

УДК 579.0;579.6;612.8

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ С МИКРООРГАНИЗМАМИ, НЕЙРОНАМИ И С КЛЕТКАМИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

© 2021 г. А. В. Олескин<sup>1</sup>, Е. В. Сорокина<sup>1,\*</sup>, Г. А. Шиловский<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

<sup>2</sup>Институт проблем передачи информации РАН, Москва, Россия

\*e-mail: [evsorokina77@mail.ru](mailto:evsorokina77@mail.ru)

Поступила в редакцию 17.07.2020 г.

После доработки 09.08.2020 г.

Принята к публикации 10.08.2020 г.

Представлены современные данные о коммуникации клеток в бинарной системе организм хозяина — микробы. Создание микробных сообществ свойственно многим микроорганизмам. Эти сообщества напоминают многоклеточные организмы. В настоящее время ученые пришли к выводу, что внутри сообщества клетки не только общаются друг с другом, но дифференцируются в этом надклеточном организме. Данные литературы и собственных исследований авторов свидетельствуют о важной роли катехоламинов (биогенных аминов) как во внутри- и межвидовой микробной коммуникации, так и в диалоге микробиота—хозяин. Обсуждается значение этого диалога для поддержания различных физиологических и психофизиологических процессов, а также возможность создания новых лекарственных препаратов с направленным нейрхимическим воздействием.

**Ключевые слова:** нейромедиаторы, катехоламины, серотонин, дофамин, норадреналин, адреналин, коммуникация микроорганизмов

DOI: 10.31857/S004213242101021X

### ВВЕДЕНИЕ

Катехоламины (дофамин, норадреналин, адреналин) являются производными аминокислоты тирозина, гидроксилирование которой дает дигидроксифенилаланин (ДОФА). ДОФА — непосредственный предшественник катехоламинов. В организме позвоночных катехоламины в основном вырабатываются клетками мозгового слоя надпочечников и аксонами симпатической нервной системы, отвечающей за ответ организма на стресс; они образуются также в мозгу. Значительные концентрации катехоламинов характерны для ЖКТ; например, около 50% дофамина, содержащегося в организме человека, находится в кишечнике (Liang et al., 2018). Нейромедиаторная функция установлена для дофамина и норадреналина и сомнительна в случае адреналина (Болдырев и др., 2010).

Катехоламины распространены и выполняют важные функции у беспозвоночных, в частности у насекомых (Грицай, 2017), у растений (Roshchina, 2010; Kulma, Szora, 2007), у различных одноклеточных организмов (Roshchina, 2010). Интересно, что, например, у растений, катехоламины выделяются, как и у высших животных, в ответ на стресс: стрессированные томаты (при холодовом стрессе) значимо увеличивают продукцию ка-

техоламинов (Lyte, 2014). В последние годы накопилось значительное количество данных, что катехоламины также способны существенно влиять на физиологию и жизнеспособность различных прокариотических организмов и модулировать иммунные реакции в организме человека.

### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ С МИКРООРГАНИЗМАМИ

В литературе накоплен значительный массив данных (Freestone et al., 2007) о стимулирующем эффекте катехоламинов на рост различных микроорганизмов. Повышение уровня норадреналина в организме мыши путем разрушения содержащих норадреналин окончаний симпатических нервов с помощью нейротоксина 6-гидроксидофамина примерно в 10 тыс. раз увеличивало количество клеток *E. coli* в слепой кишке мыши. Предварительная обработка *in vitro* клеток *Salmonella enterica* var. *typhimurium* норадреналином повышала скорость размножения этого патогена в различных тканях экспериментально инфицированных свиней (Verbrugge et al., 2012).

Такие факты объясняют, почему холодовой стресс у мышей, сопровождающийся выбросом катехоламинов в кровяное русло, так же, как и

введение им норадrenalина (Williams et al., 2006), увеличивает частоту возникновения у них сальмонеллезной инфекции. Описаны случаи гангрены и молниеносного сепсиса со смертельным исходом у больных крапивницей, которым назначали адреналин, причем применяли недостаточно простерилизованные многоразовые шприцы, где могли накапливаться споры *Clostridium perfringens* (Lyte, 2011, 2014).

Интересно, что норадrenalин и адреналин повышают чувствительность также и растений к бактериальным и грибным инфекциям (Lyte, 2014).

Стимуляция катехоламинами роста бактерий в тканях организма-хозяина может быть обусловлена как прямым, так и опосредованным действием этих соединений на микроорганизмы. Норадrenalин и другие катехоламины способны подавлять синтез и экскрецию иммуноглобулина А, а также миграцию фагоцитов к очагу инфекции, что снижает антимикробную эффективность локальной иммунной системы (Lyte, 2014). Катехоламины, стимулируя выделение желчи и ускоряя транспорт ионов через эпителий слизистой кишечника, создают такие физико-химические условия в пищеварительном тракте, которые стимулируют рост отдельных представителей кишечной микробиоты, например бактерий рода *Bacteroides* (Verbrugghe et al., 2012).

Прямое стимулирующее действие катехоламинов на рост микроорганизмов продемонстрировано на примере различных патогенных, оппортунистических и сапротрофных бактерий: *Yersinia enterocolitica*, энтеротоксических, энтерогеморрагических штаммах *E. coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Pseudomonas aeruginosa* (Freestone et al., 2007), *Bordetella pertussis*, *B. bronchiseptica* (Freestone, Lyte, 2008), *Aeromonas hydrophila* (Kinney et al., 1999), *Helicobacter pylori*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* (Шпаков, 2009), *Listeria monocytogenes* (Verbrugghe et al., 2012), *Campylobacter jejuni*, *Borrelia burgdorferi*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, симбиотических штаммах *E. coli* (Анучин и др., 2008; Freestone et al., 2007), а также дрожжах *Saccharomyces cerevisiae* (Маликина и др., 2010; Oleskin et al., 2010). У *C. jejuni*, которая растет в микроаэрофильных условиях (при наличии в газовой смеси кислорода в более низких, чем в атмосферном воздухе, концентрациях), норадrenalин, помимо ускорения роста, вызывает способность расти при полном отсутствии кислорода (Lyte, 2014).

Все катехоламины обуславливали стимуляцию роста (судя по нарастанию оптической плотности культуры и числу колониеобразующих единиц) пробиотика *Lactobacillus acidophilus* НК-1 и его биохимической активности (снижения рН среды в результате образования органических кислот).

Дофамин также стимулировал рост и антибактериальную активность всех тестированных штаммов (К-205, К-729, К-194, F-116) пробиотика *Lactococcus lactis* subsp. *lactis*, в то время как другие испытанные амины (адреналин и серотонин) оказывали стимуляторное действие только на один из этих штаммов – К-194 (Vodolazov et al., 2018).

Дофамин в низких концентрациях стимулировал, а в высоких – ингибировал свечение (биолюминесценцию) штамма *E. coli* TGI с встроенным люциферазным *lux*-геном из *Photobacterium luminescens* ZMI. Норадrenalин ингибировал свечение при всех испытанных концентрациях. Эта биолюминесценция рассматривается как интегральная характеристика физиологического состояния клеток *E. coli* (Oleskin et al., 2017b).

Катехоламины в высоких концентрациях способны оказывать цитотоксическое действие, что связывают с возможностью индукции ими оксидативного стресса. Так, миллимолярные концентрации дофамина (а также 6-гидроксидофамина) не только подавляли рост дрожжей (*S. cerevisiae*, *Pichia pastoris*, *Candida albicans* и др.), но и убивали их. Добавление в среду культивирования антиоксидантов (аскорбата и глутатиона) ослабляло ингибирующее и токсическое действие дофамина (Macreadie et al., 2010).

Катехоламины усиливают адгезию микроорганизмов ЖКТ к слизистой кишечника, образование необходимых для адгезии пилей типа I у симбиотических штаммов *E. coli*, адгезию *Staphylococcus epidermidis* к клеткам кожи, а также формирование этими микроорганизмами биопленок (Lyte, 2010, 2011). У энтеротоксического штамма *E. coli* катехоламины, кроме пролиферации клеток, стимулировали также образование токсинов и адгезинов (Freestone et al., 2007). Повышение вирулентности и способность колонизировать ЖКТ отмечена в этих условиях и для других патогенных бактерий (Шпаков, 2009; Clarke et al., 2006).

У *Salmonella typhimurium* под влиянием норадrenalина возрастает экспрессия факторов вирулентности, особенно системы секреции типа III (молекулярной иглы, служащей для инъекции бактериальных белков в цитоплазму клеток хозяина), усиливается жгутиковая подвижность (Lyte, 2011). Адгезия клеток энтерогеморрагической кишечной палочки (штамм O157:H7), в частности к слизистой стенки слепой кишки, в присутствии норадrenalина усиливается (Lyte, 2011) из-за его способности индуцировать экспрессию пилей F5, ответственных за прикрепление бактериальных клеток к эпителию тонкого кишечника (Verbrugghe et al., 2012). Норадrenalин усиливает также интернализацию патогенного штамма кишечной палочки в Пейеровы бляшки (лимфоидную ткань кишечника) (Lyte, 2011).

На мышинной модели было продемонстрировано, что частичное хирургическое удаление печени, повышая концентрацию норадреналина в просвете кишечника, стимулировало адгезию *Pseudomonas aeruginosa* к его слизистой оболочке (Freestone et al., 2007).

Эффекты катехоламинов варьировали в зависимости от концентрации и таксономической принадлежности тестируемых микроорганизмов. Норадреналин, адреналин и дофамин стимулировали рост *Vibrio parahaemolyticus*, *V. mimicus*, но не *V. vulnificus* и *V. cholerae* (Nakano et al., 2007). Норадреналин ингибировал рост *Mycoplasma hyopneumoniae*, подавляя экспрессию необходимых для пролиферации генов (Oneal et al., 2008). Дофамин существенно стимулировал пролиферацию дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, норадреналин, напротив, был малоэффективен (Маликина и др., 2010). Дофамин и норадреналин, добавленные в плотную питательную среду, различались по своему эффекту на образование микроколоний *E. coli* K-12: норадреналин стимулировал этот процесс, а дофамин ингибировал его (Анучин и др., 2008). Норадреналин и адреналин сдвигают в кишечнике человека баланс между *Clostridium* и *Bacteroides* в пользу *Clostridium* (Bailey et al., 2011).

Дофамин и адреналин стимулировали прорастание спор у актинобактерии *Saccharopolyspora erythraea* (штаммы RIA 1387 и RIA 120) и стабилизировали состав ее популяции, повышая долю колониеобразующих единиц доминирующего фенотипа (наиболее эффективного продуцента антибиотика эритромицина). В то же время только дофамин, но не адреналин, повышал выживаемость и способствовал переходу в активное (вегетативное) состояние спор *S. erythraea* после хранения в течение трех месяцев или кратковременного (10-минутного) замораживания, то есть и в этой системе налицо различие эффектов разных катехоламинов на микроорганизмы (Filippova et al., 2010).

Норадреналин и дофамин меняют профиль экспрессии генов у ряда прокариот: *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Salmonella enterica* serovar Typhimurium, *Vibrio parahaemolyticus* (Lyte, 2014).

Эффекты катехоламинов на микроорганизмы допускают два объяснения, обсуждаемых в литературе.

Первое: эти соединения способны хелатировать трехвалентное железо, отнимая его у лактоферрина и трансферрина в кровяной сыворотке и других биологических жидкостях. Связанное катехоламинами железо становится доступным для микроорганизмов, которые используют для его переноса в клетку специальные переносчики — сидерофоры (энтеробактин). В результате стимулируется рост железозависимых штаммов *E. coli*, *Salmonella enterica* var. *enteritidis*, *Campylobacter je-*

*juni*, *Bordetella bronchiseptica*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Listeria monocytogenes* и коагулазо-отрицательных стафилококков (Verbrugghe et al., 2012). Подобный механизм эффекта катехоламинов позволяет объяснить, почему инкубация энтеробактерий в бедной питательными веществами, лимитированной по железу среде, которая до определенной степени воспроизводит условия в организме хозяина, при добавлении норадреналина приводит к увеличению числа бактерий на несколько порядков по сравнению с контрольной системой без катехоламинов (Lyte, 2011). Чем меньше взятое для посева количество бактериальных клеток, тем более значительны эффекты катехоламинов. Именно наличием катехоламинов в организме хозяина можно объяснить, почему очень малое число клеток патогенных бактерий, например, энтерогеморрагического штамма *E. coli* O157:H7, оказывается достаточным для пищевых инфекций (Lyte, 2011).

Второе объяснение интерпретирует эффекты катехоламинов на бактериальные объекты с позиций quorum sensing-коммуникации (Clarke et al., 2006; Bansal et al., 2007). Предполагается, что они функционируют как аналоги аутоиндуктора AI-3 и, подобно ему, связываются рецепторными гистидинкиназами QseC и QseE, которые поэтому можно рассматривать как функциональные аналоги рецепторов эукариотических клеток, хотя по своей структуре они отличаются от рецепторов эукариот, G-белков (Clarke et al., 2006; Hughes et al., 2009). Гены, родственные гену гистидинкиназы QseC, обнаружены, кроме представителей родов *Salmonella* и *Shigella* и вида *Haemophilus influenzae*, также у большого числа бактерий, не связанных с организмом человека, например, у *Erwinia carotovora*, *Thiobacillus denitrificans*, *Psychrobacter* sp., а также у гриба *Aspergillus nidulans* (Шпаков, 2009). Это указывает на возможное участие подобных рецепторов в контроле развития микробных сообществ.

Бактериальные рецепторы QseC функционально напоминают  $\alpha$ -адренергические рецепторы эукариот, так как их взаимодействие с катехоламинами норадреналином и адреналином, а также с AI-3, блокируется  $\alpha$ -адреноблокаторами фентоламином, феноксibenзамином и празозином, но не  $\beta$ -адреноблокаторами пропранололом и лабеталолом у патогенного штамма *E. coli* O157:H7, *Salmonella enterica*, *Yersinia enterocolitica* (Clarke et al., 2006; Freestone et al., 2007). В частности, было установлено, что стимулирующее действие норадреналина на адгезию *E. coli* O157:H7 к эпителию слепой кишки и на интернализацию клеток патогенного штамма кишечной палочки в Пейеровы бляшки предотвращается предварительной обработкой кишечной ткани фентоламином (Freestone et al., 2007; Lyte, 2011).

В свете имеющихся данных можно полагать, что рецепторные системы микроорганизмов ЖКТ, взаимодействуя с аутоиндуктором AI-3 и катехоламинами, вносят свой вклад в общение микробных клеток между собой и химический диалог между микроорганизмами и организмом-хозяином. Стрессорные агенты и факторы, повышающие уровень синтеза катехоламинов, могут влиять на количество, видовое разнообразие и функции микробиоты, обитающей в ЖКТ, а также, возможно, на коже и слизистых других частей тела млекопитающих, включая человека. Синтезируемые симбиотическими бактериями молекулы AI-3, в свою очередь, могут модифицировать эффекторные системы клеток хозяина и клеток населяющих его микробных сообществ (Шпаков, 2009). В процессе длительной совместной эволюции организма-хозяина и его микробиоты нейрoактивные вещества эукариотического и/или прокариотического происхождения стали, вероятно, необходимой частью системы оповещения как для клеток хозяина, так и для патогенных и оппортунистических бактерий (Trueba, Ritz, 2013).

Антагонисты адренорецепторов и рецепторов к дофамину представляют потенциальный медицинский интерес. Например, адренергические антагонисты могут ингибировать зависимый от AI-3, адреналина или норадреналина quorum sensing-каскад у патогенных штаммов *E. coli*, лишая их возможности экспрессировать гены вирулентности. Эти антагонисты могут стать новым классом антимикробных препаратов (Clarke et al., 2006).

Диалог в системе микробиота–хозяин, осуществляемый с помощью катехоламинов, имеет двунаправленный характер, поскольку не только клетки хозяина, но и сами микроорганизмы активно продуцируют эту группу биогенных аминов. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с амперометрической детекцией было количественно определено содержание катехоламинов в культурах многих про- и эукариотических микроорганизмов (Цавкелова и др., 2000). Например, норадреналин в концентрациях 0.2–2 мкМ присутствовал в биомассе *B. mycoides*, *B. subtilis*, *P. vulgaris* и *S. marcescens*; дофамин в количестве 0.5–2 мкМ – в биомассе большинства протестированных прокариот. Их концентрации существенно превышали таковые в крови человека, где содержится 0.1–0.5 нМ дофамина и 1–2 нМ норадреналина (Eldrup, 2004).

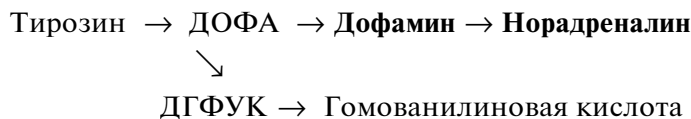
На примере богатой матриксом бактерии *Bacillus subtilis* (вариант M) показано, что нейромед-

iatorные амины (норадреналин и дофамин) содержатся не внутриклеточно, а в покрывающей клетки матриксе. Данный факт представляет довод в пользу возможной межклеточной коммуникативной роли этих аминов, поскольку слагающие матрикс биополимеры способствуют диффузии низкомолекулярных химических сигналов в пределах колонии или биопленки. У большинства микроорганизмов обнаружены также продукты метаболизма (окислительного дезаминирования) нейротрансмиттеров – 5-гидроксииндолуксусная кислота (5-ГИУК) и дигидрофенилуксусная кислота (ДФУК) (Цавкелова и др., 2000).

Дофамин в микромолярных концентрациях детектирован также у *M. morganii* (2.46 мг/л, ~16 мкМ), *K. pneumonia* (1.06 мг/л; 6.9 мкМ) и *H. alvei* (0.73 мг/л; 4.7 мкМ), изолированных из рыбных продуктов (Özogul, 2004). Некоторые исследователи убеждены в универсальной распространенности дофамина в мире про- и эукариотических микроорганизмов (Vidal-Gadea, Pierce-Shimomura, 2012). У *Saccharomyces cerevisiae* и *Penicillium chrysogenum* обнаружили достаточно высокие концентрации норадреналина: 0.21 и 21.1 мкМ соответственно (Цавкелова и др., 2000). У *B. subtilis* норадреналин и дофамин присутствовали, в основном, не внутриклеточно, а снаружи клеточной стенки. В свете предположения о коммуникативной функции нейротрансмиттеров они, возможно, служат информационными молекулами ограниченного радиуса действия не только у животных, где они передают информацию от нейрона к нейрону, но и у прокариот.

На модели *E. coli* (Шишов и др., 2009) было показано, что максимальные (микромолярные) концентрации катехоламинов накапливаются в лаг-фазе роста культуры, на основании чего можно предположить, что нейромедиаторные амины являются своеобразными триггерами, активирующими рост и деление клеток в начальной фазе онтогенеза микробной культуры. Это сопоставимо с эффектами других известных ауторегуляторных соединений. В биомассе *E. coli*, *S. cerevisiae*, *Bacillus cereus*, лактобацилл детектировали также ДОФА, который в животных клетках известен как предшественник катехоламинов, и продукты окислительного дезаминирования катехоламинов – ДГФУК, гомованилиновую кислоту.

Анализ данных литературы позволяет предположить, что пути метаболизма нейромедиаторных аминов универсальны для прокариотических и эукариотических организмов и протекают по следующей схеме:



с участием ферментов синтеза катехоламинов (гидроксилаз и декарбоксилаз аминокислот) и их деградации, в частности, моноаминоксидаз (МАО). Имеются данные о наличии подобных МАО у микроорганизмов. Так, *Sarcina lutea* содержит МАО, которая способна окислять дофамин, но не гистамин и диамины (Yagodina et al., 2000).

Наличие всех стадий пути синтеза катехоламинов у микроорганизмов согласуется с гипотезой, что межклеточная сигнализация у позвоночных животных (включая передачу импульсов через синаптическую щель между нейронами) была результатом горизонтального переноса генов от микробиоты (Lyte, 2011).

Анализ культуральной жидкости *E. coli*, выращенной на синтетической минеральной среде, показал на поздних фазах роста бактерий содержание в ней наномолярных концентраций внеклеточных серотонина, дофамина и норадреналина (Шишов и др., 2009), которых достаточно для связывания этих нейромедиаторов с соответствующими рецепторами пищеварительного тракта животных или человека.

Заслуживает внимания обнаружение в культуре *E. coli*, выращенной на среде М-9, предшественника катехоламинов 3,4-дигидроксифенилаланина (ДОФА), который детектировался в микромолярных концентрациях как в клетках, так и в культуральной жидкости. Можно предположить, что ДОФА выступает в качестве регулятора дальнего радиуса действия, а его превращение в дофамин, который является стимулятором роста *E. coli* (Анучин и др., 2008), происходит внутри поглотившей ДОФА клетки. Известный уже более ста лет феномен сокращения лаг-фазы и стимуляции пролиферации клеток бактериальной культуры под воздействием бесклеточного супернатанта культуры экспоненциальной фазы роста может быть объяснен, наряду с другими уже найденными аутоstimуляторами, также и воздействием внеклеточного ДОФА.

В отличие от *E. coli*, *S. cerevisiae* накапливал только внутриклеточно как нейромедиаторы (дофамин, норадреналин, а также серотонин), так и продукты их метаболизма (гомованилиновую кислоту, ДГФУК). При росте на богатой нейромедиаторами среде Сабуро концентрации всех указанных соединений снижались в процессе культивирования дрожжей, что указывает на их активное поглощение из среды клетками *S. cerevisiae* (Маликина и др., 2010; Шишов, 2010; Oleskin et al., 2010). По-видимому, нейромедиаторные амины не служат межклеточными коммуникативными факторами в популяциях *S. cerevisiae*, но могут участвовать в регуляции развития дрожжевых культур в случае их синтеза другими компо-

нентами экосистемы, ибо дрожжи реагируют на экзогенные нейромедиаторы.

Катехоламины и серотонин химически сходны с ароматическими спиртами (фенилэтанолом и триптофолом), функционирующими у *S. cerevisiae* в качестве ауторегуляторов, контролирующих цитодифференцировку от одиночных клеток к разветвленным нитям (псевдомицелию) при дефиците в среде культивирования источников азота (Chen, Fink, 2006), и, возможно, воспринимаются клетками дрожжей как их функциональные аналоги. У дрожжей выявлен структурно сходный с предшественником катехоламинов тирозинном ауторегулятор тирозол (Chen et al., 2004), относящийся к семейству алкилоксибензолов, которые контролируют образование покоящихся форм у многих представителей прокариот и у дрожжей (Эль-Регистан и др., 2006).

Большое значение имеет обнаружение катехоламинов в кисломолочных продуктах, ферментированных пробиотическими бактериями. Так, в различных образцах йогурта выявлены норадреналин и дофамин в концентрациях 0.1–2 мкМ и 1–10 мкМ соответственно, тогда как в исходном сырье (цельное молоко 2.5%-ной жирности) содержание норадреналина не превышало 0.09 мкМ, а дофамин полностью отсутствовал. ДОФА содержался в йогуртах в количествах 80–250 мкМ, а в молоке его содержание не превышало 57 мкМ (Жиленкова и др., 2013).

Заквасочные штаммы лактобацилл (*Lactobacillus helveticus* 100аш, *L. helveticus* NK-1, *L. casei* КЗП24 и *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*) различались продуктивностью катехоламинов: на 1%-ном молоке или среде с панкреатическим гидролизатом молока дофамин синтезировали только *L. helveticus* NK-1 и *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*; все штаммы, кроме *L. casei* КЗП24, обогащали обе среды норадреналином. Все штаммы образовывали ДОФА, его максимальная концентрация (свыше 5 мкМ) достигалась при использовании штамма NK-1 (Олескин и др., 2014; Oleskin et al., 2014). Поскольку ДОФА проникает через кишечный и гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и используется для лечения болезни Паркинсона (Дубынин и др., 2010), эти результаты открывают перспективы использования кисломолочных продуктов в качестве источника ДОФА. Продукция ДОФА выявлена также у одноклеточного паразитического простейшего *Toxoplasma gondii*. В мозговой ткани промежуточного хозяина (мыши или крысы) клетки токсоплазмы превращают тирозин в ДОФА, затем превращающийся в дофамин, концентрация которого в гиппокампе и миндалине мозга увеличивается примерно на 14%. В результате поведение грызуна становится активнее, более того, его начинает привлекать запах кошачьей мочи. Все это повышает вероятность поедания

зараженной токсоплазмой мыши или крысы кошкой, что позволяет токсоплазме попасть в организм своего окончательного хозяина — кошки (Rohrscheib, Brownlie, 2013).

*T. gondii* при попадании в человеческий мозг вызывает психические нарушения (бред и галлюцинации; кроме продукции предшественника дофамина, токсоплазма меняет экспрессию генов, связанных с синтезом дофамина в организме хозяина; паразит влияет также на экспрессию генов, необходимых для функционирования и других нейрохимических систем в мозгу, которые зависят от серотонина, глутаминовой и гамма-аминомасляной кислот). Выработка антител к токсоплазме повышена у индивидов с тяжелыми психическими расстройствами, включая шизофрению. Выдвинута гипотеза о роли *T. gondii* в возникновении шизофрении (для которой характерны повышенные концентрации дофамина в функциональных зонах мозга), а также, возможно, и маниакально-депрессивного психоза (Yolken, Torrey, 2015).

На модели безмикробных мышей, интрагастралью инокулированных смесью 46 видов кластридий групп *cocoides* и *leptum* (*Clostridium*-коктейль), было установлено, что в просвете слепой кишки содержание дофамина и норадреналина превышало таковое до введения этих бактерий. При этом в кишечнике контрольных мышей 90% дофамина и 40–50% норадреналина находились в связанной форме, в то время как у мышей с интродуцированными кластридиями 90% катехоламинов находилось в свободной, активной форме (Asano et al., 2012). Основываясь на этих наблюдениях, авторы делают вывод, что микробиота кишечника играет важную роль в образовании биологически активных форм катехоламинов в просвете кишечника (Asano et al., 2012).

Использование пробиотиков имеет большое значение для производства катехоламинов, вызывает изменения в нейрохимических процессах кишечника и микробиоме высших животных.

Широко распространенный класс металлоферментов позволяет кишечным микробам метаболизировать катехоламины, полученные из организма хозяина и рациона питания. В кишечнике человека бактерия *Eggerthella lenta* производит фермент Dadh, который может метаболизировать дофамин. Это имеет значение для взаимодействия между микробиомом кишечника и нервной системой и неразрывно связано со здоровьем человека (Maini Rekdal et al., 2020).

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ С НЕРВНОЙ СИСТЕМОЙ

Катехоламины дофамин и норадреналин относятся к числу важнейших нейромедиаторов и в

то же время гормонов (норадреналин — гормон надпочечников, дофамин — нейрогормон гипоталамуса). Адреналин — только гормон надпочечников, но, вероятно, не нейромедиатор, в отличие от комбинирующего гормональную и нейромедиаторную нагрузку норадреналина. Уровни катехоламинов в крови повышаются при стрессовых состояниях. Функциональная роль катехоламинов в организме связана с активацией симпатической части периферической нервной системы, готовящей организм к реализации реакций типа бей-или-беги (fight-or-flight response), что сопряжено с ускорением сердечного ритма, усилением сокращений миокарда и повышением артериального давления. Катехоламины выполняют также более специфические функции. Например, дофамин способствует вазодилатации — расширению кровеносных сосудов (при невысоких концентрациях), вызывает повышение сердечного выброса, улучшает кровоток, стимулирует распад гликогена, экскрецию ионов натрия и выделение мочи почками, подавляет секрецию инсулина поджелудочной железой и кишечную моторику (Bronwen, Knights, 2011). Катехоламины участвуют в общей регуляции эндокринной системы. Они также задействованы в когнитивных процессах, в формировании памяти, эмоций (Аверина, Даниленко, 2017; Oleskin et al., 2017a).

Активность дофамина обусловлена его связыванием с D-рецепторами пяти подтипов (D1–5), которые сопряжены с G-белками. Рецепторы D1 и D5 активируют, а рецепторы D2–4 ингибируют аденилатциклазу, соответственно повышая или понижая уровень внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Недавно описанный дополнительный рецептор TAAR1 (trace amine-associated receptor 1) также действует на активность внутриклеточной аденилатциклазы (Grandy et al., 2016). Преобладают рецепторы D1, составляющие около 3/4 всех дофаминовых рецепторов в организме человека (Дубынин и др., 2010).

Дофамин как нейромедиатор ЦНС вырабатывается нервными клетками зон ствола мозга — черной субстанции (substantia nigra) и покрышки среднего мозга, а также в различных ядрах гипоталамуса (Дубынин и др., 2010). Выделение дофамина нейронами вентральной части покрышки ведет к их распространению по аксонам в прилежащее ядро гипоталамуса и в префронтальную кору (мезолимбический и мезокортикальный пути). Этими путями дофаминергическая система мозга способствует активному бодрствованию и поиску интересных занятий и удовольствий (гедонистическому поведению). Дофамин вовлечен не только в мотивацию получения удовольствий, но и, наряду с опиоидами (через стимуляцию их выделения), в сам акт наслаждения вкусной едой, любовной игрой или видеороликом (Arias-Carrión, Röppe, 2007). Уже предвкушение того или

иногое вознаграждения ведет к повышению уровня дофамина в мозгу, и многие наркотики стимулируют выделение дофамина или блокируют обратное поглощение дофамина выделившим его нейроном. Часть дофаминергической системы мозга — черная субстанция — имеет ключевое значение для мотивации и эмоциональной регуляции материнского поведения (Марков, 2011).

Напомним, что предшественником дофамина служит ДОФА, способный проходить через барьер между кишкой и кровотоком и ГЭБ. Это представляет интерес в рамках понимания оси микробиота—кишечник—мозг, ибо вырабатывающие ДОФА микроорганизмы как пробиотические (лактобациллы), так и потенциально патогенные, включая *Vacillus cereus* (Шишов, 2010; Oleskin et al., 2010), могут вызывать у контактирующего с ними индивида состояние эйфории в результате превращения микробной ДОФА в дофамин в мозгу. Такая эйфория будет особенно примечательной в случае патогенных продуцентов ДОФА, поскольку будет развиваться на фоне бактериальной инфекции и ухудшенного общего состояния. Повышенное настроение больного на фоне тягостной симптоматики заболевания может показаться парадоксальным.

Дофаминергические нейроны участвуют в поддержании уровня двигательной активности и, кроме того, позволяют человеку (животному) точно выполнять произвольные движения, подавляя непроизвольные. По мере повышения активности дофаминергических систем мозга снижается порог активации для реализации различных форм двигательного поведения. Чувство гибкости и легкости, радость от снятия усталости, возникающие при активации дофаминергических синапсов, часто связаны с удовольствием, получаемым, например, от танца и сложных спортивных упражнений.

Дофамин также необходим для переключения внимания с одного этапа когнитивной деятельности на другой.

Дефицит дофамина в функционально важных зонах мозга (обонятельная и зрительная кора, лобная кора, миндалевидное тело, таламус и гипоталамус и др.) ведет к апатии и потере инициативы, более серьезный дефицит — к полной невозможности совершить активное действие, так что лишенная дофамина крыса тонет в воде. Затрудненный запуск движений (акинезия), усиленный мышечный тонус (ригидность), дрожание конечностей (тремор) и навязчивые повторяющиеся движения характерны для болезни Паркинсона, при которой гибнет большинство образующих дофамин нейронов *substantia nigra*. Препараты, повышающие уровни дофамина в мозгу, являются стимуляторами физической и психической активности человека, некоторые из

этих препаратов приобрели также статус наркотиков (например амфетамины, стимулирующие выделение дофамина в синаптическую щель).

Нейромедиаторная функция норадреналина связана с активацией мозга, повышением уровня двигательной активности и агрессивности (Дубынин и др., 2010). Нейромедиаторное и гормональное действие норадреналина (и только гормональное — адреналина) обусловлено связыванием метаболитными  $\alpha$ - и  $\beta$ -рецепторами.  $\alpha$ -рецепторы включают подтип  $\alpha_1$ , который, связывая норадреналин, активирует фосфолипазу С и повышает внутриклеточные концентрации инозитолтрифосфата и ионов кальция, и подтип  $\alpha_2$ , который функционирует через ингибирование аденилатциклазы и понижение уровня цАМФ. Рецепторы  $\beta$ -типа (подтипы  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ ) связаны с G-белками и, напротив, активируют аденилатциклазу при связывании норадреналина.

В мозгу норадреналин в основном вырабатывается нейронами голубого пятна (*locus coeruleus*), латеральной ретикулярной формации, продолговатого мозга и ядер одиночного тракта (Болдырев и др., 2010); их аксоны формируют синапсы в большой концентрации в разных отделах ЦНС, в том числе в коре мозжечка и больших полушарий (Дубынин и др., 2010). Норадреналин усиливает кровоснабжение мозга, активирует бодрствующую ЦНС (тормозя центры сна), повышает двигательную активность, снижает тревожность и повышает агрессивность, участвует в развитии эмоций азарта и удовольствия от риска, а также в процессе обучения. Норадреналин называется гормоном ярости, так как в результате выброса в кровь норадреналина всегда возникает реакция агрессии, значительно увеличивается мышечная сила. Норадреналин способствует бдительности, стимулирует запоминание информации и ее извлечение из памяти, также усиливает беспокойство и тревожное поведение. Норадреналин принимает участие в реализации реакций типа бей-или-беги, ускоряя сердечный ритм, повышая кровяное давление, стимулируя выход глюкозы из депо в кровоток, повышая кровоснабжение скелетных мышц и в то же время снижая кровоток через сосуды ЖКТ, замедляя перистальтику кишечника и подавляя опорожнение мочевого пузыря. Это оказывает влияние на условия фиксации микробиоты в ЖКТ (например, способствуя адгезии микробных биопленок к клеткам эпителия). Норадреналин расширяет зрачок и усиливает увлажнение глаза слезной жидкостью.

Действие норадреналина, а также его метилированного производного адреналина на сердце связано со стимулирующим его влиянием на  $\beta$ -адренорецепторы ( $\beta$ -АР) сердечной мышцы, что приводит к увеличению сердечного выброса и

ускорению сердечных сокращений. Гормональное влияние норадреналина как фактора стрессового ответа дополняется его нейротрансмиссивным эффектом, направленным на мобилизацию мозга при стрессе. Уровень норадреналина в мозгу, особенно в зоне голубого пятна, минимален во время сна (опускаясь почти до нуля во время сна со сновидениями — REM-сна) и возрастает в бодрствующем состоянии (Berridge et al., 2012); дополнительные количества норадреналина выделяются при воздействии стрессорных факторов, при шоке, травмах, кровопотерях, ожогах, тревоге, страхе, нервном напряжении; при сильном стрессе существенное значение приобретает обезболивающее (анальгетическое) действие норадреналина (Дубынин и др., 2010).

### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ С ИММУННОЙ СИСТЕМОЙ

Иммуноциты реагируют на биогенные амины и в то же время синтезируют и выделяют эти соединения. Среди рецепторов к катехоламинам иммунные клетки в наибольшей степени экспрессируют  $\beta 2$ -АР. Ответ макрофагов и моноцитов на  $\beta 2$ -АР-стимуляцию носит в основном противовоспалительный характер. Дендритные клетки, ответственные за презентацию антигенов, экспрессируют как  $\alpha$ -АР, так и  $\beta$ -АР. При этом  $\alpha$ -АР рассматриваются преимущественно как рецепторы, связанные со стимуляцией иммунного ответа, тогда как взаимодействие с  $\beta$ -АР, скорее, сопровождается ингибированием активности иммунной системы и развития воспалительных процессов.

Экспозиция дендритных клеток в присутствии норадреналина после стимуляции агонистами Толл-подобных рецепторов приводит к снижению секреции IL-12, а также IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-23 и повышению секреции IL-10 и, как следствие, к потенциальной иммуносупрессии и нарушению Th1-праймаингу. Вследствие этого норадреналин может вносить вклад в стресс-индуцированную прогрессию Th2-ассоциированных заболеваний (например, различные аллергические патологии). Применение  $\beta 2$ -АР-агонистов, напротив, может иметь успех в терапии преимущественно Th1-опосредованных заболеваний (например рассеянный склероз, диабет I типа) (Cosentino, Marino, 2012). Катехоламины (в том числе норадреналин, адреналин, дофамин) также могут синтезироваться различными иммунными клетками. Синтез и метаболизм этих соединений в иммунной системе близок таковому в клетках нейрогуморальной системы. И те и другие клетки экспрессируют тирозингидроксилазу, а также ферменты для деградации катехоламинов — MAO и катехол-О-метилтрансферазу (Jiang et al., 2006; Cosentino et al., 2013).

Предполагается, что секреция норадреналина в иммуноцитах является ацетилхолин- и кальций-зависимой, подобно хромаффинным клеткам надпочечников (Jiang et al., 2006). Дофаминовые рецепторы экспрессированы на поверхности всех клеток иммунной системы (включая Т- и В-лимфоциты, дендритные клетки, макрофаги, нейтрофилы, NK-клетки, Т-регуляторные клетки) (Cosentino et al., 2013). Аутоиммунные Т-клетки, лейкоэмические и лимфомные Т-клетки также экспрессируют дофаминовые рецепторы. Дофамин уже в достаточно малых концентрациях  $\sim 10^{-8}$  М играет важные аутокринную и паракринную роли (Levite, 2016). Противовоспалительное действие дофамина проявляется в виде подавления функций макрофагов. Так, на модели мышинных перитонеальных макрофагов установлено, что дофамин ингибирует синтез активатора воспаления IL-12p40 в ответ на бактериальный LPS-антиген и усиливает продукцию подавляющего воспаления IL-10 (Орлова и др., 2012). Дофамин также участвует в супрессии активированных Т-клеток (Cosentino et al., 2013).

Опубликовано значительное количество данных, свидетельствующих об иммуностимулирующем действии дофамина. Так оказалось, что дофамин способен активировать покоящиеся/наивные Т-клетки. У наивных Т-лимфоцитов дофамин через D2/D3-рецепторы стимулировал адгезию к фибронектину. Помимо этого, взаимодействуя с D2/D3- и D1/D5-рецепторами этих лимфоцитов, дофамин мог стимулировать секрецию TNF- $\alpha$  и IL-10 (Cosentino et al., 2013). Активация покоящихся Т-клеток дофамином реализуется как путем прямого на них воздействия, так и через ингибирование активности Т-регуляторных клеток (T<sub>reg</sub>). T<sub>reg</sub>-клетки играют важную роль в иммуносупрессии. Они имеют дофаминовые рецепторы и именно через них этот катехоламин участвует в аутокринной и паракринной регуляции T<sub>reg</sub>.

При дофаминовой стимуляции D1-рецепторов у Т-регуляторных клеток человека (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>) происходит подавление их иммуносупрессивной активности, и снижается продукция IL-10 и TGF- $\beta$  (Орлова и др., 2012). Будучи супрессором иммуносупрессии, дофамин способен проявлять активирующее действие на иммунный ответ. Подтверждением этому является также ингибирование дофамином функций второго важнейшего клеточного компонента иммуносупрессии — супрессорных клеток миелоидного происхождения MDSC (myeloid derived suppressor cells). Исследования показали, что дофамин, действуя на D1-рецепторы MDSC, в значительной степени нивелирует их супрессорную активность в отношении пролиферации и секреции Т-клеток, усиливая, в частности, противоопухолевый иммунитет. Этот



эффект дофамина связывают также с его противовоспалительными свойствами (Levite, 2016). Как известно, дофамин является одним из медиаторов счастья. Иммуномодулирующие свойства дофамина могут быть компонентами его благотворного влияния на позитивные эмоциональные проявления человека.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кишечные бактерии содержат ферменты, метаболизующие нейромедиаторы. Это имеет существенное значение для взаимодействия между микробиомом кишечника и нервной и иммунной системами человека. Нейромедиаторы способны выступать в качестве пищевых субстратов, эффекторов, кофакторов, что наиболее важно в контексте их воздействия на микробный консорциум и на организм хозяина. Они являются важным видом метаболитов, представляющих структурные компоненты микроорганизмов, их метаболиты и сигнальные молекулы с определенной химической структурой, которые могут воздействовать на организм хозяина, на его микробиологическую, нервную и иммунную системы, что исключительно важно для медицины, психологии и биотехнологии.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Аверина О.В., Даниленко В.Н. Микробиота кишечника человека: роль в становлении и функционировании нервной системы // Микробиология. 2017. Т. 86 (1). С. 5–24.
- Анучин А.М., Чувелев Д.И., Кировская Т.А., Олескин А.В. Действие нейромедиаторных моноаминов на ростовые характеристики *Escherichia coli* K-12 // Микробиология. 2008. Т. 77. № 6. С. 758–765.
- Болдырев А.А., Ещенко Н.Д., Илюха В.А., Кляйваряине Е.И. Нейрохимия. М.: Дрофа, 2010. 400 с.
- Грицай О.Б. Поведение насекомых: роль биогенных аминов. М.: Альтекс, 2017. 182 с.
- Дубынин В.А., Каменский А.А., Сапин М.Р. Регуляторные системы организма человека. М.: Дрофа, 2010. 365 с.
- Жиленкова О.Г., Шендеров Б.А., Клодт П.М. и др. Молочные продукты как потенциальный источник соединений, модифицирующих поведение потребителей // Молоч. пром-ть. 2013. № 10. С. 45–49.
- Маликина К.Д., Шишов В.И., Чувелёв Д.И. и др. Регуляторная роль нейромедиаторных аминов в клетках *Saccharomyces cerevisiae* // Прикл. биохим. микробиол. 2010. № 6. С. 672–677.
- Марков А.В. Эволюция человека. Книга 2. Обезьяны, нейроны и душа. М.: Corpus, 2011. 512 с.
- Олескин А.В., Жиленкова О.Г., Шендеров Б.А. и др. Заквасочные культуры лактобацилл – продуценты нейромедиаторов: биогенных аминов и аминокислот // Молоч. пром-ть. 2014. № 9. С. 42–43.
- Орлова Е., Пащенко М., Давыдовская М. и др. Роль дофамина в регуляции взаимодействия нервной и иммунной систем при рассеянном склерозе // Журн. неврол. психиатрии. 2012. Т. 112 (2). С. 34–40.
- Цавкелова Е.А., Ботвинко И.Б., Кудрин В.С., Олескин А.В. Детекция нейромедиаторных аминов у микроорганизмов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии // Докл. АН. 2000. Т. 372. С. 840–842.
- Шишов В.А. Биогенные амины в динамике роста микроорганизмов: Автореф. дис... канд. биол. наук. М.: МГУ, Биол. фак-т, 2010. 27 с.
- Шишов В.А., Кировская Т.А., Кудрин В.С., Олескин А.В. Нейромедиаторные амины, их предшественники и продукты окисления в биомассе и супернатанте культуры *Escherichia coli* K-12 // Прикл. биохим. микробиол. 2009. Т. 45. № 5. С. 550–554.
- Шнаков А.О. Сигнальные молекулы бактерий непептидной природы QS-типа // Микробиология. 2009. Т. 78. № 2. С. 163–175.
- Эль-Регистан Г.И., Мулюкин А.Л., Николаев Ю.А. и др. Адаптогенные функции внеклеточных ауторегуляторов микроорганизмов // Микробиология. 2006. Т. 75. № 4. С. 446–456.
- Arias-Carrión O., Pöppel E. Dopamine, learning and reward-seeking behavior // Acta Neurobiol. Exp. 2007. V. 67. № 4. P. 481–488.
- Asano Y., Hiramoto T., Nishino R. et al. Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2012. V. 303. P. 1288–1295.
- Bailey M.T., Dowd S.E., Galley J.D. et al. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation // Brain Behav. Immunol. 2011. V. 25. P. 397–407.
- Bansal T., Englert D., Lee J. et al. Differential effects of epinephrine, norepinephrine, and indole on *Escherichia coli* O157:H7 chemotaxis, colonization, and gene expression // Infect. Immun. 2007. V. 75. P. 4597–4607.
- Berridge C.W., Schmeichel B.E., España R.A. Noradrenergic modulation of wakefulness/arousal // Sleep Med. Rev. 2012. V. 16. № 2. P. 187–197.
- Bronwen B., Knights K. Pharmacology for health professionals. 3<sup>th</sup> ed. Sydney: Mosby Elsevier, 2011. 1062 p.
- Chen H., Fink G.R. Feedback control of morphogenesis in fungi by aromatic alcohols // Gen. Dev. 2006. V. 20. P. 1150–1161.

- Chen H., Fujita M., Feng Q. et al. Tyrosol is a quorum-sensing molecule in *Candida albicans* // PNAS USA. 2004. V. 101. P. 5048–5052.
- Clarke M.B., Hughes D.T., Zhu C. et al. The QseC sensor kinase: a bacterial adrenergic receptor // PNAS USA. 2006. V. 103. P. 10420–10425.
- Cosentino M., Marino F. Nerve-driven immunity: noradrenaline and adrenaline / Ed. M. Levite. Vienna: Springer, 2012. P. 47–96.
- Cosentino M., Kustrimovic N., Marino F. Endogenous catecholamines in immune cells: discovery, functions and clinical potential as therapeutic targets // Brain Imm. Trends. 2013. <http://brainimmune.com/endogenous-catecholamines-in-immune-cells-discovery-functions-and-clinical-potential-as-pharmacotherapeutic-targets-3>.
- Eldrup E. Significance and origin of DOPA, DOPAC, and dopamine-sulphate in plasma, tissues and cerebrospinal fluid // Dan. Med. Bull. 2004. V. 51. P. 34–62.
- Filippova S.N., Surgucheva N.A., Gal'chenko V.F. et al. Growth induction and stabilization of population composition in *Saccharopolyspora erythraea* by catecholamine compound // Microbiology. 2010. V. 79. № 2. P. 191–196.
- Freestone P.P.E., Lyte M. Microbial endocrinology: experimental design issues in the study of interkingdom signaling in infectious disease // Adv. Appl. Microbiol. 2008. V. 64. P. 75–105.
- Freestone P.P.E., Haigh R.D., Lyte M. Blockade of catecholamine-induced growth by adrenergic and dopaminergic receptor antagonists in *Escherichia coli* O157:H7, *Salmonella enterica* and *Yersinia enterocolitica* // BMC Microbiol. 2007. V. 7. P. 8.
- Grandy D.K., Miller G.M., Li J.X. “TAARgeting addiction” – The Alamo bears witness to another revolution: an overview of the plenary symposium of the 2015 Behavior, Biology and Chemistry Conference // Drug Alcohol. Depend. 2016. V. 159. P. 9–16.
- Hughes D.T., Clarke M.B., Yamamoto K. et al. The QseC adrenergic signaling cascade in enterohemorrhagic *E. coli* (EHEC) // PLoS Pathog. 2009. V. 5. P. e1000553.
- Jiang J.-L., Qiu Y.-H., Peng Y.-P., Wang J.-J. Immunoregulatory role of endogenous catecholamines synthesized by immune cells // Acta Physiol. Sinica. 2006. V. 58. № 4. P. 309–317.
- Kinney K.S., Austin C.E., Morton D.S., Sonnenfeld G. Catecholamine enhancement of *Aeromonas hydrophila* growth // Microb. Pathog. 1999. V. 26. P. 85–91.
- Kulma A., Szopa J. Catecholamines are active compounds in plants // Plant Sci. 2007. V. 172. № 3. P. 433–440.
- Levite M. Dopamine and T cells: dopamine receptors and potent effects on T cells, dopamine production in T cells, and abnormalities in the dopaminergic system in T cells in autoimmune, neurological and psychiatric diseases // Acta Physiol. 2016. V. 216. № 1. P. 42–89.
- Liang S., Wu X., Jin F. Gut-brain physiology: rethinking psychology from the microbiota-gut-brain axis // Front. Integr. Neurosci. 2018. V. 12. P. 1–24.
- Lyte M. The microbial organ in the gut as a driver of homeostasis and disease // Med. Hypoth. 2010. V. 74. P. 634–638.
- Lyte M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: microbial endocrinology in the design and use of probiotics // Bioessays. 2011. V. 33. P. 574–581.
- Lyte M. Microbial endocrinology and the microbiota–gut–brain axis // Adv. Exp. Med. Biol. 2014. V. 817. P. 3–24.
- Macreadie I.G., Bartone N., Sparrow L. Inhibition of respiratory growth and survival in yeast by dopamine and counteraction with ascorbate or glutathione // J. Biomol. Screen. 2010. V. 15. P. 297–301.
- Maini Rekdal V., Nol Bernadino P., Luescher M.U. et al. A widely distributed metalloenzyme class enables gut microbial metabolism of host- and diet-derived catechols // Elife. 2020. № 9. P. e50845.
- Nakano M., Takahashi A., Sakai Y. et al. Catecholamine-induced stimulation of growth in *Vibrio* species // Lett. Appl. Microbiol. 2007. V. 44. P. 649–653.
- Oleskin A.V., Malikina K.D., Shishov V.A. Symbiotic biofilms and brain neurochemistry. Hauppauge, N.Y.: Nova Science Publ., 2010. 57 p.
- Oleskin A.V., Zhilenkova O.G., Shenderov B.A. et al. M. Lactic-acid bacteria supplement fermented dairy products with human behavior-modifying neuroactive compounds // J. Pharm. Nutr. Sci. 2014. V. 4. P. 199–206.
- Oleskin A.V., Shenderov B.A., Rogovsky V.S. Role of neurochemicals in the interaction between the microbiota and the immune and the nervous system of the host organism // Probiot. Antimicrob. Proteins. 2017a. V. 9. № 3. P. 215–234.
- Oleskin A.V., Sorokina E.V., Zarubina A.P. Testing neurotransmitters for toxicity with a luminescent biosensor: implications for microbial endocrinology // J. Pharm. Nutr. Sci. 2017b. V. 7. P. 88–94.
- Oneal M.J., Schafer E.R., Madsen M.L., Minion F.C. Global transcriptional analysis of *Mycoplasma hyopneumoniae* following exposure to norepinephrine // Microbiology. 2008. V. 154. P. 2581–2588.
- Özogul F. Production of biogenic amines by *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae* and *Hafnia alvei* using a rapid HPLC method // Eur. Food Res. Technol. 2004. V. 219. P. 465–469.
- Rohrscheib C.E., Brownlie J.C. Microorganisms that manipulate complex animal behaviours by affecting the host's nervous system // Spring. Sci. Rev. 2013. V. 1. P. 133–140.
- Roshchina V.V. Evolutionary considerations of neurotransmitters in microbial, plant, and animal cells // Microbial endocrinology: interkingdom signaling in infectious disease and health / Eds M. Lyte, P.P.E. Freestone. N.Y.: Springer, 2010. P. 17–52.
- Trueba A.F., Ritz T. Stress, asthma, and respiratory infections: pathways involving airway immunology and microbial endocrinology // Brain Behav. Immun. 2013. V. 29. P. 11–27.
- Verbrugghe E., Boyen F., Gaastra W. et al. The complex interplay between stress and bacterial infections in animals // Veterin. Microbiol. 2012. V. 155. P. 115–127.
- Vidal-Gadea A.G., Pierce-Shimomura J.T. Conserved role of dopamine in the modulation of behavior // Commun. Integr. Biol. 2012. V. 5. P. 440–447.
- Vodolazov I.R., Dbar S.D., Oleskin A.V., Stoyanova L.G. Exogenous and endogenous neuroactive biogenic amines //

- Appl. Biochem. Microbiol. 2018. V. 54. № 6. P. 603–610.
- Williams P.H., Rabsch W., Methner U. et al. Catecholase receptor proteins in *Salmonella enterica*: role in virulence and implications for vaccine development // Vaccine. 2006. V. 24. P. 3840–3844.
- Yagodina O.V., Nikol'skaya E., Shemarova I.Y., Khovanskikh A. Amine oxidase in unicellular microorganisms *Methanobrevibacter* and *Tetrahymena pyriformis* // J. Evol. Biochem. Physiol. 2000. V. 36. № 3. P. 244–248.
- Yolken R.H., Torrey E.F. Exposure to microorganisms and adult psychiatric disorders: the case for a causal role of *Toxoplasma gondii* // Immunology and psychiatry / Eds N. Müller, A.-M. Myint, M.J. Schwarz. Switzerland: Springer Int. Publ., 2015. P. 137–145.

## Interaction of Catecholamines with Microorganisms, Neurons and with the Cells of the Immune System

A. V. Oleskin<sup>a</sup>, E. V. Sorokina<sup>a, \*</sup>, and G. A. Shilovsky<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup>Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology, Moscow, Russia

<sup>b</sup>Institute for Information Transmission Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

\*e-mail: evsorokina77@mail.ru

The modern data on cell communication in the binary system of the host organism – microbes are presented. Microbial systems are inherent in many microorganisms and resemble those inherent in eukaryotic multicellular organisms. At the present time, scientists have come to the conclusion that there are communities of cells that communicate with each other and differentiate in this supercellular organism. Literature data and the authors' own studies indicate the important role of catecholamines (biogenic amines) both in intra- and interspecific microbial communication and in the two-way microbiota – host dialogue. The importance of this dialogue for maintaining human health, psyche and social behavior, as well as the possibility of creating new drugs with targeted neurochemical effects, are discussed. The review presents current data on cellular communication in the host – microbe binary system. Microbial systems are common to many microorganisms and resemble those of eukaryotic multicellular organisms; these microbial communities are similar to multicellular organisms. Currently, many scientists have come to the conclusion that there are communities of cells that communicate with each other and differentiate in this supracellular organism. Literature data and the authors' own research indicate the important role of catecholamines (biogenic amines) as for intra- and interspecies microbial communication, as well as in the bilateral dialogue between the host and microbiota. The importance of this dialogue for maintaining human health, mental health, and social behavior is discussed, as well as the possibility of creating new drugs with targeted neurochemical effects.

**Keywords:** neurotransmitters, catecholamines, serotonin, dopamine, norepinephrine, adrenaline, communication microorganisms