

УДК 616.34-008.87+579.67+616.853+577.175.82+579.67+577.18+615.33
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.56.72.009

РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В ГЕНЕЗЕ ЭПИЛЕПСИИ

© Наталья Михайловна Богданова, Кира Александровна Кравцова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Наталья Михайловна Богданова — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми.
E-mail: natasha.bogdanov@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4516-4194> SPIN: 2942-0165

Для цитирования: Богданова Н.М., Кравцова К.А. Роль кишечной микробиоты в генезе эпилепсии // Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 2. С. 102–117. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.56.72.009>

Поступила: 28.12.2023

Одобрена: 04.03.2024

Принята к печати: 05.06.2024

Резюме. Общеизвестно, что здоровье и благополучие макроорганизма зависят от адекватного функционирования кишечной микробиоты и мозга. Отмечено, что кишечная микробиота принимает участие в формировании функций головного мозга через различные пути и системы, включая центральную нервную систему. В такой ситуации правомочно предположить, что микробиота может быть триггером в развитии эпилепсии. Выявлены статистически значимые различия в микробном составе фекалий между больными эпилепсией и здоровыми людьми. Эпилепсия — хроническое заболевание головного мозга различной этиологии, причем у 40–60% больных причина данного недуга остается неизвестна. Показано, что диверсификация микробного пейзажа кишечника сопровождается активацией эпилептических пароксизмов. Однако состав и структура кишечного микромира настолько сложны и недостаточно изучены, что выделить определенные бактерии как наиболее «полезные» или «опасные» при эпилепсии практически невозможно. Предполагается, что чрезмерная локальная синхронизация биэлектрической активности мозга обусловлена минимальным хроническим воспалением и синдромом «дырявого кишечника» с разбалансировкой передачи сигналов по оси мозг–кишка. Основным методом лечения эпилептических пароксизмов — назначение фармацевтических препаратов. При этом у каждого третьего пациента с эпилепсией имеет место рефрактерная эпилепсия. Изучение видового разнообразия, состава и функции кишечной микробиоты у пациентов с эпилепсией, но с несколько противоречивыми результатами, указывают на наличие у них кишечного дисбиоза и на их потенциальную ценность в диагностике и контроле лечения эпилепсии, особенно при ее рефрактерной форме.

Ключевые слова: микробиота, эпилепсия, пароксизм, нервная система, кишечные метаболиты, нейротрансмиттер, короткоцепочечные жирные кислоты, кетогенная диета, пробиотик, антибиотик

ROLE OF INTESTINAL MICROBIOTA IN THE GENESIS OF EPILEPSY

© Natalia M. Bogdanova, Kira A. Kravtsova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information:

Natalia M. Bogdanova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases with a course of general child care. E-mail: natasha.bogdanov@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4516-4194> SPIN: 2942-0165

For citation: Bogdanova NM, Kravtsova KA. Role of intestinal microbiota in the genesis of epilepsy. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(2):102–117. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.56.72.009>

Received: 28.12.2023

Revised: 04.03.2024

Accepted: 05.06.2024

Abstract. It is generally recognized that the health and well-being of a macroorganism depends on the adequate functioning of the gut microbiota and brain. It is noted that the gut microbiota is involved in the formation of brain functions through various pathways and systems, including the CNS. In such a situation, it is legitimate to assume that the microbiota may be a trigger in the development of epilepsy. Statistically significant differences in the microbial composition of feces between patients with epilepsy and healthy people were revealed. Epilepsy is a chronic brain disease of various etiologies. Moreover, in 40–60% of patients, the cause of this ailment remains unknown. Diversification of the gut microbial landscape has been shown to be accompanied by activation of epileptic paroxysms. However, the composition and structure of the intestinal microcosm is so complex and

insufficiently studied that it is almost impossible to single out certain bacteria as the most "useful" or "dangerous" in epilepsy. It is assumed that excessive local synchronization of the bioelectric activity of the brain is due to minimal chronic inflammation and leaky bowel syndrome with an imbalance in signal transmission along the brain-intestine axis. The main method of treating epileptic paroxysms is the prescription of pharmaceuticals. At the same time, in every third patient with epilepsy, refractory epilepsy occurs. The study of the species diversity, composition and function of the intestinal microbiota in patients with epilepsy, but with somewhat contradictory results, indicate the presence of intestinal dysbiosis in them and their potential value in the diagnosis and control of epilepsy treatment, especially in its refractory form.

Key words: *microbiota, epilepsy, paroxysm, nervous system, intestinal metabolites, neurotransmitter, short-chain fatty acids, ketogenic diet, probiotic, antibiotic*

ВВЕДЕНИЕ

Кишечный микробиом (КМБ) — это группа микроорганизмов, объединяющая множество прокариот (бактерий), эукариотических микроорганизмов (таких как грибы и простейшие), архей и вирусов, которые ассоциируются с макроорганизмом [1–3].

В современном мире отношения макроорганизма с кишечными микробами — результат эволюции на протяжении жизни тысячи поколений. В течение миллионов лет эволюция действовала не только на наши 23 000 гена, но и почти на 4 миллиона генов (как человеческих, так и микробных), которые присутствуют в наших телах и на них [4]. Проведенный метагеномный анализ позволил выделить семь доминирующих типов бактерий, контаминирующих желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia* и *Cyanobacteria*, среди которых *Bacteroidetes* и *Firmicutes* составляют более 90% [5–7].

Изучение онтогенеза нервной системы ребенка подтверждает параллельность развития кишечного микробиома, иммунного ответа и центральной нервной системы (ЦНС). Доказано, что когнитивная функция ребенка в возрасте 2 лет в значительной степени зависит от качественного состава его кишечной микробиоты на первом году жизни [8].

В младенчестве мозг обладает огромной метаболической способностью и активностью. Составляя 5–10% общей массы тела, мозг отвечает почти за 50% базовой метаболической энергии тела и поэтому особенно чувствителен к пониженному потреблению энергии [9]. Благодаря возможности микробных сообществ контролировать количество поступающей энергии, они могут управлять развитием нервной системы на протяжении первых лет жизни младенца.

Таким образом, параллельное созревание микробиома и ЦНС на первых этапах жизни позволяет предположить, что при оптимизации микробиомных процессов возможно физиологическое развитие нервной системы ребенка [10].

ОСЬ МИКРОБИОТА–КИШЕЧНИК–МОЗГ

Общепризнанно, что здоровье и благополучие макроорганизма зависят от адекватного функцио-

нирования КМБ и мозга. В ряде экспериментальных и клинических разработок отмечено, что любое негативное воздействие либо на микробиоту, либо на мозг одновременно приводит к повреждению функций двух систем: ЖКТ и ЦНС. Другими словами, имеет место двунаправленное сотрудничество КМБ с мозгом, так называемая ось мозг–кишечник–микробиота (МКМ) [11–14], что подтверждают новейшие исследования микромира *Homo sapiens*.

Показано, что изменения в структуре кишечной микробиоты приводят к развитию не только заболеваний кишечника, метаболическим нарушениям, аллергической и аутоиммунной патологии, но и ряда неврологических расстройств, включая нейродегенеративные заболевания (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз), аутизм, депрессию, шизофрению и эпилепсию. Отмечено, что у пациентов с эпилепсией часто встречаются симптомы со стороны пищеварительного тракта, а пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) имеют высокую предрасположенность к эпилепсии [15–17]. Кроме этого, выявлены статистически значимые различия в микробном составе фекалий между больными эпилепсией и здоровыми, а также между пациентами со всевозможными формами эпилепсии до и после включения в терапию кетогенной диеты [18–24].

Большая часть нашего понимания взаимодействий по оси МКМ основано на данных метагеномики и метаболомики, полученных в ходе экспериментальных работ [25].

Сложные двунаправленные коммуникации, которые связывают КМБ с мозгом, охватывают функцию митохондрий, ось, гипоталамус–гипофиз–надпочечники, а также вегетативные, нейрогуморальные, энтероэндокринные и иммуномодулирующие пути. Например, отмечено, что КМБ способен модулировать энтеральную нервную систему (ЭНС) и сеть нейронов через активацию блуждающего нерва, клеток иммунной и APUD систем [8], а также вследствие синтеза и восприятия про- и противовоспалительных цитокинов, нейротрансмиттеров (серотонин и ГАМК) и продуктов микробного метаболизма, таких как вторичные желчные кислоты и короткоцепо-

чечные жирные кислоты (КЦЖК) [26]. Весь представленный арсенал влияет на нейронные сообщения и, судя по всему, регулирует функции мозга, а следовательно, определяет когнитивную деятельность, поведение, настроение, наличие тревоги и(или) депрессии [25, 27–29].

Экспериментальные работы, выполненные на модели мышей, демонстрируют связь кишечного микромира с уровнем основных нейромедиаторов и одноименных нейрорецепторов в головном мозге. У гнотобионтов (GF) наблюдается падение экспрессии нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), главным образом в гиппокампе [30]. И наоборот, модели грызунов со здоровой микробиотой отображают повышенную экспрессию BDNF, который важен для опосредования пролиферации нервных стволовых клеток [31]. Кормление мышей GF пробиотиком *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) регионально и по-разному модифицирует у них экспрессию ГАМК-рецепторов: в корковых областях отмечается увеличение экспрессии, а в префронтальной коре и миндалевидном теле — уменьшение. Эти трансформации в экспрессии центральных ГАМК-рецепторов сопровождаются изменением поведения, связанного с тревогой и депрессией [25].

В других экспериментальных работах выявлена связь между КМБ и экспрессией рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) [30], серотонина 1A [25] и триптофана [13]. Первый рецептор опосредует эффекты возбуждающего нейротрансммиттера глутамата [31], второй и третий — тормозящего ГАМК.

В последние годы доказано, что аберрантный профиль микробиоты ассоциирован с расстройствами аутистического спектра, хронической болью, дефектами настроения и развитием аффекта, а также с нейродегенеративными заболеваниями [12, 31–36]. Это наглядно подтверждают научные изыскания. Например, трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) мышам GF от пациентов с болезнью Паркинсона вызывала у грызунов двигательный дефицит и нейровоспаление — два основных признака болезни Паркинсона [37]. В структуре КМБ пациентов с болезнью Альцгеймера по сравнению со здоровыми людьми наблюдалось снижение уровня микроорганизмов фила *Firmicutes* и рода *Bifidobacterium* и пролиферативный рост фила *Bacteroidetes* [38]. В фекалиях пациентов с рассеянным склерозом исследователи обнаружили высокое содержание *Akkermansia muciniphila* и *Acinetobacter calcoaceticus* [39].

Учитывая то, что кишечная микробиота принимает участие в формировании функций головного мозга через различные пути и системы, включая ЦНС, правомочно предполагать, что она также может участвовать в развитии эпилепсии [40].

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И ЭПИЛЕПСИЯ

Эпилепсия — хроническое полиэтиологическое заболевание головного мозга, характеризующееся повторными непровоцируемыми (или рефлексорными) приступами нарушений двигательных, вегетативных, сенсорных и психических функций, возникающих вследствие чрезмерных нейронных разрядов [41–43].

По данным, опубликованным в журнале *Lancet* (2019), эпилепсией страдает более 70 миллионов человек во всем мире [44]. Дебют заболевания в основном приходится на детский возраст (около 75% всех случаев) [45]. Механизмы развития пароксизмов довольно сложны, а этиологические факторы многогранны. Хотя до сих пор у 40–60% пациентов причина эпилепсии остается неизвестной [41, 46, 47]. В такой ситуации правильно ли любые судороги отождествлять с эпилепсией? Безусловно, нет, поскольку ситуационно обусловленные судороги «теоретически» имеют существенные отличия от эпилептических.

Во-первых, эпилептические пароксизмы в большинстве случаев носят рецидивирующий, преимущественно стереотипный характер. Причем их повторное возникновение происходит без провокации внешними и внутренними раздражителями. Однако, как всегда, из правила есть исключения, и при некоторых формах заболевания существует полиморфизм судорог.

Во-вторых, при эпилептических рецидивирующих судорогах в головном мозге происходит гибель нервной клетки, тогда как при ситуационных чаще всего отек мозга без гибели нейронов.

В-третьих, это наличие на электроэнцефалограмме специфических изменений при эпилепсии. Хотя, если у пациента отмечаются редкие пароксизмы, электрические маркеры диагностики могут отсутствовать. А эпилептиформные разряды на ЭЭГ способны возникать у пациентов и без припадков.

При этом в клинической практике диагностика эпилепсии зачастую представляет сложную задачу, решить которую просто необходимо, поскольку пациенты с эпилепсией имеют повышенный риск психических заболеваний, что увеличивает их инвалидность и смертность. А наличие неконтролируемых пароксизмов может привести к нарушению памяти, познавательной функции и интеллекта, задержке психомоторного развития и даже гибели мозга.

Самый популярный способ лечения эпилептических пароксизмов — назначение фармацевтических препаратов. Однако у каждого третьего пациента, страдающего эпилепсией, судороги не удастся купировать с помощью антиконвульсантной терапии, то есть имеет место рефрактерная (резистентная) эпилепсия [48]. Специальная рабочая группа Международной противоэпилептической лиги (ILAE) определила резистентность к лекарственным препаратам как «неудачу адекватных испытаний двух

переносимых, правильно выбранных и используемых схем противоэpileптических препаратов (будь то в виде монотерапии или в комбинации) для достижения устойчивого отсутствия приступов» [49].

Альтернативные методы терапии: кетогенная диета (КД), нейростимуляция и хирургическое вмешательство, к которым прибегают при резистентной эпилепсии, не всегда достигают позитивного результата. Для обоснования включения в протоколы ведения пациентов, страдающих эпилепсией, новых, более перспективных схем лечения необходима тщательная проработка всевозможных этиопатогенетических механизмов, способных спровоцировать развитие данного недуга. В настоящее время ученые рассматривают кишечную микробиоту как возможный триггерный фактор, лежащий в генезе эпилепсии [40].

На моделях эпилепсии и в клинических исследованиях установлена связь искажения состава КМБ. Показано, что у крыс с колитом, индуцированным 2,4,6-тринитробензолсульфокислотой (TNBS), увеличивается предрасположенность к пентилентетразолу (PTZ)-индуцированной эпилепсии [50]. В мышинной модели судорог, вызванных PTZ, воспаление кишечника усиливает судорожную активность и снижает эффективность противоэpileптических препаратов (ПЭП). В свою очередь, облегчение воспаления вызывает специфическое противоэpileптическое действие [14]. Так, в гиппокампе крыс, получавших TNBS, наблюдалась обратимая воспалительная реакция, характеризующаяся активацией микроглии и повышением фактора некроза опухоли альфа (TNF α). Это свидетельствует о том, что воспаление кишечника повышает возбудимость ЦНС и инверсию воспаления [50].

Существуют данные, что стресс способен перестроить микробиоценоз. Имитация стресса у крыс провоцирует эpileптические припадки и вызывает трансформацию кишечной микробиоты [51, 52]. Трансплантация фекального содержимого крыс, перенесших стресс, животным, которые не подвергались стрессу, сформировала у последних повышенную частоту и продолжительность приступов после возбуждения базолатеральной миндалины. В то же время, подсев кишечной микробиоты мышам с имитацией стресса от субъектов, не испытывающих данный недуг, предотвращал конвульсивные эффекты хронического стресса у первых [52].

В недавнем исследовании на мышах обнаружено, что воспаление кишечника увеличивает фармакологически индуцированную судорожную готовность [17], а введение противовоспалительных средств снижает предрасположенность к пароксизмам и восстанавливает эффективность противоэpileптических препаратов.

У крыс WAG/Rij генетической модели абсансной эпилепсии в возрасте одного месяца и до начала

пароксизмов выявляли изменение КМБ с более низким соотношением *Bacteroidetes/Firmicutes*. Через 4 месяца после дебюта абсансов зафиксирована обратная корреляция: нарастание частоты приступов сопровождалось дальнейшим снижением соотношения *Bacteroidetes/Firmicutes* в сторону повышения микроорганизмов фила *Firmicutes* [22].

В другом эксперименте замечено, что кишечная инфекция, спровоцированная грамотрицательными бактериями, такими как *Bacteroides fragilis* представитель нормальной микробиоты толстой кишки человека, может привести к формированию церебральных кавернозных мальформаций (CCM) — структурных аномалий в капиллярах головного мозга, которые способствуют инсульту и судорогам у генетически предрасположенных мышей [53]. В свою очередь, у мышей-гнотобионтов не образуется подобных церебральных нарушений.

Анализ фекальной микробиоты, проведенный методом секвенирования 16S рибосомной ДНК у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией (ФРЭ) и здоровых лиц, включая детей в возрасте от 1 года до 4 лет, идентифицировал у первых качественные и количественные нарушения в составе КМБ по отношению ко вторым. Пациенты с ФРЭ имели снижение видового разнообразия кишечной микробиоты с преобладанием микроорганизмов фила *Firmicutes*, тогда как у здоровых доминировали бактерии фила *Bacteroidetes* [54].

В работе А. Peng (2018) отмечено, что у пациентов с ФРЭ по сравнению со здоровыми происходит подавление численности микроорганизмов фила *Bacteroidetes* и класса *Actinobacteria* при увеличении представителей фила *Firmicutes* [8, 54]. Авторы выявили также несхожесть паттернов кишечного микромира у пациентов с ФРЭ и лекарственно-чувствительной формой эпилепсии. У первых (n=49) по сравнению со вторыми (n=42) имело место расширение α -разнообразия, т.е. разнообразие численности микроорганизмов внутри семейства и относительного обилия редких бактерий, в основном принадлежащих к филу *Firmicutes*. Картина микробного пейзажа на уровне филов пациентов с лекарственно-чувствительной формой эпилепсии напоминала таковую здоровых лиц: у них доминировали микроорганизмы Фила *Bacteroidetes*. Кроме этого, установлена обратная зависимость между титром бифидобактерий и лактобацилл в образцах фекалий и частотой судорог у пациентов, то есть интенсивный рост комменсальных микроорганизмов сопровождался сокращением количества приступов [8].

Несколько иная картина микробного пейзажа описана в исследовании Х. Gong (2020). У пациентов с ФРЭ по сравнению со здоровыми наблюдалось уменьшение бактерий филов *Bacteroidetes* и *Proteobacteria*, а также обогащение бактериальных

таксонов филов *Actinobacteria* и *Verrucomicrobia* и других бактерий на уровне рода и семейства *Nitrospirae* и на уровне родов *Blautia*, *Bifidobacterium*, *Subdoligranulum*, *Dialister* и *Anaerostipes* ($p < 0,05$). А значит, специфические штаммы кишечных комменсалов преобразуются в зависимости от клинических фенотипов, что может служить потенциальным биомаркером для диагностики заболевания [18].

B. Şafak и соавт. (2020) провели контрастный анализ фекального микробиома между больными с идиопатической фокальной эпилепсией ($n=30$) и группой здоровых лиц ($n=10$) и обнаружили, что в первой группе *Proteobacteria* и *Fusobacteria*, которые могут вызывать аутоиммунные заболевания, представлены в значительно большем титре, чем во второй, а *Bacteroidetes* и *Actinobacteria*, оказывающие положительное влияние на иммунную систему, — в меньшем [19]. Данная работа подтверждает роль аутоиммунных механизмов и воспаления в этиологии эпилепсии.

В исследовании, проведенном под руководством K. Lee (2020), в группе больных эпилепсией идентифицировано 17 видов бактерий, в группе здоровых — 18 [20]. Установлено, что *Enterococcus faecium*, *Bifidobacterium longum* и *Eggerthella lenta* — самые сильные потенциальные биомаркеры в группе пациентов с неизлечимой эпилепсией [20].

Изучение α - и β -разнообразия у взрослых пациентов как в группе с ФРЭ ($n=23$), так и в группе с лекарственно-чувствительной эпилепсией (ЛЧЭ) ($n=21$) не выявило существенных различий. Некоторые расхождения в составе кишечной микробиоты связали с реакцией пациентов на ПЭП. Так, в группе ЛЧЭ значительно чаще по сравнению с ФРЭ регистрировали *Bacteroides Finnegoldii* и *Ruminococcus*. Кроме этого, несхожесть представителей микромира имела место в зависимости от данных инструментальных методов диагностики. У лиц с нормальной картиной магнитно-резонансной томографией (МРТ) доминировали *B. finnegoldii*, а у пациентов с нормальным паттерном ЭЭГ — *Bifidobacterium* [21].

Таким образом, изучение видового разнообразия, состава и функции КМБ у пациентов с эпилепсией, но с несколько противоречивыми результатами, указывают на наличие у них кишечного дисбиоза и на их потенциальную ценность в диагностике и контроле лечения эпилепсии, особенно при ее рефрактерной форме. Однако представленная реорганизация КМБ у больных, страдающих эпилепсией, не может быть полностью последовательной, учитывая множество переменных, влияющих на микробиом кишечника, а именно различия в дизайне исследования, возрасте больных, диету и условия жизни. Именно поэтому для получения более точных результатов необходимы достаточно крупные выборки с учетом разумно контролируемых переменных.

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

Как отмечено выше, изменения в структуре КМБ сопровождаются активацией эпилептических пароксизмов. Вероятнее всего это происходит в результате развития синдрома «дырявого кишечника». Повышенная проницаемость эпителиального барьера позволяет бактериям, токсичным метаболитам, эндо- и экзотоксинам и малым молекулам (воспалительные цитокины и возбуждающие аминокислоты) проникать в кровоток, изменять целостность гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и оказывать негативное влияние на мозг [55, 56]. Таким образом, при нарушении целостности этих двух барьеров иммунные клетки и соединения, высвобождаемые микробиотой, попадают в мозг и нарушают соотношение между возбуждающими и тормозящими нейротрансмиттерами, провоцируя развитие судорог.

Микробы кишечника метаболизируют пищевой триптофан в агонисты арилуглеводородного рецептора и взаимодействуют с его рецептором, контролируя активацию микроглии и экспрессию факторов роста (TGF α и VEGF-B фактор роста сосудов), тем самым модулируя патогенную активность астроцитов [57, 58]. Воспалительные цитокины и хемокины, высвобождаемые астроцитами, усиливают активность микроглии, включая миграцию фагоцитоз апоптотических клеток и сокращение синапсов [59]. Контакт между астроцитами и микроглией наращивает продукцию провоспалительных цитокинов с инфильтрацией иммунных клеток и последующим хроническим нейровоспалением, а также усилением проницаемости ГЭБ [60].

У животных-гнотобионтов или получавших антибиототики изменялась морфология микроглии, обнаруживались дефекты созревания, активации и дифференцировки нейронов, что приводило к неадекватному иммунному ответу на различные патогены. Данные нарушения удавалось ликвидировать только после повторной колонизации микробиотой [61].

Кроме глиальных клеток, в установлении эпилептических пароксизмов участвуют периферические иммунные клетки: Т-клетки и моноциты, проникающие в ткани головного мозга из кишечника [62]. Точный механизм такого транзита до конца не установлен.

КМБ может спровоцировать эпилепсию через врожденный иммунный ответ. Доказано, что проницаемость ГЭБ увеличивается на протяжении всей жизни мышей GF, и это обусловлено сниженной экспрессией белков *occludin* и *claudin-5* в эндотелии кишечника [63]. Дисбиоз кишки, во-первых, снижает выработку клаудина и расширяет проницаемость слизистой оболочки кишечника с миграцией микроорганизмов, их метаболитов и токсинов из просвета кишечника [64], а во-вторых, сокращает

количество КЦЖК, обостряя проницаемость ГЭБ и генерируя нейровоспаление [65].

Пептидогликан (PGN) — компонент бактериальной клеточной стенки, который в основном присутствует в ЖКТ человека. Но PGN также обнаружен в микроглии головного мозга у пациентов с хроническим энцефалитом [66]. То есть PGN может перемещаться из кишечника в ЦНС, способствуя хроническому воспалению и возникновению пароксизмов.

КМБ способствует развитию эпилепсии, индуцируя и адаптивный иммунитет путем синтеза цитокинов, проникающих в мозг через слизистую оболочку кишечника и ГЭБ и активирующих иммунные клетки мозга для участия в иммунном ответе. Например, *IL-17*, продуцируемый Th17 клетками, может модулироваться специфическими филами кишечной микробиоты, в первую очередь *Bacteroidetes* [8, 67, 68]. Показано, что у пациентов с эпилепсией как в спинномозговой жидкости, так и в периферической крови уровни *IL-17* выше, чем в контроле, и имеют прямую зависимость с частотой и тяжестью припадков [69–72].

Кишечные метаболиты, такие как КЦЖК, способны влиять на синтез и секрецию иммуноглобулинов, регулируя дифференцировку В-лимфоцитов [73, 74]. Отсутствие комменсальной микробиоты подавляет образование *IgA* и *IgG1* и индуцирует *IgE*, что повышает восприимчивость к заболеваниям [75, 76].

Следовательно, кишечная микробиота вызывает иммунный ответ, иницируя ось кишечник–мозг, и обуславливает эпилептогенез. В дополнение к вышесказанному можно добавить, что в развитии эпилепсии лежит дисбаланс между возбуждающими (глутамат, дофамин, норадреналин) и тормозящими (ГАМК и серотонин) нейротрансмиттерами в очаге головного мозга [77].

Кишечные микроорганизмы секретируют нейротрансмиттеры, которые также могут быть образованы при стимуляции интестинальных клеток кишечными метаболитами. Существуют данные, что относительное обилие родов *Coprococcus*, *Ruminococcus* и *Turicibacter* положительно коррелирует с уровнями глутамата и глутамина [78], а обильная колонизация кишечника *A. mucinophilia* и *Parabacteroides* способна изменить уровень аминокислот в просвете кишечника, сыворотке крови и гиппокампе таким образом, чтобы уравновесить количество нейротрансмиттеров, связанных с судорогами, тем самым обеспечивая защитный противосудорожный эффект [79].

Однако состав и структура КМБ настолько сложны и недостаточно изучены, что выделить определенные бактерии как наиболее «полезные» или «опасные» при эпилепсии довольно проблематично [80–82].

Важнейший нейромедиатор — 5-гидрокситриптамин (5-НТ, серотонин) участвует в регуляции

когнитивных, поведенческих и иных психических функций человека. Его действие реализуется через 7 основных семейств серотониновых рецепторов (5-НТ1–5-НТ7) и как минимум 14 субтипов, что определяет их различный ответ на специфические (в том числе фармакологические) лиганды.

Основной источник серотонина в кишечнике — энтерохромаффинные клетки (ЭК) [83]. Представлено, что пациенты с височной эпилепсией дефицитны по серотонину. Однако замечено, что колебания его концентрации в кишечнике не способны напрямую влиять на головной мозг, поскольку он не проникает через ГЭБ [84]. При этом 5-НТ высвобождаемый ЭК, может оказывать потенциальное влияние на передачу сигнала по оси мозг–кишка, регулируя афферентную активность абдоминальной части блуждающего нерва [85] и воспалительные реакции [86]. Предполагается, что изменение уровня 5-НТ в кишечнике связано с эпилепсией. Но нет никаких доказательств, подтверждающих это.

Концентрация еще одного нейротрансмиттера — N-ацетиласпарагиновой кислоты (NAA), возможно, снижена у пациентов с эпилепсией. При этом в экспериментальном исследовании установлено, что низкие уровни NAA связаны с фекальными *Ruminococcus*, и этот процесс опосредован сывороточным кортизолом [87].

Роль других нейротрансмиттеров в патофизиологии эпилепсии известна, но она не осуществляется кишечной микробиотой. Отмечено, что норадреналин имеет двойной эффект на начало эпилепсии в зависимости от концентрации: в низких дозах оказывает проэпилептическое действие, в то время как высокие дозы могут спровоцировать эпилепсию [88].

Дофамин и ацетилхолин тесно связаны с эпилепсией и способны косвенно влиять на функцию мозга через энтеральную нервную систему, блуждающий нерв и путем регуляции экспрессии периферических рецепторов [89]. Например, ацетилхолин (ACh) — основной стимулятор вегетативной нервной системы, активирует передачу сигналов через холинергические и никотиновые рецепторы. Накопленные данные указывают на то, что дисфункция никотиновых рецепторов, которые широко экспрессируются в нейронах гиппокампа и коре головного мозга, может быть в значительной степени вовлечена в патогенез эпилепсии. Цикл дофамин–норэпинефрин–адреналин индуцирует гормональные и нейронные пути. Серотонин, норэпинефрин, гистамин и мелатонин могут действовать и как гормоны, и как нейротрансмиттеры [90, 91].

РОЛЬ ФАКТОРОВ, СПОСОБНЫХ РЕМОДЕЛИРОВАТЬ КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ И ВЛИЯТЬ НА ТЕЧЕНИЕ ЭПИЛЕПСИИ

Уже ни у кого не вызывает сомнений, что рацион питания, прием пробиотиков, антибиотиков и ряд

других факторов модифицируют состав КМБ. В последнее время появляются работы с неплохой доказательной базой, что эти же предикторы способны влиять на нервную систему, а также уменьшать или усиливать эпилептические припадки.

Кетогенная диета (КД) успешно применяется для компенсации течения группы тяжелых неврологических заболеваний [92, 93] и рекомендована детям в качестве альтернативного способа лечения любой формы эпилепсии при неэффективности традиционно применяемых противоэпилептических препаратов (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств — 1) [43].

Однако основные механизмы противоэпилептического эффекта КД нуждаются в дальнейшем изучении. Существующие в настоящее время объяснения основаны на работе нейротрансмиттеров, энергетического метаболизма мозга, окислительного стресса и ионных каналов [94], а также ремоделировании микробиоты [40, 95].

Соблюдение классической КД в течение месяца сопровождается существенным снижением общего количества КЦЖК, преимущественно за счет ацетата, пропионата и бутирата. Это связано с резким ограничением потребления ферментируемых углеводов и уменьшением количества ферментирующих бактерий [96].

Некоторые КЦЖК (пропионат и бутират) обладают противоэпилептическими эффектами, поскольку обеспечивают созревание микроглии энтеральной нервной системы и головного мозга, уменьшают проницаемость ГЭБ. Бутират улучшает митохондриальную дисфункцию и защищает ткань мозга от окислительного стресса и апоптоза посредством пути Keap/Nrf2/HO-1, тем самым повышая судорожный порог и снижая интенсивность судорог [96]. Лечение пропионатами может уменьшить интенсивность судорог и продлить латентный период судорог за счет уменьшения повреждения митохондрий, апоптоза, гиппокампа и неврологического дефицита [97].

В систематическом обзоре за 2016 год представлены 38 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по изучению влияния пробиотиков на функцию ЦНС как у животных, так и у человека с применением конкретной дозы пробиотика и продолжительностью его приема. Апробировали три штамма бифидобактерий (*B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*) и два — лактобацилл (*L. helveticus*, *L. rhamnosus*) в дозах от 10^8 до 10^{10} КОЕ. Курс приема у животных составил 2 недели, у людей — 4 недели. Протестированные пробиотики показали эффективность в улучшении поведения, связанного с психическими расстройствами, такими как тревога, депрессия, расстройство аутистического спектра (РАС), обсессивно-компульсивное расстройство, а

также восстановление памяти (пространственной и непространственной) [98].

В проспективном исследовании эффективности использования пробиотической смеси у пациентов с ФРЭ установлено, что частота припадков снизилась у 28,9% больных более чем на 50%. У 76,9% этих пациентов позитивный эффект сохранялся через 4 месяца после прекращения лечения. Это исследование показало, что адъювантные пробиотики снижают частоту приступов и могут использоваться в качестве дополнительного лечения к ЛЭП [99].

В экспериментальной модели эпилепсии, индуцированной PTZ, группа мышей, получавшая добавку с пробиотиками, не развила полного киндинга (эпилептогенеза) ввиду увеличения в тканях мозга ГАМК. Следовательно, включение в терапию пробиотика существенно снижало возникновение устойчивой гиперактивности нейронов вследствие их глубокого растормаживания, обусловленного недостаточностью механизмов тормозного контроля и деятельностью экзогенных (эндогенных) факторов (PTZ), которые вызывали возбуждение и нарушение антагонистической регуляции между процессами возбуждения и торможения [100].

Использование синбиотика или пробиотика *Lactobacillus fermentum* MSK 408 в комбинации с КД при лечении судорог, вызванных PTZ, уменьшали побочные эффекты КД, не нарушая ее противоэпилептических эффектов. Установлено, что и КД, и пробиотик увеличивают метаболизм ГАМК, регулируя кишечную микробиоту [61].

Отмечено, что саплементация рациона пациентов с ФРЭ синбиотиками обогащает КМБ микроорганизмами, продуцирующими КЦЖК [17], а *Lactobacillus fermentum* MSK 408 модулирует КМБ, оказывает действие на КЦЖК и восстанавливает липидный профиль сыворотки и экспрессию мРНК белков плотных контактов как в кишечнике, так и в ЦНС [24]. Это предварительные наблюдения за дополнительными эффектами пробиотика при лечении ФРЭ. Вероятно, пробиотики могут быть вспомогательным средством лечения рефрактерной эпилепсии и использоваться в сочетании с КД. Однако необходимо проведение дальнейших, более крупных плацебо-контролируемых, экспериментальных и клинических исследований механизма действия про- и синбиотиков.

В работе Z. He и соавт. (2017) представлен клинический случай одного молодого человека, страдающего болезнью Крона и судорогами на протяжении 17 лет. По поводу лечения болезни Крона пациенту проводили трансплантацию фекальной микробиоты. В течение 20 месяцев наблюдения у него не зафиксировали ни одного эпизода судорог, несмотря на прекращение приема вальпроата натрия [101].

Показано, что дотация новорожденных с ротавирусным гастроэнтеритом пробиотиками (*Saccha-*

romyces boulardii или *Lactobacillus casei*) снижала у них риск развития судорог в 10 раз по сравнению с контрольной группой (дети не получающие пробиотики). Авторы предположили, что *S. boulardii* подавляет пароксизмальную активность мозга за счет ингибирования структурного белка NSP4, активирующего хлоридные каналы и активные формы кислорода, или путем подавления воспалительной реакции в целом [102].

Описаны шесть пациентов с ФРЭ, у пяти из которых судороги прекратились полностью, а у одного частоты приступов снизилась более чем на 90% на фоне приема антибиотика (АБ). После прекращения лечения в течение двух недель судороги возобновились у всех пациентов [103]. Возможно, такой позитивный эффект АБ-терапии обусловлен ингибированием роста одного или нескольких кишечных микроорганизмов, ответственных за выработку соединений, которые разрушают баланс между возбуждением и торможением: основного фактора, провоцирующего развитие приступов. Однако нельзя исключать и другие механизмы.

Некоторые АБ могут вызывать эпилепсию. Например, лактамные АБ, включая пенициллин, цефалоспорины и карбапенемы чаще всего провоцируют судороги [104]. Цефалоспорины IV поколения: имипенем и ципрофлоксацин в сочетании с почечной дисфункцией, поражением головного мозга и эпилепсией представляют повышенный риск возникновения симптоматических судорог.

Применение АБ оказывает краткосрочное или долгосрочное воздействие на состав КМБ как у людей, так и у животных [105]. Часто АБ нарушают баланс кишечных микроорганизмов и вызывают заболевания. Хотя существуют АБ, которые увеличивают обилие полезных микроорганизмов и играют положительную роль в структуре кишечной микробиоты [105].

Разные группы АБ по-разному ремоделируют КМБ. Например, макролиды подавляют рост *Actinobacteria* (в основном *Bifidobacteria*) [106, 107], пероральный ванкомицин уменьшает количество *Firmicutes* и увеличивает количество *Proteobacteria* [108]. Пенициллин оказывает слабое влияние на КМБ человека [108]. Степень эпилепсии, вызванной амоксциллином, не зависит от состава кишечной микробиоты, что противоречит гипотезе о том, что КМБ действует как мост при эпилепсии, вызванной АБ. Необходимо учитывать, что давление АБ на микробиоту связано с исходным ее составом и привычками макроорганизма [108, 109]. В будущем необходимо многоцентровое исследование для дальнейшего выяснения специфических эффектов и механизмов действия различных антибиотиков на эпилепсию.

Антибиотики могут вызывать лекарственные взаимодействия с ПЭП, что изменяет оперативность последних, а соответственно, ослабляет или уси-

ливает склонность к судорогам. Большинство клинически важных взаимодействий между антибиотиками и ПЭП происходит в результате индукции или ингибирования ферментов цитохрома P450, которые метаболизируют лекарственные средства. Это явление широко описано для карбамазепина, фенитоина, фенobarбитала и рифампицина [110].

Таким образом, исследования микробного разнообразия у пациентов с ФРЭ уловили, что такая форма заболевания часто ассоциирована с распространенностью микроорганизмов фила *Firmicutes*. Применение средств (про-, антибиотиков и др.), способных преобразовывать КМБ, также конвертирует и пароксизмальную активность мозга при эпилепсии. Изучение индивидуального «метаболического профиля» у больных эпилепсией при использовании про- и антибиотиков, возможно, внесут новые стратегии в лечение заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ось микробита–кишечник–мозг относится к двуполуправленной связи между кишечником и мозгом и регулирует гомеостаз кишечника и ЦНС через нейронные сети и нейроэндокринные, иммунные и воспалительные пути. Совершенствование технологии секвенирования позволило выделить регулирующую роль микробиоты кишечника при эпилепсии.

Опираясь на эти данные, необходимо использовать различные средства, направленные на восстановление здорового микробного сообщества (диета, пре-, пробиотики, антибиотики и даже трансплантация фекальной микробиоты), что может стать в недалеком будущем одним из альтернативных методов лечения рефрактерной эпилепсии и улучшить качество жизни пациентов, страдающих этим недугом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Алешина Е.О. Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. Под редакцией С.В. Бельмера и А.И. Хавкина. Второе издание, переработанное и дополненное. М.; 2020.
2. Molina-Torres G., Rodriguez-Arrastia M., Roman P., Sanchez-Labraca N., Cardona D. Stress and the gut microbiota-brain axis. *Behav. Pharmacol.* 2019;30:187–200.
3. Sander J.W., Perucca E. Epilepsy and comorbidity: infections and antimicrobials usage in relation to epilepsy management. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2003;180:16–22.
4. Zilber-Rosenberg I., Rosenberg E. Role of microorganisms in the evolution of animals and plants: the hologenome theory of evolution *FEMS Microbiol Rev* 2008;32(5):723–35.
5. Bäckhed F., Roswall J., Peng Y., Feng Q., Jia H., Kovatcheva-Datchary P. et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome During the First Year of Life. *Cell Host Microbe.* 2015;17:690–703.
6. Khanna S., Tosh P.K. A Clinician's Primer on the Role of the Microbiome in Human Health and Disease. *Mayo Clin Proc.* 2014;89:107–14.
7. O'Toole P.W., Jeffery I.B. Gut Microbiota and Aging. *Science.* 2015;350:1214–5.
8. Peng A., Qiu X., Lai W., Li W., Zhang L., Zhu X., He S., Duan J., Chen L. Altered composition of the gut microbiome in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Res.* 2018;147:102–107.
9. Robertson R.C., Manges A.R., Finlay B.B., Prendergast A.J. The Human Microbiome and Child Growth — First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbiol.* 2019;27(2):131–147.
10. Yano J.M., Yu K., Donaldson G.P., Shastri G.G., Ann P., Ma L. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell.* 2015;161:264–276. 10.1016/j.cell.2015.02.047.
11. Barber T.M., Valsamakis G., Mastorakos G., Hanson P., Kyrou I., Randevara H.S., Weickert M.O. Dietary Influences on the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3502.
12. Caputi V., Giron M.C. Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:1689.
13. Clarke G., Grenham S., Scully P., Fitzgerald P., Moloney R.D., Shanahan F., Dinan T.G., Cryan J.F. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol. Psychiatry.* 2013;18:666–673.
14. Шаповалова Н.С., Новикова В.П. Ось кишечник–мозг и ее роль в развитии функциональных гастроинтестинальных расстройств. *Children's Medicine of the North-West.* 2021;9(4):33–50.
15. Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И. Микробиота и болезни человека. *Вопросы диетологии.* 2020;10(4):45–53.
16. Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И., Ковтун Т.А., Макаркин Д.В., Федотова О.Б. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020;65(5):116–125.
17. De Caro C., Leo A., Nesci V., Ghelardini C., di Cesare Mannelli L., Striano P., Avagliano C., Calignano A., Mainardi P., Constanti A. Intestinal inflammation increases convulsant activity and reduces antiepileptic drug efficacy in a mouse model of epilepsy. *Sci. Rep.* 2019;9:13983.
18. Gong X., Liu X., Chen C., Lin J., Li A., Guo K., An D., Zhou D., Hong Z. Alteration of Gut Microbiota in Patients With Epilepsy and the Potential Index as a Biomarker. *Front Microbiol.* 2020;11:517797.
19. Şafak B., Altunhan B., Topçu B., Eren Topkaya A. The Gut Microbiome in Epilepsy. *Microb Pathog.* 2020;139:103853.
20. Lee K., Kim N., Shim J.O., Kim G.H. Gut Bacterial Dysbiosis in Children With Intractable Epilepsy. *J Clin Med.* 2020;10(1):5.
21. Lee H., Lee S., Lee D.H., Kim D.W. A Comparison of the Gut Microbiota Among Adult Patients With Drug-Responsive and Drug-Resistant Epilepsy: An Exploratory Study. *Epilepsy Res.* 2021;172:106601.
22. Citraro R., Lembo F., De Caro C., Tallarico M., Coretti L., Iannone L.F. et al. First Evidence of Altered Microbiota and Intestinal Damage and Their Link to Absence Epilepsy in a Genetic Animal Model, the WAG/Rij Rat. *Epilepsia.* 2021;62:529–41.
23. Gong X., Cai Q., Liu X., An D., Zhou D., Luo R. et al. Gut Flora and Metabolism Are Altered in Epilepsy and Partially Restored After Ketogenic Diets. *Microb Pathog.* 2021;155:104899.
24. Eor J.Y., Tan P.L., Son Y.J., Kwak M.J., Kim S.H. Gut Microbiota Modulation by Both Lactobacillus Fermentum MSK 408 and Ketogenic Diet in a Murine Model of Pentylentetrazole-Induced Acute Seizure. *Epilepsy Res.* 2021;169:106506.
25. Bravo J.A., Forsythe P., Chew M.V., Escaravage E., Savignac H.M., Dinan T.G., Bienenstock J., Cryan J.F. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011;108:16050–16055.
26. Булатова Е.М., Шабалов А.М., Богданова Н.М., Шилов А.И., Оганесян Э.Г., Курицина Н.С. Особенности видового состава бифидобактерий кишечной микробиоты и профиль микробного

- метаболизма у детей первого полугодия жизни, рожденных естественным и оперативным путем. *Педиатр*. 2018;9(1):11–16.
27. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res*. 2018;1693:128–133.
 28. Wang H.B., Wang P.Y., Wang X., Wan Y.L., Liu Y.C. Butyrate enhances intestinal epithelial barrier function via up-regulation of tight junction protein Claudin-1 transcription. *Dig Dis Sci*. 2012;57(12):3126–35.
 29. Warner B.B. The contribution of the gut microbiome to neurodevelopment and neuropsychiatric disorders. *Pediatr. Res*. 2019;85:216–224.
 30. Bercik P., Denou E., Collins J., Jackson W., Lu J., Jury J., Deng Y., Blennerhassett P., Macri J., McCoy K.D. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*. 2011;141:599–609.
 31. Neufeld K.A., Kang N., Bienenstock J., Foster J.A. Effects of intestinal microbiota on anxiety-like behavior. *Commun. Integr. Biol*. 2011;4:492–494.
 32. Angelucci F., Cechova K., Amlerova J., Hort J. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *J. Neuroinflamm*. 2019;16:108.
 33. Fattorusso A., Di Genova L., Dell'Isola G.B., Menconi E., Esposito S. Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. *Nutrients*. 2019;11:521.
 34. Guo R., Chen L.H., Xing C., Liu T. Pain regulation by gut microbiota: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Br. J. Anaesth*. 2019;123:637–654.
 35. Новикова В.П., Яковенко А.Е., Воронцов П.В., Кликунова К.А., Платонова А.Г. Микробиота тонкой кишки у детей с расстройствами аутистического спектра. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;2(198):5–11.
 36. Kravtsova K., Yakovenko A., Vorontsov P., Platono-va A., Novikova V., Wedlich F. Small intestine microbiota in children with autism spectrum disorders. In book: *World of Microbiome*. 2022.
 37. Sampson T.R., Debelius J.W., Thron T., Janssen S., Shastri G.G., Ilhan Z.E., Challis C., Schretter C.E., Rocha S., Gradinaru V. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*. 2016;167:1469–1480.
 38. Vogt N.M., Kerby R.L., Dill-McFarland K.A., Harding S.J., Merluzzi A.P., Johnson S.C., Carlsson C.M., Asthana S., Zetterberg H., Blennow K. et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci. Rep*. 2017;7:13537.
 39. Cekanaviciute E., Yoo B.B., Runia T.F., Debelius J.W., Singh S., Nelson C.A., Kanner R., Bencosme Y., Lee Y.K., Hauser S.L. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017;114:10713–10718.
 40. Ding M., Lang Y., Shu H., Shao J., Cui L. Microbiota-Gut-Brain Axis and Epilepsy: A Review on Mechanisms and Potential Therapeutics. *Front Immunol*. 2021;12:742449.
 41. Ерофеев Н.П., Радченко В.Г., Селиверстов П.В. Клиническая физиология толстой кишки. Механизмы действия короткоцепочечных жирных кислот в норме и при патологии. СПб.; 2012.
 42. Воронкова К.В. Эпилепсии в практике педиатра. *Практика педиатра*. 2015;1:54–63.
 43. Клинические рекомендации. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. МЗ РФ; 2022.
 44. Thijs R.D., Surges R., O'Brien T.J., Sander J.W. Epilepsy in Adults. *Lancet*. 2019;393:689–701.
 45. Гузева О.В., Гузева В.И., Гузева В.В., Охрим И.В., Максимова Н.Е., Чокмосов М.С., Шин С.В. Результаты оценки качества лечения и жизни детей с эпилепсией. *Педиатр*. 2017;8(2):32–43.
 46. Beghi E., Giussani G., Abd-Allah F.A., Abdela J., Abdelalim A., Abraha H.N. et al. Global, Regional, and National Burden of Epilepsy, 1990–2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18:357–75.
 47. Dahlin M., Prast-Nielsen S. The gut microbiome and epilepsy. *EBio Medicine*. 2019;44:741–746.
 48. Kobow K., Blümcke I. Epigenetics in Epilepsy. *Neurosci Lett*. 2018;667:40–6.
 49. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T., Brodie M.J., Allen Hauser W., Mathern G. et al. Definition of Drug Resistant Epilepsy: Consensus Proposal by the Ad Hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51:1069–77.
 50. Riazi K., Galic M.A., Kuzmiski J.B., Ho W., Sharkey K.A., Pittman Q.J. Microglial Activation and TNFalpha Production Mediate Altered CNS Excitability Following Peripheral Inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:17151–6.
 51. Lum G.R., Olson C.A., Hsiao E.Y. Emerging roles for the intestinal microbiome in epilepsy. *Neurobiol. Dis*. 2020;135:104576.
 52. Medel-Matus J-S., Shin D., Dorfman E., Sankar R., Mazarati A. Facilitation of kindling epileptogenesis by chronic stress may be mediated by intestinal microbiome. *Epilepsia Open*. 2018;3:290–294.
 53. Tang A.T., Choi J.P., Kotzin J.J., Yang Y., Hong C.C., Hobson N., Girard R., Zeineddine H.A., Lightle R., Moore T. et al. Endothelial TLR4 and the microbiome drive cerebral cavernous malformations. *Nature*. 2017;545:305–310.
 54. Xie G., Zhou Q., Qiu C.Z., Dai W.K., Wang H.P., Li Y.H., Liao J.X., Lu X.G., Lin S.F., Ye J.H., et al. Ketogenic diet poses a significant effect on imbalanced gut microbiota in infants with refractory epilepsy. *World J. Gastroenterol*. 2017;23:6164–6171.
 55. Logsdon A.F., Erickson M.A., Rhea E.M., Salameh T.S., Banks W.A. Gut Reactions: How the Blood-Brain Barrier Connects the Microbiome and the Brain. *Exp Biol Med (Maywood)* 2018;243:159–65.

56. Obrenovich MEM. Leaky Gut, Leaky Brain? Microorganisms. 2018;6.
57. Rothhammer V., Borucki D.M., Tjon E.C., Takenaka M.C., Chao C.C., Ardura-Fabregat A. et al. Microglial Control of Astrocytes in Response to Microbial Metabolites. *Nature*. 2018;557:724–8.
58. Rothhammer V., Mascalfroni I.D., Bunse L., Takenaka M.C., Kenison J.E., Mayo L. et al. Type I Interferons and Microbial Metabolites of Tryptophan Modulate Astrocyte Activity and Central Nervous System Inflammation via the Aryl Hydrocarbon Receptor. *Nat Med*. 2016;22:586–97.
59. Yang L., Zhou Y., Jia H., Qi Y., Tu S., Shao A., et al. Affective Immunology: The Crosstalk Between Microglia and Astrocytes Plays Key Role? *Front Immunol*. 2020;11:1818.
60. Moradi K., Ashraf-Ganjouei A., Tavolinejad H., Bagheri S., Akhondzadeh S. The Interplay Between Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders: A Focus on Immunological Pathways. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;106:110091.
61. Erny D., Hrabě de Angelis A.L., Jaitin D., Wieghofer P., Staszewski O., David E. et al. Host Microbiota Constantly Control Maturation and Function of Microglia in the CNS. *Nat Neurosci*. 2015;18:965–77.
62. Djukic M., Mildner A., Schmidt H., Czesnik D., Brück W., Priller J. et al. Circulating Monocytes Engraft in the Brain, Differentiate Into Microglia and Contribute to the Pathology Following Meningitis in Mice. *Brain*. 2006;129:2394–403.
63. Braniste V., Al-Asmakh M., Kowal C., Anuar F., Abbaspour A., Tóth M. et al. The Gut Microbiota Influences Blood-Brain Barrier Permeability in Mice. *Sci Transl Med*. 2014;6:263ra158–263ra158.
64. Amasheh S., Fromm M., Günzel D. Claudins of Intestine and Nephron — a Correlation of Molecular Tight Junction Structure and Barrier Function. *Acta Physiol (Oxf)*. 2011;201:133–40.
65. Welton M.O. Gut Microbiota Disorder, Gut Epithelial and Blood-Brain Barrier Dysfunctions in Etiopathogenesis of Dementia: Molecular Mechanisms and Signaling Pathways. *Neuromolecular Med*. 2019;21:205–26.
66. Laman J.D., Hart B.A., Power C., Dziarski R. Bacterial Peptidoglycan as a Driver of Chronic Brain Inflammation. *Trends Mol Med*. 2020;26:670–82.
67. Chow J., Mazmanian S.K. Getting the Bugs Out of the Immune System: Do Bacterial Microbiota «Fix» Intestinal T Cell Responses? *Cell Host Microbe*. 2009;5:8–12.
68. Ivanov I.I., Frutos Rde L., Manel N., Yoshinaga K., Rifkin D.B., Sartor R.B. et al. Specific Microbiota Direct the Differentiation of IL-17-Producing T-Helper Cells in the Mucosa of the Small Intestine. *Cell Host Microbe*. 2008;4:337–49.
69. Burfeind K.G., Kashama J.K., Bora B.K., Murchison C.F., Ramos-Crawford A.L., Nseka M.T. et al. Baseline Characterization of Epilepsy in an Onchocerciasis Endemic Area of the Democratic Republic of Congo. *Brain Res Bull*. 2019;145:45–52.
70. Han Y., Yang L., Liu X., Feng Y., Pang Z., Lin Y. et al. HMGB1/CXCL12-Mediated Immunity and Th17 Cells Might Underlie Highly Suspected Autoimmune Epilepsy in Elderly Individuals. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:1285–93.
71. Lee Y.K., Menezes J.S., Umesaki Y., Mazmanian S.K. Proinflammatory T-Cell Responses to Gut Microbiota Promote Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(Suppl 1):4615–22.
72. Mao L.Y., Ding J., Peng W.F., Ma Y., Zhang Y.H., Fan W. et al. Interictal Interleukin-17A Levels Are Elevated and Correlate With Seizure Severity of Epilepsy Patients. *Epilepsia*. 2013;54:e142–5.
73. Honda K., Littman D.R. The Microbiota in Adaptive Immune Homeostasis and Disease. *Nature*. 2016;535:75–84.
74. Kim M., Qie Y., Park J., Kim C.H. Gut Microbial Metabolites Fuel Host Antibody Responses. *Cell Host Microbe*. 2016;20:202–14.
75. Gensollen T., Iyer S.S., Kasper D.L., Blumberg R.S. How Colonization by Microbiota in Early Life Shapes the Immune System. *Science*. 2016;352:539–44.
76. McCoy K.D., Ronchi F., Geuking M.B. Host-Microbiota Interactions and Adaptive Immunity. *Immunol Rev*. 2017;279:63–9.
77. Werner F-M., Coveñas R. Classical Neurotransmitters and Neuropeptides Involved in Generalized Epilepsy in a Multi-Neurotransmitter System: How to Improve the Antiepileptic Effect? *Epilepsy Behav*. 2017;71:124–9.
78. Sun Y., Su Y., Zhu W. Microbiome-Metabolome Responses in the Cecum and Colon of Pig to a High Resistant Starch Diet. *Front Microbiol*. 2016;7:779–9.
79. Galland L. The Gut Microbiome and the Brain. *J Med Food*. 2014;17:1261–72.
80. Guerriero R.M., Giza C.C., Rotenberg A. Glutamate and GABA Imbalance Following Traumatic Brain Injury. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep*. 2015;15:27.
81. Rana A., Musto A.E. The role of inflammation in the development of epilepsy. *J. Neuroinflamm*. 2018;15:144.
82. Scharfman H.E. The neurobiology of epilepsy. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep*. 2007;7:348–354.
83. Lu Y., Zhang Z., Tong L., Zhou X., Liang X., Yi H. et al. Mechanisms Underlying the Promotion of 5-Hydroxytryptamine Secretion in Enterochromaffin Cells of Constipation Mice by Bifidobacterium and Lactobacillus. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33:e14082.
84. Donovan M.H., Tecott L.H. Serotonin and the Regulation of Mammalian Energy Balance. *Front Neurosci*. 2013;7:36.
85. Hagbom M., Hellysaz A., Istrate C., Nordgren J., Sharma S., de-Faria F.M. et al. The 5-HT(3) Recep-

- tor Affects Rotavirus-Induced Motility. *J Virol.* 2021;95:e0075121.
86. Shajib M.S., Baranov A., Khan W.I. Diverse Effects of Gut-Derived Serotonin in Intestinal Inflammation. *ACS Chem Neurosci.* 2017;8:920–31.
 87. Mudd A.T., Berding K., Wang M., Donovan S.M., Dilger R.N. Serum Cortisol Mediates the Relationship Between Fecal Ruminococcus and Brain N-Acetylaspartate in the Young Pig. *Gut Microbes.* 2017;8:589–600.
 88. Jurgens C.W.D., Boese S.J., King J.D., Pyle S.J., Porter J.E., Doze V.A. Adrenergic Receptor Modulation of Hippocampal CA3 Network Activity. *Epilepsy Res.* 2005;66:117–28.
 89. Mittal R., Debs L.H., Patel A.P., Nguyen D., Patel K., O'Connor G. et al. Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut–Brain Axis. *J Cell Physiol.* 2017;232:2359–72.
 90. Akyuz E., Polat A.K., Eroglu E., Kullu I., Angelopoulou E., Paudel Y.N. Revisiting the role of neurotransmitters in epilepsy: An updated review. *Life Sci.* 2021;265:118826.
 91. Иванов Д.О., Успенский Ю.П., Гурова М.М. Микробиота, интеллект человека и метаболический синдром: патогенетические параллели. *University Therapeutic Journal.* 2022;2(1):6.
 92. Lobo F., Haase J., Brandhorst S. The Effects of Dietary Interventions on Brain Aging and Neurological Diseases. *Nutrients.* 2022;14(23):5086.
 93. Dyńska D., Kowalcze K., Paziewska A. The Role of Ketogenic Diet in the Treatment of Neurological Diseases. *Nutrients.* 2022;14(23):5003.
 94. Barzegar M., Afghan M., Tarmahi V., Behtari M., Rahimi Khamaneh S., Raeisi S. et al. Ketogenic Diet: Overview, Types, and Possible Anti-Seizure Mechanisms. *Nutr Neurosci.* 2021;24:307–16.
 95. Amlerova J., Šroubek J., Angelucci F., Hort J. Evidences for a Role of Gut Microbiota in Pathogenesis and Management of Epilepsy. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5576.
 96. Ferraris C., Meroni E., Casiraghi M.C., Tagliabue A., De Giorgis V., Erba D. One Month of Classic Therapeutic Ketogenic Diet Decreases Short Chain Fatty Acids Production in Epileptic Patients. *Front Nutr.* 2021;8:613100.
 97. Li D., Bai X., Jiang Y., Cheng Y. Butyrate Alleviates PTZ-Induced Mitochondrial Dysfunction, Oxidative Stress and Neuron Apoptosis in Mice via Keap1/Nrf2/HO-1 Pathway. *Brain Res Bull.* 2021;168:25–35.
 98. Wang H., Lee I.S., Braun C., Enck P. Effect of Probiotics on Central Nervous System Functions in Animals and Humans: A Systematic Review. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22(4):589–605.
 99. Gómez-Eguílaz M., Ramón-Trapero J.L., Pérez-Martínez L., Blanco J.R. The Beneficial Effect of Probiotics as a Supplementary Treatment in Drug-Resistant Epilepsy: A Pilot Study. *Benef Microbes.* 2018;9:875–81.
 100. Bagheri S., Heydari A., Alinaghipour A., Salami M. Effect of Probiotic Supplementation on Seizure Activity and Cognitive Performance in PTZ-Induced Chemical Kindling. *Epilepsy Behav.* 2019;95:43–50.
 101. He Z., Cui B-T., Zhang T., Li P., Long C-Y., Ji G-Z. Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: The first report. *World J Gastroenterol.* 2017;23(19):3565–8.
 102. Yeom J.S., Park J.S., Kim Y-S., Kim R.B., Choi D-S., Chung J-Y., Han T-H., Seo J-H., Park E.S., Lim J-Y. Neonatal seizures and white matter injury: Role of rotavirus infection and probiotics. *Brain Dev.* 2019;41:19–28.
 103. Braakman HMH., van Ingen J. Can epilepsy be treated by antibiotics? *J Neurol.* 2018;265(8):1934–6.
 104. Imani S., Buscher H., Marriott D., Gentili S., Sandaradura I. Too Much of a Good Thing: A Retrospective Study of β -Lactam Concentration–Toxicity Relationships. *J Antimicrobial Chemotherapy.* 2017;72:2891–7.
 105. Ianiro G., Tilg H., Gasbarrini A. Antibiotics as Deep Modulators of Gut Microbiota: Between Good and Evil. *Gut.* 2016;65:1906–15.
 106. Jakobsson H.E., Jernberg C., Andersson A.F., Sjölund-Karlsson M., Jansson J.K., Engstrand L. Short-Term Antibiotic Treatment has Differing Long-Term Impacts on the Human Throat and Gut Microbiome. *PLoS One.* 2010;5:e9836.
 107. Korpela K., Salonen A., Virta L.J., Kekkonen R.A., Forslund K., Bork P. et al. Intestinal Microbiome Is Related to Lifetime Antibiotic Use in Finnish Pre-School Children. *Nat Commun.* 2016;7:10410.
 108. Raymond F., Ouameur A.A., Déraspe M., Iqbal N., Gingras H., Dridi B. et al. The Initial State of the Human Gut Microbiome Determines Its Reshaping by Antibiotics. *ISME J.* 2016;10:707–20.
 109. Jeffery I.B., Lynch D.B., O'Toole P.W. Composition and Temporal Stability of the Gut Microbiota in Older Persons. *Isme J.* 2016;10:170–82.
 110. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61:246.

REFERENCES

1. Belmer S.V., Khavkin A.I., Alyoshina E.O. Intestinal microbiota in children: norm, disorders, correction. [Intestinal microbiota in children: norm, disorders, correction]. Edited by S.V. Belmer and A.I. Khavkin. Second edition, revised and expanded. Moskva; 2020 (in Russian).
2. Molina-Torres G., Rodriguez-Arrastia M., Roman P., Sanchez-Labraca N., Cardona D. Stress and the gut microbiota–brain axis. *Behav. Pharmacol.* 2019;30:187–200.
3. Sander J.W., Perucca E. Epilepsy and comorbidity: infections and antimicrobials usage in relation to

- epilepsy management. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2003;180:16–22.
4. Zilber-Rosenberg I., Rosenberg E. Role of microorganisms in the evolution of animals and plants: the hologenome theory of evolution *FEMS Microbiol Rev* 2008;32(5):723–35.
5. Bäckhed F., Roswall J., Peng Y., Feng Q., Jia H., Kovatcheva-Datchary P. et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome During the First Year of Life. *Cell Host Microbe.* 2015;17:690–703.
6. Khanna S., Tosh P.K. A Clinician's Primer on the Role of the Microbiome in Human Health and Disease. *Mayo Clin Proc.* 2014;89:107–14.
7. O'Toole P.W., Jeffery I.B. Gut Microbiota and Aging. *Science.* 2015;350:1214–5.
8. Peng A., Qiu X., Lai W., Li W., Zhang L., Zhu X., He S., Duan J., Chen L. Altered composition of the gut microbiome in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Res.* 2018;147:102–107.
9. Robertson R.C., Manges A.R., Finlay B.B., Prendergast A.J. The Human Microbiome and Child Growth — First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbiol.* 2019;27(2):131–147.
10. Yano J.M., Yu K., Donaldson G.P., Shastri G.G., Ann P., Ma L. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell.* 2015;161:264–276. 10.1016/j.cell.2015.02.047.
11. Barber T.M., Valsamakis G., Mastorakos G., Hanson P., Kyrou I., Randevara H.S., Weickert M.O. Dietary Influences on the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3502.
12. Caputi V., Giron M.C. Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:1689.
13. Clarke G., Grenham S., Scully P., Fitzgerald P., Moloney R.D., Shanahan F., Dinan T.G., Cryan J.F. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol. Psychiatry.* 2013;18:666–673.
14. Shapovalova N.S., Novikova V.P. Os' kishechnik mozg i yeye rol' v razvitii funktsional'nykh gastrointetinal'nykh rasstroystv. [The gut-brain axis and its role in the development of functional gastrointestinal disorders]. *Children's Medicine of the North-West.* 2021;9(4):33–50. (in Russian).
15. Karpeyeva Yu.S., Novikova V.P., Khavkin A.I. Mikrobiota i bolezni cheloveka. [Microbiota and human diseases]. *Voprosy diyetologii.* 2020;10(4):45–53. (in Russian).
16. Karpeyeva Yu.S., Novikova V.P., Khavkin A.I., Kovtun T.A., Makarkin D.V., Fedotova O.B. Mikrobiota i bolezni cheloveka: vozmozhnosti diyeticheskoy korrektsii. [Microbiota and human diseases: possibilities of dietary correction]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2020;65(5):116–125. (in Russian).
17. De Caro C., Leo A., Nesci V., Ghelardini C., di Cesare Mannelli L., Striano P., Avagliano C., Calignano A., Mainardi P., Constanti A. Intestinal inflammation increases convulsant activity and reduces antiepileptic drug efficacy in a mouse model of epilepsy. *Sci. Rep.* 2019;9:13983.
18. Gong X., Liu X., Chen C., Lin J., Li A., Guo K., An D., Zhou D., Hong Z. Alteration of Gut Microbiota in Patients With Epilepsy and the Potential Index as a Biomarker. *Front Microbiol.* 2020;11:517797.
19. Şafak B., Altun B., Topçu B., Eren Topkaya A. The Gut Microbiome in Epilepsy. *Microb Pathog.* 2020;139:103853.
20. Lee K., Kim N., Shim J.O., Kim G.H. Gut Bacterial Dysbiosis in Children With Intractable Epilepsy. *J Clin Med.* 2020;10(1):5.
21. Lee H., Lee S., Lee D.H., Kim D.W. A Comparison of the Gut Microbiota Among Adult Patients With Drug-Responsive and Drug-Resistant Epilepsy: An Exploratory Study. *Epilepsy Res.* 2021;172:106601.
22. Citraro R., Lembo F., De Caro C., Tallarico M., Coretti L., Iannone L.F. et al. First Evidence of Altered Microbiota and Intestinal Damage and Their Link to Absence Epilepsy in a Genetic Animal Model, the WAG/Rij Rat. *Epilepsia.* 2021;62:529–41.
23. Gong X., Cai Q., Liu X., An D., Zhou D., Luo R. et al. Gut Flora and Metabolism Are Altered in Epilepsy and Partially Restored After Ketogenic Diets. *Microb Pathog.* 2021;155:104899.
24. Eor J.Y., Tan P.L., Son Y.J., Kwak M.J., Kim S.H. Gut Microbiota Modulation by Both *Lactobacillus Fermentum* MSK 408 and Ketogenic Diet in a Murine Model of Pentylentetrazole-Induced Acute Seizure. *Epilepsy Res.* 2021;169:106506.
25. Bravo J.A., Forsythe P., Chew M.V., Escaravage E., Savignac H.M., Dinan T.G., Bienenstock J., Cryan J.F. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011;108:16050–16055.
26. Bulatova Ye.M., Shabalov A.M., Bogdanova N.M., Shilov A.I., Oganessian E.G., Kuritsina N.S. Osobennosti vidovogo sostava bifidobakteriy kishechnoy mikrobioty i profil' mikrobnogo metabolizma u detey pervogo polugodiya zhizni, rozhdennykh yestestvennym i operativnym putem. [Features of the species composition of bifidobacteria in the intestinal microbiota and the profile of microbial metabolism in children of the first half of life born naturally and surgically]. *Pediatr.* 2018;9(1):11–16. (in Russian).
27. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res.* 2018;1693:128–133.
28. Wang H.B., Wang P.Y., Wang X., Wan Y.L., Liu Y.C. Butyrate enhances intestinal epithelial barrier function via up-regulation of tight junction protein Claudin-1 transcription. *Dig Dis Sci.* 2012;57(12):3126–35.

29. Warner B.B. The contribution of the gut microbiome to neurodevelopment and neuropsychiatric disorders. *Pediatr. Res.* 2019;85:216–224.
30. Bercik P., Denou E., Collins J., Jackson W., Lu J., Jury J., Deng Y., Blennerhassett P., Macri J., McCoy K.D. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice. *Gastroenterology.* 2011;141:599–609.
31. Neufeld K.A., Kang N., Bienenstock J., Foster J.A. Effects of intestinal microbiota on anxiety-like behavior. *Commun. Integr. Biol.* 2011;4:492–494.
32. Angelucci F., Cechova K., Amlerova J., Hort J. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *J. Neuroinflamm.* 2019;16:108.
33. Fattorusso A., Di Genova L., Dell'Isola G.B., Mencaconi E., Esposito S. Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. *Nutrients.* 2019;11:521.
34. Guo R., Chen L.H., Xing C., Liu T. Pain regulation by gut microbiota: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Br. J. Anaesth.* 2019;123:637–654.
35. Novikova V.P., Yakovenko A.Ye., Vorontsov P.V., Klinkunova K.A., Platonova A.G. Mikrobiota tonkoy kishki u detey s rasstroystvami autisticheskogo spektra. [Platonova A.G. Microbiota of the small intestine in children with autism spectrum disorders]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2022;2(198):5–11. (in Russian).
36. Kravtsova K., Yakovenko A., Vorontsov P., Platonova A., Novikova V., Wedlich F. Small intestine microbiota in children with autism spectrum disorders. In book: *World of Microbiome.* 2022.
37. Sampson T.R., Debelius J.W., Thron T., Janssen S., Shastri G.G., Ilhan Z.E., Challis C., Schretter C.E., Rocha S., Gradinaru V. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell.* 2016;167:1469–1480.
38. Vogt N.M., Kerby R.L., Dill-McFarland K.A., Harding S.J., Merluzzi A.P., Johnson S.C., Carlsson C.M., Asthana S., Zetterberg H., Blennow K. et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci. Rep.* 2017;7:13537.
39. Cekanaviciute E., Yoo B.B., Runia T.F., Debelius J.W., Singh S., Nelson C.A., Kanner R., Bencosme Y., Lee Y.K., Hauser S.L. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017;114:10713–10718.
40. Ding M., Lang Y., Shu H., Shao J., Cui L. Microbiota-Gut-Brain Axis and Epilepsy: A Review on Mechanisms and Potential Therapeutics. *Front Immunol.* 2021;12:742449.
41. Yerofeyev N.P., Radchenko V.G., Seliverstov P.V. Klinicheskaya fiziologiya tolstoy kishki. Mekhanizmy deystviya korotkotsepochnykh zhirnykh kislot v norme i pri patologii. [Clinical physiology of the colon. Mechanisms of action of short-chain fatty acids in health and disease]. Sankt-Peterburg; 2012. (in Russian).
42. Voronkova K.V. Epilepsii v praktike pediatria. [Epilepsy in pediatric practice]. *Zh. Praktika pediatria.* 2015;1:54–63. (in Russian).
43. Klinicheskiye rekomendatsii. Epilepsiya i epilepticheskiy status u vzroslykh i detey. [Epilepsy and status epilepticus in adults and children]. *MZ RF;* 2022. (in Russian).
44. Thijs R.D., Surges R., O'Brien T.J., Sander J.W. Epilepsy in Adults. *Lancet.* 2019;393:689–701.
45. Guzeva O.V., Guzeva V.I., Guzeva V.V., Okhrim I.V., Maksimova N.Ye., Chokmosov M.S., Shin S.V. Rezul'taty otsenki kachestva lecheniya i zhizni detey s epilepsiyey. [Chokmosov M.S., Shin S.V. Results of assessing the quality of treatment and life of children with epilepsy]. *Pediatr.* 2017;8(2):32–43. (in Russian).
46. Beghi E., Giussani G., Abd-Allah F.A., Abdela J., Abdelalim A., Abraha H.N. et al. Global, Regional, and National Burden of Epilepsy, 1990–2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18:357–75.
47. Dahlin M., Prast-Nielsen S. The gut microbiome and epilepsy. *EBio Medicine.* 2019;44:741–746.
48. Kobow K., Blümcke I. Epigenetics in Epilepsy. *Neurosci Lett.* 2018;667:40–6.
49. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T., Brodie M.J., Allen Hauser W., Mathern G. et al. Definition of Drug Resistant Epilepsy: Consensus Proposal by the Ad Hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2010;51:1069–77.
50. Riazi K., Galic M.A., Kuzmiski J.B., Ho W., Sharkey K.A., Pittman Q.J. Microglial Activation and TNF- α Production Mediate Altered CNS Excitability Following Peripheral Inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:17151–6.
51. Lum G.R., Olson C.A., Hsiao E.Y. Emerging roles for the intestinal microbiome in epilepsy. *Neurobiol. Dis.* 2020;135:104576.
52. Medel-Matus J-S., Shin D., Dorfman E., Sankar R., Mazarati A. Facilitation of kindling epileptogenesis by chronic stress may be mediated by intestinal microbiome. *Epilepsia Open.* 2018;3:290–294.
53. Tang A.T., Choi J.P., Kotzin J.J., Yang Y., Hong C.C., Hobson N., Girard R., Zeineddine H.A., Lightle R., Moore T. et al. Endothelial TLR4 and the microbiome drive cerebral cavernous malformations. *Nature.* 2017;545:305–310.
54. Xie G., Zhou Q., Qiu C.Z., Dai W.K., Wang H.P., Li Y.H., Liao J.X., Lu X.G., Lin S.F., Ye J.H., et al. Ketogenic diet poses a significant effect on imbalanced gut microbiota in infants with refractory epilepsy. *World J. Gastroenterol.* 2017;23:6164–6171.
55. Logsdon A.F., Erickson M.A., Rhea E.M., Salameh T.S., Banks W.A. Gut Reactions: How the Blood-Brain

- Barrier Connects the Microbiome and the Brain. *Exp Biol Med* (Maywood) 2018;243:159–65.
56. Obrenovich MEM. Leaky Gut, Leaky Brain? Microorganisms. 2018;6.
57. Rothhammer V., Borucki D.M., Tjon E.C., Takenaka M.C., Chao C.C., Ardura-Fabregat A. et al. Microglial Control of Astrocytes in Response to Microbial Metabolites. *Nature*. 2018;557:724–8.
58. Rothhammer V., Mascalfroni I.D., Bunse L., Takenaka M.C., Kenison J.E., Mayo L. et al. Type I Interferons and Microbial Metabolites of Tryptophan Modulate Astrocyte Activity and Central Nervous System Inflammation via the Aryl Hydrocarbon Receptor. *Nat Med*. 2016;22:586–97.
59. Yang L., Zhou Y., Jia H., Qi Y., Tu S., Shao A., et al. Affective Immunology: The Crosstalk Between Microglia and Astrocytes Plays Key Role? *Front Immunol*. 2020;11:1818.
60. Moradi K., Ashraf-Ganjouei A., Tavolinejad H., Bagheri S., Akhondzadeh S. The Interplay Between Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders: A Focus on Immunological Pathways. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;106:110091.
61. Erny D., Hrabě de Angelis A.L., Jaitin D., Wieghofer P., Staszewski O., David E. et al. Host Microbiota Constantly Control Maturation and Function of Microglia in the CNS. *Nat Neurosci*. 2015;18:965–77.
62. Djukic M., Mildner A., Schmidt H., Czesnik D., Brück W., Priller J. et al. Circulating Monocytes Engraft in the Brain, Differentiate Into Microglia and Contribute to the Pathology Following Meningitis in Mice. *Brain*. 2006;129:2394–403.
63. Braniste V., Al-Asmakh M., Kowal C., Anuar F., Abbaspour A., Tóth M. et al. The Gut Microbiota Influences Blood-Brain Barrier Permeability in Mice. *Sci Transl Med*. 2014;6:263ra158–263ra158.
64. Amasheh S., Fromm M., Günzel D. Claudins of Intestine and Nephron — a Correlation of Molecular Tight Junction Structure and Barrier Function. *Acta Physiol (Oxf)*. 2011;201:133–40.
65. Welton M.O. Gut Microbiota Disorder, Gut Epithelial and Blood-Brain Barrier Dysfunctions in Etiopathogenesis of Dementia: Molecular Mechanisms and Signaling Pathways. *Neuromolecular Med*. 2019;21:205–26.
66. Laman J.D., Hart B.A., Power C., Dziarski R. Bacterial Peptidoglycan as a Driver of Chronic Brain Inflammation. *Trends Mol Med*. 2020;26:670–82.
67. Chow J., Mazmanian S.K. Getting the Bugs Out of the Immune System: Do Bacterial Microbiota «Fix» Intestinal T Cell Responses? *Cell Host Microbe*. 2009;5:8–12.
68. Ivanov I.I., Frutos Rde L., Manel N., Yoshinaga K., Rifkin D.B., Sartor R.B. et al. Specific Microbiota Direct the Differentiation of IL-17-Producing T-Helper Cells in the Mucosa of the Small Intestine. *Cell Host Microbe*. 2008;4:337–49.
69. Burfeind K.G., Kashama J.K., Bora B.K., Murchison C.F., Ramos-Crawford A.L., Nseka M.T. et al. Baseline Characterization of Epilepsy in an Onchocerciasis Endemic Area of the Democratic Republic of Congo. *Brain Res Bull*. 2019;145:45–52.
70. Han Y., Yang L., Liu X., Feng Y., Pang Z., Lin Y. et al. HMGB1/CXCL12-Mediated Immunity and Th17 Cells Might Underlie Highly Suspected Autoimmune Epilepsy in Elderly Individuals. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:1285–93.
71. Lee Y.K., Menezes J.S., Umesaki Y., Mazmanian S.K. Proinflammatory T-Cell Responses to Gut Microbiota Promote Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(Suppl 1):4615–22.
72. Mao L.Y., Ding J., Peng W.F., Ma Y., Zhang Y.H., Fan W. et al. Interictal Interleukin-17A Levels Are Elevated and Correlate With Seizure Severity of Epilepsy Patients. *Epilepsia*. 2013;54:e142–5.
73. Honda K., Littman D.R. The Microbiota in Adaptive Immune Homeostasis and Disease. *Nature*. 2016;535:75–84.
74. Kim M., Qie Y., Park J., Kim C.H. Gut Microbial Metabolites Fuel Host Antibody Responses. *Cell Host Microbe*. 2016;20:202–14.
75. Gensollen T., Iyer S.S., Kasper D.L., Blumberg R.S. How Colonization by Microbiota in Early Life Shapes the Immune System. *Science*. 2016;352:539–44.
76. McCoy K.D., Ronchi F., Geuking M.B. Host-Microbiota Interactions and Adaptive Immunity. *Immunol Rev*. 2017;279:63–9.
77. Werner F.-M., Coveñas R. Classical Neurotransmitters and Neuropeptides Involved in Generalized Epilepsy in a Multi-Neurotransmitter System: How to Improve the Antiepileptic Effect? *Epilepsy Behav*. 2017;71:124–9.
78. Sun Y., Su Y., Zhu W. Microbiome-Metabolome Responses in the Cecum and Colon of Pig to a High Resistant Starch Diet. *Front Microbiol*. 2016;7:779–9.
79. Galland L. The Gut Microbiome and the Brain. *J Med Food*. 2014;17:1261–72.
80. Guerriero R.M., Giza C.C., Rotenberg A. Glutamate and GABA Imbalance Following Traumatic Brain Injury. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep*. 2015;15:27.
81. Rana A., Musto A.E. The role of inflammation in the development of epilepsy. *J. Neuroinflamm*. 2018;15:144.
82. Scharfman H.E. The neurobiology of epilepsy. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep*. 2007;7:348–354.
83. Lu Y., Zhang Z., Tong L., Zhou X., Liang X., Yi H. et al. Mechanisms Underlying the Promotion of 5-Hydroxytryptamine Secretion in Enterochromaffin Cells of Constipation Mice by Bifidobacte-

- rium and Lactobacillus. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33:e14082.
84. Donovan M.H., Tecott L.H. Serotonin and the Regulation of Mammalian Energy Balance. *Front Neurosci.* 2013;7:36.
 85. Hagbom M., Hellysaz A., Istrate C., Nordgren J., Sharma S., de-Faria F.M. et al. The 5-HT(3) Receptor Affects Rotavirus-Induced Motility. *J Virol.* 2021;95:e0075121.
 86. Shajib M.S., Baranov A., Khan W.I. Diverse Effects of Gut-Derived Serotonin in Intestinal Inflammation. *ACS Chem Neurosci.* 2017;8:920–31.
 87. Mudd A.T., Berding K., Wang M., Donovan S.M., Dilger R.N. Serum Cortisol Mediates the Relationship Between Fecal Ruminococcus and Brain N-Acetylaspartate in the Young Pig. *Gut Microbes.* 2017;8:589–600.
 88. Jurgens C.W.D., Boese S.J., King J.D., Pyle S.J., Porter J.E., Doze V.A. Adrenergic Receptor Modulation of Hippocampal CA3 Network Activity. *Epilepsy Res.* 2005;66:117–28.
 89. Mittal R., Debs L.H., Patel A.P., Nguyen D., Patel K., O'Connor G. et al. Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut–Brain Axis. *J Cell Physiol.* 2017;232:2359–72.
 90. Akyuz E., Polat A.K., Eroglu E., Kullu I., Angelopoulou E., Paudel Y.N. Revisiting the role of neurotransmitters in epilepsy: An updated review. *Life Sci.* 2021;265:118826.
 91. Ivanov D.O., Uspenskiy Yu.P., Gurova M.M. Mikrobiota, intellekt cheloveka i metabolicheskiy sindrom: patogeneticheskiye paralleli. [Microbiota, human intelligence and metabolic syndrome: pathogenetic parallels]. *University Therapeutic Journal.* 2022;2(1):6.
 92. Lobo F., Haase J., Brandhorst S. The Effects of Dietary Interventions on Brain Aging and Neurological Diseases. *Nutrients.* 2022;14(23):5086.
 93. Dyńska D., Kowalcze K., Paziewska A. The Role of Ketogenic Diet in the Treatment of Neurological Diseases. *Nutrients.* 2022;14(23):5003.
 94. Barzegar M., Afghan M., Tarmahi V., Behtari M., Rahimi Khamaneh S., Raeisi S. et al. Ketogenic Diet: Overview, Types, and Possible Anti-Seizure Mechanisms. *Nutr Neurosci.* 2021;24:307–16.
 95. Amlerova J., Šroubek J., Angelucci F., Hort J. Evidences for a Role of Gut Microbiota in Pathogenesis and Management of Epilepsy. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5576.
 96. Ferraris C., Meroni E., Casiraghi M.C., Tagliabue A., De Giorgis V., Erba D. One Month of Classic Therapeutic Ketogenic Diet Decreases Short Chain Fatty Acids Production in Epileptic Patients. *Front Nutr.* 2021;8:613100.
 97. Li D., Bai X., Jiang Y., Cheng Y. Butyrate Alleviates PTZ-Induced Mitochondrial Dysfunction, Oxidative Stress and Neuron Apoptosis in Mice via Keap1/Nrf2/HO-1 Pathway. *Brain Res Bull.* 2021;168:25–35.
 98. Wang H., Lee I.S., Braun C., Enck P. Effect of Probiotics on Central Nervous System Functions in Animals and Humans: A Systematic Review. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22(4):589–605.
 99. Gómez-Eguílaz M., Ramón-Trapero J.L., Pérez-Martínez L., Blanco J.R. The Beneficial Effect of Probiotics as a Supplementary Treatment in Drug-Resistant Epilepsy: A Pilot Study. *Benef Microbes.* 2018;9:875–81.
 100. Bagheri S., Heydari A., Alinaghipour A., Salami M. Effect of Probiotic Supplementation on Seizure Activity and Cognitive Performance in PTZ-Induced Chemical Kindling. *Epilepsy Behav.* 2019;95:43–50.
 101. He Z., Cui B-T., Zhang T., Li P., Long C-Y., Ji G-Z. Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: The first report. *World J Gastroenterol.* 2017;23(19):3565–8.
 102. Yeom J.S., Park J.S., Kim Y-S., Kim R.B., Choi D-S., Chung J-Y., Han T-H., Seo J-H., Park E.S., Lim J-Y. Neonatal seizures and white matter injury: Role of rotavirus infection and probiotics. *Brain Dev.* 2019;41:19–28.
 103. Braakman H.M.H., van Ingen J. Can epilepsy be treated by antibiotics? *J Neurol.* 2018;265(8): 1934–1936.
 104. Imani S., Buscher H., Marriott D., Gentili S., Sandaradura I. Too Much of a Good Thing: A Retrospective Study of β -Lactam Concentration–Toxicity Relationships. *J Antimicrobial Chemotherapy.* 2017;72:2891–7.
 105. Ianiro G., Tilg H., Gasbarrini A. Antibiotics as Deep Modulators of Gut Microbiota: Between Good and Evil. *Gut.* 2016;65:1906–15.
 106. Jakobsson H.E., Jernberg C., Andersson A.F., Sjölund-Karlsson M., Jansson J.K., Engstrand L. Short-Term Antibiotic Treatment has Differing Long-Term Impacts on the Human Throat and Gut Microbiome. *PLoS One.* 2010;5:e9836.
 107. Korpela K., Salonen A., Virta L.J., Kekkonen R.A., Forslund K., Bork P. et al. Intestinal Microbiome Is Related to Lifetime Antibiotic Use in Finnish Pre-School Children. *Nat Commun.* 2016;7:10410.
 108. Raymond F., Ouameur A.A., Déraspe M., Iqbal N., Gingras H., Dridi B. et al. The Initial State of the Human Gut Microbiome Determines Its Reshaping by Antibiotics. *ISME J.* 2016;10:707–20.
 109. Jeffery I.B., Lynch D.B., O'Toole P.W. Composition and Temporal Stability of the Gut Microbiota in Older Persons. *ISME J.* 2016;10:170–82.
 110. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61:246.