

28. Hickl J., Argyropoulou A., Sakavitsi M. E., Halabalaki M., Al-Ahmad A., Hellwig E., Aligiannis N., Skaltsounis A. L., Wittmer A., Vach K., Karygianni L. Mediterranean herb extracts inhibit microbial growth of representative oral microorganisms and biofilm formation of *Streptococcus mutans*. PLOS One, 2018, vol. 13, no. 12, e0207574.

29. Saleem M, Nazir M., Ali M. S., Hussain H., Lee Y. S., Riaz N., Jabbar A. Antimicrobial natural products: an update on future antibiotic drug candidates. Nat. prod. rep., 2010, vol. 27, no. 2, pp. 238–254.

03.02.03 – Микробиология (медицинские науки)

УДК 616.345-008.87-08:616.89-092.9

DOI 10.17021/2019.14.4.60.67

© М.В. Свищева, А.Ю. Мухина, О.А. Медведева, А.В. Шевченко,  
И.И. Бобынцев, П.В. Калуцкий, Л.А. Андреева, Н.Ф. Мясоедов, 2019

## **МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МУЦИНОВОГО СЛОЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ КРЫС ПРИ ПРИМЕНЕНИИ СЕМАКСА В УСЛОВИЯХ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА**

*Свищева Мария Владимировна*, очный аспирант кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3, тел.: +7-920-268-04-24, e-mail: mascha.svisheva@yandex.ru.

*Мухина Александра Юрьевна*, ассистент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3, тел.: +7-919-135-29-08, e-mail: 111ms@mail.ru.

*Медведева Ольга Анатольевна*, доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3, тел.: +7-910-312-22-90, e-mail: olgafrida@rambler.ru.

*Шевченко Алина Владимировна*, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3, тел.: +7-920-269-13-72, e-mail: alina7227@mail.ru.

*Бобынцев Игорь Иванович*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 305041, Курск, ул. К. Маркса, д. 3, тел.: +7-910-316-49-09, e-mail: bobig@mail.ru.

*Калуцкий Павел Вячеславович*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3, тел.: +7-910-730-86-30, e-mail: pvk62@mail.ru.

*Андреева Людмила Александровна*, руководитель сектора регуляторных пептидов отдела химии физиологически активных веществ, ФГБУН Институт молекулярной генетики РАН, Россия, 123182, г. Москва, пл. акад. Курчатова, д. 2, тел.: (499) 196-02-16, e-mail: landr@img.ras.ru.

*Мясоедов Николай Федорович*, доктор химических наук, академик Российской академии наук, заведующий отделом химии физиологически активных веществ, ФГБУН Институт молекулярной генетики Российской академии наук, Россия, 123182, г. Москва, пл. акад. Курчатова, д. 2, тел.: (499) 196-00-01, e-mail: nfm@img.ras.ru.

Исследовано влияние интраперитонеального введения семакса в дозах 5, 50, 150 и 450 мкг/кг за 12–15 минут до начала стрессирования на микробиологическое состояние муцинового слоя толстой кишки крыс популяции Вистар при иммобилизационном стрессе. Воздействие стрессора приводило к изменению структуры толстокишечного микробиома за счет роста показателей частоты встречаемости и относительного среднего для условно-патогенных микроорганизмов. Установленные данные свидетельствуют о значительной роли иммобилизационного стресса в формировании дисбиоза. Семакс в дозах 50 и 150 мкг/кг нивелировал стресс-индуцированные изменения структуры микробиоценоза толстой кишки. Выявленные эффекты семакса могут реализовываться за счет центральных (нейротропных) и периферических механизмов действия нейропептида.

**Ключевые слова:** микробиоценоз, стресс, кишечно-мозговая ось, иммобилизация, семакс, стресс-ассоциированные изменения, микробиота толстой кишки.

## MICROECOLOGICAL CHANGE IN COLON MUCOSA OF RAT UNDER RESTRAINT STRESS CONDITIONS AND SEMAX TREATMENT

*Svishcheva Mariya V.*, post-graduate student, Kursk State Medical University, 3 K. Marksa St., Kursk, 305041, Russia, tel.: +7-920-268-04-24, e-mail: mascha.svisheva@yandex.ru.

*Mukhina Aleksandra Yu.*, Assistant, Kursk State Medical University, 3 K. Marksa St., Kursk, 305041, Russia, tel.: +7-919-135-29-08, e-mail: 111ms@mail.ru.

*Medvedeva Olga A.*, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Professor of Department, Kursk State Medical University, 3 K. Marksa St., Kursk, 305041, Russia, tel.: +7-910-312-22-90, e-mail: olgafrida@rambler.ru.

*Shevchenko Alina V.*, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Kursk State Medical University, 3 K. Marksa St., Kursk, 305041, Russia, tel.: +7-920-269-13-72, e-mail: alina7227@mail.ru.

*Bobyntsev Igor' I.*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Kursk State Medical University, 3 K. Marksa St., 305041, Russia, tel.: +7-910-316-49-09, e-mail: bobig@mail.ru.

*Kalutskiy Pavel V.*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Kursk State Medical University, 3 K. Marksa St., Kursk, 305041, Russia, tel.: +7-910-730-86-30, e-mail: pvk62@mail.ru.

*Andreeva Lyudmila A.*, Head of sector, Institute of Molecular Genetics, 2 Akademika Kurchatova Square, Moscow, 123182, Russia, tel.: (499) 196-02-16, e-mail: landr@img.ras.ru.

*Myasoedov Nikolay F.*, Dr. Sci. (Chem.), Academician of RAS, Head of Department, Institute of Molecular Genetics, 2 Akademika Kurchatova Square, Moscow, 123182, Russia, tel.: (499) 196-00-01, e-mail: nfm@img.ras.ru.

The article deals with Semax on the microecological state in colon mucosa of a rat under restraint stress. Semax was injected to Wistar male rats intraperitoneally at doses 5, 50, 150, 450  $\mu\text{g} / \text{kg}$  12-15 minutes before the start of stress. Stress led to a change in the structure of colon microbiome, due to an increase in the frequency of occurrence and the relative average for opportunistic pathogenic microorganisms. The established data indicate a significant role of restraint stress in the dysbiosis creation. Semax dosed 50 and 150  $\mu\text{g} / \text{kg}$  had a corrective effect stress-induced change in the structure of colon microbiocenosis. The revealed effects of Semax can be realized due to the central and peripheral mechanisms of action of the neuropeptide.

**Key words:** *microbiocenosis, stress, gut-brain axis, immobilization, semax, stress-associated changes, colon microbiota.*

**Введение.** Коммуникативные взаимодействия между мозгом и кишечником осуществляются посредством бинаправленной кишечно-мозговой оси [8, 10, 14, 18]. Микробиота толстой кишки является важным участником данных коммуникаций, оказывающим влияние на состояние нервной системы [15, 16]. Одним из механизмов реализации данного воздействия является продукция низкомолекулярных метаболитов микроорганизмов, способных взаимодействовать с чувствительными рецепторами энтеральной нервной системы [2, 7, 9, 11, 12]. В свою очередь, нервная система влияет на состояние микробиоты. Установлено, что иммобилизационный стресс – это одна из причин изменения качественного и количественного состава микробиоты толстой кишки [19, 20].

В связи с этим обоснованным представляется использование в качестве терапии стресс-ассоциированных изменений микробиоты препаратов, обладающих нейропротективным, антигипоксическим и ноотропным эффектами. К числу таких препаратов относится синтетический аналог фрагмента адренокортикотропного гормона семакс [3, 4, 6].

В настоящее время существует множество различных методик для оценки состояния мукозной микробиоты толстой кишки, которые имеют как преимущества, так и недостатки. Одним из наиболее перспективных направлений в оценке микробиоценозов является комплексный подход с использованием математических расчетов [5].

**Цель исследования:** изучить микроэкологическое состояние муцинового слоя толстой кишки при применении семакса в условиях иммобилизационного стресса.

**Материалы и методы исследования.** Эксперимент выполнен на 60 самцах крыс популяции Вистар массой 200–230 г, выращенных в SPF-виварии Института цитологии и генетики СО РАН. Животных содержали в стандартных условиях вивария, с искусственной сменой освещенности и в свободном доступе к пище и воде. Все исследования проводили в соответствии с требованиями, изложенными в Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при

экспериментальных исследованиях, директиве Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г. о защите животных, используемых для научных целей, а также под контролем регионального этического комитета.

Животные были разделены на 6 групп: 1 группу составили крысы, которым интраперитонеально вводили физиологический раствор из расчета 1 мл на 1 кг массы тела (интактные), особям 2 группы вводили аналогичные объемы физиологического раствора за 12–15 мин до моделирования иммобилизационного стресса, животным 3, 4, 5 и 6 групп вводили пептид семакс в дозах 5, 50, 150 и 450 мкг/кг массы тела и также моделировали иммобилизационный стресс.

Используемый в исследовании пептид семакс, представляет собой синтетический аналог фрагмента N-терминального конца адренкортикотропного гормона АКТГ<sub>4-7</sub> (Met-Glu-His-Phe), стабилизированный пептидной последовательностью Pro-Gly-Pro к действию экзо- и эндопептидаз, полученный в Институте молекулярной генетики РАН. Семакс растворяли в изотоническом растворе хлорида натрия и интраперитонеально вводили животным в вышеуказанных дозах за 12–15 мин до стрессорного воздействия в расчете 1 мл на 1 кг массы тела.

Иммобилизационный стресс моделировали путем помещения экспериментальных животных в тесные индивидуальные пеналы, выполненные из прозрачного перфорированного пластика на 2 часа на протяжении 14 дней [13]. Спустя указанное время крыс выводили из эксперимента под наркозом путем обескровливания и выделяли биоптаты толстой кишки.

Исследование пристеночной микробиоты толстой кишки экспериментальных животных проводили согласно методике Л.И. Кафарской и В.М. Коршунова [1]. Видовой состав микробиоценоза определяли при помощи масс-спектрометра *Maldi Biotyper Microflex* («Bruker Corporation», США). Количественное исследование микробиоты производили, рассчитывая число выросших колоний микроорганизмов – колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 г материала при посеве из максимального разведения, где отмечался рост не менее 10 колоний, и выражали в lg КОЕ/г массы исследуемого материала.

Комплексная оценка состояния микробиоценоза заключалась в расчете частоты встречаемости вида и относительного среднего каждого идентифицированного вида микроорганизмов [5].

Статистическую значимость различий полученных данных определяли с помощью t-критерия Стьюдента после проверки нормальности распределения изучаемых показателей. Обработку полученных данных проводили в программе *Microsoft Excel* (*Microsoft*, США).

**Результаты исследования и их обсуждение.** В условиях иммобилизационного стресса различий в частоте встречаемости облигатных представителей кишечного микробиоценоза не отмечалось: бифидобактерии, лактобактерии и кишечные палочки с нормальной ферментативной активностью встречались в 100 % исследуемых случаев (табл. 1).

Обнаруживались существенные изменения частоты встречаемости факультативных представителей микробиоценоза при иммобилизационном стрессе. В результате проведенного эксперимента установлено, что у крыс 2 группы частота встречаемости достоверно увеличилась для таких родов микроорганизмов, как *Proteus* и *Morganella* на 40 %, *Klebsiella* – на 60 %. Коагулазоотрицательные стафилококки и кишечные палочки со сниженной ферментативной активностью регистрировались у стрессированных крыс на 40 % достоверно чаще, чем у особей, не подвергавшихся воздействию иммобилизационного стресса.

Стресс индуцировал появление микроорганизмов, ранее не регистрируемых у интактных животных. Достоверные различия исследуемого показателя зафиксированы для *Staphylococcus aureus* и для микроорганизмов родов *Enterobacter*, *Citrobacter* и *Acinetobacter*, частота встречаемости их составила 70; 50; 50 и 40 %, соответственно.

Достоверных различий в значении исследуемого показателя для грибов рода *Candida* зарегистрировано не было, однако частота их встречаемости у стрессированных крыс возросла на 30 %.

Иммобилизация экспериментальных животных привела к уменьшению частоты встречаемости энтерококков на 50 %.

Использование пептида в дозе 5 мкг/кг не повлияло на частоту встречаемости идентифицированных микроорганизмов. Исключением являются коагулазоотрицательные стафилококки, определяемый показатель последних достоверно снизился и составил  $70,0 \pm 14,49$  %.

Введение семакса в дозе 50 мкг/кг приводило к снижению числового значения исследуемого показателя на 40 % для цитробактера, на 30 % для коагулазоотрицательных стафилококков, на 50 % для золотистого стафилококка и на 40 % для грибов рода *Candida*. В исследуемой группе не был идентифицирован *Acinetobacter* spp., который обнаружен у контрольных стрессированных животных. Частота встречаемости энтерококков возросла на 50 %.

В результате введения пептида в дозе 150 мкг/кг достоверно снизилась частота встречаемости бактерий родов *Enterobacter*, *Citrobacter* и коагулазоотрицательных стафилококков. В числовом выражении значение определяемого показателя составило  $10,0 \pm 9,49$ ,  $10,0 \pm 9,49$  и  $50,0 \pm 15,81$  %, соответственно. Микроорганизмы, идентифицируемые как *Enterococcus* spp., обнаруживались на 60 % чаще.

Применение пептида в дозе 450 мкг/кг не привело к статистически значимым изменениям частоты встречаемости представителей толстокишечного микробиоценоза по сравнению со стрессированным контролем. Обращают на себя внимание бактерии рода *Citrobacter*, частота встречаемости которых снизилась на 40 %.

Таблица 1

**Частота встречаемости представителей пристеночной микрофлоры кишечника крыс после введения семакса (% ,  $p \pm m_p$ )**

Выделенные микроорганизмы	Контроль (интактные крысы), n = 10	Животные, подвергшиеся иммобилизационному стрессу				
		Контроль n = 10	Введение семакса в дозе 5 мкг/кг, n = 10	Введение семакса в дозе 50 мкг/кг, n = 10	Введение семакса в дозе 150 мкг/кг, n = 10	Введение семакса в дозе 450 мкг/кг, n = 10
<i>Lactobacillus</i> spp.	100 ± 0,00	100 ± 0,00	100 ± 0,00	100 ± 0,00	100 ± 0,00	100 ± 0,00
<i>Bifidobacterium</i> spp.	100 ± 0,00	100 ± 0,00	100 ± 0,00	100 ± 0,00	100 ± 0,00	100 ± 0,00
<i>E. coli</i> с нормальной ферментативной активностью	100 ± 0,00	100 ± 0,00	100 ± 0,00	100 ± 0,00	100 ± 0,00	100 ± 0,00
<i>E. coli</i> со сниженной ферментативной активностью	30 ± 14,49	70 ± 14,49	70 ± 14,49	40 ± 15,49	50 ± 15,81	70 ± 14,49
<i>Enterobacter</i> spp.	0 ± 0,00	50 ± 15,81 <sup>x</sup>	20 ± 12,65	20 ± 12,65	10 ± 9,49*	40 ± 15,49
<i>Citrobacter</i> spp.	0 ± 0,00	50 ± 15,81 <sup>x</sup>	60 ± 15,49	10 ± 9,49*	10 ± 9,49*	10 ± 9,49*
<i>Proteus</i> spp.	20 ± 12,65	60 ± 15,49 <sup>x</sup>	70 ± 14,49	30 ± 14,49	50 ± 15,81	80 ± 12,65
<i>Klebsiella</i> spp.	20 ± 12,65	80 ± 12,65 <sup>x</sup>	90 ± 9,49	90 ± 9,49	60 ± 15,49	80 ± 12,65
<i>Morganella</i> spp.	30 ± 14,49	70 ± 14,49 <sup>x</sup>	50 ± 15,81	30 ± 14,49	40 ± 15,49	70 ± 14,49
<i>Acinetobacter</i> spp.	0 ± 0,00	40 ± 15,49 <sup>x</sup>	40 ± 15,49	0 ± 0,00*	10 ± 9,49	60 ± 15,49
<i>Enterococcus</i> spp.	90 ± 9,49	40 ± 15,49 <sup>x</sup>	50 ± 15,81	90 ± 9,49*	100 ± 0,00*	70 ± 15,49
<i>Staphylococcus</i> (коагулазоотрицательные)	60 ± 15,49	100 ± 0,00 <sup>x</sup>	70 ± 14,49*	70 ± 14,49*	50 ± 15,81*	80 ± 12,65
<i>Staphylococcus aureus</i>	0 ± 0,00	70 ± 14,49 <sup>x</sup>	50 ± 15,81	20 ± 14,49*	30 ± 14,49	70 ± 14,49
<i>Candida</i> spp.	60 ± 15,49	90 ± 9,48	80 ± 12,65	50 ± 15,81*	60 ± 15,49	70 ± 14,49

Примечание: x –  $p \leq 0,05$  по сравнению с 1 группой (физиологический раствор), \* –  $p \leq 0,05$  по сравнению с 2 группой (физиологический раствор + стресс)

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что во всех экспериментальных группах преобладающую долю в популяции составили бифидобактерии и лактобактерии (рис. 1).

В условиях иммобилизационного стресса значительно снизилось относительное среднее значение количества бифидобактерий и лактобактерий, а также количество кишечных палочек с нормальной ферментативной активностью. При этом доля кишечных палочек со сниженной ферментативной активностью увеличилась в 2,3 раза.

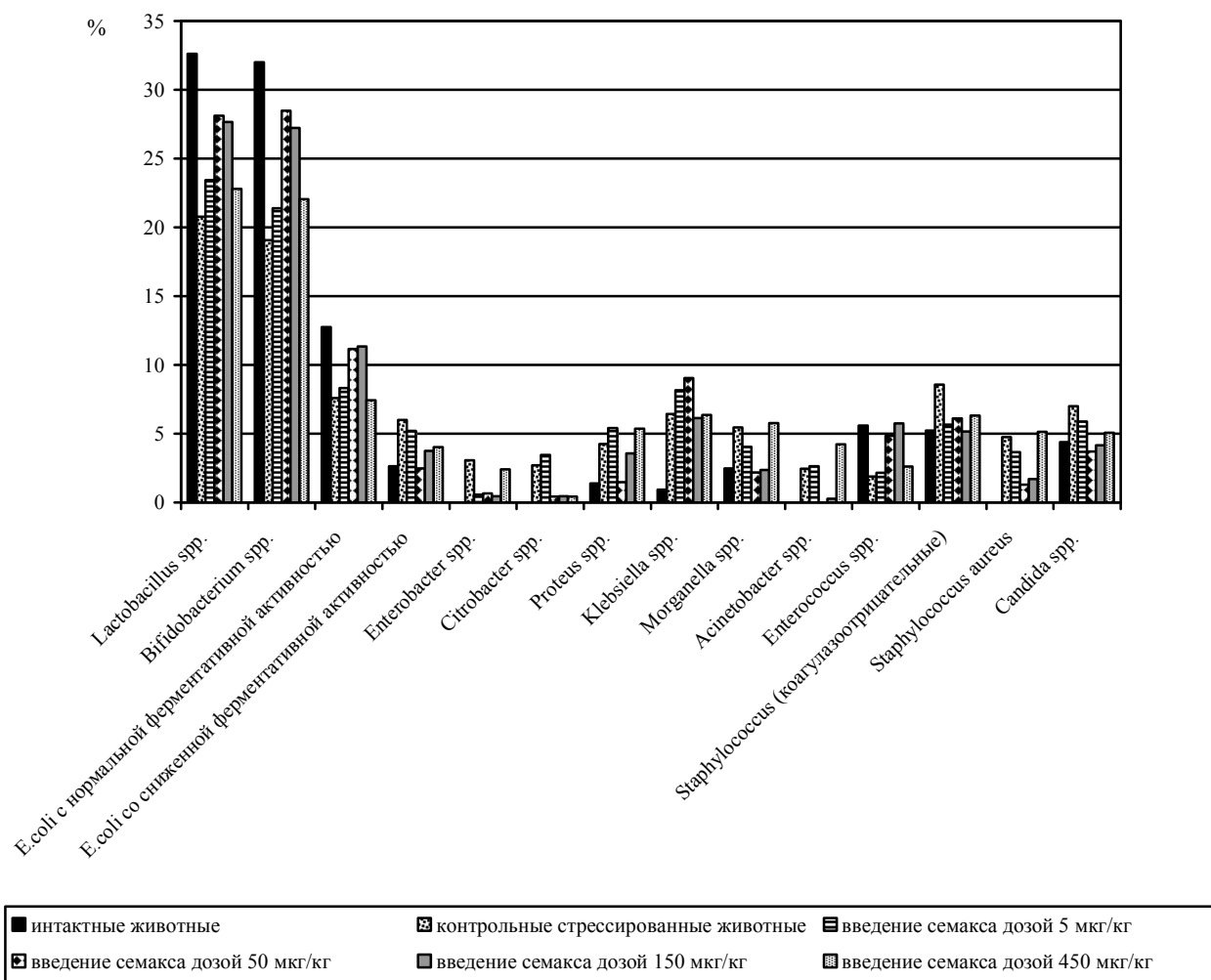
Уменьшение количества облигатных представителей микробиоценоза толстой кишки в результате иммобилизации приводило к росту относительного среднего значения количества некоторых факультативных представителей: *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Morganella* spp., *Staphylococcus* (коагулазоотрицательный), *Candida* spp. У контрольной группы стрессированных крыс также отмечалось появление ранее не обнаруживаемых у интактных животных микроорганизмов, которые относятся к родам *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Citrobacter* и виду *Staphylococcus aureus*.

Использование нейрпептида семакса в дозе 5 мкг/кг существенно не влияло на структуру толстокишечного микробиоценоза по сравнению с контрольной группой животных, подвергавшихся иммобилизационному стрессу.

Наиболее эффективным являлось применение семакса в дозе 50 мкг/кг, при которой значения определяемого показателя максимально приблизились к значениям относительного среднего интактных животных, не подвергавшихся стрессированию.

В результате введения пептида в дозе 150 мкг/кг относительное среднее количества

условно-патогенных представителей пристеночной микробиоты толстой кишки сократилось в результате роста числа облигатных микроорганизмов, однако цифровые значения данного показателя не достигали соответствующих значений в группе животных, не подвергавшихся иммобилизации.



**Рис. Относительное среднее (доля) каждого идентифицированного вида микроорганизмов микробиоты толстой кишки при иммобилизационном стрессе и при применении семакса, %**

При использовании семакса в дозе 450 мкг/кг значительных изменений структуры муцинового микробиоценоза толстой кишки по сравнению с контрольной стрессированной группой не наблюдалось.

**Заключение.** Установленные микрoэкологические изменения толстой кишки при иммобилизационном стрессе соответствуют существующим данным о взаимодействии между микробиотой кишечника и центральной нервной системой [10]. Согласно современным представлениям, стрессоры различной этиологии и интенсивности, активируя симпатоадреналовую систему, могут воздействовать на проницаемость слизистой оболочки, позволяя бактериям пересекать эпителиальный барьер и активировать иммунный ответ [17].

В условиях иммобилизационного стресса вышеуказанные механизмы вызывают изменения в структуре за счет увеличения частоты встречаемости и относительного среднего условно-патогенных микроорганизмов, при этом сохраняя степень доминирования облигатных представителей толстокишечного микробиома экспериментальных животных.

Применение семакса в условиях иммобилизационного стресса нивелировало выявленные стресс-индуцированные сдвиги в составе микробиоценоза толстой кишки, наиболее выраженное действие наблюдалось при введении пептида в дозах 50 и 150 мкг/кг. Данные эффекты семакса могут быть связаны как с центральным (нейротропным) действием вследствие анксиолитической и нейропротекторной активности, так и с периферическим, основанном на взаимодействии нейропептида с меланокортиновыми рецепторами, локализованными в толстой кишке [3, 4, 6]. Возможность развития

периферических эффектов семакса подтверждается иммуномодулирующим действием препарата при стрессе за счет восстановления показателей фагоцитарного индекса, общего количества лейкоцитов и фагоцитарного числа [8].

Таким образом, применение семакса эффективно корригирует выявленные микробиологические изменения мицинового слоя толстой кишки экспериментальных животных.

### Список литературы

1. Богданова, Е. А. Исследование пристеночной микрофлоры желудочно-кишечного тракта крыс при пероральном введении пробиотических препаратов / Е. А. Богданова, Ю. В. Несвижский, А. А. Воробьев // Вестник РАМН. – 2006. – № 2. – С. 6–10.
2. Ивашкин, В. Т. Кишечный микробиом как фактор регуляции деятельности энтеральной и центральной нервной системы / В. Т. Ивашкин, К. В. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 5. – С. 11–19.
3. Левицкая, Н. Г. Исследование спектра физиологической активности аналога АКГГ4-10 гептапептида семакс / Н. Г. Левицкая, Н. Ю. Глазова, Е. А. Себенцова, Д. М. Манченко, Д. А. Виленский, Л. А. Андреева, А. А. Каменский, Н. Ф. Мясоедов // Нейрохимия. – 2008. – № 1. – С. 111–118.
4. Манченко, Д. М. Ноотропные и анальгетические эффекты семакса при различных способах введения / Д. М. Манченко, Н. Ю. Глазова, Н. Г. Левицкая, Л. А. Андреева, А. А. Каменский, Н. Ф. Мясоедов // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2010. – Т. 96, № 10. – С. 1014–1023.
5. Плоскирева, А. А. Системный подход к оценке микробиоценоза желудочно-кишечного тракта при острых кишечных инфекциях у детей / А. А. Плоскирева, А. В. Горелов // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 151–165.
6. Романова, Г. А. Нейропротективное и антиамнестическое действие семакса при экспериментальном ишемическом инфаркте коры головного мозга / Г. А. Романова, Д. Н. Силачев, Ф. М. Шакова, Ю. Н. Квашенникова, И. В. Викторов, С. М. Шрам, Н. Ф. Мясоедов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т. 142, № 12. – С. 618–621.
7. Рябиченко, Е. В. Кишечно-мозговые взаимоотношения в норме и патологии / Е. В. Рябиченко, В. М. Бондаренко // Верхневолжский медицинский журнал. – 2013. – № 11. – С. 1–15.
8. Самогруева, М. А. Экспериментальное обоснование применения Семакса как модулятора иммунного ответа на модели «социального» стресса / М. А. Самогруева, А. Л. Ясенявская, В. Х. Мурталиева, О. А. Башкина, Н. Ф. Мясоедов, Л. А. Андреева, А. В. Караулов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2018. – Т. 166, № 12. – С. 718–722.
9. Bienenstock, J. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders : Psycho-neuroimmunology and the intestinal microbiota : clinical observations and basic mechanisms / J. Bienenstock, S. Collins // Clin. Exp. Immunol. – 2010. – Vol. 160, № 1. – P. 85–91.
10. Foster, J. A. Gut-brain axis : how the microbiome influences anxiety and depression / J. A. Foster, K. A. McVey Neufeld // Trends Neurosci. – 2013. – Vol. 36, № 5. – P. 305–312.
11. Goehler, L. E. Infection-induced viscerosensory signals from the gut enhance anxiety : implications for psychoneuroimmunology / L. E. Goehler, M. Lyte, R. P. A. Gaykema // Brain Behav. Immun. – 2007. – Vol. 21, № 6. – P. 721–726.
12. Hansen, M. B. The enteric nervous system I : organisation and classification / M. B. Hansen // Pharmacol. Toxicol. – 2003. – Vol. 92, № 3. – P. 105–113.
13. Kim, M. H. Chronic exercise improves repeated restraint stress-induced anxiety and depression through 5HT1A receptor and cAMP signaling in hippocampus / M. H. Kim, Y. H. Leem // J. Exerc. Nutrition Biochem. – 2014. – Vol. 18, № 1. – P. 97–104.
14. Liang, S. Administration of Lactobacillus helveticus NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress / S. Liang, T. Wang, X. Hu, J. Luo, W. Li, X. Wu, Y. Duan, F. Jin // Neuroscience. – 2015. – Vol. 310, № 2. – P. 561–577.
15. Mayer, E. A. Gut feelings : the emerging biology of gut-brain communication / E. A. Mayer // Nat. Rev. Neurosci. – 2011. – Vol. 12, № 8. – P. 453–466.
16. Stilling, R. M. Microbial genes, brain & behaviour – epigenetic regulation of the gut-brain axis / R. M. Stilling, T. G. Dinan, J. F. Cryan // Genes Brain Behav. – 2014. – Vol. 13, № 1. – P. 69–86.
17. Taché, Y. Brain and gut CRF signaling : biological actions and role in the gastrointestinal tract / Y. Taché, M. Larauche, P. Q. Yuan, M. Million // Curr. Mol. Pharmacol. – 2018. – Vol. 11, № 1. – P. 51–71.
18. Tillisch, K. The effects of gut microbiota on CNS function in humans / K. Tillisch // Gut Microbes. – 2014. – Vol. 5, № 3. – P. 404–410.
19. West, C. Lactobacillus rhamnosus strain JB-1 reverses restraint stress-induced gut dysmotility / C. West, R. Y. Wu, A. Wong, A. M. Stanis, R. Yan, K. K. Min, M. Pasyk, K. A. McVey Neufeld, M. I. Karamat, J. A. Foster, J. Bienenstock, P. Forsythe, W. A. Kunze // Neurogastroenterology and Motility. – 2016. – Vol. 29, № 1. – P. 1–12.

20. Wong, M. L. Inflammasome signaling affects anxiety- and depressive-like behavior and gut microbiome composition / M. L. Wong, A. Inerra, M. D. Lewis, C. A. Mastronardi, L. Leong, J. Choo, S. Kentish, P. Xie, M. Morrison, S. L. Wesselingh, G. B. Rogers, J. Licinio // *Molecular Psychiatry*. – 2016. – Vol. 21, № 6. – P. 797–805.

### References

1. Bogdanova Ye. A. Nesvizhskiy Yu. V., Vorob'ev A. A. Issledovanie pristenochnoy mikroflory zheludochno-kishechnogo trakta krysa pri peroral'nom vvedenii probioticheskikh preparatov [Study of parietal microflora of the gastrointestinal tract of rats with oral administration of probiotic preparations]. *Vestnik RAMN [Bulletin of the Russian academy of medical sciences]*, 2006, no. 2, pp. 6–10.
2. Ivashkin, V. T., Ivashkin K. V. Kishechnyy mikrobiom kak faktor regulyatsii deyatelnosti enteral'noy i tsentral'noy nervnoy [Intestinal microbiome as a factor in the regulation of the enteric and central nervous system]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii [Russian Journal of gastroenterology, hepatology and coloproctology]*, 2017, no. 5, pp. 11–19.
3. Levitskaya N. G., Glazova N. Yu., Sebentsova Ye. A., Manchenko D. M., Vilenskiy D. A., Andreeva L. A., Kamenskiy A. A., Myasoedov N. F. Issledovanie spektra fiziologicheskoy aktivnosti analoga AKTG4-10 heptapeptida semaksa [Study of the spectrum of physiological activity of the ACTH4-10 analogue of heptapeptide semax]. *Neyrokhimiya [Neurochemistry]*, 2008, no. 1, pp. 111–118.
4. Manchenko D. M., Glazova N. Yu., Levitskaya N. G., Andreeva L. A., Kamenskiy A. A., Myasoedov N. F. Nootropnye i anal'geticheskiye efekty semaksa pri razlichnykh sposobakh vvedeniya [Nootropic and analgesic effects of Semax with various methods of administration]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I. M. Sechenova. [Russian physiological journal I. M. Sechenova]*, 2010, no. 10, pp. 1014–1023.
5. Ploskireva A. A., Gorelov A. V. Sistemnyy podkhod k otsenke mikrobiotsenoza zheludochno-kishechnogo trakta pri ostrykh kishechnykh infektsiyakh u detey [A systematic approach to assessing the microbiocenosis of the gastrointestinal tract in acute intestinal infections in children]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]*, 2015, no. 5, pp. 151–165.
6. Romanova G. A., Silachev D. N., Shakova F. M., Kvashennikova Yu. N., Viktorov I. V., Shram S. M., Myasoedov N. F. Neyroprotektivnoye i antiamnestichekoye deystvie semaksa pri eksperimental'nom ishemicheskom infarkte kory golovnogo mozga [Neuroprotective and anti-amnestic effects of Semax in experimental ischemic cerebral infarction]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]*, 2006, no. 12, pp. 618–621.
7. Ryabichenko Ye. V., Bondarenko V. M. Kishechno-mozgovye vzaimootnosheniya v norme i patologii [Intestinal and cerebral relationships are normal and pathological]. *Verkhnevolskiy meditsinskiy zhurnal [Verkhnevolsk medical journal]*, 2013, no. 11, pp. 1–15.
8. Samotrueva M. A., Yasenyavskaya A. L., Murtaliev V. Kh., Bashkina O. A., Myasoedov N. F., Andreeva L. A., Karaulov A. V. Eksperimental'noe obosnovanie primeneniya Semaksa kak modulyatora immunnogo otveta na modeli "sotsial'nogo" stressa [Experimental substantiation of the use of Semax as a modulator of the immune response on the model of "social" stress]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]*, 2018, no. 12, pp. 718–722.
9. 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, no. 1, pp. 85–91.
10. Foster J. A., McVey Neufeld K. A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.*, 2013, vol. 36, no. 5, pp. 305–312.
11. 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 no. 6, pp. 721–726.
12. Hansen, M. B. The enteric nervous system I: organisation and classification. *Pharmacol. Toxicol.*, 2003, vol. 92, no. 3, pp. 105–113.
13. Kim M. H., Leem Y. H. Chronic exercise improves repeated restraint stress-induced anxiety and depression through 5HT1A receptor and cAMP signaling in hippocampus. *J. Exerc. Nutrition Biochem.*, 2014, vol. 18, no. 1, pp. 97–104.
14. Liang S., Wang T., Hu X., Luo J., Li W., Wu X., Duan Y., Jin F. Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience*, 2015, vol. 310, no. 2, pp. 561–577.
15. Mayer E. A. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2011, vol. 12, no. 8, pp. 453–466.
16. Stilling R. M., Dinan T. G., Cryan J. F. Microbial genes, brain & behaviour - epigenetic regulation of the gut-brain axis. *Genes Brain Behav.*, 2014, vol. 13, no. 1, pp. 69–86.
17. Taché Y., Larauche M., Yuan P. Q., Million M. Brain and gut CRF signaling: biological actions and role in the gastrointestinal tract. *Curr. Mol. Pharmacol.*, 2018, vol. 11, no. 1, pp. 51–71.
18. Tillisch K. The effects of gut microbiota on CNS function in humans. *Gut Microbes*, 2014, vol. 5, no. 3, pp. 404–410.

19. West C., Wu R. Y., Wong A., Stanisz A. M., Yan R., Min K. K., Pasyk M., McVey Neufeld K. A., Karamat M. I., Foster J. A., Bienenstock J., Forsythe P., Kunze W. A. Lactobacillus rhamnosus strain JB-1 reverses restraint stress-induced gut dysmotility. *Neurogastroenterology and Motility*, 2016, vol. 29, no. 1, pp. 1–12.
20. Wong M. L., Inserra A., Lewis M. D., Mastronardi C. A., Leong L., Choo J., Kentish S., Xie P., Morrison M., Wesselingh S. L., Rogers G. B., Licinio J. Inflammasome signaling affects anxiety- and depressive-like behavior and gut microbiome composition. *Molecular Psychiatry*, 2016, vol. 21, no. 6, pp. 797–805.