

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА ТОЛСТОЙ КИШКИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА И ПРИ ПРИМЕНЕНИИ СЕЛАНКА

А.Ю. Мухина¹, О.А. Медведева¹, М.В. Свищева¹, А.В. Шевченко¹, Н.Н. Ефремова¹, И.И. Бобынцев¹, П.В. Калущий¹, Л.А. Андреева², Н.Ф. Мясоедов²

¹ ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Курск, Россия

² Институт молекулярной генетики РАН, Москва, Россия

Резюме. Согласно современным представлениям, стресс оказывает существенное влияние на состав микробиоценоза за счет изменения проницаемости кишечного барьера и провоспалительного действия. Данное обстоятельство, в свою очередь, изменяет поведенческие реакции, тревожность и стресс-реакцию. В связи с этим представляется перспективным использование нейротропных препаратов на основе регуляторных пептидов, к числу которых относится селанк, для коррекции стресс-индуцированного дисбиоза. Целью работы явилась оценка состояния микробиоценоза толстой кишки крыс при применении селанка и в условиях экспериментально моделированного хронического иммобилизационного стресса. Исследование выполнено на 65 крысах-самцах Вистар, которые были разделены на пять групп по 13 особей в каждой: первая группа представлена крысами, которым вводили физиологический раствор; во вторую группу вошли животные, которым вводили физиологический раствор и моделировали хронический иммобилизационный стресс; животным третьей, четвертой и пятой групп вводили селанк в дозах 80, 250 и 750 мкг/кг массы тела соответственно и моделировали хронический иммобилизационный стресс. Количественное и качественное исследование пристеночной микробиоты толстой кишки экспериментальных животных проводили по методике Л.И. Кафарской и В.М. Коршунова. Идентификацию микроорганизмов осуществляли с помощью масс-спектрометра «Maldi Biotyper Microflex» (Bruker, США). Удельное содержание микроорганизмов выражали в Ig КОЕ/г массы исследуемого материала. Для каждого идентифицированного рода микроорганизмов вычисляли относительное среднее и частоту встречаемости. Статистическую значимость различий средних величин определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Хронический иммобилизационный стресс в эксперименте не привел к смене доминантных представителей микробиоты толстой кишки крыс и не снизил частоту их встречаемости, однако существенно повлиял на значения определяемых показателей в отношении факультативных микроорганизмов, изменив структуру исследуемых популяций за счет увеличения доли условно-патогенных бактерий. Применение селанка привело к нивелированию сдвигов в составе толстокишечного микробиоценоза, вызванных стрессом. Причем значения определяемых показателей в результате применения селанка в дозе 750 мкг/кг достигали таковых в группе не стрессированных животных. Установленные эффекты селанка, предположительно, могут реализовываться за счет как центрального, так и периферического действия препарата, в том числе иммуномодулирующего и противовоспалительного. Таким образом, применение селанка способствовало восстановлению состава микробиоценоза толстой кишки при стрессе.

Ключевые слова: селанк, микробиоценоз, иммобилизационный стресс, микробиота, дисбиоз.

Адрес для переписки:

Мухина Александра Юрьевна
305041, Россия, г. Курск, ул. К. Маркса, 3,
Курский государственный медицинский университет.
Тел.: 8 (4712) 58-81-43 (служебн.); 8 919 135-29-08 (моб.).
E-mail: 111ms@mail.ru

Contacts:

Aleksandra Yu. Mukhina
305041, Russian Federation, Kursk, K. Marksa str., 3,
Kursk State Medical University.
Phone: +7 (4712) 58-81-43 (office); +7 919 135-29-08 (mobile).
E-mail: 111ms@mail.ru

Библиографическое описание:

Мухина А.Ю., Медведева О.А., Свищева М.В., Шевченко А.В., Ефремова Н.Н., Бобынцев И.И., Калущий П.В., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. Оценка состояния микробиоценоза толстой кишки крыс в условиях хронического иммобилизационного стресса и при применении селанка // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 5–6. С. 805–810. doi: 10.15789/2220-7619-2019-5-6-805-810

Citation:

Mukhina A.Yu., Medvedeva O.A., Svishcheva M.V., Shevchenko A.V., Efremova N.N., Bobyntsev I.I., Kalutsky P.V., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. State of rat colon microbiocenosis in chronic restraint stress treated with Selank // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2019, vol. 9, no. 5–6, pp. 805–810. doi: 10.15789/2220-7619-2019-5-6-805-810

STATE OF RAT COLON MICROBIOCENOSIS IN CHRONIC RESTRAINT STRESS TREATED WITH SELANK**Mukhina A.Yu.^a, Medvedeva O.A.^a, Svishcheva M.V.^a, Shevchenko A.V.^a, Efremova N.N.^a, Bobyntsev I.I.^a, Kalutsky P.V.^a, Andreeva L.A.^b, Myasoedov N.F.^b**^a *Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation*^b *Institute of Molecular Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation*

Abstract. It is currently accepted that stress significantly affects composition of microbiocenosis due to changes in permeability of intestinal barrier and pro-inflammatory effects. This, in turn, changes behavioral reactions, anxiety and stress response. In this regard, it seems promising to use regulatory peptide-based neurotropic drugs including Selank to correct stress-induced dysbiosis. Our study was aimed at assessing state of rat colon microbiocenosis in modelled chronic restraint stress and treated with Selank by using 65 Wistar male rats divided into five groups (per 13 rats in each): group 1 — rats injected with saline; group 2 — injected with saline and induced chronic restraint stress; group 3–5 — administered with Selank at dose of 80 µg/kg, 250 µg/kg and 750 µg/kg body weight, respectively, and induced chronic restraint stress. Quantitative and qualitative study of animal colon microbiota was carried out according to the method by L.I. Kafarskaja and V.M. Korshunov. Identification of microorganisms was carried out by using a Maldi Biotyper Microflex mass spectrometer (Bruker, United States). Microbial species-specific composition was presented as lg CFU/g mass of examined sample. For each identified microbial genus, the relative mean and frequency of occurrence were calculated. Statistical significance of differences in mean values was determined by using Student's t-test. Chronic restraint stress in the experiment did not result in affecting dominant microbiota species in rat colon nor reduce their frequency, however, it significantly influenced examined parameters for commensal microbiota disturbing pattern of pathogenic bacterial strains. Use of Selank led to the reversing changes in composition of colonic microbiocenosis caused by stress model. Moreover, magnitude of parameters examined in experiment after applying Selank at dose of 750 µg/kg reached those in non-stressed animals. Thus, effects related to Selank administration may presumably be mediated due to both central and peripheral effects including immunotropic and anti-inflammatory activities which contributed to restoring colon microbiocenosis composition in stress model.

Key words: *Selank, microbiocenosis, restraint stress, microbiota, dysbiosis.*

Введение

В общебиологическом плане стресс является неспецифической психофизиологической реакцией организма на воздействие любых экстремальных факторов физической, биологической и психогенной природы [9]. Современные условия жизнедеятельности приводят к тому, что различные по продолжительности и природе стрессорные факторы воздействуют на человека на протяжении всей жизни. Хронический иммобилизационный стресс, являясь важным аспектом современной медицины, обусловлен такими физиологическими и социальными причинами, как снижение нагрузки на опорно-двигательный аппарат, пребывание в помещениях малого объема, информационные перегрузки, малоподвижный образ жизни.

Известно, что стрессорное воздействие способно модулировать профиль микробиоты [7, 12]. Причем даже кратковременный стресс на ранних этапах развития способен влиять на состояние микробиоценоза толстой кишки в течение всей жизни [8, 11]. Данные аберрации качественного и количественного состава микробиоты, в свою очередь, влияют на поведенческие реакции, когнитивные способности, тревожность и стресс-реакцию [7]. В связи с этим представляется перспективным и патогенетически обоснованным исследование возможности применения нейротропных препаратов на основе регуляторных пептидов для коррекции стресс-индуцированных сдвигов в составе толстокишечного микробиоценоза. Препараты данной группы, к числу которых относится гептапептид селанк, выгодно отлича-

ются от других анксиолитиков и антидепрессантов высокой биологической активностью, полифункциональностью и отсутствием при этом нежелательных эффектов [3]. Установлено, что селанк наряду с нейротропным действием обладает иммуномодулирующей активностью, антикоагулянтными свойствами, снижает ulcerогенные эффекты стресса, что и послужило основанием для выбора селанка с целью коррекции стресс-индуцированного дисбиоза [1, 4, 6].

В связи с вышеизложенным, целью работы явилась оценка состояния микробиоценоза толстой кишки крыс при применении селанка и в условиях экспериментально моделированного хронического иммобилизационного стресса.

Материалы и методы

Исследование проведено на 65 крысах-самцах Вистар весом 250–280 г, которые были получены из Питомника лабораторных животных Филиала Института биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (г. Пущино) и содержались в стандартных условиях со свободным доступом к воде и гранулированному корму, при световом режиме 12 ч — свет, 12 ч — темнота и температуре воздуха 22–24°C. Эксперимент выполнен в соответствии с Хельсинкской декларацией о гуманном отношении к животным, директивы Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, использующихся для научных целей, и в соответствии с решением регионального этического комитета при

Курском государственном медицинском университете. Исследуемые животные были разделены на пять групп по 13 особей в каждой. Первая группа представлена крысами, которым вводили физиологический раствор; во вторую группу вошли животные, которым вводили физиологический раствор и моделировали хронический иммобилизационный стресс (ХИС); животным третьей, четвертой и пятой групп вводили селанк в дозах 80, 250 и 750 мкг/кг массы тела соответственно и моделировали ХИС.

Применяемый в работе гептапептид Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (селанк), синтезированный в Институте молекулярной генетики РАН, растворяли в физиологическом растворе и вводили экспериментальным животным парентерально (внутрибрюшинно) в соответствующих дозах за 15 минут до начала стрессорного воздействия в объеме из расчета 1 мл на 1 кг массы тела. Контрольным животным вводили эквивалентные объемы физиологического раствора.

Хронический иммобилизационный стресс моделировали помещением крыс в индивидуальные тесные пластиковые боксы с отверстиями для вентиляции ежедневно на 2 часа в течение 14 дней [10]. По истечении указанного срока животных выводили из эксперимента под эфирным наркозом обескровливанием путем забора крови из правого желудочка сердца и выделяли биоптаты толстой кишки.

Количественное и качественное исследование пристеночной микробиоты толстой кишки экспериментальных животных проводили по методике Л.И. Кафарской и В.М. Коршунова [2]. Идентификацию микроорганизмов осуществляли с помощью масс-спектрометра «Maldi Biotyper Microflex» (Bruker, США). Удельное содержание микроорганизмов выражали в lg КОЕ/г массы исследуемого материала.

Для оценки состояния микробиоценоза толстой кишки крыс рассчитывали частоту встречаемости рода. Данный показатель отражает долю животных, у которых обнаружен соответствующий род микроорганизмов. Кроме того, для каждого идентифицированного рода микроорганизмов вычисляли относительное среднее, то есть долю в исследуемой популяции [5].

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

Результаты

При исследовании частоты встречаемости идентифицированных микроорганизмов было установлено, что формирование ХИС не привело к изменению значений данного показателя для таких облигатных представителей микро-

биоценоза, как лактобациллы, бифидобактерии и кишечная палочка с нормальной ферментативной активностью, однако кишечная палочка со сниженной ферментативной активностью встречалась на 46,5% чаще, чем у животных, не подвергшихся стрессу (табл.).

Вместе с тем отмечалось достоверное увеличение частоты встречаемости ряда факультативных микроорганизмов, относящихся к родам *Klebsiella* (на 61% по сравнению с нестрессированным контролем), *Morganella* (на 38%), *Staphylococcus* (коагулазоотрицательные) (на 62%), *Candida* (на 38%). Отдельные условно-патогенные представители микробиоты, в том числе энтеробактерии, цитробактерии, протеи, ацинетобактерии и золотистый стафилококк, были зарегистрированы только у животных, подвергшихся ХИС.

Статистически значимые различия между значениями определяемого показателя при применении селанка в дозе 80 мкг/кг в условиях ХИС были установлены только для ацинетобактеров, которые не идентифицировались в данной группе животных, и золотистого стафилококка, частота встречаемости которого сократилась на 53,5% по сравнению со стрессированным контролем.

Введение селанка в дозе 250 мкг/кг крысам, подвергшимся ХИС, привело к достоверному снижению частоты встречаемости энтеробактеров на 46,5%, протеев — на 23%, клебсиелл — на 77%, морганелл — на 38,5%, коагулазоотрицательных стафилококков — на 46%, грибов рода *Candida* — на 38% по сравнению со стрессированным контролем. При этом в исследуемой группе не были идентифицированы *Citrobacter* spp., *Acinetobacter* spp. и *Staphylococcus aureus*, которые регистрировались у стрессированных животных в $46 \pm 13,82$, $38 \pm 13,46$ и $61,5 \pm 13,5\%$ случаев соответственно.

В результате применения селанка в дозе 750 мкг/кг сократилась частота встречаемости факультативных бактерий, представленных энтеробактерами (на 46,5%), протеями (на 54%), клебсиеллами (на 69%), морганеллами (на 38,5%) и коагулазоотрицательными стафилококками (на 62%) по сравнению со стрессированным контролем. Кроме того, идентифицированные в условиях ХИС цитробактерии, ацинетобактерии и золотистый стафилококк не определялись в исследуемой группе.

Анализируя полученные результаты, следует отметить, что во всех исследуемых группах ведущую долю популяции составили лактобациллы и бифидобактерии (рис.). Однако в условиях ХИС их относительное среднее значительно сократилось, как и количество *E. coli* с нормальной ферментативной активностью, при этом доля *E. coli* со сниженной ферментативной активностью возросла на 3,88%.

Снижение под влиянием ХИС числа облигатных представителей толстокишечного микро-

Таблица. Частота встречаемости представителей мукозной микробиоты толстой кишки крыс при применении селанка и в условиях ХИС (% , P±mp)

Table. The occurrence frequency of rats' colon mucous microbiota representatives under restraint stress and Selank administration (% , P±mp)

Выделенные микроорганизмы Isolated microorganisms	Контроль без стресса (введение физ. р-ра) Stress-free control (injection of saline)	Контроль (физ. р-р + ХИС) Control (injection of saline + restraint stress)	Введение селанка в дозе 80 мкг/кг + ХИС Injection of Selank in dose 80 mkg/kg + restraint stress	Введение селанка в дозе 250 мкг/кг + ХИС Injection of Selank in dose 250 mkg/kg + restraint stress	Введение селанка в дозе 750 мкг/кг + ХИС Injection of Selank in dose 750 mkg/kg + restraint stress
<i>Lactobacillus</i> spp.	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0
<i>Bifidobacterium</i> spp.	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0
<i>E. coli</i> с нормальной ферментативной активностью <i>E. coli</i> with normal enzymatic activity	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0
<i>E. coli</i> со сниженной ферментативной активностью <i>E. coli</i> with low enzymatic activity	15±9,9	61,5±13,5*	61,5±13,5	46±13,82	23±11,67
<i>Enterobacter</i> spp.	0	61,5±13,5**	46±13,82	15±9,9*	15±9,9*
<i>Citrobacter</i> spp.	0	46±13,82**	31±12,83	0**	0**
<i>Proteus</i> spp.	0	69±12,83**	38±13,46	23±11,67**	15±9,9**
<i>Klebsiella</i> spp.	31±12,83	92±7,52**	38±13,46	15±9,9**	23±11,67**
<i>Morganella</i> spp.	23±11,67	61,5±13,5*	46±13,82	23±11,67*	23±11,67*
<i>Acinetobacter</i> spp.	0	38±13,46*	0**	0**	0**
<i>Enterococcus</i> spp.	23±11,67	23±11,67	46±13,82	15±9,9	23±11,67
<i>Staphylococcus</i> (коагулазоотрицательные) <i>Staphylococcus</i> (coagulase-negative)	38±13,46	100±0**	69±12,83	54±13,82**	38±13,46**
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	61,5±13,5**	8±7,52**	0**	0**
<i>Candida</i> spp.	31±12,83	69±12,83*	61,5±13,5	31±12,83*	38±13,46

Примечание. *p ≤ 0,05 по сравнению с группой «введение физиологического раствора», **p ≤ 0,01 по сравнению с группой «введение физиологического раствора», *p ≤ 0,05 по сравнению с группой «физиологический раствор + ХИС», **p ≤ 0,01 по сравнению с группой «физиологический раствор + ХИС».

Note. *p ≤ 0,05 comparing to the group «stress-free control», **p ≤ 0,01 comparing to the group «stress-free control», *p ≤ 0,05 comparing to the group «saline solution + restraint stress», **p ≤ 0,01 comparing to the group «saline solution + restraint stress».

биоценоза привело к увеличению относительного среднего отдельных условно-патогенных родов микроорганизмов, идентифицированных как *Klebsiella* spp., *Morganella* spp., *Staphylococcus* (коагулазоотрицательные), *Candida* spp., а также появлению отсутствовавших у нестрессированных животных бактерий, относящихся к родам *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter* и виду *Staphylococcus aureus*.

Применение селанка в дозе 80 мкг/кг существенно не изменило структуру микробиоценоза по сравнению со стрессированным контролем.

В результате введения селанка в дозе 250 мкг/кг доля факультативных представителей микробиоты сократилась за счет увеличения количества облигатных микроорганизмов, однако относительное среднее не достигло значений, соответствующих животным, не подвергшимся ХИС.

Наиболее близкие к нестрессированному контролю значения определяемого показателя были зарегистрированы при применении селанка в дозе 750 мкг/кг.

Обсуждение

Согласно современным данным, стресс оказывает провоспалительное действие на кишечник. Это связано с тем, что хронический стресс ингибирует противовоспалительные эффекты вагуса [13]. С другой стороны, гормоны стресса разрушают плотные межклеточные контакты, увеличивают проницаемость стенки кишки, способствуя миграции микроорганизмов и активации местного иммунитета [8, 9, 11, 13].

По нашему мнению, именно эти механизмы лежат в основе того, что ХИС в эксперименте не привел к смене доминантных представителей микробиоты толстой кишки крыс и не снизил частоту их встречаемости, однако существенно повлиял на значения определяемых показателей в отношении факультативных микроорганизмов, изменив структуру исследуемых популяций за счет увеличения доли условно-патогенных бактерий.

Применение селанка привело к нивелированию сдвигов в составе толстокишечного микро-

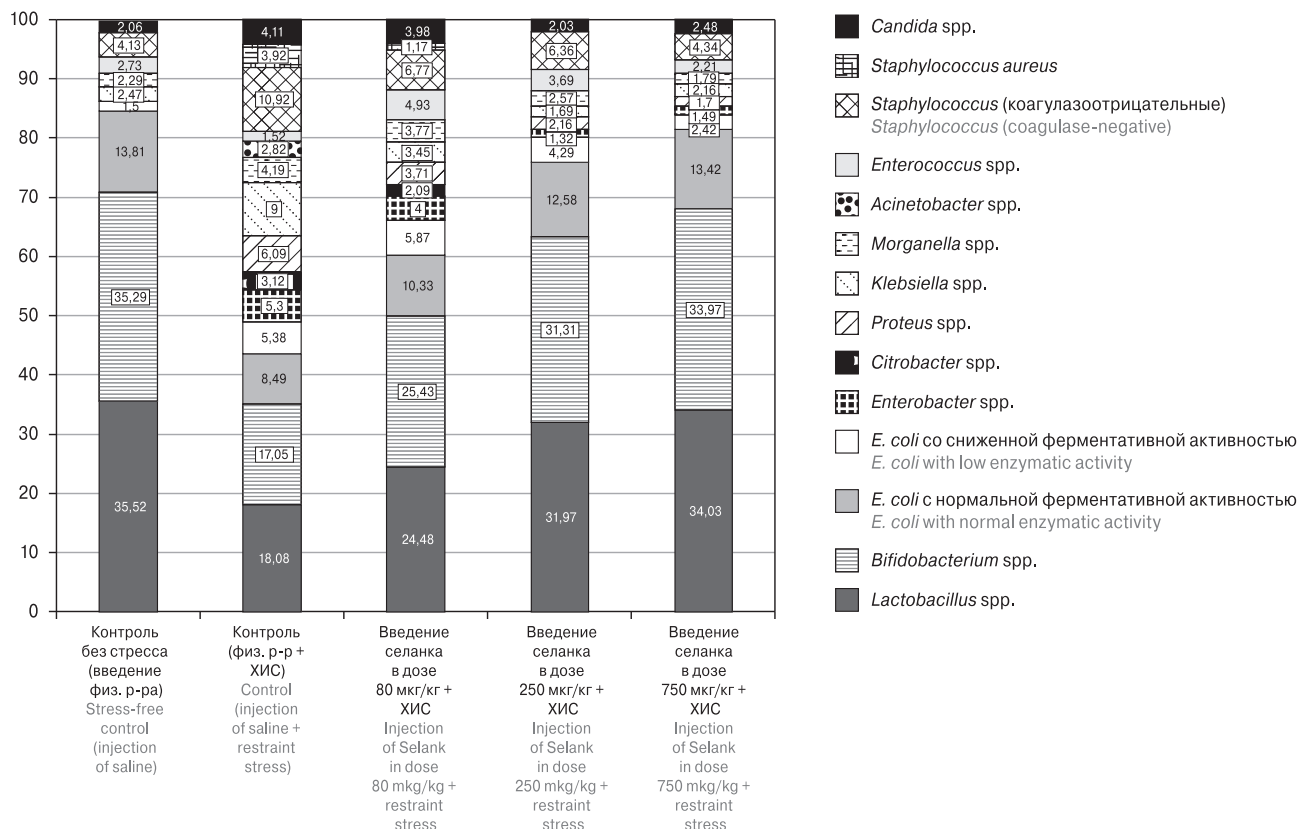


Рисунок. Относительное среднее (доля) представителей мукозной микробиоты в группах сравнения
 Figure. The relative average (share) of mucosal microbiota representatives in the comparison groups

биоценоза, вызванных стрессом. Причем значения определяемых показателей в результате применения селанка в дозе 750 мкг/кг достигали таковых в группе нестрессированных животных.

Установленные эффекты селанка могут реализовываться за счет как центрального, так и периферического действия препарата, так как в настоящее время, наряду с доказанными нейротропными эффектами селанка, рассматриваются и местные механизмы действия нейропептида [1, 3]. Так, системное введение селанка подавляло экспрессию гена IL-6 лейкоцитами периферической крови, а также ингибировало экспрессию генов хемокинов и Мар2k1-киназы, что, предполо-

жительно, играет роль в комплексной регуляции ответа на воспаление [4, 6]. По данным Григорьева и коллег, использование селанка увеличивало фагоцитарный индекс и метаболическую активность лейкоцитов крови *in vitro* и *in vivo*. Кроме того, установлено иммуномодулирующее действие селанка, выражающееся в регуляции цитокинового баланса Th1/Th2 лимфоцитов [1].

Выявленные механизмы могут существенно влиять на состояние нормобиоценоза, способствуя восстановлению динамического равновесия между состоянием слизистой толстой кишки и микробиотой благодаря нейротропным и иммуностропным эффектам селанка.

Список литературы/References

1. Андреева Л.А., Мезенцева М.В., Наровлянский А.Н., Нагаев И.Ю., Шаповал И.М., Щербенко В.Э., Руссу Л.И., Мясоедов Н.Ф. Перспективы создания новых пептидных лекарственных препаратов, обладающих противомикробной и иммуномодулирующей активностью // Инфекция и иммунитет. 2011. Т. 1, № 2. С. 171–176. [Andreeva L.A., Mezenцева M.V., Narovlyanskiy A.N., Nagaev I.J., Shapoval I.M., Scherbenko V.E., Russu L.I., Miasoedov N.F. The perspectives of development of new peptide preparations for clinical use which have anti-infection and immune-modulating activity. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2011, vol. 1, no 2, pp. 171–176. doi: 10.15789/2220-7619-2011-2-171-176 (In Russ.)]
2. Богданова Е.А., Несвижский Ю.В., Воробьев А.А. Исследование пристеночной микрофлоры желудочно-кишечного тракта крыс при пероральном введении пробиотических препаратов // Вестник РАМН. 2006. № 2. С. 6–10. [Bogdanova Ye.A., Nesvizhsky Yu.V., Vorobyov A.A., Afanasyev S.S., Korneyev M.L. A study of parietal gastrointestinal microflora of rats after oral administration of probiotics. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2006, no. 2, pp. 6–10. (In Russ.)]
3. Козловский И.И., Андреева Л.А., Козловская М.М., Надорова А.В., Колик Л.Г. О роли опиоидной системы в формировании особенностей анксиолитического действия пептидного препарата селанка // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012. Т. 75, № 2. С. 10–13. [Kozlovskii I.I., Andreeva L.A., Kozlovskaya M.M., Nadorova A.V.,

- Kolik L.G. The Role of Opioid System in Peculiarities of Anti-Anxiety Effect of Peptide Anxiolytic Selank. *Ekspertimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*, 2012, vol. 75, no 2, pp. 10–13. doi: 10.30906/0869-2092-2012-75-2-10-13 (In Russ.)
4. Коломин Т.А., Агапова Т.Ю., Агниулли Я.В., Шрам С.И., Шадрин М.И., Сломинский П.А., Лимборская С.А., Мясоедов Н.Ф. Изменение транскрипционного профиля гиппокампа в ответ на введение аналога тафтцина селанка // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2013. Т. 63, № 3. С. 365–373. [Kolomin T.A., Agarova T.Yu., Agniullin I.A., Shram S.I., Shadrina M.I., Slominskiy P.A., Limborskaia S.A., Miasoedov I.F. Transcriptome alteration in hippocampus under the treatment of tuftsina analog Selank. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P. Pavlova = I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*, 2013, vol. 63, no. 3, pp. 365–374. doi: 10.7868/S0044467713030052 (In Russ.)]
 5. Мэгарран Э. Экологическое разнообразие и его измерение. М.: Мир, 1992. 184 с. [Magurran E. Ecological diversity and its measurement. *Moscow: Mir*, 1992. 184 p. (In Russ.)]
 6. Учакина О.Н., Учакин П.Н., Мясоедов Н.Ф., Андреева Л.А., Щербенко В.Э., Мезенцева М.В., Габаева М.В., Соколов О.Ю., Зозуля А.А., Ершов Ф.И. Иммуномодулирующее действие селанка у больных с тревожно-астеническими расстройствами // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. Т. 108, № 5. С. 71–75. [Uchakina O.N., Uchakin P.N., Miasoedov N.F., Andreeva L.A., Scherbenko V.E., Mezentseva M.V., Gabaeva M.V., Sokolov O. Yu., Zozulia A.A., Ershov F.I. Immunomodulatory effects of selank in patients with anxiety-asthenic disorders. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2008, vol. 108, no 5, pp. 71–75. (In Russ.)]
 7. Crumeyrolle-Arias M., Jaglin M., Bruneau A., Vancassel S., Cardona A., Dauge V., Naudon L., Rabot S. Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 2014, no. 42, pp. 207–217. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.01.014
 8. De Palma G., Blennerhassett P., Lu J., Deng Y., Park A.J., Green W., Denou E., Silva M.A., Santacruz A., Sanz Y., Surette M.G., Verdu E.F., Collins S.M., Bercik P. Microbiota and host determinants of behavioural phenotype in maternally separated mice. *Nat. Commun.* 2015, no. 6: 7735. doi: 10.1038/ncomms8735
 9. Galley J.D., Nelson M.C., Yu Z., Dowd S.E., Walter J., Kumar P.S., Lyte M., Bailey M.T. Exposure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa-associated microbiota. *BMC Microbiol.*, 2014, no. 14, p. 189. doi: 10.1186/1471-2180-14-189
 10. 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. doi: 10.5717/jenb.2014.18.1.97
 11. Moussaoui N., Jacobs J.P., Larauche M., Biraud M., Million M., Mayer E. Chronic early-life stress in rat pups alters basal corticosterone, intestinal permeability, and fecal microbiota at weaning: influence of sex. *J. Neurogastroenterol. Motil.*, 2017, vol. 23, pp. 135–143. doi: 10.5056/jnm16105
 12. Sudo N. Effects of gut microbiota on stress response and behavioral phenotype of the host. *Brain Nerve*, 2016, vol. 68, no. 6, pp. 595–605. doi: 10.11477/mf.1416200447
 13. 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, pp. 51–71. doi: 10.2174/1874467210666170224095741

Авторы:

Мухина А.Ю., ассистент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии Курского государственного медицинского университета, г. Курск, Россия;
Медведева О.А., д.б.н., доцент, профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии Курского государственного медицинского университета, г. Курск, Россия;
Свищева М.В., очный аспирант кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии Курского государственного медицинского университета, г. Курск, Россия;
Шевченко А.В., к.м.н., ассистент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии Курского государственного медицинского университета, г. Курск, Россия;
Ефремова Н.Н., к.б.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии Курского государственного медицинского университета, г. Курск, Россия;
Бобынцев И.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патофизиологии Курского государственного медицинского университета, г. Курск, Россия;
Калуцкий П.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии Курского государственного медицинского университета, г. Курск, Россия;
Андреева Л.А., к.х.н., руководитель сектора регуляторных пептидов отдела химии физиологически активных веществ Института молекулярной генетики РАН, Москва, Россия;
Мясоедов Н.Ф., академик РАН, д.х.н., зав. отделом химии физиологически активных веществ Института молекулярной генетики РАН, Москва, Россия.

Authors:

Mukhina A.Yu., Assistant Professor, Department of Microbiology, Virology, Immunology, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation;
Medvedeva O.A., PhD, MD (Biology), Associate Professor, Professor of the Department of Microbiology, Virology, Immunology, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation;
Svishcheva M.V., PhD Student, Department of Microbiology, Virology, Immunology, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation;
Shevchenko A.V., PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Microbiology, Virology, Immunology, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation;
Efremova N.N., PhD (Biology), Associate Professor, Department of Microbiology, Virology, Immunology, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation;
Bobyntsev I.I., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department of Pathophysiology, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation;
Kalutsky P.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology, Immunology, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation;
Andreeva L.A., PhD (Chemistry), Head of the Regulatory Peptide Sector, Department of Physiologically Active Substances Chemistry, Institute of Molecular Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation;
Miasoedov N.F., RAS Full Member, PhD, MD (Chemistry), Head of the Department of Physiologically Active Substances Chemistry, Institute of Molecular Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation.