

УДК 612.338

Е.В. Рябиченко, В.М. Бондаренко

**Кишечно-мозговые взаимоотношения в норме и патологии
(обзор литературы)**

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва

Резюме

Взаимонаправленные связи между кишечником и мозгом осуществляются посредством эндокринной, нервной, иммунной системы и неспецифического природного иммунитета. Кишечная микрофлора как активный участник кишечно-мозговой оси (КМО) не только оказывает влияние на кишечные функции, но также стимулирует развитие ЦНС в перинатальном периоде и взаимодействует с высшими нервными центрами, вызывая депрессию и когнитивные расстройства при патологии. Особая роль принадлежит микроглии кишечника. Помимо механической (защитной) и трофической функции для кишечных нейронов, глия осуществляет нейротрансмиттерную, иммунологическую, барьерную и моторную функции в кишечнике. Существует взаимосвязь между барьерной функцией кишечника и регуляцией гематоэнцефалического барьера. Хроническая эндотоксемия как результат дисфункции кишечного барьера формирует устойчивое воспалительное состояние в околожелудочковых зонах мозга с последующей дестабилизацией гематоэнцефалического барьера и распространением воспаления на другие участки мозга, следствием чего является развитие нейродегенерации.

Ключевые слова: кишечно-мозговая ось, кишечная нейропатия, воспаление, барьерная дисфункция.

Gut-brain interrelationships in health and disease

E.V. Ryabichenko, V.M. Bondarenko

N.F. Gamaleya Research Institute of epidemiology and microbiology, Moscow

Gut-brain relationships is carried out by means neural, endocrine and immunoinflammatory mechanisms. Gut-brain interactions are determine rehabilitation potential in gastrointestinal and brain pathology. The intestinal microbiota not only modulate gut fuctions, but also imprint CNS and other physiological and immunological systems in perinatal period and may induce depression and cognitive pathology. The special role belong to gut microglia, which provide mechanical, neurotransmitter, immune, gastrointestinal motility and barrier functions in the gut. There is an interrelation between gut barrier and blood-brain barrier. Chronic endotoxemia as a result of gut barrier defect creates inflammatory conditions in circumventricular area with following destabilization of the blood-brain barrier and spreading inflammation on the other brain zones, which induces neurodegeneration.

Key words: gut-brain axis, intestinal neuropathy, inflammation, barrier dysfunction

Изучение взаимоотношений между кишечником и мозгом, так называемой кишечно-мозговой оси (gut-brain axis, КМО), по-прежнему интересно и актуально, как и 100 лет назад – с момента их открытия И.П. Павловым. КМО – бинаправленная коммуникативная система, посредством которой мозг модулирует функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и наоборот. В основе КМО лежат нейронные, эндокринные и иммунные механизмы, связанные друг с другом на организменном, органном, клеточном и молекулярном уровнях. Питание человека – это один из примеров, демонстрирующих таковые взаимоотношения. Мозгу и, в частности, гипоталамусу, принадлежит ключевая роль в регуляции энергетического метаболизма и потребления пищи. ЖКТ тесно связан с гипоталамо-гипофизарным трактом через высвобождение пептидов,

контролирующих ответ в мозгу, а также через нейроэндокринные и сенсорные сигналы от кишечника. Основные центры мозга, контролирующие аппетит – это вышеупомянутый гипоталамо-гипофизарный тракт и ствол мозга. Потребление пищи инициирует каскад нейронных и гормональных реакций в ЖКТ, что запускает ответ ЦНС. Сигнал от механорецепторов передается посредством афферентных нервных импульсов к блуждающему нерву и дорзальному ядру солитарного тракта (восходящие), нейроны которого осуществляют, в том числе, и рефлексы блуждающего нерва, координирующие моторику ЖКТ (эффекторные нисходящие). Проекции от ядер солитарного тракта поступают в висцеросенсорную зону таламуса, которая опосредует ЖКТ наполнение и насыщение. Теперь известно, что сигналы из кишечника имеют решающее значение для контроля аппетита и регуляции энергетического баланса, гомеостаза глюкозы и жирового метаболизма. Потребление пищи вызывает синтез гормонов в кишечнике, стимулирующих аппетит (грелин), либо анорексигенных (пептид подобный глюкагону, холецистокинин, пептид тирозин-тирозин, панкреатический полипептид, оксинтомодулин). Связывание гормонов с рецепторами в гипоталамусе приводит к синтезу орексигенных или анорексигенных пептидов [10, 11].

Нейронные и иммунные основы КМО и их роль в развитии заболеваний ЖКТ достаточно полно описаны в наших обзорах [2–4]. Настоящее исследование продолжит эту тематику, акцентируясь в большей степени на афферентной (восходящей) дуге КМО и иммуновоспалительных механизмах патологии мозга и кишечника.

Роль кишечной флоры

Взаимоотношения между мозгом и микрофлорой кишечника (микробиотой) являются одним из примеров кооперации нервной и иммунной систем, значение которых для организма в норме и при патологии трудно переоценить. По данным литературы масса микробиоты желудочно-

кишечного тракта у взрослого человека достигает 2,5–3,0 кг. Численность кишечных микроорганизмов по данным разных исследователей составляет 10^{12} – 10^{14} клеток. В начале XX века И.И. Мечников сравнивал микробиоту кишечника с функцией печени и предлагал рассматривать ее в качестве отдельного органа. Для обозначения всего генетического материала, содержащегося в микробиоте, принят термин «*микробиом*», численность генов которого на 3 порядка выше, чем собственных генов организма человека. Полученная в настоящее время информация о микробиоте, микробиоме, протеоме и метаболоме послужила основанием рассматривать совокупность всех микроорганизмов в качестве «*надорганизма*», «*суперорганизма*» или «*супраорганизма*» [5, 17, 18, 30]. Полагают, что микробиоту кишечника можно отнести к важному элементу эндокринной системы, выполняющего ферментативную трансформацию сложных стероидных соединений и производных азота (последние попадают в организм с пищей или образуются в результате ее гидролиза в желудке и ферментами поджелудочной железы), относимых к классу прогормонов. Недавно установлена связь между активностью микробиоты и функциональными особенностями нервной системы [11, 16,]. Молекулярный механизм такой связи может реализоваться через взаимодействие низкомолекулярных метаболитов бактерий, входящих в состав нормального микробиоценоза, с чувствительными (сенсорными) нервными окончаниями в области синапса их с эпителиальными клетками слизистой. Сигнал в результате такого взаимодействия передается в центральную нервную систему для формирования соответствующих реакций всего организма.

Кишечная микрофлора запускает формирование иммунных и физиологических механизмов в перинатальном периоде и оказывает влияние на них в течение всей жизни. Это включает кишечную нервную систему (КНС), эндокринную (гипоталамо-гипофизарный адренергический тракт – ГГА) и другие детерминанты физиологии ЖКТ. КНС также играет роль в презентации кишечных микробов иммунной системе [28]. С использованием

ткани свиного кишечника было показано, что поглощение бактерий из просвета кишечника, включая *E. coli* и *Salmonella*, напрямую зависит от адренергических нервов и блокируется фентоламином. У грызунов, выращенных в стерильных условиях, выявляются различия в экспрессии генов, кодирующих функции ряда важнейших систем, в т. ч. нервной, и эти изменения нормализуются после бактериальной колонизации. Микрофлора влияет на развитие когнитивных функций и гипоталамо-гипофизарного ответа на стресс. Кишечные бактерии продуцируют серотонин, мелатонин, гамма-аминомасляную кислоту, катехоламины, гистамин и ацетилхолин, – часть из них являются важнейшими нейромедиаторами и могут действовать не только на кишечную нервную систему, но в первую очередь – на центральную. Заселение микрофлорой стерильных мышей способствовало повышению уровня серотонина в плазме в 2–8 раз, а также триптофана и ряда нейроактивных метаболитов. Газы, синтезируемые кишечной флорой (монооксид углерода, оксид азота, сульфид водорода), задействованы в периферической (кишечной) и центральной нейротрансмиссии. Путресцин, спермидин, спермин и кадаверин, продуцируемые также кишечными бактериями, – участвуют в осуществлении ответа ЦНС на стресс. У стерильных мышей стресс вызывал повышение продукции АКТГ и кортикостерона – этот ответ предотвращался бифидобактериями инфантис. И наоборот, локальное высвобождение биоактивных аминов, таких как норадреналин, организмом, может изменять состав кишечной флоры: *in vitro* этот нейромедиатор стимулировал рост патогенной и непатогенной *E. coli*. Таким образом, мозг и комменсалы кишечника взаимосвязаны друг с другом и эта кооперация является частью гомеостаза, который поддерживает не только стабильность микрофлоры, но также модулирует функции мозга и поведение [11, 12].

КМО прослеживается также и при патологии. Инфекция и воспаление приводят к изменениям настроения и когнитивной дисфункции. В частности, мозг способен узнавать о внедрении патогенных микробов в ЖКТ и отвечать

чувством тревоги и беспокойства. В эксперименте это наблюдалось при пероральном введении патогенных бактерий мышам (*Campylobacter jejuni* или *Citrobacter rodentium*). Используемые дозы не вызывали классических симптомов инфекции – слабости, снижения аппетита, нарушений в социуме. В крови и мозгу бактерии и провоспалительные цитокины отсутствовали [16]. Какой же механизм, если это не гематологический, способен сигнализировать мозгу об опасности? Чувствительные нейроны блуждающего нерва контактируют с иммунными клетками субслизистой и проецируют нервные окончания в слизистую ЖКТ – места непосредственного взаимодействия организма и патогена. Выявление cFos белка, синтезируемого в т.ч. и нейронами, и являющегося функциональным маркером их активации, в чувствительных нейронах блуждающего нерва после инокуляции вышеназванных бактерий, свидетельствовало о том, что и эта связь также осуществляется блуждающим нервом [16, 29].

Роль кишечной микрофлоры в развитии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) стала очевидной благодаря многочисленным исследованиям последнего десятилетия [1, 3, 6, 19, 24, 25]. Оказалось, что изменение состава кишечной флоры способно спровоцировать симптомы раздраженного кишечника, – в фекальных образцах пациентов было завышено количество *Veillonella* и *Lactobacillus* по сравнению со здоровыми волонтерами. Также у них был превышен уровень уксусной и пропионовой кислот, наличие которых коррелировало с тяжестью болезни, нарушением качества жизни и проявлением негативных эмоций, в том числе депрессии [25]. В настоящее время не вызывает сомнений, что депрессия сопровождается активацией системы воспаления и что провоспалительные цитокины и ЛПС могут индуцировать депрессивные симптомы. Уровень IGM и IGA антител против ЛПС энтеробактерий (*Hafnia*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Pseudomonas*) был значительно выше у пациентов с депрессией, чем у волонтеров [26]. Нарушение проницаемости слизистой ЖКТ приводило к повышенной транслокации бактерий и ЛПС, определяя

важнейшую роль в патофизиологии депрессии. Психические отклонения выявлялись у 60% пациентов с заболеваниями ЖКТ [11, 25]. Таким образом, кишечная флора оказывает влияние на сенсорные, моторные и иммунные функции кишечника, а также взаимодействует с высшими нервными центрами.

Регуляция барьерной функции

ЖКТ иннервируется сложной и обширной периферической нервной системой. Кишечная нервная система (КНС) организована как комплексная структура, которая контролирует перистальтику, кровоснабжение, потребление пищи, секрецию, иммунные и воспалительные процессы в кишечнике. КНС представлена двумя популяциями клеток – нейронами и кишечными глиальными клетками (КГК) – последние в 4 раза количественно превосходят нейроны. Кишечная глия (КГ) обеспечивает несколько аспектов функционирования кишечника, включая перистальтику, микрососудистую циркуляцию, секрецию жидкости, ионов и биологически активных пептидов эпителием, а также – барьерную функцию. КГ морфологически и функционально подобна астроцитам ЦНС. Она является ключевым регулятором кишечного гомеостаза и активным участником развития патологии кишечника. Новой концепцией в гастроэнтерологии является следующая: широкий спектр заболеваний, связанных с нарушением перистальтики, в том числе ВЗК (воспалительные заболевания кишечника) – можно диагностировать как кишечную нейропатию. До сих пор неясно, является ли нейропатия следствием болезни, либо ее причиной.

Гистопатологические наблюдения показали, что синдром раздраженной кишки, болезни перистальтики, дивертикул и идиопатическое увеличение толстой кишки соответствуют патологии кишечной глиии. При этих заболеваниях, и особенно при констипациях, требующих хирургического лечения, – отмечалась значительная потеря КГ и гибель нейронов [9, 24]. Эксперименты на животных моделях подтвердили, что изменение глиальной

функции ведет к нарушению кишечной моторики и замедлению опорожнения желудка. Также появляется все больше данных, свидетельствующих об определяющей роли КГ при патологии кишечника, связанной с барьерной дисфункцией. Изменение кишечной проницаемости наблюдается при воспалении толстого кишечника, целиакии, кишечных инфекциях, некротизирующем энтероколите, синдроме раздраженной кишки и диабете. Действительно, повышенная кишечная проницаемость при этих заболеваниях может рассматриваться как фактор, способствующий началу патологии. Поэтому регуляция кишечного барьера его микроокружением, и в особенности – КНС, может быть ответственна за нарушение кишечного барьера при этих болезнях. КГ формирует обширную сеть клеток в слизистой, где она тесно контактирует с энтероцитами. Трансгенные эксперименты у мышей, нацеленные на кишечную глию, показали, что эта клеточная популяция играет важную роль не только в защите и трофике кишечных нейронов, но также в поддержании целостности кишечной слизистой и регуляции ее проницаемости и регенерации. Принудительное удаление КГ у мышей стойко вело к развитию молниеносного кишечного воспаления с отеком, инфильтрацией воспалительных клеток, разрушению слизистой, сосудов и мышечной гипертрофии с летальным исходом [27]. Гибель кишечных нейронов и поражение глиии с изменением экспрессии кислого фибриллярного белка и повышением экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости второго класса отмечается при болезни Крона, язвенном колите, некротизирующем энтероколите и при диабете [9, 33].

Учитывая сходство кишечной глиии и астроглиии мозга, особого внимания заслуживает концепция Savidge et al. [31] о единых механизмах регуляции кишечного и гематоэнцефалического (ГЭБ) барьеров. Глиальные клетки кишечника морфологически, иммуногистохимически и функционально эквивалентны астроцитам ЦНС [15]. Разрушение ГЭБ является причиной и (или) осложняет течение многих неврологических заболеваний, включая

инсульт, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз и другие нейровоспалительные недуги [4]. Астроглии принадлежит ключевая роль в регуляции ГЭБ. Отростки астроцитов и КГ находятся в тесном контакте с эндотелием и кишечными эпителиальными клетками, соответственно.

Способность индуцировать барьерные функции во многих случаях взаимозаменяема среди глиальных клеток. Так, трансплантация КГ в спинной мозг усиливает естественные процессы регенерации в местах поражения и стимулирует барьерную функцию ГЭБ. Различные факторы, секретируемые центральной и периферической глией, способны либо индуцировать барьерные свойства эндотелия (ГЭБ) и эпителия (кишечный барьер), соответственно, либо компрометировать их, приводя к болезням проницаемости ЦНС или, как уже отмечалось, кишечника [28]. При экспериментальном удалении астроцитов, окружающих место травматического повреждения мозга, нарушенный ГЭБ никогда не восстанавливается. Одним из факторов, стабилизирующих барьерную функцию кишечника, является S-нитрозоглутатион, продуцируемый кишечной глией и влияющий на экспрессию белков, ответственных за прочный межклеточный контакт (зонулин-1 и окклюдин). Недостаточное образование S-нитрозотиолов содействует патогенезу воспалительных заболеваний кишечника. В мозгу нитрозоглутатион обеспечивает целостность ГЭБ при травматическом поражении, редуцируя уровень пероксинитрита и других кислородных метаболитов и стимулируя нейрорегенерацию [22, 33]. К другим секреторным медиаторам, вовлеченных в формирование барьерной функции, относятся про- и противовоспалительные цитокины. Первые (ФНО, ИЛ-1,6) стимулируют выработку кислородных радикалов, обеспечивая детоксикацию инфекционного агента, но и повышают барьерную проницаемость; вторые (трансформирующий фактор β) – способствуют укреплению барьерной функции.

Астроглия мозга и КГ также экспрессируют кислый фибриллярный белок и Са-связывающий белок S100B. Функция первого пока неясна;

известно, что его уровень изменяется в зависимости от состояния КГ и при патологии. Что касается S100B протеина, то он, благодаря высокой диффузной способности и небольшому размеру, заслуживает особого внимания, претендуя на функции внутриклеточного мессенджера. Он локализуется в цитоплазме, ядре и внеклеточном матриксе астроцитов мозга и КГ. Это своего рода «двуликий Янус», действующий позитивно либо негативно в зависимости от его концентрации в окружающей среде. В мозгу S100B в наномолярной концентрации обеспечивает жизнеспособность нейронов, рост аксонов, оказывает пропролиферативный и нейрогенный эффект на астроглию и серотонинэргические нейроны, а также стимулирует пролиферацию астроцитов и увеличение уровня внутриклеточного Ca^{2+} . В микромолярных концентрациях этот же белок осуществляет нейродегенеративную и провоспалительную функцию, что наблюдается при синдроме Дауна, болезни Альцгеймера и других нейровоспалительных процессах в мозгу [15]. Что касается кишечника, – экспрессия и высвобождение S100B коррелирует с воспалительным статусом ЖКТ. Кроме того, S100B в микромолярных концентрациях аккумулируется в области рецептора конечных продуктов гликолиза (РКПГ). Эти взаимоотношения приводят к фосфорилированию митоген-активируемой протеин киназы и последующей активации транскрипционного ядерного фактора κB (NF- κB), что в свою очередь вызывает транскрипцию провоспалительных цитокинов и индуцибельной NO синтазы, определяя воспалительный статус и NO-зависимое воспаление при стеаторее (celiac disease), болезни Крона и язвенном колите. Предполагается, что это не единственный рецептор для S100B, так как функционально этот белок осуществляет не только внеклеточные сигналы, способствуя пролиферации и дифференцировке клеток, но также является внутриклеточным регулятором пролиферации, апоптоза, дифференцировки, что важно при патологии головного мозга, соединительной и мышечной тканей, в том числе и кардиомиоцитов [14, 21].

Воспаление и его значение для КМО

Как отмечалось выше, иммуновоспалительные процессы являются одной из главных причин дестабилизации барьерной функции кишечника и мозга. Несмотря на известную протективную роль КГ в природном иммунитете, она может быть активирована любым провоспалительным стимулом, действуя как антиген презентующие клетки и провоцируя синтез разнообразных цитокинов. Более того, КГ экспрессирует iNOS и L-аргинин, необходимые для синтеза оксида азота (NO), обладающего и защитными функциями против чужеродных антигенов (вирусов и бактерий), и известными провоспалительными свойствами. Защитная роль КНС определяется способностью глии и нейронов экспрессировать Toll рецепторы (TLR), распознающие микробные и вирусные патогены. Связывание с рецептором инициирует активацию ядерного фактора NF-κB и транскрипцию генов воспалительного ответа, ответственных за синтез медиаторов, в том числе и цитокинов, которые и обеспечивают элиминацию инфекционного агента, а также регулируют пролиферацию эпителия и его проницаемость [1, 23]. TLR3 и TLR7, узнающие вирусную РНК, и TLR4, распознающий ЛПС, – выявлены в кишечных сплетениях, дорзальных спинномозговых ганглиях мышц и в ганглии блуждающего нерва). Таким образом, КНС может быть напрямую активирована бактериальными и вирусными компонентами, осуществляя первую линию защиты кишечной стенки и передачу сигнала в мозг при наличии угрозы. Микроглия мозга экспрессирует все известные в настоящее время TLR. Нейроны ЦНС, в отличие от микроглии – не обладают конститутивной экспрессией вышеназванных рецепторов, – только индуцибельной – при патологии [8, 20]. Дерегуляция воспаления приводит к гиперпродукции цитокинов, кислородных метаболитов и нарушению барьерной функции и кишечника, и мозга. Это происходит при системном воспалении, показателем которого является увеличение С-реактивного белка в крови. Системное воспаление, как правило, ведет к повышению ЛПС в мозгу, – в тех областях, где отсутствует гематоэнцефалический барьер, – в

желудочковых зонах и близлежащих структурах, богатых сосудистыми сплетениями [33]. Межэндотелиальные контакты частично обращены к желудочковой поверхности и частично – к границе между около желудочковыми органами и смежными структурами, что объясняет диффузию крупных молекул в периваскулярную область. Циркулирующий ЛПС сначала достигает органов, лишенных ГЭБ и индуцирует транскрипцию собственного рецептора CD14, повышает биосинтез CD14 в паренхиматозных структурах, окружающих желудочки мозга, и затем достигает удаленных структур мозга (при наиболее тяжелом поражении). Хроническая эндотоксемия формирует устойчивое воспалительное состояние в около желудочковых зонах мозга с последующей дестабилизацией гематоэнцефалического барьера и распространением воспаления на другие участки мозга, следствием чего является развитие нейродегенерации [13, 20, 31, 33].

И еще один аспект КМО заслуживает внимания. У ВИЧ-инфицированных пациентов снижение CD4 Т-лимфоцитов вызывает разрушение слизистого барьера кишечника и повышение микробной транслокации, в том числе и ЛПС – в плазму крови. Повышенный уровень эндотоксина у этих пациентов облегчает его прохождение через ГЭБ в мозг и способствует развитию деменции, которая усугубляется повышенной чувствительностью ВИЧ-инфицированной микроглии и астроцитов к провоспалительным эффектам ЛПС [32]. В этом случае причиной когнитивных расстройств является не сам вирус иммунодефицита, а липополисахарид из кишечника. В свете этих данных лечение СПИДа и других барьерных заболеваний обретает новое направление, задача которого состоит в стабилизации барьеров в организме.

В настоящее время активно развиваются новые направления в исследовании молекулярных основ здоровья человека и риска возникновения различных заболеваний, включая геномику и эпигеномику человека, исследующие геном человека и влияние факторов среды на экспрессию генов соответственно [5]. В совокупности показано, что существуют генетические

различия, проявляющиеся как в морфологических особенностях внешнего облика человека, так и в особенностях многообразных физиологических функций, биохимических и психических реакций. От количества и локализации структурных изменений в ДНК во многом зависит склонность к патологии ЖКТ и ассоциированных с нею психических расстройств, атеросклероза, сахарного диабета и др. заболеваний [30]. Таким образом, коммуникации кишечника и мозга не ограничиваются потреблением пищи и насыщением, синтезом орексигенных и анорексигенных гормонов. Эти взаимоотношения во многом зависят от микрофлоры кишечника, они формируют целостность барьерной функции кишечника и мозга, что реализуется с участием микроглии и астроцитов. Барьерная дисфункция ЖКТ не только способствует развитию патологии кишечника, но также может приводить к мозговым нарушениям.

Литература

1. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г. Распознавание комменсальной микрофлоры образ распознающими рецепторами в физиологии и патологии человека // Журн. микробиол. – 2012. – № 3. – С. 82–89.
2. Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В. Значение нервной системы при воспалительных заболеваниях кишечника // Журн. микробиол. – 2011. № 1. – С. 92–100.
3. Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В. Роль дисфункции кишечного барьера в поддержании хронического воспалительного процесса различной локализации // Журн. микробиол. – 2010. – № 1. – С. 92–100.
4. Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В. Роль неспецифической инфекции в развитии острой и хронической патологии нервной системы // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. – № 4. – С. 8–14.
5. Парфенов А.И., Бондаренко В.М. Что нам дал вековой опыт познания симбионтной кишечной микрофлоры. Архив патологии. – 2012. – № 2. – С. 21–25.

6. Рябиченко Е.В., Бондаренко В.М. Роль кишечной бактериальной аутофлоры и ее эндотоксина в патологии человека // Журн.микробиол. – 2007. – № 3. – С. 103–111.
7. Attig L., Gabory A., Junien C. Nutritional developmental epigenomics: immediate and long-lasting effects // Proc. Nutr. Soc. – 2010. – Vol. 69 (2). – P. 221–231.
8. Barajon I., Serrao G., Arnaboldi F. et al. Toll-like receptors 3, 4, and 7 are expressed in the enteric nervous system and dorsal root ganglia // J. Histochem. Cytochem. – 2009. – Vol. 57 (11). – P. 1013–1023.
9. Bassotti G., Villanacci V., Fisogni S. et al. Enteric glial cells and their role in gastrointestinal motor abnormalities: Introducing the neuro-gliopathies // Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13 (30). – P. 4035–4041.
10. Berthoud H.R. Vagal and hormonal gut-brain communication: from satiation to satisfaction // Neurogastroenterol Motil. – 2008. – Vol. 20, S1. – P. 64–72.
11. Bienenstock J., Collins S. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: Psycho-neuroimmunology and the intestinal microbiota: clinical observations and basic mechanisms // Clin. Exp. Immunol. – 2010. – Vol. 160 (1). – P. 85–91.
12. Collins C.D., Purohit S., Podolsky R.H. et al. The application of genomic and proteomic technologies in predictive, preventive and personalized medicine // Vascul Pharmacol. – 2006. – Vol. 45 (5). – P. 258–267.
13. DeLegge M.H., Smoke A. Neurodegeneration and inflammation // Nutr. Clin. Pract. – 2008. – Vol. 23 (1). – P. 35–41.
14. Donato R, Sorci G, Riuzzi F. et al. S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal // Biochim. Biophys. Acta. – 2009.– Vol. 1793. – P. 1008–1022.
15. Girillo C., Sarnelli G., Esposito G. et al. S100B protein in the gut: The evidence for enteroglial-sustained intestinal inflammation // World J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 17 (10). – P. 1261–1266.

16. Goehler L.E., Lyte M., Gaykema R.P.A. Infection-induced viscerosensory signals from the gut enhance anxiety: implications for psychoneuroimmunology // *Brain Behav. Immun.* – 2007. – Vol. 21 (6). – P. 721–726.
17. Goodacre R. Metabolomics of a superorganism // *J. Nutr.* – 2007. – Vol. 137 (Suppl. 1). – P. 259S–266S.
18. Gordon J., Klaenhammer T.R. A rendezvous of our microbes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2011. – Vol. 108 (Suppl. 1). – P. 4513–4515.
19. Grenham S., Clarke G., Cryan J.F. et al. Brain–gut–microbe communication in health and disease // *Front. Physiol.* – 2011. – Vol. 2. – P. 94–108.
20. Hanke M.L., Kielian T. Toll-like receptors in health and disease in the brain: mechanisms and therapeutic potential // *Clinical Science.* – 2011. – Vol. 121. – P. 367–387.
21. Hermann A., Donato R., Weiger T.M. et al. S100 calcium binding proteins and ion channels // *Front. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 3. – P. 67–82.
22. Khan M., Sakakima H., Dhammu T.S. et.al. S-nitrosoglutathione reduces oxidative injury and promotes mechanisms of neurorepair following traumatic brain injury in rats // *J. Neuroinflammation.* – 2011. – Vol. 8. – P. 78–94.
23. Laflamme N., Rivest S. Toll-like receptor 4: the missing link of the cerebral innate immune response triggered by circulating gram-negative bacterial cell wall components // *FASEB J.* – 2001. – Vol. 15. – P. 155–163.
24. Lakhan S.E., Kirchgessner A. Neuroinflammation in inflammatory bowel disease // *J. Neuroinflammation.* – 2010. – Vol. 7. – P. 37.
25. Lee K.J., Tack J. Altered intestinal microbiota in irritable bowel syndrome // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2010. – Vol. 22 (5). – P. 493–498.
26. Maes M., Kubera M.M., Leunis J.C. 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 // *Neuro. Endocrinol. Lett.* – 2008. – Vol. 29 (1). – P. 117–24.

27. Nasser Y., Fernandez E., Keenan C.M. et al. Role of enteric glia in intestinal physiology: effects of the gliotoxin fluorocitrate on motor and secretory function // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2006. – Vol. 291 (5). – P. G912–927.
28. Neufeld K.M., Kang N., Bienstock J. et al. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2011. – Vol. 23. – P. 255–264.
29. Otsubo H., Kondoh T., Shibata M. et al. Induction of Fos expression in the rat forebrain after intragastric administration of monosodium L-glutamate, glucose and NaCl // *Neuroscience.* – 2011. – Vol. 196. – P. 97–103.
30. Proal A.D., Albert P.J., Marshall T.G. Autoimmune diseases and human metagenome. In: *Metagenomic of human body* (Nelson K.E. ed.) // Springer Media. – 2011.
31. Savidge T.C., Sofroniew M.V. Starring roles for astroglia in barrier pathologies of gut and brain // *Labor. Investig.* – 2007. – Vol. 87. – P. 731–736.
32. Sun J., Zheng J.H., Zhao M. Increased in vivo activation of microglia and astrocytes in the brains of mice transgenic for an infectious R5 human immunodeficiency virus type 1 provirus and for CD4-specific expression of human cyclin T1 in response to stimulation by lipopolysaccharides // *J. Virol.* – 2008. – Vol. 82 (11). – P. 5562–5572.
33. Willis C.L. Glia-induced reversible disruption of blood-brain barrier integrity and neuropathological response of the neurovascular unit // *Toxicol Pathol.* – 2011. – Vol. 39 (1). – P. 172–185.