

УДК 612.017.2 + 612.33(943.8)

DOI: 10.33396/1728-0869-2021-2-4-12

АДАПТАЦИЯ ЧЕЛОВЕКА К УСЛОВИЯМ КРАЙНЕГО СЕВЕРА: ФОКУС НА КОРРЕКЦИЮ МИКРОБНО-ТКАНЕВОГО КОМПЛЕКСА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

© 2021 г. С. П. Саликова, А. А. Власов, В. Б. Гриневич

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Суровые природно-климатические условия, особенности труда, отдыха, питания, физической активности, перемещения и общения людей в Арктической зоне могут обуславливать нарушения качественного, количественного состава, функций и метаболической активности кишечной микробиоты. В статье представлены результаты исследований, свидетельствующие об уменьшении численности, изменении морфологических и биологических свойств лакто- и бифидобактерий, активации условно-патогенной и патогенной флоры кишечника жителей Крайнего Севера. Раскрыты некоторые механизмы коммуникации организма человека и кишечного микробиоценоза. Показано влияние микробиоты на нервные окончания, проницаемость кишечника, иммуновоспалительные процессы. Обобщены данные об участии молекул микробного происхождения в модуляции нейротрансмиссии в головном и спинном мозге, активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Освещены позитивные эффекты про-, пребиотиков и других биологически активных добавок в коррекции состояний, связанных с эколого-профессиональным стрессом.

Ключевые слова: Арктика, адаптация, микробиота кишечника, липополисахарид, микробно-тканевый комплекс кишечника, про-, пребиотики

HUMAN ADAPTATION TO THE CONDITIONS OF THE FAR NORTH: EMPHASIS ON THE CORRECTION OF THE MICROBIAL-TISSUE COMPLEX OF THE GASTROINTESTINAL TRACT

S. P. Salikova, A. A. Vlasov, V. B. Grinevich

Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

Severe natural and climatic conditions, special features of work, rest, nutrition, physical activity and communication of people in the Arctic zone can seriously affect intestinal microbiota. This review summarizes the research results indicating the decrease in the number, changes in the morphological and biological properties of lacto- and bifidobacteria, activation of opportunistic and pathogenic intestinal flora of the inhabitants of the Far North. Mechanisms of a complex interplay between the human body and intestinal microbiocenosis are presented. The influence of microbiota on intestinal permeability, nerve endings of the enteric nervous system, and immuno-inflammatory processes is shown. Data on the participation of microbial molecules in the modulation of neurotransmission in the brain and spinal cord, activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal system are summarized. The positive effects of pro-, prebiotics and dietary supplements in the correction of conditions associated with environmental and occupational stress are highlighted.

Key word: the Arctic, adaptation, intestinal microbiota, lipopolysaccharide, intestinal microbial-tissue complex, pro-, prebiotics

Библиографическая ссылка:

Саликова С. П., Власов А. А., Гриневич В. Б. Адаптация человека к условиям Крайнего Севера: фокус на коррекцию микробно-тканевого комплекса желудочно-кишечного тракта // Экология человека. 2021. № 2. С. 4–12.

For citing:

Salikova S. P., Vlasov A. A., Grinevich V. B. Human Adaptation to the Conditions of the Far North: Emphasis on the Correction of the Microbial-Tissue Complex of the Gastrointestinal Tract. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2021, 2, pp. 4-12.

Освоение людьми новых, часто экстремальных (Арктика, Антарктика, пустыни, высокогорье), регионов Земли, космоса и глубин океана, приводящее к возрастанию антропогенных влияний на биосферу, делает актуальными исследования, касающиеся изучения адаптации человека.

Современное представление об адаптации основывается на работах И. П. Павлова, И. М. Сеченова, П. К. Анохина, Г. Селье, А. П. Авцына, В. П. Казначеева, Ф. З. Меерсона, А. Б. Георгиевского, И. В. Давыдовского, Д. С. Саркисова, Н. А. Агаджаняна и других выдающихся отечественных и зарубежных ученых. Большинство из них определяет адаптацию, с одной стороны, как свойство биосистемы, обуслов-

ливающее ее устойчивость к внешним факторам, то есть уровень адаптированности, с другой — как процесс приспособления биосистемы к постоянно меняющимся условиям среды.

Несмотря на многочисленные работы, посвященные изучению различных аспектов адаптации (от разнообразных экстремальных воздействий до факторов трудовой деятельности), по-прежнему остаются актуальными исследования механизмов адаптационного процесса в условиях Арктики и Крайнего Севера. Кроме несомненного научного интереса важность исследований этой проблемы обусловлена современными экономическими и военно-политическими реалиями, определяющими не-

обходимость нахождения группировки Вооруженных сил Российской Федерации в арктическом регионе, ее военно-экономического, материально-технического и медицинского обеспечения [21].

Известно, что на Крайнем Севере и в Арктике организм людей, прибывших туда из более южных районов для постоянного или временного проживания, оказывается в среде, характеризующейся суровыми природно-климатическими условиями (длительный период низких температур, неустойчивость погоды, резкие перепады атмосферного давления и т. д.), повышенной электромагнитной активностью и радиацией, фотопериодизмом, несбалансированным питанием, особым составом питьевой воды. У работающих нередко отсутствует возможность полноценного отдыха при напряженном трудовом графике. К отрицательным факторам, влияющим на организм жителей Арктики, относят также ограничение перемещения и общения людей, монотонность обстановки и распространение вредных привычек [13, 17, 21].

Экстремальные условия жизни в арктическом регионе определяют развитие ряда физиолого-биохимических и конституционально-морфологических особенностей функционирования организма. На основе многочисленных работ прошлых лет и современных исследований были выявлены характерные адаптивные реакции организма человека к условиям Крайнего Севера и Арктики [17].

Анализ биофизических и биохимических механизмов адаптации показал, что у человека в высоких широтах изменяется метаболизм углеводов, жиров, белков, витаминов и микроэлементов, повышается основной обмен. В крови увеличивается содержание общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов, жирных кислот, активируется перекисное окисление липидов (ПОЛ). Отмечается также повышение содержания общего белка и его глобулиновой фракции, возрастает гематокрит, вязкость и реологическое сопротивление крови. Описан так называемый «полярный метаболический тип», для которого характерен переход с углеводного на жировой энергообмен. Нарушения затрагивают и водный обмен. Чрезмерная сухость воздуха в Заполярье способствует обезвоживанию организма [6].

Маркером общего адаптационного процесса организма человека к условиям Крайнего Севера и Арктики может служить сердечно-сосудистая система. У населения отмечается повышение артериального давления и сопротивления периферических сосудов, причем наблюдается фазовость этих изменений в зависимости от срока проживания в Заполярье [17, 18, 21]. В результате компенсаторных реакций у жителей данного региона происходит повышение легочного сосудистого сопротивления и развитие «северной легочной гипертензии» [23].

Адаптивные реакции на действие холода у населения высоких широт направлены на повышение теплопродукции и уменьшение теплоотдачи, что

обеспечивается гиперфункцией щитовидной железы, увеличением секреции катехоламинов и кортикостероидов, возрастанием объема микроциркуляторного русла. Происходят изменения в моторно-висцеральной системе, снижается электрическая активность скелетной мускулатуры [10].

У большинства практически здоровых людей, работавших в полярных условиях, адаптационные реакции обычно носят приспособительный характер. Однако при этом все системы организма человека функционируют с большим напряжением, что приводит в конечном счете к дизадаптации и появлению патологических расстройств, проявляющихся замедлением регенераторно-восстановительных процессов, функциональными иммунодефицитами, быстрым истощением регуляторных нейроэндокринных механизмов, развитием нервно-психических и других хронических заболеваний, снижением репродуктивной функции, выраженными процессами атерогенеза и преждевременным старением [5, 10].

По сравнению со средней полосой России у жителей Крайнего Севера наблюдается повышенная заболеваемость и смертность в трудоспособном возрасте [20]. Показано, что не только у коренного населения, но и у относительно здоровых людей, проходящих военную службу в Заполярье, состояние здоровья хуже, чем у сверстников в других регионах [9]. Не вызывает сомнения, что уровень здоровья человека зависит от адаптационных возможностей организма, которые определяют устойчивость к действию повреждающих факторов различной природы. Однако фундаментальные механизмы развития адаптивных реакций до конца не ясны.

В настоящее время активно разрабатывается и находит свое подтверждение гипотеза о роли кишечной микробиоты в формировании адаптивного ответа. Получены доказательства существования двунаправленной кишечно-мозговой оси, в основе которой лежат нервные, эндокринные и иммунные механизмы, реализуемые на организменном, органном, клеточном и молекулярно-генетическом уровнях [40]. Значение микробиоты кишечника в развитии компенсаторно-приспособительных реакций организма, а также различных патологических состояний целесообразно рассматривать с позиций ее оценки в составе единой системы — микробно-тканевого комплекса кишечника, объединяющего кишечную микрофлору, пищевые волокна, слизь, гликокаликс, эпителий, клеточные элементы и компоненты межклеточного матрикса стромы слизистой оболочки кишечника с питающими ее сосудами, лимфоидными фолликулами, клетками диффузной нейроэндокринной системы и окончаниями сплетений энтеральной нервной системы (ЭНС) [3].

Широко распространенные в Арктике стрессорные факторы, а именно: нарушение суточного ритма, сна, экстремальные условия окружающей среды, «экологические патогены», токсиканты, загрязняющие вещества и шум, изменения привычной физической активности и диеты, могут изменять состав, функцию

и метаболическую активность кишечной микробиоты [25, 29].

Выделяют несколько возможных путей коммуникации микробиоты желудочно-кишечного тракта и мозга: нейроанатомический, нейроэндокринный, а также связанный с иммунной, метаболической и барьерной функцией кишечника [19]. Было установлено, что прямая нервная связь между микробиотой кишечника и головным мозгом осуществляется в основном через блуждающий нерв за счет бактериальной стимуляции афферентных нейронов ЭНС и вагусно-обусловленной модуляции воспалительного ответа [8]. Наличие тесных взаимоотношений между кишечником и мозгом подтверждается результатами экспериментальных исследований, показавших, что заселение кишечника стерильных мышей патогенными бактериями приводит к активации «канала коммуникации», связывающего блуждающий нерв и соответствующие области мозга [41]. В формировании реакций адаптации организма в ответ на внешние или внутренние раздражители участвуют многие нейробиологические системы: дофаминергическая, серотонинергическая, ГАМК-ергическая, бензодиазепиновая. Но решающая роль в развитии адаптивных реакций принадлежит гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе (ГГНС), запускающей каскад нейрогормональных процессов, включающих активацию нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса с последующим выделением в портальную систему гипофиза кортикотропин-рилизинг-гормона, стимулирующего синтез и высвобождение из аденогипофиза адренокортикотропного гормона, способствующего высвобождению кортизола из коры надпочечников [36].

Исследованиями последних лет было показано значение кишечной микробиоты в развитии и регуляции ГГНС. Установлено, что кишечная микрофлора влияет на формирование гипоталамо-гипофизарного ответа на стресс. N. Sudo et al. [44] обнаружили, что у стерильных мышей даже легкий кратковременный стресс приводил к значительному повышению кортикостерона и адренокортикотропного гормона. Этот ответ на стресс частично ослабевал под действием фекальной трансплантации и полностью предотвращался *Bifidobacterium infantis*. Авторы убедительно доказывают, что для нормального развития ГГНС и соответствующей постнатальной стресс-реакции имеет важное значение не только качественный и количественный состав кишечной флоры, но и сроки первой после рождения встречи организма с ней. Позднее были получены еще более убедительные доказательства повышения активности ГГНС в ответ на острый стресс у микробиото-дефицитных животных [34]. Различия в стресс-обусловленных реакциях стерильных грызунов могут быть объяснены изменениями в морфологии дендритов нейронов в вентральном гиппокампе и базолатеральной миндалине [35].

По мнению ряда исследователей, микробиота кишечника способна определять развитие адаптивного

ответа организма, влияя на процессы нейротрансмиссии [36]. У стрессированных стерильных мышей в коре головного мозга, а также в отвечающем за формирование стрессовых реакций и обратной связи с ГГНС гиппокампе установлено снижение мозгового нейротрофического фактора — важной сигнальной молекулы, участвующей в регуляции нейрогенеза, роста и выживаемости нейронов в центральной нервной системе (ЦНС) [32]. Кроме того, у экспериментальных животных наблюдалось уменьшение экспрессии 2A подтипа рецептора N-метил-D-аспарагиновой кислоты и 1A подтипа 5-HT серотониновых рецепторов, влияющих на экспрессию и высвобождение из гипоталамуса кортикотропин-рилизинг-гормона с последующим изменением функции ГГНС [44].

Результаты недавно опубликованных работ свидетельствуют о возможных гендерных особенностях регуляции микрофлорой кишечно-мозговой оси. По сравнению с мышами-самками у самцов обнаружено стойкое влияние микробиоты на серотонинергическую трансмиссию в гиппокампе [26]. Современные исследования, выполненные на стерильных грызунах, выявили различия в экспрессии генов, кодирующих функции отделов ЦНС, отвечающих за выраженность стрессовых реакций, а также развитие беспокойства, страха и депрессии. Было показано уменьшение в миндалевидном теле и префронтальном отделе коры головного мозга экспериментальных животных содержания микроРНК, причем тех, которые преимущественно участвуют в контроле сигнальных путей, синтезе окситоцина и регуляции количества мозгового нейротрофического фактора [32].

Формирование компенсаторно-приспособительных реакций тесно связано с развитием адаптивного иммунного ответа. Известно, что онтогенез иммунной системы зависит от кишечной микробиоты. Было установлено, что у стерильных мышей не наблюдается иммунной активности. Однако иммунная функция появляется при заселении кишечника определенным видом микробов. В частности, сегментированные филаментные бактерии в кишке могут стимулировать созревание Т- и В-лимфоцитов [43]. Доказано, что микробы связаны с организмом хозяина различными путями. Важную роль при этом играют Toll-like рецепторы (TLRs). В настоящее время идентифицировано десять видов TLRs, относящихся к большому семейству рецепторов, распознающих паттерны патогенов. TLRs и NLRs (NOD-подобные лектин-обогащенные рецепторы), принадлежащие к этому же семейству, определяют различные иммунологические ответы. TLRs экспрессируются не только клетками иммунной системы, но и клетками других органов и тканей, включая эпителий слизистой оболочки, кардиомиоциты, эндотелий сосудов, клетки микроглии, астроциты, нейроны и др. По современным представлениям, Toll-like рецепторы рассматриваются как ключевой компонент врожденного и приобретенного иммунитета у млекопитающих. После взаимодействия микроорганизмов или их компонентов (например, липополисахаридов

(ЛПС) внешней оболочки грамотрицательных бактерий) с TLRs происходит активация ядерного фактора NF- κ B и транскрипция генов, ответственных за синтез медиаторов, в том числе и цитокинов, регулирующих пролиферацию эпителия, его проницаемость, а также запускающих системную воспалительную реакцию. ЛПС, достигая желудочковых зон головного мозга, индуцируют транскрипцию и биосинтез собственного рецептора CD14 сначала в паренхиматозных структурах, окружающих желудочки мозга, а впоследствии и в более удаленных областях [14]. Таким образом, взаимодействие кишечных микробов и их компонентов с нервными клетками головного мозга может модулировать системный воспалительный ответ и, как показали исследования последних лет, участвовать в регуляции эмоций и поведения [32, 36]. По мнению большинства исследователей, значение микробиоты кишечника в развитии адаптивных реакций определяется ее способностью к продукции многих веществ, часть из которых является важными нейромедиаторами и нейромодуляторами. Экспериментальные данные показывают, что значительная часть метаболитов, циркулирующих в крови млекопитающих, являются производными микрофлоры кишечника. Присутствие или отсутствие тех или иных бактерий в кишечнике также влияет на профиль метаболитов, в том числе пептидов, присутствующих в головном мозге. Несмотря на то, что многие механизмы действия микробных метаболитов на организм хозяина еще не раскрыты, очевидно, что их влияние носит системный характер [15, 28].

Кишечные микроорганизмы способны синтезировать серотонин (грибы рода *Candida*, эшерихии, стрепто- и энтерококки) [49], короткоцепочечные жирные кислоты (*Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Roseburia* и *Prevotella*), гамма-аминомасляную кислоту (лакто- и бифидобактерии), катехоламины (эшерихии, бациллы и сахаромидеты), гистамин (*Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*), ацетилхолин (*Lactobacillus*, *Bacillus*) и т. д. [38, 39].

Бактериальные ферменты принимают участие в образовании нейротоксичных веществ: D-молочной кислоты и аммиака. Имеются доказательства участия в периферической (кишечной) и центральной нейротрансмиссии газов (оксида азота, монооксида углерода, сульфида водорода), синтезируемых микробиотой кишечника [38, 45]. Кроме того, бактерии кишечника вносят свой вклад в продукцию ряда биогенных аминов (путресцин, спермидин, спермин, кадаверин) и критических молекул, определяющих ответную реакцию ЦНС на стресс [27].

Большое значение в двусторонней сигнализации между кишечником и мозгом в настоящее время придается различным нейропептидам (субстанция P, кальцитонин и др.), среди которых особую роль играет нейропептид Y. Он состоит из 36 аминокислот, реализует свои эффекты через 6 типов рецепторов.

Доказано его участие в контроле воспалительных процессов, боли, эмоций, настроения, энергетического гомеостаза, а также в повышении стрессоустойчивости организма. Нейропептид Y может влиять на ось «микробиота — кишечник — мозг», определяя жизнеспособность некоторых бактерий в кишечнике, участвуя в регуляции кишечной моторики и секреции, активности иммунной системы, ингибируя ноцицептивную трансмиссию в спинном мозге и в стволе головного мозга [7]. Таким образом, секретируемые бактериями многочисленные нейротрансмиттеры могут непосредственно действовать на нервные окончания в желудочно-кишечном тракте, а также стимулировать эпителиальные клетки кишечника с последующим высвобождением молекул, модулирующих нейротрансмиттерную передачу как в ЭНС, так и в ЦНС, оказывая влияние на мозг и поведение человека.

В формировании адаптивных реакций организма с позиций оценки роли кишечно-мозговой оси большое значение имеет состояние кишечного барьера. Во многих экспериментальных и клинических работах было показано, что стресс повышает проницаемость слизистой оболочки кишечника, что делает возможным проникновение ЛПС в системный кровоток с последующей активацией TLRs и увеличением продукции провоспалительных цитокинов [42]. Синтез периферических воспалительных факторов может повышать проницаемость гематоэнцефалического барьера, делая возможным их прямое влияние на мозг. J. P. Karl et al. [29] показано увеличение индекса α -разнообразия Шеннона фекальной микробиоты, а также проницаемости кишечника, коррелирующее с плазменной концентрацией интерлейкина-6.

В настоящее время ось «кишечник — мозг» рассматривается как двунаправленная коммуникационная система. Было установлено, что микробиота кишечника чувствительна к гормональному влиянию хозяина. Имеются доказательства, что повышение содержания норадреналина на фоне острого стресса может стимулировать в кишечнике рост синантропных непатогенных палочек эшерихий и других грамотрицательных бактерий. Результаты ряда современных исследований, проведенных на мышах, подвергшихся стрессу, свидетельствуют об изменении сразу после окончания эксперимента бактериального сообщества кишечника [48].

Клинические исследования, касающиеся изучения изменений кишечной микроэкологии человека, а также их коррекции при воздействии стрессовых факторов, в том числе при временном или постоянном проживании в условиях Заполярья, немногочисленны. Т. Н. Иванова с соавт. [4] показали, что у жителей Крайнего Севера наблюдаются значительные нарушения качественного и количественного состава микрофлоры кишечника, характеризующиеся уменьшением числа лактобактерий, изменением их морфологических и биологических свойств. Работами Я. А. Ахременко и соавт. [1] были обнаружены существенные изменения микробиоты в виде снижения содержания бифидо- и

лактобактерий на фоне активации условно-патогенной и патогенной флоры в толстой кишке у детей дошкольного возраста, проживающих в Якутске. Обследование студентов колледжей после окончания экзаменов также выявило снижение относительной концентрации в кале молочнокислых бактерий.

Учитывая важность состояния микробно-тканевого комплекса кишечника (МТКК) в формировании адаптивного ответа организма, с одной стороны, и доказательства его изменений в различных экстремальных условиях — с другой, становится очевидным необходимость коррекции выявленных нарушений микроэкологии кишечника. Наиболее часто с этой целью используются две большие группы препаратов: пробиотики и пребиотики. В последнее время все большую популярность и значимость приобретают также метабитики [22].

Экспериментальными и клиническими исследованиями было показано, что использование пробиотиков в стрессовых ситуациях оказывает влияние на стресс-реактивность, настроение, а также уменьшает тревожность и депрессию. Установлено, что добавление в рацион питания мышей пробиотиков активирует нейроны гипоталамуса, играющего ключевую роль в развитии стресс-связанных реакций. Обнаружено, что применение пробиотиков у стрессированных в раннем постнатальном периоде крыс способствует нормализации уровня стрессовых гормонов, а также снижает выраженность депрессии в зрелости [30]. Существуют данные о том, что в основе антидепрессивного и анксиолитического эффектов пробиотиков может лежать микробный синтез триптофана — предшественника серотонина и мелатонина, секреция которых снижена у людей, страдающих депрессией [33]. Было также показано, что бактерии рода *Lactobacillus* способны модулировать деятельность 5-HT-эргической системы мозга, в частности снижать скорость метаболизма серотонина [46]. Установлено, что стимуляция TLR2, отвечающего за распознавание микробных компонентов, снижает активность и экспрессию серотонинового транспортера (SERT) [31]. Таким образом, полученные данные могут служить основанием для разработки новых подходов с включением пробиотиков в схемы лечения стресс-обусловленных состояний.

Клинические исследования с использованием пробиотиков на здоровых добровольцах, подвергшихся стрессовым ситуациям, немногочисленны. Заслуживает внимания работа, в которой продемонстрирована меньшая подверженность стрессу здоровых людей, в течение 30 дней получавших пробиотики [37]. В другом исследовании у здоровых людей при моделировании социального стресса было показано улучшение эмоционального статуса, увеличение жизненной силы и уменьшение умственной усталости на фоне 4-недельного приема *Bifidobacterium longum* 1714. И наконец, при лечении людей с синдромом хронической усталости с применением пробиотиков на протяжении двух месяцев было установлено уменьшение симптомов, связанных с тревожностью [47].

Одним из наиболее существенных недостатков большинства применяемых в настоящее время пробиотиков является возможное разрушение бактерий при воздействии неблагоприятных факторов внутренней среды, что сопровождается усилением признаков кишечного дисбактериоза. Этому недостатку лишены пребиотики — неперевариваемые вещества, селективно стимулирующие рост или жизнедеятельность бактерий-комменсалов. Кроме этого, хорошо известны и многие другие положительные свойства пребиотиков: активация иммунитета, уменьшение потенциала роста клостридий, кандид, листерий, снижение рН кала, продукции аммиака, увеличение всасывание кальция из пищи, благотворное влияние на липидный обмен, усиление энергообеспечения и регенерации эпителия толстой кишки и т. д. [3].

В литературе имеются убедительные данные о позитивном влиянии пребиотиков на коррекцию состояний, связанных со стрессом. Показаны их антидепрессивные и анксиолитические эффекты. Применение фруктоолигосахаридов и галактоолигосахаридов в течение трех недель у мышей-самцов линии C57BL/6J, отличающихся повышенной агрессивностью, чувствительностью к боли, холоду, шуму и другим стрессовым факторам, приводило к модификации генной экспрессии в гиппокампе и гипоталамусе, стресс-индуцированному снижению уровня кортикостерона, провоспалительных цитокинов, степени депрессии и тревоги. Кроме того, пребиотики способствовали изменению у мышей концентрации короткоцепочечных жирных кислот с повышением в слепой кишке содержания ацетата, пропионата и уменьшением изобутирата, что коррелировало с улучшением поведения животных [24].

Пребиотики, обеспечивая образование короткоцепочечных жирных кислот, активирующих Gpr41 рецепторы, могут модулировать взаимодействие между микробиотой кишечника и энтероэндокринными L-клетками. Было установлено, что при использовании пребиотических добавок в организме увеличиваются плазменные концентрации глюкагоноподобного пептида-1 (glp-1) и пептида тирозин-тирозина (PYY), эффекты которых связаны с контролем моторики кишечника, чувства насыщения и постпрандиальным снижением уровня глюкозы [50]. Таким образом, пребиотики наряду с нормализацией микробиоты кишечника способны поддерживать различные функции кишечника, сохранять нормальное состояние кишечного барьера и уменьшать выраженность системных воспалительных реакций.

Исследования, касающиеся коррекции МТКК у коренных жителей Заполярья, а также контингента временно работающих и проходящих военную службу в данном регионе с использованием убедительной доказательной базы, немногочисленны и носят разрозненный характер.

В работах Т. Н. Ивановой [4] приводятся доказательства эффективности пробиотического препарата «лактобактерин», бактериофагов с высокой штам-

мовой специфичностью, кисломолочных продуктов, обогащённых биокультурами, в терапии выявленных нарушений микробиоценоза кишечника у населения Крайнего Севера.

С целью восстановления микроэкологии кишечника у проживающих в северных областях в ряде исследований применялась биологически активная добавка — спиртовой экстракт из пантов северного оленя. Было установлено, что его назначение приводило к нормализации состава индигенной флоры за счет увеличения уровня лактобактерий и элиминации условно-патогенных микроорганизмов, что способствовало повышению колонизационной резистентности слизистой оболочки толстой кишки [1].

В настоящее время получены доказательства эффективности коррекции МТКК человека при различных патологических состояниях пребиотическим комплексом, содержащим инактивированные клетки специально селективного штамма винных дрожжей — *Saccharomyces cerevisiae*, сорбированные по оригинальной технологии на пшеничные экструдированные отруби. Известно, что комплекс нормализует микроэкологию кишечника, повышая количество бифидо-, лактобактерий и снижая число условно-патогенных микроорганизмов, а также обладает рядом позитивных метаболических эффектов. Нами продемонстрирована способность комплекса, при предварительном введении, уменьшать выраженность эндотоксинемии и дисбиоза кишечника у крыс-самок на фоне истощающих физических нагрузок и введения адrenomиметиков [2]. Имеется положительный опыт его применения у лиц, находящихся в условиях эколого-профессионального напряжения. Результаты обследования контингента работающих в Антарктиде на базах «Прогресс» и «Новолазаревская» показали, что использование у них в течение 9 месяцев пребиотического комплекса приводило к улучшению показателей психофизиологических функций (активность, самочувствие, настроение, скорость реакции, внимание, кратковременная память, теппинг-тест и др.) и результатов психологического тестирования (снижение проявлений социальной дезадаптации, реактивной тревожности) по сравнению с контрольной группой, в которой большинство указанных показателей имело отрицательную динамику [11]. Позитивные эффекты пребиотического комплекса описаны при его применении в комплексной терапии внебольничных пневмоний у военнослужащих [12] и в эксперименте с длительной изоляцией [16].

Таким образом, кишечная микробиота относится к важнейшим факторам, определяющим адаптивные реакции организма человека в ответ на изменения внешней и внутренней среды, влияя на устойчивость к патогенам, иммунитет, участвуя во всех видах обмена макро- и микронутриентов, а также обеспечивая взаимосвязь между кишечником и мозгом. Несмотря на имеющиеся работы по изучению роли микробиоты кишечника в развитии процессов адаптации организма человека к экстремальным климатическим и эко-

го-профессиональным условиям Крайнего Севера, в настоящее время практически отсутствуют работы с использованием современных исследовательских методов, посвященные оценке состояния МТКК и его эффективной коррекции у военнослужащих, проходящих военную службу в Заполярье, а также у коренного населения и временно работающих в этом регионе. Остаются не до конца разработанными вопросы профилактики заболеваний, связанных с дизадаптацией, функциональных аспектов индивидуальных адаптационных возможностей организма человека и реадaptации. Не установлены критерии и границы северных регионарных физиологических норм, что затрудняет анализ выполненных работ по данной теме. Все это делает актуальным продолжение исследований по проблеме изучения как общих механизмов адаптации человека к условиям Крайнего Севера с позиций оценки роли МТКК, так и особенностей военно-профессиональной адаптации у военнослужащих, проходящих службу в Арктической зоне Российской Федерации, с последующей разработкой комплекса организационных и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на повышение адаптационных возможностей организма человека, его стрессоустойчивости и работоспособности.

Авторство

Саликова С. П. внесла основной вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретацию литературных данных, подготовила первый вариант статьи, окончательно утвердила версию для публикации; Власов А. А. внес существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретацию литературных данных, существенно переработал первый вариант статьи на предмет важного интеллектуального содержания, подготовил версию для публикации и окончательно утвердил ее; Гриневиц В. Б. внес существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретацию данных, участвовал в переработке статьи на предмет важного интеллектуального содержания, окончательно утвердил версию для публикации.

Саликова Светлана Петровна — SPIN 2012-8481; ORCID 0000-0003-4839-9578

Власов Андрей Александрович — SPIN 2801-1228; ORCID 0000-0002-7915-3792

Гриневиц Владимир Борисович — SPIN 1178-0242; ORCID 0000-0002-1095-8787

Список литературы / References

1. Ахременко Я. А. Механизмы нарушений колонизационной резистентности у детей в условиях Севера: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Якутск, 2004. 23 с.

Akhremenko Ya. A. *Mekhanizmy narushenii kolonizatsionnoi rezistentnosti u detei v usloviyakh Severa: autoref. cand. dis.* [Mechanisms of violations of colonization resistance in children in the North. Author's Abstract of Cand. Diss.]. Yakutsk, 2004, 23 p.

2. Власов А. А., Шперлинг М. И., Тёркин Д. А., Быстрова О. В., Осипов Г. А., Саликова С. П., Гриневиц В. Б. Влияние пребиотического комплекса на состояние микробиоценоза кишечника и эндотоксинемии у крыс-самок с

экспериментальной сердечной недостаточностью // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. Т. 168, № 10. С. 416–419.

Vlasov A. A., Shperling M. I., Terkin D. A., Bystrova O. V., Osipov G. A., Salikova S. P., Grinevich V. B. Effect of the prebiotic complex on endotoxemia and the condition of microbiocenosis of the intestinal rat-female during experimental heart failure. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019, 168 (10), pp. 416-419. [In Russian]

3. *Гриневич В. Б., Кравчук Ю. А., Сас Е. И.* Эволюция понятия микробно-тканевого комплекса кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. Т. 183, № 11. С. 4–10. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-4-10

Grinevich V. B., Kravchuk Yu. A., Sas E. I. The evolution of the concept of the intestinal microbial-tissue complex. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2020, 183 (11), pp. 4-10. [In Russian]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-4-10

4. *Иванова Т. Н.* Микробиологические особенности дисбиоза кишечника у жителей Крайнего Севера: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2008. 24 с.

Ivanova T. N. *Mikrobiologicheskie osobennosti disbioza kishechnika u zhitelej Krajnego Severa: autoref. cand. dis.* [Microbiological features of intestinal dysbiosis in the inhabitants of the Extreme North. Author's Abstract of Cand. Diss.]. Saint Petersburg, 2008, 24 p.

5. *Ким Л. Б., Белишева Н. К., Пуяткина А. Н., Русских Г. С., Кожин П. М., Цыпышева О. Б.* Возрастная динамика основных компонентов внеклеточного матрикса у жителей российской Арктики // Успехи геронтологии. 2017. Т. 30, № 3. С. 332–340.

Kim L. B., Belisheva N. K., Putyatina A. N., Russkih G. S., Kozhin P. M., Tsypysheva O. B. Age-related dynamics of the main extracellular matrix components in residents of the russian Arctic. *Uspekhi gerontologii* [Advances in Gerontology]. 2017, 30 (3), pp. 332-340. [In Russian]

6. *Колпаков А. Р., Розуменко А. А., Панин Л. Е.* Приполярная медицина: итоги, проблемы, перспективы // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2014. № 2 (48). С. 56–59.

Kolpakov A. R., Rozumenko A. A., Panin L. E. Circumpolar medicine: general results, problems, prospectives. *Vestnik Ural'skoi Meditsinskoi Akademicheskoi Nauki* [Journal of Ural Medical Academic Science]. 2014, 2 (48), pp. 56-59. [In Russian].

7. *Листопадова А. П., Петренко Ю. В.* Нейропептид Y: физиологическая роль и клиническое значение // Медицина: теория и практика. 2018. Т. 3, № 5. С. 157–162.

Listopadova A. P., Petrenko Yu. V. Neuropeptide Y: physiological role and clinical value. *Meditsina: teoriya i praktika* [Medicine: theory and practice]. 2018, 3 (5), pp. 157-162. [In Russian]

8. *Мухина А. Ю., Медведева О. А., Свищева М. В., Шевченко А. В., Ефремова Н. Н., Бобынцев И. И. и др.* Состояние микробиоты толстой кишки на фоне иммобилизационного стресса и при применении селанка у крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. Т. 167, № 2. С. 175–178.

Mukhina A. Yu., Medvedeva O. A., Svishcheva M. V., Shevchenko A. V., Efremova N. N., Bobyntsev I. I. et al. State of colon microbiota in rats during chronic restraint stress and selank treatment. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019, 167 (2), pp. 175-178. [In Russian]

9. *Мызников И. Л., Бурцев Н. Н., Кузьминов О. В., Аскерко Н. В., Маточкина А. А., Полищук Ю. С., Ефимова О. А.* Состояние здоровья военнослужащих, проходящих службу в морской пехоте на Европейском Севере // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2014. № 2 (48). С. 88–90.

Myznikov I. L., Burtsev N. N., Kuzminov O. V., Askerko N. V., Matochkina A. A., Polishchuk Yu. S., Yefimova O. A. State of health of the military personnel serving in marines in the European North. *Vestnik Ural'skoi Meditsinskoi Akademicheskoi Nauki* [Journal of Ural Medical Academic Science]. 2014, 2 (48), pp. 88-90. [In Russian].

10. *Пастухов Ю. Ф., Максимов А. Л., Хаскин В. В.* Адаптация к холоду и условиям субарктики: проблемы термофизиологии / Науч. совет по физиол. наукам РАН. Магадан, 2003. 20 с.

Pastukhov Yu. F., Maksimov A. L., Haskin V. V. *Adaptatsiya k kholodu i usloviyam subarktiki: problemy termofiziologii* [Adaptation to cold and subarctic conditions: problems of thermophysiology]. Magadan, 2003, 20 p.

11. Пат. 2233320 С2. Российская Федерация. Способ получения биологически активного препарата, биологически активная добавка (БАД) к пище пребиотического действия, приводящая к коррекции (нивелированию) метаболического синдрома и лекарственный препарат для регуляции микробиоценоза желудочно-кишечного тракта. Заявитель и патентообладатель Гриневич В. Б. № 2001104412/13; заявл. 13.02.2001; опубл. 27.07.2004.

Grinevich V. B. *Sposob polucheniya biologicheskii aktivnogo preparata, biologicheskii aktivnaya dobavka (BAD) k pishche prebioticheskogo deistviya, privodyashchaya k korrektsii (nivelirovaniyu) metabolicheskogo sindroma i lekarstvennyi preparat dlya regulyatsii mikrobitsenoza zheludochno-kishechnogo trakta* [A method for obtaining a biologically active drug, a biologically active Supplement to food of prebiotic action that leads to correction (leveling) of the metabolic syndrome, and a drug for regulating the microbiocenosis of the gastrointestinal tract]. Pat. RF, no. 2233320 S2, 2004.

12. *Раков А. Л., Гриневич В. Б., Крюков А. Е., Богданов И. В., Рысев А. В., Захарченко М. М. и др.* Клиническая эффективность пребиотиков в комплексном лечении внебольничной пневмонии у военнослужащих, проходящих службу по призыву // Военно-медицинский журнал. 2006. Т. 327, № 4. С. 15–22.

Rakov A. L., Grinevich V. B., Krukov A. E., Bogdanov I. V., Risev A. V., Zaharchenko M. M., et al. Clinical effectiveness of prebiotics in the complex treatment of community-acquired pneumonia in conscripted military personnel. *Voennomeditsinskii zhurnal*. 2006, 327 (4), pp. 15-22. [In Russian]

13. *Сарычев А. С., Гудков А. Б., Попова О. Н.* Компенсаторно-приспособительные реакции внешнего дыхания у нефтяников в динамике экспедиционного режима труда в Заполярье // Экология человека. 2011. № 3. С. 7–13.

Sarychev A. S., Gudkov A. B., Popova O. N. Compensatory-adaptive reactions of external respiration in oil industry workers in dynamics of field work regime in Polar region. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2011, 3, pp. 7-13. [In Russian]

14. *Симбирцев А. С.* Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека // Медицинский академический журнал. 2013. Т. 13, № 3. С. 18–41.

Simbirtsev A. S. Cytokines in the pathogenesis of infectious and non-infectious human diseases. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal* [Medical academic journal]. 2013, 13, (3), pp. 18-41. [In Russian]

15. Ситкин С. И., Ткаченко Е. И., Вахитов Т. Я. Метаболический дисбиоз кишечника и его биомаркеры // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. Т. 12, № 124. С. 6–29.

Sitkin S. I., Tkachenko E. I., Vakhitov T. Ya. Metabolic dysbiosis of the gut microbiota and its biomarkers. *Ekspierimental'naiia i klinicheskaia gastroenterologiya* [Experimental and clinical gastroenterology]. 2015, 12 (124), pp. 6-29. [In Russian]

16. Смирнов С. К., Ильин В. К., Усанова Н. А., Орлов О. И. Влияние профилактического приема пребиотика зубикора на состояние микрофлоры в эксперименте с изоляцией // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2016. Т. 50, № 2. С. 53–56.

Smirnov S. K., Ilyin V. K., Usanova N. A., Orlov O. I. Effect of prophylactic consumption of prebiotic eubikor on microflora in an experiment with isolation. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya medicina* [Aerospace and Environmental Medicine]. 2016, 50 (2), pp. 53-56. [In Russian].

17. Солонин Ю. Г., Бойко Е. Р. Медико-физиологические проблемы в Арктике // Известия Коми научного центра УрО РАН. 2017. № 4 (32). С. 33–40.

Solonin Yu. G., Bojko E. R. Medical and physiological problems of the Arctic. *Izvestiya Komi nauchnogo centra UrO RAN* [Proceedings of the Komi science centre Ural branch Russian academy of sciences]. 2017, 4 (32), pp. 33-40. [In Russian]

18. Тегза В. Ю., Уховский Д. М., Власов А. А. Взаимосвязи уровня барометочувствительности с показателями сердечно-сосудистой системы, вегетативного баланса и гормонального статуса у барометочувствительных военнослужащих, больных гипертонической болезнью, на Крайнем Севере // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2011. № 3 (35). С. 108–111.

Tegza V. Yu., Uhovskiy D. M., Vlasov A. A. Interrelations of level barometopathy with parameters of cardiovascular system, vegetative balance and the hormonal status at barometosensitive military men, the sick of arterial hypertension on the Far North. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii* [Bulletin of Russian Military Medical Academy]. 2011, 3 (35), pp. 108-111. [In Russian]

19. 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. DOI: 10.33619/2414-2948/46/03

Treneva E. V., Bulgakova S. V., Romanchuk P. I., Zakharova N. O., Sirotko I. I. The brain and microbiota: neuroendocrine and geriatric aspects. *Vyulleten' nauki i praktiki* [Bulletin of science and practice]. 2019, 5 (9), pp. 26-52. DOI: 10.33619/2414-2948/46/03 [In Russian]

20. Хаснулин В. И., Артамонова М. В., Хаснулин П. В. Реальное состояние здоровья жителей высоких широт в неблагоприятных климатогеографических условиях Арктики и показатели официальной статистики здравоохранения // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. № 9-1. С. 68–73.

Hasnulin V. I., Artamonova M. V., Hasnulin P. V. The real state of health of residents of high latitudes in adverse climatic conditions of the Arctic and performance of official statistics health. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* [International journal of applied and fundamental research]. 2015, 9-1, pp. 68-73. [In Russian]

21. Черкашин Д. В., Макиев Р. Г., Кириченко П. Ю., Марин А. И., Фисун А. Я., Аланичев А. Е. Современные

подходы и технологии, используемые при медицинском обеспечении военнослужащих в условиях Крайнего Севера // Военно-медицинский журнал. 2020. Т. 341, № 3. С. 4–9.

Cherkashin D. V., Makiev R. G., Kirichenko P. Yu., Marin A. I., Fisun A. Ya., Alanichev A. E. Modern approaches and technologies Used in the medical support of military personnel in the Far North. *Voенно-meditsinskii zhurnal*. 2020, 341 (3), pp. 4-9. [In Russian]

22. Шендеров Б. А., Ткаченко Е. И., Захарченко М. М., Синица А. В. Метабиотики: перспективы, вызовы и возможности // Медицинский алфавит. 2019. Т. 2, № 13 (388). С. 43–48. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-13(388)-43-48

Shenderov B. A., Tkachenko E. I., Zakharchenko M. M., Sinitsa A.V. Metabiotics: prospects, challenges and opportunities. *Meditsinskii alfavit* [Medical alphabet]. 2019, 2 (13), (388), p. 43-48. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-13(388)-43-48 [In Russian]

23. Abdurasulov K. D., Dydyumov N. A. Arctic pulmonary hypertension. *Medicine of Kyrgyzstan*. 2018, 6, pp. 35-39.

24. Burokas A., Arbolea S., Moloney R. D., Peterson V. L., Murphy K., Clarke G. et al. Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis: Prebiotics Have Anxiolytic and Antidepressant-like Effects and Reverse the Impact of Chronic Stress in Mice. *Biol Psychiatry*. 2017, 82 (7), pp. 472-487. DOI: 10.1016/j.biopsych.2016.12.031

25. Chashchin V. V., Kovshov A. A., Thomassen Y., Sorokina T., Gorbanev S. A., Morgunov B., Gudkov A. B., Chashchin M., Sturlis N. V., Trofimova A., Odland Ø. J., Nieboer E. Health Risk Modifiers of Exposure to Persistent Pollutants among Indigenous Peoples of Chukotka. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020, 17 (1), p. 128. DOI: 10.3390/ijerph17010128

26. Clarke G., Grenham S., Scully P., Fitzgerald P., Moloney R. D., Shanahan F. et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry*. 2013, 18 (6), pp. 666-673. DOI: 10.1038/mp.2012.77

27. Galland L. The gut microbiome and the brain. *J Med Food*. 2014, 17 (12), pp. 1261-1272. DOI: 10.1089/jmf.2014.7000

28. Holzer P., Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. *Adv Exp Med Biol*. 2014, 817, pp. 195-219. DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_9

29. Karl J. P., Margolis L. M., Madslie E. H., Murphy N. E., Castellani J. W., Gundersen Y. et al. Changes in intestinal microbiota composition and metabolism coincide with increased intestinal permeability in young adults under prolonged physiological stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017, 312 (6), pp. G559-571. DOI: 10.1152/ajpgi.00066.2017

30. Kazemi A., Noorbala A. A., Azam K., Eskandari M. H., Djafarian K. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2019, 38 (2), pp. 522-528.

31. Latorre E., Layunta E., Grasa L., Castro M., Pardo J., Gomollón F. et al. Intestinal Serotonin Transporter Inhibition by Toll-Like Receptor 2 Activation. A Feedback Modulation. *PLoS One*. 2016, 11 (12), p. e0169303. DOI: 10.1371/journal.pone.0169303

32. Li C., Cai Y. Y., Yan Z. X. Brain-derived neurotrophic factor preserves intestinal mucosal barrier function and alters gut microbiota in mice. *Kaohsiung J Med Sci*. 2018, 34 (3), pp. 134-141. DOI: 10.1016/j.kjms.2017.11.002

33. Liu X., Cao S., Zhang X. Modulation of Gut Microbiota-Brain Axis by Probiotics, Prebiotics, and Diet. *J Agric Food Chem.* 2015, 63 (36), pp. 7885-7895. DOI: 10.1021/acs.jafc.5b02404
34. Luczynski P., McVey Neufeld K.-A., Seira Oriach C., Clarke G., Dinan T. G., Cryan J. F. Growing up in a bubble: using germ-free animals to assess the influence of the gut microbiota on brain and behavior. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2016, 19 (8), p. 020. DOI: 10.1093/ijnp/pyw020
35. Luczynski P., Whelan S. O., O'Sullivan C., Clarke G., Shanahan F., Dinan T. G., Cryan J. F. Adult microbiota-deficient mice have distinct dendritic morphological changes: differential effects in the amygdala and hippocampus. *Eur J Neurosci.* 2016, 44 (9), pp. 2654-2666. DOI: 10.1111/ejn.13291
36. Lyte M., Cryan J. F. *Editors Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease.* New York, Springer, 2014. 436 p. DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4
37. McKean J., Naug H., Nikbakht E., Amiet B., Colson N. Probiotics and Subclinical Psychological Symptoms in Healthy Participants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Altern Complement Med.* 2017, 23 (4), pp. 249-258. DOI: 10.1089/acm.2016.0023
38. Oleskin A. V., Shenderov B. A. Neuromodulatory effects and targets of the SCFAs and gasotransmitters produced by the human symbiotic microbiota. *Microb Ecol Health Dis.* 2016, 27, p. 3097.
39. Pokusaeva K., Johnson C., Luk B., Uribe G., Fu Y., Oezguen N. et al. GABA-producing Bifidobacterium dentium modulates visceral sensitivity in the intestine. *Neurogastroenterol Motil.* 2017, 29, p. e12904. DOI: 10.1111/nmo.12904
40. Quagliariello A., Di Paola M., De Fanti S., Gnechhi-Ruscione G. A., Martinez-Priego L., Pérez-Villaroya D. et al. Gut microbiota composition in Himalayan and Andean populations and its relationship with diet, lifestyle and adaptation to the high-altitude environment. *J Anthropol Sci.* 2019, 96, pp. 189-208. DOI: 10.4436/JASS.97007
41. Ramirez V. T., Sladek J., Godinez D. R., Rude K. M., Chicco P., Murray K. et al. Sensory nociceptive neurons contribute to host protection during enteric infection with *Citrobacter rodentium*. *J Infect Dis.* 2020, 221 (12), pp. 1978-1988. DOI: 10.1093/infdis/jiaa014
42. Rodiño-Janeiro B. K., Alonso-Cotoner C., Pigrau M., Lobo B., Vicario M., Santos J. Role of Corticotropin-releasing Factor in Gastrointestinal Permeability. *J Neurogastroenterol Motil.* 2015, 21 (1), pp. 33-50. DOI: 10.5056/jnm14084
43. Schnupf P., Gaboriau-Routhiau V., Gros M., Friedman R., Moya-Nilges M., Nigro G. et al. Growth and host interaction of mouse segmented filamentous bacteria in vitro. *Nature.* 2015, 520 (7545), pp. 99-103. DOI: 10.1038/nature14027
44. Sudo N. Microbiome, HPA axis and production of endocrine hormones in the gut. *Adv Exp Med Biol.* 2014, 817, pp. 177-194. DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_8
45. Tse J. K. Y. Gut Microbiota, Nitric Oxide, and Microglia as Prerequisites for Neurodegenerative Disorders. *ACS Chem Neurosci.* 2017, 8 (7), pp. 1438-1447.
46. Valladares R., Bojilova L., Potts A. H., Cameron E., Gardner C., Lorca G., Gonzalez C. F. Lactobacillus johnsonii inhibits indoleamine 2,3-dioxygenase and alters tryptophan metabolite levels in BioBreeding rats. *FASEB J.* 2013, 27 (4), pp. 1711-20. DOI: 10.1096/fj.12-223339
47. Wang H., Braun C., Murphy E. F., Enck P. Bifidobacterium longum 1714™ Strain Modulates Brain Activity of Healthy Volunteers During Social Stress. *Am J Gastroenterol.* 2019, 114 (7), pp. 1152-1162. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000203
48. Watanabe Y., Arase S., Nagaoka N., Kawai M., Matsumoto S. Chronic Psychological Stress Disrupted the Composition of the Murine Colonic Microbiota and Accelerated a Murine Model of Inflammatory Bowel Disease. *PLoS One.* 2016, 11 (3), p. e0150559. DOI:10.1371/journal.pone.0150559
49. Yano J. M., Yu K., Donaldson G. P., Shastri G. G., Ann P., Ma L. et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell.* 2015, 161 (2), pp. 264-276. DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.047
50. Zhou J., Martin R. J., Tulley R. T., Raggio A. M., McCutcheon K. L., Shen L. et al. Dietary resistant starch upregulates total GLP-1 and PYY in a sustained day-long manner through fermentation in rodents. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism.* 2008, 295 (5), pp. E1160-E1166.

Контактная информация:

Саликова Светлана Петровна – доктор медицинских наук, доцент 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

E-mail: tuv2@vmeda.org