Н.М. Богданова, К.А. Кравцова

Кишечный микробиом. эпилепсия и возможность расширения альтернативных методов лечения

ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России

Резюме. Развитие технологии секвенирования свидетельствует о ключевой регулирующей роли микробиоты кишечника при некоторых неврологических расстройствах, включая и эпилепсию. Ось микробиота - кишечник - мозг относится к двунаправленной связи между кишечником и мозгом и регулирует гомеостаз кишечника и центральной нервной системы через нейронные сети, нейроэндокринные, иммунные и воспалительные пути. В представленном обзоре обсуждается взаимосвязь между микробиотой кишечника и эпилепсией, возможные патогенетические механизмы эпилепсии с точки зрения оси микробиота – кишечник - мозг и альтернативные методы лечения, направленные на микробиоту кишечника. Лучшее понимание роли микробиоты в оси кишечник – мозг поможет исследовать механизм, диагностику, оценку прогноза и лечение трудноизлечимой эпилепсии.

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

Актуальность. Развитие новейших технологий изучения микромира, населяющего человеческий организм, свидетельствует о ключевой регулирующей роли кишечной микробиоты не только при заболеваниях кишечника, метаболических нарушениях, аллергической и аутоиммунной патологии, но и при некоторых неврологических расстройствах, включая болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз и эпилепсию. Например, установлено, что пациенты с эпилепсией часто страдают желудочно-кишечными симптомами, в то время, как пациенты с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) имеют более высокую предрасположенность к эпилепсии [21].

В ряде исследований выявлены статистически значимые различия в микробном составе фекалий между больными эпилепсией и здоровыми, а также между пациентами с всевозможными формами эпилепсии до и после включения в терапию кетогенной диеты [26, 31, 43].

В настоящее время, активно обсуждается роль кишечной микробиоты в формировании эпилепсии [22].

Эпилепсия – хроническое, полиэтиологичное заболевание головного мозга, характеризующееся повторными непровоцируемыми (или рефлекторными) приступами нарушений двигательных, вегетативных, сенсорных и психических функций, возникающих вследствие чрезмерных нейронных разрядов. Это определение дано главным регламентирующим действие врача-эпилептолога органом – Международной лигой по борьбе с эпилепсией (International League Against Epilepsy – ILAE), созданным более 100 лет назад, и сохраняющее свою актуальность в настоящее время, хотя и с незначительными дополнениями [2, 4, 5].

По данным, опубликованным в журнале Lancet (2019), эпилепсией страдает более 70 миллионов человек во всем мире [70]. Дебют заболевания наблюдается преимущественно в детском возрасте (около 75% всех случаев) [3]. Механизмы развития параксизмов, довольно сложны, а этиологические факторы многогранны. Хотя, до сих пор, у 40-60% пациентов причина эпилепсии остается неизвестной [4, 13, 20]. В такой ситуации правильно ли любые судороги отождествлять с эпилепсией? Конечно, нет! Но, в клинической практике диагностика эпилепсии представляет сложную задачу, несмотря на то, что ситуационно обусловленные судороги «теоретически» имеют существенные отличия от эпилептических.

Наиболее распространенным методом лечения приступов являются фармацевтические препараты. Тем не менее, более чем у 30% пациентов с эпилепсией судороги не поддаются купированию с помощью медикаментозной терапии, то есть отмечается, так называемая рефрактерная (резистентная) эпилепсия [40]. Специальная рабочая группа Международной противоэпилептической лиги (ILAE) определила резистентность к лекарственным препаратам, как «неудачу адекватных испытаний двух переносимых, правильно выбранных и используемых схем противоэпилептических препаратов (будь то в виде монотерапии или в комбинации) для достижения устойчивого отсутствия приступов».

Альтернативные методы терапии, такие как кетогенная диета (КД), нейростимуляция и хирургическое вмешательство, не всегда обеспечивают положительный эффект. Поэтому, возникает необходимость в разработке новых более перспективных протоколов лечения.

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, 54, 66].

Проведенный метагеномный анализ позволил вычленить 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% [10, 39 58].

Изучение онтогенеза нервной системы ребенка подтверждает, что когнитивная функция в возрасте 2 лет в значительной степени зависит от качества микробиоты на первом году жизни [59].

В младенчестве мозг обладает огромной метаболической способностью и активностью. Составляя 5–10% от общей массы тела, мозг отвечает почти за 50% базовой метаболической энергии тела и, поэтому, особенно чувствителен к пониженному потреблению энергии [61]. 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 [76].

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 [9, 17, 32]. 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 [65]. 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* [71]. В фекалиях пациентов с рассеянным склерозом исследователи обнаружили высокое содержание *Akkermansia muciniphila* и *Acinetobacter calcoaceticus* [18].

Учитывая то, что кишечная микробиота принимает участие в формировании функций головного мозга через различные пути и системы, включая центральную нервную систему (ЦНС), правомочно предполагать, что она также может участвовать в развитии эпилепсии [22].

Кишечная микробиота и эпилепсия.

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 пентилентетразол (PTZ)-индуцированной эпилепсии [60]. В мышиной модели судорог, вызванных PTZ, воспаление кишечника усиливает судорожную активность и снижает эффективность противоэпилептических препаратов (ПЭП). При этом, облегчение воспаления кишечника оказывает специфическое противоэпилептическое действие [21]. 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 [60].

Известно, что стресс способен перестроить микробиоценоз [29]. Имитация стресса у крыс вызывала у них эпилептические припадки и трансформацию кишечной микробиоты [50, 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 тоже время, обратная ситуация, подсев кишечной

микробиоты мышам, с имитацией стресса, от субектов, 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 [21], а введение противовоспалительных средств, снижает предрасположенность к параксизмам и восстанавливает эффективность противоэпилептических препаратов.

В эксперименте замечено, что кишечная инфекция, спровоцированная грамотрицательными бактериями, такими как *Bacteroides fragilisor,* - представитель нормальной микробиоты толстой кишки человека, может привести к формированию церебральных кавернозных мальформаций (ССМ), структурных аномалий в капиллярах головного мозга, которые способствуют инсульту и судорогам у генетически предрасположенных мышей [69]. В свою очередь, у мышей, выращенных без микробов, не образуется подобных церебральных мальформаций.

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* [74].

В работе, выполненной под руководством *Peng A. (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* [59, 74]. Также, авторы выявили 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 альфа-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, была 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 [59]. Анализ бактериальных функций показал, что метаболические пути, связанные с глюкозой и липидами, оказались подавлены у пациентов с эпилепсией, в то время, как эти же, но обусловленные транспортером ABC (АТФ-связывающая кассета), в группе ФРЭ повышены по сравнению с группой лекарственно- чувствительной эпилепсией [59].

Несколько иная картина микробного пейзажа описана в исследовании *Gong X. (2020).* У пациентов с ФРЭ, по сравнению со здоровыми, наблюдается 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* ($p<0,05$), то есть, специфические штаммы кишечных комменсалов преобразуются в зависимости от клинических фенотипов, что может служить потенциальным биомаркером для диагностики заболевания [31].

Şafak B. et al (2020) провели контрастный анализ фекального микробиома между больными с идиопатической фокальной эпилепсией (n = 30) и группой здоровых (n = 10), обнаружив, что в группе идиопатической фокальной эпилепсии *Proteobacteria and Fusobacteria*, которые могут вызывать аутоиммунные заболевания, представлены в значительно большем титре, чем в группе здоровых, а *Bacteroidetes и Actinobacteria*, оказывающие положительное влияние на иммунную систему, в меньшем [64]. Это исследование указало на возможную роль аутоиммунных механизмов и воспаления в этиологии эпилепсии.

В исследовании, проведенном под руководством *Lee K* (2020), в группе больных эпилепсией идентифицировано 17 видов бактерий, в группе здоровых - 18 [44]. Установлено, что *Enterococcus faecium, Bifidobacterium longum и Eggerthella lenta* - самые сильные потенциальные биомаркеры в группе пациентов, с неизлечимой эпилепсией [44]. Авторы, также предположили, что транспортер ABC является функциональным биомаркером трудноизлечимой эпилепсии, что согласуется с результатами *Peng et al*. [44, 59].

Изучение α- и β-разнообразия у взрослых пациентов, как в группе с ФРЭ (n = 23), так и в группе с лекарственно–чувствительной эпилепсия (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 Finegoldii и Ruminococcus*. Кроме этого, несхожесть представителей микромира имела место в зависимости от данных инструментальных методов диагностики. У пациентов с нормальной картиной магнитно-резонансной томографией (МРТ) – доминировали B. *Finegoldii*, а у пациентов с нормальным паттерном ЭЭГ – *Bifidobacterium* [43].

Таким образом, представленные исследования по оценке видового разнообразия, состава и функции КМБ у пациентов с эпилепсией, но с частично противоречивыми результатами, указывают на наличие у них кишечного дисбиоза и на потенциальную ценность изучения структуры кишечной микробиоты для диагностики и контроля 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, возраст больных, диету и условия жизни. Поэтому, для получения более точных результатов необходимы более крупные выборки с учетом разумно контролируемых переменных.

Основные механизмы взаимосвязи кишечной микробиоты с эпилепсией.

Как отмечено выше, КМБ может содействовать или подавлять эпилептические проявления. Вероятнее всего, это происходит на фоне дисбиоза в результате развития синдрома «дырявого кишечника». для которого характерна повышенная проницаемость эпителиального барьера. Это позволяет бактериям, токсичным метаболитам, эндо- и экзотоксинам, и малым молекулам (воспалительные цитокины и возбуждающие аминокислоты) проникать в кровоток, изменять целостность ГЭБ и оказывать негативное влияние на мозг [48, 57]. 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 [62, 63]. Воспалительные цитокины и хемокины, высвобождаемые астроцитами, усиливают активность микроглии, включая миграцию, фагоцитоз апоптотических клеток и сокращение синапсов [75]. Контакт между астроцитами и микроглией наращивает продукцию провоспалительных цитокинов с инфильтрацией иммунных клеток и последующим хроническим нейровоспалением, а также усилением проницаемости ГЭБ [55].

У животных гнотобионтов или, получавших антибиотики, 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 микробитой [27].

Кроме глиальных клеток, в установлении эпилептических параксизмов, участвуют периферические иммунные клетки: Т-клетки и моноциты, проникающие в ткани головного мозга из кишечника [23]. 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 [15]. Дисбиоз кишки, во-первых, снижает выработку клаудина и расширяет проницаемость слизистой оболочки кишечника, с миграцией микроорганизмов, их

метаболитов и токсинов из просвета кишечника [7], а, во-вторых, сокращает количество КЦЖК, обостряя проницаемость ГЭБ и генерируя нейровоспаление [73].

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 [42]. То есть, PGN может перемещаться из кишечника в ЦНС, способствуя хроническому воспалению и возникновению параксизмов.

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* [19, 36, 59]. 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 [16, 34, 45, 51].

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 [68], 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 [29].

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 - энтерохромаффинные клетки (ЭК) [49]. Представлено, что пациенты с височной эпилепсией дефицитны по серотонину. Однако, замечено, что колебания его концентрации, в кишечнике, не способно напрямую влиять на головной мозг, поскольку он не проникает через ГЭБ [24]. При этом, 5-НТ, высвобождаемый ЭК, может оказывать потенциальное влияние на передачу сигнала по оси мозг-кишка, регулируя афферентную активность абдоминальной части блуждающего нерва [33] и воспалительные реакции [67]. 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 [56].

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 [38].

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 [53]. 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 коры головного мозга, может быть в значительной степени вовлечена в патогенез эпилепсии. Цикл допамин-норэпинефрин-адреналин индуцирует гормональные и нейронные пути. Серотонин, норэпинефрин, гистамин и мелатонин могут действовать как гормоны, так и как нейротрансмиттеры [6].

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 [25, 47] 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) [5].

Однако, основные механизмы противоэпилептического эффекта КД нуждаются в дальнейшем изучении. Существующие на сегодняшний день объяснения основаны на работе нейротрансмиттеров, энергетического метаболизма мозга, окислительного стресса и ионных каналов [12] а также ремоделировании микробиоты [8, 22].

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 [28].

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 [46]. Лечение пропионатами может уменьшить интенсивность судорог и продлить латентный период судорог за счет уменьшения повреждения митохондрий, апоптоза гиппокампа и неврологического дефицита [46].

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 нед., у людей - 4 нед. 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) [72].

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 ПЭП [30].

В экспериментальной модели эпилепсии, индуцированной пентилентетразолем (PTZ), группа мышей, получавшая добавки с пробиотиками, не развила полного киндлинга (эпилептогенез), 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 [11].

Использование синбиотика или пробиотика *Lactobacillus fermentum MSK 408* в комбинации с кетодиетой (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 [27].

Отмечено, что саплементация рациона пациентов с ФРЭ синбиотиками обогащает КМБ микроорганизмами, продуцирующими КЦЖК [1], 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 [26]. 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 изучений механизма действия про- и синбиотиков.

В работе *He Z.* et al (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 [35].

Показано, что дотация новорожденных с ротавирусным гастроэнтеритом пробиотиками (*Saccharomyces 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 параксизмальную активность мозга за счет ингибирования структурного белка NSP4, активирующего хлоридные каналы и активные формы кислорода, или путем подавления воспалительной реакции в целом [77].

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 [14]. Возможно, такой позитивный эффект АБ терапии обусловлен ингибированием роста одного или нескольких кишечных микроорганизмов, ответственны за выработку соединений, которые разрушают баланс между возбуждением и торможением – основного фактора, провоцирующего развитие приступов. Однако, нельзя исключать и другие механизмы.

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. Эпилепсия — это сложное заболевание с множественными факторами риска, от которого страдает огромное количество людей во всем мире, включая и детское население. Почти 30% пациентов с эпилепсией не поддаются медикаментозному лечению, то есть являются резистентными к лекарственным препаратам. Пациенты с эпилепсией имеют повышенный риск психических заболеваний, что увеличивает их инвалидность и смертность. Неконтролируемые судороги могут привести к нарушению памяти, познавательной функции и интеллекта, задержке психомоторного развития и даже гибели мозга.

Ось микробита – кишечник - мозг относится к двунаправленной 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.

Литература/References.

1. 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

2. 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 Sep 18;11:517797

3. Şafak B, Altunan B, Topçu B, Eren Topkaya A. The Gut Microbiome in Epilepsy. Microb Pathog 2020; 139:103853.

4. Lee K, Kim N, Shim JO, Kim GH. Gut Bacterial Dysbiosis in Children With Intractable Epilepsy. J Clin Med 2020; 10(1):5.

5. Lee H, Lee S, Lee DH, Kim DW. A Comparison of the Gut Microbiota Among Adult Patients With Drug-Responsive and Drug-Resistant Epilepsy: An Exploratory Study. Epilepsy Res. 2021; 172:106601

6. Citraro R, Lembo F, De Caro C, Tallarico M, Coretti L, Iannone LF, 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.

7. 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.

8. Eor JY, Tan PL, Son YJ, Kwak MJ, Kim SH. Gut Microbiota Modulation by Both Lactobacillus Fermentum MSK 408 and Ketogenic Diet in a Murine Model of Pentylenetetrazole-Induced Acute Seizure. Epilepsy Res. 2021; 169:106506

9. 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 Oct 11;12:742449.

10. 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.

11. Воронкова К.В. Эпилепсии в практике педиатра. Ж. Практика педиатра. 2015, №1, с.54-63

12. Клинические рекомендации. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. МЗ РФ, 2022

13. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in Adults. Lancet. 2019; 393:689–701

14. 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; Т.8; №2, с.32-43

15. Beghi E, Giussani G, Abd-Allah FA, Abdela J, Abdelalim A, Abraha HN, 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.

16. Dahlin M, Prast-Nielsen S. The gut microbiome and epilepsy. EBio Medicine. 2019 Jun;44:741-746.

17. Kobow K, Blümcke I. Epigenetics in Epilepsy. Neurosci Lett (2018) 667:40–6

18. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, 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

19. 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

20. 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

21. Sander JW, Perucca E. Epilepsy and comorbidity: infections and antimicrobials usage in relation to epilepsy management. Acta Neurol Scand Suppl. 2003;180:16–22.

22. Zilber-Rosenberg I, Rosenberg E. Role of microorganisms in the evolution of animals and plants: the hologenome theory of evolution FEMS Microbiol Rev 2008 Aug;32(5):723-35.

23. 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.

24. Khanna S, Tosh PK. A Clinician's Primer on the Role of the Microbiome in Human Health and Disease. Mayo Clin Proc. 2014;89:107–14.

25. O'Toole PW, Jeffery IB. Gut Microbiota and Aging. Science. 2015;350:1214–5.

26. 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 Nov;147:102-107

27. Robertson RC, Manges AR, Finlay BB, Prendergast AJ. The Human Microbiome and Child Growth – First 1000 Days and Beyond. Trends Microbiol. 2019; 27(2): 131-147

28. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, 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

29. Barber TM, Valsamakis G, Mastorakos G, Hanson P, Kyrou I, Randeva HS, Weickert MO. Dietary Influences on the Microbiota-Gut-Brain Axis. Int J Mol Sci. 2021 Mar 28;22(7):3502

30. Caputi V, Giron MC. Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease. Int. J. Mol. Sci. 2018;19:1689

31. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. Mol. Psychiatry. 2013;18:666–673.

32. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. 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

33. 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; Т.9, №1с.11-16

34. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. Brain Res. 2018;1693, 128–133

35. Wang HB, Wang PY, Wang X, Wan YL, Liu YC. Butyrate enhances intestinal epithelial barrier function via up-regulation of tight junction protein Claudin-1 transcription. Dig Dis Sci. 2012 Dec;57(12):3126-35

36. Warner BB. The contribution of the gut microbiome to neurodevelopment and neuropsychiatric disorders. Pediatr. Res. 2019; 85, 216–224

37. Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, Deng Y, Blennerhassett P, Macri J, McCoy KD. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice. Gastroenterology. 2011;141:599–609

38. Neufeld KA, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Effects of intestinal microbiota on anxiety-like behavior. Commun. Integr. Biol. 2011;4:492–494

39. Angelucci F, Cechova K, Amlerova J, Hort J. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. J. Neuroinflamm. 2019;16, 108

40. Fattorusso A, Di Genova L, Dell'Isola GB., Mencaroni E, Esposito S. Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. Nutrients. 2019;11:521

41. Guo R, Chen LH, Xing C, Liu T. Pain regulation by gut microbiota: Molecular mechanisms and therapeutic potential. Br. J. Anaesth. 2019;123:637–654.

42. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, Challis C, Schretter CE, Rocha S, Gradinaru V. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. Cell 2016; 167, 1469–1480

43. Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, Harding SJ, Merluzzi AP, Johnson SC, Carlsson CM, Asthana S, Zetterberg H, Blennow K, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. Sci. Rep. 2017; 7, 13537

44. Cekanaviciute E, Yoo BB, Runia TF, Debelius JW, Singh S, Nelson CA, Kanner R, Bencosme Y, Lee YK, Hauser SL. 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

45. Riazi K, Galic MA, Kuzmiski JB, Ho W, Sharkey KA, Pittman QJ. Microglial Activation and TNFalpha Production Mediate Altered CNS Excitability Following Peripheral Inflammation. Proc Natl Acad Sci USA. 2008; 105:17151–6.

46. Lum GR, Olson CA, Hsiao EY. Emerging roles for the intestinal microbiome in epilepsy. Neurobiol. Dis. 2020;135, 104576.

47. 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.

48. Tang AT, Choi JP, Kotzin JJ, Yang Y, Hong CC, Hobson N, Girard R, Zeineddine HA, Lightle R. Moore T, et al. Endothelial TLR4 and the microbiome drive cerebral cavernous malformations. Nature. 2017; 545, 305–310.

49. Xie G, Zhou Q, Qiu CZ, Dai WK, Wang HP, Li YH, Liao JX, Lu XG, Lin SF, Ye JH, et al. Ketogenic diet poses a significant effect on imbalanced gut microbiota in infants with refractory epilepsy. World J. Gastroenterol. 2017; 23, 6164–6171

50. Logsdon AF, Erickson MA, Rhea EM, Salameh TS, Banks WA. Gut Reactions: How the Blood-Brain Barrier Connects the Microbiome and the Brain. Exp Biol Med (Maywood) 2018; 243:159–65

51. Obrenovich MEM. Leaky Gut, Leaky Brain? Microorganisms. 2018;6.

52. Rothhammer V, Borucki DM, Tjon EC, Takenaka MC, Chao CC, Ardura-Fabregat A, et al.. Microglial Control of Astrocytes in Response to Microbial Metabolites. Nature. 2018;557:724–8

53. Rothhammer V, Mascanfroni ID, Bunse L, Takenaka MC, Kenison JE, 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

54. 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.

55. 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.

56. Erny D, Hrabě de Angelis AL, 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

57. 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

58. 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.

59. 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.

60. Welcome MO. 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.

61. Laman JD, t Hart BA, Power C, Dziarski R. Bacterial Peptidoglycan as a Driver of Chronic Brain Inflammation. Trends Mol Med. 2020;26:670–82

62. Chow J, Mazmanian SK. Getting the Bugs Out of the Immune System: Do Bacterial Microbiota "Fix" Intestinal T Cell Responses? Cell Host Microbe. 2009;5:8–12.

63. Ivanov II, Frutos Rde L, Manel N, Yoshinaga K, Rifkin DB, Sartor RB, 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

64. Burfeind KG, Kashama JK, Bora BK, Murchison CF, Ramos-Crawford AL, Nseka MT, et al.. Baseline Characterization of Epilepsy in an Onchocerciasis Endemic Area of the Democratic Republic of Congo. Brain Res Bull. 2019; 145:45–52

65. 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.

66. Lee YK, Menezes JS, Umesaki Y, Mazmanian SK. Proinflammatory T-Cell Responses to Gut Microbiota Promote Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. Proc Natl Acad Sci USA. 2011;108 Suppl 1:4615–22.

67. Mao LY, Ding J, Peng WF, Ma Y, Zhang YH, Fan W, et al.. Interictal Interleukin-17A Levels Are Elevated and Correlate With Seizure Severity of Epilepsy Patients. Epilepsia. 2013;54:e142–5.

68. Honda K, Littman DR. The Microbiota in Adaptive Immune Homeostasis and Disease. Nature. 2016;535:75–84.

69. Kim M, Qie Y, Park J, Kim CH. Gut Microbial Metabolites Fuel Host Antibody Responses. Cell Host Microbe. 2016;20:202–14.

70. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How Colonization by Microbiota in Early Life Shapes the Immune System. Science. 2016;352:539–44.

71. McCoy KD, Ronchi F, Geuking MB. Host-Microbiota Interactions and Adaptive Immunity. Immunol Rev. 2017;279:63–9

72. 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.

73. Sun Y, Su Y, Zhu W. Microbiome-Metabolome Responses in the Cecum and Colon of Pig to a High Resistant Starch Diet. Front Microbiol. 20167:779–9.

74. Galland L. The Gut Microbiome and the Brain. J Med Food. 2014;17:1261–72.

75. Guerriero RM, Giza CC, Rotenberg A. Glutamate and GABA Imbalance Following Traumatic Brain Injury. Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2015;15, 27

76. Rana A, Musto AE. The role of inflammation in the development of epilepsy. J. Neuroinflamm. 2018; 15, 144

77. Scharfman HE. The neurobiology of epilepsy. Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2007;7, 348–354

78. 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.

79. Donovan MH, Tecott LH. Serotonin and the Regulation of Mammalian Energy Balance. Front Neurosci. 2013;7:36.

80. Hagbom M, Hellysaz A, Istrate C, Nordgren J, Sharma S, de-Faria FM, et al.. The 5-HT(3) Receptor Affects Rotavirus-Induced Motility. J Virol. 2021; 95:e0075121.

81. Shajib MS, Baranov A, Khan WI. Diverse Effects of Gut-Derived Serotonin in Intestinal Inflammation. ACS Chem Neurosci. 2017;8:920–31

82. Mudd AT, Berding K, Wang M, Donovan SM, Dilger RN. Serum Cortisol Mediates the Relationship Between Fecal Ruminococcus and Brain N-Acetylaspartate in the Young Pig. Gut Microbes. 2017;8:589–600

83. Jurgens CWD, Boese SJ, King JD, Pyle SJ, Porter JE, Doze VA. Adrenergic Receptor Modulation of Hippocampal CA3 Network Activity. Epilepsy Res. 2005;66:117–28.

84. Mittal R, Debs LH, Patel AP, Nguyen D, Patel K, O'Connor G, et al.. Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut–Brain Axis. J Cell Physiol. 2017;232:2359–72

85. Akyuz E, Polat AK, Eroglu E, Kullu I, Angelopoulou E, Paudel YN. Revisiting the role of neurotransmitters in epilepsy: An updated review. Life Sci. 2021 Jan 15;265:118826.

86. Lobo F, Haase J, Brandhorst S. The Effects of Dietary Interventions on Brain Aging and Neurological Diseases. Nutrients. 2022 Nov 30;14(23):5086

87. Dyńka D, Kowalcze K, Paziewska A. The Role of Ketogenic Diet in the Treatment of Neurological Diseases. Nutrients. 2022 Nov 24;14(23):5003

88. 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.

89. 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 May 25;22(11):5576.

90. Ferraris C, Meroni E, Casiraghi MC, 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.

91. 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.

92. Wang H, Lee IS, Braun C, Enck P. Effect of Probiotics on Central Nervous System Functions in Animals and Humans: A Systematic Review. J Neurogastroenterol Motil. 2016 Oct 30;22(4):589-605

93. Gómez-Eguílaz M, Ramón-Trapero JL, Pérez-Martínez L, Blanco JR. The Beneficial Effect of Probiotics as a Supplementary Treatment in Drug-Resistant Epilepsy: A Pilot Study. Benef Microbes. 2018;9:875–81.

94. 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.

95. 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 May 21;23(19):3565–8.

96. Yeom JS, Park JS, Kim Y-S, Kim RB, Choi D-S, Chung J-Y, Han T-H, Seo J-H, Park ES, Lim J-Y. Neonatal seizures and white matter injury: Role of rotavirus infection and probiotics. Brain Dev. 2019;41, 19–28

97. Braakman HMH, van Ingen J. Can epilepsy be treated by antibiotics? J Neurol. 2018 Aug;265(8):1934–6

98. 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.

99. Ianiro G, Tilg H, Gasbarrini A. Antibiotics as Deep Modulators of Gut Microbiota: Between Good and Evil. Gut. 2016;65:1906–15

100. Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjölund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. Short-Term Antibiotic Treatment has Differing Long-Term Impacts on the Human Throat and Gut Microbiome. PLoS One. 2010;5:e9836.

101. Korpela K, Salonen A, Virta LJ, Kekkonen RA, Forslund K, Bork P, et al.. Intestinal Microbiome Is Related to Lifetime Antibiotic Use in Finnish Pre-School Children. Nat Commun. 2016;7:10410.

102. Raymond F, Ouameur AA, 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

103. Jeffery IB, Lynch DB, O'Toole PW. Composition and Temporal Stability of the Gut Microbiota in Older Persons. Isme J. 2016;10:170–82.

104. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. Br J Clin Pharmacol 2006;61:246–55

Abstract.

N.M. Bogdanova, K.A. Kravtsova

INTESTINAL MICROBIOME. EPILEPSY AND THE POSSIBILITY OF EXPANDING ALTERNATIVE THERAPIES

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a course in general child care

The development of sequencing technology indicates a key regulatory role for the gut microbiota in several neurological disorders, including epilepsy. The microbiota-gut-brain axis refers to the bi-directional communication between the gut and the brain and regulates gut and central nervous system homeostasis through neural networks, neuroendocrine, immune and inflammatory pathways. The present review discusses the relationship between the gut microbiota and epilepsy, possible pathogenic mechanisms of epilepsy in terms of the microbiota-gut-brain axis, and alternative therapies targeting the gut microbiota. A better understanding of the role of the microbiota in the gut–brain axis will help investigate the mechanism, diagnosis, prognosis, and treatment of intractable epilepsy.

Keywords: microbiota, epilepsy, paroxysm, nervous system, intestinal metabolites, neurotransmitter, short chain fatty acids, ketogenic diet, probiotic, antibiotic.

Сведения об авторах: Наталья Михайловна Богданова — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, E-mail: natasha.bogdanov@mail.ru; Кравцова Кира Александровна – студентка ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, E-mail: kravtsova0756@mail.ru