УДК 616.33/.34-008.87-035.1-092+612.34+612.8+577.354+579.864.1

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И ИНТЕЛЛЕКТ ЧЕЛОВЕКА

© *Екатерина Андреевна Горлова*

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Екатерина Андреевна Горлова — клинический ординатор кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана. E-mail: gorlovaea@inbox.ru

Поступила: 01.04.2021 ***Одобрена: 12.05.2021*** ***Принята к печати: 21.06.2021***

РЕЗЮМЕ. Микробиота кишечника выполняет множество функций, а длительные нарушения в этой системе коррелируют с проявлением различных заболеваний. Показано, что заселение и последующее развитие кишечной микробиоты в раннем возрасте играет важную роль в нормализации когнитивного, моторного и эмоционального развития человека и даже определяет будущее общее и психическое здоровье индивида. Влияние микробиоты кишечника на интеллект человека определяется осью микробиота —кишечник — мозг, которая активно изучается с помощью микробиологических методик как в экспериментальных исследованиях, так и в наблюдательных и интервенционных исследованиях на животных и людях. Система «микробиота–кишечник–мозг» представляет собой двунаправленную сеть коммуникаций между кишечником и мозгом, одной из функциональных ролей которой является влияние микробиоты кишечника на многие аспекты развития и функционирования центральной нервной системы. Основным механизмом, лежащим в основе указанных сообщений, является синтез нейроактивных соединений, к которым относятся нейромедиаторы, гормоноподобные вещества и другие бактериальные метаболиты. Исследования о влиянии микробиоты кишечника на интеллект человека касаются не только идентификации конкретных бактериальных агентов, продуцирующих нейроактивные компоненты, но и их фактического вклада в изменения когнитивных функций, долговременной и кратковременной памяти, особенностям внимания, а также потенциального участия в профилактике и лечении депрессивных расстройств и деменции. Микробиоту кишечника относят к одному из важных средовых факторов реализации генетической и эпигенетической программы развития нервной системы, в том числе и интеллекта человека. Настоящий обзор посвящен анализу литературных данных по теме изучения влияния кишечной микробиоты на интеллект человека.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробиота кишечника; интеллект; ось микробиота — кишечник — мозг; нейромедиаторы; желудочно-кишечный тракт; пробиотики.

MICROBIOTA AND INTELLECT

© *Ekaterina A. Gorlova*

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Ekaterina A. Gorlova — Clinical Resident of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: gorlovaea@inbox.ru

Received: 01.04.2021 ***Revised: 12.05.2021*** ***Accepted: 21.06.2021***

SUMMARY. The gut microbiota is responsible for a multitude of vital functions, and prolongated disfunctions related to this system (disbiosis) can be correlated with manifestation of different pathologies. Colonization and subsequent development of intestinal microbiota at an early age can play an important role in normalizing a person's cognitive, motor and emotional development and can even define future general and mental health. The influence of the gut microbiota on

human intellect is based on the microbiota — gut — brain axis, which is actively studied with microbiological techniques and lab animal models, however, observational and interventional studies involving humans are also conducted. This is a two-dinentional communication network between the intestine and the brain, and one of it's functional roles is influence of gut microbiota on multiple aspects of development and functioning of the center nervous system involving several mechanisms, the most studied of which is the synthesis of neuroactive compounds such as neurotransmitters, hormone-like substances and other bacterial metabolites. Research conducted in the context of the influence of the gut microbiota on human intellect is focused not only on the identification of specific bacterial agents producing neuroactive components, but also on their actual contribution to changes in cognitive functions, long-term and short-term memory, attention, as well as on their potential participation in the prevention and treatment of depressive disorders and dementia. The gut mictobiota can be defined as one of important environmental factors in the implementation of the genetical and epigenetical program for the development of the nervous system including human intellect. This review is focused on the analysis of the literature sources containing data on studying the influence of the gut microbiota on human intellect.

KEY WORDS: gut microbiota; cognition; microbiota — gut — brain axis, neurotransmitters; gastrointestinal tract; probiotics.

ВВЕДЕНИЕ

В желудочно-кишечном тракте человека обитает около 10^{13}–10^{14} клеток микроорганизмов общей массой более 2 кг, что примерно в 10 раз превышает количество собственных клеток в нашем организме. Оценка числа видов варьирует, однако имеются данные о том, что микробиом взрослого человека состоит более чем из 1000 видов и 7000 штаммов [19], причем преобладают бактерии, в основном строгие анаэробы, а также вирусы, простейшие, археи и грибы. Микробиом в значительной степени определяется двумя бактериальными филотипами — *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, в меньшей степени присутствуют *Actinobacteria*, *Proteobacteria, Fusobacteria, Cyanobacteria* [7]. Структура и состав микробиоты кишечника отражают комплекс конкурентных и симбиотических взаимосвязей и зависят от большого числа факторов, в том числе этнических, физиолого-генетических, социокультурных, связанных с образом жизни, с типом и режимом питания человека. Доказано [1], что длительные нарушения в микробиологической системе (дисбиоз), возникшие в результате различных экзо- и эндогенных факторов, играют значимую роль в ослаблении иммунитета, развитии аллергии и метаболического синдрома, а также коррелируют с проявлением различных заболеваний. Как известно, микробиота кишечника выполняет множество функций: она образует кишечный барьер, стимулирует регенерацию эпителиальных клеток кишечника, участвует в продукции слизи и питании слизистой оболочки, производя короткоцепочечные жирные кислоты; участвует в созревании иммунной системы, стимулируя врожденную иммунную систему на ранней стадии жизни, а также приобретенный иммунитет в течение всей жизни, стимулируя местные и системные иммунные реакции, сохраняя состояние «низкой степени физиологического воспаления», которое является механизмом защиты от различных патогенов; синтезирует и метаболизирует определенные питательные вещества, гормоны и витамины; играет важную роль в удалении лекарств и ядов; а также выполняет роль защитной конкуренции в кишечнике, производя вещества, которые могут подавлять рост патогенных микроорганизмов [9, 31]. Колонизация желудочно-кишечного тракта человека микроорганизмами начинается с момента его рождения, затем микробиота дополняется, развивается и формируется примерно до возраста 3 лет, когда она уже близка по составу к микрофлоре взрослого человека. Заселение и последующее развитие кишечной микробиоты в раннем возрасте играет важную роль в нормализации когнитивного, моторного и эмоционального развития человека и даже может определять будущее общее и психическое здоровье человека [1, 4, 19].

ОСЬ МИКРОБИОТА — КИШЕЧНИК — МОЗГ

Ось микробиота — кишечник — мозг является двунаправленной сетью коммуникаций между микробиотой кишечника и мозгом [19, 31]. Концепция оси центральная нервная система (ЦНС) — желудочно-кишечный

тракт (ЖКТ) возникла в XIX в., впервые была выявлена Уильямом Джеймсом и Карлом Ланге (William James and Carl Lange) в 1880 г., затем развивалась исследованиями И.П. Павлова [3]. В последние несколько десятилетий произошло признание роли микроорганизмов в поддержании гомеостаза макроорганизма, поэтому ось ЦНС — ЖКТ была дополнена микробиотой. Указанная ось использует 4 основных носителя информации для связи между кишечником и мозгом [19, 20, 31]:

1) нейронные связи, передающие сигналы по блуждающему нерву и спинномозговым афферентным нейронам;
2) иммунные реакции, протекающие с участием про- и противовоспалительных цитокинов;
3) эндокринные взаимодействия, реализуемые за счет гормонов кишечника;
4) микробные факторы, непосредственно попадающие в мозг через кровоток или взаимодействующие с другими вышеперечисленными путями передачи информации; известно, например, воздействие бактериальных метаболитов на чувствительные окончания блуждающего нерва, стимуляция энтеральной нервной системы, регуляция высвобождения нейротрансмиттеров энтерохромаффинными клетками кишечника и модуляция иммунной системы.

МЕХАНИЗМ ВЛИЯНИЯ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА НА РАЗВИТИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

При изучении функциональной роли оси микробиота — кишечник — мозг было установлено [1] влияние кишечной микробиоты на многие фундаментальные особенности развития и функционирования центральной нервной системы: реакция на стресс, нейропластичность, рост и выживание нейронов, экспрессия рецепторов и нейротрансмиссия. Влияние микробиоты кишечника на развитие и состояние познавательных способностей человека на данный момент не до конца изучено, однако известно, что оно может осуществляться за счет действия нейроактивных соединений, синтезируемых микроорганизмами кишечника, к которым относятся нейромедиаторы, гормоноподобные вещества и другие бактериальные метаболиты, такие как катехоламины, серотонин, аминокислоты, пептиды, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК).

Катехоламины. Норадреналин и дофамин исследуются как нейротрансмиттеры, участвующие в формировании памяти, проявлении эмоций, регуляции эндокринной системы [1]. С помощью метода жидкостной хроматографии количественно определялось наличие и концентрация катехоламинов в культурах различных бактерий. Норадреналин был обнаружен в культурах *Bacillus mycoides*, *B. subtilis*, *Proteus vulgaris* и *Serratia marcescens*, дофамин — в культурах *B. subtilis*, *B. mycoides*, *B. cereus*, *S. aureus*, *P. vulgaris*, *S. marcescens* и *E. coli*, *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumonia* и других; помимо этого у некоторых штаммов была выявлена способность продуцировать предшественник дофамина — ДОФА [7]. Предполагается, что эти катехоламины секретируются бактериями для осуществления коммуникации с организмом хозяина и другими представителями микробиоты [1, 7].

В настоящее время проведены исследования [6, 18], которые связывают изменения в кишечной микробиоте и дофаминергическую нейротрансмиссию. Авторы обращают внимание на особенности мезо-кортико-лимбической системы, или системы вознаграждения (подкрепления) мозга, связанной с формированием аддиктивного поведения. Дофамин, по мнению этих исследователей, является основным регулятором таких когнитивных функций, как принятие решений, внимание, память, мотивация.

Серотонин. Серотонинергическая система образует диффузную сеть в центральной нервной системе и играет значительную роль в регуляции настроения и когнитивных функций, при этом низкий уровень серотонина в мозге связан с плохой памятью и подавленным настроением [22]. Способность продуцировать серотонин была выявлена у *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Rhodospirillum rubrum*, *B. subtilis*, *S. aureus*, *E. coli K-12*, *M. morganii*, *K. pneumonia*, *H. alvei*, *Lactococcus lactis subsp. cremoris MG 1363*, *L. lactis subsp. lactis IL 1403*, *L. plantarum*, *L. Helveticu s* [1, 7]. Серотонин, связывая элементы оси микробиота — кишечник — мозг, является значимой ее частью, поскольку действует как нейромедиатор и в ЦНС, и в энтерической нервной системе. Центральная выработка серотонина составляет всего 5% общего синтеза серотонина в организме человека, при этом подавляющее большинство серотонина производится на периферии, в таких тканях, как кости, молочные железы, поджелудочная железа; однако желудочно-кишечный тракт является самым крупным его источником: энтерохромаффин-

ные клетки в эпителии желудочно-кишечного тракта обеспечивают около 90% всего синтеза серотонина [22]. Исследования показали [29], что изменения в микробиоте кишечника способствуют модуляции сигнала серотонина, а снижение экспрессии транспортера серотонина может было связано со сдвигом в микробиоте кишечника от гомеостаза к микробиоте воспалительного типа.

Аминокислоты. В настоящее время выявлено [1, 22], что в кишечнике синтезируются аминокислоты, такие как аспарагиновая, глутаминовая, гамма-аминомасляная, глицин, таурин и другие, обладающие ауторегуляторными функциями в популяциях некоторых бактерий.

Аминокислота триптофан, которая является основным предшественником серотонина, также синтезируется кишечной микробиотой. Вырабатываются аминокислоты различными бактериями, в том числе симбиотическими, и наиболее важными продуцентами являются *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [7]. Указанные аминокислоты принимают участие в образовании нервных клеток, улучшают проводимость и возбудимость нейронов [1]. Проведенные экспериментальные исследования показали [1, 26], что в группе стерильных мышей, в отличие от группы мышей, колонизированных кишечной микробиотой, были выявлены низкие концентрации триптофана, тирозина и глутамина в головном мозге, а также отмечалось тревожное поведение, которое сопровождалось снижением экспрессии митохондриальной РНК (мРНК) субъединицы N-метил-D-аспартатного (NMDA) рецептора в миндалевидном теле, повышением экспрессии нейротрофического фактора головного мозга, снижением экспрессии рецептора серотонина 1A (5HT1A) в зубчатой извилине гиппокампа [26].

Глутаминовая кислота, или глутамат, образуемая бактериями, является агонистом NMDA-рецептора и основным возбуждающим нейромедиатором в головном мозге. С дисфункцией нейромедиации глутамата связаны нарушения памяти и обучения [1, 16]. Микробиота кишечника, включая *Bacteroides vulgatus* и *Campylobacter jejuni*, влияет на метаболизм глутамата и снижает содержание метаболита глутамата 2-кето-глутараминовой кислоты, при этом кишечные бактерии с глутамат-рацемазой, включая *Corynebacterium glutamicum*, *Brevibacterium lactofermentum* и *Brevibacterium avium*, могут превращать l-глутамат в d-глутамат. Имеются данные о том, что d-глутамат, метаболизируемый кишечными бактериями, может влиять на NMDA-рецепторы и улучшать когнитивные функции у пациентов с деменцией [16].

Продуктом декарбоксилирования глутаминовой кислоты является гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), которая также продуцируется *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [1]. ГАМК частично проникает через кишечный и гематоэнцефалический барьеры. Эффекты этой кислоты обусловлены совместным действием ГАМК эукариотического, микробного и пищевого происхождения и проявляются релаксирующим, успокаивающим действием, улучшением внимания, сна, памяти, повышением психической активности, продуктивности мышления, восстановлением движений, речи, метаболизма в головном мозге, антиоксидантным действием и т.д. [7]. Лечение мышей молочнокислыми бактериями *Lactobacillus rhamnosus* вызывало изменения ГАМК-рецепторов в коре гиппокампа и миндалевидном теле по сравнению с контрольной группой животных, снижало уровень кортикостерона, уменьшало склонность к тревожности и депрессии, однако эти эффекты не были обнаружены у ваготомированных мышей, что объясняется ролью блуждающего нерва как основного модулирующего канала связи между кишечными бактериями и мозгом [22].

Пептиды. Нейропептиды, такие как субстанция P, кальцитонин-ген-связанный пептид, нейропептид Y (NPY), вазоактивный кишечный полипептид, соматостатин и фактор высвобождения кортикотропина, также имеют значение в двунаправленной связи кишечника с мозгом, так как помимо работы в качестве нейромедиаторов, многие биологически активные пептиды также функционируют как гормоны кишечника [20]. Так, NPY и пептид YY (PYY) — два члена семейства пептидов PP-fold. В то время как PYY почти исключительно экспрессируется энтероэндокринными клетками, NPY обнаруживается на всех уровнях оси кишечник — мозг и мозг — кишечник. На функцию высвобождающих PYY энтероэндокринных клеток непосредственно влияют КЦЖК, вырабатываемые кишечной микробиотой из неперевариваемых волокон, в то время как NPY может контролировать влияние кишечной микробиоты на воспалительные процессы, боль, когнитивные функции и поведение [21]. Однако влияние нейропептидов на взаимодействие между микробиотой кишечника и мозгом еще предстоит проанализировать [20].

Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). Кишечник — это основное место синтеза КЦЖК, которые образуют бактерии толстой кишки при ферментации неперевариваемой клетчатки. К КЦЖК относятся пропионовая, уксусная и другие кислоты, но наиболее активной из них является масляная кислота [15]. КЦЖК не являются нейроактивными соединениями, они действуют на функционирование нейронов другими путями [1, 3, 15, 17]:

- участвуют в модуляции экспрессии генов путем подавления деацетилирования гистоновых белков и влияют на экспрессию нейротрофического фактора мозга в гиппокампе, который активен в областях головного мозга и подкорковых структур, участвующих в процессах обучения, формирования памяти и функционировании других познавательных способностей;
- взаимодействуют с G-белками трансмембранных рецепторов, которые активируют пути передачи сигналов внутри клетки, в первую очередь сигнальные пути цАМФ и фосфатидилинозитола, что приводит к противовоспалительным эффектам в головном мозге;
- имеют прямые и косвенные эффекты на энергетический метаболизм и работу митохондрий, являются непосредственным субстратом для бета-окисления и регулируют гены, участвующие в митохондриальном биогенезе и синтезе многих метаболических белков за счет ингибирования деацетилирования гистоновых белков.

К нейроактивным соединениям, которые образуются в кишечнике, также относятся: ацетилхолин, гистамин, окись азота, витамины группы В и другие биологически активные соединения [1, 20, 31].

ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА НА ПОЗНАВАТЕЛЬНЫЕ СПОСОБНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

Хотя метаболические процессы в толстой кишке могут казаться и не связанными с процессами в головном мозге, но, например, при многих неврологических заболеваниях в головном мозге возникает энергетический дисгомеостаз из-за возрастающих энергетических потребностей нервных клеток головного мозга [15]. В настоящее время доказывается связь между питанием человека, состоянием его микробиоты в кишечнике и психическим здоровьем, интеллектуальными способностями [4–6, 8–10, 11]. В последние годы были опубликованы работы, в которых показано положительное влияние пробиотических бактерий, в частности *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, на функционирование нервной системы животных и человека, и такие бактерии были названы психобиотиками [1]. Проведенные наблюдательные и интервенционные исследования на животных с экспериментальным моделированием болезни Альцгеймера подтверждают концепцию регуляции когнитивных симптомов с функционированием оси микробиота — кишечник — мозг. Модуляция активности блуждающего нерва, бактериальный синтез нейроактивных веществ, воспаление и отложение амилоида являются основными механизмами, участвующими в этой связи [30].

Хорошо известно, что дисбиоз кишечника связан с многочисленными заболеваниями человека, но влияние этого состояния на интеллект изучено недостаточно, поэтому до сих пор не сформулированы клинические рекомендации по этой теме [30]. Тем не менее научные работы по этой теме проводятся. Известно наблюдение за 43 людьми в возрасте 50–85 лет [25], которые прошли когнитивное тестирование и предоставили образцы кала для секвенирования микробиома кишечника. В результате исследования были выявлены статистически достоверные различия в разнообразии и процентном соотношении *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia,* выявлялась значимая корреляция с показателями когнитивных тестов, особенно для *Verrucomicrobia* при сопоставлении с результатами тестов на внимание и с оценкой целенаправленной деятельности людей. По результатам оценки аффективных, когнитивных функций и данных биохимических показателей был проведен анализ психобиотических и иммуномодулирующих эффектов пробиотических бактерий *Lactobacillus Plantarum 299v* (LP299v) [12, 27] у пациентов с выраженным депрессивным расстройством, проходящих лечение селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС). Авторами обследовано 79 человек с выраженными депрессивными расстройствами, принявших участие в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Участники получали либо СИОЗС с пробиотиком LP299v (n=40) в течение 8 недель, либо СИОЗС с плацебо пробиотика (n=39) в тече-

ние того же периода. Использование СИОЗС с пробиотическими бактериями *Lactobacillus Plantarum 299v* улучшило когнитивные показатели и снизило концентрацию кинуренина у пациентов с большим депрессивным расстройством. Показано [15], что высокое содержание клетчатки в рационе питания может повысить уровень КЦЖК и способствовать не только улучшению когнитивных функций, но и профилактике деменции [15, 17].

В настоящее время показано, что западная диета, богатая насыщенными жирами и простыми углеводами, может влиять на состав микробиоты кишечника и впоследствии на уровень когнитивных функций макроорганизма. Было проведено исследование фекальной микробиоты у мышей [24], которых разделили на две группы наблюдения: основная группа включала животных, получавших питание с повышенным содержанием либо сахара, либо жиров, и контрольная группа, состоящая из мышей, находившихся на диете с нормальным составом пищевого рациона и с нормальной калорийностью. В основной группе (по сравнению с контрольной) был выявлен высокий процент *Clostridiales* и более низкая экспрессия *Bacteroidales*, а также зафиксировано отставание в развитии животных, снижение обучаемости, проблемы с долговременной и кратковременной памятью.

В настоящее время известны возрастные изменения кишечной микрофлоры и ее влияние на когнитивные способности человека. Исследование, проведенное Y. Li и соавт. (2020) [23], показало, что после проведения трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) от старых крыс к молодым у последних уменьшилась региональная однородность в медиальной префронтальной коре и гиппокампе; изменились синаптические структуры и уменьшились дендритные шипики; снизилась экспрессия нейротрофического фактора головного мозга (ген BDNF), субъединицы NMDA-рецептора NR1 и синаптофизина; увеличилась экспрессия конечных продуктов гликирования, то есть у молодых крыс после проведенной им ТФМ от старых крыс наблюдалось снижение когнитивных функций. Кроме того, у молодых крыс увеличился уровень провоспалительных цитокинов и показателей окислительного стресса, что указывает на связь процессов воспаления, окислительного стресса с процессами когнитивного снижения при старении, связанного с кишечным микробиомом. Авторы предполагают, что восстановление гомеостаза микробиоты у пожилых людей может улучшить их когнитивные функции. Предположение, высказанное в исследованиях [23], может экстраполироваться только на результаты их эксперимента на крысах и не может быть однозначно перенесено на человека хотя бы потому, что состояние познавательных способностей у относительно здоровых пожилых и старых людей до сих пор мало изучено. Общепризнанное некогда мнение о том, что все пожилые и особенно старые люди имеют когнитивный дефицит, в настоящее время признается ошибочным [2, 13, 14]. Познавательные способности у старых людей не хуже и не лучше, чем у молодых — они иные: у людей старших возрастных групп действительно снижается, например, скорость восприятия быстро предлагаемой информации и задерживается время принятия решений [28], но у них, например, отмечается высокий процент правильно выбранных решений, причем намного больший, чем у молодых людей [2, 32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно сказать, что микробиота кишечника является особым органом, который участвует прямо или опосредованно во многих физиологических функциях, метаболических, поведенческих и сигнальных реакциях макроорганизма [7, 8]. Коммуникационные системы в достаточном количестве присутствуют в желудочно-кишечном тракте и имеют отношение к ряду жизненно важных функций с эволюционной точки зрения: мозг с его сенсорными системами должен взаимодействовать с кишечником в поиске подходящей пищи и ее усвоении ради метаболического выживания; кишечник нуждается в поддержании гомеостаза с обширным сообществом микроорганизмов, которые важны в том числе и для взаимосвязи с другими системами органов, включая ЦНС. Кроме того, кишечник должен различать полезные, бесполезные и опасные (антигенные, патогенные, токсичные) ингредиенты пищи и сортировать их [20]. Влияние микробиоты кишечника на функционирование познавательных функций представляет собой перспективную область исследований для определения новых стратегических решений для лечения и профилактики нейродегенеративных заболеваний [30]. По данным современных исследований, микробиота кишечника является важным средовым фактором реализации генетической и эпигенетической программы развития нерв-

ной системы, в том числе и когнитивных способностей человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверина О.В., Даниленко В.Н. Микробиота кишечника человека: роль в становлении и функционировании нервной системы. Микробиология. 2017; 86(1): 5–24.
2. Балтес П. Всевозрастной подход в психологии развития: исследование динамики подъемов и спадов на протяжении жизни. Перевод с англ. И. Ариевича. Психологический журнал. 1994; 15(1): 65–70.
3. Гурова М.М. Питание и интеллект детей и подростков. Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи. Кротинские чтения: Сборник трудов 2-й Всероссийской научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 29–30 ноября 2018 года. СПб.; 2018: 117–40.
4. Иванов Д.О., Успенский Ю.П., Гурова М.М. и др. Микробиота, интеллект человека и метаболический синдром: патогенетические параллели. Университетский терапевтический вестник. 2020; 2(1): 6–16.
5. Иванов Д.О., Успенский Ю.П., Гурова М.М., Фоминых Ю.А. Питание, микробиота и здоровье: психо-интеллектуальные и метаболические аспекты. В кн.: Руководство по перинатологии: В двух томах. Издание 2-е, переработанное и дополненное. СПб.: Информ-Навигатор. 2019; 2: 834–57.
6. Ищенко И.О., Царакаев В.Б., Могилева А.С. и др. Роль микробиоты кишечника в патогенезе болезни Паркинсона. Russian Biomedical Research. 2021; 6(1): 31–40.
7. Олескин А.В., Эль-Регистан Г.И., Шендеров Б.А. Межмикробные химические взаимодействия и диалог микробиота–хозяин: роль нейромедиаторов. Микробиология. 2016; 85(1): 3–25.
8. Пахомова И.Г., Успенский Ю.П., Петренко В.В. Современное состояние проблемы интеллекта. В кн.: Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб.: СпецЛит; 2006: 447–514.
9. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб.: СпецЛит; 2006.
10. Успенский Ю.П., Конюшин А.Н. Питание и интеллектуальные возможности человека: ключ к познанию. Клиническое питание. 2004; (3): 26–8.
11. Успенский Ю.П., Шабров А.В. Питание и интеллект. Вопросы питания. 2014; 83(S3): 36.
12. Успенский Ю.П., Ткаченко Е.И., Пахомова И.Г. Новая парадигма нейропсихонутрициологии. В кн.: Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб.: СпецЛит; 2006: 515–30.
13. Хорошинина Л.П. Высшие мозговые функции у пожилого и старого человека: правда и вымысел (часть 1). Личность и культура. 2009; (4): 48–51.
14. Хорошинина Л.П. Высшие мозговые функции у пожилого и старого человека: правда и вымысел (часть 2). Личность и культура. 2009; (5): 50–3.
15. Bourassa M.W., Alim I., Bultman S.J., Ratan R.R. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: Can a high fiber diet improve brain health? NeurosciLett. 2016; 20(625): 56–63.
16. Chang C.H., Lin C.H., Lane H.Y. d-glutamate and Gut Microbiota in Alzheimer's Disease. Int J MolSci. 2020; 11; 21(8): 2676.
17. Dalile B., Van Oudenhove L., Vervliet B., Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019; 16(8): 461–78.
18. González-Arancibia C., Urrutia-Piñones J., Illanes-González J. et al. Do your gut microbes affect your brain dopamine? Psychopharmacology (Berl). 2019; 236(5): 1611–22.
19. Grenham S., Clarke G., Cryan J.F., Dinan T.G. Brain-gut-microbe communication in health and disease. Front Physiol. 2011; 7(2): 94.
20. Holzer P., Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. AdvExpMedBiol. 2014; 817: 195–219.
21. Holzer P., Reichmann F., Farzi A. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. Neuropeptides. 2012; 46(6): 261–74.
22. Jenkins T.A., Nguyen J.C., Polglaze K.E., Bertrand P.P. Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. Nutrients. 2016; 20; 8(1): 56.
23. Li Y., Ning L., Yin Y. et al. Age-related shifts in gut microbiota contribute to cognitive decline in aged rats. Aging (Albany NY). 2020; 1; 12(9): 7801–17.
24. Magnusson K.R., Hauck L., Jeffrey B.M. et al. Relationships between diet-related changes in the gut microbiome and cognitive flexibility. Neuroscience. 2015; 6(300): 128–40.
25. Manderino L., Carroll I., Azcarate-Peril M.A. et al. Preliminary Evidence for an Association Between the Composition of the Gut Microbiome and Cognitive Function in Neurologically Healthy Older Adults. J Int Neuropsychol Soc. 2017; 23(8): 700–5.
26. Neufeld K.M., Kang N., Bienenstock J., Foster J.A. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. Neurogastroenterol Motil. 2011; 23(3): 255–64, e119.
27. Rudzki L., Ostrowska L., Pawlak D. et al. Probiotic Lactobacillus Plantarum 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. Psychoneuroendocrinology. 2019; 100: 213–22.

28. Salthouse T.A. The aging of working memory. Neuropsychology. 1994; 8: 535–43.
29. Stasi C., Sadalla S., Milani S. The Relationship Between the Serotonin Metabolism, Gut-Microbiota and the Gut-Brain Axis. CurrDrugMetab. 2019; 20(8): 646–55.
30. Ticinesi A., Tana C., Nouvenne A. et al. Gut microbiota, cognitive frailty and dementia in older individuals: a systematic review. ClinIntervAging. 2018; 29; 13: 1497–1511.
31. Wang H.X., Wang Y.P. Gut Microbiota-brain Axis. ChinMed J (Engl). 2016; 5; 129(19): 2373–80.
32. Zarit S.H., Zarit J.M. Mental disorders in older adults. N.Y.-London: The Guilford Press; 1998.

REFERENCE

1. Averina O.V., Danilenko V.N. Mikrobiota kishechnika cheloveka: rol' v stanovlenii i funktsionirovanii nervnoy sistemy. [Human intestinal microbiota: role in the formation and functioning of the nervous system]. Mikrobiologiya. 2017; 86(1): 5–24. (in Russian).
2. Baltes P. Vsevozrastnoy podkhod v psikhologii razvitiya: issledovaniye dinamiki pod"yemov i spadov na protyazhenii zhizni. [An age-old approach in developmental psychology: a study of the dynamics of ups and downs throughout life]. Perevod s angl. I. Ariyevicha. Psikhologicheskiy zhurnal. 1994; 15(1): 65–70. (in Russian).
3. Gurova M.M. Pitaniye i intellekt detey i podrostkov. [Nutrition and intelligence of children and adolescents]. Sovremennyye problemy podrostkovoy meditsiny i reproduktivnogo zdorov'ya molodezhi. Krotinskiye chteniya: Sbornik trudov 2-y Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, Sankt-Peterburg, 29–30 noyabrya 2018 goda. Sankt-Peterburg; 2018: 117–40. (in Russian).
4. Ivanov D.O., Uspenskiy Yu.P., Gurova M.M. i dr. Mikrobiota, intellekt cheloveka i metabolicheskiy sindrom: patogeneticheskiye paralleli. [Microbiota, human intelligence and metabolic syndrome: pathogenetic parallels]. Universitetskiy terapevticheskiy vestnik. 2020; 2(1): 6–16. (in Russian)
5. Ivanov D.O., Uspenskiy Yu.P., Gurova M.M., Fominykh Yu.A. Pitaniye, mikrobiota i zdorov'ye: psikho-intellektual'nyye i metabolicheskiye aspekty. [Nutrition, microbiota and health: psycho-intellectual and metabolic aspects]. V kn.: Rukovodstvo po perinatologii: V dvukh tomakh. Izdaniye 2-ye, pererabotannoye i dopolnennoye. Sankt-Peterburg: Inform-Navigator Publ. 2019; 2: 834–57. (in Russian).
6. Ishchenko I.O., Tsarakayev V.B., Mogileva A.S. i dr. Rol' mikrobioty kishechnika v patogeneze bolezni Parkinsona. [The role of intestinal microbiota in the pathogenesis of Parkinson's disease]. Russian Biomedical Research. 2021; 6(1): 31–40. (in Russian)
7. Oleskin A.V., El'-Registan G.I., Shenderov B.A. Mezhmikrobnyye khimicheskiye vzaimodeystviya i dialog mikrobiota–khozyain: rol' neyromediatorov. [Intermicrobial chemical interactions and microbiota-host dialogue: the role of neurotransmitters]. Mikrobiologiya. 2016; 85(1): 3–25. (in Russian).
8. Pakhomova I.G., Uspenskiy Yu.P., Petrenko V.V. Sovremennoye sostoyaniye problemy intellekta. [The current state of the problem of intelligence]. V kn.: Pitaniye, mikrobiotsenoz i intellekt cheloveka. Sankt-Peterburg: SpetsLit Publ.; 2006: 447–514. (in Russian).
9. Tkachenko Ye.I., Uspenskiy Yu.P. Pitaniye, mikrobiotsenoz i intellekt cheloveka. [Nutrition, microbiocenosis and human intellect]. Sankt-Peterburg: SpetsLit Publ.; 2006. (in Russian)
10. Uspenskiy Yu.P., Konyushin A.N. Pitaniye i intellektual'nyye vozmozhnosti cheloveka: klyuch k poznaniyu. [Human nutrition and intellectual capabilities: the key to cognition]. Klinicheskoye pitaniye. 2004; (3): 26–8. (in Russian).
11. Uspenskiy Yu.P., Shabrov A.V. Pitaniye i intellekt. [Nutrition and intelligence]. Voprosy pitaniya. 2014; 83(S3): 36. (in Russian).
12. Uspenskiy Yu.P., Tkachenko Ye.I., Pakhomova I.G. Novaya paradigma neyropsikhonutritsiologii. [New paradigm of neuropsychonutriciology]. V kn.: Pitaniye, mikrobiotsenoz i intellekt cheloveka. Sankt-Peterburg: SpetsLit Publ.; 2006: 515–30. (in Russian).
13. Khoroshinina L.P. Vysshiye mozgovyye funktsii u pozhilogo i starogo cheloveka: pravda i vymysel [Higher brain functions in the elderly and the old: truth and fiction] (chast' 1). Lichnost' i kul'tura. 2009; (4): 48–51. (in Russian).
14. Khoroshinina L.P. Vysshiye mozgovyye funktsii u pozhilogo i starogo cheloveka: pravda i vymysel [Higher brain functions in the elderly and the old: truth and fiction] (chast' 2). Lichnost' i kul'tura. 2009; (5): 50–3. (in Russian).
15. Bourassa M.W., Alim I., Bultman S.J., Ratan R.R. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: Can a high fiber diet improve brain health? NeurosciLett. 2016; 20(625): 56–63.
16. Chang C.H., Lin C.H., Lane H.Y. d-glutamate and Gut Microbiota in Alzheimer's Disease. Int J MolSci. 2020; 11; 21(8): 2676.
17. Dalile B., Van Oudenhove L., Vervliet B., Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019; 16(8): 461–78.
18. González-Arancibia C., Urrutia-Piñones J., Illanes-González J. et al. Do your gut microbes affect your brain dopamine? Psychopharmacology (Berl). 2019; 236(5): 1611–22.
19. Grenham S., Clarke G., Cryan J.F., Dinan T.G. Brain-gut-microbe communication in health and disease. Front Physiol. 2011; 7(2): 94.

20. Holzer P., Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. AdvExpMedBiol. 2014; 817: 195–219.
21. Holzer P., Reichmann F., Farzi A. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. Neuropeptides. 2012; 46(6): 261–74.
22. Jenkins T.A., Nguyen J.C., Polglaze K.E., Bertrand P.P. Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. Nutrients. 2016; 20; 8(1): 56.
23. Li Y., Ning L., Yin Y. et al. Age-related shifts in gut microbiota contribute to cognitive decline in aged rats. Aging (Albany NY). 2020; 1; 12(9): 7801–17.
24. Magnusson K.R., Hauck L., Jeffrey B.M. et al. Relationships between diet-related changes in the gut microbiome and cognitive flexibility. Neuroscience. 2015; 6(300): 128–40.
25. Manderino L., Carroll I., Azcarate-Peril M.A. et al. Preliminary Evidence for an Association Between the Composition of the Gut Microbiome and Cognitive Function in Neurologically Healthy Older Adults. J Int Neuropsychol Soc. 2017; 23(8): 700–5.
26. Neufeld K.M., Kang N., Bienenstock J., Foster J.A. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. Neurogastroenterol Motil. 2011; 23(3): 255–64, e119.
27. Rudzki L., Ostrowska L., Pawlak D. et al. Probiotic Lactobacillus Plantarum 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. Psychoneuroendocrinology. 2019; 100: 213–22.
28. Salthouse T.A. The aging of working memory. Neuropsychology. 1994; 8: 535–43.
29. Stasi C., Sadalla S., Milani S. The Relationship Between the Serotonin Metabolism, Gut-Microbiota and the Gut-Brain Axis. CurrDrugMetab. 2019; 20(8): 646–55.
30. Ticinesi A., Tana C., Nouvenne A. et al. Gut microbiota, cognitive frailty and dementia in older individuals: a systematic review. ClinIntervAging. 2018; 29; 13: 1497–1511.
31. Wang H.X., Wang Y.P. Gut Microbiota-brain Axis. ChinMed J (Engl). 2016; 5; 129(19): 2373–80.
32. Zarit S.H., Zarit J.M. Mental disorders in older adults. N.Y.-London: The Guilford Press; 1998.