Дата публикации: 01.12.2024
DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_04_9
УДК 612.062+612.8+612.3: 612.4

Publication date: 01.12.2024
DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_04_9
UDC 612.062+612.8+612.3: 612.4

ОСЬ «МИКРОБИОТА-КИШЕЧНИК-МОЗГ»: ОБЗОР ВЗАИМОСВЯЗЕЙ

А.П. Новикова, Т.И. Оконенко, Г.А. Антропова
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого», г. Великий Новгород, Россия

Аннотация. Значение оси «кишечник-мозг» в поддержании гомеостаза давно оценено. Однако за последние 20 лет микробиота кишечника стала одним из ключевых регуляторов функции «кишечник-мозг», что привело к пониманию важности отдельной оси «микробиота-кишечник-мозг». Взаимодействие в этой оси и ее работа привлекают большое внимание исследователей, изучающих биологическую и физиологическую основу различных заболеваний. В статье приведены данные последних исследований об основных путях коммуникации в этой системе, таких как блуждающий нерв, кишечная (энтеральная) нервная система. Освещены вопросы роли и взаимодействия кишечной микробиоты с различными системами и ее влияние на мозг. Показана возможность синтеза микробиотой кишечника основных нейротрансмиттеров, таких как дофамин, катехоламины, гамма-аминомасляная кислота и др. Обобщены данные о ее влиянии на уровень и функциональную активность нейротрансмиттеров в головном мозге.
Ключевые слова: блуждающий нерв, эндокринные клетки кишечника, микробиота, ось «микробиота-кишечник-мозг», нейротрансмиттеры.

MICROBIOTA-GUT-BRAIN AXIS: A REVIEW OF INTERRELATIONSHIPS

A.P. Novikova, T.I. Okonenko, G.A. Antropova
Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russia

Abstract. The importance of the gut-brain axis in maintaining homeostasis was evaluated long ago. However, over the past 20 years, the gut microbiota became one of the key regulators of the gut-brain function, which led to understanding of the importance of the separate microbiota-gut-brain axis. The interaction in this axis and its work attract much attention of researchers studying the biological and physiological basis of various diseases. The article presents the latest research data on the main communication pathways in this system, such as the vagus nerve and the intestinal (enteric) nervous system. The role and interaction of the gut microbiota with various systems and its impact on the brain were highlighted. The possibility of synthesis of the main neurotransmitters by the gut microbiota, such as dopamine, catecholamines, gamma-aminobutyric acid etc., was shown. Data on its effect on the level and functional activity of neurotransmitters in the brain were summarized.
Keywords: vagus nerve, intestinal endocrine cells, microbiota, microbiota-gut-brain axis, neurotransmitters.

Введение. Многочисленные исследования показывают, что висцеральные органы и центральная нервная система постоянно взаимодействуют, влияя на развитие, состояние и поведение человека. Одним из ключевых звеньев в этой системе является ось «кишечник-мозг», осуществляющая коммуникацию между желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) и центральной нервной системой (ЦНС). Энтеральная нервная система, блуждающий нерв, гипоталамо-гипофизарная ось и местная эндокринная система являются лишь немногими компонентами этой сложной системы. Учитывая тот факт, что число нейронов кишечной нервной системы достигает 250 млн нервных клеток, кишечная нервная система оказывает значительное воздействие на головной мозг. Поэтому некоторые зарубежные исследо-

ватели выдвинули концепцию «второго мозга» в кишечнике, что легло в основу понимания важности роли оси «кишечник-мозг» в гомеостатических процессах в норме и патологии. В последние десятилетия появился ключевой регулятор оси «кишечник-мозг» – микробиота кишечника. Микробиота кишечника оказывает всеобъемлющее влияние на все эти компоненты, прямо или косвенно влияя на мозг и поведение человека. По сути, это создает ось «микробиота-кишечник-мозг» (MGB), которой принадлежит значительная роль в поддержании гомеостаза [1]. Механизмы взаимосвязи в этой системе и вопросы регулирования различных физиологических функций осью «микробиота-кишечник-мозг» продолжают детально изучаться в настоящее время.

Цель статьи – изложить современные данные о структуре, функциях и взаимных влияниях оси «микробиота-кишечник-мозг» кишечника.

Методы и организация исследования. Для достижения поставленной цели выполнен обзор ранее проведенных научных исследований в базах данных eLibrary, CyberLeninka, Elsevier, Web of Science, PubMed, Google Scholar. Поиск проводили по разделу «Физиология» и ключевым словам. Проанализировано 135 источников литературы, в обзор включено 54, наиболее полно соответствующих заявленной теме.

Результаты исследования и их обсуждение. Иннервация энтерального канала осуществляется автономной нервной системой (АНС), точнее симпатической (СНС), парасимпатической (ПНС) и метасимпатической (энтеральной) ее частями. Говоря о том, что кишечник – второй мозг, имеют в виду работу энтеральной нервной системы (ЭНС), регулирующей перистальтику, секрецию, всасывание, выделение и т.д. Все отделы АНС выполняют одновременно афферентную и эфферентную функции [2]. ЭНС происходит из клеток нервного гребня и управляет моторикой желудочно-кишечного тракта [34]. ЭНС встречается в двух формах: миентеральное сплетение, расположенное между продольными и циркулярными мышечными слоями в желудочно-кишечном тракте, и подслизистое сплетение, образующееся при миграции нейробластов из миентерального сплетения в подслизистый слой. [4]. ЭНС может работать независимо от СНС и ПНС посредством нейротрансмиттеров, аналогичных тем, которые использует ЦНС (серотонин, ГАМК (гамма-аминомасляная кислота) и др.) и которые участвуют в регуляции аппетита и энергетическом обмене. Существенное влияние на работу ЭНС оказывают изменения в микробиоте кишечника, которые приводят к изменениям в нейротрансмиттерах, регулирующих аппетит. Эти изменения могут влиять на перистальтику кишечника, опорожнение желудка и кишечный транзит [5].

Огромное количество сигналов, генерируемых в ЖКТ, достигает головного мозга через блуждающий нерв [6].

Блуждающий нерв состоит из 80% афферентных (сенсорных) и 20% эфферентных волокон, которые передают информацию от ЖКТ, дыхательных путей и сердечно-сосудистой системы и обеспечивают обратную связь с внутренними органами. В тонкой и толстой кишке афференты блуждающего нерва заканчиваются как в мышечном слое, так и в слизистой оболочке. В мышечном слое вагусные афференты образуют внутриганглионарные ламинарные окончания и внутримышечные массивы, в слизистой оболочке – терминальные аксональные окончания. Кроме того, недавно были открыты соединения с подмножеством энтероэндокринных клеток (ЭЭК), обладающие базальными отростками, известными как нейроподы, которые не только содержат гормоны, но и образуют синапсы с блуждающими нейронами [7, 8]. Из-за огромного разнообразия рецепторов экспрессируемых на афферентах блуждающего нерва их считают полимодальными, поскольку они реагируют на множество сигналов механической, химической или гормональной природы. В то время как мышечные вагусные афференты участвуют в обнаружении растяжения и напряжения, слизистые вагусные афференты распознают

сигналы химических веществ, поглощаемых эпителиальным слоем или высвобождаемых эпителиальными клетками. Информация от блуждающего нерва передается в ствол мозга, где вагусные афференты кишечника в основном образуют синапсы с нейронами nucleus tractus solitarii (NTS). Желудочно-кишечные вагусные афференты в NTS топографически организованы: вагусные афференты из желудка проецируются на медиальное и студенистое ядро, а афференты из кишечника синапируются с нейронами в медиальном и комиссуральном ядрах. Оттуда передается информация к другим ядрам ствола мозга и структурам переднего мозга [9]. Наиболее хорошо этот механизм изучен в контексте потребления пищи и насыщения. Так, после еды сенсорная информация от афферентных волокон n. vagus или соматосенсорной системы сходится в nucleus tractus solitarii дорсального вагального комплекса внутри мозгового ствола, а соматосенторные афференты образуют синапсы с нейронами пограничной зоны заднего рога спинного мозга, проецирующиеся в NTS, откуда сигналы из ЖКТ достигают гипоталамуса [10].

Эндокринные клетки кишечника (ЭКК) располагаются в слое кишечного эпителия, играют важную роль в передаче сигналов между кишечником и мозгом посредством секреции множества гормонов кишечника в ответ на преабсорбционные питательные вещества. Существуют различные подтипы ЭКК, различающиеся по расположению в желудочно-кишечном тракте и секретируемым ими кишечным пептидам. Например, клетки P/D1 желудка продуцируют грелин, тогда как главные клетки желудка продуцируют лептин; I-клетки и K-клетки проксимальному отделу тонкой кишки секретируют соответственно холецистокинин (CCK) и глюкозозависимый инсулинотропный гормон (ГИП); L-клетки в дистальном отделе тонкой кишки продуцируют глюкагоноподобный пептид (GLP-1, GLP-2), оксинтомодулин (OXM) и пептид YY (PYY). Гормоны кишечника участвуют в передаче эндокринных сигналов при попадании в большой круг кровообращения. Они также влияют на паракринную передачу сигналов с активацией вагусных и спинальных афферентов, которые передают сигналы в мозг [11, 12]. Афферентные волокна вагуса доходят до собственной пластинки ворсинок кишечника, заканчиваясь на базолатеральной поверхности ЭКК, где они экспрессируют рецепторы грелина, лептина, GLP-1 и PYY. Активация этих рецепторов приводит к возбуждению нейронов [10]. Энтеральная нервная система регулирует работу кишечника путем рефлекторных воздействий и передает информацию о нутриентах афферентным волокнам n. vagus, таким образом принимая участие в работе оси «кишечник-мозг». Это подтверждается тем фактом, что изменение уровней кишечных пептидов и нейроэндокринных механизмов после операции по снижению веса ведет к послеоперационной потере веса и снижению метаболических заболеваний [13].

Традиционно считалось, что мозг защищен от микробного воздействия, пока не произойдет инфицирование, однако за последние десятилетия накопились доказательства в пользу взаимодействия кишечной микробиоты с различными системами, в конечном итоге влияющих на мозг до такой степени, что кишечный микробиом заслужил название «второй мозг» [14].

Общий состав микробного сообщества кишечника включает следующие пять типов: Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria и Verrucomicrobia. В здоровом кишечнике анаэробные Bacteroidetes и Firmicutes составляют более 90% от общего числа видов бактерий. Их соотношение меняется у разных людей в основном из-за различий в индивидуальных геномах хозяев и факторов окружающей среды (образ жизни, гигиена и диета и т.д.) [15]. Микробиота кишечника активно влияет на работу физиологических механизмов в организме человека и животных. В кишечнике сапрофитная комменсальная флора контролирует развитие иммунной системы и защиту от патогенных микроорганизмов, ее эффекты распространяются от кишечника до ЦНС, поскольку она имеет основополагающее

значение для развития мозга и гомеостаза [16, 17]. В работе Sudo и соавт. (2004) показано, что отсутствие кишечной микробиоты у мышей влияет на работу оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечники» усиливая эндокринную реакцию на стресс [18]. Кроме того, у таких животных наблюдается снижение долговременной потенциации (LTP) в синапсах области CA1 гиппокампа [19]. Значительное количество работ посвящено изучению влияния на функции мозга трансплантации фекальных микробов. Например, перенос фекальной микробиоты от обогащенных доноров стандартным мышам-реципиентам реактивировал пластичность коры [20]. Интересно, что трансплантация микробиоты от молодых мышей-доноров старым мышам-реципиентам обратила вспять у последних связанные со старением нарушения когнитивных функций [21]. Обратный эксперимент вызвал нарушения когнитивного поведения и уменьшение количества дендритных шипиков в гиппокампе и префронтальной коре молодых крыс [22].

Появляются доказательства того, что микробиота кишечника включена в работу оси «кишечник-мозг» через ЭНС. Бактерии и следы их жизнедеятельности способны стимулировать афферентные нейроны энтеральной нервной системы [1, 5, 23].

Продукты метаболизма бактериальной флоры кишечника имеют несколько механизмов действия. Они активируют энтероэндокринные клетки, что приводит к выделению гормонов кишечника. Они могут абсорбироваться через слой эпителиальных клеток и затем оказываются в кровотоке и, наконец, они также могут активировать афферентные волокна n. vagus, осуществляя связь с мозгом [24].

Углубленные исследования обнаружили, что от вагальной активации зависят не все эффекты микробиоты, оказываемой на функции мозга, здесь главенствующая роль принадлежит нейроактивным молекулам [23], такие нейротрансмиттеры как ГАМК, дофамин (DA), норадреналин (NA), серотонин (5-HT) и гистамин синтезируются не только в ЦНС, но и в энтероэндокринных (EEC) клетках, обладающих способностью синтезировать их под воздействием кишечных пептидов, а также самой кишечной микробиоты [25]. Кроме того, доказано, что микробы способны сами производить ГАМК, 5-HT, NA, DA принимающих участие в формировании настроения, поведения и познания у хозяина [26, 27].

Для связи с ЦНС кишечные бактерии используют в первую очередь ГАМК, DA, NA, 5-HT и гистамин, а также такие промежуточные соединения, как короткоцепочечные жирные кислоты, триптофан и вторичные желчные кислоты [28]. Сигналы, генерируемые этими нейротрансмиттерами и молекулами, передаются в мозг через афферентные волокна блуждающего нерва. В ответ мозг посылает сигналы обратно энтерохромаффинным клеткам и энтероэндокринным клеткам в стенке кишечника, а также иммунной системе слизистой оболочки через эфферентные волокна n. vagus [29].

Существует несколько путей взаимодействия микробиоты и нейротрансмиттеров, изученных на различных экспериментальных животных [30]:

1) Микроорганизмы кишечника сами производят нейротрансмиттеры (например ГАМК, которая пересекает эпителий кишечника и/или гематоэнцефалический барьер).

2) Микробы могут модифицировать нейротрансмиттеры, изменяя их сигнальную способность (например, конъюгация жирных кислот с триптамином для генерации лиганда рецептора, связанного с G-белком).

3) Нейротрансмиттеры стимулируют повышенную нейромодуляцию микробиотой (например, вызванное серотонином расширение спорообразующих кишечных бактерий, которые стимулируют дальнейшее производство серотонина).

4) Бактерии могут синтезировать нейротрансмиттеры, такие как серотонин, дофамин, но они не влияют на процесс трансмиссии у хозяина in vivo (например, они не способны пересекать эпителиальные барьеры или гематоэнцефалический барьер).

5) Микробиота реагирует на результаты действия нейротрансмиттеров в организме хозяина, но не на сами нейротрансмиттеры (например, некоторые таксоны расширяются в ответ на повышенную скорость перистальтики, стимулированную серотонином).

6) Микробиота и нейротрансмиттеры взаимосвязаны, но их влияние них на хозяина независимо друг от друга.

Несмотря на экспериментально описанные связи между микробиотой кишечника и нейробиологией животных, конкретные механизмы, объясняющие эти связи, часто менее изучены, особенно у людей.

ГАМК – тормозной медиатор – синтезируется из глутамата. Этот нейротрансмиттер обнаруживается в высоких концентрациях во многих областях мозга и высвобождается в синаптическую щель при деполяризации пресинаптических нейронов. Lactobacillus, Bifidobacterium и Bacteroides, в частности B. fragilis, синтезируют ГАМК. Escherichia coli K12 использует ГАМК в качестве единственного источника углерода и азота. Штаммы Evtepia gabavorous из семейства Ruminococcaceae растут только в присутствии продуцирующих ГАМК Bacteroides fragilis [31]. Некоторые представители микробиоты способны изменять функцию GABA-рецепторов. Например, Lactobacillus spp., вероятно, принадлежит ключевая роль в регуляции тревоги и депресии, т.к. показано, что Lactobacillus rhamnosus JB-1 влияют на экспрессию GABA-рецепторов в мозге, снижая уровень как тревоги, так и депрессии [32]. Bravo J.A и соавт. (2011) показали, что изменения в микробиоме кишечника животных после лечения Lactobacillus rhamnosis приводят к изменениям в экспрессии мРНК ГАМК в ЦНС [33].

Глутамат – основной возбуждающий нейромедиатор в ЦНС. Глутамат синтезируется из глутамина, α-кетоглутарата и 5-оксопролина. Он является решающим фактором вкусового восприятия и передачи сигнала в мозге. Кишечный глутамат вносит значительный вклад в ось «микробиота-кишечник-мозг». Исследования на животных показали, что микробиота кишечника может изменять соотношение уровней ГАМК/глутамата в гиппокампе, что имеет решающее значение для синаптической пластичности, обучения и памяти [34].

Эти результаты свидетельствуют о том, что микробиота кишечника может влиять на выработку глутамата в мозге через ферментативные пути, а метаболизм триптофана является косвенным путем, через который микробиота кишечника может влиять на пути глутамата.

Дофамин (DA) – один из основных нейромедиаторов формирования поведения, мотивированного вознаграждением, выбора действия, регуляции эмоционального состояния. В ЖКТ DA может синтезироваться следующими микроорганизмами: Bacillus cereus, Bacillus mycoides, Bacillus subtilis; Escherichia coli; Hafnia alvei; Klebsiella pneumoniae; Morganella morganii; Proteus vulgaris, Serratia [27, 35]. Кишечной микрофлоре принадлежит основная роль в процессах биодоступности дофамина в энтеральной и центральной нервной системах. Изменения в экспрессии рецепторов DAT и D1/D2 в полосатом теле координируют с изменениями в микробиоме кишечника [36]. Например, Enterococcus, Bacteroides, Lactobacillus и Bifidobacterium, находящиеся в кишечнике, модулируют рецепторы и специфические мишени путей дофаминергической системы, возбуждая или снижая их активность [35]. Maini Rekdal и соавт. (2020) показали, что микроорганизм Eggerthella lenta синтезирует энзим Dadh, метаболизирующий DA, что подтверждает факт взаимодействия между микробиотой и нервной системой [37].

Также показано, что введение в организм Lactobacillus casei может повысить уровень моноаминов дофамина, 5-НТ и норадреналина в лобной доле мозга крыс, а также может способствовать нормализации состава кишечной микробиоты, вызванной хроническим непредвиденным легким стрессом [38].

Катехоламины (КА) играют разнообразную роль в физиологии хозяина, начиная от вызванной стрессом реакции «бей или беги» до влияния на

мотивационное поведение хозяина, а также на принятие решений [39]. Некоторые бактерии кишечника, например Bacillus, сами вырабатывают КА [27]. У бактерий норадреналин и адреналин вызывают широкий спектр реакций. Способствуя выделению желчи, КА создают такую среду в желудочно-кишечном тракте, которая ведет к увеличению роста некоторых видов кишечных бактерий, таких как Bacteroides [40]. Повышенный уровень норадреналина в организме хозяина оказывает хемотаксическое действие на бактерии, что может увеличить миграцию бактерий к слизистой оболочке кишечника хозяина. Кроме того, катехоламины могут вести себя как сидерофоры, вызывая высвобождение железа из связывающих его белков, тем самым повышая доступность железа для бактерий и усиливая их рост. Рост таких микроорганизмов, как Klebsiella pneumoniae, Shigella sonnei, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter cloacae и Staphylococcus aureus, стимулируется норадреналином, скорее всего, за счет приобретения железа [41].

Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) синтезируется из незаменимой аминокислоты L-триптофана, которую в основном получают из пищевых источников. Как нейромедиатор, синтезируемый в ЦНС, он регулирует настроение, сон, аппетит температуру тела, восприятие боли, потребление пищи и аппетит, циркадный ритм, сексуальность, память и реакцию на стресс [42]. После абсорбции только 10-20% триптофана преодолевает гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), т.к. не связывается с альбумином в плазме и далее используется для синтеза 5-НТ в головном мозге [43]. Меньшая часть неабсорбированного триптофана перерабатывается микробиомом кишечника в главную межвидовую сигнальную молекулу индол, необходимую для поддержания связи и выживания местных бактерий. В ЖКТ синтезировать серотонин могут кишечная палочка, а также такие виды, как Lactococcus, Lactobacillus, Streptococcus, Morganella, Klebsiella, Hafnia, Bacteroides, Bifidobacterium, Propionibacterium, Eubacterium, Roseburia и Prevotella [44]. Метаболиты некоторых видов кишечного микробиома, таких как Escherichia coli, Clostridium spp. и Bacteroides spp. продуцируют индол [43]. Среди физиологических эффектов индола можно отметить его действие на энтероэндокринные кишечника, что приводит к увеличению ими синтеза глюкагоноподобного пептида 1-го типа, что ведет к снижению аппетита и секреции инсулина, а также к замедлению опорожнения желудка [45].

Другие метаболиты микробиоты, а именно короткоцепочечные жирные кислоты, влияют на передачу сигналов серотонина, регулируя экспрессию рецептора 5-НТ за счет экспрессии 5-HTR1A рецептора, увеличивая уровни мРНК и белка 5-НТ7-рецепторов. Бактериальные внеклеточные везикулы, которые, как предполагается, проникают через гематоэнцефалический барьер, вызывают повышение уровней серотонина в толстой кишке и гиппокампе [46].

Серотонин, синтезируемый в кишечном тракте энтерохромаффинными клетками, регулирует перистальтику кишечника и его проницаемость, оказывает протекторное/регенеративное действие на нейрональные клетки и интерстициальные клетки Кахаля [47, 48].

Таким образом, проведенные исследования показывают, что уровень и активность серотонина, синтезируемого как в ЦНС, так и на периферии, зависят от микробиоты кишечника. Но и серотонин, в свою очередь, оказывает существенное влияние на состав и активность микробиоты кишечника.

Ацетилхолин, как известно, является холинергическим нейротрансмиттером, который функционирует в центральной и периферической нервной системе. На сегодняшний день доказано, что он продуцируется множеством бактерий, включая Lactobacillus plantarum, Bacillus subtilis, Escherichia coli и Staphylococcus aureus [49]. Нейроны ЦНС синтезируют ацетилхолин из

холина и ацетилкофермента. Этот нейротрасмиттер не может преодолеть гематоэнцефалический барьер. Периферически полученный холин транспортируется в мозг через переносчиков, локализованных на эндотелиальных клетках капилляров [50].

Гистамин действует как нейротрансмиттер для регуляции различных физиологических процессов. Гистамин мозга синтезируется из незаменимой аминокислоты гистидина в реакции, катализируемой гистидиндекарбоксилазой (Hdc). Hdc-положительные нейроны существуют в основном в туберомаммиллярном ядре (TMN) заднего гипоталамуса и проецируют свои аксоны на весь мозг. Yamada Y. и соавт. (2020) в исследованиях, проведенных у нокаутных мышей cKO (от англ. conditional knockout mice), выявили, что хроническое истощение гистамина у животных вызывало депрессивное поведение, снижение локомоторной активности в домашней клетке и нарушение аверсивной памяти. Анализ сна показал, что у мышей cKO наблюдались снижение бодрствования и увеличение сна с небыстрым движением глаз в течение дня [51].

Экспериментально установлено, что у крыс базальные холинергические нейроны переднего мозга (BFCN), имеющие важное значение для когнитивной функции, получают сигналы от бутирата и орексина, играя роль в регуляции барьерной функции кишечника через рецепторы аденозина A_{2B} и блуждающий нерв. Мозговой гистамин, действуя через рецептор гистамина H1, регулирует барьерную функцию кишечника, а также он централизованно регулирует барьерную функцию кишечника под влиянием бутирата, в отличие от действия гистамина, синтезированного в тучных клетках [52].

Некоторые клетки, такие как дендритные клетки или Т-клетки, могут экспрессировать гистидиндекарбоксилазу, фермент для синтеза гистамина. То же самое может делать и микробиота кишечника человека. Путем декарбоксилирования гистидина способны синтезировать гистамин такие виды бактерий, как Morganella morganii, Eschericha coli, Proteus vulgaris, Proteus milabilis, Enterobacter aerogenes, Raoultella planticola, Raoultella ornithinolytica, Citrobacter freundii, Pseudomonas fluorescens, Photobacterium damselae, Klebsiella aerogenes [53, 54].

Заключение. Таким образом, подобранные методы исследования позволяют реализовать задачи исследования и дают возможность объективно судить о результатах выполненного исследования, что, в свою очередь, позволило изучить воздействие разработанного комплекса дыхательных упражнений в сочетании с рекомендуемым комплексом упражнений на функциональное состояние дыхательной системы пациентов с пневмонией в условиях стационара.

Показана возможность использования средств нетрадиционных оздоровительных технологий в реабилитации пациентов с пневмонией в условиях стационара.

Разработанный комплекс дыхательных упражнений направлен на укрепление и повышение эластичности дыхательной мускулатуры и предназначен для использования на занятиях лечебной физической культурой.

Полученные результаты показали эффективное воздействие разработанного комплекса дыхательных упражнений в сочетании с рекомендуемым базовым комплексом дыхательной гимнастики в ходе реабилитации на показатели функционального состояния дыхательной системы у всех исследуемых экспериментальной группы, что выразилось в статистически значимом улучшении кислородного обеспечения организма, повышении функционального статуса и толерантности к физическим нагрузкам. В связи с этим, целесообразно рассмотреть возможность использования нетрадиционных дыхательных технологий в комплексе с оздоровительными мероприятиями в ходе реабилитации при пневмонии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The Microbiota-Gut-Brain Axis / J. F. Cryan, K. J. O'Riordan, C. S. M. Cowan [et al] // Physiological reviews. – 2019. – Vol. 99. – № 4. – P. 1877–2013. DOI: 10.1152/physrev.00018.2018.
2. Интероцепторы кишки в нейроиммунных взаимодействиях / О. Н. Платонова, Е. Ю. Быстрова, К. А. Дворников, А. Д. Ноздрачева // Успехи физиологических наук. – 2022. – Т. 53. – № 3. – С. 54–74. DOI: 10.31857/S030117982203 0080. [in English] Platonova O.N., Bystrova E.Yu., Dvornikova K.A., Nozdrachev A.D. Intestinal Interoceptors in Neuroimmune Interactions. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*, 2022, vol. 53, no. 3, pp. 54–74. DOI: 10.31857/S0301179822030080. (in Russ.)
3. High-fat diets on the enteric nervous system: Possible interactions and mechanisms underlying dysmotility / P. P. Almeida, L. Valdetaro, B. B. M. Thomasi [et al] // Obesity reviews. – 2022. – Vol. 23. – № 4. – P. e13404. DOI: 10.1111/ obr.13404.
4. Хочанский, Д. Н. Современные представления о структуре и функции энтеральной нервной системы / Д. Н. Хочанский, О. В. Макарова // Морфологические ведомости. – 2015. – № 1. – С. 106–117. [in English] Khochanskij D.N., Makarova O.V. Current views on the structure and function of enteric nervous system. *Morphological Newsletter*, 2015, no. 1, pp. 106–117. (in Russ.)
5. Neurohormonal Changes in the Gut-Brain Axis and Underlying Neuroendocrine Mechanisms following; Bariatric Surgery / E. Martinou, I. Stefanova, E. Iosif, A. M. Angelidi // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 23. – № 6. – P. 3339. DOI: 10.3390/ijms23063339.
6. Dicks, L. M. T. Gut Bacteria and Neuropsychiatric Disorders / L. M. T. Dicks, D. Hurn, D. Hermanus // Microorganisms. – 2021. – Vol. 9. – № 12. – P. 2583. DOI: 10.3390/microorganisms9122583.
7. Liddle, R. A. Neuropods / R. A. Liddle // Cell Mol Gastroenterol Hepatol. – 2019. – Vol. 7. – № 4. – P. 739–747. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2019.01.006.
8. A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction / M. M. Kaelberer, K. L. Buchanan, M. E. Klein [et al] // Science. – 2018. – Vol. 361(6408) – P. eaat5236. DOI: 10.1126/ science.aat5236.
9. Rinaman, L. Ascending projections from the caudal visceral nucleus of the solitary tract to brain regions involved in food intake and energy expenditure / L. Rinaman // Brain Res. – 2010. – Vol. 1350 – P. 18–34 DOI: 10.1016/j.brainres. 2010.03.059.
10. Bliss, E. S. The Gut-Brain Axis, the Human Gut Microbiota and Their Integration in the Development of Obesity / E. S. Bliss, E. Whiteside // Front Physiol. – 2018. – Vol. 9. – P. 900. DOI: 10.3389/fphys.2018.00900.
11. Enteroendocrine cell regulation of the gut-brain axis / J. R. Barton, A. K. Londregan, T. D. Alexander [et al] // Front Neurosci. – 2023. – Vol. 17. – P. 1272955. DOI: 10.3389/fnins. 2023. 1272955.
12. Cafeteria diet and probiotic therapy: cross talk among memory, neuroplasticity, serotonin receptors and gut microbiota in the rat / J. E. Beilharz, N. O. Kaakoush, J. Maniam, M. J. Morris // Molecular psychiatry. – 2018. – № 23(2). – P. 351–361. DOI: 10.1038/mp.2017.38.
13. Метаболические эффекты бариатрических операций / К. К. Мирчук, Д. И. Василевский, К. А. Анисимова, Л. И. Давлетбаева // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 2. – С. 99–109. DOI: 10.17816/PED10299-109 [in English] Mirchuk K.K., Vasilevskiy D.I., Anisimova K.A., Davletbaeva L.I. Bariatric surgery metabolic effects. *Pediatrician*, vol. 10, no. 2, pp. 99–109. (in Russ.)
14. Role of gut microbiota in depression: Understanding molecular pathways, recent research, and future direction / D. Rathour, S. Shah, S. Khan [et al] // Behav Brain Res. – 2023. – Vol. 436. – P. 114081. DOI: 10.1016/j.bbr.2022. 114081.
15. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature. – 2012. – № 486. – P. 2070214. DOI: 10.1038/nature11234.
16. Pal, G. K. Integration of Microbiota-Gut-Brain Axis: Significance of Autonomic Neural Influence / G. K. Pal // Int J Clin Exp Physiol. – 2021. – Vol. 8. – № 1. – P. 1–2. DOI: 10.5530/ijcep.2021.8.1.1.
17. Cross Talk: The Microbiota and Neurodevelopmental Disorders / J. R. Kelly, C. Minuto, J. F. Cryan [et al] // Front Neurosci. – 2017. – Vol. 1. – 490 p. DOI: 10.3389/fnins.2017.00490.
18. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice / N. Sudo, Y. Chida, Y. Aiba [et al] // J Physiol – 2004. – Vol. 558(Pt 1). – P. 263–275. DOI: 10.1113/jphysiol.2004.063388.
19. Microbial memories: Sex-dependent impact of the gut microbiome on hippocampal plasticity / H. T. Darch, M. K. Collins, K. J. O'Riordan, J. F. Cryan // Eur J Neurosci. – 2021. – Vol. 54. – № 4. – P. 5235–5244. DOI: 10.1111/ejn.15119.
20. The gut microbiota of environmentally enriched mice regulates visual cortical plasticity /

L. Lupori, S. Cornuti, R. Mazziotti [et al] // Cell Rep. – 2022. – Vol. 38(2). – P. 110212. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.110212.

21. Microbiota from young mice counteracts selective age-associated behavioral deficits / M. Boehme, K. E. Guzzetta, T. F. S. Bastiaanssen [et al] // Nat Aging. – 2021. – Vol. 1. – № 8. – P. 666–676. DOI: 10.1038/s43587-021-00093-9.

22. Age-related shifts in gut microbiota contribute to cognitive decline in aged rats / Y. Li, L. Ning, Y. Yin [et al] // Aging (Albany NY). – 2020. – Vol. 12. – № 9. – P. 7801–7817. DOI: 10.18632/aging. 103093.

23. Клинические эффекты влияния пробиотиков на функционирование «оси кишечник – головной мозг» у детей / И. Н. Захарова, Д. К. Дмитриева, И. В. Бережная [и др.] // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – № 12. – С. 152–159. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-12-152-159. [in English] Zakharova I.N., Dmitrieva D.K., Berezhnaya I.V., Serikova L.S., Sugian N.G., Gostyukhina A.D. Clinical effects of probiotics on the functioning of the gut-brain axis in children. *Medical Council*, vol. 16, no. 12, pp. 152–159. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-12-152-159. (in Russ.)

24. Абдурасулова, И. Н. Микробиота кишечника как ключевой участник нейроиммунных взаимодействий / И. Н. Абдурасулова // Патогенез. – 2022. – Т. 20. – № 3. – С. 8–12. DOI: 10.25557/2310-0435.2022.03.8-12. [in English] Abdurasulova N.I. Gut microbiota as a key participant in neuro-immune interactions. *Pathogenesis*, vol. 20, no. 3, pp. 8–12. DOI: 10.25557/2310-0435.2022.03.8-12. (in Russ.)

25. The role of the gut-brain axis in depression: Endocrine, neural, and immune pathways / A. P. Makris, M. Karianaki, K. I. Tsamis // Hormones (Athens, Greece). – 2021. – Vol. 20. – № 1. – P. 1–12. DOI: 10.1007/s42000-020-00236-4.

26. Dicks, L. M. T. Gut Bacteria and Neurotransmitters / L. M. T. Dicks // Microorganisms. – 2022. – Vol. 10(9) – P. 1838. DOI: 10.3390/microorganisms10091838.

27. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota / P. Strandwitz // Brain Res. – 2018. – Vol. 1693(Pt B). – P. 128–133. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.03.015.

28. Making Sense of … the Microbiome in Psychiatry / T. F. S. Bastiaanssen, C. S. M. Cowan, M. J. Claesson [et al] // Int. J. Neuropsychopharmacol. – 2019. – Vol. 22. – P. 37–52. DOI: 10.1093/ijnp/pyy067.

29. Glutamatergic Signaling Along the Microbiota-Gut-Brain Axis / A. Baj, E. Moro, M. Bistoletti [et al] // Int J Mol Sci. – 2019. – Vol. 20(6). – P. 1482. DOI: 10.3390/ijms20061482.

30. Lynch, J. B. Toward understanding links between the microbiome and neurotransmitters / J. B. Lynch, E. Y. Hsiao // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2023. – Vol. 1524. – № 1. – P. 10–16. DOI: 10.1111/nyas.14993.

31. Quillin, S. J. Potential Roles for Gamma-Aminobutyric Acid Signaling in Bacterial Communities / S. J. Quillin, P. Tran, A. Prindle // Bioelectricity. – 2021. – Vol. 3. – № 2. – P. 120–125. DOI: 10.1089/bioe.2021.0012.

32. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder / H. Jiang, Z. Ling, Y. Zhang [et al] // Brain Behav Immun. – 2015. – Vol. 48. – P. 186–194. DOI: 10.1016/j.bbi.2015. 03.016.

33. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve / J. A. Bravo, P. Forsythe, M. V. Chew [et al] // Proc Natl Acad Sci USA. – 2011. – Vol. 108 – № 38. – P. 16050–16055. DOI: 10.1073/pnas.1102999108.

34. D-glutamate and Gut Microbiota in Alzheimer's Disease / C. H. Chang, C. H. Lin, H. Y. Lane // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21. – № 8. – P. 2676. DOI: 10.3390/ijms21082676.

35. Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice / Y. Asano, T. Hiramoto, R. Nishino [et al] // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2012. – Vol. 303. – № 11. – P. G1288–G1295. DOI: 10.1152/ajpgi.00341.2012.

36. Gut microbiome correlates with altered striatal dopamine receptor expression in a model of compulsive alcohol seeking / K. S. Jadhav, V. L. Peterson, O. Halfon [et al] // Neuropharmacology. – 2018. – Vol. 141. – P. 249–259. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.08.026.

37. A widely distributed metalloenzyme class enables gut microbial metabolism of host- and diet-derived catechols / V. Maini Rekdal, P. Nol Bernadino, M. U. Luescher [et al] // eLife. – 2020. – Vol. 9. – P. e50845. DOI: 10.7554/eLife.50845.

38. Lactobacillus casei improves depression-like behavior in chronic unpredictable mild stress-induced rats by the BDNF-TrkB signal pathway and the intestinal microbiota / F. Gu, Y. Wu, Y. Liu [et al] // Food Funct. – 2020. – Vol. 11. – № 7. – P. 6148–6157. DOI: 10.1039/d0fo00373e.

39. Borodovitsyna, O. Noradrenergic Modulation of Cognition in Health and Disease / O. Borodovitsyna, M. Flamini, D. Chandler // Neural Plast. – 2017. – P. 6031478. DOI: 10.1155/2017/6031478.
40. Олескин, А. В. Взаимодействие катехоламинов с микроорганизмами, нейронами и с клетками иммунной системы / А. В. Олескин, Е. В. Сорокина, Г. А. Шиловский // Успехи современной биологии. – 2021. – Т. 141. – № 1. – С. 3–13. DOI: 10.31857/S004213242101021X. [in English] Oleskin A.V., Sorokina E.V., Shilovskij G.A. Interaction of catecholamines with microorganisms, neurons and with the cells of the immune system. *Uspekhi sovremennoj biologii*, 2011, vol. 141, no. 1, pp. 3–13. DOI: 10.31857/S004213242101021X. (in Russ.)
41. Enhancement of in vitro growth of pathogenic bacteria by norepinephrine: importance of inoculum density and role of transferrin / P. M. O'Donnell, H. Aviles, M. Lyte, G. Sonnenfeld // Appl Environ Microbiol. – 2006. – Vol. 72. – № 7. – P. 5097–5099. DOI: 10.1128/AEM.00075-06.
42. Tryptophan Metabolism: A Link Between the Gut Microbiota and Brain / K. Gao, C. L. Mu, A. Farzi, W. Y. Zhu // Adv Nutr. – 2020. – Vol. 11. – № 3. – P. 709–723. DOI: 10.1093/advances/nmz127.
43. Шатова, О. П. Метаболизм триптофана: новый взгляд на роль триптофановых производных в организме человека / О. П. Шатова, А. П. Шестопалов // Успехи современной биологии. – 2023. – Т. 143. – № 1. – С. 3–15. [in English] Shatova O.P., Shestopalov A.P. Tryptophan Metabolism: A New Look at the Role of Tryptophan Derivatives in the Human Body. *Uspekhi sovremennoj biologii*, 2023, vol. 143, no. 1, pp. 3–15. (in Russ.)
44. Gut, microbiome, and brain regulatory axis: Relevance to neurodegenerative and psychiatric disorders / G. B. Stefano, N. Pilonis, R. Ptacek [et al] // Cell. Mol. Neurobiol. – 2018. – Vol. 38. – P. 1197–1206.
45. Kwon Y. H. Modulation of Gut Microbiota Compositionby Serotonin SignalingInfluences Intestinal Immune Responseand Susceptibilityto Colitis / Y. H. Kwon, H. Wang, E. Denou // Cell Mol Gastroenterol Hepatol. – 2019. – Vol. 7. – № 4. – P. 709–728. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2019.01.004.
46. Everett B. A. Toward manipulating serotonin signaling via the microbiota–gut–brain axis / B. A. Everett, P. Tran, A. Prindle // Curr Opinion Biotechnol. – 2022. – Vol. 78. – P. 102826. DOI: 10.1016/j.copbio.2022.102826.
47. Grifka-Walk, H. M. Amino Acid Trp: The Far Out Impacts of Host and Commensal Tryptophan Metabolism / H. M. Grifka-Walk, B. R. Jenkins, D. J. Kominsky // Front Immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. 653208. DOI: 10.3389/fimmu.2021.653208.
48. Kasarello, K. Communication of gut microbiota and brain via immune and neuroendocrine signaling / K. Kasarello, A. Cudnoch-Jedrzejewska, K. Czarzasta // Front Microbiol. – 2023. – Vol. 14. – P. 1118529. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1118529.
49. Neurally Released GABA Acts via GABAC Receptors to Modulate Ca2+ Transients Evoked by Trains of Synaptic Inputs, but Not Responses Evoked by Single Stimuli, in Myenteric Neurons of Mouse Ileum / K. Koussoulas, M. Swaminathan, C. Fung [et al] // Front Physiol. – 2018. – Vol. 9. – P. 97. DOI: 10.3389/fphys.2018.00097.
50. Inazu M. Functional Expression of Choline Transporters in the Blood-Brain Barrier / M. Inazu // Nutrients. – 2019. – Vol. 11. – № 10. – P. 2265. DOI: 10.3390/nu11102265.
51. Chronic brain histamine depletion in adult mice induced depression-like behaviours and impaired sleep-wake cycle / Y. Yamada, T. Yoshikawa, F. Naganuma [et al] // Neuropharmacology. – 2020. – Vol. 175 – P. 108179. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2020.108179.
52. Brain histamine improves colonic hyperpermeability through the basal forebrain cholinergic neurons, adenosine A2B receptors and vagus nerve in rats / M. Ishioh, T. Nozu, S. Miyagishi [et al] // Biochem Pharmacol. – 2024. – Vol. 224. – P. 116201. DOI: 10.1016/j.bcp.2024.116201.
53. Голубева, Ю. А. Роль непереносимости гистамина в патогенезе синдрома раздраженного кишечника / Ю. А. Голубева, А. Ф. Шептулина, О. М. Драпкина // Профилактическая медицина. – 2023. – Т. 26. – № 6. – С. 130–135. DOI: 10.17116/profmed20232606113 0. [in English] Golubeva Yu.A., Sheptulina A.F., Drapkina O.M. Histamine intolerance and irritable bowel syndrome. *Russian Journal of Preventive Medicine*, 2023, vol. 26, no. 6, pp. 130–135. DOI: 10.17116/profmed202326061130. (in Russ.)
54. Histamine: A Mediator of Intestinal Disorders – A Review. / S. Smolinska, E. Winiarska, A.Globinska, M. Jutel // Metabolites. – 2022. – Vol. 12(10). – P. 895. DOI: 10.3390/metabo12100895.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Анастасия Павловна Новикова – кандидат медицинских наук, проректор по внешним связям и международной деятельности, доцент кафедры нормальной физиологии Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого, Великий Новгород, e-mail: Anastasiya.Novikova@novsu.ru.
Татьяна Ивановна Оконенко – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей патологии Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого, Великий Новгород, e-mail: Tatyana.Okonenko@novsu.ru.
Антропова Галина Александровна – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармации Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого, Великий Новгород, e-mail: Galina.Antropova@novsu.ru.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Anastasia P. Novikova – Candidate of Medical Sciences, Vice-Rector for External Relations and International Activities, Associate Professor of the Department of Normal Physiology, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, e-mail: Anastasiya.Novikova@novsu.ru.
Tat'yana I. Okonenko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the General Pathology Department, Institute of Medical Education, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, e-mail: Tatyana.Okonenko@novsu.ru.
Galina A. Antropova – Candidate of pharmaceutical sciences, Head of the Pharmacy Department, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, e-mail: Galina.Antropova@novsu.ru.

Для цитирования: Новикова, А. П. Ось «Микробиота-кишечник-мозг»: обзор взаимосвязей / А. П. Новикова, Т. И. Оконенко, Г. А. Антропова // Современные вопросы биомедицины. – 2024. – Т. 8. – № 4(30). DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_04_9

For citation: Novikova A.P., Okonenko T.I., Antropova G.A. Microbiota-gut-brain axis: a review of interrelationships. *Modern Issues of Biomedicine*, 2024, vol. 8, no. 4(30). DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_04_9