

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА КАК МОДУЛЯТОР ПОСТСТРЕССОРНОГО НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ: МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОГРАНИЧЕНИЯ СУЩЕСТВУЮЩИХ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ ПРАКТИК

© 2024 г. И. Г. Шалагинова^{1, *}, С. П. Лузикова¹, А. Э. Вылегжанина^{1, 2}, Д. С. Кацеров¹

¹Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград, Россия

²Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: shalaginova_i@mail.ru

Поступила в редакцию 02.07.2024 г.

После доработки 04.08.2024 г.

Принята к публикации 12.08.2024 г.

Согласно текущей гипотезе, микробиота кишечника оказывает значительное влияние на центральную нервную систему и поведение через различные механизмы, включая модуляцию иммунной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГН-оси), эпигенетическую регуляцию экспрессии генов, производство метаболитов. Ось микробиота-кишечник-мозг является одной из ключевых мишеней для исследований механизмов болезни Альцгеймера, патологической тревоги, расстройств настроения, аутизма. Обсуждается, что в развитии данных патологий определенную роль играет постстрессорное нейровоспаление, которое может быть связано с изменениями в микробиоте. Однако обнаруженные “дисбиотические паттерны” в микробиомах модельных животных в разных моделях стресса и у пациентов, страдающих психопатологиями, не являются специфичными и, возможно, вторичны по отношению к болезни. Отсутствие понимания механизмов, посредством которых микробиота кишечника задействована в патогенезе нейро- и психопатологий, сдерживает трансляцию результатов, полученных на модельных животных. В обзоре обсуждаются основные методологические проблемы исследований оси “микробиота-кишечник-мозг”, рассматриваются пути их решения.

Ключевые слова: ось микробиота-кишечник-мозг, микробиота кишечника, нейровоспаление, стресс, психопатологии

DOI: 10.31857/S1027813324040057, EDN: ENFGZC

ВВЕДЕНИЕ

Микробиота кишечника — сложная экосистема бактерий, вирусов, грибов и архей, населяющих кишечник человека и животных. С одной стороны, данные микроорганизмы играют ключевую роль в поддержании функционального состояния многих систем “организма-хозяина”: участвуют в пищеварении, синтезе витаминов, метаболизме лекарств, а также в модуляции иммунных процессов. С другой стороны, в последние годы микробиота кишечника стала предметом активного изучения в связи с ее возможным влиянием на широкий спектр патологических процессов. Так, сегодня сложно найти нейро- или психопатологию, в развитии которой не “подозревали” бы микробиоту ЖКТ. Ось микробиота-кишечник-мозг является одной из ключевых мишеней для исследований болезни Альцгеймера [1], социального тревожного расстройства [2], расстройств настроения [3, 4].

С точки зрения генетического разнообразия микробиом может превосходить размер генома организма-хозяина более чем на три порядка, а значит потенциально способен синтезировать огромное количество метаболитов, влияющих на физиологию хозяина [5].

Кроме толстого кишечника, микробные ниши существуют по всему ЖКТ, в частности, в полости рта (например, на языке, зубном налете, поверхностях десен) и тонком кишечнике [6].

Под термином “ось микробиота-кишечник-мозг” понимают двунаправленную связь между микробиомом и мозгом хозяина. Существует несколько способов, с помощью которых происходит эта коммуникация: микробы способны продуцировать нейрорактивные соединения, такие как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), могут модулировать иммунную систему и этот иммунный сигнал транслируется в мозг, так же обнаружена

прямая возможность стимуляции микробными метаболитами блуждающего нерва [7]. Кроме того, микробиота может влиять на эпигенетические модификации, что приводит к изменению экспрессии генов в клетках как кишечника, так и мозга. Такие КЦЖК как бутират, ацетат и пропионат могут ингибировать гистоновые деацетилазы (HDACs), что приводит к изменениям в ацетилировании гистонов [8].

Одной из ключевых дискуссий последних лет является вопрос о том, как стресс влияет на состав и функциональные характеристики микробиоты кишечника. Психологические и физические стрессоры как острые, так и хронические приводят к изменениям в микробиоте, которые, возможно, могут способствовать развитию нейровоспаления и нарушений поведения. Понимание этих взаимосвязей важно для разработки новых терапевтических стратегий при стресс-ассоциированных расстройствах, таких как депрессия и тревожные расстройства.

Однако зачастую обнаруженные “дисбиотические паттерны” в микробиомах человека и модельных животных не являются специфичными и выявляются при множестве патологических состояний, высказывается мнение, что они вторичны по отношению к болезни [9]. Большинство исследований в области эффектов стресса на микробное сообщество ЖКТ являются по сути корреляционными [для обзора 10] и поэтому очень ограниченно транслируются в клинику.

Данный обзор направлен на анализ основных проблем и ограничений в текущих исследованиях оси “микробиота-кишечник-мозг”, а также на рассмотрение путей улучшения методологических подходов.

ДИСБИОТИЧЕСКИЕ ПАТТЕРНЫ В МОДЕЛЯХ СТРЕССА И ПРИ ПСИХОПАТОЛОГИЯХ

Микробное сообщество кишечника может очень динамично изменяться в ответ на внешние и внутренние факторы, такие как диета, стресс, инфекции и применение антибиотиков [11, 12]. Эти изменения могут быть как временными, так и устойчивыми, в зависимости от силы и длительности воздействия факторов. Например, кратковременное изменение диеты может быстро поменять состав микробиоты, но эти изменения могут быть обратимыми при возврате к прежнему режиму питания [12].

С другой стороны, разнообразие и композиция микробиоты ЖКТ является индивидуальной особенностью каждого организма и может быть связана с генетическими факторами “организма-хозяина”. Исследования показывают, что генетический фон может влиять на состав и функциональность

микробиоты. Близнецовые исследования демонстрируют, что генетически идентичные близнецы имеют более схожую микробиоту, чем дизиготные близнецы [13].

Исследования оси “микробиота-кишечник-мозг” на модельных животных показывают, что наиболее хорошо воспроизводимый и значимый эффект микробиоты — это модуляция социального поведения и реакция организма на стресс [14].

Стресс и социальное поведение тесно переплетены; воздействие хронического стресса влияет на социальные взаимодействия, и, наоборот, социальная среда является предиктором способности справляться со стрессом. Оба эти процесса связаны с похожими нейронными сетями, что указывает на общие механизмы регуляции [2].

Стресс изменяет состав кишечной микробиоты у различных видов, и, наоборот, кишечная микробиота формирует чувствительность к стрессу, главным образом посредством модуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГН-оси) [10].

Исследования показывают, что стрессоры (физические, социальные и психо-эмоциональные) могут значительно изменять микробиоту, что, в свою очередь, влияет на поведение и физиологические реакции организма.

Показано, что социальная изоляция у мышей изменяет соотношение бактерий *Firmicutes* к *Bacteroidetes*, что приводит к снижению уровня микроорганизмов, производящих КЦЖК, и увеличению количества бактерий, связанных с воспалением [15]. Изучают роль кишечной микробиоты в формировании дефицита социального поведения, используя селектированные линии мышей, обладающих доминантными (Dom) или субмиссивными (Sub) чертами поведения. Мыши линии Sub демонстрируют нарушения социального взаимодействия, депрессивно- и тревожноподобное поведение, а также системное воспаление.

Кроме того, у мышей линии Sub было выявлено увеличение количества условно-патогенных бактерий, таких как *Bacteroides* и *Clostridium* по сравнению с линией Dom. Так же было выявлено снижение показателей относительной представленности *Lactobacillus* и *Faecalibacterium* [16]. При этом, у линии Sub ранее обнаружены повышение уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, таких как интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-1 β (IL-1 β) [17]. Авторы предполагают, что нарушения в микробиоте кишечника могут способствовать развитию воспалительных процессов, нарушению барьерной функции кишечника и, как следствие, нарушениям социального взаимодействия у данных животных.

Исследования на GF-мышцах (germ free, выращенные в стерильных условиях, “безмикробные

мышь”) и SPF-мышь (specific pathogen free, без специфических патогенов) показали, что микробиота влияет на развитие ГГН-оси и, следовательно, на реакцию на стресс. Мыши, выращенные в стерильных условиях, демонстрируют повышенную активность ГГН-оси и более высокий уровень АКГТ и кортикостерона в ответ на стрессор по сравнению с SPF-мышью [18]. Отсутствие микробиоты у GF-мышей связывают с наблюдающимися у них признаками нейровоспаления в тех структурах мозга, которые вовлечены в патогенез связанных со стрессом расстройств [19]. Наряду с высокими уровнями провоспалительных цитокинов, таких как IL1 β в мозге GF-животных выявляют снижение нейротрофического фактора мозга BDNF [20].

Изучается и действие физических стрессоров. Было обнаружено, что тепловой стресс значительно изменяет состав и разнообразие микробиоты кишечника: увеличивается количество представителей *Firmicutes* и уменьшается *Bacteroidetes* [21].

В модели стресса, связанного с длительным обездвиживанием показано, что хронический стресс приводит к изменениям в микробиоте и повышает восприимчивость мышей к колиту. По сравнению с контрольной группой, у мышей, подвергшихся стрессу, были повышены уровни функциональных таксономических единиц (OTU), способствующих воспалению и относящихся к *Helicobacter*, *Peptostreptococcaceae*, *Streptococcus* и *Enterococcus faecalis*, но снижены уровни *Rikenella*, *Roseburia* и *Lachnospiraceae* [22].

Одна из самых популярных моделей стресса на ранних стадиях онтогенеза — материнская депривация. У новорожденных крысят ранняя разлука с матерью приводит к сохраняющимся во взрослом возрасте изменениям в работе ГГН-оси, а также оказывает длительный эффект на состав микробиоты у потомства [23].

Наиболее воспроизводимое изменение в микробиоте в ответ на большинство стрессоров — снижение представленности лактобактерий. Впервые продемонстрированное в мышинной модели стресса более четырех десятилетий назад [24] это открытие было впоследствии воспроизведено на макаках-резусах [25], крысах, испытывающих стресс от разлуки с матерью в раннем возрасте [23], и во многих других моделях [для обзора 7].

Обнаруженные на животных изменения микробной композиции ЖКТ в ответ на стрессоры обладают высоким трансляционным потенциалом, поскольку известно, что стресс является ключевым пусковым фактором для многих нейро- и психопатологий.

Однако обнаруженные в исследованиях на людях изменения микробной композиции не являются специфичными для большинства

психопатологий. Так, мета-анализ 59 исследований типа “случай-контроль” выявил трансдиагностическую закономерность, то есть общую для различных психических расстройств тенденцию, связывающую нарушения микробиоты кишечника с депрессией, биполярным расстройством, шизофренией и тревожными расстройствами. В частности, было обнаружено уменьшение количества “противовоспалительных” бактерий, продуцирующих бутират, и увеличение количества бактерий, способствующих воспалению [26].

Традиционно патофизиологию депрессии связывают с нейромедиаторными нарушениями, дисфункцией ГГН-оси, нейротрофическими факторами и циркадными ритмами [27]. Исследования последних лет показывают, что у пациентов, страдающих депрессивными расстройствами, обнаруживаются изменения в микробной композиции кишечника, по сравнению со здоровыми испытуемыми [для обзора 28]. Однако результаты данных исследований зачастую контрастируют друг с другом.

В одном исследовании количество бифидобактерий и лактобактерий было снижено у пациентов с депрессией [29] по сравнению с контролем. В другом исследовании было отмечено увеличение у пациентов с депрессией показателей α -разнообразия в стуле, чего не наблюдалось у пациентов, которые ответили на лечение. Показано, что представленность *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria* увеличена, а *Firmicutes* — уменьшена у пациентов по сравнению с контролем, обнаружена отрицательная корреляция между фекалибактериями и тяжестью депрессивных симптомов [30].

Другие авторы показали, напротив, снижение микробного разнообразия в стуле пациентов с депрессией по сравнению с контролем [31].

Мета-анализ, включивший данные 34 исследований (1519 пациентов с различными психопатологиями и 1429 здоровых испытуемых), показал, что данные разных исследователей контрастируют друг с другом. Хотя было выявлено значимое снижение микробного разнообразия у пациентов по сравнению с контрольной группой, такое снижение стабильно наблюдалось только при биполярном расстройстве. Для других расстройств результаты были менее однозначными: не было значимых различий по индексам Шеннона и Симпсона, а различия в бета-разнообразии стабильно наблюдались только при депрессии, психозах и шизофрении [26].

Несмотря на контрастирующие экспериментальные данные, несомненно, что стрессоры изменяют состав микробиоты, что может способствовать развитию нейровоспаления через несколько механизмов: нарушение производства КЦЖК, эпигенетическая регуляция генов, модуляция

ГГН-оси. Эти изменения в микробиоте могут способствовать развитию и поддержанию психопатологических состояний, таких как депрессия и тревожные расстройства. Таким образом, кишечная микробиота является важным модулятором постстрессорного нейровоспаления, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований в данной области для разработки новых терапевтических стратегий.

Однако для перехода к клиническому использованию данных необходимо устранить противоречия в результатах исследований оси “микробиота-кишечник-мозг”. В настоящее время это затруднено из-за колоссального количества данных, ежегодно получаемых в ходе клинических и доклинических исследований. Кроме того, выделяются несколько методологических проблем в данной области, наиболее важные из которых обсуждаются в следующем разделе обзора.

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ ОСИ МИКРОБИОТА-КИШЕЧНИК МОЗГ

Среди основных методологических проблем исследований “оси микробиота-кишечник-мозг” можно выделить следующие:

- корреляционный характер большинства проводимых исследований;
- авторы, пытающиеся установить причинно-следственные связи, например, путем трансплантации стула пациентов GF-мышам, зачастую публикуют только положительные результаты;
- недостатки экспериментальных дизайнов, связанные с игнорированием возможных спонтанных изменений микробиоты и индивидуальных различий микробной композиции;
- чрезмерная стандартизация в экспериментах повышает воспроизводимость за счет снижения внешней валидности;
- ограничения, связанные с несовершенством методик для оценки поведения животных, напоминая психопатологические симптомы у человека;
- недостатки, связанные с использованием методов секвенирования и биоинформатического анализа данных.

Поскольку точное определение “нормального” или “здорового” микробиома еще не установлено [32], термин “дисбиоз” используют для обозначения изменений в микробиоме, связанных с определенным заболеванием или состоянием, по сравнению с контрольными показателями. В большинстве случаев не установлено, являются ли такие “дисбиотические” микробиомы причиной или следствием заболевания, или оба явления вызваны

третьим фактором [14]. Для того чтобы микробиом стал надежной мишенью для вмешательств, требуется подтверждение этих причинно-следственных связей.

Одна из возможностей установить причинно-следственные связи, это трансплантация стула от здоровых доноров и пациентов безмикробным GF-мышам. Такие исследования показывают, что микробиота больных людей может воспроизводить патологии у грызунов [для обзора 14]. Однако, к таким исследованиям есть ряд критических замечаний.

Отрицательные результаты часто не публикуются, что создает иллюзию, будто 9 из 10 исследований, в которых была произведена трансплантация стула, имеют положительные результаты. Предварительная регистрация рассматривается сегодня как одна из основных возможностей коррекции “публикационных искажений” [33]. Такая регистрация подразумевает предварительное документирование гипотез и плана предполагаемого анализа. Это позволяет избежать выборочного представления результатов на основе значимости различий.

Считают, что низкая воспроизводимость и трудности с трансляцией в клинику результатов исследований оси “микробиота-кишечник-мозг” связаны с большим количеством ошибок первого рода (ложноположительные результаты), практика предварительной регистрации способна уменьшить их количество [33].

В исследованиях по трансплантации стула от человека к животным зачастую используют псевдореплики, формируя выборку, когда стул от одного донора пересаживают нескольким мышам и считают размером выборки количество мышей, а не доноров, при этом именно последние представляют собой биологические повторности.

Не тестируется дисбиоз у пациентов и животных до вмешательства [14]. Например, в исследовании эффекта психологического стрессора (наблюдение за конспецификами, которые подвергаются действию электрического тока) на мышах показано, что относительная представленность таких таксонов как *Proteobacteria* и *Actinobacteriota* выше у стрессированных по сравнению с контролем; представленность родов *Parasutterella* и *Rikenellaceae_RC9_gut_group* также повышена у стрессированных мышей, в то время как *Bacteroides*, *Alistipes*, и *Lactobacillus* снижены у стрессированных по сравнению с контролем. В ответ на стресс также снижается показатель разнообразия (Chao1 index) у стрессированных животных по сравнению с контролем [34]. При этом авторы данного исследования не проводили забор стула у животных обеих групп до начала эксперимента и, таким образом, нет уверенности, что указанные различия связаны именно с действием

стрессора, а не с какими-либо неучтенными факторами (например, “эффект клетки”). Кроме того, в данной работе провели трансплантацию стула от стрессированных мышей животным, на протяжении 5 дней принимавшим антибиотик. Авторы делают вывод о том, что пересадка микробиоты стрессированных животных повышает чувствительность к стрессу, поскольку изменились параметры в поведенческих тестах, однако не проводился забор стула и анализ микробиоты ни в ответ на антибиотикотерапию, ни после трансплантации.

В целом, несмотря на рекомендации учитывать возможные динамические процессы в составе микробиоты интактных животных [35], в большинстве исследований забор кала для анализа в контрольной и экспериментальной группах проводится однократно [например, 34, 36]. В то же время имеются данные о значительных изменениях показателей альфа-разнообразия у интактных половозрелых грызунов, содержащихся в стандартных условиях, если отбор биоматериала проводить каждую неделю [37]. Проведенные нами исследования постстрессорных изменений микробиоты кишечника у крыс с контрастной возбудимостью нервной системы показали, что забор материала у всех животных до начала эксперимента позволяет установить наличие исходных различий в представленности некоторых таксонов в контрольных и экспериментальных группах [38].

Поскольку грызуны являются копрофагами, микробиом фекалий животных, живущих в одной клетке, со временем становится более однородным (так называемый “эффект клетки”), поэтому эксперименты необходимо проводить в нескольких клетках и учитывать возможное влияние этого фактора [35].

С учетом вышесказанного, а также того, что даже генетически идентичные грызуны могут отличаться по-своему микробиому из-за неконтролируемых факторов окружающей среды, представляется важным, во-первых, делать забор стула у всех животных до начала эксперимента, а также в нескольких временных точках не только у экспериментальной, но и у контрольной группы. Это позволит, с одной стороны, убедиться, что микробиота контрольных животных изначально значимо не отличалась от экспериментальных групп и сравнения с контролем имеют смысл. Кроме того, это позволит убедиться, что не имело место спонтанное изменение микробной композиции. Еще одно преимущество такого дизайна в том, что он позволяет проводить не только сравнения “кейс\контроль”, но и оценить постстрессорные изменения микробиоты кишечника у одних и тех же животных, что важно в перспективе развития персонализированных подходов.

Еще один способ приблизиться к пониманию причинно-следственных связей — это наблюдение за последствиями коррекции микробного сообщества. Есть данные, что определенные штаммы бактерий могут обращать вспять различные эффекты стресса, например введение пробиотиков снижает выраженность тревожно-подобных и депрессивно-подобных симптомов у стрессированных мышей [для обзора 39].

Однако, как и во всех исследованиях, где оцениваемыми переменными является сложное поведение животных, наблюдаются трудности с воспроизводимостью результатов даже в рамках одной лаборатории [40]. Наряду с методическими проблемами, связанными с методами секвенирования и биоинформатического анализа, используемыми для идентификации микроорганизмов, ключевой причиной таких расхождений в данных являются ограничения классических поведенческих тестов.

В большинстве работ, анализ поведения животных в ответ на стрессор — это однократный 5-минутный срез, поэтому выводы о том, что изменения в микробиоме и поведении являются одновременными, а потому вероятнее всего связанными, преувеличены. Критерии “похожести на болезнь человека” часто расплывчаты, неопределены или просто описаны постфактум [14].

В отношении классических поведенческих методик, таких как “Открытое поле”, “Приподнятый крестообразный лабиринт”, которые активно используются в доклинических исследованиях оси “микробиота-кишечник-мозг” в настоящее время обсуждают ряд методологических проблем, наиболее важными из которых являются: несоответствие времени тестирования поведения суточным ритмам активности грызунов; ограниченное время тестирования (в среднем 5 минут); невозможность лонгитюдного наблюдения, так как многие тесты нет смысла проводить повторно из-за явления габитуации; игнорирование индивидуальных различий.

Один из способов преодолеть указанные ограничения поведенческих тестов, который активно обсуждается в литературе — широкое внедрение автоматизированных систем и технологий, позволяющих вести лонгитюдное наблюдение за активностью животных в домашних клетках [41]. Долговременный мониторинг поведения позволил бы установить более точную динамику развития поведенческих симптомов стресса и сопоставить ее с динамикой изменений в композиции микробного сообщества ЖКТ. Это даст возможность учесть индивидуальные, в том числе генетически детерминированные, различия в микробиоте, что обеспечит более точное и персонализированное понимание взаимодействий между стрессом, микробиотой и поведением.

Нужно учитывать и ограничения метода секвенирования гена 16S рРНК, изначально разработанного для изучения микробного разнообразия в экологических системах и в применении к исследованию количественного соотношения микробов в ЖКТ могут возникнуть следующие трудности.

Одно из важнейших критических замечаний связано с тем, что микробная нагрузка (общее количество микроорганизмов) зачастую существенно варьируется между образцами. В этом случае относительное профилирование, которое выражает количество различных таксонов в процентах от общего числа секвенированных микроорганизмов, может вводить в заблуждение. Если общее количество микроорганизмов варьируется, это может искусственно изменить видимую долю каждого таксона. Например, в образце с низким общим количеством микроорганизмов один таксон может казаться более распространенным, чем в образце с высоким общим количеством микроорганизмов, даже если абсолютное количество этого таксона одинаково в обоих образцах. Поскольку относительное профилирование не предоставляет информацию об абсолютных количествах микроорганизмов, это затрудняет сопоставление данных с физиологическими параметрами или концентрациями метаболитов, которые измеряются в абсолютных единицах. Для решения этих проблем предлагают использовать подходы, которые комбинируют относительное профилирование с методами для оценки абсолютного количества микроорганизмов, такими как проточная цитометрия или использование внутренних стандартов в секвенировании [42].

Ген 16S рРНК обладает высокой степенью консервативности, что затрудняет различие между близкородственными видами. Это может привести к неточностям в идентификации микроорганизмов на уровне вида и даже рода и таким образом снижает разрешающую способность метода. ПЦР-амплификация, используемая для подготовки образцов к секвенированию, может вносить систематические ошибки. Некоторые последовательности амплифицируются с разной эффективностью, что искажает реальное соотношение микроорганизмов. Праймеры, используемые для амплификации гена 16S рРНК, могут не одинаково эффективно связываться с ДНК разных микроорганизмов. Это может привести к тому, что некоторые виды будут представлены в результатах в меньшем количестве, чем они реально присутствуют в образце. И, наконец, поскольку разные организмы содержат разное количество копий гена 16S, зачастую наблюдается искажение данных о представленности. Каждая копия гена 16S рРНК будет амплифицирована и секвенирована, а это значит, что организмы с большим количеством копий гена 16S рРНК будут представлены в данных в большем количестве,

чем те, у которых копий меньше, даже если их общее количество в образце одинаково [43].

Таким образом, секвенирование 16S рРНК дает скорее информацию о наличии или отсутствии определенных микроорганизмов и их относительной пропорции, но не точные количественные данные. Возможно ртПЦР-верификация должна стать таким же золотым стандартом в метагеномных исследованиях, каковой стала в транскриптомных. Также следует рассмотреть внедрение методов, таких как проточная цитометрия или использование внутренних стандартов [44] для более точного количественного анализа микробиоты.

Ну и наконец, еще одним ограничением в практическом применении, получаемых в микробиомных исследованиях результатов, является отсутствие понимания механизмов, которые стоят за наблюдаемыми изменениями микробиоты в ответ на стресс или у пациентов с психопатологиями. Это не позволяет быть уверенными, что некоторые изменения не могут быть компенсаторными реакциями на заболевание, тогда их “коррекция” может быть вредной.

Таким образом, значимость кишечной микробиоты как модулятора постстрессорного нейровоспаления и ее влияние на центральную нервную систему и поведение не вызывает сомнения. Тем не менее, методологические ограничения, которые обсуждались выше, затрудняют перенос полученных результатов в клиническую практику. Перспективы исследований в этой области определяются успехами в разработке более точных и надежных методик для количественного анализа микробиоты, улучшением экспериментальных дизайнов, а также появлением более валидных моделей поведенческих расстройств и методов оценки поведения животных. Преодоление этих методологических проблем будет способствовать лучшему пониманию сложных взаимодействий между микробиотой, стрессом и нейропсихопатологиями, открывая путь для разработки новых, более эффективных терапевтических вмешательств.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Внешнее финансирование отсутствует.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Williams Z.A., Lang L., Nicolas S., Clarke G., Cryan J., Vauzour D., Nolan Y.M. // Microb. Biotechnol. 2024. Т. 17. № 4. e14462.

2. Sherwin E., Bordenstein S.R., Quinn J.L., Dinan T.G., Cryan J.F. // *Sci.* 2019. T. 366. № 6465. eaar2016.
3. Parashar A., Udayabanu M. // *Europ. Neuropsychopharmacol.* 2016. T. 26. № 1. P. 78–91.
4. Lachmansingh D.A., Lavelle A., Cryan J.F., Clarke G. // *Curr. Top. in Behav. Neurosci.* 2023. T. 66. P. 175–216.
5. Sender R., Fuchs S., Milo R. // *PLoS Biol.* 2016. T. 14. № 8. e1002533.
6. Li X., Liu Y., Yang X., Li C., Song Z. // *Front. Microbiol.* 2022. T. 13. 895537.
7. Cryan J.F., O'Riordan K.J., Cowan C.S.M., Sandhu K.V., Bastiaanssen T.F.S., Boehme M., Codagnone M.G., Cusotto S., Fulling C., Golubeva A.V., Guzzetta K.E., Jaggar M., Long-Smith C.M., Lyte J.M., Martin J.A., Molinero-Perez A., Moloney G., Morelli E., Morillas E., O'Connor R., Cruz-Pereira J.S., Peterson V.L., Rea K., Ritz N.L., Sherwin E., Spichak S., Teichman E.M., van de Wouw M., Ventura-Silva A.P., Wallace-Fitzsimons S.E., Niall Hyland, Clarke G., Dinan T.G. // *Physiol. Rev.* 2019. T. 99. № 4. P. 1877–2013.
8. Шалагинова И.Г., Мацкова Л.В., Гуничева Н.М., Ваколюк И.А. // *Экологич. генет.* 2019. T. 17. № 4. C. 91–102.
9. Duvallet C., Gibbons S.M., Gurry T., Irizarry R.A., Alm E.J. // *Nat. Comm.* 2017. T. 8. № 1. 1784.
10. Foster J.A., Rinaman L., Cryan J.F. // *Neurobiol. of Str.* 2017. T. 7. P. 124–136.
11. Lozupone C.A., Stombaugh J.I., Gordon J.I., Jansson J.K., Knight R. // *Nat.* 2012. T. 489. № 7415. P. 220–230.
12. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J.E., Wolfe B.E., Turnbaugh P.J. // *Nat.* 2014. T. 505. № 7484. P. 559–563.
13. Goodrich J.K., Waters J.L., Poole A.C., Sutter J.L., Koren O., Blekman R., Ley R.E. // *Cell.* 2014. T. 159. № 4. P. 789–799.
14. Walter J., Armet A.M., Finlay B.B., Shanahan F. // *Cell.* 2020. T. 180. № 2. P. 221–232.
15. Wang Y., Ullah H., Deng T., Ren X., Zhao Z., Xin Y., Qiu J. // *Neurosci. Lett.* 2024. T. 826. 137714.
16. Agranyoni O., Sur D., Amidror S., Shidlovsky N., Bagaev A., Yissachar N., Navon-Venezia S. // *BMC Med.* 2024. T. 22. № 1. 182.
17. Bairachnaya M., Agranyoni O., Antoch M., Michaelevski I., Pinhasov A. // *Aging.* 2019. T. 11. № 21. P. 9901–9911.
18. Sudo N., Chida Y., Aiba Y., Sonoda J., Oyama N., Yu X.N., Kubo C., Koga Y. // *J. Physiol.* 2004. T. 558. P. 263–275.
19. Alam R., Abdolmaleky H.M., Zhou J. // *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet.* 2017. T. 174. № 6. P. 651–660.
20. Gur T.L., Shay L., Palkar A.V., Fisher S., Varaljay V.A., Dowd S., Bailey M.T. // *Brain. Behav. Immun.* 2017. T. 64. P. 50–58.
21. Qu Q., Li H., Bai L., Zhang S., Sun J., Lv W., Ye C., Liu S., Shi D. // *Indian J. Microbiol.* 2021. T. 61. P. 338–347.
22. Gao X., Cao Q., Cheng Y., Zhao D., Wang Z., Yang H., Wu Q., You L., Wang Y., Lin Y., Li X., Wang Y., Bian J.S., Sun D., Kong L., Birnbaumer L., Yang Y. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2018. T. 115. № 13. P. 2960–2969.
23. O'Mahony S.M., Hyland N.P., Dinan T.G., Cryan J.F. // *Psychopharmacol. (Berl).* 2011. T. 214. № 1. P. 71–88.
24. Tannock G.W., Savage D.C. // *Infect. Immun.* 1974. T. 9. № 3. P. 591–598.
25. Bailey M.T., Coe C.L. // *Dev. Psychobiol.* 1999. T. 35. P. 146–155.
26. Nikolova V.L., Smith M.R.B., Hall L.J., Cleare A.J., Stone J.M., Young A.H. // *JAMA Psychiat.* 2021. T. 78. № 12. C. 1343–1354.
27. Hasler G. // *Wor. Psychiat.* 2010. T. 9. № 3. P. 155–161.
28. Barandouzi Z.A., Starkweather A.R., Henderson W.A., Gyamfi A., Cong X.S. // *Front. Psychiat.* 2020. T. 11. 541.
29. Aizawa E., Tsuji H., Asahara T., Takahashi T., Teraishi T., Yoshida S., Ota M., Koga N., Hattori K., Kunugi H. // *J. Aff. Disord.* 2016. T. 202. P. 254–257.
30. Jiang H., Ling Z., Zhang Y., Mao H., Ma Z., Yin Y., Wang W., Tang W., Tan Z., Shi J., Li L., Ruan B. // *Brain Behav. Immun.* 2015. T. 48. P. 186–194.
31. Kelly J.R., Borre Y., O'Brien C., Patterson E., El Aidy S., Deane J., Kennedy P.J., Beers S., Scott K., Moloney G., Hoban A.E., Scott L., Fitzgerald P., Ross P., Stanton C., Clarke G., Cryan J.F., Dinan T.G. // *J. Psychiat. Res.* 2016. T. 82. P. 109–118.
32. McBurney M.I., Davis C., Fraser C.M., Schneeman B.O., Huttenhower C., Verbeke K., Walter J., Latulippe M.E. // *J. Nutr.* 2019. T. 149. № 11. P. 1882–1895.
33. Bastiaanssen T.F.S., Quinn T.P., Loughman A. // *Nat. Ment. Health.* 2023. T. 1. P. 930–938.
34. Zhang Y., Zhang J., Wu J., Zhu Q., Chen C., Li Y. // *Front. Microbiol.* 2023. T. 14. 1124454.
35. Knight R., Vrbanc A., Taylor B.C., Aksenov A., Callewaert C., Debelius J., Gonzalez A., Kosciolk T., McCall L.-I., McDonald D., Melnik A.V., Morton J.T., Navas J., Quinn R.A., Sanders J.G., Swafford A.D., Thompson L.R., Tripathi A., Xu Z.Z., Zaneveld J.R., Qiyun Zhu, Caporaso J.G., Dorrestein P.C. // *Nat Rev Microbiol.* 2018. T. 16. P. 410–422.
36. Geng S., Yang L., Cheng F., Zhang Z., Li J., Liu W., Li Y., Chen Y., Bao Y., Chen L., Fei Z., Li X., Hou J., Lin Y., Liu Z., Zhang S., Wang H., Zhang Q., Wang H., Wang X., Zhang J. // *Front. Microbiol.* 2020. T. 10. 3067.

37. Meng C., Feng S., Hao Z., Dong C., Liu H. // PLoS One. 2020. T. 17. № 3. e0265430.
38. Shevchenko A., Shalaginova I., Katserov D., Matskova L., Shiryayeva N., Dyuzhikova N. // PloS One. 2023. T. 18. № 12. e0295709.
39. Long-Smith C., O’Riordan K.J., Clarke G., Stanton C., Dinan T.G., Cryan J.F. // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2020 T. 6. № 60. P. 477–502.
40. Olavarria-Ramirez L., Cooney-Quane J., Murphy G., McCafferty C.P., Cryan J.F., Dockray S. // Neurosci. & Biobehav. Rev. 2023. T. 145. 105013.
41. Voikar V., Gaburro S., Meyer N. // Front. Behav. Neurosci. 2020. T. 14. 575434.
42. Vandeputte D., Kathagen G., D’hoel K., Vieira-Silva S., Valles-Colomer M., Sabino J., Wang J., Tito R.Y., De Commer L., Darzi Y., Vermeire S., Falony G., Raes J. // Nat. 2017. T. 551. P. 507–511.
43. Louca S., Doebeli M., Parfrey L.W. // Microb. T. 6. № 1. 41.
44. Zemb O., Achard C.S., Hamelin J., De Almeida M.L., Gabinaud B., Cauquil L., Verschuren L.M.G., Godon J.J. // Microbiol-open. 2020. T. 9. № 3. e977.

Gut Microbiota as a Modulator of Post-Stress Neuroinflammation: Methodological Limitations of Existing Research Practices

I. G. Shalaginova¹, S. P. Luzikova¹, A. E. Vylegzhanina^{1, 2}, and D. S. Katserov¹

¹Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

²Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

According to the current hypothesis, gut microbiota has a significant impact on the central nervous system and behavior through various mechanisms, including modulation of the immune system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA axis), epigenetic regulation of gene expression, and production of metabolites. The gut-brain axis is one of the key targets for research into the mechanisms of Alzheimer’s disease, pathological anxiety, mood disorders, and autism. It is suggested that post-stress neuroinflammation, which may be related to changes in the microbiota, plays a role in the development of these pathologies. However, the discovered “dysbiotic patterns” in the microbiomes of animal models under different stress models and in patients suffering from psychopathologies are not specific and may be secondary to the disease. The lack of understanding of the mechanisms by which gut microbiota is involved in the pathogenesis of neuro- and psychopathologies hinders the translation of results obtained from animal models. The review discusses the main methodological problems of research on the “gut-brain axis” and explores ways to address them.

Keywords: gut-brain axis, gut microbiota, neuroinflammation, stress, psychopathologies