

Состояние микробиома человека — новое звено для формирования междисциплинарного подхода к изучению хронических тазовых болевых синдромов

А. В. Зайцев, д-р мед. наук, профессор кафедры урологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова

М. Н. Шаров, д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней стоматологического факультета МГМСУ им. А. И. Евдокимова, заведующий нейростоматологическим отделением ГКБ № 50

А. П. Рачин, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии»

В последние годы стремительно возрастает интерес к изучению человеческого микробиома, представляющего экологическое сообщество комменсальных, симбиотических и патогенных микроорганизмов, и их генетического материала в различных нишах тела человека [1]. Проект «Микробиом человека» (HMP) был начат в 2008 г. с целью разработки комплексной характеристики микробиома и анализа его роли в здоровье и заболеваниях людей. Первоначально в исследовании участвовали 242 добровольца, у которых был получен биоматериал из 18 локусов организма и проанализирован методом секвенирования 16S рРНК (rRNA) и анализа метагенома.

В организме содержится примерно в десять раз больше микробных клеток, чем клеток человека. Однако, хотя микроорганизмы в теле человека развивались вместе с человеком, отношения не всегда идеальны [2]. Термин «микробиота» относится к микробам, живущим внутри у индивида, а термин «микробиом» обозначает совокупность геномов, генов и продуктов микробов, присутствующих в конкретном хозяине. Приблизительно 1000 ви-

дов микробиоты присутствуют в кишечнике взрослого человека. Наиболее распространенные виды относятся к типу Firmicutes и Bacteroidetes. Другие распространенные виды относятся к Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria, Verrucomicrobia и Cyanobacteria [3]. Действительно, в нашем организме по крайней мере столько же микробных клеток, сколько человеческих клеток [4], что бросает вызов традиционным представлениям о «я» человека и подталкивает нас к пониманию того, как люди взаимодействуют с микробами на протяжении всей нашей жизни [5]. Тонкий баланс микробиоты очень важен для здоровья, потому что дисбактериоз увеличивает восприимчивость хозяина к болезням. Отклонение от «нормального» кишечного микробиома обнаружено при различных заболеваниях и состояниях, включая воспалительные заболевания кишечника, колоректальный рак, ожирение/метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, рак молочной железы, аутоиммунные заболевания, аутизм, посттравматическое стрессовое расстройство и повышенную чувствительность к висцеральной боли [6–13].

Мочевые пути, ранее считавшиеся стерильной нишей тела человека, стали хозяином множества бактерий у здоровых людей, что произвело революцию в области исследований в урологии [14, 15]. Исследования последних лет с применением методов молекулярной биологии показали, что моча здорового человека не является стерильной, а содержит свой, уникальный микробиом. При этом он отличается от микробиома пациентов с хроническими тазовыми болевыми синдромами: ХП/СХТБ и синдромом болезненного мочевого пузыря (СБМП). В то же время получены данные о связи состояния кишечного микробиома с рядом урологических заболеваний, например снижение содержания в нем микроорганизма *Oxalobacter formigenes* увеличивает риск развития кальций-оксалатного нефролитиаза. Продолжается изучение роли микроорганизмов в этиопатогенезе рака мочевого пузыря, предстательной железы. Несомненный интерес представляют исследования микробиома у пациентов, страдающих хронической тазовой болью (ХТБ) [16, 17].

Хронический простатит/синдром хронической тазовой боли (ХП/СХТБ), характеризующийся многочисленными симптомами, среди которых доминирует боль, существенно влияет на качество жизни 10–15% мужчин разных возрастных групп. В США ежегодно до 2 млн мужчин обращаются к врачу по поводу простатита. Помимо ХТБ пациенты отмечают расстройства мочеиспускания, боль при эякуляции, сексуальную дисфункцию, дисфункцию тазового дна, депрессию и/или психосоциальные расстройства. Многие пациенты первоначально получают лечение в связи с доказанной или недоказанной инфекцией мочеполовой системы. Проводятся ненужные, пролонгированные курсы антибактериальной терапии хронического бактериального простатита, оказывающие негативное воздействие в том числе и на кишечный микробиом. Лабораторные тесты в 90% случаев не выявляют клинически значимого возбудителя. ХП/СХТБ является мультифакторным заболеванием и требует междисциплинарного подхода в лечении, основанного на фенотипировании пациентов по классификации UPOINT, в основе которой лежит фенотипирование пациента [домены: Мочевой (Urology); Психосоциальный (Psychology); Органспецифический (Organ specific); Инфекционный (Infection); Неврологический/системный (Neurological); Болевой, мышечно-спастический (Tender muscle)] [18, 19].

Shoskes с соавт. (2016) провели клиническое исследование корреляции выраженности симптомов ХП/СХТБ по шкале NIH-CPSI и шести доменов классификации UPOINT, в зависимости от состояния кишечного микробиома [20]. Анализ показал более низкое

альфа-разнообразие кишечного микробиома у пациентов с ХП/СХТБ по сравнению с демографически схожими участниками контрольной группы, существенное различие микробных видов между двумя группами, недостаточное представительство рода *Prevotella*, который колонизирует желудочно-кишечный тракт и, возможно, играет роль в уменьшении степени выраженности воспаления. Параллельное изучение микробиома мочи этих пациентов выявило более высокое альфа-разнообразие по сравнению с контрольной группой, несмотря на проведенные ранее неоднократные курсы антибактериальной терапии [21]. В отличие от кишечного микробиома, состояние микробиома мочи имело значительную корреляцию со степенью тяжести симптомов, их продолжительностью, выраженностью психосоциального и неврологического фенотипических доменов по классификации UPOINT. Авторы исследования считают, что наблюдаемые различия микробиома кишечника и мочи представляют более надежный биомаркер для диагностики ХП/СХТБ у пациентов с ХТБ по сравнению с клиническими или фенотипическими данными.

Различия микробиома выявлены также при обследовании пациенток, страдающих другим, недостаточно понятным тазовым болевым синдромом — СБМП. В то время как анализ микробиома влагалища пациенток этой группы не выявил существенных различий по сравнению с контрольной, анализ кишечного микробиома выявил разный видовой состав, что может служить потенциальным биомаркером заболевания. В другом исследовании у женщин с СБМП/интерстициальным циститом выявлено более низкое альфа-разнообразие микробиома мочи [22, 23].

Значительный объем исследований связан с физиологическим ответом на хронические и повторяющиеся стрессовые события в жизни и их влиянием на развитие хронических болевых синдромов. В широком смысле стресс является нарушением гомеостаза, который может быть реальным или ожидаемым, физическим или психологическим по своей природе. Физиологический ответ на стресс вовлекает нервную, иммунную и эндокринную системы; развитие и функционирование которых всё чаще связывают с влиянием микробиоты кишечника [24]. И наоборот, воздействие стресса может повлиять на структуру и функцию самой микробиоты; следовательно, центральным направлением исследований социальных факторов и микробиома, вероятно, будет раскрытие роли социально обусловленного стресса, психологической травмы и неблагоприятных жизненных событий в формировании структуры и функции микробиоты. Концепция о том, что стресс

и его медиаторы могут напрямую изменять кишечный микробиом, появилась совсем недавно. В частности, нейроэндокринные медиаторы стресса, особенно норэпинефрин, оказывают непосредственное влияние на рост микробных бактерий в кишечнике [25], включая усиление роста бактерий, таких как *E. coli*, и экспрессию различных типов факторов вирулентности, которые увеличивают тяжесть заболевания. Связь между головным мозгом и кишечной микробиотой является сложной и двунаправленной, происходящей главным образом через гипоталамо-гипофизарную ось, блуждающий нерв и кишечное нервное сплетение [26]. В последнее десятилетие большое количество исследований посвящено значению гипотетической оси «микробиом — кишечник — головной мозг» (MGB) [27–30]. В пределах этой оси микробиота в кишечнике влияет на функцию мозга через три пути, которые проводят двунаправленный поток информации. Первым из них является иммунорегуляторный путь, при котором микробиота взаимодействует с иммунными клетками таким образом, что влияет на уровни цитокинов, цитокинетического фактора реакции и простагландина E2. В результате нарушается работа мозга. Второй — нейроэндокринный путь. В кишечнике более 20 видов энтероэндокринных клеток, которые составляют самый большой эндокринный орган в организме человека. Микробиом кишечника может влиять на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую (HPA) ось и центральную нервную систему (ЦНС), регулируя секрецию нейротрансмиттеров, таких как кортизол, триптофан и серотонин (5-НТ). Третьим является путь блуждающего нерва, в котором кишечная нервная система играет важную роль. Анатомические данные указывают на то, что сенсорные нейроны кишечного мицеллярного сплетения подвергаются воздействию микробиоты кишечника. Эти нейроны образуют синаптические контакты с моторными нейронами в кишечнике, которые участвуют в регуляции моторики кишечника и секреции кишечного гормона. Кишечная нервная система также образует синаптические связи с блуждающим нервом, который соединяет кишечник с мозгом и представляет собой путь передачи информации, который может быть описан как кишечный путь: микробиота — кишечная нервная система (ENS) — вагус — головной мозг. Кроме того, нейротоксичные метаболиты, такие как D-молочная кислота и аммиак, продуцируемые микробиотой кишечника, могут проходить через блуждающий нерв в ЦНС, влияя тем самым на функцию мозга, стрессовые реакции и структуру сна. Точно так же ЦНС может регулировать состав кишечной микробиоты через эти три пути. Например, ось HPA регулирует перистальтику кишечника и контролирует

функции эпителиальных клеток, тем самым влияя на окружающую среду кишечной микробиоты, включая проницаемость кишечника, и дополнительно изменяя состав микробиоты кишечника [31].

Хороший сон и настроение важны для здоровья и поддержания активности людей. Многочисленные исследования показали, что частота возникновения бессонницы и депрессивных расстройств связана с биологическими ритмами, функцией иммунной системы и метаболизмом питательных веществ, но точный механизм еще не ясен. Существуют значительные свидетельства того, что кишечный микробиом не только влияет на пищеварительные, метаболические и иммунные функции хозяина, но также регулирует сон и психические состояния хозяина через ось «микробиом — кишечник — головной мозг». Предварительные данные указывают на то, что микроорганизмы и циркадные гены могут взаимодействовать друг с другом. Характеристики желудочно-кишечного микробиома и метаболизма связаны со сном хозяина и циркадным ритмом. Более того, эмоции и физиологический стресс также могут влиять на состав кишечных микроорганизмов. Микробиом кишечника и воспаление могут быть связаны с потерей сна, циркадным смещением, аффективными расстройствами и нарушением обмена веществ. В последние годы роли оси «головной мозг — кишечник» в психоневрологических расстройствах уделяется всё больше внимания. Эпидемиологические исследования показали, что функциональная диспепсия (FD) и синдром раздраженного кишечника (IBS) тесно связаны с психосоциальными факторами. Более 50% пациентов с СРК имеют сопутствующую депрессию, беспокойство или проблемы со сном. Психологическое консультирование или антидепрессивная терапия эффективны для некоторых пациентов с СРК [32–34]. Депрессия и генерализованное тревожное расстройство (GAD) часто связаны с желудочно-кишечными расстройствами [35]. Всё больше исследований показывают, что кишечная микробиота может регулировать сон и психическое состояние. Выявление механизмов, лежащих в основе взаимодействия кишечной микробиоты и нервной системы, помогает нам понять нарушения сна и аффективные расстройства и найти оптимизированные способы их лечения. Кишечное микробное сообщество имеет ритмические колебания в его структуре и функции. В результате кишечный эпителий подвергается воздействию различных видов бактерий и их метаболитов в течение дня. В свою очередь, циркадный ритм микробиоты управляет транскрипцией генов циркадных часов хозяина и влияет на эпигенетические модификации и колебания уровня ме-

таболитов. Следовательно, должна существовать конкретная связь между кишечной микробиотой и циркадными часами хозяина [36, 37].

Депрессия и сон тесно связаны с циркадной активностью. Например, депрессивные пациенты часто испытывают более легкие симптомы ночью и более тяжелые симптомы утром. Кроме того, клиническими проявлениями сезонного аффективного расстройства являются депрессивные симптомы, связанные с конкретными временами года. Возникновение этого расстройства также связано с биологическими ритмами, такими как продолжительность дня и интенсивность окружающего света [38]. Это свидетельствует о тесной взаимосвязи между депрессией и биологическими ритмами.

По мере развития науки о микробиоме социальные эпидемиологи могут внести свой вклад в понимание того, как более широкая социальная среда формирует микробиом в течение всей жизни. Социальные и биологические процессы взаимодействуют на протяжении всей жизни и приводят к последствиям для здоровья, включая постоянное неравенство в отношении здоровья по социально-экономическому статусу. Механизмы, с помощью которых социальные и демографические факторы формируют микробиом в течение всей жизни, не совсем понятны, но их важность была подчеркнута недавними данными о том, что генетические факторы объясняют небольшие различия в кишечном микробиоме, оставляя факторы окружающей среды в качестве доминирующей детерминанты [39]. Но что представляет собой «среда» в отношении микробиома? Необходимо более широкое рассмотрение того, как социальные, физические и психосоциальные среды формируют микробиом в течение жизненного цикла, чтобы понять различия на уровне индивидуума и популяции в микробиоме, и в конечном итоге как на него повлиять [40].

Проведены исследования роли оси «микробиом — кишечник — мозг» на состояние пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ). ЧМТ является основной причиной смерти и инвалидности, которая представляет собой один из наиболее распространенных видов травм, получаемых населением всего мира. Известно, что она вызывает массовую потерю нейронов и окислительный стресс в области коры вокруг места образования удара [41, 42]. Повреждения головного мозга также вызывают дисбаланс и желудочно-кишечную дисфункцию. В частности, дисфункция кишечного барьера является результатом высокого уровня эндотоксинов в плазме и повышенной кишечной проницаемости после ЧМТ, и данные также указывают на влияние микробиоты кишечника на мозг через указанную ось [43, 44].

Двунаправленное влияние кишечника на мозг модулирует нейровоспалительный процесс, происходящий во время ЧМТ и в последующие часы, дни или недели. Микробиота кишечника также может влиять на функцию мозга и поведение через периферическую и центральную иммунную систему, влияя на уровень циркулирующих цитокинов, которые могут действовать на соответствующие рецепторы в нейронах, глиальных и эндотелиальных клетках. Кишечный микробиом является мощным регулятором иммунной системы; воспалительные изменения, возникающие после травмы головного мозга, являются немедленными и иллюстрируют, как повреждение коры может привести к воспалительным последствиям в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Микробиота кишечника, вероятно, играет роль в регуляции кишечной барьерной функции, которая предотвращает проникновение патогенных соединений, а дисфункция кишечного барьера связана с ЧМТ [45, 46]. Здоровая кишечная микробиота имеет решающее значение для предотвращения бактериальной транслокации. Пробиотики могут принести пользу для здоровья мозга после ЧМТ. Экспериментальные данные, полученные при моделировании инсульта и травм спинного мозга, подтверждают гипотезу о том, что повреждение ЦНС вызывает последующее воздействие на микробиом кишечника, а лечение, направленное на биоразнообразие в кишечнике, может повлиять на исход повреждения ЦНС [48, 49].

Различия в образе жизни и поведении людей, таких как диета, курение и прием лекарств, могут играть важную роль в формировании связей между социальными факторами и микробиомом [50]. Считается, что диета является сильным детерминантом состава и разнообразия кишечного микробиома и способна быстро изменять микробиом и влиять на него в долгосрочной перспективе [51, 52]. В целом диеты с высоким содержанием животного жира и белка имеют тенденцию увеличивать количество кишечных бактерий, связанных с системным воспалением, сниженной чувствительностью к инсулину и более высоким уровнем холестерина и ЛПНП [53]. Напротив, клетчатка, крахмал и антиоксидантные полифенолы, содержащиеся в свежих фруктах и овощах, семенах, чае, какао и вине, способствуют развитию полезных комменсалов, таких как *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Eubacterium*, которые уменьшают воспаление и способствуют укреплению кишечного барьера. Ряд экспериментальных исследований на мышах показывают, что курение изменяет микробиоту кишечника, что приводит к дисбиозу, обогащению патогенными микроорганизмами и воспалительному микроокружению в кишечнике [54]. Несколько ис-

следований на людях показывают, что курение табака также изменяет микробиом полости рта, при этом структурные изменения согласуются с усилением анаэробнозиса наряду с пролиферацией патогенов и снижением устойчивости к колонизации в биопленках полости рта [55, 56]. Воздействие алкоголя на микробиом полости рта и кишечника не так хорошо изучено, как влияние табака, но данные начинают появляться. У подгруппы алкоголиков был обнаружен дисбактериоз толстой кишки, характеризующийся более низким содержанием бактериоидов и более высоким содержанием протеобактерий (с высоким содержанием патогенных микроорганизмов) [57].

Социальные различия в использовании лекарств и их влияние на микробиом еще недостаточно изучены. Воздействие антибиотиков является общеизвестным фактором, определяющим характеристики микробиоты кишечника, что приводит к истощению разнообразия и изменению состава с длительным эффектом [58]. Многие другие широко используемые препараты, включая ингибиторы протонного насоса (ИПП), метформин, статины, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и антипсихотики, все связаны с изменениями в микробиоме кишечника [59].

Таким образом, краткий обзор результатов последних исследований показал значение микробиома человека для сохранения здоровья и необходимость дальнейшего его изучения. Регулирование разнообразия и баланса в здоровом кишечнике по-прежнему является активной областью исследований, впервые проведенных в рамках проекта Human Microbiome Project. Вероятная связь состояния микробиома кишечника и мочи с развитием ряда хронических тазовых болевых синдромов укрепляет наше мнение о необходимости обязательного формирования междисциплинарного подхода к обследованию и лечению пациентов этих групп и дальнейшее изучение микробиома человека может стать одним из значимых звеньев этого подхода.

Литература

1. NIH HMP Working Group, Peterson J, Garges S, et al. The NIH Human Microbiome Project // *Genome Res* 2009; 19: 2317–23.
2. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project // *Nature* 2007; 449: 804–10.
3. Cenit MC, Matzaraki V, Tighechara EF, Zhenakova A. Rapidly expanding knowledge on the role of the gut microbiome in health and disease // *Biochim Biophys Acta* (2014) 1842: 1981–92. doi: 10.1016/j.bbdis. 2014.05.023
4. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body // *PLoS Biol.* 2016; 14 (8): e1002533. doi: 10.1371/journal. pbio. 1002533.
5. Rees T, Bosch T, Douglas AE. How the microbiome challenges our concept of self // *PLoS Biol.* 2018; 16 (2): e2005358. doi: 10.1371/journal. pbio. 2005358
6. Schulberg J, De Cruz P. Characterisation and therapeutic manipulation of the gut microbiome in inflammatory bowel disease // *Intern Med J* 2016; 46: 266–73.
7. Geurts L, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Gut microbiota controls adipose tissue expansion, gut barrier and glucose metabolism: novel insights into molecular targets and interventions using prebiotics // *Benef Microbes* 2014; 5: 3–17.
8. Gagnière J, Raisch J, Veziat J, et al. Gut microbiota imbalance and colorectal cancer // *World J Gastroenterol* 2016; 22: 501–18.
9. Rigoni R, Fontana E, Guglielmetti S, et al. Intestinal microbiota sustains inflammation and autoimmunity induced by hypomorphic RAG defects // *J Exp Med* 2016; 213: 355–75.
10. Moloney RD, Johnson AC, O'Mahony SM, et al. Stress and the Microbiota — Gut — Brain Axis in Visceral Pain: Relevance to Irritable Bowel Syndrome // *CNS Neurosci Ther* 2016; 22: 102–17.
11. Winer DA, Luck H, Tsai S, et al. The Intestinal Immune System in Obesity and Insulin Resistance // *Cell Metab* 2016; 23: 413–26.
12. Xuan C, Shamonki JM, Chung A, et al. Microbial dysbiosis is associated with human breast cancer // *PLoS One* 2014; 9: e83744.
13. Luna RA, Savidge TC, Williams KC. The Brain — Gut — Microbiome Axis: What Role Does It Play in Autism Spectrum Disorder? // *Curr Dev Disord Rep* 2016; 3: 75–81.
14. Корган М. И., Набока Ю. Л., Ибишев Х. С., Гудима И. А. Нестерильность мочи здорового человека — новая парадигма в медицине // *Урология*. — 2014. — № 5. — С. 48–52.
15. Thomas-White K, Brady M, Wolfe AJ, Mueller ER. The bladder is not sterile: History and current discoveries on the urinary microbiome // *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2016 Mar; 11 (1): 18–24.
16. Liss MA, White JR, Goros M et al. Metabolic Biosynthesis Pathways Identified from Fecal Microbiome Associated with Prostate Cancer // *Eur Urol.* 2018; 74 (5): 575–582. doi: 10.1016/j. eururo. 2018.06.033.
17. Magistro G, Stief CG. The Urinary Tract Microbiome: The Answer to All Our Open Questions? // *Eur Urol Focus.* 2019; 5 (1): 36–38. doi: 10.1016/j. euf. 2018.06.011.
18. Arora HC, Eng C, Shoskes DA. Gut microbiome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome // *Ann Transl Med* 2017; 5 (2): 30. doi: 10.21037/atm. 2016.12.32.
19. Shoskes DA, Nickel JC, Rackley RR, et al. Clinical phenotyping in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and interstitial cystitis: a management strategy for urologic chronic pelvic pain syndromes // *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009; 12: 177–83.
20. Shoskes DA, Wang H, Polackwich AS, et al. Analysis of Gut Microbiome Reveals Significant Differences between Men with Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome and Controls // *J Urol* 2016; 196: 435–41.
21. Shoskes DA, Altemus J, Polackwich AS, et al. The Urinary Microbiome Differs Significantly Between Patients With Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome and Controls as Well as Between Patients With Different Clinical Phenotypes // *Urology* 2016; 92: 26–32.
22. Braundmeier-Fleming A, Russell NT, Yang W, et al. Stool-based biomarkers of interstitial cystitis/bladder pain syndrome // *Sci Rep* 2016; 6: 26083.
23. Nickel JC, Stephens A, Landis JR, et al. Assessment of the Lower Urinary Tract Microbiota during Symptom Flare in Women with Urologic Chronic Pelvic Pain Syndrome: A MAPP Network Study // *J Urol* 2016; 195: 356–62.
24. Obata Y, Pachnis V. The Effect of Microbiota and the Immune System on the Development and Organization of the Enteric Nervous System // *Gastroenterology.* 2016 Nov; 151 (5): 836–844. doi: 10.1053/j. gastro. 2016.07.044.
25. Galley JD, Nelson MC, Yu Z et al. Exposure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa — associated microbiota // *BMC Microbiol.* 2014; 14: 189. doi: 10.1186/1471–2180–14–189.
26. Lima-Ojeda JM, Rupprecht R, Baghai TC. «I Am I and My Bacterial Circumstances»: Linking Gut Microbiome, Neurodevelopment, and Depression // *Front Psychiatry.* 2017; 8: 153. doi: 10.3389/fpsy. 2017.00153.
27. Bercik P. The microbiota — gut — brain axis: learning from intestinal bacteria? // *Gut* (2011) 60: 288–9. doi: 10.1136/gut. 2010.226779.
28. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota // *J Clin Invest.* 2015; 125 (3): 926–38. doi: 10.1172/JCI76304.
29. Dinan TG, Cryan JF. The Microbiome — Gut — Brain Axis in Health and Disease // *Gastroenterol Clin North Am.* 2017 Mar; 46 (1): 77–89. doi: 10.1016/j. gtc. 2016.09.007.
30. Kim YK, Shin C. The Microbiota — Gut — Brain Axis in Neuropsychiatric Disorders: Pathophysiological Mechanisms and Novel Treatments // *Curr Neuropharmacol.* 2018; 16 (5): 559–573. doi: 10.2174/1570159X15666170915141036.
31. van de Wouwe M, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota — Gut — Brain Axis: Modulator of Host Metabolism and Appetite // *J Nutr.* 2017 May; 147 (5): 727–745. doi: 10.3945/jn. 116.240481.
32. Eriksson EM, Andrén KI, Kurlberg GK, Eriksson HT. Aspects of the non-pharmacological treatment of irritable bowel syndrome // *World J Gastroenterol.* 2015; 21: 11439–49. doi: 10.3748/wjg. v21. i40.11439.
33. Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. Longitudinal impact of IBS-type symptoms on disease activity, healthcare utilization, psychological health, and quality of life in inflammatory bowel disease // *Am J Gastroenterol.* 2018; 113: 702–12. doi: 10.1038/s41395–018–0021 — z.
34. Halland M, Saito YA. Irritable bowel syndrome: new and emerging treatments // *BMJ* 2015; 350: h1622. doi: 10.1136/bmj. h1622.

35. Hegeman JM, Kok RM, van der Mast RC, Giltay EJ. Phenomenology of depression in older compared with younger adults: meta-analysis // *Br J Psychiatry* 2012; 200: 275–81. 10.1192/bjp.bp.111.095950.
36. Flowers SA, Ellingrod VL. The microbiome in mental health: potential contribution of gut microbiota in disease and pharmacotherapy management // *Pharmacotherapy* 2015; 35: 910–6. 10.1002/phar.1640.
37. Thaiss CA, Levy M, Korem T, Dohnalová L, Shapiro H, Jaitin DA, et al. Microbiota diurnal rhythmicity programs host transcriptome oscillations // *Cell* 2016; 167: 1495–510 e12. 10.1016/j.cell.2016.11.003.
38. Srinivasan V, Singh J, Pandi-Perumal SR, Brown GM, Spence DW, Cardinali DP. Jet lag, circadian rhythm sleep disturbances, and depression: the role of melatonin and its analogs // *Adv Ther*. 2010; 27: 796–813. 10.1007/s12325-010-0065—y.
39. Rothschild D et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota // *Nature*. 2018; 555 (7695): 210–215. doi: 10.1038/nature25973.
40. Prescott SL, Wegienka G, Logan AC, Katz DL. Dysbiotic drift and biopsychosocial medicine: how the microbiome links personal, public and planetary health // *Biopsychosoc Med*. 2018 May 3; 12: 7. doi: 10.1186/s13030-018-0126—z.
41. Dewan MC, Rattani A, Gupta S, Baticulon RE, Hung YC, Punchak M, et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury // *J Neurosurg*. 2018; 10.3171/2017.10.JNS17352. [Epub ahead of print]
42. Abdul-Muneer PM, Chandra N, Haorah J. Interactions of oxidative stress and neurovascular inflammation in the pathogenesis of traumatic brain injury // *Mol Neurobiol*. 2015; 51: 966–79. 10.1007/s12035-014-8752-3.
43. Sundman MH, Chen NK, Subbian V, Chou YH. The bidirectional gut — brain — microbiota axis as a potential nexus between traumatic brain injury, inflammation, and disease // *Brain Behav Immun*. 2017; 66: 31–44. 10.1016/j.bbi.2017.05.009.
44. Hang CH, Shi JX, Li JS, Wu W, Yin HX. Alterations of intestinal mucosa structure and barrier function following traumatic brain injury in rats // *World J Gastroenterol*. 2003; 9: 2776–81. 10.3748/wjg.v9.i12.2776.
45. Benakis C, Brea D, Caballero S, Faraco G, Moore J, Murphy M, et al. Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal $\gamma\delta$ T cells // *Nat Med*. 2016; 22: 516–23. 10.1038/nm.4068.
46. Li H, Sun J, Du J, Wang F, Fang R, Yu C, et al. Clostridium butyricum exerts a neuroprotective effect in a mouse model of traumatic brain injury via the gut — brain axis // *Neurogastroenterol Motil*. 2018; 30: e13260. 10.1111/nmo.13260.
47. Treangen et al. Traumatic Brain Injury in Mice Induces Acute Bacterial Dysbiosis Within the Fecal Microbiome // *Front. Immunol*. 9: 2757. doi: 10.3389/fimmu.2018.02757.
48. Kigerl KA, Hall JC, Wang L, Mo X, Yu Z, Popovich PG. Gut dysbiosis impairs recovery after spinal cord injury // *J Exp Med*. 2016; 213: 2603–20. 10.1084/jem.20151345.
49. Human Microbiome Project C Structure, function and diversity of the healthy human microbiome // *Nature* 2012; 486: 207–14. 10.1038/nature11234.
50. Saint Onge JM, Krueger PM. Health lifestyle behaviors among U. S. adults // *SSM Popul Health*. 2017; 3: 89–98.
51. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome // *Nature*. 2014; 505 (7484): 559–563.
52. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes // *Science*. 2011; 334 (6052): 105–108.
53. 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.
54. Savin Z, Kivity S, Yonath H, Yehuda S. Smoking and the intestinal microbiome // *Arch Microbiol*. 2018; 200: 677–684.
55. Wu J, Peters BA, Dominianni C, Zhang Y, Pei Z, Yang L, et al. Cigarette smoking and the oral microbiome in a large study of American adults. In: *The ISME journal*, vol. 10; 2016. p. 2435–46.
56. Kumar PS, et al. Tobacco smoking affects bacterial acquisition and colonization in oral biofilms // *Infect Immun*. 2011: IAI. 05371–11.
57. Mutlu EA, Gillevet PM, Rangwala H, et al. Colonic microbiome is altered in alcoholism // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012; 302 (9): G966 — G978.
58. Becattini S, Taur Y, Pamer EG. Antibiotic — induced changes in the intestinal microbiota and disease // *Trends Mol Med*. 2016; 22 (6): 458–478.
59. Le Bastard Q, et al. Systematic review: human gut dysbiosis induced by non-antibiotic prescription medications // *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 47 (3): 332–345.