

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-196-12-74-82

Микробиом кишечника при стресс-индуцированных расстройствах: новый взгляд на синдром нейровоспаления

Халтурина Е.О.¹, Клюева Л.А.², Бошьян Р.Е.¹, Зембатов Г.М.¹, Алимова А.М.¹

- 1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8/1
- 2 ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; Москва, Россия, 117997, ул. Островитянова д. 1

Для цитирования: Халтурина Е.О., Клюева Л. А., Бошьян Р.Е., Зембатов Г.М., Алимова А.М. Микробиом кишечника при стресс-индуцированных расстройствах: новый взгляд на синдром нейровоспаления. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;196(12): 74–82. DOI: 10.31146/1682-8658-ecq-196-12-74-82

iane k@inbox.ru

Халтурина Евгения Олеговна, к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. А. А. Воробьева ИОЗ им. Ф. Ф. Эрисмана

Клюева Людмила Анатольевна, к.м.н. доцент кафедры анатомии человека лечебного факультета

Бошьян Роман Евгеньевич, к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. А. А. Воробьева ИОЗ им. Ф.Ф. Эрисмана

Зембатов Георгий Маратович, студент 3 курса Клинического Института Детского Здоровья имени Н.Ф. Филатова **Алимова Адия Митхатовна**, студент 3 курса Клинического Института Детского Здоровья имени Н.Ф. Филатова

Резюме

В обзоре представлены современные представления об изменениях количественного и качественного состава кишечного микробиома человека и их роли в развитии стресс-индуцированных психических и неврологических расстройств, нарушений пищевого поведения, аутизме и пр. Показан дуализм роли комменсальных представителей микробиома, обладающих способностью модулировать метаболические и сигнальные реакциии у условно здоровых людей и пациентов, страдающих различными неврологическими, психоэмоциональными и когнитивными расстройствами, ассоциированными с развитием нейровоспаления. Установленные зарубежными исследователями благоприятные и негативные эффекты связывают с наличием у кишечной микробиоты специфических поверхностных мембранных белков, продукцией определенных короткоцепочечных жирных кислот, деградацией муцина, изменением барьерной функции кишечника, продукцией эндотоксина, а также синтезом некоторых нейромедиаторов и нейротрансмиттеров. Рассматриваются перспективы и сложности поиска новых микробных биомаркеров для прогноза развития стрессиндуцированных заболеваний, а также для создания новых микробных нутрицевтиков и лекарственных препаратов нового поколения на основе живых бактерий.

Ключевые слова: микробиом ЖКТ, расстройства пищевого поведения, ось мозг-кишечник-микробиом, нейровоспаление

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-196-12-74-82



Gut Microbiome in Stress-related Disorders: The New Approaches to Neuroinflamation syndrome

E.O. Khalturina¹, L.A. Klueva², R.E. Boshiyan¹, G.M. Zembatov¹, A.M. Alimova¹

- ¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow (Sechenov University), Moscow, Russia
- ² Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

For citation: Khalturina E. O., Klueva L. A., Boshiyan R. E., Zembatov G. M., Alimova A. M. Gut Microbiome in Stress-related Disorders: The New Approaches to Neuroinflamation syndrome. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021;196(12): 74–82. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-196-12-74-82

Evgenia O. Khalturina, MD, Ph.D. (Medical Science), Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology; ORCID: 0000–0002–8948–8983; Scopus Author ID: 57196080380; SPIN: 2813–4952; Web of Science Researcher ID: AAW-9175–2021

Lyudmila A. Klyueva, MD, Ph.D. (Medical Science), Associate Professor of the Department of Human Anatomy, Faculty of Medicine; ORCID: 0000–0001–7771–6769; Scopus Author ID: 46861343200

Roman E. Boshiyan, MD, Ph.D. (Medical Science), Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology; ORCID: 0000–0003–4789–49364; Scopus Author ID: 57218869204

Georgii M. Zembatov, undergraduate student; ORCID: 0000-0002-0825-8909

Adiya M. Alimova, undergraduate student; ORCID: 0000-0002-8297-4225

Summary

The review presents modern ideas about changes in the quantitative and qualitative composition of the human intestinal microbiome and their role in the development of stress-induced mental and neurological disorders, eating disorders, autism, etc. The dualism of the role of the commensal representatives of the microbiome, which have the ability to modulate metabolic and signaling reactions in conditionally healthy people and patients suffering from various neurological, psychoemotional and cognitive disorders associated with the development of neuroinflammation, is shown. The favorable and negative effects established by foreign researchers are associated with the presence of specific surface membrane proteins in the intestinal microbiota, the production of certain short-chain fatty acids, mucin degradation, changes in the intestinal barrier function, endotoxin production, as well as the synthesis of certain neurotransmitters. The prospects and difficulties of searching for new microbial biomarkers for predicting the development of stress — induced diseases, as well as for creating new microbial nutraceuticals and new-generation medicines based on living bacteria are considered.

Keywords: microbiome, eating disorders, brain- gut- microbiome- interaction, neuroinflamation syndrome

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Методы

Систематический поиск, анализ и составление обзора статей и результатов исследований, посвященных изучению связи микробиома кишечника

человека с психическими и неврологическими расстройствами, нарушениями пищевого поведения с использованием системы Pubmed.

Введение

Последние десятилетия характеризуются неуклонным ростом интереса врачей к методам выявления и коррекции состояния микробиоценозов организма человека, что связано с увеличением распространенности микроэкологического дисбаланса различных биотопов в связи с ростом темпов урбанизации, изменением макро- и микроэкологии, структуры питания, высоким уровнем стрессогенных нагрузок.

Аффективные и когнитивные расстройства, стрессиндуцированные реакции и расстройства пищевого поведения (РПП) составляют значительную долю в структуре всех психоневрологических нарушений, что обуславливает высокий исследовательский интерес к этой группе заболеваний. Одним из перспективных направлений для исследований является изучение связи этих нарушений с определенными компонентами микробиома желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Углубленное изучение влияния микробиома на здоровье человека и его роль в развитии патологических состояний и заболеваний стало возможным в последние годы благодаря появлению новых геномных технологий, позволяющих ежегодно производить дополнительную таксономическую идентификацию до 200 новых видов микрооорганизмов.

Появляется все больше доказательств того, что взаимоотношения хозяина и микроба играют ключевую роль в поддержании метаболического. иммунологического, эндокринного, неврологического и аутоиммунного гомеостаза, основных физиологических, нутритивных функций и сигнальных путей в организме здорового человека [1-4]. Многочисленными исследованиями показано влияние микробиоты ЖКТ на деятельность головного мозга в целом (Foster et al., 2016) и формирование психоневрологической патологии, когнитивных и аффективных расстройств в частности (De Palma et al., 2014). Кроме того имеются немногочисленные публикации о влиянии микробиоты на процессы стресс-реагирования, включая развитие постстрессовых расстройств, дезадаптивных реакций (Kieran Reaa, et al., 2016). Все эти данные позволяют говорить о существовании двунаправленной регуляторной оси "мозг - ЖКТ - микробиом" и рассматривать эту ось как «энтеральную нервную систему», в которой кишечник считается

«вторым мозгом» (Gershon, 1998) или, более строго (учитывая величину его анатомо-функциональных параметров) – «наибольшим сенсорным органом в теле человека», оказывающим мощнейшее влияние на психическую, эмоциональную сферу и поведение человека (Эндерс, 2015). В связи с этим было сформировано понятие энтеральной нервной системы (ЭНС) [56].

Показано, что бактериальная, бактериальновирусная и бактериально- вирусно-грибковая колонизация кишечника в формировании этой оси имеет центральное значение для постнатального развития и созревания ключевых систем, которые способны влиять на программирование и передачу сигналов центральной нервной системы (ЦНС), вегетативной нервной системы (ВНС), а также иммунной и эндокринной систем [5-8]. Кроме того, в настоящее время появляется все больше доказательств того, что кишечный микробиом играет роль в раннем программировании и последующей реакции на острый и хронический стресс [9, 10]. С позиции существующей концепции оси «мозг-ЖКТ- микробиом» использование стратегии модуляции микробиоты может быть одним из направлений поиска новых микробных биомаркеров для прогноза развития стресс- индуцированных заболеваний и терапевтических подходов для разработки новых методов лечения расстройств ЦНС.

Современные представления о роли кишечного микробиома

Микробиом представляет собой сложную экосистему, в которой огромное количество микробов постоянно взаимодействует друг с другом, а также с клетками, органами и системами макроорганизма, используя эволюционно закрепленные коммуникативные механизмы [11–15].

В настоящее время микробиом человека рассматривают как экстракорпоральный орган, формирующий основу для нормального функционирования всех органов и систем организма. Микрофлора организма человека чрезвычайно разнообразна и колонизирует все имеющиеся биотопы. Однако наибольшее количество микроорганизмов обитает в ЖКТ (60% от общего количества микробов) и представлено более чем 800 видами микробов, общая масса которых колеблется от 2 до 5 кг [16, 17]. Наиболее населенными являются нижние отделы тонкого кишечника и толстый кишечник. Способность эпителиальных клеток кишечника выполнять барьерную функцию первой линии контакта с представителями микрофлоры (бактерии, вирусы, грибы, простейшие и пр.) и преобразовывать полученные антигенные сигналы в иммунорегуляторные взаимодействия или иммунный ответ на чужеродные антигены обусловливается их рецепторным аппаратом, а именно рецепторами распознавания образов патогенности и/или образов опасности (PRRs) [18-23]. Эпителиальные клетки кишечника экспрессируют широкий репертуар PRRs, которые относятся преимущественно к рецепторам проведения сигнала и принадлежат семействам Толл-подобных рецепторов, Toll-like-receptor, TLR (TLR1-TLR5, TLR9-TLR11),

RIG-I-подобных рецепторов, RIG-I-like receptors, RLR (RIG-1, MDA5) и NOD-подобных рецепторов, Nod-like-receptor, NLR (NOD1, NOD2). Их подробный репертуар, а также адаптерные белки описаны в публикации [57]. Микробные лиганды или паттерны (PAMPs), распознаваемые PRRs, не являются уникальными, и присутствуют как у патогенов, так и у симбионтов. В ситуации с симбионтами – роль PRRs заключается в запуске репаративных процессов, поддержании гомеостаза эпителиального барьера, осуществлении многочисленных регуляторных реакций. Изменения уровней циркулирующих про- и противовоспалительных цитокинов, непосредственно влияющих на функцию мозга, особенно в таких областях, как гипоталамус, могут приводить к нарушению регуляции в системе «мозг-ЖКТ- микробиом» [24-28].

Нейроны ЭНС являются первой точкой контакта эффекторов нервной системы с кишечной микробиотой. Восходящая афферентация из кишечника передаются в различные отделы ЦНС и ВНС через волокна блуждающего нерва – nervus vagus, который имеет эфферентные и афферентные пути и играет фундаментальную роль в обеспечении сигналов от мозга к кишечнику и наоборот [29–32].

Показано, что синдром дисбиотических нарушений, часто диагностируемый у пациентов, страдающих различными психоневрологическими нарушениями, дезадаптационными реакциями, нарушениями пищевого поведения характеризуется разнообразными нарушениями кишечного микробиома как количественного, так и качественного характера [33–38].

Регуляторные метаболиты симбиотических бактерий

Кроме секретов эпителиальных клеток кишечника, гомеостаз эпителиального барьера поддерживается метаболитами симбиотических бактерий, которые стимулируют эпителиальные клетки и регулируют их функции. К регуляторным метаболитам относятся лактат, жирные кислоты с короткой цепью (SCFA): ацетат, пропионат и бутират, а также гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Доказаны системные функции микробиоты, которые осуществляются путем реализации дистанционных и внутриклеточных взаимодействий. Дистанционные взаимодействия поддерживаются за счет обмена метаболитами (сигнальными молекулами микробиотического происхождения) [39,40]. ГАМК – антистрессорный медиатор, продуцируется в больших количествах бактериальной микрофлорой, особенно бифидобактериями, образует единый пул с эндогенной фракцией ГАМК и непосредственно воздействует на нервные окончания в ЖКТ, стимулируя также эпителиальные клетки кишечника, которые высвобождают молекулы, модулирующие нейропередачу в энтеральной нервной системе, оказывая влияние на мозг и поведение макроорганизма [41-44].

Представленный анализ опубликованных данных, свидетельствует, что муколитические А. muciniphila, населяющие мукозный слой пищеварительного тракта, способны оказывать выраженное модулирующей действие на иммунное, метаболическое, нейрогормональное и психическое здоровье человека. Эти бактерии фиксируются к эпителиальным клеткам кишечника; при этом, в процессе этой алгезии они формируют плотный монослой на поверхности слизистой [58]. Несомненно, что многие благоприятные и негативные эффекты A. muciniphila связаны с наличием у них поверхностных мембранных белков, прежде всего, белка Атис_1100, связанного с пилями IV типа, выраженной продукцией определенных жирных кислот (ЖК) (прежде всего, ацетата и пропионата), стимуляцией количества и активности муцинпродуцирующих гоблет клеток, изменением толщины мукозного слоя и барьерной функции толстой кишки [59], модуляцией состава и структуры и химических свойств различных муцинов, продукцией липополисахаридного эндотоксина и синтезом ГАМК, вмешивающейся в микробнонейрогуморальный аксис в кишечнике [60].

Также, установлено, что *Bifidobacterium longum*, облигатный анаэроб, производит ацетат, который защищает эпителий от апоптоза, вызванного токсином O157 [19]. Ацетат регулирует дифференцировку

бокаловидных клеток, синтез ими муцинов и декорирование О-цепей MUC2 терминальной сиаловой кислотой. Установлено, что в кишечном эпителии стерильных мышей выявлена сниженная экспрессия целого спектра гликозилтрансфераз, ответственных за биосинтез О-гликанов мушина МUC2, в частности Fut2. С этим фактом связан биосинтез vкороченных O-гликанов в составе vглеводных цепей MUC2, что ассоциируется с отсутствием симбиотических бактерий, которые используют определенные гликаны в качестве питательных субстратов и сайтов прикрепления к эпителию [5]. Существует ряд доказательств, указывающих на то, что пробиотическая бактерия Bifidobacterium infantis может существенно влиять на синтез серотонина (Dinan, Stilling, 2015), более 95% объема которого приходится на расположенные в кишечнике нейроны (Gershon, 2013). В настоящее время наиболее изучено влияние серотонина на систему «мозг- кишечник-микробиом» [45-48].

Важное значение для эпителиального гомеостаза кишечника имеет бутират, продуцируемый Bacteroides thetaiotaomicron и Faecalibacterium prausnitzii и рядом других симбиотических бактерий. Функция бутирата заключается в регуляции пролиферации эпителиальных (в т.ч. стволовых) клеток кишечника, через воздействие на регуляторные гены и транскрипционные факторы [49-53]. Недавнее исследование показало, что при системном введении бутират вызывает антидепрессантный эффект у мышей, связанный с увеличением транскриптов BDNF в лобной коре [61]. В то время как внутрижелудочковое введение пропионовой кислоты вызывало у мышей необратимые изменения поведения, похожие на аутизм [62]. Кроме того, недавнее исследование показало, что лечение крыс Bifidobacterium spp приводило к изменениям в метаболизме дофамина. У этих крыс наблюдалось заметное увеличение концентраций в плазме триптофана-предшественника серотонина и продуктов разложения, таких как кинуреновая кислота, по сравнению с контрольной группой [63]. Было показано, что представители рода Lactobacterium повышают активность индолеамина 2, 3 диоксигеназы (IDO), фермента, участвующего в катаболизме триптофана и образовании нейроактивных соединений кинурена и хинолиновой кислоты.

Очевидно, что эти наблюдения являются провокационными. Однако предстоит выяснить, имеют ли дозы, используемые в этих экспериментах, сходство с концентрациями, обеспечиваемыми хозяину метаболизмом его бактерий- комменсалов.

Микробиом и стресс- индуцированные психоневрологические расстройства

Изучение устойчивости человека к психоэмоциональному стрессу является актуальным междисциплинарным исследованием на стыке нескольких предметных областей. Расстройства пищевого поведения (РПП), аффективные расстройства и стресс- индуцированные реакции являются весьма актуальными проблемами и представляют значительный интерес в контексте изучения роли микробиоты на процессы стресс-реагирования и адаптации [53].

Расстройства пищевого поведения (РПП) – это группа заболеваний, характеризующаяся дезадаптивными особенностями пищевого поведения и связанными с ними резко выраженными изменениями массы тела и метаболическими нарушениями. Наиболее распространенными РПП являются нервная анорексия (anorexia neurosa, НА), нервная булимия (bulimia neurosa, НБ) и расстройство психогенного переедания (binge-eating disorder, BED) [54]. Этиология РПП многофакторна, включает как

наследственные, так и внешние факторы, среди которых одним из ключевых может являться нарушение микробиома желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), однако влияние этих изменений на метаболизм и поведение хозяина в настоящий момент остается недостаточно изученным. Установлено, что микробиом ЖКТ влияет на уровень нейротрансмиттеров и нейромедиаторов в нервной

системе человека через нервную афферентацию и гуморальную обратную связь ЖКТ с нервной системой. Этот факт может объяснять коморбидность расстройств пищевого поведения с депрессивным и тревожным расстройствам [55]. Среди всех неврологических расстройств на РПП приходится наибольшая смертность, и только 50% пациентов удается добиться продолжительной ремиссии [56].

Отклонения уровня микробных метаболитов при стресс- индуцированных расстройствах

Представленные данные исследований Т. G. Dinan и J. F. Cryan (2017) свидетельствуют о том, стресс вызывает повышение проницаемости эпителиального барьера кишечника, позволяя бактериям и другим чужеродным антигенам проникать через него, активировать иммунный ответ слизистой оболочки (систему MALT- mucosa-associated lymphoid tissue), что вторично изменяет состав микробиоты и ведет к усиленному ответу оси «гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников».

Рядом исследований показано, что кроме характерных для РПП различий в репертуаре отдельных по метаболизму групп бактерий, у пациентов выявляются отклонения в концентрациях метаболитов бактериального происхождения как непосредственно в кишечнике и образцах кала, так и в плазме крови. Эти метаболиты могут быть вовлечены в энергетический обмен макроорганизма и выполнять регуляторную функцию, передавая сигнал в цепи "микробиом - ЖКТ мозг". Так, у больных с НА выявляются изменения профиля короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), к которым относится ацетат, пропионат и бутират. В норме эти три основные КЦЖК имеют соотношение 3:1:1 в кишечнике и 8:1:1 в плазме крови соответственно [68,69]. Зафиксированное относительное снижение концентраций бутирата и пропионата позволяет предполагать их включение в метаболизм в периферических тканях. У пациентов с НА часто выявляют снижение концентраций бутирата и пропионата. Общая концентрация КЦЖК снижалась по данным одних исследователей и повышалась по данным других [70-73].

Установлено, что ЖКРЦ воздействуют на L-клетки ЖКТ, вызывая выделение пептида YY (РҮҮ), который может снижать пищевую мотивацию и вызывать депрессивные симптомы. Кроме того возможна прямая передача нейромодулирующих сигналов через рецепторы блуждающего нерва в ЖКТ различных бактериальных метаболитов (биогенные амины, КЦЖК, эндогенные нейромедиаторы ЦНС), которые оказывают анксиолитическое и нейропротективное действие в ЦНС [74, 75]

Выявленные отклонения профиля КЦЖК являются следствием редукции в микробиоме кишечника представителей типа Firmicutes [76]. Наиболее значимыми для поддержания уровня КЦЖК являются представители родов Ruminococcus, Roseburia и других, которые обладают выраженной ферментативной активностью по отношению к резистентным

(неперевариваемым собственными пищеварительными ферментами организма человека) углеводам (резистентный крахмал, некрахмальные полисахариды, олигосахариды) [77]. Для этих бактерий характерна высокая степень специализации на метаболизме определенного субстрата. Ruminococcus champanellensis имеет достаточно значимую целлюлозолитическую активность и участвует в разрушении растительных клеток [78]. Ruminococcus bromii осуществляет ключевую роль в ферментировании резистентного крахмала [79]. Roseburia sp., а именно R. faecis, R. inulinivorans, R. intestinalis и R. hominis, тоже ферментируют сложные углеводы [68]. Основными продуктами метаболизма резистентных углеводов с участием вышеперечисленных бактерий являются КЦЖК: ацетат, пропионат и бутират, являющиеся важными энергетическими и сигнальными молекулами. При продолжительном голодании, например вызванном НА, отсутствует поступление необходимых углеводов для ферментативных реакций, используемых представителями Firmicutes, поэтому их число и концентрации метаболитов (особенно бутирата и пропионата) снижается при НА [18].

Обнаруженное повышение уровней ЖКРЦ у пациентов с НА объясняется увеличением количества ферментирующих белки или деградирующих муцин бактерий (см. выше) [4]. После расщепления белков в дистальном отделе кишечника протеолитическими бактериями (Bacteroides fragilis, Clostridium perfringens, Propionibacterium [19]), свободные аминокислоты проходят метаболизм под действием ферментов микробиоты толстого кишечника. Главным путем метаболизма пля аминокислот является дезаминирование бактериальными ферментами, в результате чего в зависимости от аминокислоты образуются КЦЖК (ацетат, пропионат или бутират), а также аммиак [20]. Но в случае, если дезаминируемой кислотой является валин, изолейцин или лейцин, продуктом реакции будут соответствующие ЖКРЦ: изобутират, 2-метилбутират или изовалерат [10,21]. При дезаминировании многих аминокислот помимо аммиака образуются другие токсические метаболиты: из ароматических аминокислот образуется индол из триптофана и пара-крезол вместе с другими фенолами - из тирозин; сероводород - из серосодержащих аминокислот [80].

Кроме того, РПП могут быть связаны с нарушениями передачи сигналов голода или насыщения регуляторными пептидами. Из-за молекулярной мимикрии некоторые белки бактерий могут

приводить к образованию антител, связывающихся с этими пептидами. Выявлено, что антитела к белку ClpB Escherichia coli, являясь кроссреактивными с пептидом α-MSH, воздействуют на рецепторы меланокортина (MC4R), и таким образом нарушают нормальное пищевое поведе-

ние и вызывают психопатологические симптомы, характерные для РПП. Показано, что у многих пациентов с РПП уровень ClpB и антител против него в плазме повышен, могут присутствовать антитела к другим регуляторным пептидам (NPY, грелин, AgRP, лептин) [25, 26].

Отклонения в составе микробиома при психоневрологических расстройствах

В настоящее время наиболее полно изучена связь нарушенийй микробиома ЖКТ с РПП, в частности, с нервной анорексией (НА). Это заболевание характеризуется резким снижением массы тела и невозможностью набрать целевой вес, а также психиатрическими симптомами (депрессия, страх набрать вес) и нарушениями в работе ЖКТ.

В настоящий момент проведено пять перекрестных и три лонгитюдных исследования изменений микробиома у пациентов с нервной анорексией [4–6]. В одной из работ было выявлено снижение α -разнообразия (мера количества различных видов бактерий в образце) по сравнению с контрольной группой, в то время как в двух других снижение было незначимо. При восстановлении веса у пациентов α -разнообразие значимо увеличилось. β -разнообразие (мера сходства микробиомов между разными пациентами) показывает значимые различия в составе микробиомов между пациентами с НА и контрольной группой, которые присутствовали в меньшей степени и у пациентов после восстановления веса [6, 7].

Отличия в видовом составе у пациентов с НА характеризовались сниженным количеством представителей типа Firmicutes и повышенным количеством типа Bacteroides. Этот тренд противоположен наблюдаемому у пациентов с ожирением (сниженный уровень Bacteroides и пропорционально повышенный уровень Firmicutes) [8]. Показано, что уровень представителей типа Bacteroides (а именно Bacteroides uniformis) отрицательно коррелирует с индексом массы тела (ИМТ) как для пациентов с ожирением, так и для лиц с нормальной или пациентов с низкой массой тела [4]. Этот факт делает ИМТ достаточно точным показателем для оценки уровня дисбиоза, в том числе у пациентов с РПП.

Количественное содержание перерабатывающих углеводы представителей родов Ruminococcus и Roseburia, относимых к типу Firmicutes, у пациентов с НА снижено. И напротив, количество бактерий, ферментирующих белки или отдель-

ные аминокислоты и пептилы, повышено [7,9]. Наибольшее число протеин-ферментирующих бактерий в микробиоме человека относится к роду Bacteroides (особенно B. fragilis) [10]. Другие бактерии, среди которых представители родов Peptococcus, Acidaminococcus, Veillonella, некоторые Clostridium, Fusobacterium, Eubacterium, ферментируют свободные аминокислоты [10]. В некоторых образцах от пациентов в процессе восстановления массы тела присутствовала архея Methanobrevibacter smithii, осуществляющая образование метана, и, как считается, имея слабую отрицательную корреляцию с ИМТ, позволяет получать дополнительные калории из пищи [11]. Кроме того, выявляется ещё повышенное количество бактерий (Verrucomicrobia, особенно Akkermansia muciniphila, Bifidobacteria, Anaerotruncus colihominis), деградирующих муцин - гликопротеин энтероцитов кишечника [7,12,81]. Действуя на муциновый слой кишечника, они повышают его проницаемость для бактерий и их отдельных компонентов. Повышение проницаемости кишечника ведет к запуску воспаления и выработке цитокинов (TNFa, IL1β, IL6, IL8), уровень которых часто повышен при нейродегенеративных заболеваниях и РПП, что отрицательно влияет на пищевую мотивацию. Кроме того, существует связь между болезней Крона и НА, в исследовании показана эффективность анти-TNFa т

В настоящее время имеется достаточное количество публикаций, свидетельствующих, что уменьшение количества А. muciniphila в толстом кишечнике часто ассоциировано с различными заболеваниями и патологическими синдромами: аутизмом [64], атопическими заболеваниями [65] и пр. Отчетливо прослежена связь уменьшения А. muciniphila с ожирением, диабетом 2 типа, воспалительными поражениями пищеварительного тракта нейродегенеративными заболеваниями, злокачественными новообразованиями и другими патологиями человека. [66, 67]

Заключение

За последние годы стремительно увеличивается количество работ по изучению плейтропного влияния микробиома (симбионты и комменсалы) в контексте здоровья и заболеваний человека. Представленные выше данные убедительно демонстрирует значимую связь микробиома с процессами возникновения и протекания нервнопсихических и когнитивных расстройств, часто ассоциированных с развитием нейровоспаления. Детальное изучение и описание механизмов этих

взаимодействий позволит создать новые комплексные препараты (пробиотики нового поколения или дизайнерские пробиотики), содержащие представителей нормальной микрофлоры, метаболиты, регуляторные пептиды и другие компоненты, восстанавливающие правильное соотношение видов в микробиоме ЖКТ, что необходимо для установления равновесных динамических отношений в регуляторной оси "мозг - ЖКТ - микробиом".

Литература | References

- Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. ed. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association. Washington, D.C: American Psychiatric Association, 2013. 947 p.
- Zipfel S., Giel K. E., Bulik C. M., et al. Anorexia nervosa: aetiology, assessment, and treatment. *Lancet Psychiatry*. 2015, vol. 2, no. 12, p. 1099–1111. doi: 10.1016/S2215– 0366(15)00356–9.
- Zipfel S., Löwe B., Deter H. C., et al. Long-term prognosis in anorexia nervosa: lessons from a 21-year follow-up study. *The Lancet*. 2000, vol. 355, no. 9205. pp, 721–722. doi: 10.1016/S0140–6736(99)05363–5.
- Borgo F., Riva A., Benetti A., et al. Microbiota in anorexia nervosa: The triangle between bacterial species, metabolites and psychological tests. *PloS One*. 2017, vol. 12, no. 6, e0179739. doi: 10.1371/journal.pone.0179739.
- Kleiman S.C., Watson H. J., Bulik-Sullivan E.C., et al. The Intestinal Microbiota in Acute Anorexia Nervosa and During Renourishment: Relationship to Depression, Anxiety, and Eating Disorder Psychopathology. Psychosom. Med. 2015, vol. 77, no. 9, pp. 969–981. doi: 10.1097/PSY.00000000000000247.
- Ruusunen A., Rocks T., Jacka F., et al. The gut microbiome in anorexia nervosa: relevance for nutritional rehabilitation. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2019, vol. 236, no. 5, pp. 1545–1558. doi: 10.1007/s00213–018–5159–2.
- Mack I., Cuntz U., Grämer C., et al. Weight gain in anorexia nervosa does not ameliorate the faecal microbiota, branched chain fatty acid profiles, and gastrointestinal complaints. Sci. Rep. 2016, vol. 6, p. 26752. doi: 10.1038/ srep26752.
- Ley R.E., Bäckhed F., Turnbaugh P., et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005, vol. 102, no. 31. pp. 11070–11075. doi: 10.1073/pnas.0504978102.
- Morita C., Tsuji H., Hata T., et al. Gut Dysbiosis in Patients with Anorexia Nervosa. PLOS ONE. 2015, vol. 10, no. 12. pp. e0145274. doi: 10.1371/journal.pone.0145274.
- Scott K.P., Gratz S.W., O Sheridan P., et al. The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacol. Res.* 2013, vol. 69, no. 1. pp. 52–60. doi: 10.1016/j.phrs.2012.10.020.
- 11. Armougom F., Henry M., Vialettes B., et al. Monitoring Bacterial Community of Human Gut Microbiota Reveals an Increase in Lactobacillus in Obese Patients and Methanogens in Anorexic Patients. PLOS ONE. 2009, vol. 4, no. 9. pp. e7125. doi: 10.1371/journal.pone.0007125.
- Marcobal A., Southwick A. M., Earle K. A., et al. A refined palate: bacterial consumption of host glycans in the gut. *Glycobiology*. 2013, vol. 23, no. 9. pp. 1038–1046. doi: 10.1093/glycob/cwt040.
- Ktsoyan Z.A., Mkrtchyan M.S., Zakharyan M.K., et al. Systemic Concentrations of Short Chain Fatty Acids Are Elevated in Salmonellosis and Exacerbation of Familial Mediterranean Fever. Front. Microbiol. 2016, vol. 7, p.776. doi: 10.3389/fmicb.2016.00776.
- 14. den Besten G., Lange K., Havinga R., et al. Gut-derived short-chain fatty acids are vividly assimilated into host carbohydrates and lipids. *Am. J. Physiol.-Gastrointest. Liver Physiol.* 2013, vol. 305, no 12. pp. G900–G910. doi: 10.1152/ajpgi.00265.2013.
- Chassard C., Delmas E., Robert C., et al. Ruminococcus champanellensis sp. nov., a cellulose-degrading bacterium from human gut microbiota. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2012, vol. 62, no. Pt 1, pp. 138–143. doi: 10.1099/ijs.0.027375-0.

- 16. Ze X., Duncan S., Louis P., et al. Ruminococcus bromii is a keystone species for the degradation of resistant starch in the human colon. *ISME J.* 2012, vol. 6, no. 8, pp. 1535–1543. doi: 10.1038/ismej.2012.4.
- Flint H.J., Scott K. P., Duncan S. H. et al. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut Microbes*. 2012, vol. 3, no. 4, pp. 289–306. doi: 10.4161/gmic.19897.
- Mack I., Penders J., Cook J., et al. Is the Impact of Starvation on the Gut Microbiota Specific or Unspecific to Anorexia Nervosa? A Narrative Review Based on a Systematic Literature Search. Curr. Neuropharmacol. 2018, vol. 16, no. 8, pp. 1131–1149. doi: 10.2174/1570159 X16666180118101354.
- Wallace R.J., Mc Kain N. Peptidase activity of human colonic bacteria. *Anaerobe*. 1997, vol. 3, no. 4. pp. 251–257. doi: 10.1006/anae.1997.0080.
- Rasmussen H.S., Holtug K., Mortensen P.B. Degradation of amino acids to short-chain fatty acids in humans. An in vitro study. *Scand. J. Gastroenterol.* 1988, vol. 23, no. 2. pp. 178–182. doi: 10.3109/00365528809103964.
- Hamer H.M., De Preter V., Windey K., et al. Functional analysis of colonic bacterial metabolism: relevant to health? *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2012, vol. 302, no. 1. pp. G1–G9. doi: 10.1152/ajpgi.00048.2011.
- 22. Pimentel M., Lin H. C., Enayati P., et al. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. Am. J. Physiol.-Gastrointest. Liver Physiol. 2006, vol. 290, no. 6, pp. G1089–G1095. doi: 10.1152/ajpgi.00574.2004.
- 23. Geirnaert A., Calatayud M., Grootaert C., et al. Butyrate-producing bacteria supplemented in vitro to Crohn's disease patient microbiota increased butyrate production and enhanced intestinal epithelial barrier integrity. Sci. Rep. 2017, vol. 7, no. 1, pp. 1–14. doi: 10.1038/s41598-017-11734-8.
- 24. Raevuori A., Haukka J., Vaarala O., et al. The Increased Risk for Autoimmune Diseases in Patients with Eating Disorders. PLOS ONE. 2014, vol. 9, no. 8, p. e104845. doi: 10.1371/journal.pone.0104845.
- Tennoune N., Chan P., Breton J. et al. Bacterial ClpB heat-shock protein, an antigen-mimetic of the anorexigenic peptide α-MSH, at the origin of eating disorders. *Transl. Psychiatry.* 2014, vol. 4, no. 10, pp. e458-e458. doi: 10.1038/tp.2014.98.
- Breton J., Legrand R., Akkermann K., et al. Elevated plasma concentrations of bacterial ClpB protein in patients with eating disorders. *Int. J. Eat. Disord.* 2016, vol. 49, no. 8, pp. 805–808. doi: 10.1002/eat.22531.
- Bravo J. A., Forsythe P., Chew M. V., et al. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2011, vol. 108, no. 38. pp. 16050–16055 doi: 10.1073/pnas.1102999108.
- Van de Wouw M., Boehme M., Dinan T.G., et al. Brain Monocyte mobilisation, microbiota & mental illness. Behav Immun. 2019, no.81, pp. 74–91. doi: 10.1016/j. bbi.2019.07.019.
- Peirce J. M., Alviña K. The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. *J Neurosci Res*. 2019, vol.97, no.10, pp.1223–1241. doi: 10.100 2/jnr.24476.
- 30. Komanduri M., Gondalia S., Scholey A., et al. The microbiome and cognitive aging: a review of mechanisms. *Psychopharmacology*. 2019, vol.236, no. 5. pp.1559–1571. doi: 10.1007/s00213–019–05231–1.

- Gondalia S., Parkinson L., Stough C., Gut microbiota and bipolar disorder: a review of mechanisms and potential targets for adjunctive therapy. *Psychopharmacology*. 2019, vol.236, no.5, pp.1433–1443. doi: 10.1007/s00213–019– 05248–6.
- 32. Pulikkan J, Mazumder A, Grace T. Role of the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorders. *Adv Exp Med Biol.* 2019, no.1118, pp. 53–269. doi: 10.1007/978–3–030–05542–4_13
- Gulas E., Wysiadecki G., Strzelecki D., et al. Can microbiology affect psychiatry? A link between gut microbiota and psychiatric disorders. *Psychiatr Pol.* 2018, vol.52, no.6, pp. 023–1039. doi: 10.12740/PP/OnlineFirst/81103.
- 34. Osadchiy V., Martin C. R., Mayer E. A. The Gut-Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019, vol. 7, no. 2, pp. 322–332. doi: 10.1016/j.cgh.2018.10.002.
- Spielman L.J., Gibson D.L., Klegeris A. Unhealthy gut, unhealthy brain: The role of the intestinal microbiota in neurodegenerative diseases. *Neurochem Int.* 2018, no.120, pp. 149–163. doi: 10.1016/j.neuint.2018.08.005.
- 36. Karakuła-Juchnowicz H., Pankowicz H., Juchnowicz D., et al. Intestinal microbiota a key to understanding the pathophysiology of anorexia nervosa? *Psychiatr Pol.* 2017, vol.51, no.5, pp.859–870. doi: 10.12740/PP/65308.
- Quigley E. M.M. Microbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerative Diseases. Curr Neurol Neurosci Rep. 2017, vol.17, no.12, pp.94. doi: 10.1007/s11910-017-0802-6.
- 38. Kanji S., Fonseka T.M., Marshe V.S. at al. The microbiome-gut-brain axis: implications for schizophrenia and antipsychotic induced weight gain. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2018, vol.268, no.1, pp. 3–15. doi: 10.1007/s00406-017-0820-z.
- Kang D. W., Adams J. B., Gregory A. C. at al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome*. 2017, vol.5, no.1, pp.10. doi: 10.1186/ s40168-016-0225-7.
- Dickerson F., Severance E., Yolken R. The microbiome, immunity, and schizophrenia and bipolar disorder. *Brain Behav Immun*. 2017, no.62, pp.46–52. doi: 10.1016/j. bbi.2016.12.010.
- Khan F., Oloketuyi S. F. A future perspective on neurodegenerative diseases: nasopharyngeal and gut microbiota. *J Appl Microbiol*. 2017, vol.122, no.2, pp. 306–320. doi: 10.1111/jam.13327.
- Sandhu K. V., Sherwin E., Schellekens H. at al. Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. *Transl Res.* 2017, no.179, pp.223–244. doi: 10.1016/j.trsl.2016.10.002.
- Winek K., Dirnagl U., Meisel A. The Gut Microbiome as Therapeutic Target in Central Nervous System Diseases: Implications for Stroke. *Neurotherapeutics*. 2016, vol.13, no.4, pp.762–774. doi: 10.1007/s13311–016–0475-x.
- 44. Deans E. Microbiome and mental health in the modern environment. *J Physiol Anthropol.* 2016, vol.36, no.1, p.1. doi: 10.1186/s40101-016-0101-y.
- 45. McVey Neufeld K. A., Luczynski P., Oriach S. C. at al. What's bugging your teen?-The microbiota and adolescent mental health. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016, no.70, pp.300–312. doi: 10.1016/j.neubiorev.
- Rogers G. B., Keating D. J., Young R. L. at al. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Mol Psychiatry*. 2016, vol.21, no.6, pp.738–48. doi: 10.1038/mp.2016.50.

- Kelly J.R., Clarke G., Cryan J.F., Dinan T.G. Brain-gut-microbiota axis: challenges for translation in psychiatry. *Ann Epidemiol*. 2016, vol.26, no.5, pp.366–72. doi: 10.1016/j.annepidem.2016.02.008.
- 48. Gareau M. G. Cognitive Function and the Microbiome. *Int Rev Neurobiol*. 2016, no.131, pp.227–246. doi: 10.1016/bs.irn.2016.08.001.
- Rosenfeld C. S. Microbiome Disturbances and Autism Spectrum Disorders. *Drug Metab Dispos*. 2015, vol.43, no.10, pp.1557–71. doi: 10.1124/dmd.115.063826.
- De Angelis M., Francavilla R., Piccolo M., et al. Autism spectrum disorders and intestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2015, vol.6, no.3, pp. 207–13. doi: 10.1080/19490976.2015.1035855.
- Dash S., Clarke G., Berk M., Jacka F.N. The gut microbiome and diet in psychiatry: focus on depression. *Curr Opin Psychiatry*. 2015, vol.28, no.1, pp.1–6. doi: 10.1097/YCO.0000000000000117.
- 52. Mayer E. A., Knight R., Mazmanian S. K., et al. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci.* 2014, vol.34, no.46, pp.15490–6. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3299–14.2014.
- 53. Bhargava P., Mowry E. M. Gut microbiome and multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014, vol.14, no.10, pp.492. doi: 10.1007/s11910-014-0492-2.
- Tillisch K., Labus J. S. Neuroimaging the microbiome-gut-brain axis. *Adv Exp Med Biol.* 2014, no.817, pp.405–16. doi: 10.1007/978–1–4939–0897–4_18.
- 55. Borre Y. E., Moloney R. D., Clarke G., et al. The impact of microbiota on brain and behavior: mechanisms & therapeutic potential. *Adv Exp Med Biol.* 2014, no.817, pp. 373–403. doi: 10.1007/978–1–4939–0897–4_17.
- 56. Mikhaylova A. P., Chenchenko D. V., Shtrakhova A. V. Microbiotic Factor, Health and Stress-Induced Mental Disorders. Bulletin of the South Ural State University. Ser. Psychology. 2018, vol. 11, no. 1, pp. 75–87. (in Russ.). doi: 10.14529/psy180107
- Peterson L. W., Artis, D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis.
 Nat Rev Immunol. 2014, vol. 14, no. 3, pp.141–153. doi: 10.1038/nri3608
- Tailford L.E., Crost E. H., Kavanaugh D., Juge N. Mucin glycan foraging in the human gut microbiome. Front. Genet. 2015, no.6, p. 81. Doi: 10.3389/fgene.2015.0008
- Everard A., Belzer C., Geurts L.et al. Crosstalk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013, vol.110, no. 22, pp. 9066–907
- 60. Burokas A., Arboleya S., Moloney R. D., et al. Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis: Prebiotics Have Anxiolytic and Antidepressant-like Effects and Reverse the Impact of Chronic Stress in Mice. *Biol Psychiatry*. 2017, vol.82, no.7, pp.472–487 doi:10.1016/j.biopsych. 2016.12.031
- Schroeder F. A., Lin C. L., Crusio W. E., et al. Anti-depressant-like effects of the histone deacetylase in-hibitor, sodium butyrate, in the mouse. *Biol Psychiatry*. 2007, vol.62, no.1, pp.55-64. doi: 10.1016/j.bio-psych.2006.06.036
- 62. Shultz S. R., Macfabe D. F., Martin S., et al. Intracerebroventricular injections of the enteric bacterial metabolic product propionic acid impair cognition and sensorimotor ability in the Long–Evans rat: further development of a rodent model of autism. *Behav Brain Res.* 2009, vol.200, no.1, pp.33–41. doi: 10.1016/j. bbr.2008.12.023

- 63. Forsythe P., Sudo N., Dinan T., et al. Review Mood and gut feelings. *J Brain Behav Immun*. 2010, vol.24, no.1, pp. 9–16. doi: 10.1016/j.bbi.2009.05.058
- 64. Wang L., Christophersen C. T., Sorich M. J., et al. Low relative abundances of the mucolytic bacterium Akkermansia muciniphila and Bifidobacterium spp. in feces of children with autism. Appl. Environ. Microbiol. 2011, vol.77, no.18, pp.6718–6721 doi: 10.1128/ AEM.05212-11
- Candela M., Rampelli S., Turroni S., et al. Unbalance of intestinal microbiota in atopic children. *BMC Microbiol*. 2012, no.12, p. 95. doi: 10.1186/1471–2180–12–95
- 66. Cekanaviciute E., Yoo B. B., Runia T. F., et al. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 2017, vol.114, no. 40, pp.10713–10718. doi: 10.1073/pnas.1711235114
- 67. Derrien M., Van Baarlen P., Hooiveld G., et al. Modulation of mucosal immune response, tolerantce, and proliferation in mice colonized by the mucin-degrader Akkermansia muciniphila. Front. Microbiol. 2011, no.2, p. 166. Doi: 10.3389/fmicb.2011.00166
- Lee Y. K., Mazmanian S. K. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? *Science*. 2010, vol. 330, no. 6012, pp. 1768–1773. doi: 10.1126/science.1195568
- 69. Shenderov B. A. Sovremennoe sostoyanie i perspektivy razvitiya koncepcii "Probiotiki, prebiotiki i sinbiotiki". [Current state and development prospects of the concept "Probiotics, prebiotics and synbiotics". Part 1]. Available at: https://disbak.ru/nauchnye-publikatsii/sovremennoe-sostoyanie-i-perspektivy-razvitiya-kontseptsii-probiotiki-prebiotiki-i-sinbiotiki-chast-1. html (accessed 7 October 2021)
- Kalyuzhin O.V. Probiotiki kak sovremennoe sredstvo ukrepleniya protivoinfekcionnoj immunnoj zashchity: mif ili real'nost'? [Probiotics as a modern means of strengthening anti-infectious immune defenses: myth or reality?]. Russkij medicinskij zhurnal – Russian medical journal. 2012, no. 28, pp.1395–1401.
- 71. Prihno N.I., Minushkin O.N., Ardatskaya M.D., et al. Izuchenie sostava korotkocepochechnyh zhirnyh kislot v fekaliyah i syvorotke perifericheskoj krovi u pacientov, stradayushchih zhelchekamennoj bolezn'yu, i znacheniya KZHK dlya izuchaemogo zabolevaniya [Study of the composition of short-chain fatty acids in feces and serum of peripheral blood in patients with cholelithiasis and the value of SCFA for the disease under study. Klinicheskaya medicina Clinical medicine. 2001, no. 4, pp. 37–40

- De Vrese M., Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. Adv. *Biochem. Eng. Biotechnol.* 2008, vol. 111, pp. 1–66. doi: 10.1007/10_2008_097
- 73. Kalyuzhin O. V. Vozmozhnosti ispol'zovaniya probiotikov dlya ukrepleniya protivoinfekcionnoj zashchity v svete immunogomeostaticheskoj roli mikrobioty [Possibilities of using probiotics to strengthen anti-infectious defense in the light of the immunogomeostatic role of microbiota]. Effektivnaya farmakoterapiya Effective pharmacotherapy. 2013, no. 37, pp.12–25.
- 74. Gotteland M., Brunser O., Cruchet S. Systematic Review: Are Probiotics Useful in Controlling Gastric Colonization by *Helicobacter pylori?* Aliment Pharmacol Ther. 2006; vol.23, no.8, pp.1077–86. doi: 10.1111/j.1365–2036.2006.02868.x
- Johansson M.A., Sjogren Y. M., Persson J. O., et al. Early colonization with a group of Lactobacilli decreases the risk for allergy at five years of age despite allergic heredity. *PLoS One*. 2011. vol. 6, no.8, p. e23031. doi: 10.1371/ journal.pone.0023031
- Zhihareva N. S. Opyt primeneniya kompleksnyh probioticheskih preparatov [Experience in using complex probiotic preparations]. Russkij medicinskij zhurnal Russian medical journal. 2007, no. 21, pp. 1589–1599.
- 77. Shul'pekova YU.O. Primenenie probiotikov v klinicheskoj praktike [The use of probiotics in clinical practice]. Russkij medicinskij zhurnal – Russian medical journal. 2003, vol. 5, no. 1, p.28
- E.A. Ushkalova Rol' probiotikov v gastroenterologii [The Role of Probiotics in Gastroenterology]. Farmateka – Pharmateca. 2007, no. 6, p. 18–25
- 79. Shostakovich-Koreckaya L.R., Krivusha E. L., et al. Takticheskij podhod k korrekcii disbioza kishechnika u detej probioticheskimi preparatami. Opyt primeneniya preparata Lineks [A tactical approach to the correction of intestinal dysbiosis in children with probiotic drugs. Experience of using the drug Linex]. Ukrainskij medicinskij zhurnal Ukrainian medical journal. 1999, no. 2, p.61–64
- Belmer S. V. Antibiotikassociirovannyj disbakterioz kishechnika [Antibiotic Associated intestinal dysbiosis]. Russkij medicinskij zhurnal – Russian medical journal. 2004, no. 3, p.148
- ZHihareva N.S., Havkin A.I. Terapiya antibiotikassociirovannogo disbakterioza [Therapy of antibioticassociated dysbiosis]. Russkij medicinskij zhurnal – Russian medical journal. 2006, vol. 14, no. 19, pp. 1386–9