - Vol. 25 (3). - P. 397–407.
25. Gareau M.G. Pathophysiological mechanisms of stress-induced intestinal damage / M.G. Gareau, M.A. Silva, M.H. Perdue // *Curr Mol Med.* - 2008. - Vol. 8 (4). - P. 274–281.
26. Ghaisas S. Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases / S. Ghaisas, J. Maher, A. Kanthasamy // *Curr Opin Gastroenterol.* - 2015. - Jan; 31(1). - P. 69–75.
27. Goehler L. E. Infection-induced viscerosensory signals from the gut enhance anxiety: implications for psychoneuroimmunology / L.E. Goehler, M. Lyte, R.P.A. Gaykema // *Brain Behav. Immun.* - 2007. - Vol. 21 (6). - P. 721–726.
28. Gosselin D. MyD88 signaling in brain endothelial cells is essential for the neuronal activity and glucocorticoid release during systemic inflammation / D. Gosselin, S. Rivest // *Mol Psychiatry.* - 2008. - Vol. 13 (5). - P. 480–497.
29. Al-Asmakh M. Gut microbial communities modulating brain development and function / M. Al-Asmakh, F. Anuar, F. Zadjali [et al.] // *Gut microbes.* - 2012. - Vol. 3. - P. 366–373.
30. Hosoi T. Electrical stimulation of afferent vagus nerve induces IL-1beta expression in the brain and activates HPA axis / T. Hosoi, Y. Okuma, Y. Nomura // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* - 2000. - Vol. 279 (1). - P. 141–147.
31. Guyon A. How cytokines can influence the brain: A role for chemokines? / A. Guyon, F. Massa, C. Rovere [et al.] // *J Neuroimmunol.* - 2008. - Vol. 198. - P. 46–55.
32. Maes M. Increased IgA responses to the LPS of commensal bacteria is associated with inflammation and activation of cell-mediated immunity in chronic fatigue syndrome / M. Maes, F.N.M. Twisk, M. Kubera [et al.] // *J Affect Disord.* - 2012. - Vol. 136 (3). - P. 909–917.
33. Otsubo H. Induction of Fos expression in the rat forebrain after intragastric administration of monosodium L-glutamate, glucose and NaCl / H. Otsubo, T. Kondoh, M. Shibata [et al.] // *Neuroscience.* - 2011. - Vol. 196. - P. 97–103.
34. Bravo J.A. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve / J.A. Bravo, P. Forsythe, M.V. Chew [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* - 2011. - Vol. 108 (38). - P. 16050–16055.
35. O'Mahony L. Lactobacillus and Bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles / L. O'Mahony, J. McCarthy, P. Kelly [et al.] // *Gastroenterology.* - 2005. - Vol. 128 (3). - P. 541–551.
36. Lakhan S.E. Neuroinflammation in inflammatory bowel disease / S.E. Lakhan, A. Kirchgessner // *J. Neuroinflammation.* - 2010. - Vol. 7. - P. 37.
37. Lee K.J. Altered intestinal microbiota in irritable bowel syndrome / K.J. Lee, J. Tack // *Neurogastroenterol. Motil.* - 2010. - Vol. 22 (5). - P. 493–498.
38. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: how bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior / M. Lyte // *PLoSPathog.* - 2013. - Vol. 9 (11). - P. 9–11.
39. Lyte M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics / M. Lyte // *Bio Essays.* - 2011. - Vol. 33 (8). - P. 574–581.
40. Maes M. The gut-brain barrier in major depression: intestinal mucosal dysfunction with an increase translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression / M. Maes, M.M. Kubera, J.C. Leunis // *Neuro. Endocrinol. Lett.* - 2008. - Vol. 29 (1). - P. 117–24.
41. Marín-Padilla M. The Human Brain: Prenatal Development and Structure / M. Marín-Padilla. - New York : Springer. - 2010.
42. O'Mahony S.M. Maternal separation as a mode of brain-gut axis dysfunction / S.M. O'Mahony, N.P. Hyland, T.G. Dinan [et al.] // *Psychopharmacology (Berl.).* - 2011. - Vol. 214. - P. 71–88.
43. Heijtz R.D. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior / R.D. Heijtz, S. Wang, F. Anuar [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* - 2011. - Vol. 108 (7). - P. 3047–3052.
44. Heijtz R.D. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior / R.D. Heijtz, S. Wang, F. Anuar [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* - 2011. - Vol. 108. - P. 3047–3052.
45. O'Hara A.M. The gut flora as a forgotten organ / A.M. O'Hara, F. Shanahan // *EMBO Rep.* - 2006. - Vol. 7 (7). - P. 688–693.
46. Sudo N. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice / N. Sudo, Y. Chida, Y. Aiba [et al.] // *J Physiol.* - 2004. - Vol. 558 (1). - P. 263–275.
47. Schmidt K. Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers / K. Schmidt, P.J. Cowen, C.J. Harmer [et al.] // *Psychopharmacology (Berl.).* - 2015. - Vol. 232 (10). - P. 1793–1801.
48. Ait-Belgnaoui A. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats / A. Ait-Belgnaoui, H. Durand, C. Cartier [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* - 2012. - Vol. 37 (11). - P. 1885–1895.
49. Gareau M.G. Probiotic treatment of rat pups normalises corticosterone release and ameliorates colonic dysfunction induced by maternal separation / M.G. Gareau, J. Jury, G. MacQueen [et al.] // *Gut.* - 2007. - Vol. 56 (11). - P. 1522–1528.
50. Davari S. Probiotics treatment improves diabetes-induced impairment of synaptic activity and cognitive function: behavioral and electrophysiological proofs for microbiome-gut-brain axis / S. Davari, S.A. Taleai, H. Alaei [et al.] // *Neuroscience.* - 2013. - Vol. 240. - P. 287–296.
51. Greenwood J. Review: leucocyte-endothelial cell crosstalk at the blood-brain barrier: a prerequisite for successful immune cell entry to the brain / J. Greenwood, S.J. Heasman, J.I. Alvarez [et al.] // *Neuropathol Appl Neurobiol.* - 2011. - Vol. 37. - P. 24–39.
52. Ochoa-Repáraz J. Role of gut commensal microflora in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis / J. Ochoa-Repáraz, D.W. Mielcarz, L.E. Ditrilo [et al.] // *J Immunol.* - 2009. - Vol. 183 (10). - P. 6041–6050.
53. Stevens B. The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination / B. Stevens, N.J. Allen, L.E. Vazquez [et al.] // *Cell.* - 2007. - Vol. 131. - P. 1164–1178.
54. McVey Neufeld K.A. The microbiome is essential for normal gut in trinsic primary afferent neuron excitability in the mouse / K.A.

- McVey Neufeld, Y.K. Mao, J. Bienenstock [et al.] // *Neurogastroenterol Motil.* – 2013. - Vol. 25 (2). - P. 183–188.
55. Clarke G. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner / G. Clarke, S. Grenham, P. Scully [et al.] // *Mol Psychiatry.* - 2013. - Vol. 18 (6). - P. 666–673.
56. Desbonnet L. The probiotic *Bifidobacteriainfantis*: an assessment of potential antidepressant properties in the rat / L. Desbonnet, L. Garrett, G. Clarke [et al.] // *J Psychiatr Res.* - 2008. - Vol. 43 (2). - P. 164–174.
57. Desbonnet L. The probiotic *Bifidobacteriainfantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat / L. Desbonnet, L. Garrett, G. Clarke [et al.] // *Journal of psychiatric research.* - 2008. - Vol. 43. - P. 164–174.
58. Clarke M.B. The QseC sensor kinase: a bacterial adrenergic receptor / M.B. Clarke, D.T. Hughes, C. Zhu [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* - 2006. - Vol. 103. - P. 10420–10425.
59. Ma Y. TLR8: an innate immune receptor in brain, neurons and axons / Y. Ma, R.L. Haynes, R.L. Sidman [et al.] // *Cell Cycle.* - 2007. - Vol. 6. - P. 2859–2868.
60. Barajon I. Toll-like receptors 3, 4, and 7 are expressed in the enteric nervous system and dorsal root ganglia / I. Barajon, G. Serrao, F. Arnaboldi [et al.] // *J. Histochem. Cytochem.* – 2009. – Vol. 57 (11). – P. 1013–1023.
61. Ruddick J.P. Tryptophan metabolism in the central nervous system: medical implications / J.P. Ruddick, A.K. Evans, D.J. Nutt [et al.] // *Expert reviews in molecular medicine.* - 2006. - Vol. 8. - P. 1–27.
62. Wang Yan The role of microbiome in central nervous system disorders / Yan Wang, Lloyd H. Kasper // *Brain Behav Immun.* - 2014. – Vol. 38. - P. 1-12.

### Реферат

ВЗАЄМВІДНОСИНИ МІЖ МОЗГОМ І МІКРОФЛОРОЮ КИШКІВНИКА В УМОВАХ НОРМИ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Моложава О.С., Івахнюк Т.В., Макаренко О.М., Брозь Р.Р.

Ключові слова: мікрофлора кишківника, мозок.

В огляді літератури систематизовані дані літератури щодо впливів мікробіоти кишківника і препаратів пробіотиків на постнатальні шляхи розвитку мозку, його функціонування протягом життя, нейропсихічний стан організму, стрес реактивність, когнітивні функції та розвиток різних патологічних станів центральної нервової системи. Молекулярні механізми, що лежать в основі багатofакторних впливів мікробіома кишечника на фізіологію мозку, можливо дозволять дослідникам розробити абсолютно нові профілактичні та терапевтичні підходи для лікування психічних розладів і нейродегенеративних захворювань, низька ефективність яких в даний час є загальноновизнаною.

### Summary

RELATIONSHIP BETWEEN BRAIN AND INTESTINAL MICROBIOTA IN NORMAL CONDITIONS AND IN MODELLED PATHOLOGY (LITERATURE REVIEW)

Molozhavyaya O.S., Ivakhnyuk T.V., Makarenko A.N., Broz R.R.

Key words: intestinal microbiota, brain.

This literature review is devoted to the analysis and generalizing of available data on the influence of intestinal microbiota and probiotics on the postnatal developmental pathways of the brain, its functioning throughout life, the neuropsychological state of the organism, stress reactivity, cognitive functions, and the development of various pathological states of the central nervous system.