EDITORIAL

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

УДК 616.34-008.87+611.81+616-056.52+616.379-008.64+616.12-008.331.1

МИКРОБИОТА, ИНТЕЛЛЕКТ ЧЕЛОВЕКА И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

© Дмитрий Олегович Иванов[1], Юрий Павлович Успенский[1,2], Маргарита Михайловна Гурова[1], Юлия Александровна Фоминых[2], Кямаля Низамитдиновна Наджафова[1]

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

[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.

Контактная информация: Юлия Александровна Фоминых — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета. E-mail: jaf@mail.ru

РЕЗЮМЕ: В статье представлены результаты анализа современной научной медицинской литературы, посвященной вопросам взаимосвязей между микробиотой и метаболическим синдромом, их влиянию на психо-интеллектуальный статус пациентов. Освещены некоторые патогенетические механизмы, посредством которых данные процессы могут оказывать взаимные влияния в организме детей и взрослых.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробиота, метаболический синдром, психо-интеллектуальный статус, нервная система, сигнальные молекулы.

MICROBIOTA, THE HUMAN INTELLIGENCE AND THE METABOLIC SYNDROME: PATHOGENETIC PARALLELS

© Dmitry O. Ivanov[1], Yury P. Uspenskiy[1,2], Margarita M. Gurova[1], Yuliya A. Fominykh[2], Kyamalya N. Nadzhafova[1]

[1] St. Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, St. Petersburg, Litovskaya street, 2.

[2] St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov. 197022 Russia St. Petersburg, L'va Tolstogo street, 6–8.

Contact information: Yuliya A. Fominykh — PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Dentistry. E-mail: jaf@mail.ru

SUMMARY: The article presents the results of analysis of modern scientific medical literature on the relationship between microbiota and metabolic syndrome, their impact on the psychointellectual status of patients. Some pathogenetic mechanisms through which these processes can have mutual effects in the body of children and adults are represented.

KEY WORDS: microbiota, metabolic syndrome, psychointellectual status, nervous system, signaling molecules.

ВВЕДЕНИЕ

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) участвует в поддержании гомеостаза внутренней среды и осуществлении защитной функции организма. В процессе развития пищеварительной системы и всего организма человека важную роль играет формирование интестинальной микроэкологии — динамической симбиотической взаимосвязи между кишечным эпителием, микрофлорой и продуктами питания. Осознание значимости влияния микробиоты на здоровье человека приходит в современную медицину постепенно. Ведь, по сути, организм человека представляет собой «суперорганизм», включающий симбиотическое сообщество многочисленных эукариотических, прокариотических клеток, вирусов и архибактерий. «Метагеном» данного «суперорганизма» состоит из генов собственно *Homo sapiens* и генов (микробиом), присутствующих в геномах микроорганизмов, населяющих тело человека [9, 22].

На сегодняшний день убедительно доказано, что в организме взрослого человека находится около 100 триллионов бактерий и более квадриллиона вирусов, что в 10–100 раз превышает общее число его соматических и зародышевых клеток. В то же время нельзя не отметить, что в организме человека все функции прямо или опосредованно связаны с активностью колонизирующих его многочисленных микроорганизмов [9].

ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Площадь поверхности ЖКТ предопределяет постоянный контакт с микроорганизмами, часть из которых представляет непосредственную опасность для целостности внутренней среды, тогда как другие являются необходимым компонентом поддержания нормальной жизнедеятельности [26]. Например, накоплены данные о том, что микробиота, наряду с морфофункциональной адаптацией ЖКТ, влияет на процессы созревания иммунной системы и формирует ось взаимодействия кишечник-мозг (центральная нервная система (ЦНС)) (рис. 1).

Концепция оси ЦНС-ЖКТ возникла в XIX веке и получила свое развитие в начале XX века, благодаря новаторским наблюдениям Бомона, Дарвина и Кэннона в тандеме с классическими физиологическими исследованиями Ивана Петровича Павлова. Относительно недавно ось ЦНС-ЖКТ была дополнена новым компонентом — микробиотой, и рассматривается в настоящее время как сложная система сигнальных взаимодействий между кишечником, кишечной микробиотой и нервной системой (НС), направленная на модуляцию функций иммунной системы, пищеварительной и НС.

Известно, что синтетическая активность микробиоты в отношении продукции разнообразных сигнальных молекул (регуляторных аминов, пептидных нейромодуляторов) заслуженно находится на втором месте после собственно мозговой ткани [20]. Продукция нейротрансмиттеров микробиотой происходит в количествах, нередко превышающих содержание этих соединений в сыворотке крови человека. Многие исследователи едины во мнении, что симбиотическая кишечная микробиота способна активно участвовать в накоплении общего пула соответствующих нейромедиаторов и, как следствие, в регуляции нервно-психической деятельности млекопитающих [9, 31].

Влияние микробиоты на НС происходит с помощью нескольких механизмов, в том числе посредством продукции значительного количества сигнальных молекул и короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), которые участвуют в модуляции экспрессии генов путем подавления деацетилирования гистоновых белков и обладают разными значимыми эффектами на функционирование ЦНС (таблицы 1,2) [19].

КЦЖК являются основой диалога между микробиомом и организмом хозяина. К КЦЖК относятся кислоты, содержащие 2, 3, 4 и 5 атомов углерода — ацетат, пропионат, бутират и пентаноат, образующиеся в результате микробной ферментации сложных полисахаридов (крахмалы и пищевые волокна) в толстой кишке. КЦЖК через портальную циркуляцию попадают в кровоток и далее транспортируются в органы и ткани, участвуя в процессах регуляции и обеспечивая

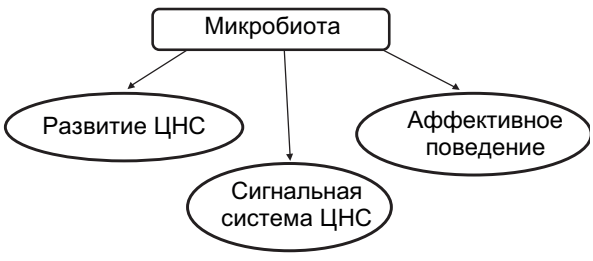


Рис. 1. Влияние микробиоты на нервную систему.

Таблица 1

Сигнальные молекулы, продуцируемые микробиотой

Амины	Аминокислоты	Пептиды
Серотонин Норадреналин Дофамин Гистамин Тирамин Амфетамин	Аспарагиновая кислота Глутаминовая кислота γ-Аминомасляная кислота (ГАМК) β-Аланин	Инсулин Кальцитонин β-Эндорфин Глюкагон Гонадотропин Гонадотропин-рилизинг гормон (α-фактор) Релаксин Соматостатин Тимозин α_1 Тиротропин

Таблица 2

Эффекты низкомолекулярных метаболитов, синтезируемых кишечной микрофлорой

Метаболит	Эффекты
Ацетилхолин	Формирование кратковременной памяти и переход её в долговременную память
Адреналин, норадреналин	Потенцирование состояния повышенной эмоциональной возбудимости
Серотонин	Восприятие болевых стимулов Координация моторной деятельности внутренних органов Формирование эмоционального поведения человека Поддержание ритма сна и бодрствования Регуляция продолжительности и глубины сна Является гормоном «социальности» — способствует установлению взаимодействий на разных уровнях организации
Оксид азота	Обеспечение межклеточной коммуникации, улучшение настроения
γ-Аминомасляная кислота (ГАМК)	Участие в процессах центрального торможения Улучшение динамики нервных процессов в головном мозге Повышение продуктивности мышления Улучшение памяти
Пептидные нейромодуляторы	Модулируют восприятие висцеральной боли Улучшение настроения

межклеточное взаимодействие, включая регуляцию экспрессии генов [30].

Такие КЦЖК, как пропионат и бутират, способны модулировать функциональную активность головного мозга, участвуя в контроле аппетита и поддержании энергетического гомеостаза через регуляцию продукции нейропептидов [33]. При этом бутират преимущественно абсорбируется на поверхности кишечного эпителия, тогда как ацетат и пропионат попадают в системную циркуляцию [27]. Предполагается, что повышение уровня пропионата негативно влияет на функциональные возможности НС. Ситуация усугубляется тем, что пропионат широко используется в пищевой промышленности в качестве консерванта [36].

Воздействие экзогенных факторов может приводить к возникновению изменений как со стороны НС в виде структурных, нейрохимических и молекулярных нарушений, так и со стороны кишечной микробиоты в виде уменьшения разнообразия микробных видов [37]. К долгосрочным последствиям подобных изменений у детей относятся интеллектуальные нарушения, которые более чем в 80 % случаев связаны с изменением скорости умственных реакций, оперативного и абстрактного мышления. Изменения на уровне неокортекса приводят к снижению уравновешенности, подвижности нервных процессов, слабости тормозных влияний и недостаточной дифференцировке раздражений, исходящих из внешней среды [8]. Эти различия сводятся к повышенному уровню тревоги, страхов, внутриличностных конфликтов, преобладанию отрицательных эмоций и низкой самооценки [1]. Нарушения в эмоциональной сфере взаимосвязаны с изменениями вегетативных функций. Эта взаимосвязь носит характер обратных отношений — чем ниже эмоциональный фон, тем значительнее степень отклонения параметров вегетативных функций от нормы, что составляет основу психосоматических заболеваний у детей.

Как следствие, изменения психо-интеллектуальных характеристик вызваны следующей последовательностью событий: нарушение функционирования оси НС-кишечник-микробиота → функционально-динамические, микроструктурные изменения НС → нарушение функционирования регулирующего контура → срыв гомеостатических механизмов адаптации → дезадаптация организма с развитием функциональных нарушений и заболеваний, психосоциальных проблем в виде интеллектуальных дисфункций, поведенческих нарушений и социальной дезадаптации.

В целом, с учетом суммирования накопленных данных, ниже представлены механизмы

взаимодействия микробиоты и нервной системы:

1. Нейрональное взаимодействие — микроорганизмы могут передавать информацию в головной мозг через n. vagus [24].
2. Изменение обмена триптофана — предшественника нейротрансмиттера серотонина. При избыточной активации кинуренинового пути метаболизма триптофана (вследствие повышенного образования провоспалительных цитокинов, приема кортикостероидов) снижается концентрация серотонина. Показан положительный эффект применения пробиотиков, приводящий к снижению концентрации кинуренина [17].
3. Гормональное взаимодействие — в результате высвобождения регуляторных пептидов из энтероэндокринных клеток кишечника. Высвобождение пептидов находится под контролем кишечной микробиоты, что было продемонстрировано на безмикробных животных [34].
4. Взаимодействие посредством КЦЖК, влияющих на активность иммунной системы и нервной системы (симпатический отдел) [37].

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Изменения в синергетической связи между хозяином и микробиотой могут иметь серьезные последствия, приводя к возникновению или усугубляя уже имеющиеся метаболические расстройства, и нарушения со стороны как нервной, так и пищеварительной систем [20, 28].

С возрастом и под влиянием значительного количества неблагоприятных факторов дисбаланс кишечной микробиоты способствует возникновению эндотоксемии из-за резко увеличенного поступления в кровь из пищеварительной системы эндотоксинов грамотрицательных и мурамилдипептидов грамположительных бактерий, являющихся мощнейшими индукторами хронического воспаления в организме человека [9].

Нарушение микробного пейзажа кишечника способствует изменению количества нейромедиаторов микробного происхождения, что может привести к развитию целого ряда заболеваний. В настоящее время накоплено достаточно данных, указывающих на дисбиоз кишечника как на фактор риска возникновения нарушений когнитивных функций и развития широкого спектра психических заболеваний, включая нейропсихиатрические состояния [15], такие как расстройства аутистического спектра (РАС), депрессию и шизофрению. В случае дисбиоза конституциональный спектр КЦЖК значительно изменяется и характеризуется повышением уровня пропионовой кислоты [21]. Сходные изменения выявлены у детей с аутизмом. Предполагается, что повышение уровня пропионата негативно влияет на функциональные возможности нервной системы [25]. Ситуация усугубляется тем, что пропионат широко используется в пищевой промышленности в качестве консерванта [36].

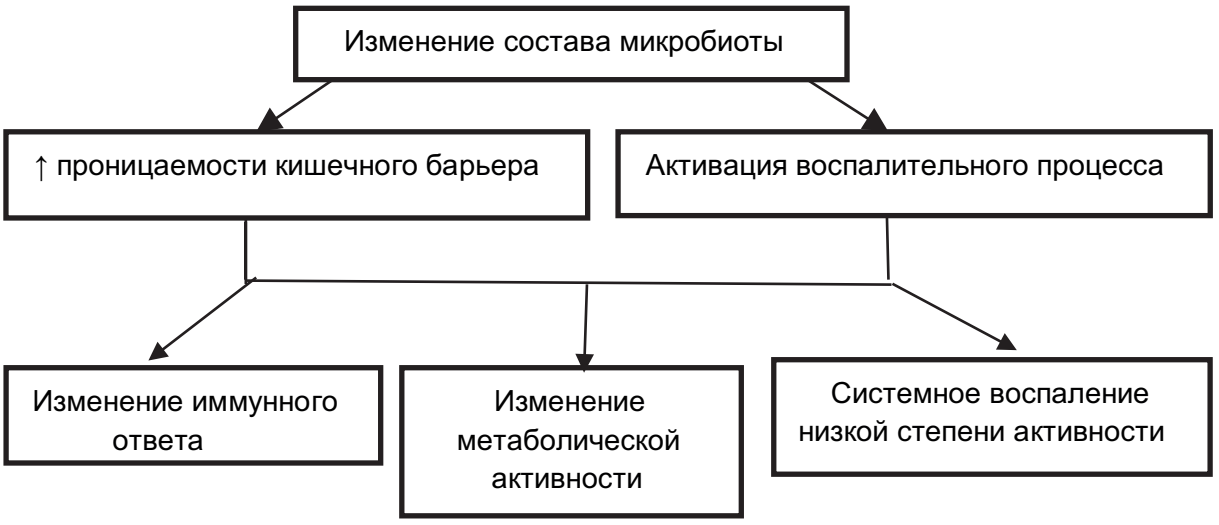


Рис. 2. Системные реакции в организме, происходящие в ответ на изменения в составе кишечной микробиоты

Схематично последствия нарушения состава кишечной микробиоты представлены на рисунке 2.

В то же время нарушения микробиоты через выработку биологически активных субстанций, участвующих в углеводном и липидном обмене, способствуют системному воспалению и развитию ожирения, как пускового кластера метаболического синдрома [3, 16, 23].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) считает метаболический синдром «глобальной эпидемией» современности. Расчеты экспертов предполагают, что к 2025 году метаболическим синдромом будет страдать каждый второй житель планеты, а количество пациентов в мире составит более 300 млн человек [6].

В конце 2017 г. в известном журнале Lancet международной коллаборацией по факторам риска неинфекционных заболеваний NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) была опубликована статья с сообщением о том, что число детей и подростков, страдающих ожирением, возросло за последние сорок лет в десять раз [29]. Данное исследование было проведено ВОЗ совместно с Имперским колледжем Лондона (Imperial College London). Под эгидой NCD-RisC специалисты из разных стран проанализировали показатели массы тела и роста почти 130 млн человек, из которых 31,5 млн. — в возрасте от 5 до 19 лет. Ученые объединили данные 2 416 региональных исследований, а затем, используя байесовскую иерархическую модель, проследили за изменением значения индекса массы тела (ИМТ) во всем мире в период с 1975 по 2016 год, анализ включил жителей из 200 стран. Выяснилось, что показатели детского и подросткового ожирения в мире возросли с менее чем одного процента в 1975 году примерно до шести процентов среди девочек и восьми процентов среди мальчиков в 2016 году. Согласно полученным данным, в 2016 году 50 млн девочек и 74 млн мальчиков страдали от ожирения. Совокупный показатель вырос с 11 млн в 1975 году до 124 млн детей и подростков в 2016 году. Кроме того, 213 млн детей в возрасте 5–19 лет в 2016 году имели избыточную массу тела, но не прошли порог значения ИМТ для ожирения (рис. 3–5) [29].

По мнению специалистов, при сохранении данной тенденции, в ближайшие 5 лет число детей и подростков с ожирением превысит число их сверстников с умеренно или значительно сниженной массой тела [29].

На сегодняшний день исследователи едины во мнении, что ожирение является облигатным и инициирующим кластером для формирования метаболического синдрома. Согласно современной трактовке, метаболический синдром представляет собой симптомокомплекс, включающий артериальную гипертензию, сахарный диабет (СД) или нарушение толерантности к глюкозе, повышение уровня в крови триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, снижение липопротеидов высокой плотности. Для установки данного диагноза необходимо наличие, наряду с основным кластером в виде абдоминального ожирения, двух дополнительных составляющих [5, 6].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ПСИХО-ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ

Логично предположить, что помимо собственного негативного влияния нарушений микробиоты на НС, описанного выше, психо-интеллектуальное функционирование пациентов будет также находиться под воздействием метаболического синдрома.

На сегодняшний день термин «интеллект» (от лат. *intellectus* — разумение, понимание, постижение) по-прежнему не имеет однозначного определения, но всеми признается, что присущий каждому человеку уровень способности пользоваться мыслительными операциями является одной из основополагающих характеристик интеллекта.

К сожалению, в современном обществе отмечается четкая тенденция падения интеллектуального потенциала, своего рода люмпенизация, за счет увеличения числа лиц со средним и низким уровнем интеллектуальных возможностей. Это явление обусловлено множеством факторов: социально-экономические причины, несбалансированность и неполноценность питательных рационов, рост алкоголизации населения, курения, наркомании, идеологические факторы, стрессы, внутриличностные и межличностные конфликты и многие другие [7].

У детей интеллект рассматривается как интегральная функция, характеризующая оптимальность возрастного развития, адаптацию в обществе и качество жизни ребенка на каждом этапе постнатального онтогенеза. Продолжает расти число детей со снижен-

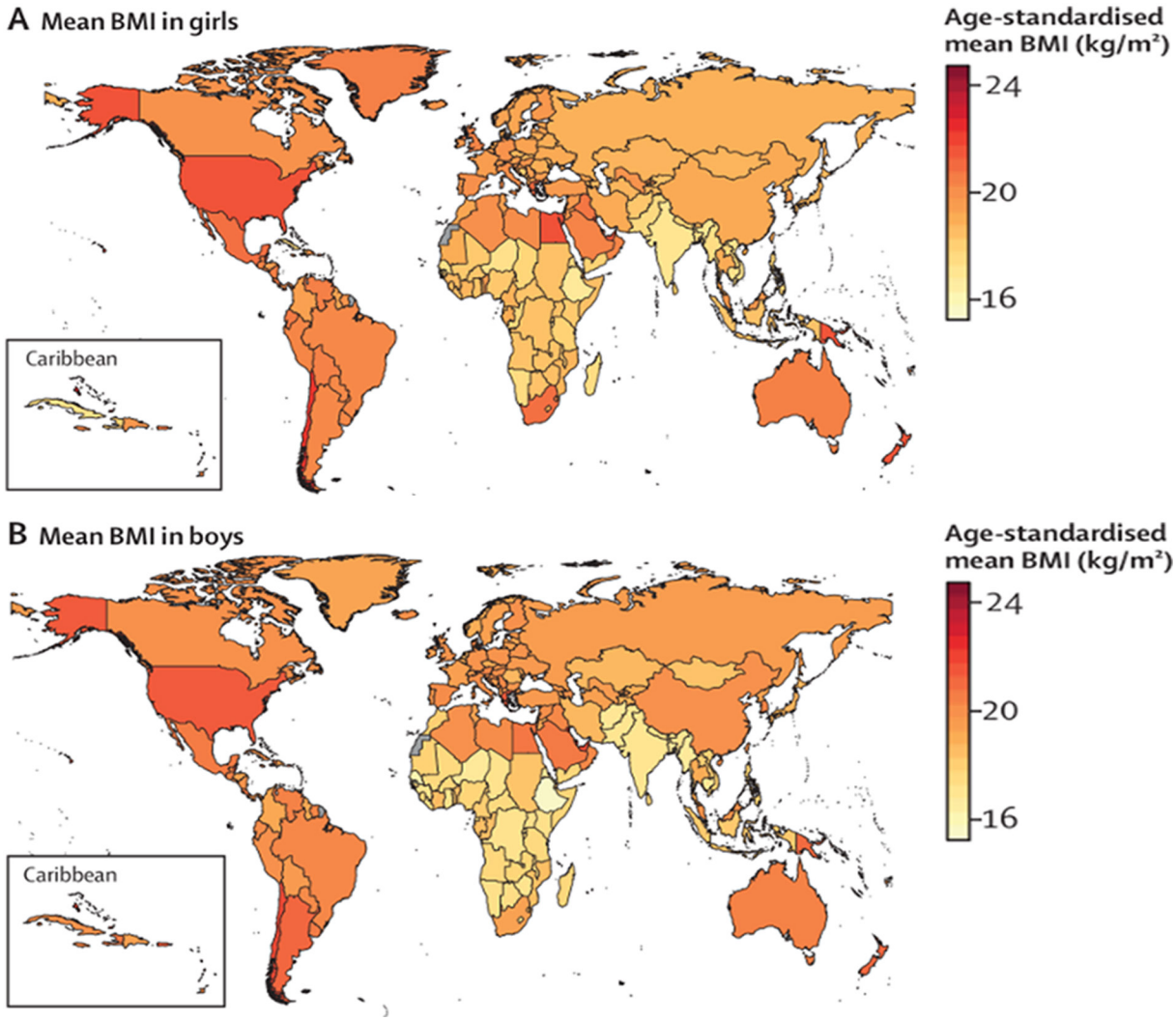


Рис. 3. Среднее значение для ИМТ девочек (А) и мальчиков (В) в мире

ным интеллектом и пограничными изменениями со стороны центральной нервной системы (ЦНС). Так в мире, по данным ВОЗ, около 15% детей в возрасте от 3 до 15 лет имеют ту или иную степень умственного недоразвития.

Что касается исследований по оценке интеллектуальных аспектов в отношении пациентов с метаболическими нарушениями, то их количество немногочисленно, исследовательские данные находятся в стадии накопления [4]. Исследования поперечного типа продемонстрировали, что ожирение у подростков и взрослых ассоциировано с более низким уровнем интеллекта (уровнем IQ), чем у контрольных лиц с нормальной массой тела [12, 35, 38]. У лиц с ожирением в среднем возрасте существует более высокая вероятность когнитивного снижения и деменции в последующие годы, чем у людей с нормальной массой тела [10, 14, 18]. В исследовании продольного типа было обнаружено, что у тучных лиц с признаками метаболического синдрома избыточного снижения интеллекта не наблюдается, а вероятность ожирения была выше только у тех, кто имел низкий интеллект уже с 3-х лет [32].

По результатам объективного исследования интеллекта у пациентов с морбидным ожирением, обратившихся для проведения бариатрического оперативного вмешательства, не было выявлено значимых ассоциаций между IQ и ИМТ, IQ и окружностью талии, уровень интеллекта в целом у всех обследуемых соответствовал средней возрастной норме и не отличался от такового у здоровых лиц [11].

У больных СД, получающих инсулин, был выявлен несколько меньший уровень интеллекта (за счет снижения преимущественно вербального IQ) по сравнению со

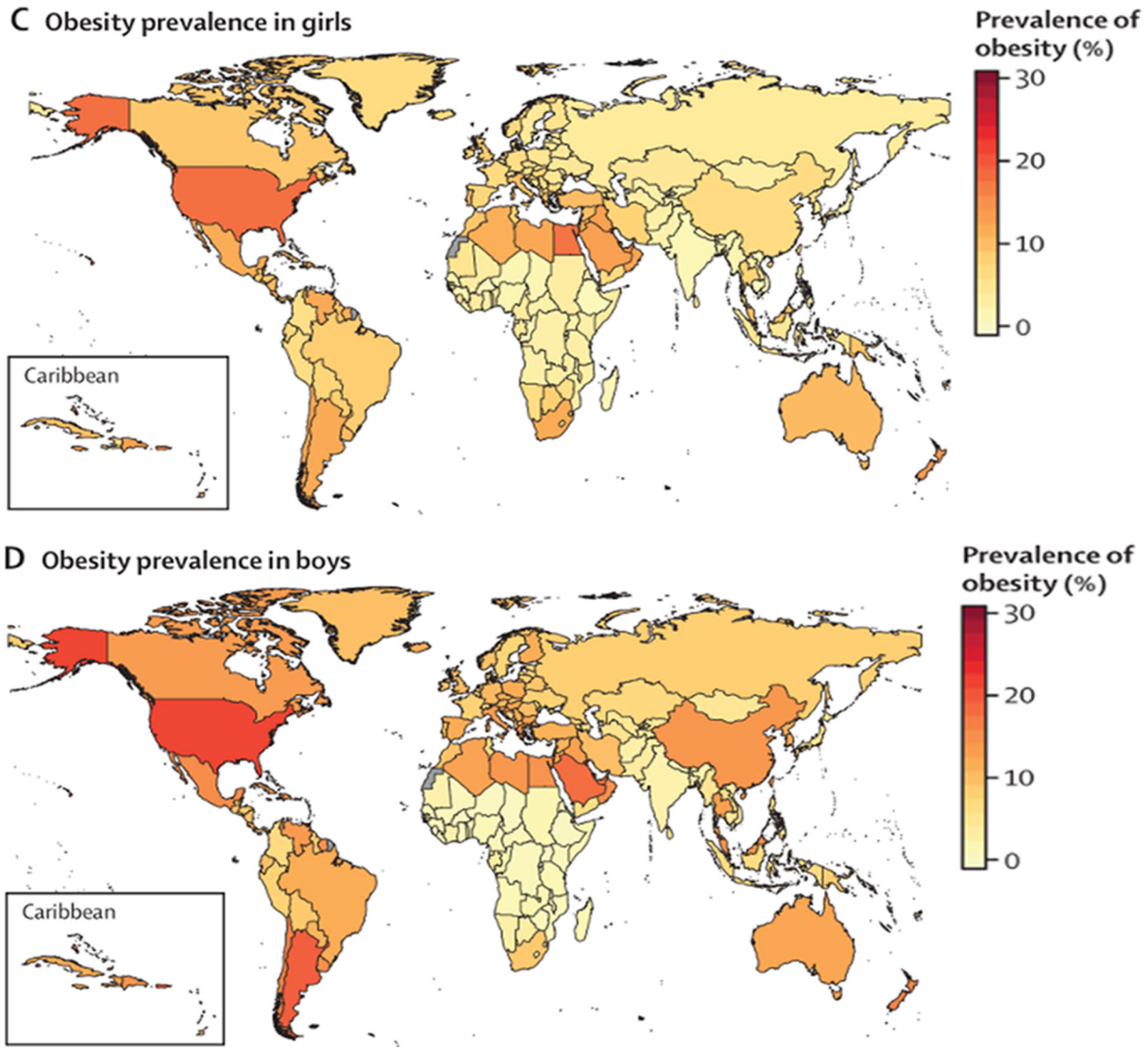


Рис. 4. Доля мальчиков (C) и девочек (D) с ожирением в мире

здоровыми лицами, причем очень небольшая часть этих различий была связана с перенесенными повторными тяжелыми гипогликемиями и гораздо большее значение авторы придают социальному влиянию СД [13].

В одном из отечественных исследований проводилась оценка невербального интеллекта у больных СД, при этом разницы в балльной оценке изучаемого показателя у пациентов с диабетической энцефалопатией и без нее выявлено не было, а уровень интеллекта в целом находился в «хорошей норме» [2].

В отделении терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва) активно разрабатывали гипотезу о влиянии интеллекта на эффективность лечения СД, коррекцию массы тела и других факторов риска у больных СД [4]. Авторами было проведено исследование для оценки возможных связей между уровнем интеллекта, компенсацией углеводного обмена, контролем артериального давления (АД) и степенью ожирения у больных СД 2 типа. Заключение по результатам проведенной работы свидетельствовало, что уровень интеллекта больных СД 2 типа не играет роли в контроле таких факторов риска, как масса тела и АД. Контроль гликемии у большинства пациентов данной категории не зависит от уровня их интеллекта и образования; значимо лучшего контроля гликемии достигают лишь пациенты с высоким уровнем IQ. Кроме того, в результате проведенного исследования было высказано предположение о том, что важнейшим фактором снижения уровня

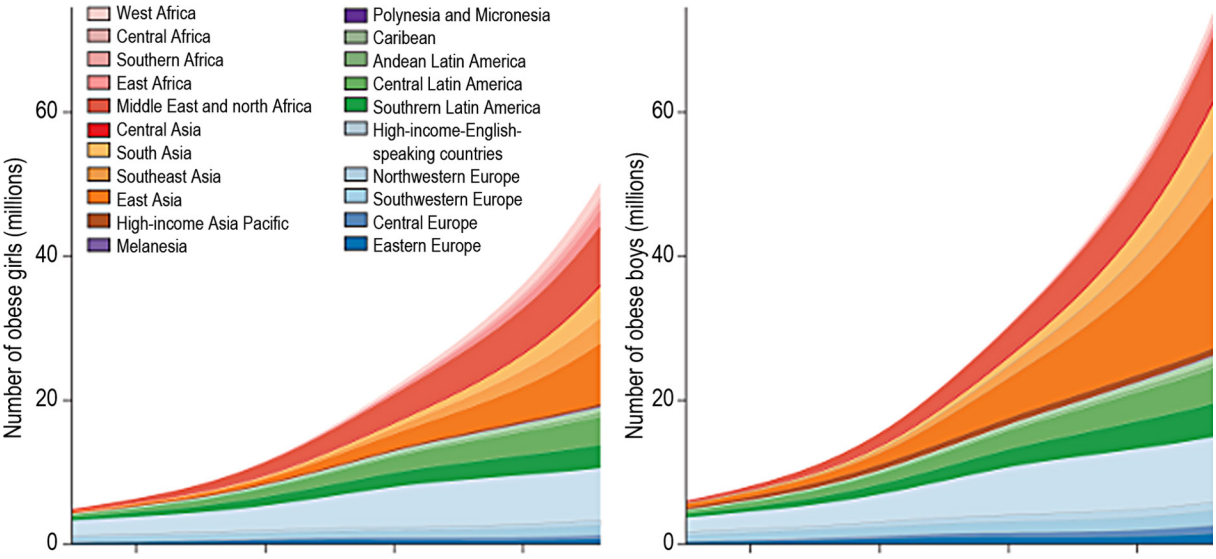


Рис. 5. Изменение числа девочек и мальчиков с ожирением в мире

интеллекта у больных СД 2 типа является хроническая ишемия головного мозга, т.е. цереброваскулярная болезнь [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно современным научным данным в рамках изучения генома человека можно заключить, что микробиота выполняет фундаментальную роль, обеспечивая взаимосвязь генетических и эпигенетических механизмов. Данные исследований свидетельствуют в пользу того, что микробиота оказывает влияние на все функции организма, а ее продуценты могут привести к развитию целого ряда заболеваний, включая метаболический синдром. На нервную систему и психо-интеллектуальное функционирование негативно влияют как сигнальные молекулы, вырабатываемые микробиотой, так и собственно метаболические нарушения. По этой причине целесообразным представляется рассмотрение данных расстройств в рамках единого патологического процесса с общими клинико-патогенетическими звеньями. Оптимальному ведению пациентов данной категории будет способствовать мультидисциплинарный подход.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антропов Ю.Ф., Карпина Л.М. Аффективные нарушения и расстройства желудочно-кишечного тракта у детей и подростков. Педиатрия. 1997; 4: 52–6.
2. Волчегорский И.А., Местер Н.В., Зотова О.Г. Предикторы диабетической энцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2006; 106(9): 12–6.
3. Немцов В.И. Нарушения состава кишечной микрофлоры и метаболический синдром. Клинико-лабораторный консилиум. 2010; 1: 4–13.
4. Старостина Е.Г., Володина М.Н., Бобров А.Е. Клинико-лабораторные корреляты уровня интеллекта (IQ) у больных сахарным диабетом 2-го типа и ожирением Альманах клинической медицины. 2015; спецвыпуск 1: 87–94.
5. Фоминых Ю.А., Шабров А.В., Успенский Ю.П., Иванов С.В. Функциональный запор у пациентов с метаболическим синдромом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 7: 151–4.
6. Фоминых Ю.А., Шапорова Н.Л., Горбачева И.А., Иванов С.В., Успенский Ю.П. Инфекционные агенты, микробиота и метаболический синдром. Дневник казанской медицинской школы. 2018; 1(19): 104–8.
7. Холодная М.А. Психология интеллекта. Парадоксы исследования. СПб.: Питер; 2002.
8. Чуприкова Н.И. Умственное развитие: Принцип дифференциации. СПб.: Питер; 2007.
9. Шендеров Б.А., Голубев В.Л., Данилов А.Б., Прищепа А.В. Кишечная микробиота человека и нейродегенеративные заболевания. Неврология. 2016; спецвыпуск 1: 7–13.
10. Anstey K.J., Cherbuin N., Budge M., Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. Obes Rev. 2011; 12(5): 426–37.
11. Belsky D.W., Caspi A., Goldman-Mellor S., Meier M.H., Ramrakha S., Poulton R., Moffitt T.E. Is obesity associated with a decline in intelligence quotient during the first half of the life course? Am J Epidemiol. 2013; 178(9): 1461–8.
12. Cournot M., Marquie J.C., Ansiau D., Martinaud C., Fonds H., Ferrieres J., Ruidavets J.B. Relation between body mass index and cognitive function in healthy

middle-aged men and women. Neurology. 2006; 67(7): 1208–14.
13. Deary I.J., Crawford J.R., Hepburn D.A., Langan S.J., Blackmore L.M., Frier B.M. Severe hypoglycemia and intelligence in adult patients with insulin-treated diabetes. Diabetes. 1993; 42(2): 341–4.
14. Debette S., Seshadri S., Beiser A., Au R., Himali J.J., Palumbo C., Wolf P.A., DeCarli C. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. Neurology. 2011; 77(5): 461–8.
15. Desbonnet L. et al. The probiotic Bifidobacteriainfantis: an assessment of potential antidepressant properties in the rat. J. Psychiatr. Res. 2008; 43: 164–174.
16. DiBaise J.K., Zhang H., Crowell M.D., Krajmalnik-Brown R. et al. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. Mayo Clin Proc. 2008; 83: 460–9.
17. Eiwegger T., Stahl B., Haidl P., Schmitt J., Boehm G., Dehlink E., Urbanek R., Szepfalusi Z. Prebiotic oligosaccharides: In vitro evidence for gastrointestinal epithelial transfer and immunomodulatory properties. Pediatr. Allergy Immunol. 2010; 21: 1179–88.
18. Fotuhi M., Do D., Jack C. Modifiable factors that alter the size of the hippocampus with ageing. Nat Rev Neurol. 2012; 8(4): 189–202.
19. Grenham S., Clarke G., Cryan J.F., Dinan T.G. Brain-gut-microbe communication in health and disease. Front Physiol. 2011; 2: 94–102.
20. Hanson L.A. Feeding and infant development breastfeeding and immune function. Proc. Nutr. Soc. 2007; 66: 384–396.
21. Kimura I. et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. Nat. Commun. 2013; 4: 1829.
22. Lederberg J. Infectious history. Science. 2000; 288: 287–93.
23. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. Nature. 2006; 7122: 1022–3.
24. MacFabe D. Autism: metabolism, mitochondria, and the microbiome. Global Adv Health Med. 2013; 2: 52–66.
25. Mahowald M.A., Rey F.E., Seedorf H., Turnbaugh P.J., Fulton R.S., Wollam A., Shah N., Wang C., Magrini V., Wilson R.K., Cantarel B.L., Coutinho P.M., Henrissat B., Crock L.W., Russell A., Verberkmoes N.C., Hettich R.L., Gordon J.I. Characterizing a model human gut microbiota composed of members of its two dominant bacterial phyla. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009; 106: 5859–64.
26. Moughan P.J., Birtles M.J., Cranwell P.D., Smith W.C., Pedraza M. The piglet as a model animal for studying aspects of digestion and absorption in milk-fed human infants. In: Simopoulos A.P., ed. Nutritional triggers for health and in disease. Basel, Switzerland: Karger, 1992: 40–113.
27. Mayer E.A. Gut feelings: the emerging biology of gut — brain communication. Nat. Rev. Neurosci. 2011; 12: 453–66.
28. Meadow J.F., Altrichter AE, Bateman AC, et al. Humans differ in their personal microbial cloud. PeerJ. 2015; 3: 1258.
29. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. The Lancet. 2017; 390(10113): 2627–42. DOI: 10.1016/S0140–6736(17)32129–3.
30. Newburg D.S. Neonatal protection by an innate immune system of human milk consisting of oligosaccharides and glycans. J. Anim. Sci. 2009; 87(Suppl.): 26–34.
31. Oleskin A.V., Zhilenkova O.G., Shenderov B.A., Amerhanova A.M., Kudrin V.S., Klodt P.M. Lactic-acid bacteria supplement fermented dairy products with human behaviour-modifying neuroactive compounds. J Pharmacy Nutrition Sciences. 2014; 4: 199–206.
32. Phan T.L., Curran J.L., Datto G.A. Evaluation of intelligence in an adolescent bariatric population. Surg Obes Relat Dis. 2013; 9(4): 574–9.
33. Rhee S.H. et al. Principles and clinical implications of the brain — gut — enteric microbiota axis. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2009; 6: 306–14.
34. Severance E.G., Prandovszky E., Castiglione J. et al. Gastroenterology issues in schizophrenia: why the gut matters. Curr Psychiatry Rep. 2015; 17: 27.
35. Singh-Manoux A., Czernichow.S, Elbaz A., Du-gravot A., Sabia S., Hagger-Johnson G., Kaffash-ian S., Zins M., Brunner E.J., Nabi H., Kivimäki M. Obesity phenotypes in midlife and cognition in early old age: the Whitehall II cohort study. Neurology. 2012; 79(8): 755–62.
36. Takahashi K. Influence of bacteria on epigenetic gene control. Cell Mol Life Sci. 2014; 71: 1045–54.
37. Wu X.F., Chen P.S., Dallas S., Wilson B., Block M.L., Wang C.C., Kinyamu H., Lu N., Gao X., Leng Y., Chuang D.-M., Zhang W.Q., Lu R.B. and Hong J.-S. Histone deacetylase inhibitors up-regulate astrocyte GDNF and BDNF gene transcription and protect dopaminergic neurons. Int J Neuropsychopharmacol. 2008; 11: 1123–34.
38. Yu Z.B., Han S.P., Cao X.G., Guo X.R. Intelligence in relation to obesity: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2010; 11(9): 656–70.

REFERENCES

1. Antropov Yu.F., Karpina L.M. Affektivnye narusheniya I rasstroystva zheludochno-kishechnogo trakta u detey i podrostkov [Affective disorders and disorders

of the gastrointestinal tract in children and juvenile]. Pediatriya. 1997; 4: 52–6. (in Russian)
2. Volchegorskiy I.A., Mester N.V., Zotova O.G. Prediktory diabeticheskoy entsefalopatii [Predictors of diabetic encephalopathy]. Zhurnal nevrologii I psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. 2006; 106(9): 12–16. (in Russian)
3. Nemtsov V.I. Narusheniya sostava kishechnoy mikroflory I metabolicheskiy sindrom [Violations of the composition of the intestinal microflora and metabolic syndrome]. Kliniko-laboratornyy konsilium. 2010; 1: 4–13. (in Russian)
4. Starostina E.G., Volodina M.N., Bobrov A.E. Kliniko-laboratornye korrelyaty urovnya intellekta (IQ) u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa I ozhireniem [Clinical and laboratory correlates of the level of intelligence (IQ) in patients with type 2 diabetes and obesity]. Al'manakh klinicheskoy meditsiny. 2015; spetsvypusk 1: 87–94. (in Russian)
5. Fominykh Yu.A., Shabrov A.V., Uspenskiy Yu. P., Ivanov S.V. Funktsional'nyy zapor u patsientov s metabolicheskim sindromom [Functional constipation in patients with metabolic syndrome]. Eksperimental'nay aiklinicheskayagastroenterologiya. 2017; 7: 151–4. (in Russian)
6. Fominykh Yu.A., Shaporova N.L., Gorbacheva I.A., Ivanov S.V., Uspenskiy Yu.P. Infektsionnye agenty, mikrobiota I metabolicheskiy sindrom [Infectious agents, microbiota and metabolic syndrome]. Dnevnik kazanskoy meditsinskoy shkoly. 2018; 1(19): 104–8. (in Russian)
7. Kholodnaya M.A. Psikhologiya intellekta. Paradoksy issledovaniya [Psychology of intelligence. Paradoxes of research]. SPb.: Piter; 2002. (in Russian)
8. Chuprikova N.I. Umstvenno erazvitie: Printsip differentsiatsii [Mental development: the principle of differentiation]. SPb.: Piter; 2007. (in Russian)
9. Shenderov B.A., Golubev V.L., Danilov A.B., Prishchepa A.V. Kishechnaya mikrobiota cheloveka I neyrodegenerativnye zabolevaniya [Human intestinal microbiota and neurodegenerative diseases]. Nevrologiya. 2016; spetsvypusk 1: 7–13. (in Russian)
10. Anstey K.J., Cherbuin N., Budge M., Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. Obes Rev. 2011; 12(5): 426–37.
11. Belsky D.W., Caspi A., Goldman-Mellor S., Meier M.H., Ramrakha S., Poulton R., Moffitt T.E. Is obesity associated with a decline in intelligence quotient during the first half of the life course? Am J Epidemiol. 2013; 178(9): 1461–8.
12. Cournot M., Marquie J.C., Ansiau D., Martinaud C., Fonds H., Ferrieres J., Ruidavets J.B. Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women. Neurology. 2006; 67(7): 1208–14.
13. Deary I.J., Crawford J.R., Hepburn D.A., Langan S.J., Blackmore L.M., Frier B.M. Severe hypoglycemia and intelligence in adult patients with insulin-treated diabetes. Diabetes. 1993; 42(2): 341–4.
14. Debette S., Seshadri S., Beiser A., Au R., Himali J.J., Palumbo C., Wolf P.A., DeCarli C. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. Neurology. 2011; 77(5): 461–8.
15. Desbonnet L. et al. The probiotic Bifidobacteriainfantis: an assessment of potential antidepressant properties in the rat. J. Psychiatr. Res. 2008; 43: 164–174.
16. DiBaise J.K., Zhang H., Crowell M.D., Krajmalnik-Brown R. et al. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. Mayo Clin Proc. 2008; 83: 460–9.
17. Eiwegger T., Stahl B., Haidl P., Schmitt J., Boehm G., Dehlink E., Urbanek R., Szepfalusi Z. Prebiotic oligosaccharides: In vitro evidence for gastrointestinal epithelial transfer and immunomodulatory properties. Pediatr. Allergy Immunol. 2010; 21: 1179–88.
18. Fotuhi M., Do D., Jack C. Modifiable factors that alter the size of the hippocampus with ageing. Nat Rev Neurol. 2012; 8(4): 189–202.
19. Grenham S., Clarke G., Cryan J.F., Dinan T.G. Brain-gut-microbe communication in health and disease. Front Physiol. 2011; 2: 94–102.
20. Hanson L.A. Feeding and infant development breastfeeding and immune function. Proc. Nutr. Soc. 2007; 66: 384–96.
21. Kimura I. et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. Nat. Commun. 2013; 4: 1829.
22. Lederberg J. Infectious history. Science. 2000; 288: 287–93.
23. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. Nature. 2006; 7122: 1022–23.
24. MacFabe D. Autism: metabolism, mitochondria, and the microbiome. Global Adv Health Med. 2013; 2: 52–66.
25. Mahowald M.A., Rey F.E., Seedorf H., Turnbaugh P.J., Fulton R.S., Wollam A., Shah N., Wang C., Magrini V., Wilson R.K., Cantarel B.L., Coutinho P.M., Henrissat B., Crock L.W., Russell A., Verberkmoes N.C., Hettich R.L., Gordon J.I. Characterizing a model human gut microbiota composed of members of its two dominant bacterial phyla. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009; 106: 5859–64.
26. Moughan P.J., Birtles M.J., Cranwell P.D., Smith W.C., Pedraza M. The piglet as a model animal for studying aspects of digestion and absorption in milk-fed human infants. In: Simopoulos A.P., ed. Nutritional triggers for health and in disease. Basel, Switzerland: Karger, 1992: 40–113.

27. Mayer E.A. Gut feelings: the emerging biology of gut — brain communication. Nat. Rev. Neurosci. 2011; 12: 453–66.
28. Meadow J.F., Altrichter AE, Bateman AC, et al. Humans differ in their personal microbial cloud. PeerJ. 2015; 3: 1258.
29. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. The Lancet. 2017; 390(10113): 2627–42. DOI: 10.1016/S0140–6736(17)32129–3.
30. Newburg D.S. Neonatal protection by an innate immune system of human milk consisting of oligosaccharides and glycans. J. Anim. Sci. 2009; 87(Suppl.): 26–34.
31. Oleskin A.V., Zhilenkova O.G., Shenderov B.A., Amerhanova A.M., Kudrin V.S., Klodt P.M. Lactic-acid bacteria supplement fermented dairy products with human behaviour-modifying neuroactive compounds. J Pharmacy Nutrition Sciences. 2014; 4: 199–206.
32. Phan T.L., Curran J.L., Datto G.A. Evaluation of intelligence in an adolescent bariatric population. Surg Obes Relat Dis. 2013; 9 (4): 574–9.
33. Rhee S.H. et al. Principles and clinical implications of the brain — gut — enteric microbiota axis. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2009; 6: 306–14.
34. Severance E.G., Prandovszky E., Castiglione J. et al. Gastroenterology issues in schizophrenia: why the gut matters. Curr Psychiatry Rep. 2015; 17: 27.
35. Singh-Manoux A., Czernichow.S, Elbaz A., Du-gravot A., Sabia S., Hagger-Johnson G., Kaffash-ian S., Zins M., Brunner E.J., Nabi H., Kivimäki M. Obesity phenotypes in midlife and cognition in early old age: the Whitehall II cohort study. Neurology. 2012; 79(8): 755–62.
36. Takahashi K. Influence of bacteria on epigenetic gene control. Cell Mol Life Sci. 2014; 71: 1045–54.
37. Wu X.F., Chen P.S., Dallas S., Wilson B., Block M.L., Wang C.C., Kinyamu H., Lu N., Gao X., Leng Y., Chuang D.-M., Zhang W.Q., Lu R.B. and Hong J.-S. Histone deacetylase inhibitors up-regulate astrocyte GDNF and BDNF gene transcription and protect dopaminergic neurons. Int J Neuropsychopharmacol. 2008; 11: 1123–34.
38. Yu Z.B., Han S.P., Cao X.G., Guo X.R. Intelligence in relation to obesity: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2010; 11(9): 656–70.