

А.И. Хавкин^{1, 3}, В.П. Новикова², А.Ю. Трапезникова²¹ НИКИ детства, Москва, Российская Федерация² СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация³ НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Кишечная микробиота и инверсия сна

Автор, ответственный за переписку:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии, гепатологии и абдоминальной хирургии, главный научный сотрудник отдела педиатрии ГБУЗ МО «НИКИ детства Министерства здравоохранения Московской области», главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева, профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета

Адрес: 115093, Москва, Большая Серпуховская, д. 62, **тел.:** +7 (499) 237-02-23, **e-mail:** gastropedclin@gmail.com

Известно, что различные факторы образа жизни человека и окружающей среды влияют на сон. За последнее десятилетие выросло число взрослых людей и детей, страдающих хроническим нарушением сна. Доказано, что недостаток сна и нарушение циркадных ритмов связаны с неблагоприятными метаболическими последствиями для здоровья. Зачастую данные нарушения сочетаются с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, сопровождающимися дисбиозом. В последние годы было проведено значительное число исследований на животных моделях, показывающих взаимосвязь между микробиотой кишечника и функциями мозга. На основе их ученые наглядно демонстрировали роль кишечной микробиоты в регулировании работы головного мозга, сна и поведения. Число исследований, проведенных с вовлечением добровольцев, в настоящее время ограничено. Бактерии, составляющие микробиоту кишечника, оказывают значительное непосредственное влияние на состояние здоровья человека, синтезируя и секретируя биологически активные вещества, такие как витамины, незаменимые аминокислоты, липиды и другие. Также они способны оказывать опосредованное влияние путем модуляции метаболических процессов и иммунной системы. Изменения в микробном разнообразии кишечника происходят при недостатке сна и смещении циркадных ритмов, что способно привести к изменениям в структуре и функциях микроорганизмов, живущих в кишечнике. Это, в свою очередь, может привести к изменению в составе и количестве синтезируемых данными микроорганизмами метаболитов (таких как короткоцепочечные жирные кислоты и вторичные желчные кислоты), что способствует развитию хронического воспаления, увеличению массы тела и эндокринным изменениям. В данной статье представлен обзор литературы, посвященный вопросам взаимодействия микробиоты кишечника и процессов, происходящих во время сна.

Ключевые слова: сон, циркадный ритм, микробиота кишечника, микроРНК, ГАМК

Для цитирования: Хавкин А.И., Новикова В.П., Трапезникова А.Ю. Кишечная микробиота и инверсия сна. Педиатрическая фармакология. 2022;19(4):336–341. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i4.2442>

Anatoly I. Khavkin^{1, 3}, Valeriya P. Novikova², Anna Yu. Trapeznikova²¹ Research and Clinical Institute for Children, Moscow, Russian Federation² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation³ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Intestinal Microbiota and Sleep Inversion

Various human lifestyle and environmental factors are known to influence sleep. The number of adults and children suffering from chronic sleep disorders has grown over the past decade. Lack of sleep and impaired circadian rhythms have been proven to be associated with adverse metabolic health effects. Often, such disorders are associated with gastrointestinal tract diseases, and accompanied by dysbiosis. Significant number of studies have been conducted on animal models in recent years. They have shown the correlation between the gut microbiota and brain functions. According to these results scientists have clearly demonstrated the role of gut microbiota in regulating brain function, sleep, and behavior. The number of studies with volunteers is currently limited. The bacteria forming gut microbiota have significant impact on human health by synthesizing and secreting biologically active substances such as vitamins, essential amino acids, lipids, and others. Moreover, they have an indirect effect by modulating metabolic processes and the immune system. Changes in gut microbiota diversity occur due to the lack of sleep and shifting circadian rhythms, and it can lead to changes in the structure and function of microorganisms living in the gut. This can lead to changes in the composition and number of metabolites synthesized by these microorganisms (such as short-chain fatty acids and secondary bile acids) which contributes to the development of chronic inflammation, increased body weight and endocrine changes. This article provides the literature review on issues of interaction between gut microbiota and processes occurring during sleep.

Keywords: sleep, circadian rhythm, gut microbiota, miRNA, GABA

For citation: Khavkin Anatoly I., Novikova Valeriya P., Trapeznikova Anna Yu. Intestinal Microbiota and Sleep Inversion. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(4):336–341. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i4.2442>

Масса микробиоты кишечника составляет около 1,5 кг, а число бактерий, не считая вирусов и грибов, сопоставимо с количеством клеток организма человека [1]. При этом в микробиоте содержится больше ДНК с большим количеством генов, чем в клетках человека. Современные методы секвенирования ДНК и биоинформатического анализа позволили определить архитектуру и функции микробиоты, включающей бактерии, вирусы, грибы и археи [2, 3]. В настоящее время известны 25 типов бактерий, при этом наиболее представлены типы *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Cyanobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia*. Типы *Bacteroidetes* и *Firmicutes* составляют около 80% всей микробиоты кишечника. Тип *Firmicutes* включает ряд родов: *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* и *Ruminococcus*. Тип *Bacteroidetes* преимущественно состоит из *Bacteroides* и *Prevotella*. В типе *Actinobacteria* преобладают *Bifidobacterium* [4].

Ряд родов классифицируются как полезные симбионты или как потенциальные патогены. Измененное соотношение симбионтов и патогенов обуславливает высокий риск болезней. Например, бифидо- и лактобактерии обычно рассматриваются как полезные бактерии и часто являются основой пробиотических препаратов. Штаммы рода *Clostridium* или таксоны, образующие липополисахариды, такие как *Enterobacteriaceae*, ассоциированы с рядом болезней [5]. Хотя это несколько спорно, изменение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*, показывающее взаимосвязь между двумя доминирующими типами, было связано с различными патологиями [6]. В настоящее время начинает превалитировать концепция, что изучение функционального состояния микробиоты имеет большее значение, чем описание общей архитектуры.

В кишечнике человека обнаружено более 1500 видов бактерий, однако по-прежнему отсутствует консенсус относительно структуры его нормальной микробиоты, поскольку она обладает значительными индивидуальными различиями. Это затрудняет формулировку четкого определения дисбиоза [7].

Доказано, что большое микробное разнообразие — одна из составляющих здоровья. После 3 лет состав кишечной микробиоты относительно стабилен, а основными факторами, влияющими на ее структуру и функцию, являются диета, физические упражнения, стресс, болезни и лекарства [8]. Так, средиземноморская диета, богатая фруктами, овощами, орехами, ферментированными продуктами и рыбой, обеспечивает оптимальные количественно-качественные характеристики микробиоты [9]. До 80% лекарств влияют на микробиоту кишечника, и многие из них оказывают негативное воздействие [10]. Например, после антибактериальной терапии микробиота возвращается в доантибиотическое состояние в течение 12 нед.

С возрастом разнообразие кишечной микробиоты уменьшается [11]. Здоровые пожилые люди, как правило, сохраняют микробное разнообразие, в отличие от тех, кто страдает хроническими заболеваниями, а сдвиги в составе микробиоты, в свою очередь, могут лежать в основе многих заболеваний этой возрастной группы, в том числе связанных с головным мозгом.

Чем же это обусловлено? Необходимо отметить, что все важные нейротрансмиттеры могут продуцироваться кишечной микрофлорой. Применительно к общеизвестным пробиотикам было показано, что γ -аминомасляная кислота (ГАМК — GABA), основной ингибирующий нейротрансмиттер центральной

нервной системы млекопитающих, продуцируется штаммами *Lactobacilli* и *Bifidobacteria*: *Lactobacillus brevis*, *Bifidobacterium dentium*, *Bifidobacterium adolescentis* и *Bifidobacterium infantis*. То есть ряд пробиотических бактерий могут обладать терапевтическим потенциалом в модуляции экспрессии центральных ГАМК-рецепторов, опосредуя депрессию и тревожное поведение, что было показано на примере *Lactobacillus rhamnosus* [4, 12]. Помимо ГАМК, микробиота участвует в синтезе и метаболизме норадреналина, дофамина, серотонина и гистамина, белков — регуляторов аппетита (например, грелина и лептина). При этом ГАМК вырабатывается всеми видами лактобацилл [13]. Помимо лакто- и бифидобактерий, синтезировать ГАМК могут и другие пробиотические бактерии, например молочные пропионовокислые бактерии (ПКБ) *Propionibacterium freudenreichii*.

Таким образом, определенные микроорганизмы имеют возможность оказывать влияние (положительное или отрицательное) на мозг человека посредством секреции различных нейроактивных молекул и гормоноподобных веществ. С другой стороны, бактерии имеют рецепторы этих гормонов и могут связываться с мозгом, обуславливая двустороннюю связь. Как пример: лактобациллы и бифидобактерии синтезируют ГАМК, которая уменьшает беспокойство и стресс, в то время как *Escherichia*, *Bacillus* и *Saccharomyces* синтезируют норадреналин [1, 7]. С учетом того, что молочные ПКБ активно стимулируют рост бифидобактерий, использование ПКБ является очень привлекательным методом с точки зрения повышения кишечно-микробного продуцирования ГАМК. Тем не менее, для того чтобы эффективно использовать модуляцию кишечной микробиоты с целью увеличения продукции ГАМК, следует учитывать, что могут быть как бактерии — продуценты ГАМК, так и бактерии — потребители ГАМК (или вообще ингибиторы синтеза ГАМК либо самих ГАМК-продуцирующих бактерий).

Реализация физиологического (или патофизиологического) процесса взаимодействия в рамках оси «микробиота – кишечник – мозг» осуществляется через энтеральную нервную систему и другие коммуникационные сети головного мозга, такие как блуждающий нерв. В случае серотонина было показано, что бифидобактерии повышают уровень триптофана в плазме [14]. Последний является строительным блоком серотонина, а человеческий мозг обладает ограниченными возможностями для его хранения. Вполне вероятно, что диета и синтез бифидобактерий играют важную роль в поддержании нормальной центральной серотонинергической функции. Если бы диета была единственным источником триптофана, вполне вероятно, что несколько дней голодания оказали бы сильное влияние на настроение. В таких обстоятельствах микробное производство является важной альтернативой пищевому триптофану.

Пути связи между кишечными микробами и мозгом полностью не выяснены, но на сегодняшний день уже известно, что они включают нервные, эндокринные, иммунные и метаболические пути [15]. При этом блуждающий нерв является основным путем двунаправленной передачи информации между кишечником и мозгом, обеспечивая аксональный ток различных нейротрансмиттеров и нейромедиаторов [16]. Бактериальные и кишечные метаболиты (короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), триптофан, лептин и грелин) попадают в мозг через кровоток. Доказано, что одна из КЦЖК — соль масляной кислоты бутират — является ингибитором гистоновых деацетилаз и тем самым действует как эпи-

генетический регулятор [17]. Она также обладает способностью влиять на рецепторы, связанные с G-белком, а именно на рецепторы свободных жирных кислот [18, 19]. Цитокины — иммунорегуляторные молекулы, вырабатываемые в кишечнике, также могут влиять на функцию мозга, особенно в тех его областях, где отсутствует гематоэнцефалический барьер, — таких как гипоталамус.

За последнее десятилетие несколько групп исследовали микробиоту кишечника при различных неврологических расстройствах, рассматривая такие состояния, как нарушения в оси «мозг – кишечник – микробиота» [20–23]. Доказано, что любое значительное нарушение композиции кишечной микробиоты может повлиять на функцию мозга и привести к ряду психоневрологических расстройств [24].

Взаимосвязь нарушений сна и кишечной микробиоты

Сон является неотъемлемой частью жизни каждого человека. Согласно рекомендации Национального общества по сомнологии и медицине сна, взрослым людям требуется от 7 до 9 ч сна в ночное время суток [4]. Хроническая депривация сна неблагоприятна для здоровья и влечет за собой повышенные риски возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, сахарного диабета 2-го типа, некоторых раковых заболеваний и пр. Также длительное нарушение сна имеет и кумулятивные нейрокогнитивные эффекты: нарушение внимания и снижение времени быстрой реакции [4]. Бессонница является предиктором возникновения депрессии, тревоги, злоупотребления алкоголем. Показано, что уменьшение количества рекомендуемого времени ночного сна и частые ночные пробуждения в периоде новорожденности в дальнейшем приводят к увеличению риска возникновения ожирения и бронхиальной астмы [11, 17]. Согласно данным Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention), более 1/3 (37,1%) взрослых в Соединенных Штатах спят менее 7 ч ночью [4, 23]. Данные по Российской Федерации в литературе отсутствуют.

Выделяют два компонента физиологического сна: фазы быстрого (REM) и медленного сна (NREM), доля которых составляет примерно 20–25 и 75–80% от общего времени сна [12]. Поддержание цикла сна/бодрствования осуществляется посредством эндокринной регуляции, мелатонина, максимальная секреция которого приходится на ночное время суток, обуславливая процессы засыпания и поддержания сна [18]. Однако мелатонин регулирует также и ритмы потребления пищи, отвечая совместно с другими нейропептидами (пептидом YY, грелином и лептином) за возникновение чувств голода и насыщения [15, 25].

В последнее десятилетие активно изучается связь нарушения сна и заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ввиду того что нарушение микробиоты кишечника связано с развитием колоректального рака, широкого спектра нервно-психических расстройств (депрессия, болезни Альцгеймера и Паркинсона, аутизм, рассеянный склероз), что позволяет предположить, что кишечная микробиота влияет на различные функции и развитие головного мозга [26, 27]. Микробиота играет важную роль в патогенезе таких хронических заболеваний, как ожирение, метаболический синдром, сердечно-сосудистые болезни и воспалительные заболевания кишечника [28, 29]. От состава кишечной микробиоты зависит поддержание иммунитета и гомеостаза, микро-

биота каждого человека имеет свой уникальный состав и динамически меняется на протяжении всей жизни [8, 20, 29, 30].

Наиболее чувствительна к воздействию неблагоприятных факторов неонатальная кишечная микробиота в периоды новорожденности и младенчества. Любые манипуляции, характер родов, степень зрелости, медикаментозная терапия, в том числе и антибактериальная терапия, при воздействии на процессы контаминации ЖКТ новорожденного ребенка приводят к инверсии количественно-качественных характеристик микробиоты, уменьшению ее разнообразия, несмотря на консервативный, ограниченный состав микробиома ребенка раннего возраста. Тем не менее, это делает ребенка более подверженным инфекционным и неинфекционным заболеваниям — как в раннем возрасте, так и в будущем [31, 32].

Микробная колонизация кишечника начинается внутриутробно и продолжается приблизительно до 3 лет [1, 4, 9]. Установлено, медицинские вмешательства в антен- и постнатальный периоды приводят к снижению обилия бифидобактерий и представителей семейства *Bacteroidaceae* и увеличению числа микроорганизмов рода *Clostridium* и энтеробактерий [3, 16]. В проведенном исследовании отмечено, что раннее воздействие антибиотиков имело длительные последствия для формирования иммунитета и процессов обмена веществ. При этом чем раньше назначались антибиотики, тем значительнее были выражены метаболические изменения [5].

В норме в кишечной микробиоте преобладают грамположительные *Firmicutes* и грамотрицательные *Bacteroidetes* [29]. Показано, что дисбаланс в соотношении *Firmicutes/Bacteroidetes* тесно связан с развитием ряда патологий [24]. Группой ученых под руководством I. Moreno-Indias (2015) было проведено сравнительное исследование, описывающее изменения фекальной микробиоты у экспериментальных моделей двух групп [25]. Первая группа подвергалась интермиттирующей гипоксии, моделирующей синдром обструктивного апноэ сна, и находилась на обычной диете, а вторая подвергалась интермиттирующей гипоксии, но находилась на диете с высоким содержанием жира. У моделей первой группы отмечалось увеличение в соотношении *Firmicutes/Bacteroidetes*, которое, в свою очередь, было связано с увеличением относительной численности бактерий, продуцирующих лактат, и снижением относительной численности бактерий, продуцирующих КЦЖК [7, 24, 27–29]. Кроме того, вследствие длительной фрагментации сна изменяется пищевое поведение, что способствует развитию ожирения и метаболических нарушений. Изменение микробиоты кишечника приводит к увеличению проницаемости кишечника, а также к развитию системного воспаления и воспаления жировой ткани, что сопровождается формированием резистентности к инсулину [26, 29].

R.P. Smith и соавт. показали, что сбалансированная высокая численность бактерий родов *Bacteroidetes/Firmicutes* положительно коррелировала с эффективностью сна, в то время как численность бактерий только рода *Bacteroidetes* имела отрицательную корреляцию с фрагментацией сна [29–33]. В настоящее время появляется все больше доказательств того, что составляющие эти семейства микроорганизмы способны модулировать циркадный ритм и потребление пищи, которые, в свою очередь, оказывают влияние на качество ночного сна [25, 27, 29, 34, 35]. C. Benedict

и соавт. также обнаружили, что частичная депривация сна изменяет соотношение между этими двумя родами [1, 36]. Однако S.L. Zhang и соавт. не смогли найти никаких изменений в соотношении бактерий этих двух родов после депривации сна [37].

В 2019 г. группой исследователей было показано, что интермиттирующая гипоксия и фрагментация сна могут вызывать нарушение микробиоты кишечника у человека: продемонстрированы изменения в кишечной микробиоте в виде снижения уровня бактерий, продуцирующих КЦЖК, и повышения уровня патогенных микроорганизмов. Это приводило к изменениям кишечного эпителиального барьера, повышению кишечной проницаемости, локальному и системному воспалению различной интенсивности, метаболическим заболеваниям [7, 21]. Помимо этого, исследователи отмечают параллельное влияние микробиоты кишечника — не только на пищеварительную, метаболическую и иммунную функции организма, но и на регуляцию сна и психическое состояние человека [21]. Это достигается путем тесного взаимодействия составляющих оси «микробиота – кишечник – мозг» с эмоциями, физиологическим стрессом и циркадными ритмами. А на режим сна влияют такие факторы, как изменение кишечной проницаемости, работа иммунной системы, возникновение воспаления, аккумуляция энергии и бактериальное разнообразие [13, 21, 26]. R.M. Voigt и соавт. обнаружили, что мутации генов, ответственных за циркадные ритмы, вызывают дисбиоз кишечника, что усугубляется нарушением пищевого поведения [35]. Смещение циркадных ритмов, депривация сна и сменный график работы могут изменять экспрессию генов циркадных ритмов и структуру микробного сообщества кишечника [19]. X. Liang и соавт. обнаружили, что два основных компонента кишечной микробиоты, *Bacteroidetes/Firmicutes*, проявляли в течение суток циклические изменения, которые были связаны с биологическими часами и полом хозяина [22]. Нарушение сна также приводит к изменению фекальных уровней бактериально модифицированных метаболитов, включая желчные кислоты [2].

Показано, что разнообразие и количество микроорганизмов, составляющих микробиоту кишечника, в особенности таких типов, как *Bacteroidetes* и *Clostridia*, циклично колеблются в зависимости от степени освещенности. В эксперименте ученые изучали микробиоту кишечника у моделей, часть которых подвергалась регулярной смене цикла «день/ночь» («свет/темнота»), а другая часть постоянно находилась в темноте. Экспериментальные модели, пребывавшие в темноте, теряли ритмическую перистальтику кишечника, и у них наблюдалось обилие *Clostridia*. В то время как в первой группе изменений не обнаружено [36]. Также было показано, что депривация сна и связанное с этим снижение уровня мелатонина приводят к дисфункции кишечного барьера [10]. У таких экспериментальных моделей наблюдалось значительное повышение уровня норадреналина и снижение мелатонина в плазме крови. В соответствии со снижением уровня мелатонина наблюдалось снижение антиоксидантной способности, снижение противовоспалительных цитокинов и повышение провоспалительных цитокинов, что в дальнейшем приводило к повреждению слизистой оболочки толстой кишки.

Высокопроизводительное пиросеквенирование 16S рРНК показало, что степени α - и β -разнообразия микробиоты толстой кишки были ниже у эксперимен-

тальных моделей, лишенных сна, особенно количество *Akkermansia* и *Bacteroides* spp. В то же время количество патогенных бактерий рода *Aeromonas* было заметно увеличено. Введение дополнительной добавки мелатонина в дозах 20 и 40 мг/кг в сутки способствовало обратному росту симбионтных штаммов микроорганизмов, снижению числа патогенных бактерий, купированию дисбиоза кишечника, репарации поврежденной слизистой оболочки толстой кишки. Ученые пришли к выводу, что дисфункция кишечного барьера может быть результатом снижения уровня мелатонина, а не инверсии ночного сна как такового [10].

Депривация сна и микроРНК

Помимо особенностей микробиоты и ее продуктов метаболизма, в механизмах депривации сна могут принимать участие и другие факторы эпигенетической регуляции экспрессии генов. В частности, микроРНК человеческого, бактериального и пищевого происхождения [38, 39].

Показано, что депривация сна значительно изменяет профили метилирования ДНК и, соответственно, синтез РНК, в том числе микроРНК [40]. С другой стороны, микроРНК участвуют в регуляции циркадных ритмов, которые регулируют циклы сна и бодрствования [38]. Нарушение биогенеза микроРНК может привести к изменению циркадных ритмов и потенциально повлиять на когнитивные способности. У пациентов с депрессией и поздней бессонницей были обнаружены генетические варианты микроРНК miR-182, которые вызывают ингибирование экспрессии белков циркадных часов CLOCK и DSIP [41]. Кроме того, нарушение экспрессии miR-182, наряду с miR-132 и miR-124, наблюдается при депривации фазы парадоксального сна и приводит к нарушению гиппокамп-зависимой долговременной памяти [42]. В то же время заметно изменяется синтез фактора роста BDNF (нейротрофический фактор, вариант транскрипта 6), который участвует в консолидации памяти во время сна [42]. Кроме того, miR-132 является ключевым путем для связи циркадного ритма и ритма когнитивных способностей [43]. Депривация сна также нарушает содержание микроРНК let-7b, miR-125a и miR-138 [38]. Считается, что индукция эпигенетических процессов, вызванных депривацией сна, осуществляется сигнальными каскадами, регулирующими синаптическую пластичность [44]. Нарушение сна часто встречается при тревожных расстройствах, связанных со страхом. Такие микроРНК, как miR-132 и miR-144-3p, играют важную роль как в генерации страха, так и в подавлении воспоминаний о нем [45]. В то же время нарушение экспрессии miR-132 наблюдается при депривации сна и сопровождается когнитивными дисфункциями [39, 42].

Таким образом, ряд исследователей не без оснований полагают, что повышение риска воспалительных, метаболических и неврологических заболеваний связано с инверсией или хроническим дефицитом сна [14]. Депривация ночного сна способствует замедлению активации противовоспалительного ответа [33, 34, 46]. Существует двусторонняя тесная связь между нормальным сном, выработкой мелатонина и разнообразием микробиоты кишечника и ее метаболитов, включая микроРНК. Влияние депривации сна на формирование и в последующем функционирование микробиоты кишечника неоспоримо, так же как и влияние состава кишечной микрофлоры на качество ночного

сна. Понимание механизма взаимодействия и взаимовлияния сна и микробиоты кишечника позволит разработать эффективные методы профилактики и коррекции микробиологических нарушений и связанных с ними заболеваний в разные периоды жизни.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.И. Хавкин — научное редактирование, написание статьи.

В.П. Новикова — автор идеи, подбор научной литературы.

А.Ю. Трапезникова — написание статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anatoly I. Khavkin — scientific editing, manuscript writing.

Valeriya P. Novikova — main idea, literature review.

Anna Yu. Trapeznikova — manuscript writing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Benedict C, Vogel H, Jonas W, et al. Gut microbiota and glucometabolic alterations in response to recurrent partial sleep deprivation in normal-weight young individuals. *Mol Metab.* 2016;5(12):1175–1186. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.10.003>
2. Bowers SJ, Vargas F, Gonzalez A, et al. Repeated Sleep Disruption in Mice Leads to Persistent Shifts in the Fecal Microbiome and Metabolome. *PLoS One.* 2020;15(2):e0229001. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229001>
3. Bridgman SL, Kozyrskiy AL, Scott JA, et al. Gut microbiota and allergic disease in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016(2);116:99–105. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.10.001>
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Effect of short sleep duration on daily activities — United States, 2005–2008. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60(8):239–242.
5. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell.* 2014;158(4):705–721. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.05.052>
6. 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):461–478. doi: <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3>
7. Chih-Yuan K, Qing-Quan L, Huan-Zhang S, et al. Gut microbiota in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: disease-related dysbiosis and metabolic comorbidities. *Clin Sci.* 2019;133(7):905–917. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20180891>
8. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science.* 2005;308(5728):1635–1638. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1110591>
9. Fouhy F, Ross RP, Fitzgerald GF, et al. Composition of the early intestinal microbiota. *Gut Microbes.* 2012;3(3):203–220. doi: <https://doi.org/10.4161/gmic.20169>
10. Gao T, Wang Z, Dong Y, et al. Role of melatonin in sleep deprivation-induced intestinal barrier dysfunction in mice. *J Pineal Res.* 2019;67(1):e12574. doi: <https://doi.org/10.1111/jpi.12574>
11. Halal CSE, Matijasevich A, Howe LD, et al. Short sleep duration in the first years of life and obesity/overweight at age 4 years: a birth cohort study. *J Pediatr.* 2016;168:99–103. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.09.074>
12. *Sleep disorders and sleep deprivation: an unmet public health problem (2, Sleep Physiology).* Institute of Medicine (US) committee on sleep medicine and research. Colten HR, Altevogt BM, eds. Washington, DC: National Academies Press (US); 2006. doi: <https://doi.org/10.17226/11617>
13. Kinnucan JA, Rubin DT, Ali T. Sleep and inflammatory bowel disease: exploring the relationship between sleep disturbances and inflammation. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2013;9(11):718–727.
14. Irwin MR. Sleep and inflammation: partners in sickness and in health. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(11):702–715. doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0190-z>

ORCID

А.И. Хавкин

<https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

В.П. Новикова

<https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>

А.Ю. Трапезникова

<https://orcid.org/0000-0003-4461-4322>

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

15. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Gut clock: implication of circadian rhythms in the gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol.* 2011;62(2):139–150.
16. Kozyrskiy AL, Bridgman SL, Tun HM. The impact of birth and postnatal medical interventions on infant gut microbiota. In: *Microbiota in health and disease: from pregnancy to childhood.* Browne PD, Claassen E, Cabana MD, eds. 2017. pp. 79–104. doi: https://doi.org/10.3920/978-90-8686-839-1_4
17. Kozyrskiy AL, Kendall GE, Zubrick SR, et al. Frequent nocturnal awakening in early life is associated with nonatopic asthma in children. *Eur Respir J.* 2009;34(6):1288–1295. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00040509>
18. Kunz D, Mahlberg R, Müller C, et al. Melatonin in patients with reduced REM sleep duration: two randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):128–134. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021057>
19. Kunze KN, Hanlon EC, Prachand VN, Brady MJ. Peripheral circadian misalignment: contributor to systemic insulin resistance and potential intervention to improve bariatric surgical outcomes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016;311(3):R558–R563. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00175.2016>
20. Landman C, Quévrain E. Gut microbiota: description, role and pathophysiological implications. *Rev Med Interne.* 2016;37(6):418–423. doi: <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.12.012>
21. Li Y, Hao Y, Fan F, Zhang B. The role of microbiome in insomnia, circadian disturbance and depression. *Front Psychiatry.* 2018;9:669. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00669>
22. Liang X, Bushman FD, FitzGerald GA. Rhythmicity of the intestinal microbiota is regulated by gender and the host circadian clock. *Proc Natl Acad Sci.* 2015;112(33):10479–10484. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1501305112>
23. Luyster FS, Strollo PJ, Zee PC, et al. Sleep: a health imperative. *Sleep.* 2012;35(6):727–734. doi: <https://doi.org/10.5665/sleep.1846>
24. Boulange CL, Neves AL, Chilloux J, et al. Impact of the GM on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med.* 2016;8(1):42. doi: <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0303-2>
25. Moreno-Indias I, Torres M, Montserrat JM, et al. Intermittent hypoxia alters gut microbiota diversity in a mouse model of sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2015;45(4):1055–1065. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00184314>
26. Poroyko VA, Carreras A, Khalyfa A, et al. Chronic sleep disruption alters gut microbiota, induces systemic and adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice. *Sci Rep.* 2016;6:35405. doi: <https://doi.org/10.1038/srep35405>
27. Parkar SG, Kalsbeek A, Cheeseman JF. Potential role for the gut microbiota in modulating host circadian rhythms and metabolic health. *Microorganisms.* 2019;7(2):41. doi: <https://doi.org/10.3390/microorganisms7020041>

28. Robles-Vera I, Toral M, Romero M, et al. Antihypertensive effects of probiotics. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(4):26. doi: <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0723-4>
29. Singh RK, Chang HW, Yan D, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med.* 2017;15(1):73. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1175-y>
30. Smith RP, Easson C, Lyle SM, et al. Gut microbiome diversity is associated with sleep physiology in humans. *PLoS One.* 2019;14(10):e0222394. doi: <https://doi.org/10.1371/journal>
31. Risnes KR, Belanger K, Murk W, Bracken MB. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years findings in a cohort of 1,401 US children. *Am J Epidemiol.* 2011;173(3):310–318. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwq400>
32. Sonnenburg J, Sonnenburg E. Assembling Our Lifelong Community of Companions. In: *The Good Gut. Taking Control of Your Weight, Your Mood, and Your Long-Term Health.* New York: Penguin Publishing Group; 2015. pp. 45–57.
33. Tobaldini E, Costantino G, Solbiati M, et al. Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;74(Pt B):321–329. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.004>
34. Vinolo MA, Rodrigues HG, Nachbar RT, Curi R. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients.* 2011;3(10):858–876. doi: <https://doi.org/10.3390/nu3100858>
35. Voigt RM, Forsyth CB, Green SJ, et al. Circadian rhythm and the gut microbiome. *Int Rev Neurobiol.* 2016;131:193–205. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2016.07.002>
36. Wu G, Tang W, He Y, et al. Light exposure influences the diurnal oscillation of gut microbiota in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;501(1):16–23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.04.095>
37. Zhang SL, Bai L, Goel N, et al. Human and rat gut microbiome composition is maintained following sleep restriction. *Proc Natl Acad Sci.* 2017;114(8):E1564–E1571. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1620673114>
38. Game ME, Chatterjee S, Abel T. Sleep deprivation and the epigenome. *Front Neural Circuits.* 2018;12:14. doi: <https://doi.org/10.3389/fe.cir.2018.00014>
39. Grinkevich LN. The role of microRNAs in learning and long-term memory. *Vavilovskii Zhurnal Genet Selektcii.* 2020;24(8):885–896. doi: <https://doi.org/10.18699/VJ20.687>
40. Nilsson EK, Bostrom AE, Mwinyi J, Schiöth HB. Epigenomics of total acute sleep deprivation in relation to genome-wide DNA methylation profiles and RNA expression. *OMICS.* 2016;20(6):334–342. doi: <https://doi.org/10.1089/omi.2016.0041>
41. Saus E, Soria V, Escaramis G, et al. Genetic variants and abnormal processing of pre-miR-182, a circadian clock modulator, in major depression patients with late insomnia. *Hum Mol Genet.* 2010;19(20):4017–4025. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq316>
42. Karabulut S, Korkmaz Bayramov K, Bayramov R, et al. Effects of post-learning REM sleep deprivation on hippocampal plasticity-related genes and microRNA in mice. *Behav Brain Res.* 2019;361:7–13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.12.045>
43. Aten S, Hansen KF, Snider K, et al. miR-132 couples the circadian clock to daily rhythms of neuronal plasticity and cognition. *Learn Mem.* 2015;25(5):214–229. doi: <https://doi.org/10.1101/m.047191.117>
44. Havekes R, Abel T. The tired hippocampus: the molecular impact of sleep deprivation on hippocampal function. *Curr Opin Neurobiol.* 2017;44:13–19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.comb.2017.02.005>
45. Murphy CP, Singewald N. Potential of microRNAs as novel targets in the alleviation of pathological fear. *Genes Brain Behav.* 2018;17(3):e12427. doi: <https://doi.org/10.1111/gbb.12427>
46. Dinan K, Dinan TG. Gut Microbes and Neuropathology: Is There a Causal Nexus? *Pathogens.* 2022;11(7):796. doi: <https://doi.org/10.3390/pathogens11070796>

Статья поступила: 03.08.2022, принята к печати: 26.08.2022
The article was submitted 03.08.2022, accepted for publication 26.08.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор [*Anatoly I. Khavkin*, MD, PhD]; **адрес:** 115093, Москва, Большая Серпуховская, 62; **телефон:** +7 (499) 237-02-23; **e-mail:** gastropedclin@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 6070-9473

Новикова Валерия Павловна, д.м.н., профессор [*Valeriya P. Novikova*, MD, PhD]; **адрес:** 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, литера Ж; **телефон:** +7 (812) 416-53-07; **e-mail:** novikova-vp@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 1875-8137

Трапезникова Анна Юрьевна [*Anna Yu. Trapeznikova*, MD]; **адрес:** 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; **телефон:** +7 (911) 114-28-92; **e-mail:** anka.solomaha@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 5409-3164