

С. А. КОЛЫХАН, Т. Б. МЕЛИК-КАСУМОВ

РОЛЬ ИММУННЫХ ПРОЦЕССОВ В РЕАЛИЗАЦИИ КИШЕЧНО-МОЗГОВЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПРИ ЭПИЛЕПТОГЕНЕЗЕ

Государственное научное учреждение «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь

В статье рассматриваются современные научные сведения о роли микробиоты в развитии эпилепсии (эпилептогенезе) с точки зрения иммунных процессов. Представлены основные положения концепции оси «кишечник-мозг», данные о влиянии кишечной микробиоты на работу иммунитета и нейровоспаление, а также о роли кишечного и гематоэнцефалического барьеров в реализации кишечно-мозговых взаимодействий при эпилепсии. Приведены сведения об изменении состава кишечной микробиоты у пациентов с эпилепсией, а также результаты экспериментальных и клинических исследований эффективности методов нормализации кишечной микробиоты.

Ключевые слова: кишечная микробиота, ось «кишечник-мозг», иммунитет, нейровоспаление, эпилепсия.

Введение. Микробиота кишечника – это совокупность микроорганизмов, обитающих в кишечнике человека и животных. Триллионы бактерий, которые могут быть как важными участниками в нормальной жизнедеятельности организма, так и способствовать развитию заболеваний, взаимодействуют с огромной площадью кишечника. Дисбаланс микробиоты (дисбиоз) кишечника ассоциирован с многими заболеваниями. Микробиота способна оказывать влияние на работу многих органов, в том числе путём модуляции иммунной системы. Это подтверждается изменениями в составе микробиоты при различных заболеваниях: сахарный диабет 1 типа [1] и 2 типа [2], астма [3], аллергия [4] и т.д. Микробиота способна оказывать влияние на работу многих органов, в том числе путём модуляции иммунной системы. Так, были выделены двунаправленные взаимодействия, или оси: ось «кишечник-печень» [5], ось «кишечник-кость» [6], ось «кишечник-почки» [7], ось «кишечник-легкие» [8], ось «кишечник-сердце» [9] и ось «кишечник-мозг» [10].

Ось «кишечник-мозг». Термин «ось кишечник-мозг» относится к двунаправленным взаимодействиям между желудочно-кишечным трактом и центральной нервной системой (ЦНС). Эти взаимодействия могут реализовываться по нескольким путям, которые включают [11, 12]:

1. выделение в кровь микробных метаболитов, таких как короткоцепочечные жирные кислоты, биогенные амины, индолы, вторичные желчные кислоты, а также компоненты клеток;
2. блуждающий нерв и в меньшей степени симпатические нервы;
3. гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось;
4. выделение нейротропных пептидных гормонов энтероэндокринными клетками;
5. выделение медиаторов иммунной системы клетками лимфоидной ткани кишечника.

При этом по современным представлениям в большинстве случаев активация влияния кишечника на работу мозга так или иначе идет за счет метаболитов кишечной микробиоты [11]. Таким образом, ключевым участником кишечно-мозговой оси является микробиота кишечника.

Значительное влияние микробиоты на развитие и работу ЦНС показано в экспериментах [13]. У гнотобионтов – лабораторных животных, с рождения не имеющих кишечной микробиоты, – по сравнению с обычными животными отмечено изменение уровня нейротрансмиттеров как в ЦНС, так и в энтеральной нервной системе [14, 15]. При этом отличия нивелируются после колонизации кишечника гнотобионтов микробиотой обычных животных. Гнотобионы, как правило, демонстрируют сниженную тревожность в обычных

условиях [15, 16]. При этом их реакция на стресс, напротив, обычно более выраженная и связана с более высокими уровнями в крови адренокортикотропного гормона и кортизола [17, 18]. Нормализация реакции на стресс после микробной колонизации кишечника у гнотобионтов зависит от возраста, так как наблюдается только у молодых животных. Это указывает на существование критического периода, в течение которого устанавливаются особенности взаимодействия между микробиотой и организмом хозяина [17].

Стресс, по-видимому, существенным образом влияет на усиление взаимодействия микробиоты с организмом хозяина за счет увеличения проницаемости кишечного барьера и одновременной иммуномодуляции ввиду эффектов кортизола. Так, моделирование стресса у мышей в течение трех дней приводит к увеличению парацеллюлярной проницаемости толстого кишечника, при этом отмечается увеличение экспрессии интерферона-гамма и снижение экспрессии белков плотных контактов ZO-2 и окклюдина [19]. Одновременно с увеличением проницаемости кишечного барьера происходит усиление секреции в клетках Панета антимикробного пептида альфа-дефензина [20], который существенно изменяет состав кишечной микробиоты в долгосрочной перспективе.

Кишечная микробиота и иммунитет. Изменение ввиду различных причин баланса микробиоты в сторону патогенных микроорганизмов непременно вызывает реакцию кишечного иммунитета [21, 22]. В большинстве случаев эти процессы ассоциированы с воспалением кишечника, являясь его причиной, либо следствием. Таким образом, дисбиоз в отдельных случаях может являться как биомаркером, так и триггером к развитию различных заболеваний. Так, в случае воспалительных заболеваний кишечника отмечено развитие дисбиотических изменений в кишечном содержимом: титр *Bifidobacterium longum*, *Eubacterium rectale*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis* и других полезных бактерий падает [23]. С другой стороны, установлено, что длительное применение антибиотиков приводит к устойчивому дисбиозу кишечника, который в свою очередь способствует ослаблению местного иммунитета [24].

Взаимодействие кишечной микробиоты и её метаболитов с клетками лимфоидной ткани является первым звеном в реализации иммунологического пути оси «кишечник-мозг». Кишечник включает в себя крупнейшее скопление лимфоидной ткани в организме. Постоянное взаимодействие микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности со стенками кишечника требует хорошо отлаженных механизмов врожденной и адаптивных иммунных реакций [25]. Важнейшую роль в работе системы лимфоидной ткани кишечника играют лимфоидные клетки врожденного иммунитета (ILC) [26]. К этой группе относятся в том числе естественные киллеры и индукторы лимфоидной ткани. Определение компонентов микроорганизмов такими клетками происходит благодаря рецепторам опознавания паттерна (PRR), среди которых ключевую роль играют мембранные толл-подобные рецепторы (TLR), активирующие универсальный фактор транскрипции NF- κ B [27]. Учитывая связь ILC-клеток с механизмами врожденного иммунитета, они могут также играть важную роль в реализации эффектов кишечной микробиоты на организм хозяина. Активация рецепторов PRR на клетках лимфоидной ткани кишечника приводит к увеличению синтеза и выделения различных цитокинов как паракринно, так и в кровоток. В последнем случае происходит изменение общей иммунореактивности организма [28].

Влияние на работу иммунной системы оказывают не только компоненты клеток микроорганизмов, но и их метаболиты. Наиболее выраженные эффекты показаны для короткоцепочечных жирных кислот (КЖК: пропионовая, масляная, валериановая и их структурные изомеры), которые образуются в результате бактериальной ферментации неперевариваемых полисахаридов [29], а также для производных индола, образующихся при ферментации триптофана [30]. КЖК являются лигандами рецепторов свободных жирных кислот (FFAR2 и FFAR3), которые экспрессируются в том числе на поверхности Т-регуляторных и дендритных клеток [31, 32]. Кроме того, КЖК обладают высоким сродством с рецепторами, активируемыми пероксисомным пролифератором (PPAR α и PPAR γ), которые

являются факторами транскрипции множества генов, ассоциированных с воспалением и обменом веществ [11]. Производные индола, продуцируемые микробиотой, являются лигандами рецептора ароматических углеводородов (AHR), который также относится к транскрипционным факторам [33]. Он регулирует экспрессию генов врожденного иммунитета, в том числе увеличивает экспрессию интерлейкина-22, усиливающего пролиферацию и выживаемость клеток и стимулирующего выработку антимикробных агентов – белка S100 и дефензинов [34]. Выработка антимикробных агентов, вероятно, создает петлю отрицательной обратной связи, что препятствует чрезмерному размножению бактерий-производителей индола и его производных.

Влияние микробиоты на развитие эпилепсии через иммунные процессы.

Взаимодействие кишечника и микробиоты в раннем возрасте приводит к установлению прочных взаимных связей, которые участвуют в обеспечении индивидуального уровня иммунной реактивности, что в том числе подтверждается экспериментами с гнотобионтами [35]. Согласно концепции оси «кишечник-мозг», описанные выше пути модуляции иммунитета микробиотой могут играть важное значение в патогенезе неврологических заболеваний, так как большинство из них ассоциировано с нейровоспалением [36]. Среди неврологических заболеваний в этом контексте особое место занимает эпилепсия, так как в её патогенезе важное значение имеет складывающийся порочный круг «эпилептические приступы – нейродеструкция – нейровоспаление – усиление приступов». Таким образом, нейровоспаление может являться одной из ключевых точек приложения воздействия микробиоты на эпилептогенез за счет модуляции иммунитета [37].

Под нейровоспалением понимают воспалительный процесс в нервной ткани, в процессе которого ключевую роль играют микроглия и астроглия [38, 39]. Астроциты являются наиболее многочисленными глиальными клетками в мозге и имеют множество функций, которые включают разграничение нейронов, регуляцию состава межклеточной жидкости и поддержание глимфатического потока, обеспечение целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), рециркуляцию нейротрансмиттеров и участие в иммунных реакциях [40]. Микроглиальные клетки являются резидентными макрофагами ЦНС, непосредственно обеспечивающими иммунный ответ [41]. В процессе эпилептогенеза микроглия активируется в фенотип крупных амебоидных клеток без отростков. Эта активация приводит к выработке ими провоспалительных цитокинов, фагоцитированию нейронов и синапсов и, как следствие, к дальнейшему усилению судорожной активности [42].

В условиях эпилептогенеза астроглия и микроглия взаимно активируются, выделяя избыточное количество медиаторов иммунного ответа [38]. В частности, в мышинной модели показано что, микроглия может модулировать переход астроцитов в реактивный фенотип посредством VEGF-B, либо, напротив, подавлять их активность за счет выделения TGF- α [43]. Важно отметить, что экспрессия VEGF-B и TGF- α контролируется транскрипционным фактором AHR, лигандом которого, как было сказано выше, являются производные индола, синтезируемые кишечной микробиотой из пищевого триптофана. Таким образом реализуется, по-видимому, один из механизмов иммуномодулирующего влияния микробиоты на нейровоспаление [43, 44]. Провоспалительные цитокины и хемокины, выделяемые астроцитами, в свою очередь усиливают активность микроглии, включая её миграцию, фагоцитоз отдельных синапсов и нейронов, находящихся в состоянии апоптоза и некробиоза [45]. Увеличение продукции провоспалительных цитокинов в результате взаимодействия между астроцитами и микроглией в ходе нейровоспаления приводит к увеличению проницаемости ГЭБ, что способствует инфильтрации иммунных клеток периферической крови и цитокинов в ЦНС и переходу к хроническому нейровоспалению [10]. В таком случае периферические Т-клетки и моноциты, проникающие в мозговую ткань, также участвуют в дальнейшем эпилептогенезе. В частности, моноциты, проникая в мозг, дифференцируются в «микроглиоподобные клетки», усиливая нейровоспаление и способствуя таким образом дальнейшему развитию патогенеза эпилепсии [46].

Важное значение микробиоты для нормального развития нейроглии показано в экспериментах. Так, у гнотобинтов и животных с антибиотик-ассоциированным дисбиозом отмечено изменение морфологии микроглии с дефектами созревания, активации и дифференциации. При этом реколонизация кишечника гнотобинтов «здоровой» микробиотой приводит к постепенному возвращению структуры микроглии мозга к нормальной [47].

Как было описано выше, нарушение проницаемости ГЭБ в условиях эпилепсии является одним из ключевых звеньев её осложнения. Вместе с тем, еще одним фактором усиления эпилептогенеза является одновременное нарушение проницаемости кишечного барьера, так как наряду с ГЭБ кишечный барьер предотвращает попадание компонентов микроорганизмов и их метаболитов в мозг. В частности, показано, что проницаемость ГЭБ увеличивается на протяжении всей жизни мышей-гнотобионтов, что связано со снижением экспрессии белков окклюдина и клаудина-5 в эндотелии капилляров мозга [48]. Вместе с тем, экспериментально показано, что кишечный дисбиоз снижает выработку клаудина и увеличивает проницаемость слизистой оболочки кишечника, что приводит к выходу микроорганизмов, метаболитов и токсинов из просвета кишечника во внутреннюю среду организма. При дисбиозе параллельно снижает уровень КЖК, что также увеличивает проницаемость ГЭБ [49]. Кроме того, известно, что синдром «дырявого кишечника» характеризуется повышенной его проницаемостью, при этом токсичные метаболиты бактерий попадают в кровоток [50]. Эти процессы часто сопряжены с воспалением кишечника и активацией периферических иммунных клеток [51]. Последующее изменение периферического цитокинового профиля влияет на работу компонентов ГЭБ (эндотелиоциты, перициты, астроциты), увеличивая его проницаемость. Кроме того, непосредственная активация на этих клетках TLR-рецепторов бактериальными эндотоксинами также ухудшает их барьерную функцию [52, 53]. Ослабление барьерной функции кишечника и ГЭБ в ходе периферического воспаления способствует усилению нейровоспаления в условиях неврологических заболеваний, в том числе эпилепсии. Это происходит в том числе за счет активации эндотоксинами TLR-рецепторов уже на клетках нейроглии [54]. Связь кишечного воспаления и нарушения кишечного барьера с патогенезом эпилепсии была доказана экспериментально. В частности, восприимчивость к эпилептическим судорогам была выше в пентилентетразоловой модели у крыс с предварительно индуцированным колитом [55]. В другом исследовании показано, что в модели острых индуцированных судорог воспаление толстого кишечника увеличивает судорожную активность и снижает эффективность противоэпилептических препаратов. При этом, специфическое лечение колита оказывает противоэпилептический эффект [56]. Кроме того, у крыс с индуцированной моделью колита в гиппокампе наблюдается развитие признаков нейровоспаления: активация микроглии и увеличение экспрессии фактора некроза опухоли альфа (TNF α) [55]. Результаты подобных исследований указывают на потенциальную связь между развитием воспалительных заболеваний кишечника и патогенезом эпилепсии, причем ключевую роль в этой связи играет микробиота [57].

Клинические данные о составе кишечной микробиоты при эпилепсии. Результаты некоторых исследований выявили существенные изменения в составе и разнообразии микробиоты у пациентов с эпилепсией. В частности, у детей с фармакорезистентной эпилепсией было обнаружено значительное увеличение количества патогенных бактерий и снижение количества полезных бактерий кишечника по сравнению со здоровыми детьми [58, 59]. Уточняя эти результаты, в другом исследовании показано, что у детей с эпилепсией в кишечнике увеличено содержание бактерий родов *Escherichia* и *Shigella* [60]. В другом исследовании были обнаружены отличия в составе микробиоты у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией по сравнению со здоровыми людьми и с пациентами, отвечавшими на терапию противосудорожными препаратами. В этом же исследовании была выявлена связь между составом микробиоты и количеством приступов: у пациентов с более чем четырьмя приступами в год титр бифидобактерий и лактобацилл кишечника был ниже,

чем у пациентов с меньшим количеством приступов [61]. В другом исследовании обнаружено, что у пациентов с идиопатической фокальной эпилепсией содержание протеобактерий и фузобактерий в кишечнике было выше, а бактероидов и актинобактерий – ниже, чем у здоровых людей. Авторы обращают внимание, что обилие в кишечнике бактерий первых двух групп часто связывают с развитием некоторых аутоиммунных заболеваний, тогда как две других группы оказывают в целом положительное влияние на иммунную систему [62].

Крупный метаанализ клинических исследований по оценке состава кишечной микробиоты пациентов с тяжелыми формами эпилепсии, проведенный в 2024 году (10 исследований, всего 183 пациента и 283 здоровых добровольца), показал, что у пациентов с эпилепсией в кишечнике титр *Bacteroidetes* и *Ruminococcaceae* значительно ниже, а титр *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia* – значительно выше, чем у здоровых людей. При этом было выявлено, что выраженность этих изменений положительно коррелирует с частотой возникновения судорог [63]. Систематический обзор клинических исследований, включающих случаи эпилепсии различной степени тяжести (16 исследований, всего 438 пациента и 369 здоровых добровольца) и проведенный в 2024 году, также указывает на существенную связь эпилептогенеза и изменений в составе кишечной микробиоты. Несмотря на отсутствие значимых различий в α -разнообразии, у пациентов с эпилепсией в кишечнике отмечено в целом более низкое значение титров бактерий родов *Roseburia*, *Blautia*, *Dialister*. Параллельно с этим отмечается, что при эпилепсии титр бактерий кишечника, ассоциированных с нейровоспалением, повышен [64]. Кроме того, в клинических исследованиях отмечена взаимосвязь между длительным применением антибиотиков и увеличением риска судорожных приступов при эпилепсии [65]. Вероятно, по аналогии с воспалительными заболеваниями кишечника, изменение состава кишечной микробиоты может быть как следствием эпилепсии, так и причиной её отягощения, замыкая таким образом порочный круг в патогенезе этого заболевания. Тем не менее, накопленные клинические данные о связи кишечной микробиоты с эпилептогенезом весьма разрозненны по выраженности эффектов, что указывает на необходимость дальнейших исследований.

Коррекция кишечной микробиоты при эпилепсии как перспективный подход к её терапии. Нормализация микробиоты может оказывать позитивные эффекты в условиях эпилептогенеза. В частности, показано, что титр бактероидов кишечника, который снижен при эпилепсии, отрицательно коррелирует с системным уровнем провоспалительного цитокина IL-17 [66, 67]. При этом установлено, что содержание IL-17 в крови и ликворе пациентов с эпилепсией повышено и тесно коррелирует с частотой и тяжестью приступов [68, 69]. Позитивные эффекты микробиоты в условиях нейровоспаления связывают с действием КЖК, которые способны подавлять синтез и секрецию цитокинов в том числе в мозге, так как в норме свободно проникают через ГЭБ [70, 71].

В настоящее время проводятся экспериментальные и клинические исследования эффективности способов нормализации состава микробиоты кишечника при различных заболеваниях, в том числе при эпилепсии. Среди таких способов – применение пробиотиков, пребиотиков и их комбинации (синбиотиков), а также трансплантация фекальной микробиоты (FMT). Среди пробиотических микроорганизмов в исследованиях чаще всего применяются бифидобактерии, лактобациллы и термофильный стрептококк. В качестве пребиотиков чаще всего используются фруктоолигосахариды и инулин. В экспериментальных моделях показано противосудорожное [72] и нейропротективное [36] действие бифидобактерий, применяемых в качестве монопробиотика. При этом эффекты ассоциированы со снижением факторов нейровоспаления – активации нейроглии и повышенной концентрации в мозге провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF α , IL-1 β , IL-17). Аналогичные результаты получены в случае применения синбиотиков [73, 74]. Эффективность нутритивных методов модификации кишечной микробиоты в уменьшении количества судорог у пациентов с эпилепсией показана и в клинических исследованиях [75, 76]. Вместе с тем, в проводимых исследованиях методологические различия (формы

эпилепсии, возраст пациентов, состав пробиотиков, режим и дозы их введения) указывают на необходимость дальнейшего накопления клинического материала.

Трансплантация фекальной микробиоты от здоровых доноров в последние годы рассматривается как альтернативный способ нормализации кишечной микробиоты при различных заболеваниях, в том числе при эпилепсии [77]. FMT предполагает перенос максимального числа микроорганизмов кишечника, в том числе некультивируемых облигатно анаэробных бактерий (фузобактерии, бактероиды и др.), титр которых, как было отмечено выше, существенно изменяется при эпилепсии. Тем не менее, количество завершенных исследований в этой области еще невелико. Так, несколько экспериментальных исследований показали эффективность FMT, в том числе в модели посттравматической эпилепсии [78] и модели абсансов [79]. Отдельные клинические случаи указывают на перспективы применения FMT при лечении эпилепсии, в том числе с коморбидными воспалительными заболеваниями кишечника [80, 81].

Заключение. Накопленные научные данные указывают на то, что кишечная микробиота оказывает существенное влияние на работу головного мозга. Это влияние играет важную роль в патогенезе многих неврологических заболеваний, в том числе эпилепсии. Важное значение в реализации кишечно-мозговых взаимодействий имеют процессы модуляции иммунитета в кишечнике, мозге и на системном уровне. Среди метаболитов кишечной микробиоты для дальнейшего изучения в контексте патогенеза и лечения эпилепсии наиболее перспективны короткоцепочечные жирные кислоты.

Ключевыми группами бактерий кишечника, титр которых изменяется при эпилепсии являются бактероиды, актинобактерии и фузобактерии. Вместе с тем, применение в качестве пробиотиков бифидобактерий и лактобацилл показывает свою эффективность как в экспериментальных моделях эпилепсии, так и в клинических исследованиях, в том числе за счет подавления нейровоспаления. Перспективным способом нормализации кишечной микробиоты при эпилепсии представляется также трансплантация кишечной микробиоты от здоровых доноров. Нормализация кишечной микробиоты с помощью таких подходов может служить одним из лечебных факторов при эпилепсии, в том числе в условиях коморбидных воспалительных заболеваний кишечника. Для подтверждения этих предположений требуются дальнейшие экспериментальные и клинические исследования в данном направлении.

Литература:

- [1]. Del Chierico F. et al. Pathophysiology of Type 1 Diabetes and Gut Microbiota Role // *Int J Mol Sci.* 2022. Vol. 23, No. 23. P. 14650.
- [2]. Gurung M. et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology // *EBioMedicine.* 2020. Vol. 51. P. 102590.
- [3]. Barcik W. et al. The Role of Lung and Gut Microbiota in the Pathology of Asthma // *Immunity.* 2020. Vol. 52, No. 2. P. 241–255.
- [4]. Penders J. et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study // *Gut.* 2007. Vol. 56. P. 661–667.
- [5]. Albillos A., de Gottardi A., Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy // *J Hepatol.* 2020. Vol. 72, No. 3. P. 558–577.
- [6]. Fu L. et al. Microbiota-bone axis in ageing-related bone diseases // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024. Vol. 15. P. 1414350.
- [7]. Tsuji K. et al. The Gut-Kidney Axis in Chronic Kidney Diseases // *Diagnostics (Basel).* 2024. Vol. 15, No. 1. P. 21.
- [8]. Wang L. et al. The Bidirectional Gut-Lung Axis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Am J Respir Crit Care Med.* 2023. Vol. 207, No. 9. P. 1145–1160.
- [9]. Jaimez-Alvarado S. et al. Gut-Heart Axis: Microbiome Involvement in Restrictive Cardiomyopathies // *Biomedicines.* 2025. Vol. 13, No. 1. P. 144.
- [10]. Zhu H., Wang W., Li Y. The interplay between microbiota and brain-gut axis in epilepsy treatment // *Front Pharmacol.* 2024. Vol. 15. P. 1276551.

- [11]. Zubareva O., Melik-Kasumov T. The Gut–Brain Axis and Peroxisome Proliferator-Activated Receptors in the Regulation of Epileptogenesis // *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2021. Vol. 57. P. 743–760.
- [12]. Ding M. et al. Microbiota-Gut-Brain Axis and Epilepsy: A Review on Mechanisms and Potential Therapeutics // *Front Immunol*. 2021. Vol. 12. P. 742449.
- [13]. Stilling R.M., Dinan T.G., Cryan J.F. Microbial genes, brain & behaviour - epigenetic regulation of the gut-brain axis // *Genes Brain Behav*. 2014. Vol. 13, No. 1. P. 69–86.
- [14]. Barbara G. et al. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease // *Am J Gastroenterol*. 2005. Vol. 100, No. 11. P. 2560–2568.
- [15]. Clarke G. et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner // *Mol Psychiatry*. 2013. Vol. 18, No. 6. P. 666–673.
- [16]. Diaz Heijtz R. et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011. Vol. 108, No. 7. P. 3047–3052.
- [17]. Sudo N. et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice // *J Physiol*. 2004. Vol. 558, No. 1. P. 263–275.
- [18]. Neufeld K.M. et al. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice // *Neurogastroenterol Motil*. 2011. Vol. 23, No. 3. P. 255–264.
- [19]. Demaude J. et al. Phenotypic changes in colonocytes following acute stress or activation of mast cells in mice: implications for delayed epithelial barrier dysfunction // *Gut*. 2006. Vol. 55, No. 5. P. 655–661.
- [20]. Alonso C. et al. Maladaptive intestinal epithelial responses to life stress may predispose healthy women to gut mucosal inflammation // *Gastroenterology*. 2008. Vol. 135, No. 1. P. 163–172.
- [21]. Ferrara C. et al. Microbiota and IBD: Current knowledge and future perspectives // *Dig Liver Dis*. 2024. Vol. 56.
- [22]. Sokol H. et al. Fecal microbiota transplantation to maintain remission in Crohn's disease: a pilot randomized controlled study // *Microbiome*. 2020. Vol. 8, No. 1. P. 12.
- [23]. Vich Vila A. et al. Gut microbiota composition and functional changes in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome // *Sci Transl Med*. 2018. Vol. 10, No. 472. P. eaap8914.
- [24]. Lange K. et al. Effects of Antibiotics on Gut Microbiota // *Dig Dis*. 2016. Vol. 34, No. 3. P. 260–268.
- [25]. Bemark M. et al. Gut-associated lymphoid tissue: a microbiota-driven hub of B cell immunity // *Trends Immunol*. 2024. Vol. 45, No. 3. P. 211–223.
- [26]. Brown E.M., Sadarangani M., Finlay B.B. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine // *Nat Immunol*. 2013. Vol. 14, No. 7. P. 660–667.
- [27]. Chen L. et al. Interactions between toll-like receptors signaling pathway and gut microbiota in host homeostasis // *Immun Inflamm Dis*. 2024. Vol. 12, No. 3. P. e1356..
- [28]. Ma Z. et al. A systematic framework for understanding the microbiome in human health and disease: from basic principles to clinical translation // *Signal Transduct Target Ther*. 2024. Vol. 9, No. 1. P. 237.
- [29]. Martin-Gallausiaux C. et al. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut // *Proc Nutr Soc*. 2021. Vol. 80, No. 1. P. 37–49.
- [30]. Min B.H. et al. Gut microbiota-derived indole compounds attenuate metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease by improving fat metabolism and inflammation // *Gut Microbes*. 2024. Vol. 16. P. 2307568.
- [31]. Duah M. et al. Free fatty acid receptor-4 regulates T-cell-mediated allogeneic reaction through activating an aryl hydrocarbon receptor pathway // *Acta Pharm Sin B*. 2025. Vol. 15, No. 1. P. 224–238.
- [32]. Lavoie S. et al. Expression of Free Fatty Acid Receptor 2 by Dendritic Cells Prevents Their Expression of Interleukin 27 and Is Required for Maintenance of Mucosal Barrier and Immune Response Against Colorectal Tumors in Mice // *Gastroenterology*. 2020. Vol. 158, No. 5. P. 1359-1372.e9
- [33]. Wang B., Zhou Z., Li L. Gut Microbiota Regulation of AHR Signaling in Liver Disease // *Biomolecules*. 2022. Vol. 12, No. 9. P. 1244.
- [34]. Monteleone I. et al. Aryl hydrocarbon receptor-induced signals up-regulate IL-22 production and inhibit inflammation in the gastrointestinal tract // *Gastroenterology*. 2011. Vol. 141, No. 1. P. 237–248.
- [35]. Ansaldo E., Farley T.K., Belkaid Y. Control of Immunity by the Microbiota // *Annu Rev Immunol*. 2021. Vol. 39. P. 449–479.
- [36]. Zubareva O.E. et al. Beneficial Effects of Probiotic *Bifidobacterium longum* in a Lithium-Pilocarpine Model of Temporal Lobe Epilepsy in Rats // *Int J Mol Sci*. 2023. Vol. 24, No. 9. P. 8451.
- [37]. Yamanaka G. et al. Links between Immune Cells from the Periphery and the Brain in the Pathogenesis of Epilepsy: A Narrative Review // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, No. 9. P. 4395.

- [38]. *Hollis A., Lukens J.R.* Role of inflammasomes and neuroinflammation in epilepsy // *Immunol Rev.* 2025. Vol. 329, No. 1. P. e13421.
- [39]. *Sanz P., Garcia-Gimeno M.A.* Reactive Glia Inflammatory Signaling Pathways and Epilepsy // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, No. 11. P. 4096.
- [40]. *Khakh B.S., Sofroniew M.V.* Diversity of astrocyte functions and phenotypes in neural circuits // *Nat Neurosci.* 2015. Vol. 18, No. 7. P. 942–953.
- [41]. *Ginhoux F. et al.* Origin and differentiation of microglia // *Front Cell Neurosci.* 2013. Vol. 7. P. 45.
- [42]. *Bosco D.B., Tian D.-S., Wu L.-J.* Neuroimmune interaction in seizures and epilepsy: focusing on monocyte infiltration // *FEBS J.* 2020. Vol. 287, No. 12. P. 2425–2437.
- [43]. *Rothhammer V. et al.* Microglial control of astrocytes in response to microbial metabolites // *Nature.* 2018. Vol. 557, No. 7707. P. 724–728.
- [44]. *Rothhammer V. 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. Vol. 22, No. 6. P. 586–597.
- [45]. *Yang L. et al.* Affective Immunology: The Crosstalk Between Microglia and Astrocytes Plays Key Role? // *Front Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 1818.
- [46]. *Djukic M. et al.* Circulating monocytes engraft in the brain, differentiate into microglia and contribute to the pathology following meningitis in mice // *Brain.* 2006. Vol. 129, No. 9. P. 2394–2403.
- [47]. *Erny D. et al.* Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS // *Nat Neurosci.* 2015. Vol. 18, No. 7. P. 965–977.
- [48]. *Braniste V. et al.* The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice // *Sci Transl Med.* 2014. Vol. 6, No. 263. P. 263ra158.
- [49]. *Welcome M.O.* Gut Microbiota Disorder, Gut Epithelial and Blood-Brain Barrier Dysfunctions in Etiopathogenesis of Dementia: Molecular Mechanisms and Signaling Pathways // *Neuromolecular Med.* 2019. Vol. 21, No. 3. P. 205–226.
- [50]. *Obrenovich M.E.M.* Leaky Gut, Leaky Brain? // *Microorganisms.* 2018. Vol. 6, No. 4. P. 107.
- [51]. *Logsdon A.F. et al.* Gut reactions: How the blood-brain barrier connects the microbiome and the brain // *Exp Biol Med (Maywood).* 2018. Vol. 243, No. 2. P. 159–165.
- [52]. *McCusker R.H., Kelley K.W.* Immune-neural connections: how the immune system's response to infectious agents influences behavior // *J Exp Biol.* 2013. Vol. 216, No. 1. P. 84–98.
- [53]. *Ait-Belgnaoui A. et al.* Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats // *Psychoneuroendocrinology.* 2012. Vol. 37, No. 11. P. 1885–1895.
- [54]. *McKernan D.P. et al.* Enhanced peripheral toll-like receptor responses in psychosis: further evidence of a pro-inflammatory phenotype // *Transl Psychiatry.* 2011. Vol. 1. P. e36.
- [55]. *Riazi K. et al.* Microglial activation and TNF α production mediate altered CNS excitability following peripheral inflammation // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008. Vol. 105, No. 44. P. 17151–17156.
- [56]. *De Caro C. et al.* Intestinal inflammation increases convulsant activity and reduces antiepileptic drug efficacy in a mouse model of epilepsy // *Sci Rep.* 2019. Vol. 9, No. 1. P. 13983.
- [57]. *Barnes S.E. et al.* Brain profiling in murine colitis and human epilepsy reveals neutrophils and TNF α as mediators of neuronal hyperexcitability // *J Neuroinflammation.* 2021. Vol. 18, No. 1. P. 199.
- [58]. *Xie G. et al.* Ketogenic diet poses a significant effect on imbalanced gut microbiota in infants with refractory epilepsy // *World J Gastroenterol.* 2017. Vol. 23, No. 33. P. 6164–6171.
- [59]. *Zhou C. et al.* Changes and significance of gut microbiota in children with focal epilepsy before and after treatment // *Front Cell Infect Microbiol.* 2022. Vol. 12. P. 965471.
- [60]. *Liu T. et al.* Altered intestinal microbiota composition with epilepsy and concomitant diarrhea and potential indicator biomarkers in infants // *Front Microbiol.* 2022. Vol. 13. P. 1081591.
- [61]. *Peng A. et al.* Altered composition of the gut microbiome in patients with drug-resistant epilepsy // *Epilepsy Res.* 2018. Vol. 147. P. 102–107.
- [62]. *Şafak B. et al.* The gut microbiome in epilepsy // *Microb Pathog.* 2020. Vol. 139. P. 103853.
- [63]. *Yang R. et al.* A meta-analysis of the changes in the Gut microbiota in patients with intractable epilepsy compared to healthy controls // *J Clin Neurosci.* 2024. Vol. 120. P. 213–220.
- [64]. *Mousavi S.M., Younesian S., Ejtahed H.-S.* The alteration of gut microbiota composition in patients with epilepsy: A systematic review and meta-analysis // *Microb Pathog.* 2025. Vol. 199. P. 107266.
- [65]. *Zou S., Yang X., Zhou L.* Gut microbiota in epilepsy: How antibiotics induce dysbiosis and influence seizure susceptibility // *Microbiol Res.* 2025. Vol. 298. P. 128225.

- [66]. 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. Vol. 5, No. 1. P. 8–12.
- [67]. Ivanov I.I. 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. Vol. 4, No. 4. P. 337–349.
- [68]. Lee Y.K. et al. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011. Vol. 108, Suppl 1. P. 4615–4622.
- [69]. Burfeind K.G. et al. Baseline characterization of epilepsy in an onchocerciasis endemic area of the Democratic Republic of Congo // *Brain Res Bull*. 2019. Vol. 145. P. 45–52.
- [70]. Kim M. et al. Gut Microbial Metabolites Fuel Host Antibody Responses // *Cell Host Microbe*. 2016. Vol. 20, No. 2. P. 202–214.
- [71]. Honda K., Littman D.R. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease // *Nature*. 2016. Vol. 535, No. 7610. P. 75–84.
- [72]. Ishii T., Kaya M., Muroi Y. Oral Administration of Probiotic *Bifidobacterium breve* Ameliorates Tonic-Clonic Seizure in a Pentylentetrazole-Induced Kindling Mouse Model via Integrin-Linked Kinase Signaling // *Int J Mol Sci*. 2024. Vol. 25, No. 2. P. 9259.
- [73]. Kızılaslan N., Sumbul O., Aygun H. The Beneficial Effect of Probiotics Supplementation on Penicillin-Induced Focal Seizure in Rats // *Neurochem Res*. 2022. Vol. 47, No. 5. P. 1395–1404.
- [74]. Kilinc E. et al. Protective effects of long-term probiotic mixture supplementation against pentylentetrazole-induced seizures, inflammation and oxidative stress in rats // *J Nutr Biochem*. 2021. Vol. 98. P. 108830.
- [75]. Shariatmadari F. et al. The effect of synbiotics in the treatment of drug-resistant epilepsy and the parental burden of caregivers: a single-arm pretest-posttest trial // *BMC Pediatr*. 2024. Vol. 24, No. 1. P. 666.
- [76]. Gómez-Eguílaz M. et al. The beneficial effect of probiotics as a supplementary treatment in drug-resistant epilepsy: a pilot study // *Benef Microbes*. 2018. Vol. 9, No. 6. P. 875–881.
- [77]. Yadegar A. et al. Fecal microbiota transplantation: current challenges and future landscapes // *Clin Microbiol Rev*. 2024. Vol. 37, No. 1. P. e0006022.
- [78]. Medel-Matus J.-S. et al. Modification of post-traumatic epilepsy by fecal microbiota transfer // *Epilepsy Behav*. 2022. Vol. 134. P. 108860.
- [79]. Citraro R. 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. Vol. 62, No. 2. P. 529–541.
- [80]. He Z. et al. Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: The first report // *World J Gastroenterol*. 2017. Vol. 23, No. 19. P. 3565–3568.
- [81]. Ravizza T. et al. Intestinal microbiome alterations in pediatric epilepsy: Implications for seizures and therapeutic approaches // *Epilepsia Open*. 2025.

S. A. KOLYHAN, T. B. MELIK-KASUMOV

THE ROLE OF IMMUNE PROCESSES IN THE REALIZATION OF GUT-BRAIN INTERACTIONS IN EPILEPTOGENESIS

State Scientific Institution "Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus", Minsk, Republic of Belarus

Summary

The article reviews current data on the role of microbiota in the development of epilepsy (epileptogenesis) from the point of view of immune processes. The article describes the concept of the gut-brain axis, provides data on the influence of intestinal microbiota on the immune system and neuroinflammation, as well as the role of the intestinal and blood-brain barriers in the implementation of gut-brain interactions in epilepsy. The article also presents information on changes in the composition of intestinal microbiota in patients with epilepsy, as well as the results of experimental and clinical studies of the effectiveness of methods for normalizing intestinal microbiota.

Keywords: intestinal microbiota, gut-brain axis, immunity, neuroinflammation, epilepsy.