

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616-092

Пальцын А.А.^{1,2}, Свиридкина Н.Б.¹

Инсульт и пробиота

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»,
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8;²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России,
123993, Москва, Россия, Баррикадная ул., д. 2/1, стр. 1

Пробиота (микрофлора кишечника) – важный фактор возникновения, развития, лечения, реабилитации, формирования близких и отдаленных последствий инсульта. Поэтому можно и нужно использовать эти знания для профилактики и лечения этой распространенной и тяжелой, часто смертельной болезни. Важной медицинской характеристикой пробиоты является способность создавать короткоцепочечные жирные кислоты (short-chain fatty acids –SCFA) – энергетический субстрат для мозга и мышц, а также для «второго мозга» – колоноцитов. Для них они не только энергетический субстрат, но и стимулятор пролиферации. Флора, потребляющая SCFA препятствует колонизации кишечника патогенами, например, шигеллами и сальмонеллами, блокирует их адгезию к эпителию, стимулирует рост некоторых полезных анаэробных бактерий. Главный фактор пользы вегетарианской и веганской диеты – благоприятная пробиота.

Ключевые слова: инсульт; пробиота; пребиота; бутират; микрофлора; кишечник**Для цитирования:** Пальцын А.А., Свиридкина Н.Б. Инсульт и пробиота. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2022; 66(4): 166-171.

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.04.166-171

Участие авторов: концепция и дизайн обзора, написание текста, сбор и обработка материала, редактирование и обсуждение окончательной версии обзора – Пальцын А.А., Свиридкина Н.Б. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — все соавторы.**Для корреспонденции:** Пальцын Александр Александрович, email: lrrp@mail.ru**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 02.08.2022

Принята к печати 27.10.2022

Опубликована 15.12.2022

Paltsyn A.A.^{1,2}, Sviridkina N.B.¹

Stroke and probiotics

¹Institute of General Pathology and Pathophysiology,
Moscow, 125315, Russian Federation;²Russian Medical Academy of Postgraduate Education,
Moscow, 123995, Russian Federation

Probiotics (intestinal microflora) are an important factor in the occurrence, development, treatment, rehabilitation, and formation of immediate and long-term consequences of stroke. Therefore, this knowledge can and should be used to prevent and treat this common and severe, often fatal, disease. An important medical characteristic of probiotics is the ability to create short-chain fatty acids (SCFAs), an energy substrate for the brain and muscles, as well as for the “second brain”, colonocytes. For them, SCFAs are not only an energy substrate, but also a proliferation inducer. The SCFA-consuming flora prevents colonization of the intestine by pathogens, such as shigella and salmonella, blocks the pathogen adhesion to the epithelium, and stimulates the growth of some beneficial anaerobic bacteria. A major benefit of vegetarian and vegan diets is favorable probiotics.

Keywords: stroke; probiotics; prebiotics; butyrate; microflora; intestines**For citation:** Paltsyn A.A., Sviridkina N.B. Stroke and probiota. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal).* 2022; 66(4): 166-171. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.04.166-171

For correspondens: Aleksandr A. Paltsyn, Doctor of biol. Sciences, Prof., Laureate of the State Prize of the USSR, Ch. scientific collaborator Institute of General Pathology and Pathophysiology, prof. cafe general pathology and pathophysiology Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, e-mail: lrrp@mail.ru

Author's contribution: Paltsyn A.A., Sviridkina review concept and design, text writing, material collection and processing, editing, discussion of the review, final version – Paltsyn A.A., Sviridkina N.B. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors

Financing. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 02.08.2022

Accepted 27.10.2022

Published 15.12.2022

*«Все болезни начинаются в кишках»
(Древняя догадка, приписываемая Гиппократу)*

Пробиота (микрофлора кишечника) – важный фактор возникновения, развития, лечения, реабилитации, формирования близких и отдаленных последствий инсульта [1]. Проинсультные и противинсультные эффекты пробиоты – это частные случаи всеобъемлющей связи человека со средой обитания, природой и взаимозависимости: человек – природа. Среда не только нас окружает, но и находится внутри, в частности в виде пробиоты и более частной частности – бактерий, образующих короткоцепочечные (не более 5 атомов углерода) жирные кислоты (short-chain fattyacids –SCFA) – питательные вещества для колонизаторов. Всего SCFA 3 с двумя, тремя, и четырьмя углеродными атомами, соответственно: ацетат, пропионат и бутират. Однако в литературе термин *бутират* часто используется как синоним всего комплекса SCFA.

Анаэробная ферментация непереваримых или плохо переваримых полисахаридов (крахмалов, пищевых волокон) – главный по своему биологическому значению процесс в толстом кишечнике. Пропионат производят исключительно анаэробы семейства Clostridiales, а ацетат и бутират имеют более широкий перечень своих продуцентов. SCFA влияют на барьерные и иммунные функции слизистой и на великое множество известных и пока не известных процессов в организме. Все SCFA постоянно присутствуют в крови, стимулируют кровоток в толстой кишке, перистальтику тонкой кишки, влияют на поглощение воды и соли, на чувство насыщения. Вполне современное понимание медицинского значения пробиоты И.И. Мечников изложил более 100 лет назад: «Цель, преследуемая нами, есть превращение нашей кишечной флоры в флору благотворную для нашего здоровья»[2]. Образование SCFA – главный по своему биологическому значению результат ферментативных процессов в толстом кишечнике. Внутривенное или интраперитонеальное введение бутирата улучшает исходы травматических повреждений мозга [3]. Пробиота способна синтезировать большинство встречающихся в мозге нейротрансмиттеров, в том числе: ГАМК, серотонин, дофамин, норадреналин [4].

Потенциал пробиоты обозначается уже таким формальным по сути, но впечатляющим по цифрам фактом. В кишечнике обитает несколько тысяч только известных видов бактерий, регулируемых тремя миллионами генов, что в 150 раз превышает человеческий геном.

Пероральное потребление пробиотиков, таких как *Bifidobacterium spp.*, *Akkermansia munichipilla* и *Faecalis praunitzii*, снижает содержание провоспалительных маркеров у пожилых людей и старых мышей. Эффект достигается ферментацией этими пробиотиками резистентного крахмала и белков в толстой кишке, проявляется повышением содержания бутирата и улучшением состава пробиоты кишечника. В совокупности пробиотики, резистентный крахмал и резистентные белки способствуют здоровому старению [5]. В китайско–американском исследовании 427 пациентов с болезнью Альцгеймера (контроль – 378 здоровых людей) у больных обнаружили уменьшение общего разнообразия пробиоты, увеличенное содержание *Proteobacteria*, *Bifidobacterium* и *Phascolar* [6]. В качестве причины инвалидности и смерти инсульту принадлежит второе место в нисходящем по «убивающей» способности списке болезней современного человечества, – первое место за ишемической болезнью сердца. Во многих случаях за не смертельным в первые сутки инсультом, следует длительный месяц и годы, дорогостоящий, трудно-переживаемый в физическом, моральном, эмоциональном и материальном отношениях процесс реабилитации. Умозрительно существенно улучшить ситуацию могли бы эндоваскулярные тромболитики и тромбэктомия, рекомендуемые для выполнения в ближайшие 8 ч после инсульта. Однако, практика показывает, что для 30-40% больных реканализация в такие сроки оказывается запоздалой, неэффективной, не восстанавливающей циркуляцию, а порой усугубляющей неблагоприятные изменения в пenumбре [7].

Важным патогенетическим фактором инсульта является активация процесса свертывания крови, агрегация кровяных пластинок и образование атероскле-

ротической бляшки, способствующей как тромбированию, так и разрыву сосуда.

Патологические изменения в зоне инсульта не ограничиваются недостаточностью кислорода, глюкозы, других нормальных компонентов обмена, но осложняются появлением и увеличением содержания damage associated molecular patterns (DAMPs) – искаженных «уродливых» молекул-результатов патологической циркуляции, гипоксии, гипервоспаления. DAMPs вызывают повреждения и гибель нейронов и глиоцитов, повреждают ГЭБ, эндокринную регуляцию, стимулируют воспаление [8]. Цитокины, хемокины, высвобождающиеся при повреждении, активируют резидентную микроглию пенумбры [9].

В последние годы появилось большое количество сведений, благодаря которым сложилось убеждение о важной роли кишечной флоры в патогенезе инсульта [10]. При инсульте, как и без него, для питания организма, обеспечения его энерготрат, иммунитета и функции мозга микрофлора кишечника имеет жизненно-важное значение. Нарушение циркуляции в мозге активирует иммунную систему кишечника, повышает проницаемость кишечной стенки. Это, в свою очередь, приводит к эктопии провоспалительных клеток, бактерий, попадающих в кровоток и в ткани головного мозга вместе с DAMPs через нарушенный гематоэнцефалический барьер. Существенной составляющей патогенеза ишемического инсульта – является активация, агрегация тромбоцитов и формирование атеросклеротической бляшки. Возможность образования/необразования бляшки в свою очередь зависит от микрофлоры кишечника – пробиоты. Пробиота играет также важную роль в двухсторонней связи между центральной и кишечной нервными системами.

По-видимому, лучший способ бактериологической терапии инсульта, а также профилактики его возникновения и развития осложнений – создание питанием и образом жизни благоприятной микрофлоры пищеварительного тракта – пробиоты. Это 15.000 ~ 36.000 видов бактерий, преимущественно (70-75%) Firmicutes и Bacteroides, а также археев, эукариотов, вирусов, бактериофагов. На состав пробиоты существенно влияют среда обитания, пищевой, трудовой, бытовой режимы, генетика хозяина. В качестве полезных для метаболизма и барьерной функции пробиотиков обычно указывают *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*. Нежелательны и вредны *Salmonella* и патогенные штаммы *Escherichia coli*. Неблагоприятное соотношение между полезными и вредными считается причиной многих болезней.

Расстройства микрэкосистемы кишечника, нарушающие в нём метаболизм и абсорбцию, могут быть

риск-фактором инсульта. Энтеральная нервная система «второй мозг» взаимодействует с центральной и вегетативной нервными системами. «Второй мозг» осуществляет двунаправленную регуляцию (перистальтики, секреции, иммунологической защиты) комплекса: мозг-кишечник-флора “flora-gut-brain axis” в автономных отношениях с ЦНС. Кишечная флора способна, ферментируя компоненты пищи создавать множество разнообразных метаболитов, – в том числе регуляторов развития, пластичности, функций мозга, BDNF, синоптофизина и др. Интернейроны кишечника (их сотни миллионов «второй мозг») контролируют его динамику, секрецию, иммунологическую защиту и, конечно, связь с большим мозгом. Во взаимодействие вовлекаются энтероэндокринные клетки эпителия, секретирующие пептидные гормоны, с влиянием на перистальтику и воспаление. Общепринятая точка зрения состоит в том, что нервная, иммунная и эндокринная системы используют блуждающий нерв в качестве основного средства связи, тем самым комплексно с большим мозгом участвуют в регуляции оси мозг-кишечник-микробиота. Использование трансплантаций пробиотика (фекальную трансплантацию от здорового донора через зонд в желудок или двенадцатиперстную кишку, другие пути – через колоноскоп, капсулу или клизму) предлагается авторами для лечения многих болезней: фибромиалгии, синдрома хронической усталости, дистопии, болезни Паркинсона, множественного склероза, ожирения, инсулин-резистентности, метаболического синдрома, аутизма [11]. «Вмешательство» инсульта в нервную регуляцию многих и разнообразных функций кишечного микробиома, называемое дисбиозом кишечника, нарушает нормальную двустороннюю передачу сигналов кишечник-мозг, а следовательно, и все управляемые этими сигналами процессы. Следствия: эндотоксемия, системное воспаление, инфекция, неблагоприятное влияние на течение и исход инсульта. Сигналы от кишечника к мозгу опосредуются метаболитами микробного происхождения, такими как N-оксид триметиламин (ТМАО), SCFA, липополисахаридами (LPS) и, наконец, «бактериальными компонентами» в виде живых бактерий. Последнее обстоятельство подсказывает, что восстановление здоровой микробной экологии кишечника жизненноважно и за рамками проблемы успешной реабилитации после ишемического инсульта. Прекращение транслокации бактерий и токсинов в системный кровоток препятствует развитию расстройств обмена и многих сердечно-сосудистых и неврологических болезней.

Все 3 SCFA в физиологических концентрациях увеличивают скорость роста и число митозов в культуре нейральных прогениторных клеток человека [12]. Ки-

шечная микробиота синтезирует несколько незаменимых витаминов, группы В: В₁₂, фолиевую кислоту, биотин, тиамин, рибофлавин, никотиновую кислоту, пиридоксин, пантотеновую кислоту, витамин К. Микробиотой синтезируются важнейшие медиаторы ЦНС – γ -аминомасляная кислота, серотонин.

Наши, далеко не исчерпывающие, упоминания о нейрорегуляциях кишечника оправдывают интерес к энтеральным аспектам риск-факторов и механизмам патогенного и саногенного развития ишемического инсульта. Обращение к литературе показало, что состав микробиоты, а конкретно, малое содержание бутират-продуцирующих видов увеличивает риск развития ишемического инсульта [13] и снижает успешность последующей реабилитации [14]. Вызванные инсультом желудочно-кишечные нарушения неблагоприятно влияют на неврологические результаты лечения пациентов, могут тормозить и даже блокировать процессы реабилитации, устранения неврологического дефицита, увеличить вероятность коморбидности и смертности. Клинические и доклинические исследования, проведенные за последнее десятилетие, продемонстрировали убедительную корреляционную связь между дисбактериозом кишечника и развитием хорошо известных факторов риска инсульта, таких как дислипидемия; резистентность к инсулину; избыточный вес – ожирение; гипертоническая болезнь; диабет 2-го типа; сердечно-сосудистые, цереброваскулярные и неврологические расстройства.

Типичным различием микробиоты молодых и старых мышей является снижение продукции короткоцепочечных жирных кислот – SCFA-главного источника энергии для колоноцитов у старых животных. Когда старые мыши после окклюзии средней мозговой артерии получали фекальную трансплантацию от молодых мышей они восстанавливались быстрее, сравнительно с получавшими трансплантат от старых мышей [15]. Исследование доказало значительное влияние пробиоты на постинсультную реабилитацию.

Ещё большую ценность для медицины имеют результаты аналогичного по схеме американо-китайского *клинического* исследования [16]. В нём участвовали 141 пациент в возрасте ≥ 60 лет, без инсульта в прошлом, разделенные на группы высокого, среднего и низкого риска инсульта по набору известных риск-факторов инсульта и перенесенных заболеваний. Группа высокого риска отличалась от других двух групп повышенным содержанием оппортунистической флоры, скудным присутствием бутират-продуцентов. Содержание бутирата в фекалиях пациентов из группы высокого риска было снижено. Предыдущая работа касается важного в проблеме обстоятельства.

Желудочно-кишечный тракт – самый большой (больше 70% по массе) орган иммунной системы. Изучение иммунологической составляющей проблемы затруднено неизбежным отсутствием результатов бактериологического и иммунологического обследования пациента перед инсультом. Не умаляя значения данных от людей с высоким риском, следует признать, что риск, даже высокий – всё-таки не инсульт. Для надежной профилактики и лечения нужна большая точность. Возникший инсульт стабилизирует и усиливает местные и общие патологические изменения: нарушает проницаемость эпителиального барьера кишечника (межклеточные контакты), перистальтическую подвижность, секрецию муцина бокаловидными клетками, снижает число этих клеток, усиливает воспаление. Развиваются энтерит, эндотоксемия, повышенная проницаемость ГЭБ, нейровоспаление, возрастает продукция ROS и реактивных форм азота – RNS. Повышается вероятность обострения или развития гипертонической болезни, диабета 2 типа, сердечно-сосудистых и неврологических расстройств [17]. Недавние исследования подтвердили положительную корреляцию между дисбиозом кишечника и тяжелым течением инсульта. Патологические механизмы, лежащие в основе дисбактериоза кишечника, вызванного инсультом, включают недостаточность эпителиального барьера кишечника, нарушение моторики кишечника, изменение секреции слизи, потерю бокаловидных клеток, изменения местного иммунного гомеостаза, повышенный уровень ЛПС и воспаление кишечника, перемещение кишечных бактерий в кровотоки и внекишечные органы. Развивается эндотоксемия, и это событие приводит к обострению воспаления, разрушению ГЭБ, усилению нейротоксичности, характеризующейся повышенной продукцией ROS, RNS (reactive nitrogen species), ЛПС, С-реактивного белка, проинфламаторных цитокинов, развитием нейровоспаления. За активацией микроглии следует инфильтрация периферических тканей иммунными клетками, особенно моноцитами, а также Т и В-лимфоцитами. Дисбактериоз кишечника, как уже говорилось, часто сочетается с несколькими проинсультными факторами: гипертоническая болезнь, ожирение, дислипидемия, метаболический синдром, СД2, атеросклероз. Следствием этого становится увеличение зоны инфаркта, числа погибших нейронов, синапсов, глиальных клеток, нарастание дисфункции – тяжелое течение болезни с вероятностью осложнений и повышенной смертности. В сравнении 140 случаев инсульта с 92 контролями обнаружили у больных дисбиоз пропорциональный тяжести инсульта, выразившийся сниженным присутстви-

ем SCFA продуцирующих бактерий и концентрации SCFA в кишечнике. Корректировка этих показателей не избавляла больных от последующего тяжелого течения инсульта. Видимо лечение оказывалось запоздалым. Связь концентрации SCFA с состоянием больного настолько отчетливая, что авторы предлагают использовать этот показатель для определения прогноза.

Есть описания клинических приемов, рекомендуемых для коррекции дисбиоза, путем разрыва порочного проморбидного круга. Для нашей темы наибольший интерес представляет трансплантация пробиоты, о которой уже упоминалось выше.

Полноценная микробиота защищает кишечник от колонизации экзогенными патогенами и препятствует избыточному размножению эндогенных потенциально патогенных микробов — феномен, называемый колонизационной резистентностью [18]. Такое действие обеспечивается конкуренцией за нутриенты и пространство, прямым ингибированием патогенов антимикробными веществами «оседлых штаммов», не благоприятным для патогенов изменением среды. Снижение численности бутират-продуцирующих комменсалов увеличивает содержание кислорода в кишке и благоприятствует экспансии вирулентных сальмонелл. Достаточность бутирата, напротив, стимулирует секрецию муцина бокаловидными клетками и поставляет энергию для создания плотных контактов эпителиоцитами. Введенный орально или в портальную вену бутират существенно (на 50–70%) увеличивает продолжительность сна у мышей и снижает температуру тела. Подкожные или в/б инъекции не оказывают такого действия. Видимо, сенсорный механизм основан на рецепторах расположенных в печени или стенке воротной вены [19]. Sun с соавторами [20] кормили мышей в течение 2 недель бактериями *Clostridium butyricum*. Затем вызывали 20-минутную ишемию мозга окклюзией общей сонной артерии. После реперфузии выяснилось, что кормление животных *C. Butyricum* увеличивало содержание бутирата в мозге, существенно уменьшало, вызванные временной ишемией, неврологический дефицит и деструктивные изменения в гиппокампе, увеличивало активность супероксиддисмутазы.

При стрептококковом менингите у крыс через 10 дней после заражения в контроле (введения физраствора) обнаружили нарушения памяти и снижение содержания BDNF и GDNF в гиппокампе. В опыте (введение бутирата) сохранялась память и уровень экспрессии BDNF и GDNF в гиппокампе [21].

Для здоровья человека вегетарианство и веганство (строже исключая продукты животных) предпочтительнее всеядности. Аргументов в пользу вегетари-

анства много. В нашей теме это развитие более разнообразной и стабильной кишечной микрофлоры. В частности многочисленное присутствие представителей рода *Bacteroides*, способных разлагать сложные растительные полисахариды, такие как крахмал, целлюлоза, пектины. Обильные в растительной пище полифенолы способствуют размножению *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, обладающих противовоспалительным и кардиопротективным действием. Среди них есть виды — производители SCFA. Они (SCFA) нормализуют воспалительную реакцию, восстанавливают ГЭБ, и, конечно, обеспечивают энергией все совершающиеся процессы [22].

Старость (старше 65 лет) неблагоприятно сказывается на составе и функциях микробиоты. Ухудшается пережевывание, качество и количество слюны. Замедляется перистальтика, а следовательно, переваривание и абсорбция. Снижаются аппетит, концентрация пищеварительных соков, соляной кислоты. Следствие: мальабсорбция и избыточная активность бактерий в тонкой кишке. Не способствует пищеварению и частый для такого возраста прием лекарств. Для старческой микробиоты характерно снижение общего разнообразия флоры и, что особенно плохо — производителей SCFA и бутирата в особенности [23].

Преคลินิกские и клинические исследования последних лет показали прочную связь между кишечным дисбиозом и развитием риск-факторов инсульта: дислипидемии, инсулин-резистентности, ожирения, гипертонической болезни, диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых и неврологических болезней, эндотоксемии, нейротоксичности, повышенного содержания ЛПС, увеличения продукции ROS, RNS. Эти риск-факторы могут быть и осложнениями инсульта.

Патогенные проявления кишечного дисбиоза могут быть предотвращены фармакологическими и нефармакологическими воздействиями, диетой [24] антибиотиками, пробиотиками, пребиотиками и их комплексами — синбиотиками, трансплантациями фекалий [17]. Исследования последних лет доказывают, что динамика микробиома поддается благоприятному для здоровья регулированию. Указанными воздействиями удастся восстановить микрофлору кишечника, с высоким уровнем SCFA и бутирата в особенности. При ишемическом инсульте обогащение пробиоты SCFA существенно снижает проницаемость кишечной стенки и воспаление; уменьшает содержание патогенных бактерий (например: *Bacteroides*, *Klebsiella* и *Haemophilus*) и увеличивает популяцию благоприятных для пищеварения таксонов, например: *Lactobacillus*, *Butyricoccus* и *Meganonas*. Пробиота толстого кишечника синтезирует или сти-

мулирует синтез нескольких нейротрансмиттеров, таких как ацетилхолин, гамма-аминомасляная кислота, серотонин, мелатонин, N-ацетил серотонин, глутамат, допамин, норадреналин. Пробиота модулирует активацию иммунной системы. Снижает содержание провоспалительных цитокинов, что благоприятно сказывается на течении инсульта [25]. Такие изменения микробиома подавляют апоптоз нейронов и глиоцитов, препятствуют развитию оксидативного стресса, снижают вероятность развития и объем инфаркта, масштаб неврологических нарушений. Эти данные свидетельствуют о первостепенном значении, медицинской перспективности в поддержании здоровья человека и в проблеме профилактики и лечения инсульта, а именно связи: кишечник – микробиота – мозг.

Литература

(п.п. 1; 2–23 см. References)

2. Мечников И.И. *Молочные микробы и польза, приносимая ими здоровью*. СПб.; 1911.
24. Коваленко Л.В., Белова Е.А., Гуляев А.Е., Кавушевская Н.С., Синукова Т.А., Кривых Е.А. Патологические процессы при метаболическом синдроме как вероятные мишени терапевтического воздействия. *Патогенез*. 2022; 20(1): 4-13.
25. Кабаева Е.Н., Ершов А.В., Литвицкий П.Ф., Тушова К.А., Ноздрюхина Н.В. Особенности механизма развития и течения острого инсульта у пациентов с Covid-19. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2022; 66(2): 10-7. DOI: 10.25557/0031-2991.2022.02

References

1. Yunpeng Liu, Jing Dong, Ziqing Zhang, Yiqi Liu, Yang Wang. How brain infarction links with the Microbiota-Gut-Brain Axis: Hints from studies focusing on the risk factors for ischemic stroke. *Front Neurosci*. 2022; May 24; 16: 877937.
2. Mechnikov I.I. *Milk microbes and the benefits they bring to health [Molochnye mikroby i pol'za, prinosimaya imi zdorov'yu]*. Sankt-Peterburg; 1911.
3. 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.
4. Dinan T.G., Cryan J.F. The microbiome-gut-brain axis in health and disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017; 46: 77–89.
5. Dwina J.W., Huijuan J., Hisanori K. The Potential roles of probiotics, resistant starch, and resistant proteins in ameliorating inflammation during Aging (Inflammaging). *Nutrients*. 2022 Feb; 14(4): 747.
6. Chun-Che H., Chiung-Chih C., Chi-Wei H., Rui N., Chia-Hsiung C. Gut microbiota in patients with Alzheimer's disease spectrum: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2022 Jan 15; 14(1): 477–96. doi:10.18632/aging.203826
7. Balodis A., Radzina M., Miglane E., Rudd A., Millers A., Savlovskis J., et al. Endovascular thrombectomy in anterior circulation stroke and clinical value of bridging with intravenous thrombolysis. *Acta Radiol*. 2019; 60: 308–14.

Сведения об авторах:

Пальцын Александр Александрович, доктор биол. наук, проф., лауреат Государственной премии СССР, гл. науч. сотр. НИИОПП, проф. каф. общей патологии и патофизиологии РМАНПО;
Свиридкина Надежда Борисовна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. НИИОПП.

8. Bustamante A., Simats A., Vilar-Bergua A., Garcia-Berrocoto T., Montaner J. Blood/brain biomarkers of inflammation after stroke and their association with outcome: from C-reactive protein to damage-associated molecular patterns. *Neurotherapeutics*. 2016; 13: 671–84.
9. Gauberti M., De Lizarrondo S.M., Vivien D. The “inflammatory penumbra” in ischemic stroke: from clinical data to experimental evidence. *Eur. Stroke J*. 2016; 1: 20–7.
10. Wenjie H., Xiangyi K., Hui W., Yunqing L., Yimin L. Ischemic stroke and intestinal flora: an insight into brain-gut axis. *Eur J Med Res*. 2022; May 25; 27(1): 73.
11. Choi H.H., Cho Y.-S. Fecal microbiota transplantation: current applications, effectiveness, and future perspectives. *Clinical Endoscopy*. 2016; 49(3): 257–65.
12. Yang L.L., Millischer V., Rodin S., MacFabe D.F., Villaescusa J.C., Lavebratt C. Enteric short-chain fatty acids promote proliferation of human neural progenitor cells. *J Neurochem*. 2019; e14928.
13. Zeng X., Gao X., Peng Y., Wu Q., Zhu J., Tan C., et al. Higher Risk of Stroke Is Correlated with Increased Opportunistic Pathogen Load and Reduced Levels of Butyrate-Producing Bacteria in the Gut. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2019; 9: 4.
14. Tan C., Wu Q., Wang H., Gao X., Xu R., Cui Z. et al. Dysbiosis of Gut Microbiota and Short-Chain Fatty Acids in Acute Ischemic Stroke and the Subsequent Risk for Poor Functional Outcomes. *JPEN J. Parenter. Enter. Nutr*. 2021; 45: 518–29.
15. Lee J., D'Aigle J., Atadja L., Quaicoe V., Honarpisheh P., Ganesh B.P., et al. Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids Promote Poststroke Recovery in Aged Mice. *Circ. Res*. 2020; 127: 453–65.
16. Xiuli Zeng, Xuxuan Gao, Yu Peng, Qiheng Wu, Jiajia Zhu, Chuhong Tan, et al. Higher risk of stroke is correlated with increased opportunistic pathogen load and reduced levels of butyrate-producing bacteria in the gut. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019; 9: 4.
17. Chidambaram S.B., Rathipriya A.G., Mahalakshmi, A.M., Sharma S., Hediya T.A., Ray B., et al. The Influence of Gut Dysbiosis in the Pathogenesis and Management of Ischemic Stroke. *Cells*. 2022; 11(7): 1239.
18. Lawley T.D., Walker A.W. Intestinal colonisation resistance. *Immunology*. 2012; 138:1–11.
19. Szentirmai É., Millican N.S., Massie A.R., Kapás L. Butyrate, a metabolite of intestinal bacteria, enhances sleep. *Sci Rep*. 2019; 9: 7035.
20. Sun J., Ling Z., Wang F., Chen W., Li H., Jin J., et al. Clostridium butyricum pretreatment attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury in mice via anti-oxidation and anti-apoptosis. *Neurosci Lett*. 2016; 613: 30.
21. Barichello T., Generoso J.S., Simões L.R., Faller C.J., Ceretta R.A., Petronillo F., et al. Sodium butyrate prevents memory impairment by re-establishing BDNF and GDNF expression in experimental pneumococcal meningitis. *Mol Neurobiol*. 2015; 52: 734–40.
22. Tomova A., Bukovsky I., Rembert E., Yonas W., Alwarith J., Barnard N.D., et al. The Effects of Vegetarian and Vegan Diets on Gut Microbiota. *Front Nutr*. 2019; 6: 47.
23. Biagi E., Rampelli S., Turroni S., Quercia S., Candela M., Brigidi P. The gut microbiota of centenarians: Signatures of longevity in the gut microbiota profile. *Mech. Ageing Dev*. 2017; 165: 180–4.
24. Kovalenko L.V., Belova E.A., Gulyaev A.E., Kavunovskaya N.S., Sinyukova T.A., Krivikh E.A. Pathological processes in metabolic syndrome as probable targets of therapeutic effects. *Patogenez*. 2022; 20(1): 4-13
25. Kabaeva E.N., Ershov A.V., Litvitsky P.F., Tausheva K.A., Nozdryukhina N.V. Features of the mechanism of development and course of acute stroke in patients with Covid-19. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya*. 2022; 66(2): 10-7. DOI: 10.25557/0031-2991.2022.02