

ВЗАИМОСВЯЗЬ НАРУШЕНИЙ СНА С ИЗМЕНЕНИЯМИ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА

© Анна Юрьевна Трапезникова

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

Контактная информация: Анна Юрьевна Трапезникова — ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: anka.solomaha@yandex.ru ORCID: 0000-0003-4461-4322

Поступила: 19.07.2022

Одобрена: 03.08.2022

Принята к печати: 28.09.2022

РЕЗЮМЕ. Известно, что различные факторы образа жизни человека и окружающей среды влияют на сон. За последнее десятилетие выросло число взрослых людей, 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 их основе 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 др. Они способны также 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 метаболитов, синтезируемых данными микроорганизмами (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 взаимовлияния микробиоты кишечника и процессов, происходящих во время сна.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сон; циркадный ритм; микробиота кишечника.

RELATIONSHIP OF SLEEP DISORDERS AND GUT MICROBIOTA

© Anna Yu. Trapeznikova

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

Contact information: Anna Yu. Trapeznikova — MD, Assistant of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general childcare. E-mail: anka.solomaha@yandex.ru ORCID: 0000-0003-4461-4322

Received: 19.07.2022

Revised: 03.08.2022

Accepted: 28.09.2022

ABSTRACT. Various human lifestyle and environmental factors are known to influence sleep. Over the past decade, the number of adults suffering from chronic sleep disorders has grown. Lack of sleep and impaired circadian rhythms have been proven to be associated with adverse metabolic health effects. Often, these disorders are combined with diseases of the gastrointestinal tract, accompanied by dysbiosis. In recent years, a significant number of studies have been conducted in animal models showing the relationship between the gut microbiota and brain functions. Based on their scientists, they

clearly demonstrated the role of the intestinal microbiota in regulating brain function, sleep and behavior. The number of studies conducted with the involvement of volunteers is currently limited. The bacteria that make up the gut microbiota have a significant direct impact on human health by synthesizing and secreting biologically active substances such as vitamins, essential amino acids, lipids and others. They are also able to have an indirect effect by modulating metabolic processes and the immune system. Changes in gut microbial diversity occur with lack of sleep and shifting circadian rhythms, which can lead to changes in the structure and function of microorganisms living in the gut. This can lead to a change 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 a literature review on issues of interfacing gut microbiota and processes occurring during sleep.

KEY WORDS: sleep; circadian rhythm; gut microbiota.

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ СНА НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Сон является неотъемлемой частью жизни каждого человека. Согласно рекомендациям Американской академии медицины сна, взрослым людям требуется от 7 до 9 часов сна в ночное время суток [7]. Нейрофизиологи выделяют два компонента физиологического сна: фаза быстрого сна (REM) и фаза медленного сна (NREM), доля которых составляет примерно 20–25% и 75–80% от общего времени сна соответственно [15]. Поддержание цикла сна-бодрствования осуществляется посредством эндокринной регуляции, гормона мелатонина, максимальная секреция которого приходится на ночное время суток, что способствует засыпанию и поддержанию сна [21]. Однако мелатонин регулирует не только ритм сна-бодрствования, но и ритмы потребления пищи, оказывая влияние на возникновение чувств голода и сытости [18].

Хроническая депривация сна связана с неблагоприятными последствиями для здоровья, включая повышение рисков возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, иммуносупрессии, ожирения, сахарного диабета 2-го типа, некоторых раковых заболеваний и повышенную смертность от всех перечисленных причин. Длительное нарушение сна может также иметь кумулятивные нейрокогнитивные эффекты (такие как нарушение внимания и снижение времени быстрой реакции) [7]. Бессонница была определена важным предиктором возникновения депрессии, тревоги, злоупотребления алкоголем и психоза, что подчеркивает жизненную важность сна для психологического благополучия человека. Показано, что уменьшение количества рекомендуемого времени ночного сна и частые ночные пробуждения в периоде новорожденности в дальнейшем

приводят к увеличению риска возникновения ожирения [14] и бронхиальной астмы [20].

В настоящее время приблизительно 70 млн человек страдают хроническим нарушением сна [26]. Центром по контролю и профилактике заболеваний (the Center for Disease Control and Prevention) был проведен анализ состояния здоровья и питания граждан США в период с 2005 по 2008 гг., в ходе которого было обнаружено, что более 1/3 (37,1%) взрослых в Соединенных Штатах спят менее 7 часов ночью [7]. Данные по Российской Федерации в литературе отсутствуют.

ВЗАИМОСВЯЗЬ НАРУШЕНИЙ СНА С ИЗМЕНЕНИЯМИ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА

В последнее десятилетие активно изучается связь нарушений сна и заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Известно, что нарушение микробиоты кишечника связано с развитием нейropsychических состояний (включая депрессию, деменцию, паркинсонизм и расстройство аутистического спектра), что позволяет предположить влияние кишечной микробиоты на множественные аспекты нейроэндокринологической функции и развития головного мозга [24].

Кишечная микробиота играет важную роль в модуляции риска развития таких хронических заболеваний, как ожирение, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) [1, 2, 31]. От состава кишечной микробиоты зависит поддержание иммунитета и гомеостаза [30]. Микробиота каждого человека имеет свой уникальный состав и развивается на протяжении всей жизни [23]. Результаты метагеномных исследований показали, что большинство кишечных микробов являются представителями видов *Actinobacteria* (роды

Bifidobacterium и *Colinsella*), *Bacteroidetes* (роды *Bacteroides* и *Prevotella*), *Firmicutes* (роды *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Eubacterium* и *Ruminococcus*), *Proteobacteria* (*Enterobacter* spp.) [11].

Наиболее чувствительна к воздействию неблагоприятных факторов неонатальная кишечная микробиота. Данные литературы свидетельствуют о том, что воздействие антибиотиков на «незрелую» микробиоту новорожденного ребенка приводит к снижению разнообразия состава кишечной микрофлоры, в результате ребенок более подвержен инфекционным и неинфекционным заболеваниям [35]. Дети, получавшие антибиотики в раннем неонатальном периоде, имеют более высокий риск развития атопических заболеваний в течение первого года жизни, а также бронхиальной астмы, воспалительных заболеваний кишечника, ожирения в более позднем возрасте [34].

Микробная колонизация кишечника происходит в течение послеродового периода приблизительно до 3 лет и создает необходимую «почву» для развития взрослого микробиома [12]. Медицинские вмешательства во время родов и непосредственно в послеродовой период (проведение кесарева сечения, прием антибактериальных препаратов матерью ребенка, постнатальная госпитализация и назначение антибиотиков детям) приводят к снижению обилия бифидобактерий и представителей семейства *Bacteroidaceae* и увеличению числа микроорганизмов рода *Clostridium* и энтеробактерий [19]. Микробиом кишечника в раннем возрасте оказывает долгосрочное влияние на формирование иммунной системы и систем метаболизма ребенка [6]. В проведенном исследовании у мышей раннее воздействие антибиотиков имело длительные последствия для формирования иммунитета и процессов обмена веществ, при этом показано, что более раннее воздействие приводило к значительно большим метаболическим изменениям [9].

В норме в кишечной микробиоте преобладают грамположительные *Firmicutes* (F) и грамотрицательные *Bacteroidetes* (B) [31]. Показано, что дисбаланс в соотношении *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B) тесно связан с развитием воспаления и снижением иммунной защиты [4]. В 2015 г. группа ученых под руководством I. Moreno-Indias провела сравнительное исследование, описывающее изменения фекальной микробиоты на животных моделях двух групп, первая из которых подвергалась интермиттирующей гипоксии, моделирующей синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), и

находилась на обычной диете, а вторая подвергалась интермиттирующей гипоксии, но находилась на диете с высоким содержанием жира. У первой группы отмечалось увеличение в соотношении F/B, которое, в свою очередь, было связано с повышением относительной численности продуцирующих лактат бактерий и снижением относительной численности бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) [8]. 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 развитию системного воспаления и воспаления жировой ткани, что сопровождается формированием резистентности к инсулину [28].

R.P. Smith и соавторы показали, что большая численность бактерий родов *Bacteroidetes* и *Firmicutes* отрицательно коррелировала с эффективностью сна, в то время как численность бактерий только рода *Bacteroidetes* имела положительную корреляцию с фрагментацией сна [32]. Эти два семейства бактерий ранее были связаны с качеством сна у людей, и в настоящее время появляется все больше доказательств того, что составляющие эти семейства микроорганизмы способны модулировать циркадный ритм [29, 33] и потребление пищи [27], которые, в свою очередь, оказывают влияние на качество ночного сна. С. Benedict и соавторы обнаружили, что частичная депривация сна изменяет соотношение между этими двумя родами [3]. Однако S.L. Zhang и соавторы не смогли найти никаких изменений в соотношении бактерий этих двух родов после депривации сна [40].

В 2019 г. учеными из Китая 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 короткоцепочечные жирные кислоты, и повышения уровня патогенных микроорганизмов. Подобные отклонения способны вызывать изменения в уровнях маркеров кишечных эпителиальных барьеров и повышать кишечную проницаемость, что приводит к локальным и системным воспалительным реакциям и развитию метаболических заболеваний [8].

R.M. Voigt и соавторы обнаружили, что мутации генов, ответственных за циркадные ритмы, вызывают дисбиоз кишечника, и это усугубляется нарушением пищевого поведе-

ния у мышей [38]. Смещение циркадных ритмов, депривация сна и сменный график работы могут изменять экспрессию генов циркадных ритмов и структуру микробного сообщества кишечника [22]. X. Liang и соавторы обнаружили, что два основных компонента кишечной микробиоты, *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, проявляли циклические изменения в изобилии от дня к ночи, которые связаны с биологическими часами и полом хозяина [25]. Нарушение сна также приводит к изменению фекальных уровней бактериально модифицированных метаболитов, включая желчные кислоты [5].

Показано, что разнообразие и количество микроорганизмов, составляющих микробиту кишечника, в особенности таких типов, как *Bacteroidetes* и *Clostridia*, колеблется во время светло-темного цикла у мышей. В эксперименте ученые изучали микробиоту кишечника мышей, часть которых подвергалась регулярной смене цикла день/ночь (свет/темнота), а другая часть постоянно находилась в темноте. Мыши, пребывающие в темноте, теряли ритмическую перистальтику кишечника, и у них наблюдалось обилие *Clostridia* [39], в то время как у группы мышей, имевших цикл свет/темнота, изменений не обнаружено.

В одном исследовании, проведенном на мышцах, было показано, что депривация сна и связанное с этим снижение уровня мелатонина приводит к дисфункции кишечного барьера [13]. У таких мышей наблюдалось значительное повышение уровня норадреналина и снижение мелатонина в плазме крови. В соответствии со снижением уровня мелатонина ученые наблюдали снижение антиоксидантной способности, снижение регуляции противовоспалительных цитокинов и повышение регуляции провоспалительных цитокинов, что в дальнейшем приводило к повреждению слизистой оболочки толстой кишки. Высокопроизводительное пиросеквенирование 16S рРНК показало, что разнообразие и богатство микробиоты толстой кишки были уменьшены у мышей, лишенных сна, особенно количество пробиотиков, включая *Akkermansia* и *Bacteroides* spp. Пробиотики — это препараты бактерий, их количество не может быть уменьшено в кишечнике. В то же время количество патогенных бактерий рода *Aeromonas* было заметно увеличено. Введение дополнительной добавки мелатонина в дозе 20 и 40 мг/кг в сутки способствовало обратному росту пробиотических штаммов микроорганизмов и снижению числа патогенных бактерий, что привело к отсутствию дисбиоза в кишечнике и репарации поврежденной слизи-

стой оболочки толстой кишки. Ученые пришли к выводу, что дисфункция кишечного барьера может быть результатом снижения уровня мелатонина, а не потерей ночного сна как такового [13].

В настоящее время все больше ученых обращают внимание на появление более высокого риска воспалительных, метаболических и неврологических заболеваний у людей с хроническим дефицитом сна [16, 17]. Депривация ночного сна способствует замедлению активации воспалительного ответа, при этом воспаление выступает в роли ключевого медиатора патогенеза метаболических и нейродегенеративных заболеваний [36]. Недавние исследования показали влияние кишечной микробиоты на модуляцию иммунной системы и неврологической функции путем контроля иммунной активации и функции микроглии на животных моделях. Короткоцепочечные жирные кислоты, являющиеся кишечными микробными метаболитами, вырабатываются в толстой кишке посредством анаэробной бактериальной ферментации и служат для поддержания как иммунной функции кишечника, так и регуляции функции кишечного барьера. В макрофагах короткоцепочечные жирные кислоты ингибируют липополисахарид и стимулируемые цитокинами провоспалительные медиаторы, включая фактор некроза опухоли альфа (TNF α) и интерлейкин-6 (IL-6) [37]. Короткоцепочечные жирные кислоты также регулируют созревание и функцию микроглии и имеют потенциальные преимущества для предотвращения нейровоспалительных процессов [10].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о двусторонней тесной связи между нормализацией сна, выработкой мелатонина и разнообразием микробиоты кишечника. Влияние депривации сна на формирование и в последующем функционирование микробиоты кишечника неоспоримо, также как и влияние состава кишечной микрофлоры на качество ночного сна. Более глубокое 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.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой или какой-либо другой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов Д.О., Успенский Ю.П., Гурова М.М. и др. Микробиота, интеллект человека и метаболический синдром: патогенетические параллели. Университетский терапевтический вестник. 2022; 2(1): 6–16.
2. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб.: СпецЛит; 2006.
3. 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): 1175–86. DOI.org/10.1016/j.molmet.2016.10.003.
4. Boulange C.L., Neves A.L., Chilloux J. et al. Impact of the GM on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med.* 2016; 8(42). DOI.org/10.1186/s13073-016-0303-2.
5. Bowers S.J., 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: e0229001. DOI.org/10.1371/journal.pone.0229001.
6. Bridgman S.L., Kozyrskyj A.L., Scott J.A. et al. Gut microbiota and allergic disease in children. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2016; 116: 99–105. DOI: 10.1016/j.anai.2015.10.001.
7. 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: 239.
8. Chih-Yuan Ko, Qing-Quan Liu, Huan-Zhang Su et al. Gut microbiota in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: disease-related dysbiosis and metabolic comorbidities. *Clin. Sci.* 2019; 133(7): 905–17. DOI: 10.1042/CS20180891.
9. Cox L.M., Yamanishi S., Sohn J. et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell.* 2014; 158(4): 705–21. DOI:10.1016/j.cell.2014.05.052.
10. 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: 461–78. DOI: 10.1038/s41575-019-0157-3.
11. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308 (5728): 1635–8. DOI: 10.1126/science.1110591.
12. Fouhy F., Ross R.P., Fitzgerald G.F. et al. Composition of the early intestinal microbiota. *Gut Microbes.* 2012; 3(3): 203–20. DOI: 10.4161/gmic.20169.
13. 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: e12574. DOI.org/10.1111/jpi.12574.
14. Halal C.S.E., Matijasevich A., Howe L.D. 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: 10.1016/j.jpeds.2015.09.074.
15. Institute of Medicine (US) committee on sleep medicine and research. *Sleep disorders and sleep deprivation: an unmet public health problem (2, Sleep Physiology).* Washington, DC: National Academies Press (US); 2006.
16. Kinnucan J.A., Rubin D.T., Ali T. Sleep and inflammatory bowel disease: exploring the relationship between sleep disturbances and inflammation. *Gastroenterol. Hepatol. (N.Y.).* 2013; 9: 718–27.
17. Irwin M.R. Sleep and inflammation: partners in sickness and in health. *Nat Rev Immunol.* 2019; 19: 702–15. DOI: 10.1038/s41577-019-0190-z.
18. Konturek P.C., Brzozowski T., Konturek S.J. Gut-clock: implication of circadian rhythms in the gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol.* 2011; 2: 139–50.
19. Kozyrskyj A.L., Bridgman S.L., Tun H.M. Microbiota in health and disease: from pregnancy to childhood. *Microbiota in health and disease: from pregnancy to childhood.* 2017; 79–104. DOI.org/10.3920/978-90-8686-839-1.
20. Kozyrskyj A.L., Kendall G.E., Zubrick S.R. et al. Frequent nocturnal awakening in early life is associated with nonatopic asthma in children. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 1288–95.
21. 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: 128–34.
22. Kunze K.N., Hanlon E.C., Prachand V.N., Brady M.J. 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: 558–63. DOI: 10.1152/ajpregu.00175.2016.
23. Landman C., Quévrain E. Gut microbiota: description, role and pathophysiologic implications. *Rev. Med. Interne.* 2016; 37 (6): 418–23. DOI: 10.1016/j.revmed.2015.12.012.
24. Li Y., Hao Y., Fan F., Zhang B. The role of microbiome in insomnia, circadian disturbance and depression. *Front. Psychiatry.* 2018; 9: 669. DOI: 10.3389/fpsyt.2018.00669.
25. Liang X., Bushman F.D., FitzGerald G.A. Rhythmicity of the intestinal microbiota is regulated by gender and the host circadian clock. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2015; 112: 10479–184. DOI: 10.1073/pnas.1501305112.
26. Luyster F.S., Strollo P.J., Zee P.C. et al. Sleep: a health imperative. *Sleep.* 2012; 35:727–34.
27. Moreno-Indias I., Torres M., Montserrat J.M. et al. Intermittent hypoxia alters gut microbiota diversity in a mouse model of sleep apnoea. *Eur. Respir. J.* 2015; 45: 1055–65. DOI.org/10.1183/09031936.00184314.
28. Poroyko V.A., 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: 10.1038/srep35405.
29. Parkar S.G., Kalsbeek A., Cheeseman J.F. Potential role for the gut microbiota in modulating host circadian

- rhythms and metabolic health. *Microorganisms*. 2019; 7(2):41. DOI: 10.3390/microorganisms7020041.
30. Robles-Vera I., Toral M., Romero M. et al. Antihypertensive effects of probiotics. *Curr. Hypertens. Rep.* 2017; 19: 26. DOI: 10.1007/s11906-017-0723-4.
 31. Singh R.K., Chang H.W., Yan D. et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J. Transl. Med.* 2017; 15: 73. DOI: 10.1186/s12967-017-1175-y.
 32. Smith R.P., Easson C., Lyle S.M. et al. Gut microbiome diversity is associated with sleep physiology in humans. *PLoS ONE*. 2019; 14(10): e0222394. DOI.org/10.1371/journal.
 33. Singh R.K., Chang H.-W., Yan D. et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med.* 2017; 15(1): 73. DOI.org/10.1186/s12967-017-1175-y.
 34. Risnes K.R., Belanger K., Murk W., Bracken M.B. 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): 310–8. DOI: 10.1093/aje/kwq400.
 35. 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; 45–57.
 36. Tobaldini E., Costantino G., Solbiati M. et al. Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017; 74: 321–9. DOI:10.1016/j.neubiorev.2016.07.004.
 37. Vinolo M.A., Rodrigues H.G., Nachbar R.T., Curi R. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients*. 2011; 3: 858–76.
 38. Voigt R.M., Forsyth C.B., Green S.J. et al. Circadian rhythm and the gut microbiome. *Int. Rev. Neurobiol.* 2016; 131: 193–205. DOI.org/10.1016/bs.irm.2016.07.002.
 39. 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: 16–23. DOI.org/10.1016/j.bbrc.2018.04.095.
 40. Zhang S.L., Bai L., Goel N. et al. Human and rat gut microbiome composition is maintained following sleep restriction. *Proc Natl Acad Sci.* 2017; 114(8): E1564–71. DOI.org/10.1073/pnas.1620673114.
 1. Ivanov D.O., Uspenskiy Yu.P., Gurova M.M. i dr. Mikrobiota, intellekt cheloveka i metabolicheskij sindrom: patogeneticheskie paralleli [Microbiota, human intelligence and metabolic syndrome: pathogenetic parallels]. *Universitetskij terapevticheskij vestnik*. 2022; 2(1): 6–16 (in Russian).
 2. Tkachenko E.I., Uspenskiy Yu.P. Pitanie, mikrobiocenozi i intellekt cheloveka [Nutrition, microbiocenosis and human intelligence]. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ., 2006 (in Russian).
 3. 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): 1175–86. DOI.org/10.1016/j.molmet.2016.10.003.
 4. Boulange C.L., Neves A.L., Chilloux, J. et al. Impact of the GM on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med.* 2016; 8(42). DOI.org/10.1186/s13073-016-0303-2.
 5. Bowers S.J., 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: e0229001. DOI.org/10.1371/journal.pone.0229001.
 6. Bridgman S.L., Kozyrskyj A.L., Scott J.A. et al. Gut microbiota and allergic disease in children. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2016; 116: 99–105. DOI: 10.1016/j.anai.2015.10.001.
 7. 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: 239.
 8. Chih-Yuan Ko, Qing-Quan Liu, Huan-Zhang Su et al. Gut microbiota in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: disease-related dysbiosis and metabolic comorbidities. *Clin. Sci.* 2019; 133(7): 905–17. DOI: 10.1042/CS20180891.
 9. Cox L.M., Yamanishi S., Sohn J. et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell.* 2014; 158(4): 705–21. DOI: 10.1016/j.cell.2014.05.052.
 10. 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: 461–78. DOI: 10.1038/s41575-019-0157-3.
 11. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308 (5728): 1635–8. DOI: 10.1126/science.1110591.
 12. Fouhy F., Ross R.P., Fitzgerald G.F. et al. Composition of the early intestinal microbiota. *Gut Microbes.* 2012; 3(3): 203–20. DOI: 10.4161/gmic.20169.
 13. 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: e12574. DOI.org/10.1111/jpi.12574.
 14. Halal C.S.E., Matijasevich A., Howe L.D. 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: 10.1016/j.jpeds.2015.09.074.
 15. Institute of Medicine (US) committee on sleep medicine and research. *Sleep disorders and sleep deprivation: an unmet public health problem (2, Sleep Physiology)*. Washington, DC: National Academies Press (US); 2006.
 16. Kinnucan J.A., Rubin D.T., Ali T. Sleep and inflammatory bowel disease: exploring the relationship between

- sleep disturbances and inflammation. *Gastroenterol. Hepatol. (N.Y.)*. 2013; 9: 718–27.
17. Irwin M.R. Sleep and inflammation: partners in sickness and in health. *Nat Rev Immunol*. 2019; 19: 702–15. DOI: 10.1038/s41577-019-0190-z.
 18. Konturek P.C., Brzozowski T., Konturek S.J. Gut-clock: implication of circadian rhythms in the gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol*. 2011; 2: 139–50.
 19. Kozyrskyj A.L., Bridgman S.L., Tun H.M. Microbiota in health and disease: from pregnancy to childhood. *Microbiota in health and disease: from pregnancy to childhood*. 2017; 79–104. DOI.org/10.3920/978-90-8686-839-1.
 20. Kozyrskyj A.L., Kendall G.E., Zubrick S.R. et al. Frequent nocturnal awakening in early life is associated with nonatopic asthma in children. *Eur. Respir. J*. 2009; 34: 1288–95.
 21. 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: 128–34.
 22. Kunze K.N., Hanlon E.C., Prachand V.N., Brady M.J. 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: 558–63. DOI: 10.1152/ajpregu.00175.2016.
 23. Landman C., Quévrain E. Gut microbiota: description, role and pathophysiologic implications. *Rev. Med. Interne*. 2016; 37 (6): 418–23. DOI: 10.1016/j.revmed.2015.12.012.
 24. Li Y., Hao Y., Fan F., Zhang B. The role of microbiome in insomnia, circadian disturbance and depression. *Front. Psychiatry*. 2018; 9: 669. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00669.
 25. Liang X., Bushman F.D., FitzGerald G.A. Rhythmicity of the intestinal microbiota is regulated by gender and the host circadian clock. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 2015; 112: 10479–184. DOI: 10.1073/pnas.1501305112.
 26. Luyster F.S., Strollo P.J., Zee P.C. et al. Sleep: a health imperative. *Sleep*. 2012; 35:727–34.
 27. Moreno-Indias I., Torres M., Montserrat J.M. et al. Intermittent hypoxia alters gut microbiota diversity in a mouse model of sleep apnoea. *Eur. Respir. J*. 2015; 45: 1055–65. DOI.org/10.1183/09031936.00184314.
 28. Poroyko V.A., 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: 10.1038/srep35405.
 29. Parkar S.G., Kalsbeek A., Cheeseman J.F. Potential role for the gut microbiota in modulating host circadian rhythms and metabolic health. *Microorganisms*. 2019; 7(2):41. DOI: 10.3390/microorganisms7020041.
 30. Robles-Vera I., Toral M., Romero M. et al. Antihypertensive effects of probiotics. *Curr. Hypertens. Rep*. 2017; 19: 26. DOI: 10.1007/s11906-017-0723-4.
 31. Singh R.K., Chang H.W., Yan D. et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J. Transl. Med*. 2017; 15: 73, DOI: 10.1186/s12967-017-1175-y.
 32. Smith R.P., Easson C., Lyle S.M. et al. Gut microbiome diversity is associated with sleep physiology in humans. *PLoS ONE*. 2019; 14(10): e0222394. DOI.org/10.1371/journal.
 33. Singh R.K., Chang H.-W., Yan D. et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med*. 2017; 15(1): 73. DOI.org/10.1186/s12967-017-1175-y.
 34. Risnes K.R., Belanger K., Murk W., Bracken M.B. 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): 310–8. DOI: 10.1093/aje/kwq400.
 35. 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; 45–57.
 36. Tobaldini E., Costantino G., Solbiati M. et al. Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017; 74: 321–9. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.07.004.
 37. Vinolo M.A., Rodrigues H.G., Nachbar R.T., Curi R. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients*. 2011; 3: 858–76.
 38. Voigt R.M., Forsyth C.B., Green S.J. et al. Circadian rhythm and the gut microbiome. *Int. Rev. Neurobiol*. 2016; 131: 193–205. DOI.org/10.1016/bs.irm.2016.07.002.
 39. 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: 16–23. DOI.org/10.1016/j.bbrc.2018.04.095.
 40. Zhang S.L., Bai L., Goel N. et al. Human and rat gut microbiome composition is maintained following sleep restriction. *Proc Natl Acad Sci*. 2017; 114(8): E1564–71. DOI.org/10.1073/pnas.1620673114.