

УДК 616.83/.85

## ЦИРКАДИАННОЕ УПРАВЛЕНИЕ НЕЙРОСЕТЬЮ «МОЗГ-МИКРОБИОТА»

©**Пятин В. Ф.**, ORCID: 0000-0001-8777-3097; SPIN-код: 3058-9038, д-р мед. наук, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, Pyatin\_vf@list.ru

©**Романчук Н. П.**, SPIN-код: 2469-9414, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, Romanchuknp@mail.ru

©**Волобуев А. Н.**, SPIN-код: 3635-5474, д-р техн. наук, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, volobuev47@yandex.ru

## CIRCADIAN REGULATION OF THE “BRAIN-MICROBIOTA” NEURAL NETWORK

©**Pyatin V.**, ORCID: 0000-0001-8777-3097; SPIN-code: 3058-9038, Dr. habil., Samara State Medical University, Samara, Russia, Pyatin\_vf@list.ru

©**Romanchuk N.**, SPIN-code: 2469-9414, Samara State Medical University, Samara, Russia, Romanchuknp@mail.ru

©**Volobuev A.**, SPIN-code: 3635-5474, Dr. habil., Samara State Medical University, Samara, Russia, volobuev47@yandex.ru

*Аннотация.* Нейрогормональные последствия хронического стресса, нейронная активность и нейрональная функция изменяют динамический гомеостаз посредством нейроваскулярных связей. Исследование нейроваскулярной связи стало возможным благодаря применению оптических методов, а также методов картирования сосудистых и метаболических сигналов — позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), одновременно с электрофизиологическими измерениями (ЭЭГ). Управление нейросетью «мозг-микробиота» в соответствии с циркадианными ритмами организма позволит получать новые фундаментальные и клинические эффекты в работе нейронных цепей с определенными входными и выходными функциями и при регулировании процессов в этих цепях соответствующими фармакологическими, генетическими и физиологическими инструментами.

*Abstract.* Neurohormonal effects of chronic stress, neuronal activity and neuronal function alter dynamic homeostasis through neurovascular connections. The study of neurovascular communication has become possible through the use of optical methods, as well as methods of vascular and metabolic signals mapping — positron emission tomography (PET), functional magnetic resonance imaging (fMRI), simultaneously with electrophysiological measurements (EEG). Management of “brain-microbiota” neural network in accordance with circadian rhythms of the organism will allow to obtain new fundamental and clinical effects in the operation of neural circuits with specific input and output functions and in the regulation of processes in these circuits using appropriate pharmacological, genetic and physiological tools.

*Ключевые слова:* когнитивная нейрофизиология, нейровизуализация, нейрореабилитация, нейросеть «мозг-микробиота», функциональное питание, хрономедицина.

*Keywords:* cognitive neurophysiology, neuroimaging, neurorehabilitation, “brain-microbiota” neural network, functional nutrition, chronomedicine.

### Введение

Хронический стресс стал главной движущей силой эволюции человека», и реализуется эта движущая сила через эпифиз и его основной гормон — мелатонин. Изучено, что хронический стресс матери во время беременности, столь характерный для жизни в больших городах, является причиной повышенного уровня кортикостероидов — гормонов стресса, которые обладают способностью проникать через плаценту и подавлять формирование эпифиза плода. Многочисленными исследованиями установлено, что в XX веке средний вес эпифиза зрелого плода снизился почти в два раза!

Эта эпигенетическая реакция человеческой популяции на условия жизни в постиндустриальном обществе. Для современной жизни характерно проявление стрессующих факторов не только в дневное, но и в ночное время (залитые ярким светом ночные города, ночная триада: шум от автомобилей, интернет зависимость, «будоражащие» передачи по телевидению и пр.), и полное разрушение естественного для человека чередования периодов активности и покоя и ритма сон–бодрствование.

Снижение тормозящей роли мелатонина на функции гипофиза приводит к усиленному выбросу гормона роста, гормонов стресса, половых гормонов, что проявляется в подростковой акселерации — явлении, которое мы наблюдаем каждый день. В самой акселерации, быть может, и нет ничего плохого, но проблема в том, что часто она носит дисгармоничный характер.

Дисгармония акселерации проявляется у подростков в таких анатомических, физиологических и психологических явлениях, как диспропорциональный рост, раннее половое созревание, раннее ожирение, ранние гипертиреозидозы, усиление агрессивных реакций при фрустрации и т. п. И это лишь часть той платы, которую платит человечество за пренебрежение фундаментальными физиологическими и нейрофизиологическими факторами человеческого существования!

Несмотря на огромное количество работ, эпифиз остается наименее изученной из всех эндокринных желез, а фундаментальная роль мелатонина как важнейшего «тормозного» элемента в гормональной системе млекопитающих только начинает осознаваться. Итак, у млекопитающих, включая человека, выброс мелатонина эпифизом находится полностью под контролем супрахиазматических ядер (СХЯ). СХЯ и эпифиз млекопитающих — две половины главных «биологических часов» в нашем организме, находящиеся между собой в тормозных взаимоотношениях.

Яркий свет стимулирует нейроны СХЯ и тормозит выработку мелатонина эпифизом. Мелатонин же, в свою очередь, из-за высокой насыщенности СХЯ и прилежащих областей мозга высокочувствительными рецепторами, способен оказывать мощное тормозное воздействие на активность СХЯ — главного «генератора тактовых импульсов» в организме млекопитающих. При этом мелатонин взаимодействует с другими биохимическими факторами, модулирующими активность СХЯ, в том числе нейромедиаторами глутаматом и серотонином, а также некоторыми нейропептидами (в первую очередь «нейропептидом–тирозином» (NPY) и «веществом П»).

Циркадианное управление нейросетью «мозг–микробиота» позволит в работе нейронных цепей с определенными входными и выходными функциями и регулирование процессов в этих цепях соответствующими фармакологическими, генетическими и физиологическими инструментами, получать новые фундаментальные и клинические эффекты.

Современные особенности взаимоотношений структуры и функции следует учитывать в различных частных науках, понимая их в трех аспектах: структурно–функциональном,

функционально–структурном, и двойственно–детерминируемом. Взаимоотношения структуры с функцией выражают меру организации вещества, способность связывать или терять энергию при взаимодействии с фактором внешней среды, определяя все формы изменения вещества (деструкцию, трансформацию, развитие).

Структура живого, как и любой предмет объективной реальности, подчинена действию второго закона термодинамики. Относительное противостояние энтропийным сдвигам структура живого приобретает в акте основной функции живого, т. е. в акте освоения внешнего мира «развития свойственных структур и отношений анализом внешнего мира», тратя меньше энергии на данную акцию, чем получаемая энергия в результате ее свершения. Вне основной функции — структура живого рушится и исчезает.

В этой связи, рассмотрим механизмы системно–интегративной деятельности мозга. В головном мозге насчитывается огромное количество — примерно 10 млрд связанных между собой и постоянно взаимодействующих клеток. Такая сложная организация способствует тому, что тот или иной патологический процесс в нервной системе, приобретенный или особенно врожденный, может обуславливаться одними только неправильностями взаимного расположения нервных клеток, ненормальностями их связей или количественным дефицитом — при условии нормального строения и функционирования каждой из них.

В настоящее время в медицинской реабилитации, нейрореабилитации и особенно, в виртуальной реабилитации широко применяются принципы виртуальной реальности при инвалидности и IT реабилитация.

Циркуляция движущейся матрицы охватывает системы сетей с большим числом нейронов. Из-за очень большого числа участвующих связей и из-за изменчивости уровней возбуждения и торможения при каждом данном прохождении по сети в матрицу могут включаться новые нейроны, а другие исключаться.

Так, количество нейроглиальных клеток примерно в 10 раз превышает число нейронов и составляет значительную массу головного мозга. Среди различных клеток глии (астроциты, микроглиоциты, олигодендроциты) наибольшее значение для высшей нервной деятельности имеют астроциты, особенно наиболее крупные из них (плазматические), располагающиеся преимущественно в сером веществе мозга. Нейроглия выполняет роль опоры, биологической и механической защиты, посредника в процессах возникновения, передачи и проведения импульсов, а также трофическую роль.

Материальной основой функциональной деятельности мозга служит нейронная сеть (решетка), у которой все входы связаны со всеми выходами. Эта нейронная решетка с обширными возможностями рецепторно–эффекторных замыканий подразделена на архитектурные формации с четкими различиями в топографии клеточных и волокнистых (аксональных) элементов, что в целом указывает на существование в разных ее участках структурно–функциональной специализации. Как показали многие микроэлектродные исследования, нейроны с поливалентной характеристикой, на которых широко конвергируют разнообразные афферентные влияния, встречаются практически во всех структурах головного мозга [5–7, 12–13].

#### *Физиологические и фармакологические эффекты мелатонина*

Современными исследованиями установлено, что мелатонин обладает различными биологическими эффектами — антиоксидантным, противоопухолевым, противовоспалительным, иммуномодулирующим, адаптогенным и обезболивающим [23]. Наличие указанных свойств, направленных на адаптацию организма к физиологическим и патологическим стимулам, позволяет рекомендовать мелатонин при различных группах

заболеваний в качестве патогенетического лечения в составе основных схем терапии (Таблица 1).

Таблица 1.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МЕЛАТОНИНА [23]

<i>Функция</i>	<i>Фармакологические эффекты</i>
Биоритмологическая	Мелатонин участвует в общей регуляции биологических ритмов организма — суточных (циркадианных) и сезонных, а также в регуляции хода онтогенеза (пубертата и старения). Он снижает выброс адренокортикотропного гормона, уменьшая, таким образом, концентрацию кортизола и продукцию норадреналина. Ингибирование мелатонином тиреоидной паренхимы наблюдается на всех этапах ее функциональной активности
Моторно-эвакуаторная	Мелатонин обладает ингибирующим влиянием на моторику желудочно-кишечного тракта, снижает тонус гладкой мускулатуры
Пролиферативная	В дозах, соответствующих дневному уровню в кровотоке, мелатонин подавляет пролиферацию клеток, а при концентрациях, характерных для ночного времени — стимулирует. Но в слизистой желудочно-кишечного тракта его концентрация больше, чем в кровотоке, поэтому мелатонин положительно влияет на пролиферативную активность окружающих клеток
Цитопротекторная	Цитопротекторное действие реализуется благодаря участию мелатонина в регуляции метаболизма арахидоновой кислоты. Так, мелатонин стимулирует выработку простагландина E2 и простаглицлина, и он может активировать циклооксигеназу COX-2
Терморегуляция и индукция сна	Мелатонин модифицирует уровень моноаминовых нейротрансмиттеров в мозге, инициируя каскад реакций, которые при достижении кульминации активируют механизмы сна
Антиоксидантная	Мелатонин является мощнейшим эндогенным антиоксидантом, который действует внутри- и внеклеточно, а также внутриядерно. Механизм антиоксидантного действия ассоциирован со способностью мелатонина связывать образующиеся при перекисном окислении липидов наиболее токсичные гидроксильные радикалы, а также пероксинитрит, оксид азота, синглетный кислород и пероксильный радикал. Наряду с прямым антиоксидантным эффектом гормон действует как вторичный антиоксидант. Он стимулирует активность глутатион-пероксидазы, которая переводит перекись водорода в воду, активирует супероксиддисмутазу, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу, а также угнетает активность прооксидантного фермента NO-синтазы. Мелатонин может быть главной молекулой в системе защиты организма от окислительного стресса благодаря нейтрализации перекиси водорода и уничтожению гидроксильных радикалов
Иммуномодулирующая	Рецепторы к мелатонину обнаружены на лимфоцитах и нейтрофилах человека. Мелатонин повышает активность Т-клеток и фагоцитов. Путем увеличения продукции цитокинов, которые вырабатываются Т-хелперами, он усиливает иммунный ответ. Мелатонин повышает уровень интерлейкина-2 и $\gamma$ -интерферона в лимфоцитах-хелперах T1 и ИЛ-4 в

Функция	Фармакологические эффекты
Антистрессорная	лимфоцитах-хелперах Т2, а у моноцитов катализирует выделение интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ). Доказана возможность синтеза пептидных гормонов и биогенных аминов, таких как серотонин, мелатонин и $\beta$ -эндорфин в гранулах естественных киллеров  Воздействуя одновременно на нейроэндокринную и иммунную системы, мелатонин оптимизирует гомеостаз и осуществляет защиту от стресса
Регуляция полового развития	Снижение содержания мелатонина в крови стимулирует выделение гипофизом половых гормонов — лютеинизирующего и фолликулостимулирующего (пролактина и окситоцина). Начало полового созревания у людей связано с уменьшением секреции мелатонина. Снижение уровня мелатонина ускоряет половое созревание
Антиканцерогенная	В физиологических дозах мелатонин тормозит рост некоторых линий опухолевых клеток. Оказывает влияние на количество и активность рецепторов к эстрогенам и таким образом может останавливать рост раковых клеток молочной железы
Кардиопротективная	Мелатонин препятствует повышению уровня холестерина и образованию атеросклеротических бляшек на внутренней стенке артерий. Уменьшает содержание общего холестерина и концентрацию в крови атерогенных липопротеинов низкой плотности, способствует снижению артериального давления у больных артериальной гипертензией

#### *Циркадианная нейрофизиология и современная хрономедицина*

Циркадианная нейрофизиология и современная хрономедицина — это инновационные научные направления, изучающие комплексное влияние космических, биофизических, биологических, генетических, медицинских и социальных показателей (маркеров, факторов) на организм человека. Активное и когнитивное долголетие человека может быть достигнуто путем исследования биофизики генома, нутригеномики, нутригенетики, ревитализации, циркадианного функционирования нейрооси «мозг–кишечник» с одновременным питанием «мозга» и «микробиоты» с помощью ежедневного полифункционального диетического комплекса функциональных продуктов питания (Рисунок 1). Современная нутригенетика и нутригеномика персонифицировали генетический контроль в нутрицитологии. Авторами разработаны десять комбинированных и/или дополнительных методов, которые активируют процессы нейрогенеза в головном мозге и его нейропластичность [11]. Разработан алгоритм ранней диагностики когнитивных нарушений (КН) [9].

Известно, что биосинтез мелатонина (МТ) в большей мере зависит от спектрального состава светового потока и что степень этого влияния зависит от длины волны: ни инфракрасный, ни красный свет на мелатонинообразующую функцию эпифиза практически не влияют.

Под влиянием желтого света она, хоть и слабо, но все же меняется, зеленый вызывает заметное уменьшение продукции МТ, а голубой оказывает сильное влияние. Преобладание зеленого и голубого спектров объясняет максимальное снижение концентрации индоламина в полдень и летний всплеск гормональной активности половых желез у многих млекопитающих: голубой и зеленый свет подавляют мелатонинообразующую функцию эпифиза. Непосредственно эпифизом продуцируется около 80% циркулирующего в крови МТ, который не накапливается в этом органе, а сразу путем пассивной диффузии поступает



из пинеалоцитов в кровоток. Высокая плотность связывающих МТ участков была выявлена на молекуле гемоглобина, что может свидетельствовать о роли гемоглобина как переносчика МТ в кровотоке к органам-мишеням. Транспортной формой для мелатонина является сывороточный альбумин. МТ имеет короткий период полураспада (около 30 мин) и быстро устраняется из кровотока. Около 90% МТ секретируется с мочой в форме 6-сульфатоксимелатонина (аМТ6s). Уровень аМТ6s хорошо коррелирует с уровнем МТ крови в период сбора проб мочи [1].

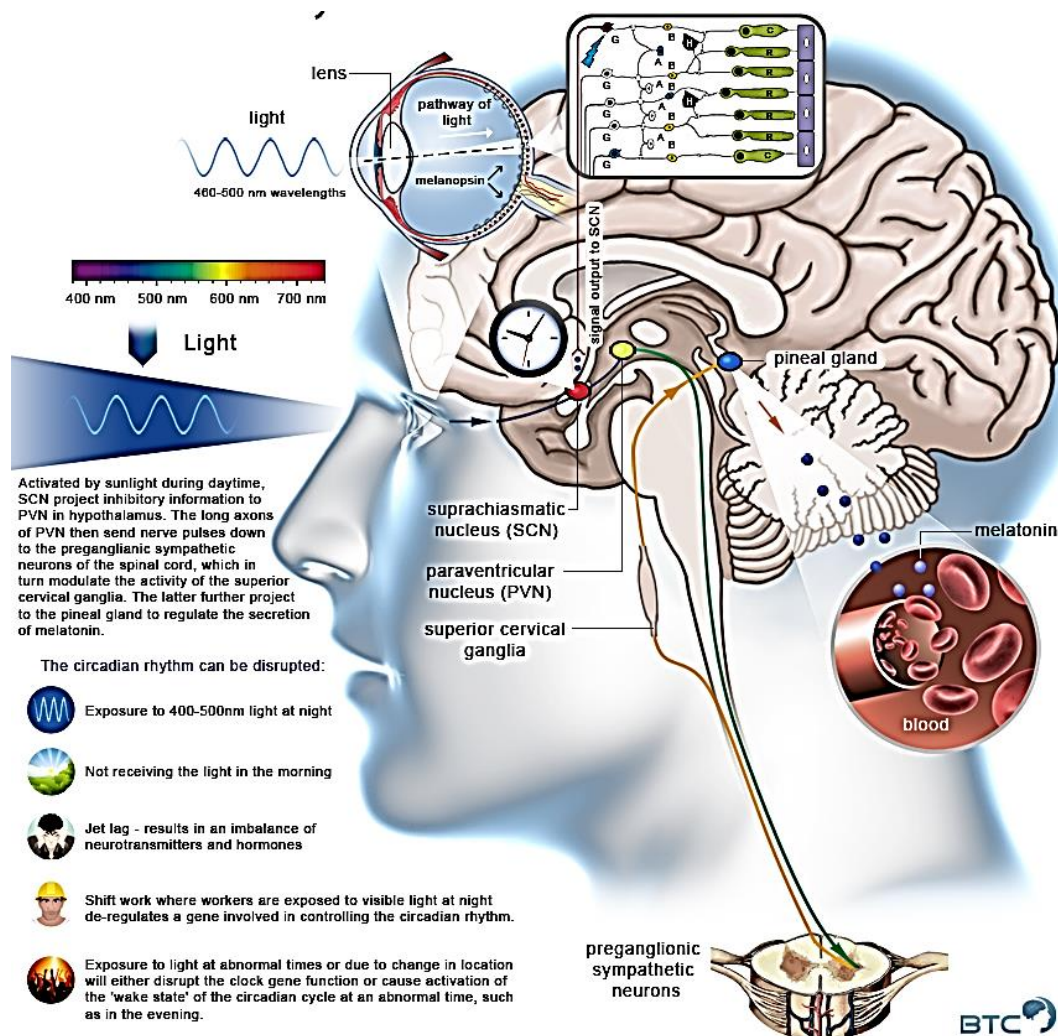


Рисунок 1. Нейрофизиологические механизмы функционирования циркадианной системы (<https://goo.gl/7P3RC8>).

Ритм продукции МТ эпифизом носит циркадианный характер. Синтез и выделение МТ стимулируется темнотой и ингибируется светом. В течение световых часов фоторецепторные клетки сетчатки глаза гиперполяризованы, нервный сигнал не поступает в супрахиазматические ядра гипоталамуса (СХЯ), что соответственно тормозит выделение медиатора норадреналина. В это время система ретиногипоталамус–эпифиз находится в покое, МТ секретируется мало. С наступлением темноты гиперполяризация фоторецепторов исчезает, нервный сигнал освобождает норадреналин, активируя, таким образом, систему ретиногипоталамус–эпифиз; количество  $\alpha_1$ - и  $\beta_1$ -адренорецепторов в эпифизе увеличивается. Увеличивается активность ферментов, которые регулируют синтез МТ, инициируя его выделение. Кроме суточного, существует и сезонный ритм продукции МТ.

Поздней осенью и зимой в связи с уменьшением освещенности уровень гормона в организме повышается. Весной и летом, наоборот, концентрация МТ в организме снижается. Однако при этом сохраняется суточная ритмика образования мелатонина. Эти изменения обусловлены флюктуацией ферментативной активности ключевых ферментов синтеза МТ–N–ацетилтрансферазы и гидроксиндол–O–метилтрансферазы, что превращает эпифиз в своеобразные биологические «часы», имеющие прямое отношение к регуляции циркадных и циркадианных ритмов в организме. Эпифиз, способный трансформировать поступившую информацию об изменении освещенности в нейроэндокринный ответ, наряду со световоспринимающим аппаратом (СХЯ гипоталамуса), нервной эффекторной цепью, передающей информацию на периферию к органам и тканям, нейросекреторными ядрами гипоталамуса и туберальной частью гипофиза (как гуморальными эффекторными элементами), а также внутренними нейрональными и гуморальными связями, соединяющими элементы между собой, входит в состав циркадианной фотопериодической системы. Выявлено, что фотопериодическая информация, переключаясь в СХЯ гипоталамуса, поступает через ряд звеньев к пинеальной железе. МТ по принципу обратной связи ограничивает ритмичность и метаболические процессы в этих ядрах [18, 21].

#### *Роль нейронных цепей в циркадианных молекулярных часах и метаболизме*

Молекулярно–циркадные часы состоят из шести взаимосвязанных петель обратной связи между транскрипцией и трансляцией, причем ГЕТЕРОДИМЕР CLOCK–BMAL1 обеспечивает центральную трансактивацию в генах мишеней, содержащих электронные коробки [18, 21].

В ЦНС интегрированы сигналы от экзогенной среды и эндогенного метаболизма (т. е. метаболических сигналов), выход которых, в свою очередь, обеспечивает ритмичность таких процессов, как сон, термогенез, пищевое поведение, гормональная секреция, метаболические процессы, двигательная активность. Интеграция циркадианных систем в светлой/темной окружающей среде включает в себя широко распространенную сеть местных тканевых часов в головном мозге и на периферии. Различные факторы, включая режим питания, уровень глюкокортикоидов и разность температуры, так называемые «zeitgebers» («Time givers»), могут нарушить ритмичность периферийных часов [22].

Карта нейронных цепей (Рисунок 2), связывающих регионы SCN и экстра–SCN, важных в циркадианном и энергетическом контроле (Ventromedial hypothalamus (VMH), lateral hypothalamic area (LHA), orexin–producing (ORX), melanocyte concentrating hormone (MCH), dorsomedial hypothalamus (DMH), ventrolateral preoptic nucleus (VLPO), suprachiasmatic nucleus (SCN), retinohypothalamic tract (RHT), natural subparaventricular zone (vSPZ), dorsal subparaventricular zone (dSPZ), remedial preoptic area (MPO), ventral segmental area (VTA), arcuate nucleus (ARC), neurons expressing orexigenic neuropeptide Y/Agouti–related protein (NPY/AgRP), anorexigenic pro–opiomelanocortin/cocaine– and amphetamine–regulated transcript (POMC/CART) paraventricular nucleus (PVN), dorsomedial nucleus of vagus (DMV), intermediolateral nucleus (IML), autonomic nervous system (ANS), nucleus tractus solitaries (NTS)) [22].

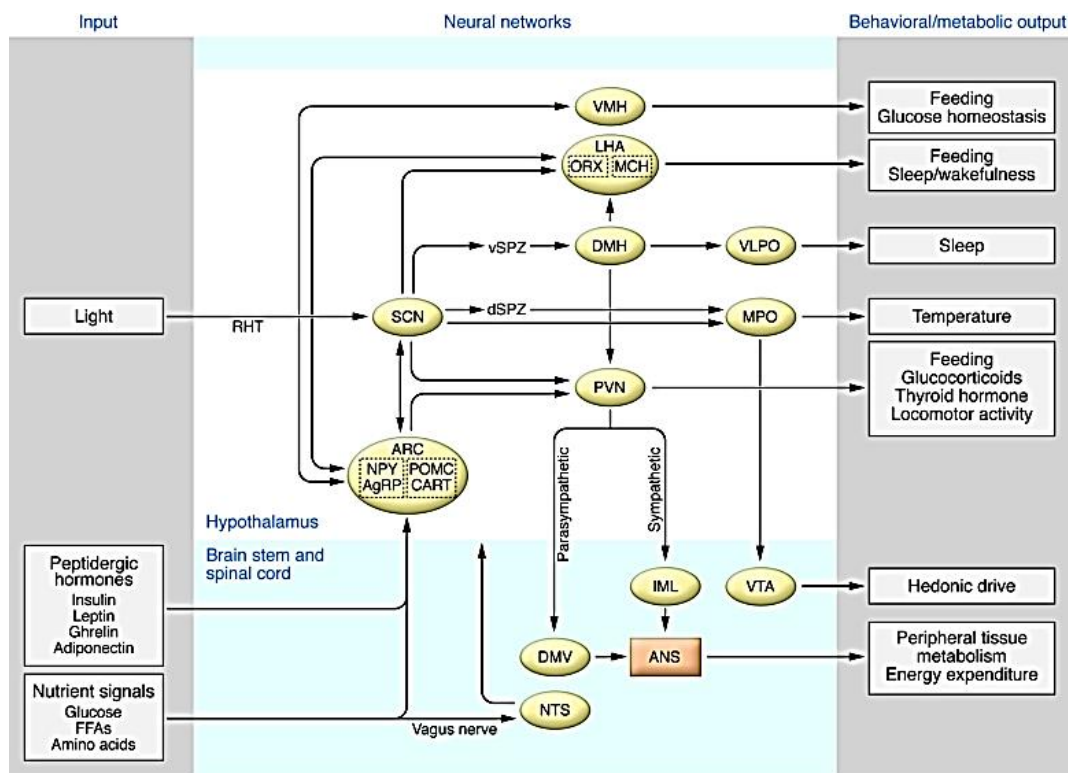


Рисунок 2. Карта нейронных цепей, связывающих регионы SCN и экстра-SCN (<https://goo.gl/7P3RC8>).

### *Нормальная и патологическая микробиота человека*

Микробиом, или микробиота, или микрофлора человека состоит из всего набора микроорганизмов, которые живут в организме и на теле. На самом деле, внутри нашего организма в 10 раз больше бактерий, чем на коже. Изучение микробиома человека охватывает совокупность всех микробов и геномы микробных сообществ организма человека. Эти микробы находятся в разных местах экосистемы человеческого тела и выполняют важные функции, необходимые для нашего здоровья. Например, кишечные бактерии позволяют нам правильно переваривать и поглощать питательные вещества из продуктов, которые мы употребляем в пищу. Генная активность полезных микробов, которые колонизируют организм, воздействует на физиологию человека и защищает от патогенных бактерий. Нарушение надлежащей активности микробиома связано с развитием ряда аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваний (Рисунок 3).

В настоящее время установлена однозначная связь кишечного биоценоза с многочисленными заболеваниями, такими как атеросклероз, сердечная недостаточность, ожирение, сахарный диабет, воспалительные заболевания кишечника, злокачественные новообразования, аутизм, мочекаменная болезнь, аллергические и аутоиммунные болезни.

Показано, что микроорганизмы способны к объединению ДНК с нашей собственной, что потенциально ведет к генетическим мутациям, связанным с аутоиммунными болезнями. Вероятно, в этом случае иммунная система синтезирует антитела к фрагментам ДНК, которые сформировались в процессе фагоцитоза или апоптоза инфицированных клеток. Возможно, расшифровка микробиома приведет к новому пониманию патогенеза аутоиммунных болезней. Было показано, что коррекция избыточного бактериального роста в кишке приводит к уменьшению выраженности аутоиммунных процессов. Микроорганизмы также могут блокировать механизм репарации ДНК, что, возможно, приводит к раннему



старению, апоптозу или раку. Нарушение кишечной микрофлоры встречается у 90% больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Большое внимание сейчас уделяется изучению связи кишечной микрофлоры и патологии печени [16].

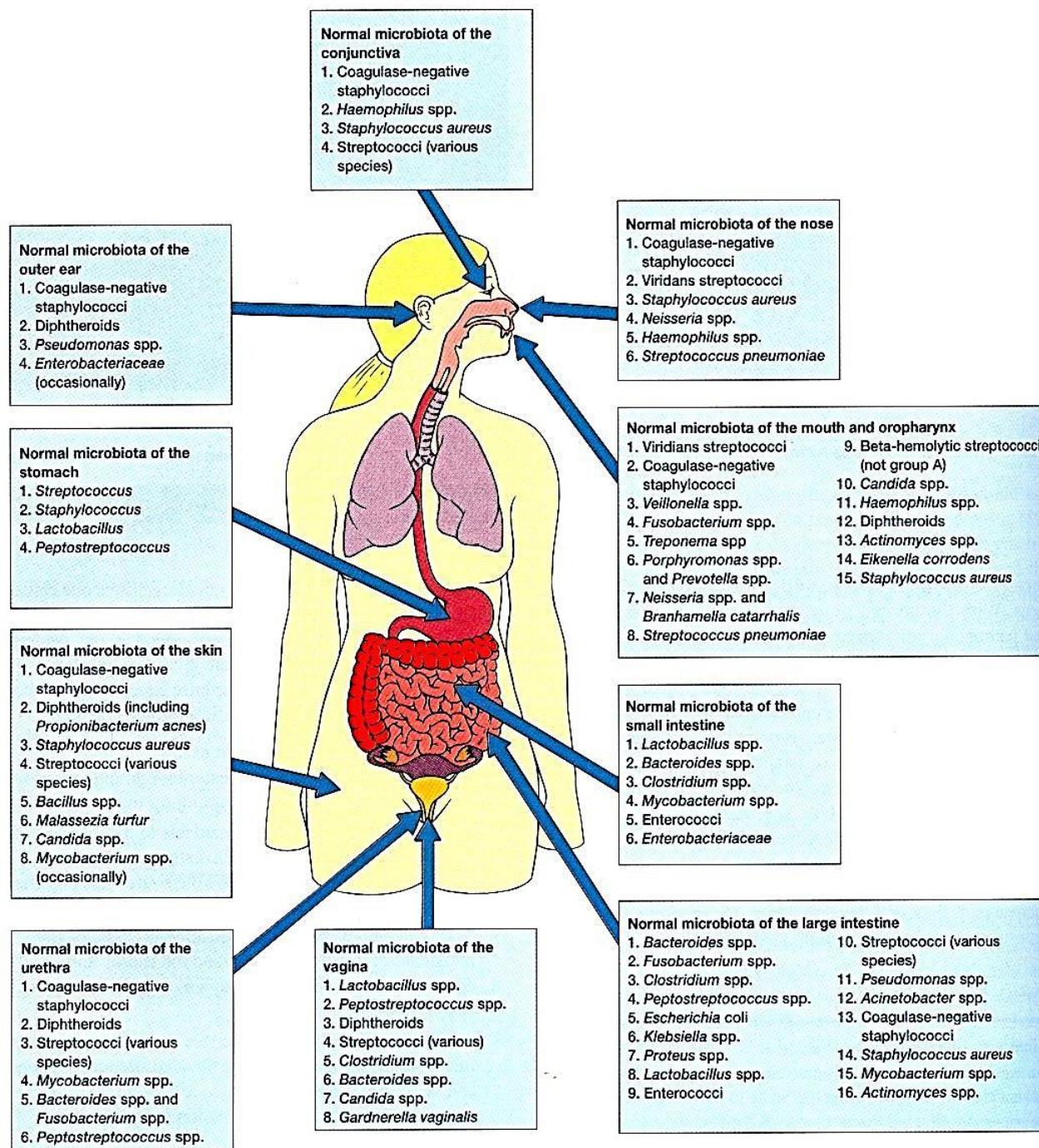


Рисунок 3. Нормальная микробиота человека (<https://goo.gl/BpUKVV>).

Современными исследованиями установлено, что после открытия 25–30 тыс генов и последующей их расшифровкой, возникли противоречия между количеством генов и количеством синтезируемых на основе этих генов белков.

Общее количество белков не может превышать примерно 15000, т. е. половины общего количества генов человека. Установленное, количество нейронов (составляет 80–100×10<sup>9</sup>), что превышает количество генов человека в 4 млн раз. Каждый нейрон взаимодействует и контролирует так называемую ось «мозг–кишечник». В организме человека содержится

$100 \times 10^{12}$  микробных клеток. Таким образом, один нейрон человека приблизительно участвует во взаимоотношениях и координации с одной тысячей микробных клеток (Рисунок 4).

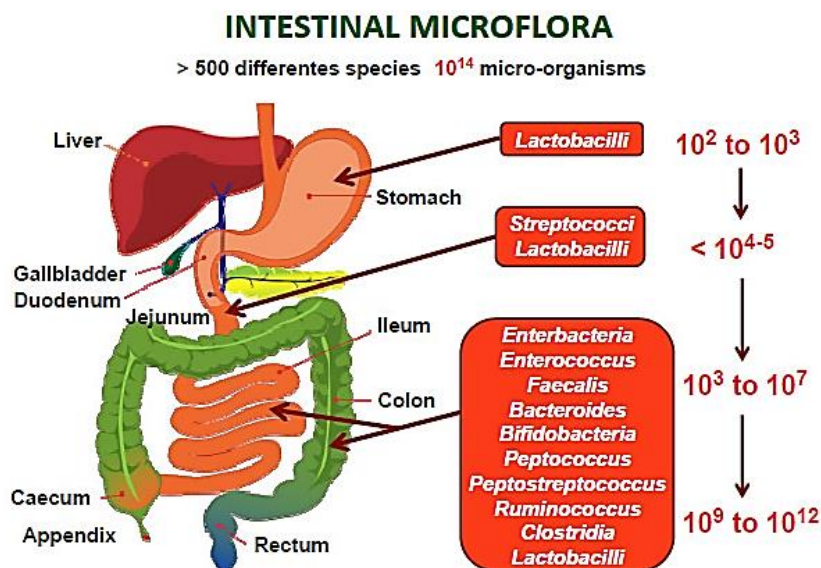


Рисунок 4. Структура микробиоты (<https://goo.gl/NZcwjZ>).

#### *Функции кишечной микробиоты*

В настоящее время выделяют следующие функции кишечной микробиоты (Рисунок 5):

1. Защитная функция (колонизационная резистентность) заключается в предотвращении колонизации желудочно–кишечного тракта условно–патогенными и патогенными микроорганизмами. Микробный антагонизм реализуется посредством конкуренции за питательные вещества и рецепторы адгезии, а также за счет выработки органических кислот, перекиси водорода, антибиотикоподобных веществ — бактерицинов, препятствующих росту патогенных микроорганизмов.

2. Пищеварительная функция реализуется за счет как регуляции функций кишечника, так и непосредственной утилизации питательных субстратов. облигатная микрофлора толстой кишки в норме обеспечивает конечный гидролиз белков, омыление жиров, сбраживание высокомолекулярных углеводов, которые не абсорбировались в тонкой кишке. Протеолитические микроорганизмы (бактероиды, нормальная кишечная палочка) ферментируют протеины. Некоторые поступающие с пищей вещества могут метаболизироваться только кишечной микрофлорой. Так, сахаролитическая микрофлора расщепляет целлюлозу и гемицеллюлозу до короткоцепочечных жирных кислот.

3. Детоксикационная и антиканцерогенная функция. Нормальная микрофлора способна нейтрализовать многие токсические субстраты и метаболиты (нитраты, ксенобиотики, гистамин, мутагенные стероиды), предохраняя энтероциты и отдаленные органы от воздействия повреждающих факторов и канцерогенов.

4. Синтетическая функция. Нормальная микрофлора обеспечивает синтез многих макро– и микронутриентов: витаминов группы В, С, К, фолиевой, никотиновой кислоты. Только кишечная палочка синтезирует 9 витаминов. Синтез гормонов и биологически активных веществ лежит в основе регуляторного действия микрофлоры на функции внутренних органов и ЦНС.

5. Иммунная функция. Как известно, слизистая оболочка кишечника обладает собственной лимфоидной тканью, известной как GALT (gut-associated lymphoid tissue),



которая является одним из значимых компонентов иммунной системы макроорганизма. В слизистой оболочке кишечника локализовано около 80% иммунокомпетентных клеток, 25% слизистой оболочки кишечника состоит из иммунологически активной ткани. Таким образом, кишечник можно рассматривать как самый большой иммунный орган человека. Микрофлора участвует в формировании как местного (активация продукции IgA, фагоцитарной активности), так и системного иммунитета. Само наличие бактерий оказывает постоянное антигенное тренирующее действие.

6. Генетическая функция. Микробиота является своего рода «генетическим банком», обмениваясь генетическим материалом с клетками человека путем фагоцитоза. В результате этого микробиота приобретает рецепторы и другие антигены, присущие хозяину и делающие ее «своей» для иммунной системы. Эпителиальные ткани в результате такого обмена приобретают бактериальные антигены. Известно также, что микроорганизмы влияют на экспрессию генов макроорганизма.

7. «Суперорганизменная». Кишечная микрофлора — сложнейший «суперорганизм», не уступающий любому другому жизненно важному органу.

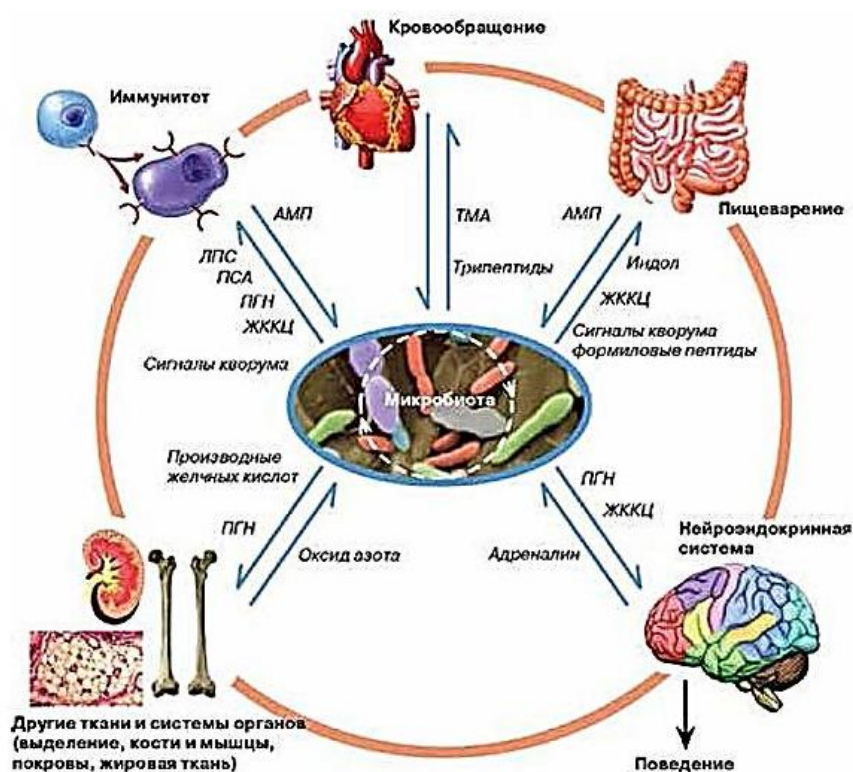


Рисунок 5. Функции микробиоты (<https://goo.gl/QDM4a1>).

*Микробиота человека* — это отдельные сообщества микроорганизмов, которые находятся в организме человека. Исследование микробиома человека стало реальностью благодаря наличию мощных технологий метагеномики и метатранскриптомного анализа. Последние достижения в области секвенирования нового поколения и биоинформатики за последнее десятилетие помогают глубже понять природу взаимодействия хозяина и микроорганизмов и идентифицировать потенциальные гены и пути, связанные со здоровьем человека, благополучием и предрасположенностью к различным заболеваниям (Рисунки 6–7) [19].

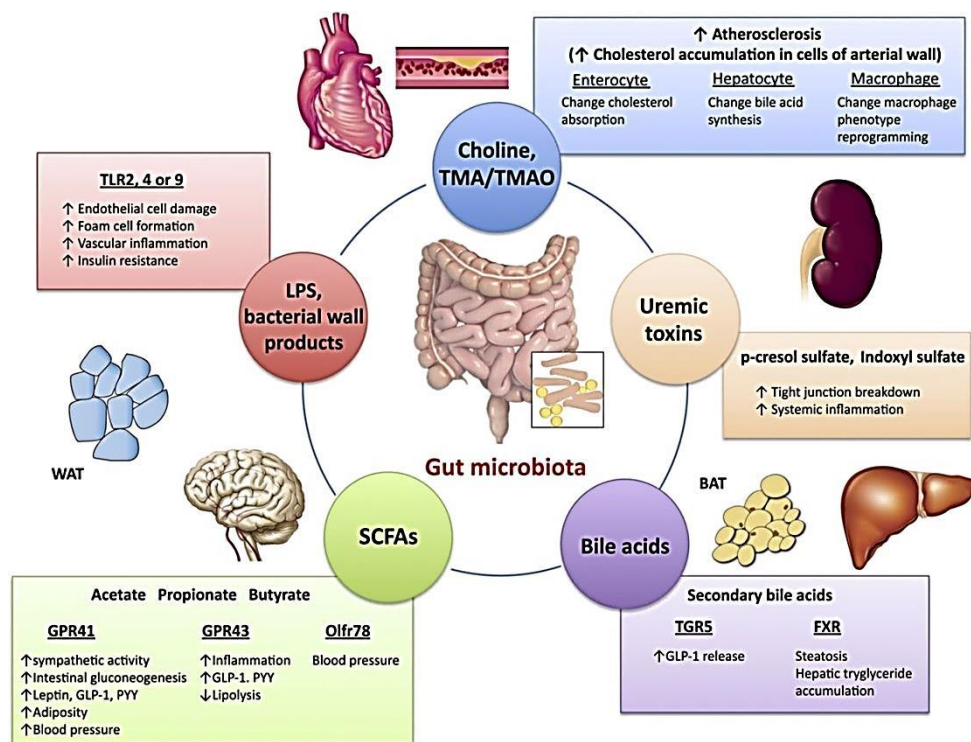


Рисунок 6. Патологическая микробиота (<https://goo.gl/N83CAZ>).

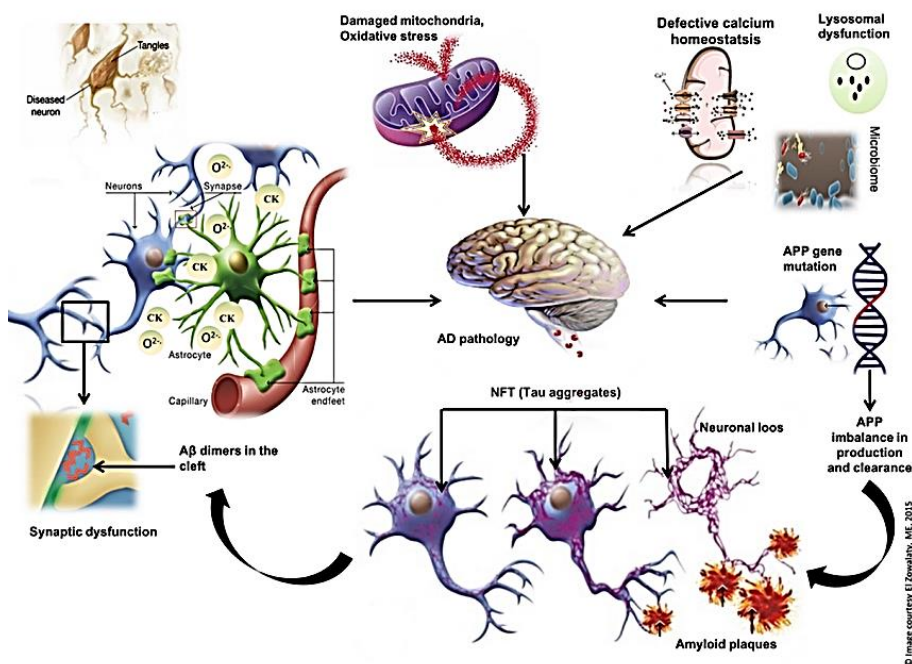


Рисунок 7. Взаимосвязь микробиоты человека с аутоиммунными и нейродегенеративными заболеваниями [19] (<https://goo.gl/4yvwhU>).

Желудочно–кишечный тракт позвоночных видов является богатым источником экстраинеального мелатонина.

Концентрация мелатонина в желудочно–кишечных тканях превосходит уровень крови в 10–100 раз, и в желудочно–кишечном тракте по крайней мере в 400 раз больше мелатонина, чем в шишковидной железе [20].



Согласно современным представлениям, организм человека представляет собой симбиотическое сообщество многочисленных эукариотических, прокариотических клеток, вирусов и археобактерий. Общее число соматических и зародышевых клеток этого «суперорганизма» достигает 1 трлн, а микробных клеток — свыше 100 трлн. Взаимоотношения между хозяином и его микробиотой — главный фактор, влияющий на рост, развитие и здоровье человека. Эти взаимоотношения определяются координированной работой генов *Homo sapiens* и триллионов симбиотических микроорганизмов и факторами внешней среды (питание, социально–психические стрессы и т. д.).

Нарушения этой координированной работы приводят к изменениям физиологических функций и метаболических реакций, а затем к развитию болезней (аллергии, ожирения, артериальной гипертонии, артритов, болезни Альцгеймера и многих других) (Рисунки 8–9). Поэтому внимание многих исследователей приковано к раскрытию функций микробиоты человека. В настоящее время уже хорошо известна способность симбиотной микрофлоры кишечника предупреждать колонизацию кишечника патогенной и условно–патогенной микрофлорой. Эта защитная функция обеспечивается формированием биопленки, предотвращающей адгезию чужеродных микробов; конкуренцией за рецепторы и пищевые субстраты и др.

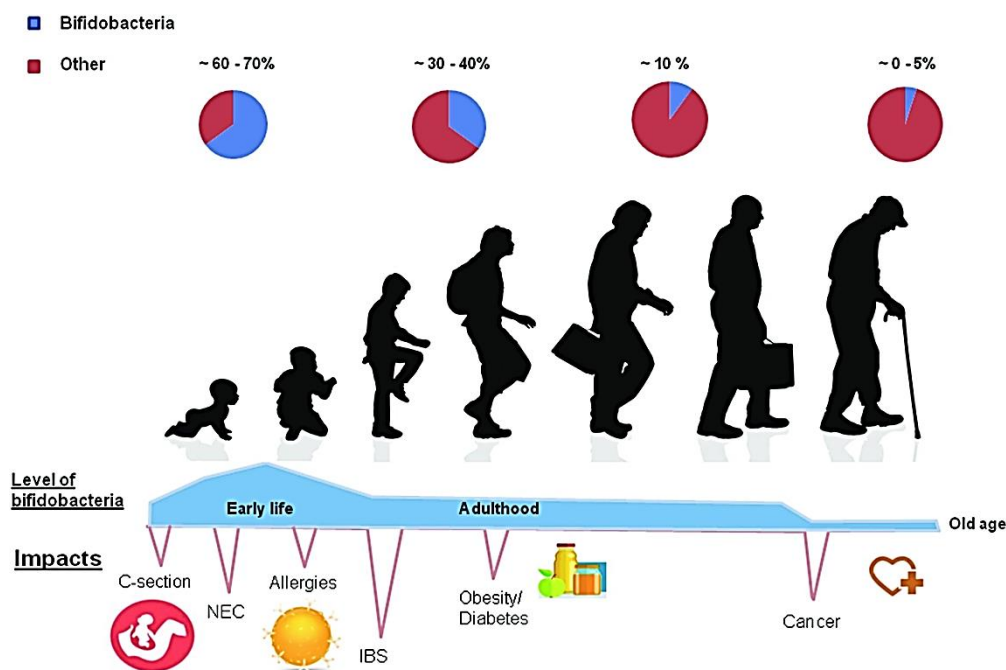


Рисунок 8. Изменение структуры микробиоты с возрастом (<https://goo.gl/1e6Knu>).

Кишечный мозг самостоятельно решает все аспекты пищеварения на всем протяжении желудочно–кишечного тракта. Взаимонаправленные связи между кишечником и мозгом осуществляются посредством эндокринной, нервной, иммунной систем и неспецифического природного иммунитета. Кишечная микрофлора как активный участник кишечно–мозговой оси не только оказывает влияние на кишечные функции, но также стимулирует развитие ЦНС в перинатальном периоде и взаимодействует с высшими нервными центрами, вызывая депрессию и когнитивные расстройства при патологии. Особая роль принадлежит микроглии кишечника. Помимо механической (защитной) и трофической функции для кишечных нейронов, глия осуществляет нейротрансмиттерную, иммунологическую, барьерную и

моторную функции в кишечнике. Существует взаимосвязь между барьерной функцией кишечника и регуляцией гематоэнцефалического барьера [16].

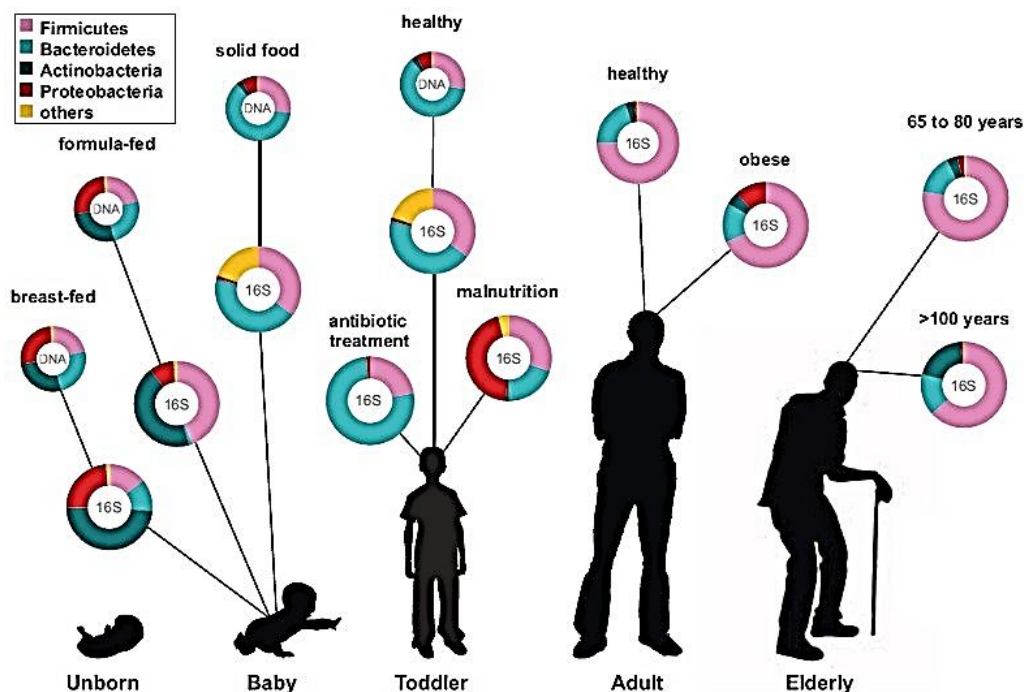


Рисунок 9. Возрастные изменения структуры микробиоты и возраст-ассоциированные заболевания (<https://goo.gl/fzVqwe>).

#### *Динамический метаболизм нейрооси «мозг–кишечник»*

К раскрытию неизменной зависимости свойств вещества от его структуры — именно к этому глубокому пониманию важнейшего свойства материи пришел Дмитрий Иванович Менделеев и блестяще обогатил науку описанием периодической зависимости конкретных свойств элемента от атомной структуры, от количественной специфики ее — ей свойственного атомного веса.

Закон Д. И. Менделеева в современной модифицированной форме свидетельствует, что свойства химического элемента зависят от его атомной структуры, определяемой ее пребыванием в ряду последовательных периодических преобразований трансурановых элементов в структуры микромира. Обнаруженная периодическая зависимость функций от структуры атома — неизменный закон, открытие которого стало важным прорывом человечества в понимание одного из кардинальных свойств материи — детерминации структурой своих функций.

Квантовая химия, будучи теоретическим ядром химии, содействовала в союзе с химической электродинамикой (и статистической теорией строения материи) пониманию фазы как формы существования химического соединения, т. е. пониманию такого состояния взаимодействующих веществ, при котором сцепление их функций меняет традиционное соотношение каждой их структур с их функциями. Это позволило счесть в основе химической кинетики механизм переходных состояний вещества, возникающих в момент превращения. Важно выделить, что эти переходные комплексы позволили многим специалистам считать их особым состоянием материи, определяемым трансформирующим воздействием функционирования на состояние вещества, его структуры.

В переходном комплексе осуществляется высшее единство структуры и функций, их двойственность, обуславливающая процесс как в пространственном, так и во временном отношениях. Вот почему в современной теоретической химии центром исследований признается суть химической реакции как единого структурно–функционального образования, определяемого отправным понятием «активированного комплекса», характеризующего функционально–структурные особенности реагирующих молекул в форме единства исходных и конечных продуктов, в качестве промежуточного состояния их (не соединения!). При этом стирается граница между понятием химической структуры и химической реакции — указанный комплекс не может быть охвачен понятиями структуры или функции, став носителем и выразителем динамических отношений, т. к. предстает в обеих ипостасях, включая в себя: а) исходные и конечные продукты; б) химическую реакцию, реализующую химические превращения. Здесь сама химическая реакция в свою очередь выступает как определенная структура. В этом аспекте эволюцию жизни можно рассматривать как цепь усложняющихся активированных комплексов, которые продолжают ветвиться при протекании соответствующего метаболизма, а клетка, организм — предстают как конкретный относительно стабилизированный в данный момент процесс кинетических переходов. Поэтому раскрытие внутренних противоречий структуры и функций не исчерпывается вышерассмотренной одной стороной — зависимостью функций от структуры, тем более, если предмет в процессе самодвижения изменяется, эволюционирует, формируя и развивая иную — новую форму взаимоотношений структуры и функций.

Энтропийный или энтальпийный профиль функционирования конкретной структуры определяется соотношением энергетического потенциала структуры с энергонапряженностью взаимодействующего с ней фактора. Все энергосвязывающие и энерготеряющие формы функционирования взаимосвязаны в одной системе взаимодействия: приобретение энергии для одной структуры соотносится с потерей энергии другой. Весь поток переходов химических элементов выражает структурно — функциональную детерминацию, в то время как развитие биологических систем обуславливается двойственностью взаимоотношений структуры и функции, относительно антиэнтропийным действием специфически функционирующих структур, приводящих к связыванию вещества, энергии. В целом, функционирование изменяет структуру на всех уровнях ее организации в следующих процессах:

а) функция приводит к потере энергии и переходу вещества на более низкий энергетический уровень, определяя его деструкцию (в поле «структура–минус»);

б) функция определяет вступление структуры во взаимодействие с внешним миром и способствует переходу ее на более высокий энергетический уровень, т. е. способствует связыванию энергии в виде той или иной структуры, ее несущей (в поле «структура–плюс»).

Национальный Функциональный продукт питания «Самарский здоровяк» (ФПП «Самарский здоровяк») оказывает влияние как на структурно–функциональные биоструктуры организма, так и на его энтропийно — энтальпийный профиль [2, 10, 16].

Установлено, что белок, служащий сырьем для материала генокода, состоит из незаменимых аминокислот, то есть таких, которые наш организм не вырабатывает самостоятельно. Они поступают только из растительной пищи. Поэтому, настоящее и будущее изучение активности теломеразы, продолжение изучения 3-D структуры ДНК и РНК и проблемы взаимного распознавания ДНК, РНК и белков, регулирующего активность генов, позволяют с одной стороны, достоверно проводить первичную и вторичную профилактику заболеваний, а с другой — способствовать качественному активному и когнитивному долголетию (Рисунок 10) [2, 16].

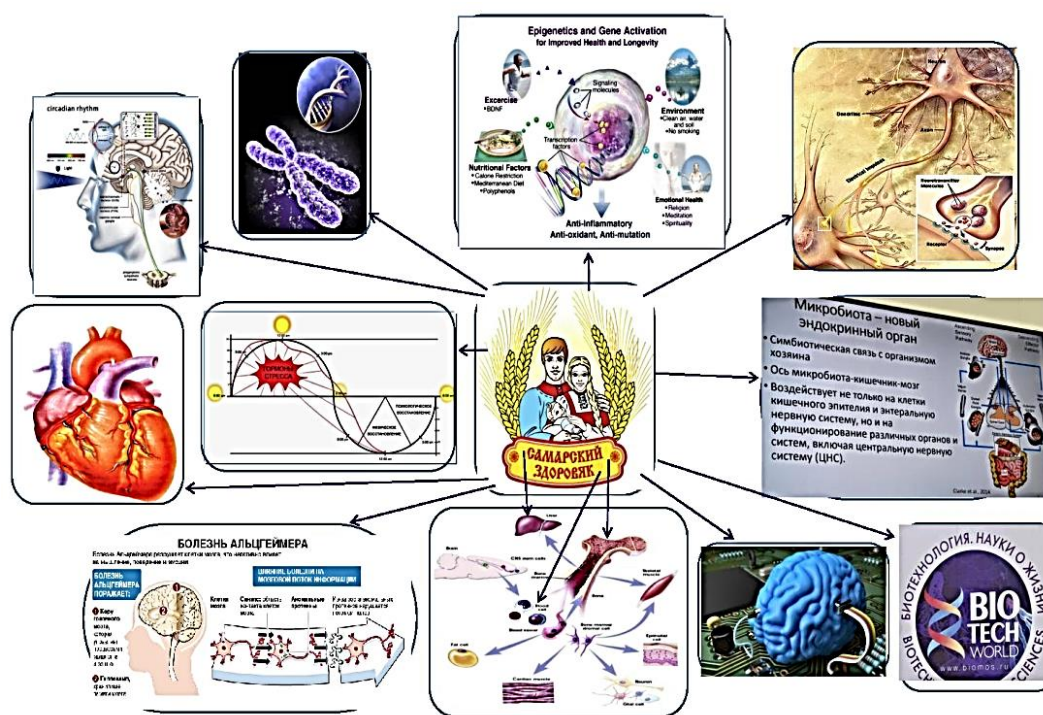


Рисунок 10. Динамический гомеостаз нейроваскулярных связей и профилактики нейродегенеративных заболеваний [2–5, 10, 14–15].

Открытие саморегулирующейся петли обратной связи транскрипции–трансляции как центрального компонента механизма молекулярных часов, с помощью которого гены контролируют циркадианные колебания в клетках и тканях, привело к новой парадигме в нашем понимании того, как организмы адаптируются к циклу «день–ночь».

Общий принцип работы системы молекулярных часов основан на взаимодействии систем обратной связи транскрипции и трансляции белков. Этот молекулярный механизм актуален не только для клеток СХЯ, но и для других областей мозга и тканей, но именно осциллятор СХЯ является ведущим в регуляции работы организма.

Установлено, что 90% серотонина поступает из желудочно–кишечного тракта. *In the gastrointestinal tract in humans, melatonin is 400 times more than in the epiphysis* [20]. Уровни мелатонина изменяют флору кишечника и улучшают антимикробные действия.

ФПП «Самарский здоровяк» обеспечивают циркадианное функционирование нейрооси «мозг–кишечник» с одновременным питанием «мозга» и «микробиоты». Исследователи подчеркнули, что новая концепция, рассматривающая микрофлору кишечника как ключевой регулятор поведения и функционирования головного мозга, представляет собой смену парадигмы в нейронауке и клинической гериатрии. Системно–локальное и индивидуальное сочетанное (медикаментозное и немедикаментозное) вмешательство в циркадианную ось «микробиота–кишечник–мозг» с помощью психобиотиков — микроорганизмов с потенциально положительным влиянием на когнитивное и психическое здоровье, на ежедневном полифункциональном диетическом комплексе — ФПП «Самарский здоровяк», решает демографические и экономические задачи [15–16].

ФПП «Самарский здоровяк» в течение 15 лет на фундаментально–исследовательском и 10 лет на продовольственном рынке функционального питания, установил следующие клинические полифункциональные воздействия на ось «мозг–кишечник» [8]:



1. геропротекторный,
2. дезинтоксикационный,
3. пребиотический,
4. гепатопротекторный,
5. пробиотический,
6. антиоксидантный,
7. постоянный синтез ферментов и гормонов.

Функционально–сбалансированные диеты (диета №7 ФПП «Самарский здоровяк») — это, употребление в пищу на протяжении суток 100% только специально приготовленных цельнозерновых продуктов в течение от 10 до 50 дней. Продолжительность диеты зависит от индивидуальной структуры заболеваемости и полиморбидности, с учетом возраста и профессиональной деятельности.

Алгоритм диеты №7 ФПП «Самарский здоровяк»: после 10 дней употребления только ФПП «Самарский здоровяк», следующие 14 дней воду не ограничивать и питаться в таком режиме (Таблица 2):

- 60% объема пищи за сутки должна составлять ФПП «Самарский здоровяк» (завтрак, ужин);
- 30% объема пищи — отварные или тушеные овощи;
- 10% — супы (рыбные или из птицы), мясо птицы, рыба (отварные).

Таблица 2.

ФУНКЦИОНАЛЬНО–СБАЛАНСИРОВАННЫЕ ДИЕТЫ

Диета №	Злаковые	Овощи	Супы	Мясо, птица	Салаты, фрукты	Десерт
7	100%	—	—	—	—	—
6	90%	10%	—	—	—	—
5	80%	20%	—	—	—	—
4	70%	20%	10%	—	—	—
3	60%	30%	10%	—	—	—
2	50%	30%	10%	10%	—	—
1	40%	30%	10%	20%	—	—
–1	30%	30%	10%	20%	10%	—
–2	20%	30%	10%	25%	10%	5%
–3	10%	30%	10%	30%	15%	5%

ФПП «Самарский здоровяк» — это, стратегический функционально–макробиотический продукт питания с применением нанотехнологий диетического, лечебного и профилактического питания для проведения лечебно–профилактических, восстановительных и оздоровительных мероприятий как в амбулаторных условиях, так и в образовательных, медицинских, социальных и санаторно–курортных учреждениях.

Когнитивная мотивация пациентов позволяет на протяжении более 10 лет комбинировать медикаментозное и немедикаментозное (индивидуальное функциональное питание «Самарский здоровяк» с фитоконпонентами, пре– и пробиотиками) воздействие на нейросеть «мозг–микробиота» для одновременного питания «мозга» и «микробиоты».

Ежегодно, всем пациентам, состоящим на диспансерном наблюдении, проводились тестирования с использованием линейки когнитивных тестов: краткая шкала оценки

психического статуса Mini-Mental State Examination (30-балльная шкала MMSE), Mini-Cog (Мини-Ког) с тестом «Рисования часов», *Мока-тест* (Montreal Cognitive Assessment) [9].

У всех пациентов в 100% случаев нормализовались циркадианные ритмы сна и бодрствования, улучшилось качество сна [9].

В настоящее время продолжают исследования циркадианного управления нейросетью «мозг–микробиота» с одновременным тройным блоком комбинированного воздействия:

1. Первый блок — на СХЯ с использованием циркадианных очков [7, 17].
2. Второй блок — на нейросеть «мозг–микробиота» с применением индивидуального функционального питания «Самарский здоровяк» с фитоконпонентами, пре- и пробиотиками [8, 10, 14].
3. Третий блок — на процессы нейрогенеза и нейропластичность с медико–социальным применением десять комбинированных и/или дополнительных методов, которые оказывают профилактическое и терапевтическое воздействие на когнитивный мозг человека [11].

#### *Заключение*

Во введении мы обращали внимание на то, что хронический стресс стал главной движущей силой эволюции человека, и реализуется эта движущая сила через эпифиз и его основной гормон — мелатонин. Хронический стресс матери во время беременности является причиной повышенного уровня кортикостероидов — гормонов стресса, которые обладают способностью проникать через плаценту и подавлять формирование эпифиза плода (средний вес эпифиза зрелого плода снизился почти в два раза).

Современные исследования свидетельствуют о возможности лечения и профилактики последствий хронического стресса, депрессий, легких и тяжелых когнитивных расстройств (сосудистой деменции и болезни Альцгеймера) [2–6, 9, 11].

Так, в исследовании [20] установлено, что кишечник на 100% отвечает за послеродовое развитие. В кишечнике мелатонин управляет кишечными рефлексам, моторикой, иммунной и секреторной функциями кишечника, энергетическим балансом, регуляцией боли и защищает от воспаления. Кишечник содержит как минимум в 400 раз больше мелатонина, чем шишковидная железа [20].

#### *Выводы*

1. Мелатонин является адаптационным гормоном, участвующим в координации и синхронизации нейроиммунофизиологических процессов.
2. Активность мелатонина проявляется в обеспечении нормальной биоэлектрической активности мозга, циркадианных ритмов, в регуляции активности гипоталамо–гипофизарной области, иммунной системы и антистрессорной защиты организма.
3. Профилактика нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся нейроиммунологическими нарушениями, зависит от работы нейронных цепей, связывающих регионы супрахиазматического ядра (SCN) и экстра–SCN, важных для циркадианного и энергетического контроля и метаболизма.
4. Перспективными являются исследования циркадианного управления нейросетью «мозг–микробиота» с одновременным тройным блоком комбинированного воздействия на циркадианную регуляцию мелатонина и на нейромедиаторы.
5. Управление нейросетью «мозг–микробиота» в соответствии с циркадианными ритмами организма позволит получать новые фундаментальные и клинические эффекты в

работе нейронных цепей с определенными входными и выходными функциями и при регулировании процессов в этих цепях соответствующими фармакологическими, генетическими и физиологическими инструментами.

*Список литературы:*

1. Васендин Д. В. Медико-биологические эффекты мелатонина: некоторые итоги и перспективы изучения // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016. №3 (55). С. 171-178.
2. Волобуев А. Н., Захарова Н. О., Романчук Н. П., Романов Д. В., Романчук П. И., Адыширин-Заде К. А. Современные принципы гериатрического анализа в медицине // Успехи геронтологии. 2016. Т. 29. №3. С. 461-470.
3. Волобуев А. Н., Романчук Н. П., Пятин В. Ф. Циркадианная эпигенетика болезни Альцгеймера // Бюллетень науки и практики. 2018. Т. 4. №8. С. 28-44.
4. Пятин В. Ф., Волобуев А. Н., Романчук Н. П., Щукин Ю. В., Булгакова С. В., Никитин О. Л. Сенильная деменция альцгеймеровского типа: нейрофизиологические и гериатрические аспекты // Бюллетень науки и практики. 2018. Т. 4. №6. С. 53-70.
5. Пятин В. Ф., Колсанов А. В., Широлапов И. В. Современные медицинские технологии восстановления повреждений периферических нервных волокон: клинико-физиологические преимущества метода искусственных нервных туннелей // Успехи геронтологии. 2016. Т. 29. №5. С. 742-750.
6. Пятин В. Ф., Романчук Н. П., Волобуев А. Н. Нейровизуализация и нейропластичность: инновации в диагностике и лечении // Бюллетень науки и практики. 2017. №9 (22). С.51-61.
7. Пятин В. Ф., Романчук Н. П., Романчук П. И., Малышев В. К., Сергеева М. С., Фадеева А. В., Никитин О. Л. Способ нормализации циркадианных ритмов человека. Патент РФ на изобретение 2533965.
8. Разумов А. Н., Малышев В. К., Романчук П. И. Функциональный продукт питания «Самарский здоровяк»: настоящее и будущее в восстановительной медицине и активном долголетии // Вестник восстановительной медицины. 2010. №4. С. 43-48.
9. Романов Д. В., Романчук Н. П. Ранняя диагностика когнитивных нарушений. Самара. 2014. 34 с.
10. Романчук Н. П. Способ производства зернового компонента для пищевого продукта быстрого приготовления и способ производства функционального пищевого продукта быстрого приготовления. Патент РФ на изобретение №2423873.
11. Романчук Н. П., Пятин В. Ф., Волобуев А. Н. Нейропластичность: современные методы управления // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18. №9. С. 92-94.
12. Романчук Н. П., Пятин В. Ф., Волобуев А. Н. Нейрофизиологические и биофизические принципы нейропластичности // Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19. №2. С. 97-101.
13. Романчук Н. П., Пятин В. Ф., Волобуев А. Н. От электроэнцефалографии до позитронно-эмиссионной томографии: гибридные и комбинированные методы управления когнитивным мозгом // Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19. №28. С. 2-8. DOI: 10.26787/nydha-2226-7417-2017-19-8-2-8.
14. Романчук Н. П., Романчук П. И., Малышев В. К. Продукт диетического, профилактического и функционального питания при хронической ишемии головного мозга. Патент РФ на изобретение №2489038.

15. Романчук П. И., Волобуев А. Н., Сиротко И. И., Никитин О. Л. Активное долголетие: биофизика генома, нутригеномика, нутригенетика, ревитализация. Самара, 2013. 416 с.
16. Романчук П. И. Демографическое постарение: современные вызовы и решения // Наука и практика: партнерство и реализации стратегии национального здравоохранения в регионе. Самара, 2015. С. 156-162.
17. Хивинцева Е. В., Захаров А. В., Антипов О. И., Романчук Н. П. Нейрофизиологические маркеры, обуславливающие тяжесть инсомнических расстройств // Биомедицинская радиоэлектроника. 2016. №5. С. 54-57.
18. Asher G., Gatfield D., Stratmann M., Reinke H., Dibner Ch., Dibner C., Kreppel F., Schibler U. SIRT1 Regulates Circadian Clock Gene Expression through PER2 Deacetylation // Cell. 2008. V. 134. №2. P. 317-328.
19. Althani A. A., Marei H. E., Hamdi W. S., Nasrallah G. K., El Zowalaty M. E., Al Khodor S., Al-Asmakh M., Abdel-Aziz H., Cenciarelli C. Human microbiome and its association with health and diseases // Journal of Cellular Physiology. 2016. V. 231. №8. P. 1688-1694. DOI: 10.1002/jcp.25284.
20. Bubenik G. A. Thirty four years since the discovery of gastrointestinal melatonin // Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society. 2008. V. 59. №2. P. 33-51.
21. Ribas-Latre A., Eckel-Mahan K. Interdependence of nutrient metabolism and the circadian clock system: importance for metabolic health // Molecular metabolism. 2016. V. 5. №3. P. 133-152.
22. Huang W. et al. Circadian rhythms, sleep, and metabolism // The Journal of clinical investigation. 2011. V. 121. №6. P. 2133-2141.
23. Свистунов А. А., Осадчук М. А., Осадчук А. М. Мелатонин и перспективы применения препаратов мелатонина в гастроэнтерологии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26. №5. С. 6-12.

#### References:

1. Vasendin, D. V. (2016). Mediko-biologicheskie efekty melatonina: nekotorye itogi i perspektivy izucheniya [Biomedical effects of melatonin: some results and prospects of studying]. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoj akademii*, (3), 171-178.
2. Volobuev, A. N., Zakharova, N. O., Romanchuk, N. P., Romanov, D. V., Romanchuk, P. I., & Adyshirin-Zade, K. A. (2016). Sovremennye printsipy geriatricheskogo analiza v meditsine [Modern principles of the geriatric analysis in medicine]. *Uspekhi gerontologii*, 29(3), 461-470.
3. Volobuev, A., Romanchuk, N., & Pyatin, V. (2018). Circadian epigenetics of Alzheimer's disease. *Bulletin of Science and Practice*, 4(8), 28-44. (in Russian).
4. Pyatin, V., Volobuev, A., Romanchuk, N., Shchukin, Yu., Bulgakova, S., & Nikitin, O. (2018). Senile dementia of Alzheimer's type: neurophysiological and geriatric aspects. *Bulletin of Science and Practice*, 4(6), 53-70. (in Russian).
5. Pyatin, V. F., Kolsanov, A. V., & Shirolapov, I. V. (2016). Sovremennye meditsinskie tekhnologii vosstanovleniya povrezhdenii perifericheskikh nervnykh volokon: kliniko-fiziologicheskie preimushchestva metoda iskusstvennykh nervnykh tunnelei [Recent medical techniques for peripheral nerve repair: nerve guidance conduits update]. *Uspekhi gerontologii*, 29(5), 742-750.
6. Pyatin, V., Romanchuk, N., & Volobuev, A. (2017). Neurovisualization and neuroplasticity: innovations in diagnosis and treatment. *Bulletin of Science and Practice*, (9), 51-61.



7. Pyatin, V. F., Romanchuk, N. P., Romanchuk, P. I., Malyshev, V. K., Sergeeva, M. S., Fadeeva, A. V., & Nikitin, O. L. Sposob normalizatsii tsirkadiannykh ritmov cheloveka. Patent RF na izobretenie 2533965.

8. Razumov, A. N., Malyshev, V. K., & Romanchuk, P. I. (2010). Funktsional'nyi produkt pitaniya "Samarskii zdorovyak": nastoyashchee i budushchee v vosstanovitel'noi meditsine i aktivnom dolgoletii. *Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny*, (4), 43-48.

9. Romanov, D. V., & Romanchuk, N. P. (2014). Rannaya diagnostika kognitivnykh narushenii. Samara, 34. (in Russian).

10. Romanchuk, N. P. Sposob proizvodstva zernovogo komponenta dlya pishchevogo produkta bystrogo prigotovleniya i sposob proizvodstva funktsional'nogo pishchevogo produkta bystrogo prigotovleniya. Patent RF na izobretenie no. 2423873.

11. Romanchuk, N. P., Pyatin, V. F., & Volobuev, A. N. (2016). Neuroplastichnost': sovremennye metody upravleniya [Neuroplasticity: modern methods of management]. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*, 18(9), 92-94. (in Russian).

12. Romanchuk, N. P., Pyatin, V. F., & Volobuev, A. N. (2017). Neirofiziologicheskie i biofizicheskie printsipy neiroplastichnosti [Neurophysiological and biophysical principles of neuronplasticity]. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*, 19(2), 97-101. (in Russian).

13. Romanchuk, N. P., Pyatin, V. F., & Volobuev, A. N. (2017). Ot elektroentsefalografii do pozitronno-emissionnoi tomografii: gibridnye i kombinirovannye metody upravleniya kognitivnym mozgom [From electroencephalography to positron emission tomography: hybrid and combined methods of management cognitive brain]. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*, 19(28), 2-8. (in Russian).

14. Romanchuk, N. P., Romanchuk, P. I., & Malyshev, V. K. Produkt dieticheskogo, profilakticheskogo i funktsional'nogo pitaniya pri khronicheskoi ishemii golovnogogo mozga. Patent RF na izobretenie №2489038.

15. Romanchuk, P. I., Volobuev, A. N., Sirotko, I. I., & Nikitin, O. L. (2013). Aktivnoe dolgoletie: biofizika genoma, nutrigenomika, nutrigenetika, revitalizatsiya. Samara, 416. (in Russian).

16. Romanchuk, P. I. (2015). Demograficheskoe postarenie: sovremennye vyzovy i resheniya [Demographic aging: modern challenges and solutions]. In: *Nauka i praktika: partnerstvo v realizatsii strategii natsional'nogo zdavookhraneniya v regione*, 156-162.

17. Khivintseva, E. V., Zakharov, A. V., Antipov, O. I., & Romanchuk, N. P. (2016). Neirofiziologicheskie markery, obuslovlivayushchie tyazhest' insomnicheskikh rasstroistv [The neurophysiological markers causing weight of insomnichesky frustration]. *Biomeditsinskaya radioelektronika*, (5), 54-57. (in Russian).

18. Asher, G., Gatfield, D., Stratmann, M., Reinke, H., Dibner, C., Kreppel, F., & Schibler, U. (2008). SIRT1 regulates circadian clock gene expression through PER2 deacetylation. *Cell*, 134(2), 317-328.

19. Althani A. A., Marei H. E., Hamdi W. S., Nasrallah G. K., El Zowalaty M. E., Al Khodor S., Al-Asmakh M., Abdel-Aziz H., Cenciarelli C. (2016). Human microbiome and its association with health and diseases. *Journal of Cellular Physiology*, 231(8), 1688-1694. doi:10.1002/jcp.25284.

20. Bubenik, G. A. (2008). Thirty four years since the discovery. *Journal of physiology and pharmacology*, 59(2), 33-51.

21. Ribas-Latre, A., & Eckel-Mahan, K. (2016). Interdependence of nutrient metabolism and the circadian clock system: importance for metabolic health. *Molecular metabolism*, 5(3), 133-152.

22. Huang, W., Ramsey, K. M., Marcheva, B., & Bass, J. (2011). Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *The Journal of clinical investigation*, 121(6), 2133-2141.

23. Svistunov, A. A., Osadchuk, M. A., & Osadchuk, A. M. (2016). Melatonin i perspektivy primeneniya preparatov melatonina v gastroenterologii [Melatonin and its therapeutic prospects in gastroenterology]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 26(5), 6-12. (in Russian).

*Работа поступила  
в редакцию 17.10.2018 г.*

*Принята к публикации  
21.10.2018 г.*

---

*Ссылка для цитирования:*

Пятин В. Ф., Романчук Н. П., Волобуев А. Н. Циркадианное управление нейросетью «мозг-микробиота» // Бюллетень науки и практики. 2018. Т. 4. №11. С. 69-90. Режим доступа: <http://www.bulletennauki.com/pyatin-vf> (дата обращения 15.11.2018).

*Cite as (APA):*

Pyatin, V., Romanchuk, N., & Volobuev, A. (2018). Circadian regulation of the “brain-microbiota” neural network. *Bulletin of Science and Practice*, 4(11), 69-90. (in Russian).