

## ДИНАМИКА ВИРУЛЕНТНОСТИ КОММЕНСАЛОВ: УПРЕЖДАЮЩАЯ ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

© 2023 г. С. В. Чепур<sup>1</sup>, \*, Н. Н. Плужников<sup>1</sup>, С. А. Сайганов<sup>2</sup>,  
О. В. Чубарь<sup>1</sup>, Л. С. Бакулина<sup>3</sup>, И. В. Литвиненко<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Государственный научно-исследовательский испытательный институт  
военной медицины Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет  
им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Воронежская государственная медицинская академия им. акад. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

<sup>4</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

\*e-mail: gniiivm\_2@mail.ru

Поступила в редакцию 29.01.2023 г.

После доработки 02.02.2023 г.

Принята к публикации 12.02.2023 г.

Изложены особенности влияния цитокинов и метаболитов системной воспалительной реакции, стресс-реализующих и нутритивных факторов, способствующих трансформации фенотипа резидентной микрофлоры кишечника с повышением ее вирулентности. С позиции экспрессии генов, конформации белков и фосфолипидов рассмотрено влияние температуры как сигнального фактора в повышении вирулентности кишечного микробиома. Эволюционно сформированные механизмы экспрессии максимально патогенного фенотипа микроорганизмов и достижение, таким образом, увеличения их биомассы и максимальной диссеминации по биологическим средам макроорганизма повышает вероятность трансмиссии комменсалов в другой биотоп, то есть увеличивает вероятность их выживания после гибели организма-хозяина. Для профилактики бактериальной транслокации после купирования критических состояний обосновано раннее энтеральное введение  $\beta$ -глюканов в составе пищевых смесей, выведение железа, купирование дефицита неорганических фосфатов, в т.ч. посредством индукции синтеза щелочной фосфатазы.

**Ключевые слова:** микробиом, вирулентность, термосенсоры, бактериальная транслокация

**DOI:** 10.31857/S0042132423030043, **EDN:** QPVIUY

### ВВЕДЕНИЕ

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) – наиболее обильно заселенная микробиотой микроэкологическая ниша организма человека. В толстой кишке плотность микрофлоры составляет  $1 \times 10^{11}$  бактерий на грамм содержимого (30–60% сухой массы фекалий – микроорганизмы) (Stephen, Cummings, 1980; Achour et al., 2007), что эквивалентно 0.2–1 кг биомассы прокариот в объеме кишечника или до 1% массы тела человека (Human Microbiome..., 2012; Walker et al., 2014; Sender et al., 2016). Общая численность бактерий, вегетирующих в просвете кишечника, равна количеству соматических клеток или даже на порядок превосходит этот показатель (Walsh et al., 2014; D’Argenio, Salvatore, 2015; Sender et al., 2016). Молекулярно-генетическими методами установлено, что ЖКТ человека колонизируют тысячи различных видов бактерий (Human Microbiome..., 2012; D’Argenio, Salvatore, 2015; Almeida et al., 2019), совокупный

геном (метагеном) которых включает около двух десятков млн генов (Tierney et al., 2019). Это позволяет индигенной микробиоте эффективно участвовать в процессах формирования/функционирования иммунной системы, поддержания колонизационной резистентности и защиты от инфекционных патогенов, переваривания полисахаридов, синтеза витаминов и биологически активных субстанций, жирового обмена, ангиогенеза и функционирования центральной нервной системы, обеспечения противовоспалительного статуса организма-хозяина (Sekirov et al., 2010; Cryan, O’Mahony, 2011; Flint et al., 2012; Wu H., Wu E., 2012; Schirbel et al., 2013; Thakur et al., 2014; Felix et al., 2018; Rowland et al., 2018; Ambrosini et al., 2019; Ducarmon et al., 2019; Amedei, Morbidelli, 2019; Rea et al., 2020; Cerqueira et al., 2020; Fan, Pedersen, 2021). Установление и осознание того факта, что метагеном индигенной микробиоты содержит гены, кодирующие белки, необходимые для обеспечения жизнедеятельности организма-хозяина, но не экспресси-

руемые им, заставило рассматривать микробиом ЖКТ в качестве нашего “забытого органа”, “игнорируемого эндокринного органа”, “виртуального органа” (O’Hara, Shanahan, 2006; Vaquero, Nombela, 2012; Evans et al., 2013; Clarke et al., 2014; Busnelli et al., 2019), а человека и его микробиом — как “суперорганизм” (Dietert, 2016; Salvucci, 2019).

Микробиом ЖКТ включает многие сотни и даже тысячи видов бактерий и грибов, но сформирован, главным образом, представителями четырех доминантных таксонов: Firmicutes (включает лактобактерии), Bacteroidetes, Actinobacteria (включает бифидобактерии) и Proteobacteria (включает энтеробактерии) (Dethlefsen et al., 2007; Rinninella et al., 2019), при превалировании (до 90% в структуре микробиома) Firmicutes и Bacteroides (Eckburg et al., 2005; Ley et al., 2008; Arumugam et al., 2011). Почти вся микрофлора данного биотопа (99%) представлена облигатными анаэробами (Vedantam, Necht, 2003; Eckburg et al., 2005), по большей части (50–60%) образующими споры, специализированными для выживания в аэробных условиях внешней среды, что призвано обеспечить транзит микроорганизмов от одного организма-хозяина к другому (Browne et al., 2016).

Считают, что подавляющее большинство (85–99%) видов бактерий кишечного микробиома не культивируется методами классической микробиологии (Lagier et al., 2012; Li et al., 2014). Надо полагать, что трудности с выделением культур резидентных бактерий кишечного микробиома связаны с тем, что каждая из них вегетирует не сама по себе, а будучи включенной в метаболическую коллаборацию с другими микробами: получая что-то незаменимое для себя и продуцируя нечто необходимое для других участников коллаборации в условиях дефицита нутриентов/энергии. То есть кишечный резидентный микробиом функционирует в режиме облигатного мутуалистического метаболизма, обеспечивающего нейтрализацию токсичных веществ и обмен восстановительными эквивалентами, в том числе соединениями серы и азота, между участниками метаболического консорциума (Fischbach, Sonnenburg, 2011; Morris et al., 2013; Smith et al., 2019; Ruaud et al., 2020). И, следовательно, проблемы с культивированием бактерий кишечного микробиома связаны с трудностями воспроизведения параметров среды обитания микроорганизмов: наличием определенных питательных субстанций и метаболитов, поддержанием параметров рО<sub>2</sub>, рН, редокс-статуса, температуры и т.д. (Stewart, 2012; Bellali et al., 2019; Ito et al., 2019). Такое понимание причин “некультивируемости” микроорганизмов позволило в последнее время разработать технологии выращивания в лабораторных условиях бактерий, ранее относимых к категории “некультивируемых” (Nichols et al., 2010; Stewart, 2012; Verdy et al., 2017; Vodor et al., 2020).

Тесная и облигатная метаболическая коллаборация/кооперация комменсалов чревата разрушением метаболического ансамбля (гибелью всех коллаборантов) в случаях выпадения одного или нескольких интегральных звеньев. Это находит отражение в том, что структура микробиомов различных биотопов весьма динамична и изменяется под влиянием факторов, ассоциированных с возрастом организма-хозяина (Gajer, 2012; Biagi et al., 2013; Putignani et al., 2014; Smith, Ravel, 2017; Ragonnaud, Biragyn, 2021), диетическими предпочтениями (David et al., 2014; Voreades et al., 2014; Agans et al., 2018), динамикой гормонального фона (Koren et al., 2012; Mallott et al., 2020), функциональным состоянием иммунной системы (Brown et al., 2013; Zheng et al., 2020; Ahern, Maloy, 2020), назначением медикаментозных препаратов, лечебных процедур (Perez-Codas et al., 2013; Biagi et al., 2015) и при патологических состояниях (Сидоров и др., 2022; Shreiner et al., 2015; Dickson, 2016; Oami et al., 2019).

Особенно значимую и быструю динамику композиция кишечного микробиома претерпевает при тяжелой травме и системной воспалительной реакции, когда содержание “полезных” *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* уменьшается на два–четыре порядка, а уровень “патогенных” *Staphylococcus* и *Pseudomonas* возрастает в сотни раз (2 log) (Shimizu et al., 2006, 2011; Ojima et al., 2016). Дисбаланс в структуре кишечного микробиома в экстремально выраженной форме (почти полного микрорэкологического коллапса) выявлен при сепсисе — микробиом утрачивает многоцветье палитры видового разнообразия, становится угрожающе пустынно-монотонным, представленным всего несколькими видами, как правило, антибиотикорезистентных условно-патогенных бактерий (экспрессирующих максимально вирулентный фенотип) в комбинации (75% случаев) с грибами *Candida albicans* или *Candida glabrata* (Zaborin et al., 2014; Krezalek et al., 2016; Ravi et al., 2019). Следует заметить, что грибки рода *Candida*, будучи комменсалами, в условиях септических состояний также экспрессируют патогенный фенотип (Mayer et al., 2013; Delaloye, Calandra, 2014; Polke et al., 2015; Staniszewska, 2020).

Можно полагать, что трансформация неинвазивного фенотипа резидентных комменсалов ЖКТ в высокоинвазивный и вирулентный фенотип инфекционных патогенов представляет собой проявление закономерной адаптивной реакции в изменяющихся условиях среды вегетирования микроорганизмов (Бакулина и др., 2017). В связи с этим возникает вопрос: динамика каких факторов микрорэкологической ниши воспринимается условно-патогенными бактериями как сигнал, императивно побуждающий к экспрессии патогенного фенотипа?

## СИСТЕМНАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ КАК СТРЕСС-ИНДУЦИРУЮЩЕЕ СОСТОЯНИЕ МАКСИМАЛЬНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

Для ответа на поставленный вопрос о факторах трансформации условно патогенной флоры с усилением ее вирулентности целесообразно проанализировать данные о системной воспалительной реакции.

Обладают ли способностью и если обладают, то каким образом медиаторы воспаления стимулируют активность стресс-реализующей системы? В качестве ответа на этот вопрос, сразу же следует отметить способность циркулирующих в сосудистом русле провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) и эндотоксинов грамотрицательных микроорганизмов – липополисахаридов (ЛПС) изменять функциональное состояние нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса, то есть имитировать центральные эффекты стресс-индуцирующих воздействий (Chrousos, 2000; Dunn, 2000, 2006; Rorato et al., 2009; Masson et al., 2015). Оказалось, что центральные эффекты ЛПС и провоспалительных цитокинов, не обладающих значимой способностью преодолевать гистогематический барьер (Banks, Robinson, 2009; Soto-Tinoco et al., 2016), опосредованы стимуляцией синтеза простагландина E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) в эндотелиальных и периваскулярных клетках (перипиты – субтип резидентных макрофагов (Bergers, Song, 2005; Prazeres et al., 2018)) церебрального микроциркуляторного ложа (Schiltz, Sawchenko, 2003; Saper, 2010; Serrats et al., 2010; Vasilache et al., 2015). PGE<sub>2</sub> способен эффективно активировать адренергические нейроны ростральной части вентролатерального отдела продолговатого мозга (RVLM), проецирующиеся в гипоталамус (Kis et al., 2006; Rorato et al., 2009; Vasilache et al., 2015; Rezaq, Abdel-Rahman, 2016). Аксональные терминалы активированных простагландином E<sub>2</sub> нейронов RVLM приобретают способность секретировать норадреналин в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса, побуждая локализованные там нейроны экспрессировать кортикотропин-рилизинг фактор (CRF), то есть в итоге провоспалительные цитокины и эндотоксин грамотрицательных бактерий сенсibilизируют стресс-реализующую систему и стимулируют ее активность (Itoi et al., 1999; Cole, Sawchenko, 2002; Kang et al., 2009; Herman, Tasker, 2016). Кроме того, активация нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса опосредует увеличение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы (Zhang, Felder, 2008; Yu et al., 2010) и CRF-зависимое возрастание активности ферментов синтеза норадреналина (тирозингидроксилаза, дофамин- $\beta$ -гидроксилаза) (Zhou et al., 2004; Serova et al., 2008; Gavrilovic et al., 2009; Okada, Yamaguchi, 2017) на фоне угнетения активно-

сти энзимов катаболизма катехоламинов (Armando et al., 1993; Ogburn et al., 2006).

Активность гипоталамо-гипофизарно-адренальной системы при генерализованном воспалении, как угрожающем жизни состоянии, проявляющаяся выбросом катехоламинов и стероидных гормонов, направлена на ограничение воспалительной реакции и поддержание функции сердечно-сосудистой системы. Глюкокортикоиды не депонируются в надпочечниках, данные гормоны синтезируются под влиянием адренорегуляторного гормона (АКТГ) и при длительном интенсивном стресс-индуцирующем воздействии может формироваться синдром надпочечниковой недостаточности (как следствие снижения чувствительности к АКТГ или истощении метаболитов) (Karagüzel, Cakir, 2014; Yang et al., 2014; de Jong et al., 2015; Prete et al., 2020). Надпочечниковую недостаточность при септическом шоке диагностируют в 30–60% случаев у взрослых пациентов (Marik, Zaloga, 2003; Annane et al., 2006; Vandewalle, Libert, 2020) и в 30–50% случаев тяжелого сепсиса у детей (Hatherill et al., 1999; Sarthi et al., 2007; Vila-Pérez, Jordan-Garcia, 2015). Ассоциированность тяжелых септических состояний с гипертономусом стресс-реализующей системы, надпочечниковой недостаточностью и эрозивно-язвенными повреждениями слизистой оболочки желудка (Marx, 2005; Annane, 2008, 2016; Sasabuchi et al., 2016), по нашему мнению, свидетельствует о том, что системная воспалительная реакция – стресс-индуцирующее состояние максимальной интенсивности.

## ГОРМОНЫ СТРЕССА КАК ИНДУКТОРЫ ПАТОГЕННОГО ФЕНОТИПА КОММЕНСАЛОВ

Влияние гормонов стресса на протекание бактериальной инфекции известно почти сто лет. Еще в первой половине XX в. описаны случаи газовой гангрены в месте инъекций уже через несколько часов после введения адреналина (Repaud, Miget, 1930; Cooper, 1946). Это привлекло внимание исследователей, и вскоре было установлено стимулирующее влияние адреналина на рост и диссеминацию инфекционных агентов в тканях млекопитающих, которое предположительно объясняли способностью гормона создавать защитную оболочку вокруг бактериальной клетки и/или подавлять иммунную реакцию (Evans et al., 1948). Вопрос о том, что сам микроорганизм может реагировать на катехоламин, не рассматривался (Lyte, 2004). И только в 1992 г. получено экспериментальное доказательство того, что грамотрицательные бактерии распознают присутствие гормонов стресса (адреналин, норадреналин), которые, в свою очередь, стимулируют (на несколько порядков) рост *Escherichia coli*, *Yersinia enterocolitica*, *Pseudomonas aeruginosa* (Lyte, Ernst, 1992, 1993). В по-

следующем установили, что способностью распознавать гормоны стресса обладают и грамположительные прокариоты (Freestone et al., 1999; Sandrini et al., 2014), а сам феномен получил название “микробная эндокринология” (Lyte, 1993).

В экспериментах *in vitro* убедительно показано, что рост условно-патогенной микрофлоры активно стимулирует целый ряд нейрогомонов и нейротрансмиттеров: норадреналин, адреналин, дофамин, изопротеренол, опиоидные пептиды (Lyte, Ernst, 1992; Belay, Sonnenfeld, 2002; Freestone et al., 2007a; Zaborina et al., 2007; Vabrowski et al., 2012; Bearson, 2016; Lesouhaitier et al., 2019; Cambronel et al., 2020) и катехолы растительного происхождения (хлорогеновая, кофейная и таниновая кислоты) (Freestone et al., 2007b). Модулирующее влияние перечисленных физиологически активных соединений на кишечную микрофлору прослежено при их концентрациях, эквивалентных уровню данных субстанций в крови (Freestone et al., 2007a). Существенно, что катехоламины не только стимулируют рост условно-патогенных бактерий, но и индуцируют драматическое изменение их фенотипа, побуждая микроорганизмы экспрессировать факторы вирулентности (Dowd, 2007; Cogan et al., 2007; Hegde et al., 2009; Karavolos et al., 2013; Sandrini et al., 2014; Moreira et al., 2016; Li et al., 2020). Следует подчеркнуть, что катехоламины не утилизируются микрофлорой в качестве пищевых субстратов, а играют роль сигнальных молекул (Freestone et al., 2008; Freestone, 2013; Lesouhaitier et al., 2009), модулирующих не только экспрессию факторов патогенности, но и бактериальных сигнальных субстанций (автоиндукторов), стимулирующих рост других грамотрицательных микроорганизмов (Lyte et al., 1996; Freestone et al., 1999; Roberts et al., 2005).

ЖКТ отличается обильно представленной адренергической иннервацией, в обеспечении функционирования которой в качестве медиатора принимает участие норадреналин. Из общего количества дофамина и норадреналина, синтезируемых в организме человека, до 40–50% данных мессенджеров продуцируется в мезентеральных органах со скоростью 15.5 нМ/мин (Eisenhofer et al., 1995, 1996; Nan et al., 2020). Уровень адреналина в кишечной стенке весьма невелик (Costa et al., 2000) вследствие того, что элементы энтеральной нервной системы не экспрессируют фенилэтаноламин-N-метилтрансферазу, катализирующую образование медиатора из норадреналина при N-метилировании (Ziegler et al., 2002). Вместе с тем, в тканях органов брюшной полости уровень норадреналина в условиях стресса, вероятно, может быть достаточно высоким, чтобы обеспечить его транспорт по градиенту концентрации в просвет кишечника (Lyte, Bailey, 1997; Alverdy et al., 2000; Sandrini et al., 2015; Moreira et al., 2016). Существование такого транспорта убедительно продемонстрировано на при-

мере серотонина (Ahlmán et al., 1981). Стресс-ассоциированное возрастание уровня норадреналина в тканях органов брюшной полости, по-видимому, может быть обусловлено стресс-индуцированным увеличением экспрессии/активности тирозингидроксилазы — энзима, лимитирующего скорость синтеза данного нейротрансмиттера (Micutkova et al., 2003; Zhou et al., 2004; Cheng et al., 2009).

Обнаружение феномена мимикрии всех системных стресс-индуцированных изменений в организме при хроническом введении кортикотропин-рилизинг фактора (CRF) подтвердило правильность предположения о стресс-зависимой активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и, в какой-то степени, прояснило картину биохимических механизмов формирования этих изменений (Teitelbaum et al., 2008; Binder, Nemeroff, 2010; Rodiño-Janeiro et al., 2015). CRF выделяется в процессе посттрансляционного протеолиза препогогона, пептидная цепь которого включает 196 а. о. (Shibahara et al., 1983; Jin et al., 2012), и состоит из 41 остатка аминокислот. CRF продуцируется в срединном возвышении гипоталамуса и через порталный кровоток, при соответствующем стимулировании, поступает в переднюю долю гипофиза (Majzoub, 2006; Deussing, Chen, 2018). В последней под влиянием CRF индуцируется экспрессия и секреция адренотропного гормона (АКТГ, кортикотропин) (Smith, Vale, 2006; DeMorrow, 2018). АКТГ, в свою очередь, посредством аденилатциклазного механизма стимулирует синтез и поступление в кровь гормонов коры надпочечников — глюкокортикоидов, эстрогенов и андрогенов (Free, Paik, 1977; Rae et al., 1979; Simpson, Waterman, 1988; Ruggiero, Lalli, 2016) и одновременно обеспечивает ускорение экспрессии ферментов синтеза катехоламинов (тирозингидроксилаза, дофамин-β-гидроксилаза) (Serova et al., 2008).

Физиологические эффекты CRF и родственных ему нейропептидов (урокартина I, II, III — UcnI, UcnII, UcnIII) реализуются при их взаимодействии с G-сопряженными рецепторами (CRF-Rs) двух типов: CRF-R1 и CRF-R2 (Hauger et al., 2003; Ma et al., 2020), локализованных на мембранах клеточных элементов ЦНС и периферических тканей (Dieterich et al., 1997; Tache, Perdue, 2004; Ma et al., 2020).

Важно, что CRF, родственные ему нейропептиды (UcnI, UcnII, UcnIII) и оба субтипа рецепторов CRF (CRF-R1, CRF-R2) экспрессируются также разнообразными клетками кишечника (Lagache et al., 2009; Tache, Million, 2015), включая клеточные элементы слизистой оболочки кишечника, иммунциты и клетки автономной нервной системы ЖКТ (Stengel, Tache, 2009; Chatoo et al., 2018; Salvo-Romero et al., 2020). Поэтому неудивительно, что системное введение CRF и урокарти-

нов мимикрирует стресс-индуцированные изменения функционального состояния энтероэндокринных (Miyata et al., 1998; von Mentzer et al., 2007; Ataka et al., 2007; Nakade et al., 2007; Hirata et al., 2008; Wu et al., 2011; Kasprzak, Adamek, 2020), иммунных клеток (включая мастоциты, лимфоциты, дендрциты и макрофаги) (Singh, Leu, 1990; Singh et al., 1999; Cao et al., 2005; Tsatsanis et al., 2006; Lee et al., 2009; Kiank et al., 2010; Meng et al., 2015a), бокаловидных экзокриноцитов (Castagliuolo et al., 1996; Pfeiffer et al., 2001; Da Silva et al., 2014) и других эпителиоцитов (Aberg et al., 2007; Slominski et al., 2013). В результате существенно изменяются секреторная функция, проницаемость эпителиальной выстилки кишечника, антиэндоксинная толерантность и колонизационная резистентность ЖКТ (Teitelbaum et al., 2008; Yu et al., 2013; Rodiño-Janeiro et al., 2015; Murakami et al., 2017).

CRF и укоротины, по-видимому, стимулируют экспрессию TLR4 (TLR4 – сенсор ЛПС грамотрицательных бактерий) клетками кишечной стенки (Tsatsanis et al., 2006; Chaniotou et al., 2010; Jizhong et al., 2016), снижая толерантность эпителиальных клеток к луминальному эндотоксину (Yu et al., 2013). В условиях стресс-индуцированного микробиологического дисбаланса утрата толерантности эпителиальной выстилки кишечника к эндотоксину усугубляется и поддерживается потерей способности луминального кардиолипина препятствовать связыванию молекул ЛПС с рецепторами TLR4 (Coats et al., 2016; Pizzuto et al., 2019) и блокированием экспрессии щелочной кишечной фосфатазы, обеспечивающей детоксикацию (дефосфорилирование) эндотоксинов грамотрицательных комменсалов (Fawley, Gourlay, 2016; Bilski, 2017; Lallés, 2019).

Эволюционно стресс-реакция ассоциирована с вероятностью разрушения тканей, возникновением болевого синдрома и, естественно, сопровождается активированием эндогенных обезболивающих механизмов (Butler, Finn, 2009; Parikh et al., 2011; Atwal et al., 2020). Именно поэтому солдаты, тяжело раненые во время боя, редко жалуются на боль сразу после ранения (Beecher, 1959). А в качестве главных обезболивающих субстанций при этом предстают эндогенные опиоидные пептиды (Valentino, van Bockstaele, 2015a, 2015b), экспрессия которых нейтрофилами, моноцитами, кишечными нейронами и эндокринными клетками, помимо прочего, стимулируется рецептор-зависимым путем формилпептидами и ЛПС (Ritner et al., 2009; Sauer et al., 2014; Sobczak et al., 2014). Возрастание уровня эндогенных опиатов в биосредах организма, будучи одним из проявлений стресс-реакции, также индуцирует патогенную трансформацию фенотипа комменсалов (Zaborina et al., 2007; Babrowski et al., 2012; Meng et al., 2015b; Wright et al., 2017; Lesouhaitier et al., 2019; Wang et al., 2020). Экзогенные и эндогенные опиоиды не

только способствуют увеличению вирулентности условно-патогенных прокариот, но и индуцируют микробиологический дисбаланс, провоцируют формирование иммунной дисрегуляции и барьерной дисфункции кишечника (Banerjee et al., 2016; Wang et al., 2018; Sharma et al., 2020).

Таким образом, при системном воспалении, других хронических и высокоинтенсивных стресс-индуцирующих состояниях в стенке кишечника формируется локальная самоподдерживающаяся стресс-реализующая система, способствующая транслокации и диссеминации высокопатогенных инфекционных агентов.

### ТЕМПЕРАТУРНЫЙ КОНТРОЛЬ ЭКСПРЕССИИ ФАКТОРОВ ВИРУЛЕНТНОСТИ КОММЕНСАЛОВ

Температура тела млекопитающих обычно выше температуры окружающей среды и ее возрастание до 37°C (в совокупности с динамикой других факторов среды вегетирования) детектируется прокариотами как сигнал их пребывания внутри теплкровного организма-хозяина, что требует соответствующих фенотипических изменений. В связи с этим, экспрессия множества генов комменсалов зависит именно от температурного фактора, а бактериальные клетки для обеспечения пластичности фенотипа располагают надежно функционирующей многоуровневой системой термосенсоров (Sharigo, Cowen, 2012; Sengupta, Garrity, 2013). Так, уровень экспрессии по меньшей мере 9% генов *E. coli* при изменении температуры среды обитания на 4–5°C двукратно различается (Gadgil et al., 2005).

На уровне ДНК температура среды вегетирования модулирует направленность (позитивная либо негативная) ориентации и степень суперспирализации бактериальной ДНК. Изменение топологии плазмидной ДНК происходит за счет температурно-зависимой оппозитной активности ДНК-топоизомераз I и II (Drlica, 1992; Tse-Dinh et al., 1997; Dorman C., Dorman M., 2016), что уже само по себе влияет на интенсивность экспрессии генов (Lopez-Garcia, Forterre, 2000; Eriksson et al., 2002; Ye et al., 2006; Chan et al., 2016; Martis et al., 2019).

Кроме того, ассоциированный с суперспирализацией эффект усиливают гистон-подобные нуклеоид-структурирующие белки H-NS (histone-like nucleoid-structuring protein), экспрессируемые грамотрицательными бактериями (рис. 1) (Tendeng, Bertin, 2003; Grainger, 2016; Fitzgerald et al., 2020). Связываясь с богатыми по содержанию АТ-пар локсами петель суперспирализованной ДНК (общий признак промоторов генов (Lucchini et al., 2006; Rajewska et al., 2012)) и образуя олигомеры высшего порядка, H-NS воспрещает тем самым

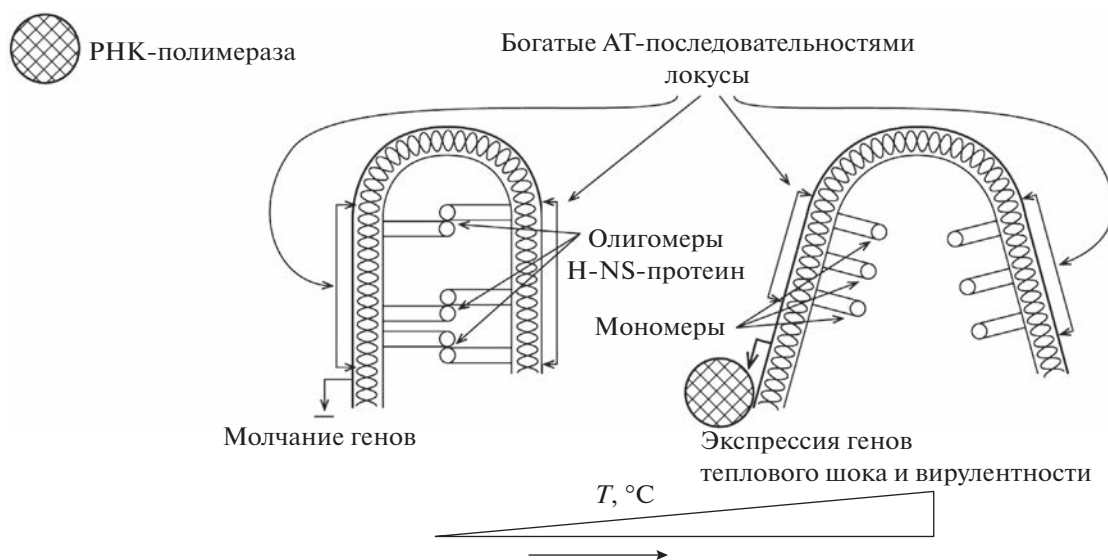


Рис. 1. H-NS-протеин и температурный контроль экспрессии (по: Shapiro, Cowen, 2012).

доступ РНК-полимеразы к промоторам генов (Madrid et al., 2002; Ono et al., 2005; Shahul Hameed et al., 2019). H-NS подавляет экспрессию генов вирулентности грамотрицательных бактерий при температуре среды вегетирования ниже 37°C (Dame et al., 2001; Picker, Wing, 2016; Shahul Hameed et al., 2019).

РНК-термометр – другой тип бактериальных термосенсоров – представляет собой контрольный элемент полимерной цепочки нуклеозидфосфатных звеньев, локализованный в 5'-нетранслируемом регионе мРНК, обеспечивающий реализацию стресс-реакции и экспрессию факторов вирулентности при повышении температуры среды вегетирования условно-патогенных микроорганизмов (рис. 2) (Kortmann, Narberhaus, 2012; Loh et al., 2018; Twittenhoff et al., 2020). Данный контрольный элемент – последовательность Shine–Dalgarno (SD) – сайт связывания молекул мРНК с рибосомами прокариот, расположенный обычно на расстоянии около десяти нуклеотидов от стартового кодона AUG (триплет аденин–урацил–гуанин) (Shine, Dalgarno, 1975; Kapp, Lorsch, 2004; Li et al., 2012). Взаимодействуя с консенсусным локусом другого участка мРНК, последовательность Shine–Dalgarno формирует шпилькообразные структуры (Shapiro, Cowen, 2012), препятствующие взаимодействию с анти-SD рибосомных РНК, и таким образом блокирует трансляцию данной мРНК (Abolbaghaei et al., 2017). Повышение температуры дестабилизирует взаимосвязь SD с консенсусным локусом РНК, что обеспечивает доступность стартового кодона AUG мРНК для 30S- и 50S-субъединиц рибосом и, следовательно, инициирует трансляцию (Kaminishi et al., 2007; Steinmann, Dersch, 2013). Бактериальные РНК-термосенсоры обеспечивают быстрое и надежное реа-

гирование прокариот на изменение температуры среды вегетирования, поскольку процесс адаптивного реагирования не требует участия сигнальных субстанций или синтеза *de novo* каких-либо молекул-посредников.

Динамика температурного фактора влияет и на уровень экспрессии некодирующих регуляторных короткоцепочечных РНК (sRNA) (Hoe et al., 2013; Sy, Tree, 2020), способных связываться с бактериальными мРНК, блокируя их трансляцию и ускоряя деградацию при участии РНК-шаперонов и РНКаз, регулируя таким образом экспрессию множества генов, включая и гены, определяющие патогенность (Fantappie et al., 2009; Pichon et al., 2013; Gonzales Plaza, 2020).

Зависимые от температурного фактора конформационные изменения структуры белковых молекул прокариот наделяют и бактериальные протеины качествами термосенсоров (Eriksson et al., 2002; Quade et al., 2012; Steinmann, Dersch, 2013; Fernandez et al., 2020) – динамика топологии белковых молекул отражается на их функциональной активности и/или устойчивости к воздействию протеиназ (Kamp, Higgins, 2011). Термосенсорными свойствами обладают несколько классов бактериальных белковых молекул: регуляторы транскрипции, киназы и шапероны (Klinkert, Narberhaus, 2009; Schumann, 2012). При температуре среды вегетирования выше 25°C термочувствительные репрессоры транскрипции CtsR *Bacillus subtilis*, Lactococcus lactis (Chastanet et al., 2004; Elsholz et al., 2010), термосенсоры TrpA бактерий рода *Salmonella* (Hurme, 1997; Gal-Mog et al., 2006), RovA бактерий рода *Yersinia* (Herbst et al., 2009; Quade et al., 2012), RheA актиномицета *Streptomyces albus* (Servant et al., 2000), Phr архей вида *Pyrococcus furiosum* (Liu et al., 2007) теряют аффинность к ДНК, что



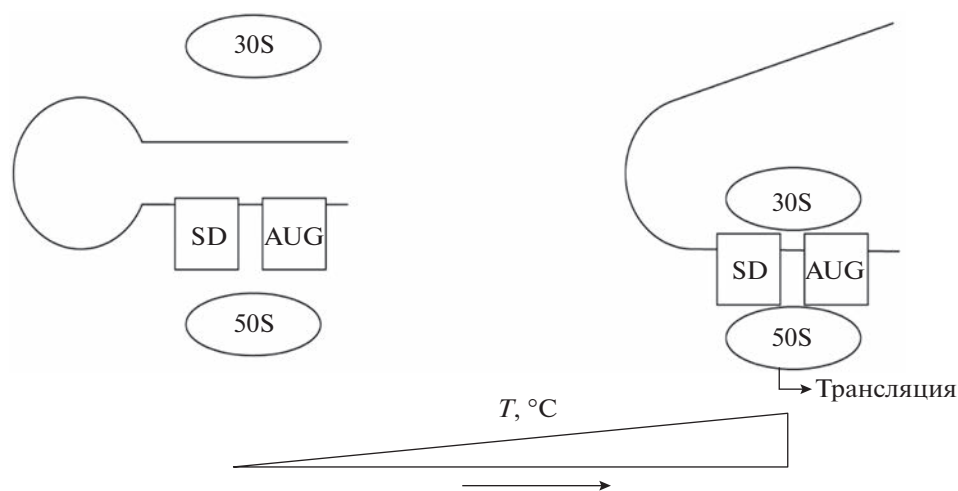


Рис. 2. РНК-термосенсор (по: Shapiro, Cowen, 2012).

приводит к стимуляции экспрессии генов, обеспечивающих колонизацию и вегетирование в микрoэкологических нишах теплокровных животных.

Даже фосфолипиды клеточных мембран микроорганизмов, претерпевая динамику биофизических свойств (толщина бислоя, плотность упаковки фосфолипидов, текучесть и кривизна мембраны) под влиянием температурных осцилляций, выполняют роль своеобразного термосенсора (Digel, 2011; de Mendoza, 2014; Saita, de Mendoza, 2015). Основной показатель данного термометра — текучесть липидного бислоя, уменьшающаяся/возрастающая при снижении/увеличении температуры — считается мембраносвязанными гистидиновыми киназами посредством аутофосфорилирования. Активированные киназы гистидина трансдуцируют сигнал, фосфорилируя/дефосфорилируя протеины-регуляторы сигнальных каскадов, что находит отражение в модулировании экспрессии целевых генов (Trajtenberg et al., 2014; Fernandez et al., 2020). Гомеостатирование вязкостных свойств бактериальных фосфолипидных мембран сопряжено с изменениями соотношения остатков ненасыщенных и насыщенных, короткоцепочечных и длинноцепочечных жирных кислот в составе мембранных фосфолипидов (Mansilla et al., 2004; Inda et al., 2014). Изменение уровня экспрессии ациллипид-дегидрогеназ (Suzuki et al., 2000), ацилсинтетаза и ацилтрансфераз (Mansilla et al., 2004; Zhang, Rock, 2008; Li et al., 2012) позволяет прокариотам адаптивно модулировать вязкостные свойства мембран (Hazel, 1997; Matsuno et al., 2009; Mukytczuk et al., 2010; Paulucci et al., 2011).

Механизмы температурной адаптации прокариот часто тесно ассоциированы с регуляцией факторов вирулентности (Gophna, Ron, 2003; Schweizer, Choi, 2011; Kimes et al., 2012; Liu et al., 2015). Фактор транскрипции RpoH (сигма 32) *E. coli* и его гомологи (альтернативные сигма-факторы) у

других грамотрицательных бактерий, находясь под многоуровневым контролем, модулируют транскрипционную активность множества генов, обеспечивающих формирование патогенного либо непатогенного фенотипа и температурную адаптацию (Nakahigashi et al., 1995; Delory et al., 2006; Binder et al., 2016; Roncarati, Scarlato, 2017). Сигма-фактор RpoH и альтернативные сигма-факторы, обеспечивая специфичность распознавания промоуторов ДНК-зависимых РНК-полимераз, активируют экспрессию генов вирулентности, обеспечивают формирование максимально патогенного фенотипа прокариот (Parsot, Mekalanos, 1990; Dobrindt, Hacker, 2001; Kazmierczak et al., 2005; Slamti et al., 2007).

Регуляция транскрипционной активности генов вирулентности грамположительных бактерий также зависит от температурного фактора (теплового стресса), и максимально патогенный фенотип данных прокариот также ассоциирован с лихорадочным состоянием организма-хозяина (Chan, Foster, 1998; Bischoff et al., 2001; Chastanet et al., 2003; Elsholz et al., 2010; de Oliveira et al., 2011).

В качестве иллюстрации к вышеизложенному можно привести два примера:

— для тяжелых форм малярии характерно частое обнаружение грамотрицательных бактериальных гемокультур, что может манифестировать в форме тяжелого сепсиса, вследствие чего многие специалисты, помимо антималярийных препаратов, рекомендуют назначать и конвенциональные антибиотики с самого начала лечения таких форм малярии (Nadjm et al., 2010; Nyein et al., 2016; Njim et al., 2018; Phu et al., 2020);

— до 20% представителей человеческой популяции составляют носители менингококка *Neisseria meningitidis* (Stephens et al., 2007; Christensen et al., 2010), который при лихорадочных состояниях начинает экспрессировать патогенный фенотип (Loh et al., 2013, 2016), что может быть приня-

то в качестве объяснения возникновения вспышек менингита на фоне сезонных эпидемий гриппа (Cartwright et al., 1991; Jacobs et al., 2014; Salomon et al., 2020).

С динамикой температурного фактора связана транслокация через барьеры и грибковых патогенов, в частности *Candida albicans* (Delaloye, Calandra, 2014). Экспрессия вирулентного фенотипа у данного грибка стимулируется повышенной температурой при системной воспалительной реакции (Nicholls et al., 2011; Veri et al., 2018; Mba, Nweze, 2020).

Таким образом, можно констатировать, что в процессе эволюции/коэволюции микроорганизмы-комменсалы (прокариоты и эукариоты) выработали однотипные стратегии выживания и механизмы температурной адаптации, позволяющие им экспрессировать максимально патогенный фенотип при лихорадочных состояниях организма-хозяина.

#### ДОСТУПНОСТЬ ПИЩЕВЫХ РЕСУРСОВ И ВИРУЛЕНТНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ

*Голодание и вирулентность комменсалов ЖКТ.* Симбионтная микрофлора кишечника самым непосредственным образом участвует в формировании и поддержании барьерной целостности/состоятельности слизистой оболочки кишечника (Shanahan, 2002; Manning, Gibson, 2004; Backhed et al., 2005; Boleij, Tjalsma, 2012; Bland, 2016; Scott et al., 2020; Raone, Cani, 2020). Представители резидентной микрофлоры ЖКТ функционируют в режиме облигатного мутуалистического метаболизма (Fischbach, Sonnenburg, 2011; Morris et al., 2013; Pande, Kost, 2017; Henriques et al., 2020; Goyal et al., 2021) и обеспечивают антагонистические взаимодействия с нерезидентными микроорганизмами для обеспечения колонизационной резистентности. Они представляют собой естественный барьер против инфекционных патогенов (Stecher, Hardt, 2008; Kelly et al., 2015; Bäumlner, Sperando, 2016; Libertucci, Young, 2019). Вместе с тем тесная и облигатная метаболическая и функциональная коллаборация/кооперация представителей индигенного симбионтного микробиома предопределяет высокую чувствительность микробиоты ЖКТ к возмущающим воздействиям (в том числе к переменам в диетических предпочтениях) (David et al., 2014; Dahl et al., 2020) и, особенно, к голоданию (Kamada et al., 2013; Sundberg et al., 2014). Доступность пищевых источников углерода и азота может определять инвазивность и вирулентность грибка *Aspergillus fumigatus* (Ries et al., 2019), *Candida albicans* (Ene et al., 2012). Формирование дисбиотического состояния сопровождается утратой колонизационной резистентности, то есть приводит к становлению патобиома (Kamada et al., 2013; Alverdy, Krezalek, 2017). Поэтому профилакти-

ка/купирование микрoэкологического дисбаланса при критических состояниях – важнейшее направление в терапии угрожающих жизни состояний, а раннее энтеральное питание – нутритивная терапия первой линии (Heyland et al., 2003; McClave et al., 2016; Nakayama et al., 2020).

Относительно нутритивной поддержки пациентов при угрожающих жизни состояниях среди врачей бытует два диаметрально противоположных мнения: “голод, холод, покой” и “полное восполнение энерготрат” парентеральным или энтеральным путем, что, по-видимому, в какой-то степени отражает историческую ретроспективу и продолжающуюся дискуссию по этой проблеме среди профильных специалистов (Marik, 2014; Elke, Heyland, 2015; Miller et al., 2016; Koontalay et al., 2020). Мы полагаем, что нутритивная поддержка в начальный период угрожающих жизни состояний (первые несколько суток) призвана обеспечить не столько трофический гомеостаз организма пациента (даже в условиях гиперметаболизма), сколько обеспечить трофику симбионтного кишечного микробиома (Чепур и др., 2020).

При таком целеполагании альтернативы энтеральному питанию нет, но существуют противопоказания (Лейдерман, 2005; Пасечник, 2020; Seron-Arbeloa et al., 2013; Vajwa, Gupta, 2013): обширные повреждения кишечника, кишечная непроходимость, продолжающееся желудочно-кишечное кровотечение, выраженная гемодинамическая нестабильность, тяжелая некупируемая артериальная гипоксемия, декомпенсированный метаболический ацидоз, фульминантная форма панкреонекроза, непереносимость компонентов питательной смеси.

Раннее энтеральное питание, не оказывая негативных последствий, способствует сохранению барьерной функции слизистой оболочки кишечника (Hernandez et al., 1999; Omura et al., 2000; Schorghuber, Fruhwald, 2018; Fukatsu, 2019), сокращению длительности искусственной вентиляции легких и сроков пребывания пациентов в отделениях интенсивной терапии, увеличению вероятности благоприятного исхода (Marik, Zaloga, 2001; Elke et al., 2013; Srinivasan et al., 2020). Предполагают, что существуют временные рамки (окно) терапевтической эффективности начала энтерального питания продолжительностью от 24 до 72 ч с момента манифестации критического состояния (Doig et al., 2009; Shankar et al., 2015; Miller et al., 2016), и поэтому ранняя энтеральная нутритивная поддержка признана стандартом терапии критических состояний и рассматривается в качестве первичного, а не поддерживающего лечебного мероприятия (Fremont, Rice, 2015; Wilson, Turro, 2016; Singer et al., 2019). Даже частичное (20%), но своевременно проводимое, энтеральное питание на фоне парентеральной нутритивной поддержки



обеспечивает сохранение барьерной функции слизистой оболочки кишечника и кишечной микрофлоры (Wan et al., 2015). В качестве значимого пищевого фактора, способствующего сохранению/восстановлению симбионтного микробиома ЖКТ и барьерной функции кишечника в условиях угрожающих жизни состояний, в настоящее время рассматривают  $\beta$ -глюканы (пищевые волокна) (Keshavarzian et al., 2001; Shen et al., 2012; Arena et al., 2015; Raa, 2015; Lee et al., 2016; Wang et al., 2016).

*Доступность ионов железа и вирулентность комменсалов.* Концентрация ионов железа в кишечном содержимом при критических состояниях возрастает вследствие резкого стимулирования экспрессии гепцидина провоспалительными цитокинами (IL-1 $\alpha$ , IL-6) (Nemeth et al., 2004; Lee et al., 2005; Anderson, Frazer, 2017) и подавления транспортной функции ферропортина (IREG1) цитокином TNF- $\alpha$  (Haftah et al., 2006), что снижает абсорбцию ионов железа из просвета кишечника (Haftah et al., 2006; Mena et al., 2007; Collins et al., 2008). Увеличение уровня ионов железа в кишечном содержимом стимулирует рост патогенной/условно-патогенной микрофлоры кишечного микробиома (Kortman et al., 2012, 2014; Cross et al., 2015; Seyoum et al., 2021).

Исходя из понимания патогенетической роли панкреатических протеиназ в формировании барьерной дисфункции слизистой оболочки кишечника (Caputo et al., 2007; Chang et al., 2012a, 2012b; Kistler et al., 2012; Altshuler et al., 2016) и ассоциированного с уровнем ионов железа возрастанием вирулентности кишечных комменсалов при угрожающих жизни состояниях представляется целесообразным пероральное назначение эмоксипина сукцината (мексидола), обладающего способностью ингибировать сериновые протеиназы (Золотов и др., 1989; Васильев и др., 2003; Ходос, 2014) и хелатировать ионы железа с высокой степенью аффинности (Андрусичина и др., 2014). Эти свойства определяют антибактериальные эффекты препарата в отношении патогенной/условно-патогенной микрофлоры кишечника (Колесова, Уханова, 1999; Важничая и др., 2019).

*Доступность фосфат-аниона и вирулентность комменсалов.* В условиях дефицита неорганического фосфата в среде вегетирования условно-патогенные прокариоты и эукариоты начинают экспрессировать патогенный фенотип (Lamarche et al., 2008; Chekabab et al., 2014; Santos-Beneit, 2015; Ikeh et al., 2017). Поэтому поддержание необходимого уровня неорганического фосфата в кишечном содержимом можно рассматривать в качестве новой стратегии управления фенотипом условно-патогенных микроорганизмов кишечного микробиома (Long et al., 2008; Meng et al., 2020). И одним из направлений реализации данной стратегии может быть энтеральное назначение щелоч-

ной кишечной фосфатазы, экспрессия которой при пищевой депривации и других стресс-ассоциированных состояниях резко подавлена (Goldberg et al., 2008; Namaneh et al., 2014). Поступление в кишечник щелочной фосфатазы в составе рецептур энтерального питания не только восстанавливает уровень неорганического фосфата в кишечном содержимом, но и снижает выраженность воспалительной реакции и эндотоксикоза, стимулирует процессы восстановления/поддержания барьерной функции слизистой оболочки кишечника и эубиоза (Malo et al., 2010, 2014; Rentea et al., 2012; Lallés, 2014; Kuhl et al., 2020; Singh et al., 2020). Следует заметить, что экспрессию щелочной кишечной фосфатазы стимулируют витамины К (К<sub>1</sub> и К<sub>2</sub>) (Haraikawa et al., 2011; Noda et al., 2016). Витамин К синтезирует симбионтная микрофлора, и его дефицит заметен, преимущественно, при дисбиотических состояниях (Sogabe et al., 2007).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вирулентность — динамичный показатель фенотипической выраженности генетически детерминированного патогенного потенциала конкретного штамма микроорганизма относительно восприимчивого организма вида-хозяина. Экспрессия факторов патогенности обременительна для микроорганизмов в плане расходования энергии и пластических ресурсов (Kitamoto et al., 2016). Издержки поддержания вирулентности помогают понять, почему среди огромного разнообразия микроорганизмов в природе (оценочно —  $1 \times 10^{12}$  видов (Looney, Lennon, 2016)), лишь немногие из них (известно около 1400 (Microbiology..., 2011)) способны вызывать инфекции у человека — патогенам, чтобы максимизировать приспособленность к условиям среды обитания, необходимо надлежащим образом регулировать профиль экспрессии генов.

В 1960-е гг. академик П.К. Анохин сформулировал концепцию опережающего отражения действительности как главной формы адаптивной деятельности головного мозга (Анохин, 1962, 1970). Изначально опережающее отражение действительности рассматривали как характерную черту сложно организованных живых систем, как основную форму их приспособления к закономерно изменяющимся условиям среды обитания. Однако отражение — всеобщее свойство материи — способность объектов при взаимодействии претерпевать характеризующие их изменения. Опережающее отражение действительности — основная форма адаптивных реакций всякой живой материи, в том числе и прокариот. Экстремальные изменения условий среды обитания в микроэкологической нише (динамика температурного фактора, уровня гормонов, факторов иммунного реагирования, доступности нутриентов), по нашему мнению, могут нести условно-патогенной микрофлоре

разных биотопов сигналы крайнего физиологического неблагополучия макроорганизма, знаки его вероятной скорой гибели, то есть информацию о скором разрушении среды обитания. И это — основная причина упреждающего изменения фенотипа условно-патогенных комменсалов. Включая генетические программы, обеспечивающие экспрессию максимально патогенного фенотипа и достигая таким образом увеличение биомассы и максимальной диссеминации по биологическим средам макроорганизма (провоцируя/ускоряя гибель последнего), комменсалы увеличивают вероятность собственной трансмиссии к другому организму-хозяину, то есть увеличивают вероятность своего видового выживания (после гибели организма-хозяина). Это — “бунт” комменсалов (трансформация симбионтного микробиома в патобиом) во имя их видового выживания.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов изучения.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Андрусичина И.Н., Важничая Е.М., Донченко Е.А. и др. Средство для лечения перегрузки организма железом или гемахроматоза: патент RU2557959C1. Оpub. 27.07.2015. Бюл. № 21.
- Анохин П.К. Опережающее отражение действительности // *Вопр. философии*. 1962. № 7. С. 97–111.
- Анохин П.К. Теория отражения и современная наука о мозге. М.: Знание, 1970. 44 с.
- Бакулина Л.С., Литвиненко И.В., Накатис А.Я. и др. Сепсис: пожар и бунт на тонущем в шторм корабле. Монография в 3 ч. Ч. 3. Концепция патогенеза сепсиса и терапевтической стратегии профилактики/лечения септических состояний / Ред. Н.Н. Плужников, С.В. Чепур, О.Г. Хурцилава. СПб: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2017. 272 с.
- Важничая Е.М., Боброва Н.А., Девяткина Т.А. и др. Влияние эмоксипина и мексидола на развитие культур эталонных штаммов микроорганизмов и их чувствительность к антимикробным средствам // *Эксперим. и клин. фармакол.* 2019. Т. 82 (2). С. 16–20.
- Васильев И.Т., Мумладзе Р.Б., Колесова О.Е., Якушин В.И. Клиническая эффективность мексидола при лечении острых хирургических заболеваний. URL: <https://medi.ru/info/3024>. Доступ 19.12.2022.
- Золотов Н.Н., Смирнов Л.Д., Кузьмина В.И. и др. Производные 3-оксипиридина как ингибиторы протеолитических ферментов // *Хим.-фарм. журн.* 1989. Т. 23 (2). С. 133–135.
- Колесова О.Е., Уханова Т.Ю. Антибактериальное средство: патент RU2157686C1. Оpub. 20.10.2000. Бюл. № 29.
- Лейдерман И.Н. Современная концепция нутритивной поддержки при критических состояниях. 5 ключевых проблем // *Интенсив. тер.* 2005. Т. 14 (1). С. 44–50.
- Пасечник И.Н. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях (обзор) // *Общая реаниматол.* 2020. Т. 16 (4). С. 40–59.
- Сидоров С.П., Сергеев А.А., Чепур С.В. и др. Морфофункциональные изменения желудочно-кишечного тракта при интоксикации сернистым ипритом // *Вестн. Урал. мед. акад. науки.* 2022. Т. 19 (2). С. 142–162.
- Ходос О.А. Этилметилгидроксипиридина сукцинат и морфолиний 3-метил-1,2,4-триазаолил-5-тиоацетат: влияние на протеолиз в сыворотке крови крыс // *Фундам. исслед.* 2014. № 5 (Ч. 6). С. 1229–1332.
- Чепур С.В., Плужников Н.Н., Чубарь О.В. и др. Купирование микробиологического дисбаланса и барьерной дисфункции слизистой оболочки кишечника в терапевтической стратегии при угрожающих жизни состояниях // *Обз. клин. фармакол. и лекар. терапии.* 2020. Т. 16 (3). С. 197–212.
- Aberg K.M., Radek K.A., Choi E.H. et al. Psychological stress downregulates epidermal antimicrobial peptide expression and increases severity of cutaneous infections in mice // *J. Clin. Invest.* 2007. V. 117 (11). P. 3339–3349.
- Abolbaghaei A., Silke J.R., Xia X. How changes in anti-SD sequences would affect SD sequences in *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis* // *G3*. 2017. V. 7 (5). P. 1607–1615.
- Achour L., Nancey S., Moussata D. et al. Faecal bacterial mass and energetic losses in healthy humans and patients with a short bowel syndrome // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2007. V. 61 (2). P. 233–238.
- Agans R., Gordon A., Kramer D.L. et al. Dietary fatty acids sustain the growth of the human gut microbiota // *Appl. Environ. Microbiol.* 2018. V. 84 (21). Art. e01525-18.
- Ahern P.P., Maloy K.J. Understanding immune-microbiota interactions in the intestine // *Immunology*. 2020. V. 159 (1). P. 4–14.
- Ahlman H., Bhargava H.N., Dahlstrom A. et al. On the presence of serotonin in the gut lumen and possible release mechanisms // *Acta Physiol. Scand.* 1981. V. 112 (3). P. 263–269.
- Almeida A., Mitchell A.L., Boland M. et al. A new genomic blueprint of the human gut microbiota // *Nature*. 2019. V. 568 (7753). P. 499–504.
- Altshuler A.E., Kistler E.B., Schmid-Schönbein G.W. Autodigestion: proteolytic degradation and multiple organ failure in shock // *Shock*. 2016. V. 45 (5). P. 483–489.
- Alverdy J.C., Krezalek M.A. Collapse of the microbiome, emergence of the pathobiome, and the immunopathology of sepsis // *Crit. Care Med.* 2017. V. 45 (2). P. 337–347.
- Alverdy J., Holbrook C., Rocha F. et al. Gut-derived sepsis occurs when the right pathogen with the right virulence genes meets the right host: evidence for *in vivo* virulence expression in *Pseudomonas aeruginosa* // *Ann. Surg.* 2000. V. 232 (4). P. 480–489.
- Ambrosini Y.M., Borchering D., Kanthasamy A. et al. The gut-brain axis in neurodegenerative diseases and relevance of the canine model: a review // *Front. Aging Neurosci.* 2019. V. 11. Art. 130.

- Amedei A., Morbidelli L.* Circulating metabolites originating from gut microbiota control endothelial cell function // *Molecules*. 2019. V. 24 (2). Art. 3992.
- Anderson G.J., Frazer D.M.* Current understanding of iron homeostasis // *Am. J. Clin. Nutr.* 2017. V. 106. Suppl. 6. P. 1559S–1566S.
- Annane D.* Adrenal insufficiency in sepsis // *Curr. Pharm. Des.* 2008. V. 14 (19). P. 1882–1886.
- Annane D.* The role of ACTH and corticosteroids for sepsis and septic shock: an update // *Front. Endocrinol.* 2016. V. 7. Art. 70.
- Annane D., Maxime V., Ibrahim F. et al.* Diagnosis of adrenal insufficiency in severe sepsis and septic shock // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006. V. 174 (12). P. 1319–1326.
- Arena M.P., Caggianiello G., Fiocco D. et al.* Barley  $\beta$ -glucans-containing food enhances probiotic performances of beneficial bacteria // *Int. J. Mol. Sci.* 2014. V. 15 (2). P. 3025–3039.
- D'Argenio V., Salvatore F.* The role of the gut microbiome in the healthy adult status // *Clin. Chim. Acta.* 2015. V. 451. Pt A. P. 97–102.
- Armando I., Lemoine A.P., Segura E.T., Barontini M.B.* The stress-induced reduction in monoamine oxidase (MAO) A activity is reversed by benzodiazepines: role of peripheral benzodiazepine receptors // *Cell. Mol. Neurobiol.* 1993. V. 13 (6). P. 593–600.
- Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al.* Enterotypes of the human gut microbiome // *Nature*. 2011. V. 473 (7346). P. 174–180.
- Ataka K., Kuge T., Fujino K. et al.* Wood creosote prevents CRF-induced motility via 5-HT<sub>3</sub> receptors in proximal and 5-HT<sub>4</sub> receptors in distal colon in rats // *Auton. Neurosci.* 2007. V. 133 (2). P. 136–145.
- Atwal N., Winters L., Vaughan C.W.* Endogenous cannabinoid modulation of restrain stress-induced analgesia in thermal nociception // *J. Neurochem.* 2020. V. 152 (1). P. 92–102.
- Babrowski T., Holbrook C., Moss J. et al.* *Pseudomonas aeruginosa* virulence expression is directly activated by morphine and is capable of causing lethal gut-derived sepsis in mice during chronic morphine administration // *Ann. Surg.* 2012. V. 255 (2). P. 386–393.
- Backhed F., Ley R.E., Sonnenburg J.L. et al.* Host-bacterial mutualism in the human intestine // *Science*. 2005. V. 307 (5717). P. 1915–1920.
- Bajwa S.J., Gupta S.* Controversies, principles and essentials of enteral and parenteral nutrition in critically ill patients // *J. Med. Nutr. Nutraceut.* 2013. V. 2 (2). P. 77–83.
- Banerjee S., Sindberg G., Wang F. et al.* Opioid-induced gut microbial disruption and bile dysregulation leads to gut barrier compromise and sustained systemic inflammation // *Mucosal Immunol.* 2016. V. 9 (6). P. 1418–1428.
- Banks W.A., Robinson S.M.* Minimal penetration of lipopolysaccharide across the murine blood-brain barrier // *Brain Behav. Immun.* 2009. V. 24 (1). P. 102–109.
- Baquero F., Nombela C.* The microbiome as a human organ // *Clin. Microbiol. Infect.* 2012. V. 18. Suppl. 4. P. 2–4.
- Bäumler A.J., Sperandio V.* Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut // *Nature*. 2016. V. 545 (7610). P. 85–93.
- Bearson B.L.* Molecular profiling: catecholamine modulation of gene expression in *Escherichia coli* O157:H7 and *Salmonella enterica* serovar typhimurium // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016. V. 874. P. 167–182.
- Beecher H.K.* Generalization from pain of various types and diverse origin // *Science*. 1959. V. 130 (3370). P. 267–268.
- Belay T., Sonnenfeld G.* Differential effects of catecholamines on *in vitro* growth of pathogenic bacteria // *Life Sci.* 2002. V. 71 (4). P. 447–456.
- Bellali S., Lagier J.C., Raoult D., Bou Khalil J.* Among live and dead bacteria, the optimization of sample collection and processing remains essential in recovering gut microbiota components // *Front. Microbiol.* 2019. V. 10. Art. 1606.
- Berdy B., Spoering A.L., Ling L.I., Epstein S.S.* *In situ* cultivation of previously uncultivable microorganisms using the ichip // *Nat. Protoc.* 2017. V. 12 (10). P. 2232–2242.
- Bergers G., Song S.* The role of pericytes in blood-vessel formation and maintenance // *Neuro-Oncol.* 2005. V. 7 (4). P. 452–464.
- Biagi E., Candela M., Turroni S. et al.* Ageing and gut microbes: perspectives for health maintenance and longevity // *Pharmacol. Res.* 2013. V. 69 (1). P. 11–20.
- Biagi E., Zama D., Nastasi C. et al.* Gut microbiota trajectory in pediatric patients undergoing hematopoietic SCT // *Bone Marr. Transplant.* 2015. V. 50 (7). P. 992–998.
- Bilski J., Mazur-Bialy A., Wojcik D. et al.* The role of intestinal alkaline phosphatase in inflammatory disorders of gastrointestinal tract // *Mediat. Inflamm.* 2017. V. 2017. Art. 9074601.
- Binder E.B., Nemeroff C.B.* The CRF system, stress, depression and anxiety – insights from human genetic studies // *Mol. Psych.* 2010. V. 15 (6). P. 574–588.
- Binder S.C., Eckweiler D., Schulz S. et al.* Functional modules of sigma factor regulons guarantee adaptability and evolvability // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. Art. 22212.
- Bischoff M., Entenza J.M., Giachino P.* Influence of a functional sigB operon on the global regulators sar and agr in *Staphylococcus aureus* // *J. Bacteriol.* 2001. V. 183 (17). P. 5171–5179.
- Bland J.* The gut mucosal firewall and functional medicine // *Integr. Med.* 2016. V. 15 (4). P. 19–22.
- Bodor A., Bounedjoum N., Vincze G.E. et al.* Challenges of unculturable bacteria: environmental perspectives // *Rev. Environ. Sci. Biotechnol.* 2020. V. 19 (1). P. 1–22.
- Boleij A., Tjalsma H.* Gut bacteria in health and disease: a survey on the interface between intestinal microbiology and colorectal cancer // *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2012. V. 87 (3). P. 701–730.
- 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. V. 14 (7). P. 660–667.
- Browne H.P., Forster S.C., Anonye B.O. et al.* Culturing of “unculturable” human microbiota reveals novel taxa and extensive sporulation // *Nature*. 2016. V. 533 (7604). P. 543–546.
- Busnelli M., Mqanzini S., Chiesa G.* The gut microbiota affects host pathophysiology as an endocrine organ: a focus on cardiovascular disease // *Nutrients*. 2019. V. 12 (1). Art. 79.
- Butler R.K., Finn D.P.* Stress-induced analgesia // *Prog. Neurobiol.* 2009. V. 88 (3). P. 184–202.
- Cambrone M., Nilly F., Mesguida O. et al.* Influence of catecholamines (epinephrine/norepinephrine) on biofilm formation and adhesion in pathogenic and probiotic strains of *Enterococcus faecalis* // *Front. Microbiol.* 2020. V. 11. Art. 1501.

- Cao J., Papadopoulou N., Kempuraj D. et al. Human mast cells express corticotropin-releasing hormone (CRH) receptors and CRH leads to selective secretion of vascular endothelial growth factor // *J. Immunol.* 2005. V. 174 (12). P. 7665–7675.
- Caputo F.J., Rupani B., Watkins A.C. et al. Pancreatic duct ligation abrogates the trauma hemorrhage-induced gut barrier failure and the subsequent production of biologically active intestinal lymph // *Shock.* 2007. V. 28 (4). P. 441–446.
- Cartwright K.A., Jones D.M., Smith A.J. et al. Influenza A and meningococcal disease // *Lancet.* 1991. V. 338 (8766). P. 554–557.
- Castagliuolo I., Lamont J.T., Qiu B. et al. Acute stress causes mucin release from rat colon: role of corticotropin releasing factor and mast cells // *Am. J. Physiol.* 1996. V. 271 (5). P. G884–G892.
- Cerqueira F.M., Photenhauer A.L., Pollet R.M. et al. Starch digestion by gut bacteria: crowdsourcing for carbs // *Trends Microbiol.* 2020. V. 28 (2). P. 95–108.
- Chan K.G., Priya K., Chang C.Y. et al. Transcriptome analysis of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 grown at both body and elevated temperatures // *Peer J.* 2016. V. 4. Art. e2223.
- Chan P.F., Foster S.J. Role of SarA in virulence determinant production and environmental signal transduction in *Staphylococcus aureus* // *J. Bacteriol.* 1998. V. 180 (23). P. 6232–6241.
- Chang M., Alsaigh T., Kistler E.B., Schmid-Schönbein G.W. Breakdown of mucin as barrier to digestive enzymes in the ischemic rat small intestine // *PLoS One.* 2012a. V. 7 (6). Art. e40087.
- Chang M., Kistler E.B., Schmid-Schönbein G.W. Disruption of the mucosal barrier during gut ischemia allows entry of digestive enzymes into intestinal wall // *Shock.* 2012b. V. 37 (3). P. 297–305.
- Chaniotou Z., Giannogonas P., Theoharis S. et al. Corticotropin-releasing factor regulates TLR4 expression in the colon and protects mice from colitis // *Gastroenterology.* 2010. V. 139 (6). P. 2083–2092.
- Chastanet A., Fert J., Msadek T. Comparative genomics reveal novel heat shock regulatory mechanisms in *Staphylococcus aureus* and other gram-positive bacteria // *Mol. Microbiol.* 2003. V. 47 (4). P. 1061–1073.
- Chastanet A., Derre I., Nair S., Msadek T. *clpB*, a novel member of the *Listeria monocytogenes* CtsR regulon, is involved in virulence but not in general stress tolerance // *J. Bacteriol.* 2004. V. 186 (4). P. 1165–1174.
- Chatoo M., Li Y., Ma Z. et al. Involvement of corticotropin-releasing factor and receptors in immune cells in irritable bowel syndrome // *Front. Endocrinol.* 2018. V. 9. Art. 21.
- Chekabab S.M., Harel J., Dozois C.M. Interplay between genetic regulation of phosphate homeostasis and bacterial virulence // *Virulence.* 2014. V. 5 (8). P. 786–793.
- Cheng S.Y., Serova L.I., Sabban E.L. Immobilization stress elevates intron-containing transcripts for tyrosine hydroxylase in rat superior cervical ganglia indicating transcriptional activation // *Stress.* 2009. V. 12 (6). P. 544–548.
- Christensen H., May M., Bowen L. et al. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.* 2010. V. 10 (12). P. 853–861.
- Chrousos G.P. The stress response and immune function: clinical implications. The 1999 Novera H. Spector Lecture // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2000. V. 917 (1). P. 38–67.
- Clarke G., Stilling R.M., Kennedy P.J. et al. Minireview: gut microbiota: the neglected endocrine organ // *Mol. Endocrinol.* 2014. V. 28 (8). P. 1221–1238.
- Coats S.R., Hashim A., Paramonov N.A. Cardiolipins act as a selective barrier to Toll-like receptor 4 activation in the intestine // *Appl. Environ. Microbiol.* 2016. V. 82 (14). P. 4264–4278.
- Cogan T.A., Thomas A.O., Rees L.E. et al. Norepinephrine increases the pathogenic potential of *Campylobacter jejuni* // *Gut.* 2007. V. 56 (8). P. 1060–1065.
- Cole R.I., Sawchenko P.E. Neurotransmitter regulation of cellular activation and neuropeptide gene expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus // *J. Neurosci.* 2002. V. 22 (3). P. 959–969.
- Collins J.F., Wessling-Resnick M., Knutson M.D. Hepcidin regulation of iron transport // *J. Nutr.* 2008. V. 138 (11). P. 2284–2288.
- Cooper E.V. Gas-gangrene following injection of adrenaline // *Lancet.* 1946. V. 247 (6396). P. 459–461.
- Costa M., Brookes S.J., Hennig G.W. Anatomy and physiology of the enteric nervous system // *Gut.* 2000. V. 47 Suppl. IV. P. iv15–iv19.
- Cross J.H., Bradbury R.S., Fulford A.J. et al. Oral iron acutely elevates bacterial growth in human serum // *Sci. Rep.* 2015. V. 5. P. 16670.
- Cryan J.F., O'Mahony S.M. The microbiome–gut–brain axis: from bowel to behavior // *Neurogastroenterol. Motil.* 2011. V. 23 (3). P. 187–192.
- Dahl W.J., Rivero Mendoza D., Lambert J.M. Diet, nutrients and the microbiome // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2020. V. 171. P. 237–263.
- Dame R.T., Wyman C., Goosen N. Structural basis for preferential binding of H-NS to curved DNA // *Biochimie.* 2001. V. 83 (2). P. 231–234.
- Da Silva S., Robbe-Masselot C., Ait-Belgnaoui A. et al. Stress disrupts mucus barrier in rat via mucin O-glycosylation shift: prevention by a probiotic treatment // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2014. V. 307 (4). P. G420–G429.
- David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome // *Nature.* 2014. V. 505 (7484). P. 559–563.
- Delaloye J., Calandra T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient // *Virulence.* 2014. V. 5 (1). P. 161–169.
- Delory M., Hallez R., Letesson J.-J., De Bolle X. An RpoH-like heat shock sigma factor is involved in stress response and virulence in *Brucella melitensis* 16M // *J. Bacteriol.* 2006. V. 188 (21). P. 7707–7710.
- DeMorrow S. Role of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in health and disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19 (4). Art. 986.
- Dethlefsen L., McFall-Ngai M., Relman D.A. An ecological and evolutionary perspective on human–microbe mutualism and disease // *Nature.* 2007. V. 449 (7164). P. 811–818.
- Deussing J.M., Chen A. The corticotropin-releasing factor family: physiology of the stress response // *Physiol. Rev.* 2018. V. 98 (4). P. 2225–2286.
- Dickson R.P. The microbiome and critical illness // *Lancet Respir. Med.* 2016. V. 4 (1). P. 59–72.

- Dieterich K.D., Lehnert H., De Souza E.B.* Corticotropin-releasing factor receptors: an overview // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 1997. V. 105 (2). P. 65–82.
- Dietert R.* The human superorganism: how the microbiome is revolutionizing the pursuit of a healthy life. N.Y.: Penguin Random House, 2016. 341 p.
- Digel I.* Primary thermosensory events in cells // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2011. V. 704. P. 451–468.
- Dobrindt U., Hacker J.* Regulation of tRNA<sup>5Leu</sup>-encoding gene *leuX* that is associated with a pathogenicity island in the uropathogenic *Escherichia coli* strain 536 // *Mol. Genet. Genom.* 2001. V. 265 (5). P. 895–904.
- Doig G.S., Heighes P.T., Simpson F. et al.* Early enteral nutrition, provide within 24 h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Intens. Care Med.* 2009. V. 35 (12). P. 2018–2027.
- Dorman C.J., Dorman M.J.* DNA supercoiling is a fundamental regulatory principle in the control of bacterial gene expression // *Biophys. Rev.* 2016. V. 8. P. 209–220.
- Dowd S.E.* *Escherichia coli* 0157:H7 gene expression in the presence of catecholamine norepinephrine // *FEMS Microbiol. Lett.* 2007. V. 273 (2). P. 214–223.
- Drlica K.* Control of bacterial DNA supercoiling // *Mol. Microbiol.* 1992. V. 6 (4). P. 425–433.
- Ducarmon Q.R., Zwitter R.D., Hornung B.V.H. et al.* Gut microbiota and colonization resistance against bacterial enteric infection // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2019. V. 83 (3). Art. e00007-19.
- Dunn A.J.* Cytokine activation of the HPA axis // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2000. V. 17. P. 608–617.
- Dunn A.J.* Effects of cytokines and infections on brain neurochemistry // *Clin. Neurosci. Res.* 2006. V. 6 (1–2). P. 52–68.
- Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al.* Diversity of the human intestinal microbial flora // *Science.* 2005. V. 308 (5728). P. 1635–1638.
- Eisenhofer G., Aneman A., Hooper D. et al.* Production and metabolism of dopamine and norepinephrine in mesenteric organs and liver of swine // *Am. J. Physiol.* 1995. V. 268 (4 (Pt 1)). P. G641–G649.
- Eisenhofer G., Aneman A., Hooper D. et al.* Mesenteric organ production, hepatic metabolism, and renal elimination of norepinephrine and its metabolites in humans // *J. Neurochem.* 1996. V. 66 (4). P. 1565–1573.
- Elke G., Heyland D.K.* Enteral nutrition in critically ill septic patients – less or more? // *J. Parenter. Ent. Nutr.* 2015. V. 39 (2). P. 140–142.
- Elke G., Kuhnt E., Ragaller M. et al.* Enteral nutrition is associated with improved outcome in patients with severe sepsis. A secondary analysis of the VISEP trial // *Med. Klin. Intensivmed. Notfmed.* 2013. V. 108 (3). P. 223–233.
- Elsholz A.K., Michalik S., Zuhlke D. et al.* CtsR, the gram-positive master regulator of protein quality control, feels the heat // *EMBO J.* 2010. V. 29 (21). P. 3621–3629.
- Ene I.V., Adya A.K., Wehmeier S. et al.* Host carbon sources modulate cell wall architecture, drug resistance and virulence in a fungal pathogen // *Cell Microbiol.* 2012. V. 14 (9). P. 1319–1335.
- Eriksson S., Hurme R., Rhen M.* Low-temperature sensors in bacteria // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2002. V. 357 (1423). P. 887–893.
- Evans D.G., Miles A.A., Niven J.S.* The enhancement of bacterial infections by adrenaline // *Br. J. Exp. Pathol.* 1948. V. 29 (1). P. 20–39.
- Evans J.M., Morris L.S., Marchesi J.R.* The gut microbiome: the role of a virtual organ in the endocrinology of the host // *J. Endocrinol.* 2013. V. 218 (3). P. R37–R47.
- Fan Y., Pedersen O.* Gut microbiota in human metabolic health and disease // *Nat. Rev. Microbiol.* 2010. V. 19 (1). P. 55–71.
- Fantappie L., Metruccio M.M., Seib K.L. et al.* The RNA chaperone Hfq is involved in stress response and virulence in *Nisseria meningitides* and is a pleiotropic regulator of protein expression // *Infect. Immun.* 2009. V. 77 (5). P. 1842–1853.
- Fawley J., Gourlay D.* Intestinal alkaline phosphatase: a summary of its role in clinical disease // *J. Surg. Res.* 2016. V. 202 (1). P. 225–234.
- Felix K.M., Tahsin S., Wu H.J.* Host-microbiota interplay in mediating immune disorders // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2018. V. 1417 (1). P. 57–70.
- Fernandez P., Diaz A.R., Re M.F. et al.* Identification of novel thermosensors in gram-positive pathogens // *Front. Mol. Biosci.* 2020. V. 7. Art. 592747.
- Fischbach M.A., Sonnenburg J.L.* Eating for two: how metabolism establishes interspecies interactions in the gut // *Cell Host Microbe.* 2011. 10 (4). P. 336–347.
- Fitzgerald S., Kary S.C., Alshabib E.Y. et al.* Redefining the H-Ns protein family: a diversity of specialized core and accessory forms exhibit hierarchical transcriptional network integration // *Nucl. Acids Res.* 2020. V. 48 (18). P. 10184–10198.
- Flint H.J., Scott K.P., Duncan S.H. et al.* Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut // *Gut Microbes.* 2012. V. 3 (4). P. 289–306.
- Free C.A., Paik V.S.* Adrenal steroidogenic actions of cyclic nucleotide derivatives in the rat // *Endocrinology.* 1977. V. 100 (5). P. 1287–1293.
- Freestone P.P.E.* Communication between bacteria and their hosts // *Scientifica.* 2013. V. 2013. Art. 361073.
- Freestone P.P.E., Haigh R.D., Williams P.H., Lyte M.* Stimulation of bacterial growth by heat-stable, norepinephrine-induced autoinducers // *FEMS Microbiol. Lett.* 1999. V. 172 (1). P. 53–60.
- Freestone P.P.E., Haigh R.D., Lyte M.* Specificity of catecholamine-induced growth in *Escherichia coli* O157:H7, *Salmonella enterica* and *Yersinia enterocolitica* // *FEMS Microbiol. Lett.* 2007a. V. 269 (2). P. 221–228.
- Freestone P.P.E., Walton N.J., Haigh R.D., Lyte M.* Influence of dietary catechols on the growth of enteropathogenic bacteria // *Int. J. Food Microbiol.* 2007b. V. 119 (3). P. 159–169.
- Freestone P.P.E., Sandrini S.M., Haigh R.D., Lyte M.* Microbial endocrinology: how stress influences susceptibility to infection // *Trends Microbiol.* 2008. V. 16 (2). P. 55–64.
- Fremont R.D., Rice T.W.* Pros and cons of feeding the septic intensive care unit patient // *Nutr. Clin. Pract.* 2015. V. 30 (3). P. 344–350.
- Fukatsu K.* Role of nutrition in gastroenterological surgery // *Ann. Gastroenterol. Surg.* 2019. V. 3 (2). P. 160–168.
- Gadgil M., Kapur V., Hu W.-S.* Transcriptional response of *Escherichia coli* to temperature shift // *Biotechnol. Prog.* 2005. V. 21 (3). P. 689–699.
- Gajer P., Brotman R.M., Bai G. et al.* Temporal dynamics of the human vaginal microbiota // *Sci. Transl. Med.* 2012. V. 4 (132). Art. 132ra52.
- Gal-Mor O., Valdez Y., Finlay B.B.* The temperature-sensing protein TlpA is repressed by PhoP and dispensable for

- virulence of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium in mice // *Microb. Infect.* 2006. V. 8 (8). P. 2154–2162.
- Gavrilovic L., Spasojevic N., Dronjak S. Psychosocial stress-related changes in gene expression of norepinephrine biosynthetic enzymes in stellate ganglia of adult rats // *Auton. Neurosci.* 2009. V. 150 (1–2). P. 144–146.
- Goldberg R.F., Austen W.G., Zhang X. et al. Intestinal alkaline phosphatase is a gut mucosal defense factor maintained by enteral nutrition // *PNAS USA.* 2008. V. 105 (9). P. 3551–3556.
- Gonzales Plaza J.J. Small RNAs as fundamental players in the transference of information during bacterial infectious diseases // *Front. Mol. Biosci.* 2020. V. 7. Art. 101.
- Gophna U., Ron E.Z. Virulence and the heat shock response // *Int. J. Med. Microbiol.* 2003. V. 292 (7–8). P. 453–461.
- Goyal A., Wang T., Dubinkina V., Maslov S. Ecology-guided prediction of cross-feeding interactions in the human gut microbiome // *Nat. Commun.* 2021. V. 12 (1). Art. 1335.
- Grainger D.C. Structure and function of bacterial H-NS protein // *Biochem. Soc. Trans.* 2016. V. 44 (6). P. 1561–1569.
- Haftiah A.H., Sharma N., Brookes M.J. et al. Tumor necrosis factor alpha causes hypoferræmia and reduced intestinal iron absorption in mice // *Biochem. J.* 2006. V. 397 (1). P. 61–67.
- Hamarneh S.R., Mohamed M.M., Economopoulos K.P. et al. A novel approach to maintain gut mucosal integrity using an oral enzyme supplement // *Ann. Surg.* 2014. V. 260 (4). P. 706–714.
- Han S.J., Kim M., D'Agati V.D., Lee H.T. Norepinephrine released by intestinal Paneth cells exacerbates ischemic AKI // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2020. V. 318 (1). P. F260–F272.
- Haraikawa M., Sogabe N., Tanabe R. et al. Vitamin K1 (phylloquinone) or vitamin K2 (menaquinone-4) induces intestinal alkaline phosphatase gene expression // *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 2011. V. 57 (4). P. 274–279.
- Hatherill M., Tibby S.M., Hilliard T. et al. Adrenal insufficiency in septic shock // *Arch. Dis. Child.* 1999. V. 80 (1). P. 51–55.
- Hauger R.L., Grigoriadis D.E., Dallman M.F. et al. International Union of Pharmacology. XXXVI. Current status of the nomenclature for receptors for corticotropin-releasing factor and their ligands // *Pharmacol. Rev.* 2003. V. 55 (1). P. 21–26.
- Hazel J.R. Thermal adaptation in biological membranes: is homeoviscous adaptation the explanation // *Annu. Rev. Physiol.* 1995. V. 57. P. 19–42.
- Hegde M., Wood T.K., Jayaraman A. The neuroendocrine hormone norepinephrine increases *Pseudomonas aeruginosa* PA14 virulence through the las quorum-sensing pathway // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2009. V. 84 (4). P. 763–776.
- Henriques S.F., Dhaken D.B., Serra L. et al. Metabolic cross-feeding in imbalanced diets allows gut microbes to improve reproduction and alter host behavior // *Nat. Commun.* 2020. V. 11 (1). Art. 4236.
- Herbst K., Bujara M., Heroven A.K. et al. Intrinsic thermal sensing controls proteolysis of *Yersinia regulator* RovA // *PLoS Pathog.* 2009. V. 5 (5). Art. e1000435.
- Herman J.P., Tasker J.G. Paraventricular hypothalamic mechanisms of chronic stress adaptation // *Front. Endocrinol.* 2016. V. 7. Art. 137.
- Hernandez G., Velasco N., Wainstein C. et al. Gut mucosal atrophy after a short enteral fasting period in critically ill patients // *J. Crit. Care.* 1999. V. 14 (2). P. 73–77.
- Heyland D.K., Dhaliwal R., Drover J.W. et al. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients // *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2003. V. 27 (5). P. 355–373.
- Hirata T., Keto Y., Nakata M. et al. Effects of serotonin 5-HT(3) receptor antagonists on CRF-induced abnormal colonic water transport and defecation in rats // *Eur. J. Pharmacol.* 2008. V. 587 (1–3). P. 281–284.
- Hoe C.H., Raabe C.A., Rozhdestvensky T.S., Tang T.H. Bacterial sRNAs: regulation in stress // *Int. J. Med. Microbiol.* 2013. V. 303 (5). P. 217–229.
- Human Microbiome Project defines normal bacterial makeup of the body. National Institutes of Health 2012. (URL: <http://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-human-microbiome-project-defines-normal-bacterial-makeup-body>. Доступ 14.01.2023)
- Hurme R., Berndt K.D., Normark S.J., Rhen M.A. A proteinaceous gene regulatory thermometer in *Salmonella* // *Cell.* 1997. V. 90 (1). P. 55–64.
- Ikeh M., Ahmed Y., Quinn J. Phosphate acquisition and virulence in human fungal pathogens // *Microorganisms.* 2017. V. 5 (3). Art. 48.
- Inda M., Vandenbranden M., Fernandez A., de Mendoza D. A lipid-mediated conformational switch modulates the thermosensing activity of DesK // *PNAS USA.* 2014. V. 111 (9). P. 3579–3584.
- Ito T., Sekizuka T., Kishi N. et al. Conventional culture methods with commercially available media unveil the presence of novel culturable bacteria // *Gut Microbes.* 2019. V. 10 (1). Art. 77091.
- Itoi K., Helmreich D.I., Lopez-Figueroa M.O., Watson S.J. Differential regulation of corticotropin-releasing hormone and vasopressin gene transcription in the hypothalamus by norepinephrine // *J. Neurosci.* 1999. V. 19 (13). P. 5464–5472.
- Jacobs J.H., Viboud C., Tchetchgen E.T. et al. The association of meningococcal disease with influenza in the United States, 1989–2009 // *PLoS One.* 2014. V. 9 (9). Art. e107486.
- Jin L., Chen C., Guo R. et al. Role of corticotropin-releasing hormone family peptides in androgen receptor and vitamin D receptor expression and translocation in human breast cancer MCF-7 cells // *Eur. J. Pharmacol.* 2012. V. 684 (1–3). P. 27–35.
- Jizhong S., Qiaomin W., Chao W., Yanqing L. Corticotropin-releasing factor and Toll-like receptor gene expression is associated with low-grade inflammation in irritable bowel syndrome patients with depression // *Gastroenterol. Res. Pract.* 2016. V. 2016. Art. 7394924.
- de Jong M.F.C., Molenaar N., Beishuizen A., Groeneveld A.B.J. Diminished adrenal sensitivity to endogenous and exogenous adrenocorticotrophic hormone in critical illness: a prospective cohort study // *Crit. Care.* 2015. V. 19 (1). Art. 1.
- Kamada N., Chen G.Y., Inohara N., Nunez G. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota // *Nat. Immunol.* 2013. V. 14 (7). P. 685–690.
- Kaminishi T., Wilson D.N., Takemoto C. et al. A snapshot of the 30S ribosomal subunit capturing mRNA via the Shine-Dalgarno interaction // *Structure.* 2007. V. 15 (3). P. 289–297.



- Kamp H.D., Higgins D.E.* A protein thermometer controls temperature-dependent transcription of flagellar motility genes in *Listeria monocytogenes* // PLoS Pathog. 2011. V. 7 (8). Art. e1002153.
- Kang Y.M., He R.L., Yang L.M. et al.* Brain tumor necrosis factor- $\alpha$  modulates neurotransmitters in hypothalamic paraventricular nucleus in heart failure // Cardiovasc. Res. 2009. V. 83 (4). P. 737–746.
- Kapp L.D., Lorsch J.R.* The molecular mechanics of eukaryotic translation // Annu. Rev. Biochem. 2004. V. 73. P. 657–704.
- Karagüzel G., Cakir E.* Adrenal dysfunction in critically ill children // Minerva Endocrinol. 2014. V. 39 (4). P. 235–243.
- Karavolos M.H., Winzer K., Williams P., Khan C.M.* Pathogen espionage: multiple bacterial adrenergic sensors eavesdrop on host communication systems // Mol. Microbiol. 2013. V. 87 (3). P. 455–465.
- Kasprzak A., Adamek A.* The neuropeptide system and colorectal cancer liver metastases: mechanisms and management // Int. J. Mol. Sci. 2020. V. 21 (10). Art. 3494.
- Kazmierczak M.J., Wiedmann M., Boor K.J.* Alternative sigma factors and their roles in bacterial virulence // Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2005. V. 69 (4). P. 527–543.
- Kelly J.R., Kennedy P.J., Cryan J.F. et al.* Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders // Front. Cell Neurosci. 2015. V. 9. Art. 392.
- Keshavarzian A., Choudhary S., Holmes E.W. et al.* Preventing gut leakiness by oats supplementation ameliorates alcohol-induced liver damage in rats // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001. V. 299 (2). P. 442–448.
- Kiank C., Tache Y., Larauche M.* Stress-related modulation of inflammation in experimental models of bowel disease and post-infectious irritable bowel syndrome: role of corticotropin-releasing factor receptors // Brain Behav. Immun. 2010. V. 24 (1). P. 41–48.
- Kimes N.E., Grim C.J., Johnson W.R. et al.* Temperature regulation of virulence factors in the pathogen *Vibrio cholerae* // ISME J. 2012. V. 6 (4). P. 835–846.
- Kis B., Isse T., Snipes J.A. et al.* Effects of LPS stimulation on the expression of prostaglandin carriers in the cells of the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers // J. Appl. Physiol. 2006. V. 100 (4). P. 1392–1399.
- Kistler E.B., Alsaigh T., Chang M., Schmid-Schönbein G.W.* Impaired small-bowel barrier integrity in the presence of luminal pancreatic digestive enzymes leads to circulatory shock // Shock. 2012. V. 38 (3). P. 262–267.
- Kitamoto S., Nagao-Kitamoto H., Kuffa P., Kamada N.* Regulation of virulence: the rise and fall of gastrointestinal pathogens // J. Gastroenterol. 2016. V. 51 (3). P. 195–205.
- Klinkert B., Narberhaus F.* Microbial thermosensors // Cell. Mol. Life Sci. 2009. V. 66 (16). P. 2661–2676.
- Koontalay A., Sangsaikaew A., Khamrassame A.* Effect of a clinical nursing practice guideline of enteral nutrition care on the duration of mechanical ventilator for critically ill patients // Asian Nurs. Res. 2020. V. 14 (1). P. 17–23.
- Koren O., Goodrich J.K., Cullender T.C. et al.* Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy // Cell. 2012. V. 150 (3). P. 470–480.
- Kortmann J., Narberhaus F.* Bacterial RNA thermometers: molecular zippers and switches // Nat. Rev. Microbiol. 2012. V. 10 (4). P. 255–265.
- Kortman G.A., Boleij A., Swinkels D.W.* Iron availability increases the pathogenic potential of *Salmonella typhimurium* and other enteric pathogens at the intestinal epithelial interface // PLoS One. 2012. V. 7 (1). Art. e29968.
- Kortman G.A., Raffatellu M., Swinkels D.W., Tjalsma H.* Nutritional iron turned inside out: intestinal stress from a gut microbial perspective // FEMS Microbiol. Rev. 2014. V. 38 (6). P. 1202–1234.
- Krezalek M.A., DeFazio J., Zaborina O. et al.* The shift of an intestinal “microbiome” to a “pathobiome” governs the course and outcome of sepsis following surgical injury // Shock. 2016. V. 45 (5). P. 475–482.
- Kuhl F., Adiliaghdam F., Cavallaro P.M. et al.* Intestinal alkaline phosphatase targets the gut barrier to prevent aging // JCI Insight. 2020. V. 5 (6). Art. e134049.
- Lagier J.-C., Armougom F., Million M. et al.* Microbial culturomics: paradigm shift in the human gut microbiome study // Clin. Microbiol. Infect. 2012. V. 18 (12). P. 1185–1193.
- Lallés J.-P.* Intestinal alkaline phosphatase: novel functions and protective effects // Nutr. Rev. 2014. V. 72 (2). P. 82–94.
- Lallés J.-P.* Recent advances in intestinal alkaline phosphatase, inflammation, and nutrition // Nutr. Rev. 2019. V. 77 (10). P. 710–724.
- Lamarche M.G., Wanner B.L., Crépin S., Harel J.* The phosphate regulon and bacterial virulence: a regulatory network connecting phosphate homeostasis and pathogenesis // FEMS Microbiol. Rev. 2008. V. 32 (3). P. 461–473.
- Larauche M., Kiank C., Tache Y.* Corticotropin releasing factor signaling in colon and ileum: regulation by stress and pathophysiological implications // J. Physiol. Pharmacol. 2009. V. 60. Suppl. 7. P. 33–46.
- Lee H.J., Kwon Y.S., Park C.O. et al.* Corticotropin-releasing factor decreases IL-18 in the monocyte-derived dendritic cell // Exp. Dermatol. 2009. V. 18 (3). P. 199–204.
- Lee J.G., Kim Y.S., Lee Y.J. et al.* Effect of immune-enhancing enteral nutrition enriched with or without beta-glucan on immunomodulation in critically ill patients // Nutrients. 2016. V. 8 (6). P. 336.
- Lee P., Peng H., Gelbart T. et al.* Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6 // PNAS USA. 2005. V. 102 (6). P. 1906–1910.
- Lesouhaitier O., Veron W., Chapalain A. et al.* Gram-negative bacterial sensors for eukaryotic signal molecules // Sensors. 2009. V. 9 (9). P. 6967–6990.
- Lesouhaitier O., Clamens T., Rosay T. et al.* Host peptidic hormone affecting bacterial biofilm formation and virulence // J. Inn. Immun. 2019. V. 11 (3). P. 227–241.
- Ley R.E., Hamady M., Lozupone C. et al.* Evolution of mammals and their gut microbes // Science. 2008. V. 320 (5883). P. 1647–1651.
- Li G.W., Oh E., Weissman J.S.* The anti-Shine–Dalgarno sequence drives translational pausing and codon choice in bacteria // Nature. 2012. V. 484 (7395). P. 538–541.
- Li J., Ma X., Zhao L. et al.* Extended contact lens wear promotes corneal norepinephrine secretion and *Pseudomonas aeruginosa* infection in mice // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2020. V. 61 (4). Art. 17.
- Li L., Mendis N., Trigui H. et al.* The importance of the viable but non-culturable state in human bacterial pathogens // Front. Microbiol. 2014. V. 5. Art. 258.
- Li Y., Powell D.A., Shaffer S.A. et al.* LPS remodeling is a survival strategy for bacteria // PNAS USA. 2012. V. 109 (22). P. 8716–8721.

- Libertucci J., Young V.B.* The role of the microbiota in infectious diseases // *Nat. Microbiol.* 2019. V. 4 (1). P. 35–45.
- Liu C., Niu Y., Zhou X. et al.* *Streptococcus mutans* copes with heat stress by multiple transcriptional regulons modulating virulence and energy metabolism // *Sci. Rep.* 2015. V. 5. Art. 12929.
- Liu W., Vierke G., Wenke A.K. et al.* Crystal structure of the archeal heat shock regulator from *Pyrococcus furiosus*: a molecular chimera representing eukaryal and bacterial features // *J. Mol. Biol.* 2007. V. 369 (2). P. 474–488.
- Locey K.J., Lennon J.T.* Scaling laws predict global microbial diversity // *PNAS USA.* 2016. V. 113 (21). P. 5970–5975.
- Loh E., Kugelberg E., Tracy A. et al.* Temperature triggers immune evasion by *Neisseria meningitidis* // *Nature.* 2013. V. 502 (7470). P. 237–240.
- Loh E., Lavender H., Tan F. et al.* Thermoregulation of meningococcal fHbp, an important virulence factor and vaccine antigen, is mediated by anti-ribosomal binding site sequences in the open reading frame // *PLoS Pathog.* 2016. V. 12 (8). Art. e1005794.
- Loh E., Righetti F., Eichner H. et al.* RNA thermometers in bacterial pathogens // *Microbiol. Spectr.* 2018. V. 6 (2). Art. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.RWR-0012-2017>
- Long J., Zaborina O., Holbrook C. et al.* Depletion of intestinal phosphate after operative injury activates the virulence of *P. aeruginosa* causing lethal gut-derived sepsis // *Surgery.* 2008. V. 144 (2). P. 189–197.
- Lopez-Garcia P., Forterre P.* DNA topology and the thermal stress response, a tale from mesophiles and hyperthermophiles // *BioEssays.* 2000. V. 22 (8). P. 738–745.
- Lucchini S., Rowley G., Goldberg M.D. et al.* H-NS mediates the silencing of laterally acquired genes in bacteria // *PLoS Pathog.* 2006. V. 2 (8). Art. e81.
- Lyte M.* The role of microbial endocrinology in infectious disease // *J. Endocrinol.* 1993. V. 137 (3). P. 343–345.
- Lyte M.* Microbial endocrinology and infectious disease in the 21st century // *Trends Microbiol.* 2004. V. 12 (1). P. 14–20.
- Lyte M., Ernst S.* Catecholamine induced growth of gram negative bacteria // *Life Sci.* 1992. V. 50 (3). P. 203–212.
- Lyte M., Ernst S.* Alpha and beta adrenergic receptor involvement in catecholamine-induced of gram-negative bacteria // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993. V. 190 (2). P. 447–452.
- Lyte M., Bailey M.T.* Neuroendocrine-bacterial interactions in a neurotoxin-induced model of trauma // *J. Surg. Res.* 1997. V. 70 (2). P. 195–201.
- Lyte M., Frank C.D., Green B.T.* Production of an autoinducer of growth by norepinephrine cultured *Escherichia coli* O157:H7 // *FEMS Microbiol. Lett.* 1996. V. 139 (2–3). P. 155–159.
- Ma S., Shen Q., Zhao L.H. et al.* Molecular basis for hormone recognition and activation of corticotropin-releasing factor receptors // *Mol. Cell.* 2020. V. 77 (3). P. 669–680.
- McClave S.A., Taylor B.E., Martindale R.G. et al.* Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) // *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2016. V. 40 (2). P. 159–211.
- Madrid C., Nieto J.M., Paytubi S. et al.* Temperature- and H-NS-dependent regulation of a plasmid-encoded virulence operon expressing *Escherichia coli* hemolysin // *J. Bacteriol.* 2002. V. 184 (18). P. 5058–5066.
- Majzoub J.A.* Corticotropin-releasing hormone physiology // *Eur. J. Endocrinol.* 2006. V. 155. Suppl. 1. P. S71–S76.
- Mallott E.K., Borries C., Koenig A. et al.* Reproductive hormones mediate changes in the gut microbiome during pregnancy and lactation in Phayre's leaf monkeys // *Sci. Rep.* 2020. V. 10. Art. 9961.
- Malo M.S., Alam S.N., Mostafa G. et al.* Intestinal alkaline phosphatase preserves the normal homeostasis of gut microbiota // *Gut.* 2010. V. 59 (11). P. 1476–1484.
- Malo M.S., Moaven O., Muhammad N. et al.* Intestinal alkaline phosphatase promotes bacterial growth by reducing the concentration of luminal nucleotide triphosphates // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2014. V. 306 (10). P. G826–G838.
- Manning T.S., Gibson G.R.* Microbial-gut interactions in health and disease // *Preb. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2004. V. 18 (2). P. 287–298.
- Mansilla M.C., Cybulski L.E., Albanesi D., de Mendoza D.* Control of membrane lipid fluidity by molecular thermosensors // *J. Bacteriol.* 2004. V. 186 (20). P. 6681–6688.
- Marik P.E.* Enteral nutrition in the critically ill: myths and misconceptions // *Crit. Care Med.* 2014. V. 42 (4). P. 962–969.
- Marik P.E., Zaloga G.P.* Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review // *Crit. Care Med.* 2001. V. 29 (12). P. 2264–2270.
- Marik P.E., Zaloga G.P.* Adrenal insufficiency during septic shock // *Crit. Care Med.* 2003. V. 31 (1). P. 141–145.
- Martis B.S., Forquet R., Reverchon S. et al.* DNA supercoiling: an ancestral regulator of gene expression in pathogenic bacteria? // *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2019. V. 17. P. 1047–1055.
- Marx C.* The systemic adrenal stress response in severe sepsis and critical illness // *Clin. Inten. Care.* 2005. V. 16 (2). P. 57–64.
- Masson G.S., Nair A.R., Dange R.B. et al.* Toll-like receptor 4 promotes autonomic dysfunction, inflammation and microglia activation in the hypothalamic paraventricular nucleus: role of endoplasmic reticulum stress // *PLoS One.* 2015. V. 10 (3). Art. e0122850.
- Matsuno Y., Sugai A., Higashibata H. et al.* Effect of growth temperature and growth phase on the lipid composition of the archeal membrane from *Thermococcus kodakaraensis* // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2009. V. 73 (1). P. 104–108.
- Mayer F.L., Wilson D., Hube B.* *Candida albicans* pathogenicity mechanisms // *Virulence.* 2013. V. 4 (2). P. 119–128.
- Mba I.E., Nweze E.I.* Mechanism of *Candida pathogenesis*: revisiting the vital drivers // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2020. V. 39 (10). P. 1797–1819.
- Mena N.P., Esparza A., Tapia V. et al.* Hepsidin inhibits apical iron uptake in intestinal cells // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2008. V. 294 (1). P. G192–G198.
- De Mendoza D.* Temperature sensing by membranes // *Annu. Rev. Microbiol.* 2014. V. 68. P. 101–116.
- Meng L., Lu Z., Xiaoteng W. et al.* Corticotropin-releasing factor changes the phenotype and function of dendritic cells in mouse mesenteric lymph nodes // *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2015a. V. 21 (4). P. 571–580.
- Meng J., Banerjee S., Li D. et al.* Opioid exacerbation of gram-positive sepsis, induced by gut microbial modulation, is rescued by IL-17A neutralization // *Sci. Rep.* 2015b. V. 5. Art. 10918.
- Meng X., Ahator S.D., Zhang L.H.* Molecular mechanisms of phosphate stress activation of *Pseudomonas aeruginosa*

- sa* quorum sensing systems // *mSphere*. 2020. V. 5 (2). P. e00119-20.
- von Mentzer B., Murata Y., Ahlstedt I. et al. Functional CRF receptors in BON cells stimulate serotonin release // *Biochem. Pharmacol.* 2007. V. 73 (6). P. 805–813.
- Microbiology by numbers // *Nat. Rev. Microbiol.* 2011. V. 9 (9). Art. 628.
- Micutkova L., Rychkova N., Sabban E.L. et al. Quantitation of changes in gene expression of norepinephrine biosynthetic enzymes in rat stellate ganglia induced by stress // *Neurochem. Int.* 2003. V. 43 (3). P. 235–242.
- Miller K.R., Smith J.W., Harbrecht B.G., Bennis M.V. Early nutrition in trauma: is there still any doubt? // *Curr. Trauma Rep.* 2016. V. 2 (2). P. 73–78.
- Miyata K., Ito H., Fukudo S. Involvement of the 5-HT<sub>3</sub> receptor in CRH-induced defecation in rats // *Am. J. Physiol.* 1998. V. 274 (5). P. G827–G831.
- Moreira C.G., Russell R., Mishra A.A. et al. Bacterial adrenergic sensors regulate virulence of enteric pathogens in the gut // *mBio*. 2016. V. 7 (3). Art. e00826-16.
- Morris B.E., Henneberger R., Huber H., Moissl-Eichinger C. Microbial syntrophy: interaction for the common good // *FEMS Microbiol. Rev.* 2013. V. 37 (3). P. 384–406.
- Murakami T., Kamada K., Mizushima K. et al. Changes in intestinal motility and gut microbiota composition in a rat stress model // *Digestion*. 2017. V. 95 (1). P. 55–60.
- Mykyteczuk N.C., Trevors J.T., Twine S.M. et al. Membrane fluidity and fatty acid comparisons in psychrotrophic and mesophilic strains of *Acidithiobacillus ferrooxidans* under cold growth temperatures // *Arch. Microbiol.* 2010. V. 192 (12). P. 1005–1018.
- Nadjm B., Amos B., Mtove G. et al. WHO guidelines for antimicrobial treatment in children admitted to hospital in an area of intense *Plasmodium falciparum* transmission: prospective study // *BMJ*. 2010. V. 340. Art. c1350.
- Nakade Y., Fukuda H., Iwa M. et al. Restraint stress stimulates colonic motility via central corticotropin-releasing factor and peripheral 5-HT<sub>3</sub> receptors in conscious rats // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2007. V. 292 (4). P. G1037–G1044.
- Nakahigashi K., Yanagi H., Yura T. Isolation and sequence analysis of *rpoH* genes encoding sigma 32 homologs from gram negative bacteria: conserved mRNA and protein segments for heat shock regulation // *Nucl. Acids Res.* 1995. V. 23 (21). P. 4383–4390.
- Nakayama H., Nishimoto Y., Hotta K., Sato Y. Safety of early enteral nutrition for cardiac medical critically ill patients – a retrospective observational study // *Circ. Rep.* 2020. V. 2 (10). P. 560–564.
- Nemeth E., Rivera S., Gabayan V. et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin // *J. Clin. Invest.* 2004. V. 113 (9). P. 1271–1276.
- Nichols D., Cahoon N., Trakhtenberg E.M. et al. Use of ichip for high-throughput *in situ* cultivation of “uncultivable” microbial species // *Appl. Environ. Microbiol.* 2010. V. 76 (8). P. 2445–2450.
- Nicholls S., MacCallum D.M., Kaffarnik F.A. et al. Activation of the heat shock transcription factor Hsf1 is essential for the full virulence of the fungal pathogen *Candida albicans* // *Fung. Genet. Biol.* 2011. V. 48 (3). P. 297–305.
- Njim T., Dondorp A., Mukaka M., Ohuma E.O. Identifying risk factors for the development of sepsis during adult severe malaria // *Malaria J.* 2018. V. 17 (1). Art. 278.
- Noda S., Yamada A., Tanabe R. et al. Menaquinone-4 (vitamin K<sub>2</sub>) up-regulates expression of human intestinal alkaline phosphatase in Caco-2 cells // *Nutr. Res.* 2016. V. 36 (11). P. 1269–1276.
- Nyein P.P., Aung N.M., Kyi T.T. et al. High frequency of clinically significant bacteremia in adult hospitalized with *Falciparum malaria* // *Open Forum Infect. Dis.* 2016. V. 3 (1). Art. ofw028.
- Oami T., Chihade D.B., Coopersmith C.M. The microbiome and nutrition in critical illness // *Curr. Opin. Crit. Care.* 2019. V. 25 (2). P. 145–149.
- Ogburn K.D., Bottiglieri T., Wang Z., Figueiredo-Pereira M.E. Prostaglandin J<sub>2</sub> reduces catechol-O-methyltransferase activity and enhances dopamine toxicity in neuronal cells // *Neurobiol. Dis.* 2006. V. 22 (2). P. 294–301.
- O'Hara A.M., Shanahan F. The gut flora as forgotten organ // *EMBO Rep.* 2006. V. 7 (7). P. 688–693.
- Ojima M., Motooka D., Shimizu K. et al. Metagenomic analysis reveals dynamic changes of whole gut microbiota in the acute phase of intensive care unit patients // *Dig. Dis. Sci.* 2016. V. 61 (6). P. 1628–1634.
- Okada S., Yamaguchi N. Possible role of adrenoceptor in the hypothalamic paraventricular nucleus in corticotropin-releasing factor-induced sympatho-adrenomedullary outflow in rats // *Auton. Neurosci.* 2017. V. 203. P. 74–80.
- De Oliveira N.E.M., Abranches J., Gaca A.O. et al. *clpB*, a class III heat-shock gene regulated by CtsR, is involved in thermotolerance and virulence of *Enterococcus faecalis* // *Microbiology*. 2011. V. 157 (3). P. 656–665.
- Omura K., Hirano K., Kanehira E. et al. Small amount of low-residue diet with parenteral nutrition can prevent decrease in intestinal mucosal integrity // *Ann. Surg.* 2000. V. 231 (1). P. 112–118.
- Ono S., Goldberg M.D., Olsson T. et al. H-NS is a part of a thermally controlled mechanism for bacterial gene regulation // *Biochem. J.* 2005. V. 391 (2). P. 203–213.
- Pande S., Kost C. Bacterial unculturability and the formation of intercellular metabolic networks // *Trends Microbiol.* 2017. V. 25 (3). P. 349–361.
- Paone P., Cani P.D. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? // *Gut*. 2020. V. 69 (12). P. 2232–2243.
- Parikh D., Hamid A., Friedman T.C. et al. Stress-induced analgesia and endogenous opioid peptides: the importance of stress duration // *Eur. J. Pharmacol.* 2011. V. 650 (2–3). P. 563–567.
- Parsot C., Mekalanos J.J. Expression of ToxR, the transcriptional activator of the virulence factors in *Vibrio cholerae*, is modulated by the heat shock response // *PNAS USA*. 1990. V. 87 (24). P. 9898–9902.
- Paulucci N.S., Medeot D.B., Dardanelli M.S., de Lema M.G. Growth temperature and salinity impact fatty acid composition and degree of unsaturation in peanut-nodulating rhizobia // *Lipids*. 2011. V. 46 (5). P. 435–441.
- Perez-Codas A.E., Gosalbes M.J., Friedrichs A. et al. Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: a multi-omic approach // *Gut*. 2013. V. 62 (11). P. 1591–1601.
- Pfeiffer C.J., Qiu B., Lam S.K. Reduction of colonic mucus by repeated short-term stress enhances experimental colitis in rats // *J. Physiol. Paris*. 2001. V. 95 (1–6). P. 81–87.
- Phu N.H., Day N.P.J., Tuan P.Q. et al. Concomitant bacteremia in adults with severe *Falciparum malaria* // *Clin. Infect. Dis.* 2020. V. 71 (9). P. e465–e470.

- Pichon C., du Merle L., Lequeutre I., Le Bouguenec C.* The AfaR small RNA controls expression of the AfaD-VIII invasion in pathogenic *Escherichia coli* strains // *Nucl. Acids Res.* 2013. V. 41 (10). P. 5469–5482.
- Picker M.A., Wing H.J.* H-NS, its family members and their regulation of virulence genes in *Shigella* species // *Genes.* 2016. V. 7 (12). Art. 112.
- Pizzuto M., Lonz C., Baroja-Mazo A. et al.* Saturation of acyl chains converts cardiolipin from an antagonist to an activator of Toll-like receptor-4 // *Cell Mol. Life Sci.* 2019. V. 76 (18). P. 3667–3678.
- Polke M., Hube B., Jacobsen I.D.* *Candida* survival strategies // *Adv. Appl. Microbiol.* 2015. V. 91. P. 139–235.
- Prazeres P.H.D.M., Almeida V.M., Lousado L. et al.* Macrophages generate pericytes in the developing brain // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2018. V. 38 (4). P. 777–782.
- Prete A., Taylor A.E., Bancos I. et al.* Prevention of adrenal crisis: cortisol responses major stress compared to stress dose hydrocortisone delivery // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020. V. 105 (7). P. 2262–2274.
- Putignani L., Del Chierico F., Petrucca A. et al.* The human gut microbiota: a dynamic interplay with the host from birth to senescence settled during childhood // *Pediatr. Res.* 2014. V. 76 (1). P. 2–10.
- Quade N., Mendonca C., Herbst K. et al.* Structural basis for intrinsic thermosensing by the master virulence regulator RovA of *Yersinia* // *J. Biol. Chem.* 2012. V. 287 (43). P. 35796–35803.
- Raa J.* Immune modulation by non-digestible and non-absorbable beta-1,3/1,6-glucan // *Microbiol. Ecol. Health. Dis.* 2015. V. 26. Art. 27824.
- Rae P.A., Gutmann N.S., Tsao J., Schimmer B.P.* Mutations in cyclic AMP-dependent protein kinase and corticotropin (ACTH)-sensitive adenylate cyclase affect adrenal steroidogenesis // *PNAS USA.* 1979. V. 76 (4). P. 1896–1900.
- Rajewska M., Wegrzyn K., Konieczny I.* AT-rich region and repeated sequences – the essential elements of replication origins of bacterial replicons // *FEMS Microbiol. Rev.* 2012. V. 36 (2). P. 408–434.
- Ragonnaud E., Biragyn A.* Gut microbiota as the key controllers of “healthy” aging of elderly people // *Immun. Ageing.* 2021. V. 18 (1). Art. 2.
- Ravi A., Halstead F.D., Bamford A. et al.* Loss of microbial diversity and pathogen domination of the gut microbiota in critically ill patients // *Microb. Genom.* 2019. V. 5 (9). Art. e000293.
- Rea K., Dinan T.G., Cryan J.F.* Gut microbiota: a perspective for psychiatrists // *Neuropsychobiology.* 2020. V. 79 (1). P. 50–62.
- Renaud M., Miget A.* Role favorisant des perturbations locales causées par l’adrenaline sur le developpement des infections microbiennes // *C.R. Séances Soc. Biol. Fil.* 1930. V. 103. P. 1052–1054.
- Rentea R.M., Liedel J.L., Welak S.R. et al.* Intestinal alkaline phosphatase administration in newborns is protective of gut barrier function in a neonatal necrotizing enterocolitis rat model // *J. Pediatr. Surg.* 2012. V. 47 (6). P. 1135–1142.
- Rezg S., Abdel-Rahman A.A.* Rostral ventrolateral medulla EP3 receptor mediates the sympathoexcitatory and pressor effects of prostaglandin E2 in conscious rats // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2016. V. 359 (2). P. 290–299.
- Ries L.N.A., Steenwyk J.I., de Castro P.A. et al.* Nutritional heterogeneity among *Aspergillus fumigatus* strains has consequences for virulence in a strain- and host-dependent manner // *Front Microbiol.* 2019. V. 10. Art. 854.
- Rinninella E., Raoul P., Cintoni M. et al.* What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases // *Microorganisms.* 2019. V. 7 (1). Art. 14.
- Rittner H.L., Hackel D., Voigt P. et al.* Mycobacteria attenuate nociceptive responses by formyl peptide receptor triggered opioid peptide release from neutrophils // *PLoS Pathog.* 2009. V. 5 (4). Art. e1000362.
- Roberts A., Matthews J.B., Socransky S.S. et al.* Stress and the periodontal diseases: growth responses of periodontal bacteria to *Escherichia coli* stress-associated autoinducer and exogenous Fe // *Oral Microbiol. Immunol.* 2005. V. 20 (3). P. 147–153.
- Rodiño-Janeiro B.K., Alonso-Cotoner C., Pigrau M. et al.* Role of corticotropin-releasing factor in gastrointestinal permeability // *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2015. V. 21 (1). P. 33–50.
- Roncarati D., Scarlato V.* Regulation of heat-shock genes in bacteria: from signal sensing to gene expression output // *FEMS Microbiol. Rev.* 2017. V. 41 (4). P. 549–574.
- Rorato R., Menezes A.M., Giusti-Paiva A. et al.* Prostaglandin mediates endotoxaemia-induced hypophagia by activation of pro-opiomelanocortin and corticotrophin-releasing factor neurons in rats // *Exp. Physiol.* 2009. V. 94 (3). P. 371–379.
- Rowland I., Gibson G., Heinken A. et al.* Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components // *Eur. J. Nutr.* 2018. V. 57 (1). P. 1–24.
- Ruud A., Esquivel-Elizondo S., de la Cuesta-Zuluaga J. et al.* Syntrophy via interspecies H<sub>2</sub> transfer between *Christensenella* and *Methanobrevibacter* underlies their global cooccurrence in the human gut // *mBio.* 2020. V. 11 (1). Art. e03235-19.
- Ruggiero C., Lalli E.* Impact of ACTH signaling on transcriptional regulation of steroidogenic genes // *Front. Endocrinol.* 2016. V. 7. Art. 24.
- Saita E.A., de Mendoza D.* Thermosensing via transmembrane protein-lipid interactions // *Biochim. Biophys. Acta.* 2015. V. 1848 (9). P. 1757–1764.
- Salomon A., Berry I., Tuite A.R. et al.* Influenza increases invasive meningococcal disease risk in temperate countries // *Clin. Microbiol. Infect.* 2020. V. 26 (9). P. 1257.e1–1257.e7.
- Salvo-Romero E., Martinez C., Lobo B. et al.* Overexpression of corticotropin-releasing factor in intestinal mucosal eosinophils is associated with clinical severity in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // *Sci. Rep.* 2020. V. 10 (1). Art. 20706.
- Salvucci E.* The human-microbiome superorganism and its modulation to restore health // *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2019. V. 70 (7). P. 781–795.
- Sandrini S., Alghofaili F., Freestone P., Yesilkaya H.* Host stress hormone norepinephrine stimulates pneumococcal growth, biofilm formation and virulence gene expression // *BMC Microbiol.* 2014. V. 14. Art. 180.
- Sandrini S., Aldriwesh M., Alruways M., Freestone P.* Microbial endocrinology: host-bacterial communication within the gut microbiome // *J. Endocrinol.* 2015. V. 225 (2). P. R21–R34.
- Santos-Beneit F.* The Pho regulon: a huge regulatory network in bacteria // *Front. Microbiol.* 2015. V. 6. Art. 402.

- Saper C.B.* The dance of the perivascular and endothelial cells: mechanisms of brain response to immune signaling // *Neuron*. 2010. V. 65 (1). P. 4–6.
- Sarathi M., Lodha R., Vivekanandhan S., Arora N.K.* Adrenal status in children with septic shock using low-dose stimulation test // *Pediatr. Crit. Care Med*. 2007. V. 8 (1). P. 23–28.
- Sasabuchi Y., Matsui H., Lefor A.K. et al.* Risks and benefits of stress ulcer prophylaxis for patients with severe sepsis // *Crit. Care Med*. 2016. V. 44 (7). P. e464–e469.
- Sauer R.S., Hackel D., Morschel L. et al.* Toll like receptor (TLR)-4 as a regulator of peripheral endogenous opioid-mediated analgesia in inflammation // *Mol. Pain*. 2014. V. 10. Art. 10.
- Schiltz J.C., Sawchenko P.E.* Signaling the brain in systemic inflammation: the role of perivascular cells // *Front. Biosci*. 2003. V. 8. P. s1321–s1329.
- Schirbel A., Kessler S., Rieder F. et al.* Pro-angiogenic activity of TLRs and NLRs: a novel link between gut microbiota and intestinal angiogenesis // *Gastroenterology*. 2013. V. 144 (3). P. 613–623.
- Schorghuber M., Fruhwald S.* Effects of enteral nutrition on gastrointestinal function in patients who are critically ill // *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2018. V. 3 (4). P. 281–283.
- Schumann W.* Thermosensor systems in eubacteria // *Adv. Exp. Med. Biol*. 2012. V. 739. P. 1–16.
- Schweizer H.P., Choi K.H.* *Pseudomonas aeruginosa* aerobic fatty acid desaturase DesB is important for virulence factor production // *Arch. Microbiol*. 2011. V. 193 (3). P. 227–234.
- Scott S.A., Fu J., Chang P.V.* Microbial tryptophan metabolites regulate gut barrier function via the aryl hydrocarbon receptor // *PNAS USA*. 2020. V. 117 (32). P. 19376–19387.
- Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C., Finlay B.B.* Gut microbiota in health and disease // *Physiol. Rev*. 2010. V. 90 (3). P. 859–904.
- Sender R., Fuchs S., Milo R.* Revised estimates for the number of human and bacterial cells in the body // *PLoS Biol*. 2016. V. 14 (8). Art. e1002533.
- Sengupta P., Garrity P.* Sensing temperature // *Curr. Biol*. 2013. V. 23 (8). P. R304–R307.
- Seron-Arbeloa C., Zamora-Elson M., Labarta-Monzon L., Mallor-Bonet T.* Enteral nutrition in critical care // *J. Clin. Med. Res*. 2013. V. 5 (1). P. 1–11.
- Serova L.I., Gueorguiev V., Cheng S.Y., Sabban E.L.* Adrenocorticotrophic hormone elevates gene expression for catecholamine biosynthesis in rat superior cervical ganglia and locus coeruleus by an adrenal independent mechanism // *Neuroscience*. 2008. V. 153 (4). P. 1380–1389.
- Serrats J., Schiltz J.C., Garcia-Bueno B. et al.* Dual roles for perivascular macrophages in immune-to-brain signaling // *Neuron*. 2010. V. 65 (1). P. 94–106.
- Servant P., Grandvalet C., Mazodier P.* The RheA repressor is the thermosensor of the HSP18 heat shock response in *Streptomyces albus* // *PNAS USA*. 2000. V. 97 (7). P. 3538–3543.
- Seyoum Y., Baye K., Humblot C.* Iron homeostasis in host and gut bacteria – a complex interrelationship // *Gut Microbes*. 2021. V. 13 (1). P. 1–19.
- Shahul Hameed U.F., Liao C., Radhakrishnan A.K. et al.* HNS uses an autoinhibitory conformational switch for environment-controlled gene silencing // *Nucl. Acids Res*. 2019. V. 47 (5). P. 2666–2680.
- Shanahan F.* The host-microbe interface within the gut // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2002. V. 16 (6). P. 915–931.
- Shankar B., Daphnee D.K., Ramakrishnan N., Venkataraman R.* Feasibility, safety, and outcome of very early enteral nutrition in critically ill patients: results of an observational study // *J. Crit. Care*. 2015. V. 30 (3). P. 473–475.
- Shapiro R.S., Cowen L.E.* Thermal control of microbial development and virulence: molecular mechanisms of microbial temperature sensing // *mBio*. 2012. V. 3 (5). Art. e00238-12.
- Sharma U., Olson R.K., Erhart F.N. et al.* Prescription opioids induce gut dysbiosis and exacerbate colitis in a murine model of inflammatory bowel disease // *J. Crohn. Colit*. 2020. V. 14 (6). P. 801–817.
- Shen R.L., Dang X.Y., Dong J.L., Hu X.Z.* Effects of oat  $\beta$ -glucan and barley  $\beta$ -glucan on fecal characteristics, intestinal microflora, and intestinal bacterial metabolites in rats // *J. Agric. Food Chem*. 2012. V. 60 (45). P. 11301–11308.
- Shibahara S., Morimoto Y., Furutani Y. et al.* Isolation and sequence analysis of the human corticotropin-releasing factor precursor gene // *EMBO J*. 1983. V. 2 (5). P. 775–779.
- Shimizu K., Ogura H., Goto M. et al.* Altered gut flora and environment in patients with severe SIRS // *J. Trauma*. 2006. V. 60 (1). P. 126–133.
- Shimizu K., Ogura H., Hamasaki T. et al.* Altered gut flora are associated with septic complications and death in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome // *Dig. Dis. Sci*. 2011. V. 56 (4). P. 1171–1177.
- Shine J., Dalgarno L.* Determinant of cistron specificity in bacterial ribosomes // *Nature*. 1975. V. 254 (5495). P. 34–38.
- Shreiner A.B., Kao J.Y., Young V.B.* The gut microbiome in health and in disease // *Curr. Opin. Gastroenterol*. 2015. V. 31 (1). P. 69–75.
- Simpson E.R., Waterman M.R.* Regulation of the synthesis of steroidogenic enzymes in adrenal cortical cells by ACTH // *Annu. Rev. Physiol*. 1988. V. 50. P. 427–440.
- Singer P., Blaser A.R., Berger M.M. et al.* ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit // *Clin. Nutr*. 2019. V. 38 (1). P. 48–79.
- Singh V.K., Leu S.J.* Enhancing effect of corticotropin-releasing neurohormone on the production of interleukin-1 and interleukin-2 // *Neurosci. Lett*. 1990. V. 120 (2). P. 151–154.
- Singh L.K., Boucher W., Pang X. et al.* Potent mast cell degranulation and vascular permeability triggered by urocortin through activation of corticotropin-releasing hormone receptors // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1999. V. 288 (3). P. 1349–1356.
- Singh S.B., Carroll-Portillo A., Coffman C. et al.* Intestinal alkaline phosphatase exerts anti-inflammatory effects against lipopolysaccharide by inducing autophagy // *Sci. Rep*. 2020. V. 10 (1). Art. 3107.
- Slamti L., Livny J., Waldor M.K.* Global gene expression and phenotypic analysis of a *Vibrio cholerae* *rpoH* deletion mutant // *J. Bacteriol*. 2007. V. 189 (2). P. 351–362.
- Slominski A.T., Zmijewski M.A., Zbytek B.* Key role of CRF in the skin stress response system // *Endocr. Rev*. 2013. V. 34 (6). P. 827–884.
- Smith N.W., Shorten P.R., Altermann E. et al.* The classification and evolution of bacterial cross-feeding // *Front. Ecol. Evol*. 2019. V. 7. Art. 153.

- Smith S.M., Vale W.W.* The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress // *Dialog. Clin. Neurosci.* 2006. V. 8 (4). P. 383–395.
- Smith S.B., Ravel J.* The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology // *J. Physiol.* 2017. V. 595 (2). P. 451–463.
- Sobczak M., Salaga M., Storr M.A., Fichna J.* Physiology, signaling, and pharmacology of opioid receptors and their ligands in the gastrointestinal tract: current concepts and future perspectives // *J. Gastroenterol.* 2014. V. 49 (1). P. 24–45.
- Sogabe N., Maruyama R., Hosori T., Goseki-Sone M.* Enhancement effects of vitamin K1 (phylloquinone) or vitamin K2 (menaquinone-4) on intestinal alkaline phosphatase activity in rats // *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 2007. V. 53 (3). P. 219–224.
- Soto-Tinoco E., Guerrero-Vargas N.N., Buijs R.M.* Interaction between the hypothalamus and the immune system // *Exp. Physiol.* 2016. V. 101 (12). P. 1463–1471.
- Srinivasan V., Hasbani N.R., Mehta N.M. et al.* Early enteral nutrition is associated with improved clinical outcomes in critically ill children: a secondary analysis of nutrition support in the heart and lung failure – pediatric insulin titration trial // *Pediatr. Crit. Care Med.* 2020. V. 21 (3). P. 213–221.
- Staniszewska M.* Virulence factors in *Candida* species // *Curr. Prot. Pept. Sci.* 2020. V. 21 (3). P. 313–323.
- Stecher B., Hardt W.D.* The role of microbiota in infectious disease // *Trends Microbiol.* 2008. V. 16 (3). P. 107–114.
- Steinmann R., Dersch P.* Thermosensing to adjust bacterial virulence in a fluctuating environment // *Future Microbiol.* 2013. V. 8 (1). P. 85–105.
- Stengel A., Tache Y.* Neuroendocrine control of the gut during stress: corticotropin-releasing factor signaling pathways in the spotlight // *Annu. Rev. Physiol.* 2009. V. 71. P. 219–239.
- Stephen A.M., Cummings J.H.* The microbial contribution to human faecal mass // *J. Med. Microbiol.* 1980. V. 13 (1). P. 45–56.
- Stephens D.S., Greenwood B., Brandtzaeg P.* Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis* // *Lancet.* 2007. V. 369 (9580). P. 2196–2210.
- Stewart E.J.* Growing unculturable bacteria // *J. Bacteriol.* 2012. V. 194 (16). P. 4151–4160.
- Sundberg L.R., Kunttu H.M., Valtonen E.T.* Starvation can diversify the population structure and virulence strategies of an environmentally transmitting fish pathogen // *BMC Microbiol.* 2014. V. 14. Art. 67.
- Suzuki I., Los D.A., Murata N.* Perception and transduction of low-temperature signals to induce desaturation of fatty acids // *Biochem. Soc. Trans.* 2000. V. 28 (6). P. 628–630.
- Sy B.M., Tree J.J.* Small RNA regulation of virulence in pathogenic *Escherichia coli* // *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2020. V. 10. Art. 622202.
- Tache Y., Perdue M.H.* Role of peripheral CRF signalling pathways in stress-related alterations of gut motility and mucosal function // *Neurogastroenterol. Motil.* 2004. V. 16. Suppl. 1. P. 137–142.
- Tache Y., Million M.* Role of corticotropin-releasing factor signaling in stress-related alterations of colonic motility and hyperalgesia // *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2015. V. 21 (1). P. 8–24.
- Teitelbaum A.A., Gareau M.G., Jury J. et al.* Chronic peripheral administration of corticotropin-releasing factor causes colonic barrier dysfunction similar to psychological stress // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2008. V. 295 (3). P. G452–G459.
- Tendeng C., Bertin P.N.* H-NS in gram-negative bacteria: a family of multifaceted proteins // *Trends Microbiol.* 2003. V. 11 (11). P. 511–518.
- Thakur A.K., Shakya A., Husain G.M. et al.* Gut-microbiota and mental health: current and future perspectives // *J. Pharmacol. Clin. Toxicol.* 2014. V. 2 (1). Art. 1016.
- Tierney B.T., Yang Z., Luber J.M. et al.* The landscape of genetic content in the gut and oral human microbiome // *Cell Host Microbe.* 2019. V. 26 (2). Art. 283–295.
- Trajtenberg F., Albanesi D., Ruetalo N. et al.* Allosteric activation of bacterial response regulators: the role of the cognate histidine kinase beyond phosphorylation // *mBio.* 2014. V. 5 (6). Art. e02105.
- Tsatsanis C., Androulidaki A., Alissafi T. et al.* Corticotropin-releasing factor and the urocortins induce the expression of TLR4 in macrophages *via* activation of the transcription factors PU.1 and AP-1 // *J. Immunol.* 2006. V. 176 (3). P. 1869–1877.
- Tse-Dinh Y.C., Qi H., Menzel R.* DNA supercoiling and bacterial adaptation: thermotolerance and thermoresistance // *Trends Microbiol.* 1997. V. 5 (8). P. 323–326.
- Twittenhoff C., Heroven A.K., Muhlen S. et al.* An RNA thermometer dictates production of a secreted bacterial toxin // *PLoS Pathog.* 2020. V. 16 (1). Art. e1008184.
- Valentino R.J., van Bockstaele E.* Endogenous opioids: the downside of opposing stress // *Neurobiol. Stress.* 2015. V. 1. P. 23–32.
- Valentino R.J., van Bockstaele E.* Endogenous opioids: opposing stress with a cost // *F1000Prime Rep.* 2015. V. 7. Art. 58.
- Vandewalle J., Libert C.* Glucocorticoids in sepsis: to be or not to be // *Front. Immunol.* 2010. V. 11. Art. 1318.
- Vasilache A.M., Qian H., Blomqvist A.* Immune challenge by intraperitoneal administration of lipopolysaccharide directs gene expression in distinct blood-brain barrier cells towards enhanced prostaglandin E(2) signaling // *Brain Behav. Immun.* 2015. V. 48. P. 31–41.
- Vedantam G., Hecht D.W.* Antibiotics and anaerobes of gut origin // *Curr. Opin. Microbiol.* 2003. V. 6 (5). P. 457–461.
- Veri A.O., Robbins N., Cowen L.E.* Regulation of the heat shock transcription factor Hsf1 in fungi: implications for temperature-dependent virulence traits // *FEMS Yeast Res.* 2018. V. 18 (5). Art. foy041.
- Vila-Pérez D., Jordan-García I.* Relative adrenal insufficiency in pediatric septic shock // *J. Pediatr. Inten. Care.* 2015. V. 4 (3). P. 129–137.
- Voreades N., Kozil A., Weir T.L.* Diet and the development of the human intestinal microbiome // *Front. Microbiol.* 2014. V. 5. Art. 494.
- Walker A.W., Duncan S.H., Louis P., Flint H.J.* Phylogeny, culturing, and metagenomics of the human microbiota // *Trends Microbiol.* 2014. V. 22 (5). P. 267–274.
- Walsh C.J., Guinane C.M., O'Toole P.W., Cotter P.D.* Beneficial modulation of the gut microbiota // *FEBS Lett.* 2014. V. 588 (22). P. 4120–4130.
- Wan X., Bi J., Gao X. et al.* Partial enteral nutrition preserves elements of gut barrier function, including innate immunity, intestinal alkaline phosphatase (IAP) level, and intestinal microbiota in mice // *Nutrients.* 2015. V. 7 (8). P. 6294–6312.



- Wang F., Meng J., Zhang L. *et al.* Morphine induces changes in the gut microbiome and metabolome in a morphine dependence model // *Sci. Rep.* 2018. V. 8 (1). Art. 3596.
- Wang F., Meng J., Zhang L., Roy S. Opioid use potentiates the virulence of hospital-acquired infection, increases systemic bacterial dissemination and exacerbates gut dysbiosis in a murine model of *Citrobacter rodentium* infection // *Gut Microbes.* 2020. V. 11 (2). P. 172–190.
- Wang Y., Ames N.P., Tun H.M. *et al.* High molecular weight barley  $\beta$ -glucan alters gut microbiota toward reduced cardiovascular disease risk // *Front. Microbiol.* 2016. V. 7. Art. 129.
- Wilson B., Typpo K. Nutrition: a primary therapy in pediatric acute respiratory distress syndrome // *Front. Pediatr.* 2016. V. 4 (4). Art. 108.
- Wright M.H., Fetzer C., Sieber S.A. Chemical probes unravel an antimicrobial defense response triggered by binding of the human opioid dynorphin to bacterial sensor kinase // *J. Am. Chem. Soc.* 2017. V. 139 (17). P. 6152–6159.
- Wu H.J., Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity // *Gut Microbes.* 2012. V. 3 (1). P. 4–14.
- Wu S.V., Yuan P.Q., Lai J. *et al.* Activation of type 1 CRH receptor isoforms induces serotonin release from human carcinoid BON-1N cells: an enterochromaffin cell model // *Endocrinology.* 2011. V. 152 (1). P. 126–137.
- Yang Y., Liu L., Jiang D. *et al.* Critical illness-related corticosteroid insufficiency after multiple traumas: a multicenter, prospective cohort study // *J. Trauma Acute Care Surg.* 2014. V. 76 (6). P. 1390–1396.
- Ye F., Brauer T., Niehus E. *et al.* Flagellar and global gene regulation in *Helicobacter pylori* modulated by changes in DNA supercoiling // *Int. J. Med. Microbiol.* 2007. V. 297 (2). P. 65–81.
- Yu Y., Zhang Z.H., Wei S.G. *et al.* Brain perivascular macrophages and the sympathetic response to inflammation in rats after myocardial infarction // *Hypertension.* 2010. V. 55 (3). P. 652–659.
- Yu Y., Liu Z.Q., Liu X.Y. *et al.* Stress-derived corticotropin releasing factor breaches epithelial endotoxin tolerance // *PLoS One.* 2013. V. 8 (6). Art. e65760.
- Zaborin A., Smith D., Garfield K. *et al.* Membership and behavior of ultra-low-diversity pathogen communities present in the gut of humans during prolonged critical illness // *mBio.* 2014. V. 5 (5). Art. e01361-14.
- Zaborina O., Lepine F., Xiao G. *et al.* Dynorphine activates quorum sensing quinolone signaling in *Pseudomonas aeruginosa* // *PLoS Pathog.* 2007. V. 3 (3). Art. e35.
- Zhang Y.M., Rock C.O. Membrane lipid homeostasis in bacteria // *Nat. Rev. Microbiol.* 2008. V. 6 (3). P. 222–233.
- Zhang Z.H., Felder R.B. Hypothalamic corticotrophin-releasing factor and norepinephrine mediate sympathetic and cardiovascular responses to acute intracarotid injection of tumor necrosis factor- $\alpha$  in the rat // *J. Neuroendocrinol.* 2008. V. 20 (8). P. 978–987.
- Zheng D., Liwinski T., Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease // *Cell Res.* 2020. V. 30 (6). P. 492–506.
- Zhou M., Simms H.H., Wang P. Increased gut-derived norepinephrine release in sepsis: up-regulation of intestinal tyrosine hydroxylase // *Biochim. Biophys. Acta.* 2004. V. 1689 (3). P. 212–218.
- Ziegler M.G., Bao X., Kennedy B.P. *et al.* Location, development, control, and function of extraadrenal phenylethanolamine N-methyltransferase // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2002. V. 971 (1). P. 76–82.

## Dynamics of Commensals Virulence: Preventive Phenotypical Mutability

S. V. Chepur<sup>a, \*</sup>, N. N. Pluzhnikov<sup>a</sup>, S. A. Saiganov<sup>b</sup>, O. V. Chubar<sup>a</sup>,  
L. S. Bakulina<sup>c</sup>, and I. V. Litvinenko<sup>d</sup>

<sup>a</sup>State Research and Testing Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg, Russia

<sup>b</sup>Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia

<sup>c</sup>Burdenko Voronezh State Medical Academy, Voronezh, Russia

<sup>d</sup>Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

\*e-mail: gniiivm\_2@mail.ru

The peculiarities of the influence of cytokines and metabolites of the systemic inflammatory reaction, stress-implementing and nutritional factors contributing to the transformation of the phenotype of the resident intestinal microflora with an increase in its virulence are described. From the perspective of gene expression, protein and phospholipids conformations, the influence of temperature as a signaling factor in increasing the virulence of the intestinal microbiome is considered. Evolutionarily formed mechanisms of expression of the maximum pathogenic phenotype of microorganisms and, thus, achieving an increase in their biomass and maximum dissemination through the microorganism compartments increases the probability of the commensals transmission to another biotope, i.e. increases the probability of their survival after the death of the host organism. To prevent bacterial translocation after the relief of critical conditions, early enteral administration of  $\beta$ -glucans in food mixtures, iron excretion, relief of inorganic phosphate deficiency, including by induction of alkaline phosphatase synthesis.

**Keywords:** microbiome, virulence, thermosensors, bacterial translocation