УДК 616.83/.85:616.89 https://doi.org/10.33619/2414-2948/46/03

МОЗГ И МИКРОБИОТА: НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ И ГЕРИАТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

©Тренева Е. В., *ORCID: 0000-0003-0097-7252, SPIN-код: 3522-7865, канд. мед. наук, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, eka1006@yandex.ru*
©Булгакова С. В., *ORCID: 0000-0003-0027-1786, SPIN-код: 9908-6292, д-р мед. наук, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, osteoporosis63@gmail.com*
©Романчук П. И., *ORCID: 0000-0002-0603-1014, SPIN-код: 2546-9211, акад. РАМТН, Гериатрический центр, г. Самара, Россия, Romanchukpi@yandex.ru*
©Захарова Н. О., *ORCID: 0000-0001-7501-830X, SPIN-код: 8673-2311, д-р мед. наук, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, geriatry@mail.ru*
©Сиротко И. И., *ORCID: 0000-0002-8884-7016, SPIN-код: 4165-5005, д-р мед. наук, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, domis@mail.ru*

THE BRAIN AND MICROBIOTA: NEUROENDOCRINE AND GERIATRIC ASPECTS

©Treneva E., *ORCID: 0000-0003-0097-7252, SPIN-code: 3522-7865, M.D., Samara State Medical University, Samara, Russia, eka1006@yandex.ru*
©Bulgakova S., *ORCID: 0000-0003-0027-1786, SPIN-code: 9908-6292, Dr. habil., Samara State Medical University, Samara, Russia, osteoporosis63@gmail.com*
©Romanchuk P., *ORCID: 0000-0002-0603-1014, SPIN-code: 2546-9211, Academician of the Russian Academy of Medical and Technical Sciences, Geriatric Center, Samara, Russia, Romanchukpi@yandex.ru*
©Zakharova N., *ORCID: 0000-0001-7501-830X, SPIN-code: 8673-2311, Dr. habil., Samara State Medical University, Samara, Russia, geriatry@mail.ru*
©Sirotko I., *ORCID: 0000-0002-8884-7016, SPIN-code: 4165-5005, Dr. habil., Samara State Medical University, Samara, Russia, domis@mail.ru*

Аннотация. Нейрокоммуникации головного мозга с «кишечным мозгом» обеспечивают работу нейросети «ось кишечник–мозг» (Gut–Brain Axis, GBA). Перспективными являются исследования нейросетей «микробиота–мозг» на нейроэндокринном и нейрофизиологическом уровне. Микробиота — орган, играющий важную роль в обеспечении здоровья человека и в развитии различных заболеваний, в том числе и возраст ассоциированных. В схемы лечения патологии, связанной с возрастом, входят традиционные методы лечения (восстановление уровня мелатонина и циркадианных ритмов, физические упражнения, правильное, сбалансированное, функциональное питание, принципы здорового образа жизни и т. д.), но с учетом имеющихся научных данных необходимо включать в перечень лечебных и реабилитационных мероприятий методы управления составом и/или разнообразием кишечной микробиоты. Висцеральный и когнитивный мозг, регулируя уровни мелатонина, изменяют флору кишечника и улучшают антимикробные действия. Функциональное и сбалансированное питание обеспечивают циркадианное функционирование нейрооси «мозг–кишечник» с одновременным питанием «мозга» и

«микробиоты». Новая концепция, рассматривающая микрофлору кишечника как ключевой регулятор поведения и функционирования головного мозга, представляет собой смену парадигмы в нейронауке и клинической гериатрии. Возрастной дефицит энергии нейронов способствует патогенезу ряда нейродегенеративных заболеваний. Омолаживающие свойства мелатонина регулируют энергетический обмен, что приводит к долголетию. Связь между постменопаузальным синдромом и психическими расстройствами сильна и подтверждается многими различными исследованиями. Учитывая эти результаты, в будущем стратегии восстановления/регулирования биодоступности гормонов могут предложить массовый нейроэндокринный потенциал в борьбе с возрастными заболеваниями, прежде всего с болезнью Альцгеймера. Дальнейшие междисциплинарные, межвузовские и межведомственные исследование полимодальности нейросетей с нейрофизиологическими и нейроэндокринными механизмами в нейробиологических и хрономедицинских процессах функционирования «когнитивного» и «висцерального» мозга, позволит сохранить достаточную нейропластичность и повысить когнитивный резерв головного мозга *Homo sapiens*.

Abstract. Neuro communication brain ‘the gut brain’ provides the neural network with the ‘axis of the bowel-brain’ (Gut-Brain Axis, GBA). Promising are the studies of neural networks ‘microbiota-brain’ at the neuroendocrine and neurophysiological level. Microbiota — an organ that plays an important role in ensuring human health and in the development of various diseases, including age–associated. The treatment regimens for age–related pathology include traditional methods of treatment (recovery of melatonin and circadian rhythms, physical exercise, proper, balanced, functional nutrition, principles of a healthy lifestyle, etc.), but taking into account the available scientific data, it is necessary to include in the list of therapeutic and rehabilitation measures methods of managing the composition and/or diversity of intestinal microbiota. Visceral and cognitive brain regulating melatonin levels alter intestinal flora and improve antimicrobial actions. Functional and a balanced diet ensure the functioning of the circadian neuro axis ‘brain–gut’ while eating ‘brain’ and ‘microbiota’. The new concept, which considers the intestinal microflora as a key regulator of brain behavior and functioning, represents a paradigm shift in neuroscience and clinical geriatrics. Age–related energy deficit of neurons contributes to the pathogenesis of a number of neurodegenerative diseases. The rejuvenating properties of melatonin regulate energy metabolism, which leads to longevity. The link between postmenopausal syndrome and mental disorders is strong and has been confirmed by many different studies. Given these results, future strategies to restore/regulate hormone bioavailability may offer massive neuroendocrine potential in the fight against age–related diseases, particularly Alzheimer’s disease. Further interdisciplinary, inter-University and interdepartmental study of polymodality neural networks with neurophysiological and neuroendocrine mechanisms in neurobiological and chronomedicine the processes of functioning ‘cognitive’ and ‘visceral’ brain, will enable you to save sufficient neuroplasticity to increase cognitive reserve of the brain of *Homo sapiens*.

Ключевые слова: когнитивная нейрофизиология, мелатонин, нейровизулизация, нейрореабилитация, нейросеть «мозг-микробиота», физическая активность, функциональное питание, хрономедицина, циркадианные очки, нейроэндокринология, болезнь Альцгеймера.

Keywords: cognitive neurophysiology, melatonin, neuroimaging, neurorehabilitation, brain-microbiota neural network, physical activity, functional nutrition, chronomedicine, circadian glasses, neuroendocrinology, Alzheimer’s disease.

Т. 5. №9. 2019
DOI: 10.33619/2414-2948/46

Современная нейронаука — это междисциплинарные, межвузовские и межведомственные направления, которые фокусируются на изучении нервной системы и влияния мозга на поведение и мыслительную способность людей. Нейронаука тесно сотрудничает с такими дисциплинами как математика, лингвистика, инженерия, информатика, когнитивная нейробиология, химия, философия, психология и медицина, так как знания в этих областях могут способствовать пониманию работы головного мозга и других составляющих ЦНС (Рисунок 1) [1, 2, 4, 9, 11, 14-19].

Инновационные методы П4-медицины управления нейропластичностью позволяют провести своевременную профилактику факторов, снижающих нейропластичность, сохранить факторы положительного влияния на висцеральный и когнитивный мозг, а главное — своевременно применить в практическом здравоохранении комбинированные методы сохранения и развития когнитивного мозга человека, в различные возрастные периоды [1, 5, 6, 9, 11, 12].

Внедрение результатов исследования Н. П. Романчук в 2010, 2013, 2016, 2017, 2019 [1, 5, 7-10, 12, 15-17] позволяет восстановить функционирование циркадианной системы человека, нормализовать уровень и концентрацию мелатонина в организме, осуществлять регуляцию процессов сна и бодрствования, управлять нейропластичностью, проводить профилактику когнитивных нарушений, активировать собственные циркадианные ритмы и их синхронизацию с окружающей средой, через использование мультимодальной схемы повышения циркадного уровня гормона мелатонина в крови человека: циркадианные очки, функциональное питание и физическая активность.

Рисунок 1. Здоровье человека в формате междисциплинарного, межвузовского и межведомственного взаимодействия.

Исследование микробиома человека стало реальностью благодаря наличию мощных технологий метагеномики и метатранскриптомного анализа. Нейровизуализация и методы секвенирования нового поколения установили взаимодействия хозяина и микроорганизмов, идентифицируют потенциальные гены и пути, связанные со здоровьем человека, и его предрасположенность к различным заболеваниям [11].

Индивидуальное сочетанное (медикаментозное и немедикаментозное) вмешательство в циркадианную ось «микробиота–кишечник–мозг» с помощью ежедневного употребления функциональных продуктов питания, положительно влияет на когнитивное и психическое здоровье человека. Дальнейшее исследование полимодальности нейросетей с нейрофизиологическими и нейроэндокринными механизмами в нейробиологических и хрономедицинских процессах функционирования «когнитивного» и «висцерального» мозга,

Т. 5. №9. 2019
DOI: 10.33619/2414-2948/46

позволит сохранить достаточную нейропластичность и повысить когнитивный резерв головного мозга [7, 9].

Разработаны комбинированные и/или дополнительные методы, которые активируют процессы нейрогенеза в головном мозге и его нейропластичность [8, 9, 10].

Разработан алгоритм ранней диагностики когнитивных нарушений, который позволяет своевременно диагностировать когнитивные расстройства, установить степень тяжести, провести дифференциальную диагностику нейродегенерации [9, 13].

Функциональные продукты питания различные по составу, с системным воздействием как на гуморальные и гормональные циркадианные колебания, так и на персонифицированное состояние здоровья, и его полиморбидность. Включение в комбинированную схему функционального продукта питания обусловлено его сбалансированностью по содержанию микро– и макроэлементов, витаминов и минералов, клетчатки и др., необходимых мужскому и женскому организму человека как для профилактики гормональных нарушений в репродуктивной системе, так и для диетического, профилактического и функционального питания при диссомнии, десинхронозе [7].

Концентрация мелатонина в желудочно–кишечных тканях превосходит уровень крови в 10–100 раз, а в желудочно–кишечном тракте по крайней мере в 400 раз больше мелатонина, чем в шишковидной железе [84, 85]. Организм человека представляет собой симбиотическое сообщество многочисленных эукариотических, прокариотических клеток, вирусов и архебактерий. Общее число соматических и зародышевых клеток достигает 1 трлн, а микробных клеток — свыше 100 трлн. В системно-интегративной деятельности головного мозга человека насчитывается огромное количество — примерно 10 млрд связанных между собой и постоянно взаимодействующих клеток [10].

Двунаправленная передача сигналов между желудочно-кишечным трактом и мозгом регулируется на нервном, гормональном и иммунологическом уровнях (Рисунок 2) [22].

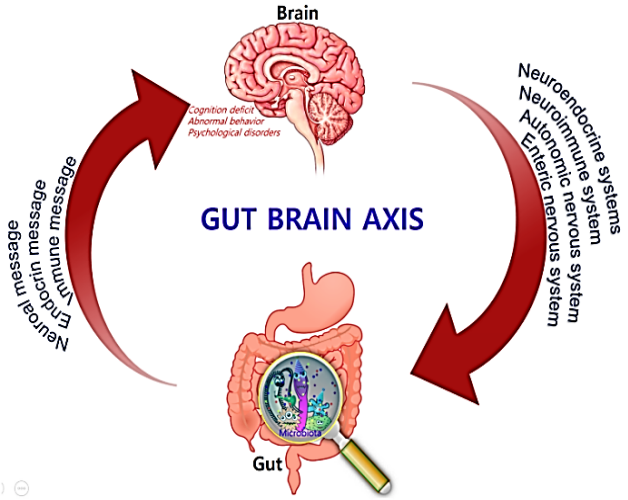

Рисунок 2. Нейрокоммуникации нейросети «ось кишечник–мозг» (Gut–Brain Axis) [22].

Т. 5. №9. 2019
DOI: 10.33619/2414-2948/46

Болезнь Альцгеймера является нейродегенеративным расстройством, характеризующимся прогрессирующей потерей памяти, языка и когнитивных способностей. Согласно классической модели «амилоидного каскада», заболевание возникает в результате избыточной продукции бета-амилоидного пептида (Aβ) после нарушения гомеостатических механизмов, которые регулируют протеолитическое расщепление белка-предшественника амилоида (APP). Амилоиды, ассоциированные с болезнью Альцгеймера, состоят в основном из периваскулярного амилоида, обогащенного 42-аминокислотным пептидом Aβ42 [22].

Следовательно, кишечные микробы могут изменять уровни метаболитов, связанных с нейромедиаторами, влияя на связь между кишечником и мозгом и / или изменяя функцию мозга (Рисунок 2) [22].

Кроме того, многие бактерии способны синтезировать и генерировать многие нейромедиаторы и нейромодуляторы, а также нейропептиды из энтероэндокринных клеток, что указывает на возможное участие кишечной микрофлоры в развитии болезни Альцгеймера [22, 86-96].

Кишечная микробиота — сложное сообщество, которое помогает поддерживать динамичный метаболический экологический баланс. В организме взрослого человека насчитывается около 100 триллионов бактерий, 80% из которых находятся в кишечнике, что примерно в десять раз больше, чем в клетках человеческого тела. Кишечный микробиом содержит более 100 видов бактерий, кодирующих в 150 раз больше генов, чем геном человека. Хорошо известно, что микробиом человека состоит из более, чем 5000 штаммов микробов и более 1000 видов микрофлоры [97, 98].

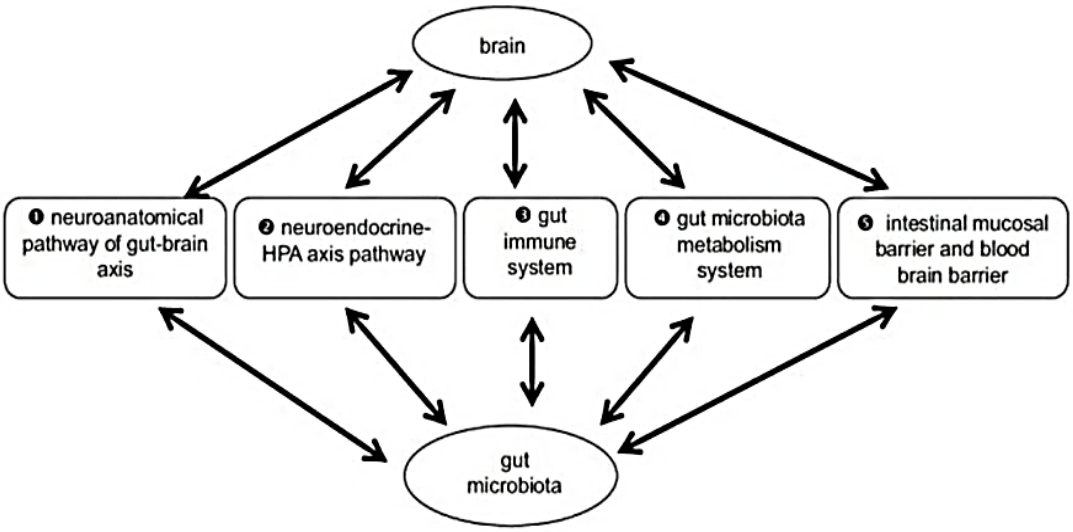

Рисунок 3. Кишечная микробиота — ось мозга. Пять возможных путей (1–5) «мозг–микробитота»: (1) нейроанатомический путь, является важной базой для нейроэндокринно–гипоталамо–гипофизарно–надпочечниковой оси (2), иммунная системы кишечника (3), микрофлора кишечника, обмена веществ, система метаболизма microbiota (4), кишечный слизистый барьер и гематоэнцефалический барьер (5) нейромедиаторы и нейронные регуляторы, синтезируемые кишечными бактериями, и барьеры, включая слизистый барьер кишечника и гематоэнцефалический [23].

Кишечная микробиота — мозговая ось — это «восходящий» термин, в отличие от «нисходящего» термина «мозговая кишечная микробиота», независимо от того, что называется, его значение относится к двунаправленной сети связи между кишечником и мозгом. В его состав входят кишечная микробиота и продукты ее обмена, симпатическая и

парасимпатическая ветви, нервно–иммунная система, нейроэндокринная система, центральная нервная система. Более того, между кишечной микробиотой и мозгом могут существовать пять путей сообщения, включая нейронную сеть кишечного мозга, нейроэндокринно–гипоталамо–гипофизарно–надпочечниковую ось, нейроэндокринную ось, иммунную систему кишечника, некоторые нейромедиаторы и нейронные регуляторы, синтезируемые кишечными бактериями, и барьеры, включая слизистый барьер кишечника и гематоэнцефалический барьер (Рисунок 3) [23].

Понимание того, как нейронные клетки влияют на доступность энергии, можно объяснит сложную природу стареющего мозга, как в физиологическом, так и в патологическом состояниях [14, 18, 19, 99].

Женская репродуктивная ось, по существу, состоит из гипоталамо–гипофизарно-яичниковой оси. Репродуктивная ось стареет до нефункционального состояния (менопаузы) гораздо раньше, чем другие системы органов, в то время как в остальном женщина здорова. Основой репродуктивного старения у женщин является истощение яйцеклеток в яичнике. Постменопауза определена менструальным циклом и инкреторными изменениями, как нарушенные овариально-гипофизарно-гипоталамические отношения обратной связи, снижении уровня эстрогена, и уменьшенные уровни прогестерона. Многие психопатологические изменения могут иметь место, но чаще всего женщины испытывают легкие когнитивные нарушения, беспокойство, раздражительность, перепады настроения и депрессию. Эстрогены влияют на депрессию и депрессивное поведение через взаимодействие с нейротропными факторами и через влияние на серотонинергическую систему [2].

Менопауза — это событие в жизни женщины, которое знаменует конец репродуктивной функции. Процесс репродуктивного старения является постепенным и начинается в раннем менопаузальном переходе. Снижение выработки эстрогенов в яичниках вызывает физические симптомы, метаболические изменения, а также влияет на настроение и когнитивные способности. Связь между постменопаузальным синдромом и психическими расстройствами сильна и подтверждается многими различными исследованиями. Учитывая эти результаты, в будущем стратегии восстановления / регулирования биодоступности гормонов могут предложить массовый нейроэндокринный потенциал в борьбе с возрастными заболеваниями, прежде всего с болезнью Альцгеймера [2, 3, 40].

В исследованиях Н. П. Романчук (2010) [7] установлено, что системно–локальное и индивидуальное сочетанное (медикаментозное и немедикаментозное) вмешательство в циркадианную ось «микробиота–кишечник–мозг» с помощью ежедневного употребления функциональных продуктов питания, положительно влияет на когнитивное и психическое здоровье человека. Висцеральный и когнитивный мозг регулируя уровни мелатонина изменяют флору кишечника и улучшают антимикробные действия. Функциональное и сбалансированное питание обеспечивают циркадианное функционирование нейрооси «мозг–кишечник» с одновременным питанием «мозга» и «микробиоты». Новая концепция, рассматривающая микрофлору кишечника как ключевой регулятор поведения и функционирования головного мозга, представляет собой смену парадигмы в нейронауке и клинической гериатрии.

Возрастной дефицит энергии нейронов способствует патогенезу ряда нейродегенеративных заболеваний. Омолаживающие свойства мелатонина регулируют энергетический обмен, что приводит к долголетию [11, 14, 19, 99].

Внедрение изобретения Н. П. Романчук [7] позволило получить пищевой продукт для подавления свободно–радикальной активности, инвазивной детоксикации организма

Т. 5. №9. 2019
DOI: 10.33619/2414-2948/46

человека, оптимизации нейрогенной регуляции сосудистого тонуса и восстановления репродуктивных функций у лиц мужского и женского пола.

Дисбаланс кишечных бактерий «плохие / хорошие» — ассоциируется с высокой восприимчивостью к госпитальным инфекциям и худшим прогнозом. Влияние негативных факторов, связанных как с изменением внутренней среды макроорганизма, так и достаточно агрессивной терапией, приводит к резкому изменению видового разнообразия микробиоты [20], и, как следствие, изменению функциональной активности микробного сообщества, достигая максимальных нарушений при критических состояниях, вплоть до развития необратимых поломок гомеостаза и гибели организма хозяина. Создается порочный круг: нарушение функции кишечной микробиоты у пациентов при критическом состоянии приводит к избыточной продукции определенных микробных метаболитов, которые в свою очередь оказывают патологическое воздействие на органы и системы макроорганизма [21].

Наибольшее количество микрофлоры организма человека приходится на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), включая ротоглотку — 75–78%. Кишечник населен более чем 10^{14} микроорганизмами (кишечная микробиота). Это более 50 родов и 500 видов бактерий, количество которых в ЖКТ человека превышает на один порядок число клеток человеческого организма. Большинство микроорганизмов колонизирует подвздошную и толстую кишку. Численность микробиоты постепенно увеличивается по ходу кишечника, составляя в тонкой кишке 10^2-10^7 КОЕ/г и достигая максимума в толстом кишечнике — до 10^{11} КОЕ/г, что обусловлено различием pH и действием ферментов в различных отделах кишечника [24].

Состав кишечной микробиоты формируется в течение одного–трех лет после рождения, может изменяться в результате приема пищи, стресса, лечения антибиотиками, старения [25, 26, 27]. Основные представители микробиоты у взрослого человека — *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, далее по распространенности следует *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Faecalibacteria* [28]. С возрастом видовое разнообразие микробиоты снижается: у пожилых доминируют *Bacteroidetes* в отличие от молодых у которых преобладают *Firmicutes*, количественно снижаются *Bifidobacteri*a, увеличиваются *Enterobacteria (Escherichia coli*), уменьшается количество бактерий с противовоспалительными свойствами, таких как *Faecalibacterium prauznitzii* [29].

Функции кишечной микробиоты разнообразны [24, 27]:

1. Обеспечение колонизационной резистентности: подавление транслокации микроорганизмов из просвета кишечника в системный кровоток. Межмикробный антагонизм: продукция органических кислот, перекиси водорода, мурамидазы, антибиотикоподобных веществ;

2. Пищеварительная: расщепление пищевых волокон, синтез короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), участие в обмене желчных кислот, синтезе и усиление активности пищеварительных ферментов, контроль массы тела;

3. Иммуномодулирующая: участвуют в синтезе IgA, интерферонов, про- и противовоспалительных цитокинов, лизоцима и др.

4. Синтетическая функция: синтез витаминов (группы К, группы В), аминокислот, биоактивных аминов и других биологически активных веществ;

5. Дезинтоксикационная, антимутагенная, антиканцерогенная функция: гидролиз продуктов метаболизма белков, липидов, углеводов, инактивация гистамина, ксенобиотиков, проканцерогенов, деконъюгация желчных и гидроксилирование жирных кислот;

6. Регуляторная функция: регуляция иммунной, эндокринной, нервной систем (последней — через так называемую «кишечно-мозговую ось» — «gut-brain axis»).

Кишечная микробиота — экстракорпоральный орган, играющий важнейшую роль в обеспечении здоровья человека и в развитии заболеваний. Дисбиоз кишечника связан с такими заболеваниями, как ожирение, сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, аутизм, воспалительные заболевания кишечника, злокачественные новообразования (колоректальный рак, рак молочной железы, гепатоцеллюлярная карцинома), большая часть которых носит явный возраст-ассоциированный характер [30–35].

Население мира быстро стареет. За период с 2000 по 2050 гг. доля населения мира в возрасте старше 60 лет удвоится примерно с 11% до 22%. Ожидается, что абсолютное число людей в возрасте 60 лет и старше возрастет за этот же период с 605 млн до 2 млрд человек. Во всем мире происходит рост ожидаемой продолжительности жизни. К 2020 г. впервые в истории численность людей в возрасте 60 лет и старше превысит численность детей младше 5 лет [36]. Вместе с этим происходит и рост заболеваний, ассоциированных с возрастом, таких как болезнь Альцгеймера, остеопороз, саркопения, атеросклероз и сердечно–сосудистая патология, являющихся основными причинами снижения активности повседневной жизни и инвалидности во всем мире, несущих огромные медико–социальные затраты [34, 37, 38, 65, 66]. Остро стоит вопрос поиска методов профилактики и лечения таких заболеваний.

Кишечная микрофлора взаимодействует с нервной [35, 39, 40], костно–мышечной [41–43], сердечно–сосудистой [37, 45, 46] системами. Высказано предположение, что воздействие на кишечную микробиоту может быть ключевой стратегией для профилактики и/или лечения вышеуказанных возраст-ассоциированных заболеваний. Доказаны три возможных механизма посредством которых кишечная микробиота может воздействовать на органы и системы. Во-первых, поглощение питательных веществ из пищи или продукция микробных метаболитов, таких как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) или витамины; во-вторых, регулирование системного иммунного ответа; в-третьих, обеспечение колонизационной резистентности [47]. Мы постарались систематизировать современные представления о роли кишечной микробиоты в развитии болезни Альцгеймера, остеопороза, саркопении, атеросклероза и ССЗ.

Болезнь Альцгеймера — нейродегенеративное заболевание и основная причина снижения когнитивных функций у пожилых людей. Патологическим субстратом болезни Альцгеймера является отложение бета-амилоида (Aβ) в головном мозге. Нейровоспалительные реакции, вызванные совместным влиянием отложений Aβ, липополисахаридов (ЛПС), воздействия бактериальных продуктов или нейроактивных молекул, могут быть более важны для развития болезни Альцгеймера, чем отложения самого Aβ [48]. Идентифицирована ось микробиота–кишечник–головной мозг. Эта ось позволяет кишечной микробиоте влиять на физиологию и патологию головного мозга. Барьеры слизистой оболочки кишечника иногда разрушаются патогенными бактериями и их продуктами, такими как ЛПС, что ведет к увеличению проницаемости кишечного эпителия и транслокации в кровоток и через гематоэнцефалический барьер в головной мозг токсических продуктов. Бактерии и/или их продукты из кишечника могут вызывать хронические воспалительные реакции в головном мозге, причем эти реакции, в свою очередь, ведут к развитию нейродегенеративных поражений головного мозга, характерных для болезни Альцгеймера [49]. Сигнальные пути через ось кишечник-мозг могут участвовать в патогенезе болезни Альцгеймера [50, 51]. Иммунная система может быть важным регулятором кишечно-мозговых взаимодействий. Кишечные микроорганизмы влияют на созревание и функцию микроглии, наиболее распространенного типа иммунокомпетентных клеток, находящихся в мозге [52]. Микробиота кишечника модулирует активность астроцитов, которые способны

распознавать антиген и вырабатывать цитокины. Микроорганизмы модулируют активацию и созревание периферических иммунокомпетентных клеток. Все эти действия кишечной микробиоты могут быть связаны с нейровоспалением, повреждением головного мозга, аутоиммунитетом [53]. Головной мозг может регулировать работу кишечника с помощью неврологических, иммунных, гормональных взаимодействий [34].

Мыши без кишечной микробиоты (GF) предоставляют важную информацию о роли микробиоты кишечника в гомеостазе и функции головного мозга. Мыши GF характеризуются поведением, подобным тревожному, что может быть связано с повышенной экспрессией белка постсинаптической плотности [54]. У мышей GF обнаружен дефицит пространственной или рабочей памяти [55]. Эти данные позволяют предположить, что кишечная микробиота играет ключевую роль в нормальном функционировании головного мозга.

Кишечная микробиота играет и отрицательную роль [56]. Эксперименты на мышиной модели болезни Альцгеймера обнаружили, что отложение Aβ в головном мозге у трансгенных мышей GF–APPPS1 ниже, чем у традиционно выращенных трансгенных мышей APPPS1. Колонизация мышей GF–APPPS1 микробиотой показала повышенные уровни депонирования Aβ в головном мозге, что указывает на то, что кишечная микробиота участвует в отложениях Aβ в головном мозге [56]. Эти данные позволяют предположить, что состав и/или баланс кишечной микрофлоры может оказывать определенное влияние на физиологию и патологию мозга.

Микробиота кишечника продуцирует ряд веществ, в том числе КЦЖК, серотонин, ЛПС, которые действуют как медиаторы не только физиологических функций, но и патологических реакций. Основными КЦЖК являются бутират, ацетат, пропионат, причем каждая молекула имеет специфические функции в кишечнике и/или головном мозге. Бутират обладает защитными свойствами в головном мозге [57]. Введение бутирата натрия на модели болезни Альцгеймера мышей улучшило обучение и функцию памяти [58]. Из фекалий пациентов с болезнью Альцгеймера выделены четыре новых вида культивируемых бактерий, продуцирующих бутират; изучение механизма синтеза бутирата этими бактериями может дать новый подход к стимулированию производства бутирата в кишечнике, что, возможно, приведет к улучшению функции памяти у пациентов с болезнью Альцгеймера [59].

Кишечная микробиота вырабатывает более 90% всего серотонина организма человека, важного метаболита, регулирующего когнитивные способности, экзогенный серотонин оказался эффективным в снижении отложений Aβ в головном мозге [49]. У мышей GF наблюдается снижение уровня серотонина в сыворотке, что подтверждает тот факт, что кишечная микробиота является основным источником серотонина. До настоящего времени отсутствуют доказательства того, что в физиологических условиях серотонин, вырабатываемый в кишечнике, преодолевает гематоэнцефалический барьер. Фактическая роль серотонина, вырабатываемого в кишечнике, в функции головного мозга остается неясной. Такие метаболиты кишечной микробиоты, как маннит, янтарная кислота, 3,4-дигидроксибензолуксусная кислота могут быть связаны с ухудшением когнитивных функций или предрасположенностью к болезни Альцгеймера [48].

Отсутствуют доказательства того, что какой-то определенный микроорганизм связан с развитием болезни Альцгеймера. Показано, что уменьшение разнообразия микроорганизмов в микробиоте связано с болезнью Альцгеймера [49]. Аналогичная отрицательная корреляция между разнообразием кишечной микробиоты и восприимчивостью к развитию болезни Альцгеймера наблюдалась при сравнительном анализе кишечных микроорганизмов у людей из развитых и развивающихся стран. Микробное разнообразие ниже, а распространенность

Т. 5. №9. 2019
DOI: 10.33619/2414-2948/46

болезни Альцгеймера выше в развитых странах, чем в развивающихся [60].

Вклад кишечной микробиоты в когнитивную функцию косвенно подтверждается влиянием пробиотических микроорганизмов на болезнь Альцгеймера. Пробиотические микроорганизмы поддерживают или восстанавливают нормальную микрофлору кишечника. Обнаружено, что прием пробиотиков, содержащих *Lactobacillus helvetics* R0052 и *Bifidobacterium longum* R0175, облегчает когнитивно-поведенческие реакции на внешние раздражители у здоровых добровольцев [28]. Введение штамма A1 *Bifidobacterium breve* мышам с болезнью Альцгеймера -моделями устраняет когнитивную дисфункцию [61]. Эти данные указывают на то, что изменения в микробиоте кишечника могут в достаточной степени улучшить когнитивную функцию, и предполагают, что пробиотики могут обладать возможным терапевтическим потенциалом у пациентов с болезнью Альцгеймера.

Остеопороз — системное заболевание, характеризующееся снижением плотности и нарушением качества костной ткани, является основной причиной низкотравматичных переломов трубчатых и губчатых костей. Эти переломы часто снижают ADL или качество жизни пациента и могут привести к обездвиженности. Патогенез заболевания сложный, но общие процессы включают повышенную резорбцию кости, сниженное костеобразование.

Связи между кишечной микробиотой и костной тканью обнаружены в исследованиях на мышах. По сравнению с нормальными мышами, мыши GM показали увеличение объема трабекулярной костной ткани, причем эти параметры снижаются после колонизации [42]. Количество CD_{4+}T-клеток и клеток–предшественников остеокластов (CD_{11b+}/Gr_{1-}), экспрессия мРНК, кодирующей остеолитический цитокин TNF-α, снижаются в костном мозге мышей GM, причем все эти факторы ведут к снижению остеокластогенеза [42].

Кишечная микробиота повышает сывороточные концентрации инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1), что способствует остеогенезу и ремоделированию костной ткани [62]. Истощение микробиоты при введении антибиотиков широкого спектра действия снижает уровни IGF-1 в сыворотке. Снижение обратимо: при добавлении КЦЖК (предполагалось, что продукция КЦЖК микробиотой через ферментацию пищевых волокон может индуцировать экспрессию IGF-1) происходит восстановление уровня IGF-1. Эти исследования свидетельствуют, что кишечная микробиота регулирует метаболизм костной ткани, хотя ее влияние может различаться в зависимости от генетического фона, возраста и или пола. Роль кишечной микробиоты в метаболизме костной ткани можно проанализировать, оценивая влияние пробиотиков или пребиотиков на плотность кости. В моделях на мышах эффекты кишечной микробиоты проанализированы у самцов и овариэктомированных самок (последние являются моделью постменопаузального, дефицитного по эстрогену состояния). Штаммы *Lactobacillus* увеличивают костную массу наряду с изменениями в микробиоте кишечника [63]. *Lactobacillus ruteri*, вводимая овариэктомированным мышам, защищает их от потери костной массы, возможно, путем снижения экспрессии Trap 5 и рецепторного реактиватора лиганда NF-κB, которые являются маркерами активации остеокластов и резорбции кости, что ведет к снижению остеокластогенеза. Пероральное введение *Bifidobacterium longum* на протяжении 16 недель крысам с овариэктомией, повышает костеобразование, о чем свидетельствует рост концентрации остеокальцина в сыворотке, как маркера функции остеобластов, снижение костной резорбции, о чем свидетельствуют снижение концентрации С-концевых телопептидов в сыворотке, что ведет к увеличению плотности костей [64]. Эти эффекты опосредованы активацией генов *Bem-2* и *Sparc*, первый из которых является ключевым геном для дифференцировки остеобластов, а второй - геном, участвующим в кальцификации костной ткани.

Т. 5. №9. 2019
DOI: 10.33619/2414-2948/46

В ряде исследований описано влияние пребиотиков на плотность кости. Пребиотики — неперевариваемые пищевые ингредиенты, которые способствуют росту полезных микроорганизмов в кишечнике. Основными пребиотиками являются неперевариваемые олигосахариды, такие как фруктоолигосахариды (ФОС), галактоолигосахариды (ГОС), ксилоолигосахариды, инулин, при этом ФОС и ГОС увеличивают количество бифидобактерийв кишечнике [68]. Введение ГОС или инулина здоровым самцам крыс увеличивает всасывание кальция из кишечника, что ведет к увеличению минерализации костной ткани и ее плотности [41]. ФОС и инулин усиливают всасывание кальция в кишечнике у самцов крыс с гастрэктомией и овариэктомированных самок крыс [67]. Основной механизм, с помощью которого пребиотики увеличивают абсорбцию кальция из кишечника, может включать производство КЦЖК микробиотой путем ферментации пребиотиков, при этом показано, что КЦЖК непосредственно стимулируют абсорбцию кальция эпителием кишечника [69].

Применение пробиотиков или пребиотиков может стать новым способом профилактики и лечения остеопороза. Имеются данные свидетельствующие, что пребиотики эффективны у пациентов с постменопаузальным или сенильным остеопорозом, в одном исследовании сообщалось, что пищевые добавки кальция и ФОС оказали благотворное влияние на костную ткань женщин с постменопаузальным остеопорозом [67].

Саркопения — состояние, при котором сокращение мышечной массы сопровождается снижением мышечной функции. Причины мышечной слабости включают старение, гиподинамию, мальнутрицию, сахарный диабет [38].

Ряд исследований показали влияние кишечной микробиоты на скелетные мышцы. Метаболиты кишечной микробиоты действуют в качестве питательных веществ и модуляторов метаболизма мышечной ткани. К кишечным метаболиты относят фолат, витамин B_{12}, триптофан. Идентифицированы бактерии, участвующие в производстве каждого из питательных веществ или метаболитов [43, 44]. Предполагается, что возможные эффекты на мышечную ткань включают биосинтез аминокислот, синтез или метилирование ДНК, предотвращение окислительного стресса или повреждения эндотелия, стимуляцию анаболизма или пролиферацию клеток посредством синтеза IGF-1 [70]. Для КЦЖК (в большей степени бутирата) точкой приложения являются митохондрии мышц, что приводит к стимуляции митохондриального биогенеза посредством связывания с рецепторами жирных кислот 2 и 3 типов [71]. Бутират способствует предотвращению потери мышц и поддержанию мышечной массы посредством противовоспалительных эффектов и активации регуляторных путей, что ведет к увеличению продукции АТФ и подавлению катаболизма мышечного белка и апоптоза миоцитов [72]. Микробный метаболит уролитин А, сохраняет биогенез митохондрий клеток скелетных мышц, улучшает работоспособность у мышей и крыс [73]. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование показало, что пероральный прием уролитина А улучшает мышечные и митохондриальные показатели [74].

Состав кишечной микробиоты, характерный для пациентов с саркопенией, не определен. Анализ влияния пробиотиков на саркопению показал, что добавление *Lactobacillus* предотвращает уменьшение мышечной массы у мышей с острым лейкозом [75]. Лечение пожилых пациентов пребиотиками, содержащими ФОС и инулин в течение 13 недель, улучшило мышечную функцию, о чем свидетельствует снижение утомления и улучшение показателей динамометрии [76]. Доказано, что функция и масса мышц связаны с составом кишечной микробиоты.

Атеросклероз является причиной сердечно-сосудистых заболеваний, которые приводят

к снижению качества жизни и летальному исходу. Обнаружены изменения в составе кишечной микробиоты у пациентов с заболеванием атеросклерозом по сравнению со здоровыми лицами. Содержание *Collinsella* понижено у больных, в то время как уровень *Roseburia* и *Eubacterium* повышен у здоровых лиц. Количество оральных микроорганизмов *Enterobacteriaceae* и *Streptococcus spp.* повышено у пациентов с сердечно–сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза с положительной корреляцией с диастолическим и систолическим артериальным давлением [77]. Количество бактерий отряда *Lactobacillales*, (*Lactobacillus*, *Streptococcus, Enterococcus*) значительно увеличено, а количество бактерий отряда *Bacteroidetes* (*Bacteroides, Prevotella*) существенно снижено у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями по сравнению со здоровыми лицами [78]. У пациентов с инсультом или транзиторной ишемической атакой отмечен дисбиоз кишечника с увеличением числа условно–патогенных бактерий, таких как *Enterobacter*, *Megasphaera*, *Oscillibacter, Desulfovibrio* и уменьшение комменсалов, таких как *Bacteroides*, *Prevotella, Fecalibacterium*, причем эти изменения коррелируют с тяжестью заболевания [78]. Трансплантация кишечной микробиоты у мышей ведет к передаче восприимчивости к атеросклерозу, что напрямую свидетельствует об участии кишечной микробиоты в патогенезе данной патологии [79].

Предложен ряд механизмов, с помощью которых кишечная микробиота регулирует развитие атеросклеротической болезни. Микробиота может усиливать липидный обмен. У мышей GM отмечено снижение липолиза, бифидобактерии снижают уровень холестерина. Другой механизм связан со способностью кишечной микробиоты поддерживать кишечную проницаемость путем усиления плотных соединений кишечного эпителия. Дисбиоз кишечника увеличивает кишечную проницаемость и всасывание ЛПС в системный кровоток, вызывая хроническое системное воспаление [80].

Кишечная микробиота может играть, как защитную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, так и стимулирующую. Микробиота кишечника продуцирует т риметиламин (ТМА) из пищевого холина и L-карнитина, затем ТМА окисляется в печени, образуя триметиламин-N-оксиды (ТМАО). ТМАО индуцируют образование пенистых клеток макрофагов и бляшек в аорте и коронарных артериях, при этом высокие уровни ТМАО у пациентов демонстрируют положительную корреляцию с частотой смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или инфаркта миокарда [81].

Артериальная гипертензия является основным фактором риска развития атеросклероза и связана с дисбиозом кишечника, что показано на животных [81]. Прием антибактериальных препаратов снижает артериальное давление у пациентов с резистентностью к гипотензивной терапии [46]. Артериальная гипертензия, часто наблюдаемая у беременных женщин с ожирением, связана с изменениями в составе микробиоты кишечника, с обилием бутират-продуцирующих бактерий рода *Odoribacter,* связанного с более низким артериальным давлением [45]. Кишечная микробиота регулирует артериальное давление у людей, возможно, опосредовано взаимодействием между КЦЖК и рецепторами, связанными с G-белком, включая Gpr41 и Olfr78 [81].

Экспериментальная транзиторная ишемия головного мозга, вызванная окклюзией средней мозговой артерии у молодых и старых мышей, показало, что зондовая трансплантация фекалий от молодых мышей старым уменьшает размер инфаркта и смертность. Один из возможных механизмов этого эффекта может быть связан с увеличением выработки КЦЖК юношеской микробиотой, что сопровождается снижением уровня воспалительных цитокинов в плазме. Трансплантация микробиоты с противовоспалительным потенциалом может изменить исход инсульта и являться способом

Т. 5. №9. 2019
DOI: 10.33619/2414-2948/46

лечения этого заболевания [29].

Пробиотики влияют на артериальное давление. Введение в кишечник *Lactobacillus plantarum* уменьшает выраженность инфаркта миокарда у крыс. Эффект, как полагают, связан с метаболитами кишечных микроорганизмов [82]. Введение *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 вызывало значительное уменьшение гипертрофии левого желудочка и улучшение систолической и диастолической функцию левого желудочка на модели инфаркта миокарда у крыс [83]. Представленные данные показывают, что лечебная тактика с модуляцией микробиоты кишечника может использоваться для профилактики и/или лечения церебральных и сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом.

Таким образом, когнитивный мозг *Homo sapiens* — одно из самых больших и емких понятий, который представляет основную функцию памяти вообще. Знания, которые человек получает при обучении, сначала воспринимаются как нечто внешнее, но затем постепенно они превращаются в опыт и убеждения.

Когнитивная память *Homo sapiens* сохраняет в себе все полученные знания, представляя собой своего рода «библиотеку», причем процесс усваивания и сохранения усложняется по мере усложнения получаемой информации.

Оптимизация нейробиологических и хрономедицинских процессов, возможна при циркадианной выработке мелатонина и обеспечении его длительной концентрации в организме человека. Индивидуальное сочетанное (медикаментозное и немедикаментозное) вмешательство в циркадианную ось «микробиота–кишечник–мозг» с помощью ежедневного употребления функциональных продуктов питания, положительно влияет на когнитивное и психическое здоровье человека. Внедрение результатов исследования Н. П. Романчук (2010, 2013, 2016, 2017, 2019), позволяет восстановить функционирование циркадианной системы человека, нормализовать уровень и концентрацию мелатонина в организме, осуществлять регуляцию процессов сна и бодрствования, управлять нейропластичностью, проводить профилактику когнитивных нарушений, активировать собственные циркадианные ритмы и их синхронизацию с окружающей средой, через использование мультимодальной схемы повышения циркадианного уровня гормона мелатонина в крови человека: циркадианные очки, функциональное питание и физическая активность. Дальнейшее исследование полимодальности нейросетей с нейрофизиологическими и нейроэндокринными механизмами в нейробиологических и хрономедицинских процессах функционирования «когнитивного» и «висцерального» мозга, позволит сохранить достаточную нейропластичность и повысить когнитивный резерв головного мозга. Для нормализации циркадианных ритмов человека предлагается мультимодальная схема повышения циркадианного уровня гормона мелатонина в крови человека: циркадианные очки, функциональное питание и физическая активность.

Возрастной дефицит энергии нейронов способствует патогенезу ряда нейродегенеративных заболеваний. Омолаживающие свойства мелатонина регулируют энергетический обмен, что приводит к долголетию.

Микробиота — орган, играющий важную роль в обеспечении здоровья человека и в развитии различных заболеваний, в том числе и возраст ассоциированных. В схемы лечения патологии, связанной с возрастом, входят традиционные методы лечения (физические упражнения, правильное, сбалансированное, функциональное питание, принципы здорового образа жизни и т. д.), но с учетом имеющихся научных данных необходимо рассмотреть возможность включения в перечень лечебных мероприятий методы управления составом и/или разнообразием кишечной микробиоты.

Связь между постменопаузальным синдромом и психическими расстройствами сильна и подтверждается многими различными исследованиями. Учитывая эти результаты, в будущем стратегии восстановления/регулирования биодоступности гормонов могут предложить больший терапевтический потенциал в борьбе с возрастными заболеваниями, в первую очередь с болезнью Альцгеймера.

Главной медицинской и социальной значимостью висцерального мозга является формирование эмоций. Висцеральный мозг участвует в регуляции функций внутренних органов, обоняния, автоматической регуляции, эмоций, памяти, сна, бодрствования и др. *Висцеральный мозг о*пределяет выбор и реализацию адаптационных форм поведения, динамику врожденных форм поведения, поддержание гомеостаза, генеративных процессов. Он обеспечивает гормональную стимуляцию организма, создание эмоционального фона, формирование и реализацию процессов высшей нервной деятельности.

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.

Дальнейшие междисциплинарные, межвузовские и межведомственные исследование полимодальности нейросетей с нейрофизиологическими и нейроэндокринными механизмами в нейробиологических и хрономедицинских процессах функционирования «когнитивного» и «висцерального» мозга, позволят сохранить достаточную нейропластичность и увеличить когнитивный резерв головного мозга *Homo sapiens*.

Список литературы:

1. Романчук Н. П., Пятин В. Ф. Мелатонин: нейрофизиологические и нейроэндокринные аспекты // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. № 7. С. 71-85. https://doi.org/10.33619/2414-2948/44/08

2. Булгакова С. В., Романчук П. И., Волобуев А. Н. Нейросети: нейроэндокринология и болезнь Альцгеймера // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. № 6. С. 112-128. https://doi.org/10.33619/2414-2948/43/16

3. Булгакова С. В., Романчук П. И., Волобуев А. Н. Клинико-биофизические принципы лечения сосудистой деменции и болезни Альцгеймера // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. № 5. С. 57-72. https://doi.org/10.33619/2414-2948/42/08

4. 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.

5. Пятин В. Ф., Романчук Н. П., Романчук П. И., и др. Способ нормализации циркадианных ритмов человека. Патент РФ на изобретение 2533965.

6. Пятин В. Ф., Романчук Н. П. Геронтологические и гериатрические аспекты нейропластичности головного мозга человека // Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии. Самара, 2017. С. 371-385.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. Романчук П. И., Волобуев А. Н., Сиротко И. И. и др. Активное долголетие: биофизика генома, нутригеномика, нутригенетика, ревитализация. Самара. 2013. 416 с.

12. Романчук П. И., Романчук Н. П. Способ оценки возрастных изменений сердечно-сосудистой системы. Патент РФ на изобретение 2485886.

13. Романов Д. В., Романчук Н. П. Ранняя диагностика когнитивных нарушений. Самара. 2014. 34 с.

14. Волобуев А. Н., Романчук П. И. Биофизика кровообращения при сосудистой деменции и болезни Альцгеймера // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №4. С. 76-102. https://doi.org/10.33619/2414-2948/41/08

15. Волобуев А. Н., Давыдкин И. Л., Пятин В. Ф., Романчук Н. П. Проблема «Информационного голода» в пери- и постперинатальном периоде // ВРАЧ. 2018. Т. 29. №8. С. 35-36. https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-08

16. Волобуев А. Н., Пятин В. Ф., Романчук Н. П., Булгакова С. В.. Давыдкин И. Л. Когнитивная дисфункция при перевозбуждении структур головного мозга // ВРАЧ. 2018. Т. 29. №9. С. 17-20. https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-04

17. 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. №29(3). С. 461-470.

18. Волобуев А. Н., Петров Е. С., Кондурцев В. А., Романчук П. И. Некоторые принципы подбора лекарственных препаратов при комбинированной лекарственной терапии первичной артериальной гипертонии // ВРАЧ. 2013. №3. С. 49-51.

19. Волобуев А. Н., Романчук Н. П., Пятин В. Ф. Циркадианная биофизика и нейропластичность // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18. № 8. С. 79-83.

20. Черневская Е. А., Белобородова Н. В. Микробиота кишечника при критических состояниях (обзор) // Общая реаниматология. 2018. №14(5). С. 96-119. https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-5-96-119

21. Dickson R. P. The microbiome and critical illness // Lancet Respir. Med. 2016. №4 (1). P. 59-72. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00427-0. PMID: 26700442

22. Vo Van Giau, Si Ying Wu, Angelo Jamerlan, Seong Soo A. An, SangYun Kim, John Hulme Gut Microbiota and Their Neuroinflammatory Implications in Alzheimer's Disease // Nutrients. 2018. №10(11). P. 1765. https://doi.org/10.3390/nu10111765

23. Wang H.-X., Wang, Y.-P. Gut Microbiota-brain Axis // Chinese Medical Journal. 2016. №129 (19), P. 2373-2380. http://doi.org/10.4103/0366-6999.190667.

24. Кожевников А. А., Раскина К. В., Мартынова Е. Ю., Тяхт А. В., Перфильев А. В., Драпкина О. М., Сычев Д. А., Фатхутдинов И. Р., Мусиенко С. В., Никогосов Д. А., Жегулина И. О., Бавыкина Л. Г., Каршиева А. В., Селезнева К. С., Алексеев Д. Г., Потешкин Ю. Е. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования // Русский медицинский журнал. 2017. №17. С. 1244-1247.

25. Каштанова Д. А., Ткачева О. Н., Бойцов С. А. Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть 1. Микробиота кишечника, возраст и пол // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015. № 14 (4). С. 92-95 http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-92-95

26. Лившиц К., Захарова И. Н., Дмитриева Ю. А. Влияние кишечного микробиома в норме и патологии на здоровье человека// Медицинский совет. 2017. №1. С. 155-159. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-1-155-159

27. Feng Q., Chen W. D., Wang Y. D. Gut Microbiota: An Integral Moderator in Health and Disease. Front // Microbiol. 2018. №9. С. 151. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00151

28. Messaoudi M. et al. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in healthy human volunteers // Gut microbes. 2011. V. 2. №. 4. P. 256-261. https://doi.org/10.4161/gmic.2.4.16108

29. Spychala M. S., Venna V. R., Jandzinski M., Doran S. J., Durgan D. J., Ganesh B. P. et al. Age-related changes in the gut microbiota influence systemic inflammation and stroke outcome // Annals of neurology. 2018. V. 84. №. 1. P. 23-36. https://doi.org/10.1002/ana.25250

30. Каштанова Д. А., Ткачева О. Н., Бойцов С. А. Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть 2. Микробиота кишечника и ожирение // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015. Т. 14. №. 5. С. 83-86. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-83-86

31. Minemura M., Shimizu Y. Gut microbiota and liver diseases // World J. Gastroenterol. 2015. V. 21. №. 6. P. 1691-1702. DOI: 10.3748/wjg.v21.i6.1691

32. Ткачева О. Н., Каштанова Д. А., Бойцов С. А. Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть 3. Липидный профиль, углеводный обмен и микробиота кишечника // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015. Т. 14. № 6. С. 83-86. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-83-86

33. Кузнецова Э. Э., Горохова В. Г., Богородская С.Л. Микробиота кишечника. Роль в развитии различных патологий // Клиническая лабораторная диагностика. 2016. Т. 61. № 10. С. 723-726. DOI:10.18821/0869-2084-2016-61-10-723-726

34. Choi J., Hur T. Y., Hong Y. Influence of altered gut microbiota composition on aging and aging-related diseases // Journal of lifestyle medicine. 2018. V. 8. №. 1. P. 1–7. DOI: 10.15280/jlm.2018.8.1.1

35. Sochocka M., Donskow-Łysoniewska K., Diniz B.S., Kurpas D., Brzozowska E., Leszek J. The gut microbiome alterations and inflammation-driven pathogenesis of Alzheimer's disease—a critical review // Molecular neurobiology. 2019. V. 56. №. 3. P. 1841-1851. https://doi.org/10.1007/s12035-018-1188-4

36. Сиротко М. Л. Изменение и характеристика демографического старения населения // Наука и инновации в медицине. 2018. №4(12). С. 68-72.

37. Айтбаев К. А., Мураталиев Т. М. Манипуляции с кишечной микрофлорой как новая парадигма для диагностики, терапии и профилактики кардиоваскулярных заболеваний (обзор литературы) // Вестник Киргизско-Российского славянского университета. 2015. №15(7). С. 10-29.

38. Булгакова С. В., Бобошко Т. Н., Захарова Н.О., Николаева А.В., Тренева Е.В. Саркопения и метаболический синдром в гериатрии // Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии. Самара. 2017. С. 103-107.

39. Hu X., Wang T., Jin F. Alzheimer's disease and gut microbiota // Science China Life Sciences. 2016. V 59. №. 10. P. 1006-1023. https://doi.org/10.1007/s11427-016-5083-9

40. Волобуев А. Н., Романчук П. И., Булгакова С. В. Нейросеть «мозг-микробиота»: регуляция «висцерального» мозга и накопление когнитивной памяти // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №2. С. 33-52. https://doi.org/10.33619/2414-2948/39/05

41. Sjögren K., Engdahl C., Henning P., Lerner U. H., Tremaroli V., Lagerquist M. K., ... Ohlsson C. The gut microbiota regulates bone mass in mice // Journal of bone and mineral research. 2012. V. 27. №. 6. P. 1357-1367. https://doi.org/10.1002/jbmr.1588

42. Hernandez C. J., Guss J. D., Luna M. et al. Links between the microbiome and bone // Journal of Bone and Mineral Research. 2016. V. 31. №. 9. P. 1638-1646. https://doi.org/10.1002/jbmr.2887

43. Steves C. J., Bird S., Williams F. M., Spector T. D. The microbiome and musculoskeletal conditions of aging: a review of evidence for impact and potential therapeutics // Journal of Bone and Mineral Research. 2016. V. 31. №. 2. P. 261-269. https://doi.org/10.1002/jbmr.2765

44. Ticinesi A., Lauretani F., Milani C., Nouvenne A., Tana C., Del Rio D. et al. Aging gut microbiota at the cross-road between nutrition, physical frailty, and sarcopenia: is there a gut–muscle axis? // Nutrients. 2017. V. 9. №. 12. P. 1303. https://doi.org/10.3390/nu9121303

45. Gomez-Arango L. F., Barrett H. L., McIntyre H. D., Callaway L. K., Morrison M., Dekker Nitert M. Increased systolic and diastolic blood pressure is associated with altered gut microbiota composition and butyrate production in early pregnancy // Hypertension. 2016. V. 68. №. 4. P. 974-981. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07910

46. Qi Y., Aranda J. M., Rodriguez V., Raizada M. K., Pepine C. J. Impact of antibiotics on arterial blood pressure in a patient with resistant hypertension—a case report // International journal of cardiology. 2015. V. 201. P. 157. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.07.078

47. Pluznick J. L. Microbial short-chain fatty acids and blood pressure regulation // Current hypertension reports. 2017. V. 19. №. 4. P. 25. https://doi.org/10.1007/s11906-017-0722-5

48. Xu R., Wang Q. Q. Towards understanding brain-gut-microbiome connections in Alzheimer's disease // BMC systems biology. 2016. V. 10. №. 3. P. 63. https://doi.org/10.1186/s12918-016-0307-y

49. Vogt N. M., Kerby R. L., Dill-McFarland K. A., Harding S. J., Merluzzi A. P., Johnson S. C., ... Bendlin B. B. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease // Scientific reports. 2017. V. 7. №. 1. P. 13537. https://doi.org/10.1038/s41598-017-13601-y

50. Hu X., Wang T., Jin F. Alzheimer's disease and gut microbiota // Science China Life Sciences. 2016. V. 59. №. 10. P. 1006-1023. https://doi.org/10.1007/s11427-016-5083-9

51. Köhler C. A., Maes M., Slyepchenko A., Berk M., Solmi M., Lanctôt K. L., Carvalho A. F. The gut-brain axis, including the microbiome, leaky gut and bacterial translocation: mechanisms and pathophysiological role in Alzheimer's disease // Current pharmaceutical design. 2016. V. 22. №. 40. P. 6152-6166.

52. Fung T. C., Olson C. A., Hsiao E. Y. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease // Nature neuroscience. 2017. V. 20. №. 2. P. 145. https://doi.org/10.1038/nn.4476

53. Bronzuoli M.R., Iacomino A., Steardo L., Scuderi C. Targeting neuroinflammation in Alzheimer's disease // Journal of inflammation research. 2016. V 9. P. 199. DOI: 10.2147/JIR.S86958

54. Heijtz R. D., Wang S., Anuar F., Qian Y., Björkholm B., Samuelsson A., ... Pettersson S. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2011. V. 108. №. 7. P. 3047-3052. https://doi.org/10.1073/pnas.1010529108

55. Gareau M. G., Wine E., Rodrigues D. M., Cho J. H., Whary M. T., Philpott D. J. et al. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice // Gut. 2011. V. 60. №. 3. P. 307-317. http://dx.doi.org/10.1136/gut.2009.202515

56. Harach T., Marungruang N., Duthilleul N., Cheatham V., Mc Coy K. D., Frisoni G. et al. Erratum: Reduction of Abeta amyloid pathology in APPPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota // Scientific reports. 2017. V. 7. P. 46856. https://doi.org/10.1038/srep41802

57. Bourassa M. W., Alim I., Bultman S. J., Ratan R. R. Bourassa M. W. et al. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: can a high fiber diet improve brain health? // Neuroscience letters. 2016. V. 625. P. 56-63. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.02.009

58. Govindarajan N., Agis-Balboa R.C., Walter J., Sananbenesi F., Fischer A. Sodium butyrate improves memory function in an Alzheimer's disease mouse model when administered at an advanced stage of disease progression //Journal of Alzheimer's Disease. 2011. V. 26. №. 1. P. 187-197. DOI: 10.3233/JAD-2011-110080

59. Nguyen T., Fujimura Y., Mimura I., Fujii Y., Nguyen N.L., Arakawa K., Morita H. Cultivable butyrate-producing bacteria of elderly Japanese diagnosed with Alzheimer's disease // Journal of Microbiology. 2018. V. 56. №. 10. P. 760-771. https://doi.org/10.1007/s12275-018-8297-7

60. Fox M., Knapp L.A., Andrews P.W., Fincher C.L. Hygiene and the world distribution of Alzheimer's Disease Subtitle: Epidemiological evidence for a relationship between microbial environment and age-adjusted disease burden Page heading title: Hygiene and Alzheimer's epidemiology. 2013. №. 1. P. 173-186.

61. Kobayashi Y., Sugahara H., Shimada K. Therapeutic potential of Bifidobacterium breve strain A1 for preventing cognitive impairment in Alzheimer's disease // Scientific reports. 2017. V. 7. №. 1. P. 13510. https://doi.org/10.1038/s41598-017-13368-2

62. Yan J., Herzog J. W., Tsang K., Brennan C. A., Bower M. A., Garrett W. S. Gut microbiota induce IGF-1 and promote bone formation and growth // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2016. V. 113. №. 47. P. E7554-E7563. https://doi.org/10.1073/pnas.1607235113

63. Britton R.A., Irwin R., Quach D., Schaefer L., Zhang J., Lee T. et al. Probiotic L. reuteri treatment prevents bone loss in a menopausal ovariectomized mouse model // Journal of cellular physiology. 2014. V. 229. №. 11. P. 1822-1830. https://doi.org/10.1002/jcp.24636

64. Parvaneh K., Ebrahimi M., Sabran M. R., Karimi G., Hwei A. N. M., Abdul-Majeed S., ... Jamaluddin R. Probiotics (Bifidobacterium longum) increase bone mass density and upregulate Sparc and Bmp-2 genes in rats with bone loss resulting from ovariectomy // BioMed research international. 2015. V. 2015. http://dx.doi.org/10.1155/2015/897639

65. Weaver C. M. Diet, gut microbiome, and bone health // Current osteoporosis reports. 2015. V. 13. №. 2. P. 125-130. https://doi.org/10.1007/s11914-015-0257-0

66. Roberfroid M. B., Cumps J., Devogelaer J. P. Dietary chicory inulin increases whole-body bone mineral density in growing male rats //The Journal of nutrition. – 2002. – Т. 132. – №. 12. – С. 3599-3602. https://doi.org/10.1093/jn/132.12.3599

67. Zafar T. A., Weaver C. M., Zhao Y., Martin B. R., Wastney M. E. Nondigestible oligosaccharides increase calcium absorption and suppress bone resorption in ovariectomized rats // The Journal of nutrition. 2004. V. 134. №. 2. P. 399-402. https://doi.org/10.1093/jn/134.2.399

68. Slevin M. M., Allsopp P. J., Magee P. J., Bonham M. P., Naughton V. R., Strain J. J. et al. Supplementation with calcium and short-chain fructo-oligosaccharides affects markers of bone turnover but not bone mineral density in postmenopausal women // The Journal of nutrition. 2013. V. 144. №. 3. P. 297-304. https://doi.org/10.3945/jn.113.188144

69. Zhang J., Lu, Y., Wang Y., Ren X., Han J. The impact of the intestinal microbiome on bone health // Intractable & rare diseases research. 2018. V. 7. №. 3. P. 148-155. https://doi.org/10.5582/irdr.2018.01055

70. Lin R., Liu W., Piao M., Zhu H. A review of the relationship between the gut microbiota and amino acid metabolism // Amino Acids. 2017. V. 49. №. 12. P. 2083-2090. https://doi.org/10.1007/s00726-017-2493-3

71. den Besten G., van Eunen K., Groen A. K., Venema K., Reijngoud D. J., Bakker B. M. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism // Journal of lipid research. 2013. V. 54. №. 9. P. 2325-2340. doi: 10.1194/jlr.R036012

72. Walsh M. E., Bhattacharya A., Sataranatarajan K. The histone deacetylase inhibitor butyrate improves metabolism and reduces muscle atrophy during aging // Aging Cell. 2015. V. 14. №. 6. P. 957-970. https://doi.org/10.1111/acel.12387

73. Ryu D., Mouchiroud L., Andreux P. A. Urolithin A induces mitophagy and prolongs lifespan in C. elegans and increases muscle function in rodents // Nature medicine. 2016. V. 22. №. 8. P. 879. https://doi.org/10.1038/nm.4132

74. Tang W. H. W., Kitai T., Hazen S. L. Gut microbiota in cardiovascular health and disease // Circulation research. 2017. V. 120. №. 7. P. 1183-1196. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309715

75. Bindels L.B., Beck R., Schakman O., Martin J.C., De Backer F., Sohet F.M. et al. Restoring specific lactobacilli levels decreases inflammation and muscle atrophy markers in an acute leukemia mouse model // PloS one. 2012. V. 7. №. 6. P. e37971. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037971

76. Buigues C., Fernández-Garrido J., Pruimboom L., Hoogland A.J., Navarro-Martínez R., Martínez-Martínez M. et al. Effect of a prebiotic formulation on frailty syndrome: a randomized, double-blind clinical trial // International journal of molecular sciences. 2016. V. 17. №. 6. P. 932. https://doi.org/10.3390/ijms17060932

77. Jie Z., Xia H., Zhong S. L., Feng Q., Li S., Liang S. et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease // Nature communications. 2017. V. 8. №. 1. P. 845. https://doi.org/10.1038/s41467-017-00900-1

78. Yin J., Liao S.X., He Y., Wang S., Xia G.H., Liu F.T. et al. Dysbiosis of gut microbiota with reduced trimethylamine-N-oxide level in patients with large-artery atherosclerotic stroke or transient ischemic attack // Journal of the American Heart Association. 2015. V. 4. №. 11. P. e002699. https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002699

79. Gregory J. C., Buffa J. A., Org E., Wang Z., Levison B. S., Zhu W. et al. Transmission of atherosclerosis susceptibility with gut microbial transplantation // Journal of Biological Chemistry. 2015. V. 290. №. 9. P. 5647-5660. doi: 10.1074/jbc.M114.618249

80. Bäckhed F., Ding H., Wang T., Hooper L.V., Koh G. Y., Nagy A. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2004. V. 101. №. 44. P. 15718-15723. https://doi.org/10.1073/pnas.0407076101

81. Tang W. H., Wang Z., Levison B. S., Koeth R. A., Britt E. B., Fu X. et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk // New England Journal of Medicine. 2013. V. 368. №. 17. P. 1575-1584. DOI: 10.1056/NEJMoa1109400

82. Lam V., Su J., Hsu A., Gross G.J., Salzman N.H., Baker J.E. et al. Intestinal microbial metabolites are linked to severity of myocardial infarction in rats // PLoS One. 2016. V. 11. №. 8. C. e0160840. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160840

83. Gan X. T., Ettinger G., Huang C. X., Burton J. P., Haist J. V., Rajapurohitam V. et al. Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat // Circulation: Heart Failure. 2014. V. 7. №. 3. P. 491-499. https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000978

84. Bubenik G. A. Thirty four years since the discovery // Journal of physiology and pharmacology. 2008. V. 59. №. 2. P. 33-51.

85. Huether G. The contribution of extrapineal sites of melatonin synthesis to circulating melatonin levels in higher vertebrates // Experientia. 1993. V. 49. №. 8. P. 665-670. https://doi.org/10.1007/BF01923948

86. Thomas C. M., Hong T., van Pijkeren J. P., Hemarajata P., Trinh D. V., Hu W., ... Versalovic J. Histamine derived from probiotic Lactobacillus reuteri suppresses TNF via modulation of PKA and ERK signaling // PloS one. 2012. V. 7. №. 2. P. e31951. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031951

87. Tsavkelova E. A.; Botvinko I. V.; Kudrin V. S.; Oleskin A. V. Detection of neurotransmitter amines in microorganisms with the use of high-performance liquid chromatography // Doklady biochemistry: proceedings of the Academy of Sciences of the USSR, Biochemistry section. 2000. V. 372. №. 1-6. P. 115. PMID: 10935181

88. Shishov V. A.; Kirovskaia T. A.; Kudrin V. S.; Oleskin A. V. Amine neuromediators, their precursors, and oxidation products in the culture of Escherichia coli K-12 // Applied biochemistry and microbiology. 2009. V. 45. №. 5. P. 494-497. https://doi.org/10.1134/S0003683809050068

89. Özogul F. Effects of specific lactic acid bacteria species on biogenic amine production by foodborne pathogen // International journal of food science & technology. 2011. V. 46. №. 3. P. 478-484. https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2010.02511.x

90. Kawashima, K.; Misawa, H.; Moriwaki, Y.; Fujii, Y.X.; Fujii, T.; Horiuchi, Y.; Yamada, T.; Imanaka, T.; Kamekura, M. Ubiquitous expression of acetylcholine and its biological functions in life forms without nervous systems // Life sciences. 2007. V. 80. №. 24-25. P. 2206-2209. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2007.01.059

91. Landete J. M., De Las Rivas B., Marcobal A., Munoz R. Updated molecular knowledge about histamine biosynthesis by bacteria // Critical reviews in food science and nutrition. 2008. V. 48. №. 8. P. 697-714. https://doi.org/10.1080/10408390701639041

92. Levi M., Keller T. T., van Gorp E., ten Cate H. Infection and inflammation and the coagulation system // Cardiovascular research. 2003. V. 60. №. 1. P. 26-39. https://doi.org/10.1016/S0008-6363(02)00857-X

93. Feng Q., Chen W. D., Wang Y. D. Gut microbiota: an integral moderator in health and disease // Frontiers in microbiology. 2018. V. 9. P. 151. https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00151

94. Zhuang Z. Q., Shen L. L., Li, W. W., Fu X., Zeng F., Gui L., Lu Y., Cai M., Zhu C., Tan Y. L., et al. Gut microbiota is altered in patients with Alzheimer's disease // Journal of Alzheimer's Disease. 2018. V. 63. №. 4. P. 1337-1346. DOI: 10.3233/JAD-180176

95. Wang X., Quinn P. J. Endotoxins: lipopolysaccharides of gram-negative bacteria // Endotoxins: structure, function and recognition. Springer, Dordrecht, 2010. C. 3-25. https://doi.org/10.1007/978-90-481-9078-2_1

96. Yano J. M., Yu K., Donaldson G. P., Shastri G. G., Ann P., Ma L., Nagler C. R., Ismagilov R. F., Mazmanian S. K., Hsiao E. Y. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis // Cell. 2015. V. 161. №. 2. P. 264-276. https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.047

97. de Vos W. M., de Vos E. A. J. Role of the intestinal microbiome in health and disease: from correlation to causation // Nutrition reviews. 2012. V. 70. №. suppl_1. P. S45-S56. https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00505.x

98. Lozupone C. A., Stombaugh J. I., Gordon J. I., Jansson J. K., Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota // Nature. 2012. V. 489. №. 7415. P. 220.doi: 10.1038/nature11550

99. Jenwitheesuk A., Nopparat C., Mukda S., Wongchitrat P., Govitrapong P. Melatonin regulates aging and neurodegeneration through energy metabolism, epigenetics, autophagy and circadian rhythm pathways // International journal of molecular sciences. 2014. V. 15. №. 9. P. 16848-16884. DOI: 10.3390/ijms150916848.

References:

1. Romanchuk, N., & Pyatin, V. (2019). Melatonin: Neurophysiological and Neuroendocrine Aspects. *Bulletin of Science and Practice, 5*(7), 71-85. https://doi.org/10.33619/2414-2948/44/08 (in Russian).

2. Bulgakova, S., Romanchuk, P., & Volobuev, A. (2019). Neural Networks: Neuroendocrinology and Alzheimer's Disease. *Bulletin of science and practice, 5*(6). 112-128. https://doi.org/10.33619/2414-2948/43/16 (in Russian).

3. Bulgakova, S., Romanchuk, P., & Volobuev, A. (2019). Clinical and Biophysical Principles of Vascular Dementia and Alzheimer's Disease Treatment. *Bulletin of Science and Practice, 5*(5), 57-72. https://doi.org/10.33619/2414-2948/42/08. (in Russian).

4. Pyatin, V., Romanchuk, N., & Volobuev, A. (2017). Neurovisualization and neuroplasticity: innovations in diagnosis and treatment. *Bulletin of Science and Practice,* (9), 51-61 doi:10.5281/zenodo.891181 (in Russian).

5. Pyatin, V. F., Romanchuk, N. P., & Romanchuk, P. I., Sposob normalizatsii tsirkadiannykh ritmov cheloveka. Patent RF na izobretenie 2533965. (in Russian).

6. Pyatin V. F., Romanchuk N. P. Gerontological and geriatric aspects of neuroplasticity of the human brain. *In Clinical and fundamental aspects of gerontology,* Samara, 2017. P. 371-385. (in Russian).

7. 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 №2423873. (in Russian).

8. Romanchuk N.P. Romanchuk P.I., Malyshev V.K. Product diet, preventive and functional nutrition for chronic cerebral ischemia. Patent 2489038. (in Russian).

9. Romanchuk, N. P. Pyatin, V. F., & Volobuev, A. N. (2016). Neuroplasticity: modern methods of management. *Health & education in the XXI century, 18*(9). 92-94. (in Russian).

10. Romanchuk, N. P. Pyatin, V. F., & Volobuev, A. N. (2017). Neurophysiological and biophysical principles of neuroplasticity. *Health & education in the XXI century, 19*(2). 97-101. (in Russian).

11. Romanchuk, P. I., Volobuev, A. N., & Sirotko, I. I., et al. (2013). Active longevity: biophysics of the genome, nutrigenomics, nutrigenetics, revitalization. 416. (in Russian).

12. Romanchuk, P. I., & Romanchuk, N. P. Method of assessment of age-related changes in cardiovascular system. Patent 2485886. (in Russian).

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

14. Volobuev, A. N., & Romanchuk, P. I. (2019). Biophysics of blood circulation in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Bulletin of science and practice, 5*(4). 76-102. https://doi.org/10.33619/2414-2948/41/08 (in Russian).

15. Volobuev, A. N., Davydkin, I. L., Pyatin, V. F., & Romanchuk, N. P. (2018). The problem of "Information hunger" in peri-and postperinatal period. *Vrach,* (8), 35-36. doi:10.29296/25877305-2018-08-08 (in Russian).

16. Volobuev, A. N., Pyatin, V. F., Romanchuk, N. P. Bulgakova, S. V. & Davydkin, I. L. (2018). Cognitive dysfunction in the over-stimulation of the brain structures. *Vrach,* (9) 17-20.

doi:10.29296/25877305-2018-09-04 (in Russian).

17. Volobuev, A. N., Zakharova, N.O., Romanchuk, N. P., Romanov, D. V., Romanchuk, P. I., & Adyshirin-Zade K. A. (2016). Modern principles in analysis of geriatric medicine. *Advances in gerontology, 29*(3). 461-470. (in Russian).

18. Volobuev, A. N., Petrov, E. S., Kondurtsev, V. A., & Romanchuk, P. I. (2013). Some principles of selection of drugs in combination drug therapy of primary arterial hypertension. *Vrach,* (3). 49-51. (in Russian).

19. Volobuev, A. N., Romanchuk, N. P., & Pyatin, V. F. (2016). Circadian Biophysics and neuroplasticity. *Health & education in the XXI century, 18*(8). 79-83. (in Russian).

20. Chernevskaya, E. A., & Beloborodova, N. V. (2018). Beloborodova Gut Microbiome in Critical Illness (Review). *General Reanimatology,* 14; 5. doi:10.15360/1813-9779-2018-5-96-119 (in Russian).

21. Dickson, R. P. (2016). The microbiome and critical illness. *Lancet Respir. Med, 4* (1): 59-72. doi:10.1016/S2213-2600(15)00427-0

22. Vo Van, Giau, Si, Ying Wu, Angelo, Jamerlan, Seong,Soo A. An, Sang,Yun Kim, & John, Hulme (2018). Gut Microbiota and Their Neuroinflammatory Implications in Alzheimer's Disease. *Nutrients, 10*(11). 1765. https://doi.org/10.3390/nu10111765

23. Wang, H.-X., Wang, Y.-P. (2016). Gut Microbiota-brain Axis. *Chinese Medical Journal, 129* (19), 2373-2380. http://doi.org/10.4103/0366-6999.190667

24. Kozhevnikov, A. A., Raskina, K. V., & Martynova, E. Yu. et al. (2017). Intestinal microbiota: modern concepts of the species composition, functions and diagnostic techniques. *RMJ,* (17). 1244–1247. (in Russian).

25. Kashtanova, D. A., Tkacheva, O. N., & Boitsov, S. A. (2015). Gut microbiota and cardiovascular risk factors. Part 1. Gut microbiota, age and gender. *Cardiovascular Therapy and Prevention, 14* (4). 92-95. http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-92-95 (in Russian).

26. Livshits, K., Zakharova, I. N., & Dmitrieva, Yu. A. (2017). Effect of intestinal microbiome in norm and pathology on human health. *Meditsinskiy sovet, 1.* 155-159 doi:10.21518/2079-701X-2017-1-155-159 (in Russian).

27. Feng, Q., Chen, W. D., & Wang, Y. D. (2018). Gut Microbiota: An Integral Moderator in Health and Disease. Front. *Microbiol,* (9). 151. doi:10.3389/fmicb.2018.00151

28. Messaoudi, M., Violle, N., Bisson, J. F., Desor, D., Javelot, H., & Rougeot, C. (2011). Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in healthy human volunteers. *Gut microbes*, *2*(4), 256-261. https://doi.org/10.4161/gmic.2.4.16108

29. Spychala, M. S., Venna, V. R., Jandzinski, M., Doran, S. J., Durgan, D. J., Ganesh, B. P., ... & McCullough, L. D. (2018). Age-related changes in the gut microbiota influence systemic inflammation and stroke outcome. *Annals of neurology*, *84*(1), 23-36. https://doi.org/10.1002/ana.25250

30. Kashtanova, D. A., Tkacheva, O. N., & Boitsov, S. A. (2015). Gut microbiota and cardiovascular risk factors. Part 2. Gut microbiota and obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention. 14*(5). 83–86. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-83-86 (in Russian).

31. Minemura, M., & Shimizu, Y. (2015). Gut microbiota and liver diseases. *World J. Gastroenterol, 21*(6). 1691-1702. doi:10.3748/wjg.v21.i6.1691

32. Tkacheva, O. N., Kashtanova, D. A., & Boytsov, S. A. (2015). Gut Microbiota and Cardiovascular risk factors. Part III. Lipid profile, Carbohydrate Metabolism and gut Microbiota. *Cardiovascular Therapy and Prevention, 14*(6). 83-86. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-83-86 (in Russian).

33. Kuznetsova, E. E., Gorokhova, V. G., & Bogorodskaya, S. L. (2016). The Microbiota of Intestine. the Role in Development of Various pathologies. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics), 61*(10). 723-726. doi:10.18821/0869-2084-2016-61-10-723-726 (n Russian).

34. Choi, J., Hur, T. Y., & Hong, Y. (2018). Influence of altered gut microbiota composition on aging and aging-related diseases. *Journal of lifestyle medicine*, *8*(1), 1. doi: 10.15280/jlm.2018.8.1.1

35. Sochocka, M., Donskow-Łysoniewska, K., Diniz, B. S., Kurpas, D., Brzozowska, E., & Leszek, J. (2019). The gut microbiome alterations and inflammation-driven pathogenesis of Alzheimer's disease—a critical review. *Molecular neurobiology*, *56*(3), 1841-1851. https://doi.org/10.1007/s12035-018-1188-4

36. Sirotko, M. L. (2018). Changes and characteristics of demographic ageing of the population. *Nauka I innovatsii v meditsine, 4*(12). 68-72. (in Russian)

37. Aitbaev, K. A., & Murataliev, T. M. (2015). Manipulyatsii s kishechnoi mikrofloroi kak novaya paradigma dlya diagnostiki, terapii i profilaktiki kardiovaskulyarnykh zabolevanii (obzor literatury). *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiiskogo Slavyanskogo Universiteta, 15*(7). 10-29. (in Russian)

38. Bulgakova, S. V., Boboshko, T. N., Zakharova, N. O., Nikolaeva, A. V., & Treneva, E. V. (2017). Sarkopeniya i metabolicheskii sindrom v geriatrii. Klinicheskie i fundamental'nye aspekty gerontologii. Samara. 103-107. (in Russian)

39. Hu, X., Wang, T., & Jin, F. (2016). Alzheimer's disease and gut microbiota. *Science China Life Sciences*, *59*(10), 1006-1023. https://doi.org/10.1007/s11427-016-5083-9

40. Volobuev, A., Romanchuk, P., & Bulgakova, S. (2019). Brain-microbiota neural network: regulation of the visceral brain and accumulation of cognitive memory. *Bulletin of Science and Practice, 5*(2), 33-52. https://doi.org/10.33619/2414-2948/39/05. (in Russian)

41. Sjögren, K., Engdahl, C., Henning, P., Lerner, U. H., Tremaroli, V., Lagerquist, M. K., ... & Ohlsson, C. (2012). The gut microbiota regulates bone mass in mice. *Journal of bone and mineral research*, *27*(6), 1357-1367 https://doi.org/10.1002/jbmr.1588

42. Hernandez, C. J., Guss, J. D., Luna, M., & Goldring, S. R. (2016). Links between the microbiome and bone. *Journal of Bone and Mineral Research*, *31*(9), 1638-1646. https://doi.org/10.1002/jbmr.2887

43. Steves, C. J., Bird, S., Williams, F. M., & Spector, T. D. (2016). The microbiome and musculoskeletal conditions of aging: a review of evidence for impact and potential therapeutics. *Journal of Bone and Mineral Research*, *31*(2), 261-269. https://doi.org/10.1002/jbmr.2765

44. Ticinesi, A., Lauretani, F., Milani, C., Nouvenne, A., Tana, C., Del Rio, D., ... & Meschi, T. (2017). Aging gut microbiota at the cross-road between nutrition, physical frailty, and sarcopenia: is there a gut–muscle axis?. *Nutrients*, *9*(12), 1303. https://doi.org/10.3390/nu9121303

45. Gomez-Arango, L. F., Barrett, H. L., McIntyre, H. D., Callaway, L. K., Morrison, M., & Dekker Nitert, M. (2016). Increased systolic and diastolic blood pressure is associated with altered gut microbiota composition and butyrate production in early pregnancy. *Hypertension*, *68*(4), 974-981. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07910

46. Qi, Y., Aranda, J. M., Rodriguez, V., Raizada, M. K., & Pepine, C. J. (2015). Impact of antibiotics on arterial blood pressure in a patient with resistant hypertension—a case report. *International journal of cardiology*, *201*, 157. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.07.078

47. Pluznick, J. L. (2017). Microbial short-chain fatty acids and blood pressure regulation. *Current hypertension reports*, *19*(4), 25. https://doi.org/10.1007/s11906-017-0722-5

48. Xu, R., & Wang, Q. (2016). Towards understanding brain-gut-microbiome connections in Alzheimer's disease. *BMC systems biology*, *10*(3), 63. https://doi.org/10.1186/s12918-016-0307-y

49. Vogt, N. M., Kerby, R. L., Dill-McFarland, K. A., Harding, S. J., Merluzzi, A. P., Johnson, S. C., ... & Bendlin, B. B. (2017). Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Scientific reports*, *7*(1), 13537. https://doi.org/10.1038/s41598-017-13601-y

50. Hu, X., Wang, T., & Jin, F. (2016). Alzheimer's disease and gut microbiota. *Science China Life Sciences*, *59*(10), 1006-1023. https://doi.org/10.1007/s11427-016-5083-9

51. Kohler, C., Maes, M., Slyepchenko, A., Berk, M., Solmi, M., L Lanctôt, K., & F Carvalho, A. (2016). The gut-brain axis, including the microbiome, leaky gut and bacterial translocation: mechanisms and pathophysiological role in Alzheimer's disease. *Current pharmaceutical design*, *22*(40), 6152-6166.

52. Fung, T. C., Olson, C. A., & Hsiao, E. Y. (2017). Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nature neuroscience*, *20*(2), 145. https://doi.org/10.1038/nn.4476

53. Bronzuoli, M. R., Iacomino, A., Steardo, L., & Scuderi, C. (2016). Targeting neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Journal of inflammation research*, *9*, 199. doi: 10.2147/JIR.S86958

54. Heijtz, R. D., Wang, S., Anuar, F., Qian, Y., Björkholm, B., Samuelsson, A., ... & Pettersson, S. (2011). Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(7), 3047-3052. https://doi.org/10.1073/pnas.1010529108

55. Gareau, M. G., Wine, E., Rodrigues, D. M., Cho, J. H., Whary, M. T., Philpott, D. J., ... & Sherman, P. M. (2011). Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. *Gut*, *60*(3), 307-317. http://dx.doi.org/10.1136/gut.2009.202515

56. Harach, T., Marungruang, N., Duthilleul, N., Cheatham, V., Mc Coy, K. D., Frisoni, G., ... & Bolmont, T. (2017). Reduction of Abeta amyloid pathology in APPPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota. *Scientific reports*, *7*, 41802. https://doi.org/10.1038/srep41802

57. Bourassa, M. W., Alim, I., Bultman, S. J., & Ratan, R. R. (2016). Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: can a high fiber diet improve brain health?. *Neuroscience letters*, *625*, 56-63. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.02.009

58. Govindarajan, N., Agis-Balboa, R. C., Walter, J., Sananbenesi, F., & Fischer, A. (2011). Sodium butyrate improves memory function in an Alzheimer's disease mouse model when administered at an advanced stage of disease progression. *Journal of Alzheimer's Disease*, *26*(1), 187-197. doi:10.3233/JAD-2011-110080

59. Nguyen, T. T. T., Fujimura, Y., Mimura, I., Fujii, Y., Nguyen, N. L., Arakawa, K., & Morita, H. (2018). Cultivable butyrate-producing bacteria of elderly Japanese diagnosed with Alzheimer's disease. *Journal of Microbiology*, *56*(10), 760-771. https://doi.org/10.1007/s12275-018-8297-7

60. Fox, M., Knapp, L. A., Andrews, P. W., Fincher, C. L., & Main Street, W. (2013). Hygiene and the world distribution of Alzheimer's Disease Subtitle: Epidemiological evidence for a relationship between microbial environment and age-adjusted disease burden Page heading title: *Hygiene and Alzheimer's epidemiology, 1*. 173-186.

61. Kobayashi, Y., Sugahara, H., Shimada, K., Mitsuyama, E., Kuhara, T., Yasuoka, A., ... & Xiao, J. Z. (2017). Therapeutic potential of Bifidobacterium breve strain A1 for preventing cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Scientific reports*, *7*(1), 13510. https://doi.org/10.1038/s41598-017-13368-2

62. Yan, J., Herzog, J. W., Tsang, K., Brennan, C. A., Bower, M. A., Garrett, W. S., ... & Charles, J. F. (2016). Gut microbiota induce IGF-1 and promote bone formation and

growth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *113*(47), E7554-E7563. https://doi.org/10.1073/pnas.1607235113

63. Britton, R. A., Irwin, R., Quach, D., Schaefer, L., Zhang, J., Lee, T., ... & McCabe, L. R. (2014). Probiotic L. reuteri treatment prevents bone loss in a menopausal ovariectomized mouse model. *Journal of cellular physiology*, *229*(11), 1822-1830. https://doi.org/10.1002/jcp.24636

64. Parvaneh, K., Ebrahimi, M., Sabran, M. R., Karimi, G., Hwei, A. N. M., Abdul-Majeed, S., ... & Jamaluddin, R. (2015). Probiotics (Bifidobacterium longum) increase bone mass density and upregulate Sparc and Bmp-2 genes in rats with bone loss resulting from ovariectomy. BioMed research international, 2015. http://dx.doi.org/10.1155/2015/897639

65. Weaver, C. M. (2015). Diet, gut microbiome, and bone health. *Current osteoporosis reports*, *13*(2), 125-130. https://doi.org/10.1007/s11914-015-0257-0

66. Roberfroid, M. B., Cumps, J., & Devogelaer, J. P. (2002). Dietary chicory inulin increases whole-body bone mineral density in growing male rats. *The Journal of nutrition*, *132*(12), 3599-3602. https://doi.org/10.1093/jn/132.12.3599

67. Zafar, T. A., Weaver, C. M., Zhao, Y., Martin, B. R., & Wastney, M. E. (2004). Nondigestible oligosaccharides increase calcium absorption and suppress bone resorption in ovariectomized rats. *The Journal of nutrition*, *134*(2), 399-402. https://doi.org/10.1093/jn/134.2.399

68. Slevin, M. M., Allsopp, P. J., Magee, P. J., Bonham, M. P., Naughton, V. R., Strain, J. J., ... & Mc Sorley, E. M. (2013). Supplementation with calcium and short-chain fructo-oligosaccharides affects markers of bone turnover but not bone mineral density in postmenopausal women. *The Journal of nutrition*, *144*(3), 297-304. https://doi.org/10.3945/jn.113.188144

69. Zhang, J., Lu, Y., Wang, Y., Ren, X., & Han, J. (2018). The impact of the intestinal microbiome on bone health. *Intractable & rare diseases research*, *7*(3), 148-155. https://doi.org/10.5582/irdr.2018.01055

70. Lin, R., Liu, W., Piao, M., & Zhu, H. (2017). A review of the relationship between the gut microbiota and amino acid metabolism. *Amino Acids*, *49*(12), 2083-2090. https://doi.org/10.1007/s00726-017-2493-3

71. den Besten, G., van Eunen, K., Groen, A. K., Venema, K., Reijngoud, D. J., & Bakker, B. M. (2013). The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *Journal of lipid research*, *54*(9), 2325-2340. doi: 10.1194/jlr.R036012

72. Walsh, M. E., Bhattacharya, A., Sataranatarajan, K., Qaisar, R., Sloane, L., Rahman, M. M., ... & Van Remmen, H. (2015). The histone deacetylase inhibitor butyrate improves metabolism and reduces muscle atrophy during aging. *Aging Cell*, *14*(6), 957-970. https://doi.org/10.1111/acel.12387

73. Ryu, D., Mouchiroud, L., Andreux, P. A., Katsyuba, E., Moullan, N., Nicolet-dit-Félix, A. A., ... & Aebischer, P. (2016). Urolithin A induces mitophagy and prolongs lifespan in C. elegans and increases muscle function in rodents. *Nature medicine*, *22*(8), 879. https://doi.org/10.1038/nm.4132

74. Tang, W. W., Kitai, T., & Hazen, S. L. (2017). Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circulation research*, *120*(7), 1183-1196. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309715

75. Bindels, L. B., Beck, R., Schakman, O., Martin, J. C., De Backer, F., Sohet, F. M., ... & Verrax, J. (2012). Restoring specific lactobacilli levels decreases inflammation and muscle atrophy markers in an acute leukemia mouse model. *PloS one,* *7*(6), e37971. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037971

76. Buigues, C., Fernández-Garrido, J., Pruimboom, L., Hoogland, A., Navarro-Martínez, R., Martínez-Martínez, M., ... & Cauli, O. (2016). Effect of a prebiotic formulation on frailty

syndrome: a randomized, double-blind clinical trial. *International journal of molecular sciences*, *17*(6), 932. https://doi.org/10.3390/ijms17060932

77. Jie, Z., Xia, H., Zhong, S. L., Feng, Q., Li, S., Liang, S., ... & Zhang, D. (2017). The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature communications*, *8*(1), 845. https://doi.org/10.1038/s41467-017-00900-1

78. Yin, J., Liao, S. X., He, Y., Wang, S., Xia, G. H., Liu, F. T., ... & Pan, S. Y. (2015). Dysbiosis of gut microbiota with reduced trimethylamine-N-oxide level in patients with large-artery atherosclerotic stroke or transient ischemic attack. *Journal of the American Heart Association*, *4*(11), e002699. https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002699

79. Gregory, J. C., Buffa, J. A., Org, E., Wang, Z., Levison, B. S., Zhu, W., ... & Lusis, A. J. (2015). Transmission of atherosclerosis susceptibility with gut microbial transplantation. *Journal of Biological Chemistry*, *290*(9), 5647-5660. doi: 10.1074/jbc.M114.618249

80. Bäckhed, F., Ding, H., Wang, T., Hooper, L. V., Koh, G. Y., Nagy, A., ... & Gordon, J. I. (2004). The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *101*(44), 15718-15723. https://doi.org/10.1073/pnas.0407076101

81. Tang, W. W., Wang, Z., Levison, B. S., Koeth, R. A., Britt, E. B., Fu, X., ... & Hazen, S. L. (2013). Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *New England Journal of Medicine*, *368*(17), 1575-1584. DOI: 10.1056/NEJMoa1109400

82. Lam, V., Su, J., Hsu, A., Gross, G. J., Salzman, N. H., & Baker, J. E. (2016). Intestinal microbial metabolites are linked to severity of myocardial infarction in rats. *PLoS One, 11(8),* e0160840. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160840

83. Gan, X. T., Ettinger, G., Huang, C. X., Burton, J. P., Haist, J. V., Rajapurohitam, V., ... & Reid, G. (2014). Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat. *Circulation: Heart Failure*, *7*(3), 491-499. https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000978

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

85. Huether, G. (1993). The contribution of extrapineal sites of melatonin synthesis to circulating melatonin levels in higher vertebrates. *Experientia, 49*(8), 665-670. https://doi.org/10.1007/BF01923948

86. Thomas, C. M., Hong, T., van Pijkeren, J. P., Hemarajata, P., Trinh, D. V., Hu, W., ... & Versalovic, J. (2012). Histamine derived from probiotic Lactobacillus reuteri suppresses TNF via modulation of PKA and ERK signaling. *PloS one, 7*(2), e31951. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031951

87. Tsavkelova, E. A., Botvinko, I. V., Kudrin, V. S., & Oleskin, A. V. (2000). Detection of neurotransmitter amines in microorganisms with the use of high-performance liquid chromatography. *Doklady biochemistry: proceedings of the Academy of Sciences of the USSR, Biochemistry section, 372*(1-6), 115. PMID:10935181

88. Shishov, V. A., Kirovskaya, T. A., Kudrin, V. S., & Oleskin, A. V. (2009). Amine neuromediators, their precursors, and oxidation products in the culture of Escherichia coli K-12. *Applied biochemistry and microbiology*, *45*(5), 494-497. https://doi.org/10.1134/S0003683809050068

89. Özogul, F. (2011). Effects of specific lactic acid bacteria species on biogenic amine production by foodborne pathogen. *International journal of food science & technology*, *46*(3), 478-484. https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2010.02511.x

90. Kawashima, K., Misawa, H., Moriwaki, Y., Fujii, Y. X., Fujii, T., Horiuchi, Y., ... & Kamekura, M. (2007). Ubiquitous expression of acetylcholine and its biological functions in life

forms without nervous systems. *Life sciences, 80*(24-25), 2206-2209. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2007.01.059

91. Landete, J. M., De Las Rivas, B., Marcobal, A., & Munoz, R. (2008). Updated molecular knowledge about histamine biosynthesis by bacteria. *Critical reviews in food science and nutrition, 48*(8), 697-714. https://doi.org/10.1080/10408390701639041

92. Levi, M., Keller, T. T., van Gorp, E., & ten Cate, H. (2003). Infection and inflammation and the coagulation system. *Cardiovascular research*, *60*(1), 26-39. https://doi.org/10.1016/S0008-6363(02)00857-X

93. Feng, Q., Chen, W. D., & Wang, Y. D. (2018). Gut microbiota: an integral moderator in health and disease. *Frontiers in microbiology*, *9*, 151. https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00151

94. Zhuang, Z. Q., Shen, L. L., Li, W. W., Fu, X., Zeng, F., Gui, L., ... & Zheng, P. (2018). Gut microbiota is altered in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *63*(4), 1337-1346. doi:10.3233/JAD-180176

95. Wang, X., & Quinn, P. J. (2010). Endotoxins: lipopolysaccharides of gram-negative bacteria. In *Endotoxins: structure, function and recognition* (pp. 3-25). Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-90-481-9078-2_1

96. Yano, J. M., Yu, K., Donaldson, G. P., Shastri, G. G., Ann, P., Ma, L., ... & Hsiao, E. Y. (2015). Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*, *161*(2), 264-276. https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.047

97. de Vos, W. M., & de Vos, E. A. (2012). Role of the intestinal microbiome in health and disease: from correlation to causation. *Nutrition reviews*, *70*(suppl_1), S45-S56. https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00505.x

98. Lozupone, C. A., Stombaugh, J. I., Gordon, J. I., Jansson, J. K., & Knight, R. (2012). Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*, *489*(7415), 220. doi: 10.1038/nature11550.

99. Jenwitheesuk, A., Nopparat, C., Mukda, S., Wongchitrat, P., & Govitrapong, P. (2014). Melatonin regulates aging and neurodegeneration through energy metabolism, epigenetics, autophagy and circadian rhythm pathways. *International journal of molecular sciences*, *15*(9), 16848-16884. doi: 10.3390/ijms150916848.

Работа поступила в редакцию 03.08.2019 г.

Принята к публикации 07.08.2019 г.

Ссылка для цитирования:

Тренева Е. В., Булгакова С. В., Романчук П. И., Захарова Н. О., Сиротко И. И. Мозг и микробиота: нейроэндокринные и гериатрические аспекты // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №9. С. 26-52. https://doi.org/10.33619/2414-2948/46/03

Cite as (APA):

Treneva, E., Bulgakova, S., Romanchuk, P., Zakharova, N., & Sirotko, I. (2019). The Brain and Microbiota: Neuroendocrine and Geriatric Aspects. *Bulletin of Science and Practice, 5*(9), 26-52. https://doi.org/10.33619/2414-2948/46/03 (in Russian).