

<https://doi.org/10.36425/rehab19432>

Перспективы микробиота-ориентированной терапии в нейрореабилитологии

Н.В. Белобородова, Е.А. Черневская

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (ФНКЦ РР), Москва, Российская Федерация

Интенсивное накопление данных о роли, которую играют бактерии в сложных регуляторных механизмах высшей нервной деятельности, дает основание прогнозировать переход на новый уровень в лечении повреждений головного мозга. В данной проблемно-ориентированной статье проведен анализ публикаций последних лет, где отражена связь изменений профиля метаболитов микробиоты с течением и исходом заболевания у пациентов с поражением центральной нервной системы. На основании результатов мониторинга биомаркеров у пациентов, нуждающихся в нейрореабилитации в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, авторы обосновывают метаболомный подход для коррекции в системе микробиота–кишечник–мозг.

Ключевые слова: нейрореабилитация, микробиота кишечника, микробные метаболиты, пробиотики, метабиотики, дисбиоз, секвенирование 16S рРНК, полимеразная цепная реакция, биомаркеры.

Для цитирования: Белобородова Н. В., Черневская Е. А. Перспективы микробиота-ориентированной терапии в нейрореабилитологии. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2020;2(1):79–85. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab19432>

Поступила: 29.01.2020 **Принята:** 20.02.2020

Prospects for Microbiota-Oriented Therapy in Neurorehabilitology

N.V. Beloborodova, E.A. Chernevskaya

Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology”, Moscow, Russian Federation

Intensive accumulation of data on the role of bacteria in complex regulatory mechanisms of the nervous system allows us to predict the transition to a new level in the treatment of brain dysfunctions. This problem-oriented article analyzes recent publications that reflect the relationship of changes in the profile of microbiota metabolites with the course and outcome of the disease in patients with central nervous system damage. Based on the results of biomarker monitoring in patients with prolonged neurorehabilitation in the Intensive care unit, the authors justify a metabolomic approach for correction in the microbiota–gut–brain system.

Keywords: neurorehabilitation, gut microbiota, microbial metabolites, probiotics, metabiotics, dysbiosis, 16S rRNA sequencing, polymerase chain reaction (PCR), biomarkers.

For citation: Beloborodova NV, Chernevskaya EA. Prospects for Microbiota-Oriented Therapy in Neurorehabilitology. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2020;2(1):79–85. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab19432>

Received: 29.01.2020 **Accepted:** 20.02.2020

Список сокращений

АММ — ароматические микробные метаболиты
 п-ГБК — пара-гидроксибензойная кислота
 п-ГФМК — пара-гидроксифенилмолочная кислота

п-ГФУК — пара-гидроксифенилуксусная кислота
 ФМК — фенилмолочная кислота
 BDNF (от англ. brain-derived neurotrophic factor — *нейротропный фактор мозга*) — белок человека, кодируемый геном *BDNF*

Введение

Благодаря достижениям нейрохирургии, анестезиологии и реаниматологии значительно снизилась смертность среди пациентов с тяжелым повреждением головного мозга, и, как следствие, увеличилось число пациентов, нуждающихся в длительной реабилитации, коррекции неврологических нарушений и восстановлении когнитивных функций. Комплекс клинического протокола обследования пациентов с тяжелой неврологической дисфункцией, включающий оценку неврологического статуса, данные магнитно-резонансной томографии головного мозга, запись электроэнцефалограммы и др., обеспечивает выбор патогенетической терапии у этих пациентов, но не всегда позволяет прогнозировать исход, а также не дает ответа на вопрос, почему сроки восстановления двигательной активности и сознания у пациентов существенно различаются.

К числу наиболее многообещающих направлений научного поиска сегодня следует отнести исследования связи микробиота–кишечник–мозг (microbiota–gut–brain connection). Всплеск интереса к этой области научных исследований произошел в последние 5–7 лет, и в результате многочисленных исследований доказана корреляция структурных изменений микробиоты с патогенезом многих патологических состояний. Благодаря техническим достижениям последнего десятилетия получены новые диагностические возможности для оценки микробиоты, что позволило углубить изучение взаимосвязи микробиота–кишечник–мозг на метаболическом уровне взаиморегуляции. Экспериментальные исследования показали, что некоторые продукты жизнедеятельности бактерий (метаболиты) проявляют разнонаправленные эффекты, в норме обеспечивая симбиоз и препятствуя развитию заболеваний, но при определенных условиях могут способствовать развитию патологических процессов, в том числе в нервной ткани. Механизмы взаимодействия микробиоты и мозга на уровне малых молекул (метаболитов), особенно на этапе реабилитации после церебральных катастроф любого генеза, изучены крайне недостаточно.

Цель данной статьи — на основе анализа данных литературы и обобщения результатов собственных научных работ обосновать целесообразность метаболического подхода к проблеме, а именно поиск новых терапевтических возможностей в нейрореабилитологии, которые открываются благодаря коррекции метаболизма микробиоты.

Связь микробиота–кишечник–мозг

Микробиом кишечника функционирует в тесном метаболическом взаимодействии с головным мозгом, что имеет важное значение для здоровья

макроорганизма, а некоторые варианты дисбиоза могут быть связаны с неврологическими нарушениями [1]. Так называемая кишечная нервная система представляет собой второе по сложности скопление нервных клеток в организме человека после головного мозга, причем обе эти системы связаны общностью происхождения [2]. Процесс коммуникации головного мозга с «кишечным мозгом» является двунаправленным, осуществляемым посредством нервных, эндокринных, иммунных и гуморальных связей, и в литературе получил название «ось кишечник–мозг» (Gut-Brain Axis, GBA) [2]. В экспериментальных работах получены доказательства, что кишечная микробиота способна модулировать развитие и функционирование клеток микроглии, астроцитов, влиять на передачу нервных импульсов, целостность гематоэнцефалического барьера [3]. В ответ на повреждение мозга микробиота активизирует периферические иммунные клетки [4, 5]. Микробиоту кишечника рассматривают как центральный регулятор иммунного гомеостаза. Известно, что 60% иммунокомпетентных клеток находится в подслизистом слое кишечной стенки, а при активации иммунной системы кишечника в условиях падения защитных барьеров инициируется воспаление, что может сопровождаться, в том числе, активацией иммунной системы головного мозга [6]. В экспериментальной работе на мышах она продемонстрировала способность влиять на процесс нейровоспаления и степень остаточного неврологического дефицита после травмы головного мозга [7]. В одной из последних статей P. Kundu и соавт. [8] приведены результаты экспериментального исследования, где убедительно доказана тесная связь между микробиотой кишечника и возрастными изменениями мозга. В этой работе исследователи пересаживали кишечную микробиоту от старых мышей к молодым, что способствовало росту новых нейронов в области гиппокампа наряду с увеличением общей площади поверхности кишечника у реципиентов. Важно, что именно гиппокамп представляет собой наиболее уязвимую структуру при некоторых неврологических заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера и эпилепсия [9]. Обнаруженный факт стимуляции роста новых нейронов теоретически можно было связать с действием мозгового нейротрофического фактора BDNF, терапевтический потенциал которого при повреждении головного мозга достаточно хорошо известен [10]. Действительно, в поиске возможных причин активации нейрогенеза у мышей под влиянием «молодой» микробиоты исследователи обнаружили повышенный уровень BDNF, причем было показано, что активация этого белка происходила под влиянием бутирата — одной

из короткоцепочечных жирных кислот ключевого микробного метаболита через увеличение уровня фактора роста фибробластов 21 (FGF21) — сигнального антивозрастного белка [8].

В поиске оптимальной диеты, улучшающей кишечную микробиоту, сравнивают различные рационы питания, пищевые добавки и пристрастия; детальный анализ таких исследований опубликован в 2019 году в обзоре E. Rinninella с соавт. [11]. В частности, для изучения возможностей средиземноморской диеты влиять на возрастные изменения метаболизма, на состояние микробиоты и когнитивные особенности у пожилых пациентов проведено масштабное исследование «Проект NU-AGE», в которое было включено более 1000 человек [12]. Как известно, средиземноморская диета характеризуется оптимальным соотношением жирных кислот омега-6 и омега-3, полифенолов и других антиоксидантов, включает повышенное потребление пребиотической клетчатки и углеводов с низким гликемическим индексом, а также предпочтительное потребление растительных (вместо животных) белков. По результатам исследований, средиземноморская диета способствовала увеличению *Bifidobacteria* и общего количества короткоцепочечных жирных кислот, и расценена авторами как эффективная стратегия для уменьшения хронического воспаления и, следовательно, для замедления процесса старения [11, 12].

Мозг также воздействует на микробиоту: биохимические процессы, происходящие в нервной системе, могут менять состав кишечной микрофлоры, что в свою очередь влияет на работу мозга и поведение

человека [13, 14]. Так, при инсульте может происходить нарушение функции кишечного барьера, что приводит к транслокации комменсальных видов микроорганизмов из тонкого кишечника, приводя к развитию пневмонии, что было продемонстрировано в эксперименте на мышах с применением метода секвенирования по 16S рРНК [15]. В клиническом исследовании анализ микробиома кишечника у 98 пациентов в нейрореанимации показал, что состав микробиоты у этих пациентов существенно отличается от здоровой популяции, а степень выраженности дисбиоза коррелирует со 180-дневной летальностью пациентов [16].

Нейромедиаторы и бактерии

Несомненно, процесс нейрореабилитации может быть существенно обогащен комплексом мер по целенаправленной коррекции нарушений, в развитии которых активно участвуют продукты метаболизма микробиоты. В качестве научного обоснования этой идеи можно привести факты о способности многих бактерий из состава микробиоты человека продуцировать гормоны и нейромедиаторы, которые были выявлены в исследованиях *in vitro*. Эти факты обобщены в обзорах [17, 18] и в краткой форме представлены в табл. 1.

Данные о величине изменений профиля метаболитов микробиоты и их связи с течением и исходом заболевания у больных с поражением центральной нервной системы свидетельствуют о возможности их использования при выборе тактики ведения больных с данной патологией [19].

Таблица 1. Бактерии из состава микробиоты человека, участвующие в продукции гормонов и нейромедиаторов (данные из работ [17, 18] обобщены и адаптированы)

Гормоны, нейромедиаторы	Бактерии
Норадреналин	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Bacillus mycoides</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Serratia marcescens</i>
Дофамин	<i>B. subtilis</i> , <i>B. mycoides</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Hafnia alvei</i> , <i>Lactobacillus helveticus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i>
L-Диоксифенилаланин (предшественник дофамина)	<i>E. coli</i> , <i>B. cereus</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Toxoplasma gondii</i>
Серотонин	<i>S. aureus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Rhodospirillum rubrum</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>E. coli</i> , <i>M. morganii</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>H. alvei</i> , <i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>cremoris</i> , <i>L. lactis</i> subsp. <i>lactis</i> , <i>Lactococcus plantarum</i> , <i>L. helveticus</i>
Гистамин	<i>M. morganii</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Klebsiella</i> sp., <i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Enterobacter amnigenus</i> , <i>Vibrio alginolyticus</i> , <i>Acinetobacter lowfli</i> , <i>Pseudomonas fluorescens</i> , <i>P. putida</i> , <i>Aeromonas</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Photobacterium</i> spp., <i>Lactobacillus buchneri</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i>
γ-Аминомасляная кислота (ГАМК)	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> , <i>B. dentium</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. angulatum</i> , <i>Lactobacillus brevis</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. buchneri</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>L. delbrueckii</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. zymae</i>
Тирамин	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Lactococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Carnobacterium</i>

Лечебные подходы к коррекции микробиоты

Одним из направлений, обсуждаемых в литературе, является трансформация видового состава микробиоты пациента с целью устранения дефицита определенных микроорганизмов. На сегодняшний день существуют и доступны два разных подхода:

- 1) подселение «полезных» видов микроорганизмов с применением пробиотиков или метабиотиков, или путем трансплантации фекальной микробиоты;
- 2) энтеральное применение антибактериальных препаратов селективного спектра действия (по типу «селективной деконтаминации») для подавления «вредных» и создания благоприятных условий восстановления собственных «полезных» микроорганизмов [20].

Накоплены данные о положительном эффекте ряда штаммов микроорганизмов на психическое здоровье: так, лечение большими дозами *Lactobacillus casei* продемонстрировало положительный эффект у пациентов с синдромом хронической усталости ($n = 39$). Пациенты, принимавшие пробиотик, по сравнению с контрольной группой, отмечали достоверное уменьшение симптомов тревоги на фоне значительного увеличения количества лактобацилл и бифидобактерий ($p = 0,01$) [21].

В то же время лечебный подход с применением живых микроорганизмов, включая трансплантацию фекальной микробиоты (FMT), может иметь негативные последствия из-за изменчивости бактериального метаболизма в зависимости от окружающей среды, поэтому пробиотики следует применять с большой осторожностью, особенно у пациентов высокого риска. Так, S. Rao и соавт. [22] обнаружили у пациентов связь между когнитивными нарушениями, газообразованием и вздутием живота, и связали эти проявления с развитием D-лактоацидоза на фоне приема пробиотиков. Отмена пробиотиков и коррекция микробиоты с применением антибиотиков позволили уменьшить выраженность и частоту этих симптомов. В другом рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании PROPATRIA по применению препарата на основе лактобацилл в сочетании с пребиотиком был получен отрицательный результат у пациентов с панкреонекрозом: летальность в группе, получавшей биопрепарат, была достоверно выше, чем в контроле [23]. Группа авторов, применявшая пробиотики с положительным эффектом у пациентов с синдромом короткой кишки, пришла к важности оценки метаболического статуса. Коллеги ассоциировали высокую летальность в исследовании PROPATRIA со смертельной комбинацией протеолитических

ферментов поджелудочной железы и высоким уровнем молочной кислоты в результате бактериальной ферментации углеводов как ключевого фактора, связанного с приемом пробиотиков. При этом авторы считают, что пробиотическая терапия не является противопоказанием для профилактики вторичных инфекций, связанных с острым панкреатитом, при соблюдении ряда условий: раннего начала пробиотической терапии (сразу после первого появления симптомов болезни), ограничения поставки ферментируемых углеводов и предотвращения чрезмерного роста собственной кишечной флоры пациента [24].

Эти работы подтверждают необходимость объективного мониторинга при разработке способов коррекции микробиоты, особенно у пациентов с повреждением головного мозга.

В отличие от терапии, в основе ориентированной на изменение таксономического состава (пробиотики, трансплантация фекальной микробиоты и другие), представляется другой подход к коррекции микробиоты, направленный на изменение функционального, метаболического дисбиоза. Этот комплекс включает в себя разные мероприятия в зависимости от поставленных целей, например:

- **Цель № 1.** Введение в организм продуктов микробного метаболизма («полезные» метаболиты), если их дефицит связан с клиническими проявлениями патологического процесса. Эта цель может быть достигнута путем коррекции питания или применения определенных биологически активных добавок растительного происхождения или полученных с использованием методов промышленной микробиологии, либо введением парентеральных препаратов, содержащих необходимые метаболиты микробного происхождения;
- **Цель № 2.** Подавление метаболической активности тех видов бактерий в составе микробиоты, которые в избытке продуцируют «вредные» метаболиты, например сепсис-ассоциированные или показавшие документированную связь с негативной динамикой неврологического статуса. Эта цель может быть достигнута путем избирательного применения антибактериальных препаратов, преимущественно энтерально, с соответствующим механизмом действия;
- **Цель № 3.** Устранение избытка «вредных» метаболитов в системном кровообращении путем целенаправленного использования экстракорпоральных процедур очистки крови с применением фильтров/сорбентов, удаляющих специфические вещества, например, путем энтеросорбции [25].

Перспективы в нейрореабилитологии

Нейрореабилитация пациентов в современных клиниках начинается с самого раннего периода после травм, инсультов и операций на головном мозге, даже на этапе пребывания пациента в отделении интенсивной терапии. Это многокомпонентный и длительный процесс, направленный не только на спасение жизни, но и на восстановление двигательной активности, коррекцию нервно-эндокринных, когнитивных нарушений, эмоционального статуса. Используются различные методы мониторинга эффективности интенсивной терапии и реабилитации функционального состояния пациентов с повреждениями головного мозга [26].

Параллельно с мониторингом функций поврежденного мозга, двигательных навыков и других параметров психосоматического состояния использование современных методов лабораторной диагностики позволяет объективно оценить динамику профиля метаболитов. Прежде всего, важно иметь достоверные данные о ключевых микробных метаболитах, уровень которых необходимо контролировать у пациентов в процессе комплексной терапии и нейрореабилитации, чтобы минимизировать риск присоединения инфекционных осложнений.

Важное значение играют ароматические микробные метаболиты (АММ) фенольной природы: например, ассоциированные с развитием септического шока и летальным исходом — пара-гидроксибензилуксусная кислота (п-ГФУК) [27, 28], фенилмолочная (ФМК) и пара-гидроксибензилмолочная (п-ГФМК) кислоты [29].

В ряде работ показано, что повышенный уровень фенилпирувиновой, фенилмолочной и фенилуксусной кислот наблюдается у пациентов с тяжелым поражением головного мозга и нарушением умственного развития [30]. Результаты предварительных исследований позволяют предположить, что АММ индольной природы, т.е. метаболиты триптофана, имеющие структурное сходство с серотонином, не менее важны в патогенезе неврологических нарушений [31]. Особенности поведения, связанные с серотонинергической нейротрансмиссией, зависят от микробиоты кишечника [32].

Выбор биомаркеров для объективного мониторинга

В настоящее время в ФНКЦ РР ведутся целенаправленные исследования метаболома с применением метода газовой хроматографии/масс-спектрометрии у пациентов с различными повреждениями головного мозга для последующей коррекции нарушений метаболической активности микробиоты кишечника и оптимизации существующих протоколов нейрореабилитации [33, 34]. В ходе исследова-

ния проведен анализ результатов мониторинга у пациентов, нуждающихся в нейрореабилитации в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, с целью выявления характерных особенностей нарушений микробиоты и выбора объективных биомаркеров.

Применение метода секвенирования микробиоты по 16S рРНК позволило установить, что у пациентов с неврологическими нарушениями, находящихся в хроническом критическом состоянии, по сравнению с группой контроля имеются значимые дисбиотические нарушения, характеризующиеся повышенным содержанием таксонов, ассоциированных с воспалением, а именно *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Prevotellaceae*. Результаты исследования образцов кишечного содержимого пациентов с применением тест-системы «Колонофлор 16» на основе метода полимеразной цепной реакции также выявили преобладание ДНК бактерий семейства *Enterobacteriaceae*. Дисбаланс анаэробной микробиоты провоспалительного типа оценен с помощью такого расчетного показателя, как отношение ДНК *Bacteroides fragilis* к *Faecalibacterium prausnitzii*. У обследованных неврологических пациентов этот показатель составил 600 (400–5000) и был многократно выше по сравнению с группой контроля — 143 (33,3–200); $p < 0,01$. Полученные результаты свидетельствуют в пользу гипотезы о потенциальной роли дисбаланса микробиоты в патогенезе хронического нейровоспаления у неврологических пациентов.

Наряду с таксономией микробиоты изучены особенности метаболического профиля АММ сыворотки крови методом газовой хроматографии/масс-спектрометрии. Обнаружены достоверные различия по сумме АММ в крови между группами пациентов с гладким и осложненным течением процесса — 2,0 (1,3; 2,5) и 5,9 (3,5; 8,8) мкМ соответственно ($p = 0,0006$), что может быть использовано с целью прогноза осложнений. У неврологических пациентов по сравнению с группой контроля выявлено значимое повышение ФМК, п-ГФУК и пара-гидроксибензойной кислот (п-ГБК), в то время как доля других метаболитов (бензойной и фенилпропионовой кислот) была в несколько раз ниже. Выявленный дисбаланс микробных метаболитов сопровождался изменениями биомаркеров, отражающих повреждение клеток нервной системы (повышение белка S100) и наличие воспалительной реакции (повышение нейронспецифической енолазы, интерлейкина 6), в то время как низкие значения прокальцитонина указывали на отсутствие бактериальной инфекции, что служит основанием для пересмотра стратегии антимикробной терапии у таких больных.

В ходе исследования впервые показано, что положительная клиническая динамика сопряжена

не только со снижением уровня воспалительных и аутоиммунных биомаркеров, но и тесно связана с динамикой профиля АММ, т.е. с изменением метаболической активности микробиоты пациента. Так, например, выявлена отрицательная корреляция по Спирмену ($r = -0,45, p < 0,05$) между уровнем микробного метаболита п-ГБК и оценкой по шкале тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), где оценка неврологического статуса осуществляется от 0 (состояние удовлетворительное) до 34 (кома) баллов. Напротив, отрицательная динамика клинического состояния и неврологического статуса сопровождалась выраженной активацией воспалительных и аутоиммунных реакций на фоне снижения функциональной активности нейтрофилов, а также сдвигом профиля АММ в сторону увеличения ФМК, п-ГФМК и п-ГФУК.

В результате исследований доказана тесная связь эффективности нейрореабилитации пациентов с динамикой функционального состояния микробиоты, показана диагностическая значимость микробных метаболитов и нейроспецифических биомаркеров для объективного мониторинга процесса нейрореабилитации. Результаты работы рекомендованы в качестве основы для практической реализации персонализированного подхода к лечению неврологических пациентов.

Заключение

Идет интенсивное накопление фактологического материала о роли, которую играют бактерии в слож-

ных регуляторных механизмах высшей нервной деятельности. Метаболомный подход позволил ученым перейти на новый уровень знаний о метаболитах микробиоты, переосмыслить механизмы взаимодействия макро- и микроорганизмов. Понимание потенциала управления этими процессами не может оставить равнодушными психиатров, неврологов и специалистов по нейрореабилитации. В ближайшие годы это приведет к новым решениям в лечении повреждений головного мозга. Будут найдены методы целенаправленной коррекции метаболических процессов для достижения баланса метаболитов — сигнальных молекул микробиоты, что, безусловно, повысит эффективность процесса нейрореабилитации.

Источник финансирования

Работа выполнена в рамках темы государственного задания № 0563-2019-0020 «Системная организационная протекция в реаниматологии на основе целенаправленного мониторинга и регуляции дисбаланса метаболом/микробиом».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли равный вклад в проведение поисково-аналитической работы при написании статьи, прочли и одобрили направление рукописи на публикацию.

Список литературы / Referens

1. Dovrolis N, Kolios G, Spyrou GM, Maroulakou I. Computational profiling of the gut-brain axis: microflora dysbiosis insights to neurological disorders. *Brief Bioinform.* 2017;20(3):825–841. doi: 10.1093/bib/bbx154.
2. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol.* 2015;28(2):203–209. PMID: PMC4367209, PMID: 25830558
3. Braniste V, Asmakh M, Kowal C, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med.* 2014;6(263):263ra158. doi: 10.1126/scitranslmed.3009759.
4. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci.* 2017;20(2):145–155. doi: 10.1038/nn.4476.
5. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature.* 2011;474(7351):327–336. doi: 10.1038/nature10213.
6. Savidge T, Sofroniew M, Neunlist M. Starring roles for astroglia in barrier pathologies of gut and brain. *Lab Invest.* 2007;87(8):731–736. doi: 10.1038/labinvest.3700600.
7. Singh V, Roth S, Llovera G, et al. Microbiota dysbiosis controls the neuroinflammatory response after stroke. *J Neurosci.* 2016;36(28):7428–7440. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1114-16.2016.
8. Kundu P, Lee HU, Garcia-Perez I, et al. Neurogenesis and longevity signaling in young germ-free mice transplanted with the gut microbiota of old mice. *Sci Transl Med.* 2019;11(518):eaau4760. doi: 10.1126/scitranslmed.aau4760.
9. Anand KS, Dhikhav V. Hippocampus in health and disease: An overview. *Ann Indian Acad Neurol.* 2012;15(4):239–246. doi: 10.4103/0972-2327.104323.
10. Острова И.В., Голубева Н.В., Кузовлев А.Н., Голубев А.М. Прогностическая значимость и терапевтический потенциал мозгового нейротрофического фактора BDNF при повреждении головного мозга (обзор) // *Общая реаниматология.* — 2019. — Т. 15. — № 1. — С. 70–86. [Ostrova IV, Golubeva NV, Kuzovlev AN, Golubev AM. Prognostic value and therapeutic potential of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in brain injuries (review). *General reanimatology.* 2019;15(1):70–86. (In Russ).] doi: 10.15360/1813-9779-2019-1-70-86.

11. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, et al. Food components and dietary habits: keys for a healthy gut microbiota composition. *Nutrients*. 2019;11(10):E2393. doi: 10.3390/nu11102393.
12. Berendsen A, van de Rest O, Feskens E, et al. Changes in dietary intake and adherence to the NU-AGE diet following a one-year dietary intervention among European older adults—results of the NU-AGE randomized trial. *Nutrients*. 2018;10(12):1905. doi: 10.3390/nu10121905.
13. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, et al. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(38):16050–16055. doi: 10.1073/pnas.1102999108.
14. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci*. 2013;36(5):305–312. doi: 10.1016/j.tins.2013.01.005.
15. Stanley D, Mason LJ, Mackin KE, et al. Translocation and dissemination of commensal bacteria in poststroke infection. *Nat Med*. 2016;22(11):1277–1284. doi: 10.1038/nm.4194.
16. Xu R, Tan C, Zhu J, et al. Dysbiosis of the intestinal microbiota in neurocritically ill patients and the risk for death. *Crit Care*. 2019;23(1):195. doi: 10.1186/s13054-019-2488-4.
17. Averina OV, Danilenko VN. [Human intestinal microbiota: role in development and functioning of the nervous system. (In Russ).] *Microbiology*. 2017;86(1):5–24. doi: 10.1134/S0026261717010040.
18. Lucas P, Landete J, Coton M, et al. The tyrosine decarboxylase operon of Lactobacillus brevis IOEB 9809: characterization and conservation in tyramine-producing bacteria. *FEMS Microbiology Letters*. 2003;229(1):65–71. doi: 10.1016/S0378-1097(03)00787-0.
19. Beloborodova N, Buyakova I, Chernevskaya E. Is antibiotic treatment always necessary for chronic critical ill patients? *Intensive Care Medicine Experimental*. 2019;7(Suppl 2):33.
20. Черневская Е.А., Белобородова Н.В. Микробиота кишечника при критических состояниях (обзор) // *Общая реаниматология*. — 2018. — Т. 14. — № 5. — С. 96–119. [Chernevskaya EA, Beloborodova NV. Gut microbiome in critical illness (review). *General reanimatology*. 2018;14(5): 96–119. (In Russ).] doi: 10.15360/1813-9779-2018-5-96-119.
21. Rao AV, Basted AC, Beaulne TM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathogens*. 2009;1(1):6. doi: 10.1186/1757-4749-1-6.
22. Rao SS, Yu S. Response to sachdeva et al: brain fogging and SIBO is not a mirage. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018;9(10):194. doi: 10.1038/s41424-018-0061-0.
23. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9613):651–659. doi: 10.1016/s0140-6736(08)60207-x.
24. Bongaerts GP, Severijnen RS. A reassessment of the PROPATRIA study and its implications for probiotic therapy. *Nat Biotechnol*. 2016;34(1):55–63. doi: 10.1038/nbt.3436.
25. Beloborodova NV, Grechko AV, Olenin AY. Metabolomic discovery of microbiota dysfunction as the cause of pathology. IntechOpen; 2019. doi: 10.5772/intechopen.87176.
26. Kiryachkov YY, Grechko AV, Kolesov DL, et al. Monitoring of the effectiveness of intensive care and rehabilitation by evaluating the functional activity of the autonomic nervous system in patients with brain damage. *General Reanimatologiya*. 2018;14(4):21–34. doi: 10.15360/1813-9779-2018-4-21-34.
27. Beloborodova NV, Olenin AY, Pautova AK. Metabolomic findings in sepsis as a damage of host-microbial metabolism integration. *J Critical Care*. 2018;43:246–255. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.09.014.
28. Beloborodova NV, Sarshor YN, Bedova AY, et al. Involvement of aromatic metabolites in the pathogenesis of septic shock. *Shock*. 2018;50(3):273–279. doi: 10.1097/shk.0000000000001064.
29. Beloborodova NV. Interaction of host-microbial metabolism in sepsis. IntechOpen; 2016. doi: 10.5772/68046.
30. Williams RA, Mamotte CD, Burnett JR. Phenylketonuria: an inborn error of phenyl-alanine metabolism. *Clin Biochem Rev*. 2008;29(1):3141. PMID: PMC2423317, PMID: 18566668
31. Гецина М.Л., Черневская Е.А., Белобородова Н.В. Роль общих для человека и микробиоты метаболитов триптофана при тяжелых заболеваниях и критических состояниях (обзор) // *Клиническая практика*. 2020 (опубликован *on line*) [Getsina ML, Chernevskaya EA, Beloborodova NV. The role of human and microbial metabolites of triptophane in severe diseases and critical III (review). *Journal of Clinical Practice*. 2020, in print. (In Russ)] doi: 10.17816/clinpract19068.
32. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, et al. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res*. 2015;277:32–48. doi: 10.1016/j.bbr.2014.07.027.
33. Pautova AK, Bedova AY, Sarshor YN, Beloborodova NV. Determination of aromatic microbial metabolites in blood serum by gas chromatography–mass spectrometry. *J Analytical Chemistry*. 2018;73:160–166. doi: 10.1134/s1061934818020089.
34. Beloborodova NV, Chernevskaya EA, Pautova AK, et al. Altered serum profile of aromatic metabolites reflects the biodiversity reduction of gut microbiota in critically ill patients. *Critical Care*. 2018;22(Suppl 1):82. doi: 10.1186/s13054-018-1973-5.

Информация об авторах

Н. В. Белобородова — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, зав. лабораторией метаболизма при критических состояниях НИИ общей реаниматологии им. В.А.Неговского ФНКЦ РР; e-mail: nvbeloborodova@yandex.ru

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7222-4140>

Е. А. Черневская — к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории метаболизма при критических состояниях НИИ общей реаниматологии им. В.А.Неговского ФНКЦ РР; e-mail: kate.chernevskaya@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9316-8907>