

Обзоры

© Коллектив авторов, 2024

УДК 616.831-005.1-02:616.34-008.9:579.8

Осиков М.В.^{1,2}, Шеломенцев А.В.^{1,3}, Шишкова Ю.С.¹

Роль оси «микробиота – кишечник – головной мозг» в патогенезе ишемического инсульта

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»,
454092, Челябинск, Россия, ул. Воровского, д. 64;

²ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» Россия,
454080, Челябинск, Россия, ул. Воровского, д. 70;

³ГБУЗ «Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн»,
454080, Челябинск, Россия, ул. Медгородок, д. 8

Введение. В настоящее время инсульт занимает второе место среди причин смертности и третье место среди причин инвалидизации населения в мире несмотря на достигнутые успехи в лечении и профилактики, в связи с этим необходимо определение новых патогенетических мишеней в терапии ишемического инсульта (ИИ). Недавние исследования подчеркивают значительный вклад в патогенез ИИ оси «микробиота-кишечник-головной мозг». **Цель работы** – провести критический анализ данных о роли оси «микробиота – кишечник – головной мозг» в патогенезе ИИ в рецензируемых источниках, индексированных в базах данных Pubmed и Российского индекса научного цитирования за период 2019-2024 гг. по ключевым словам: «микробиота кишечника», «ишемический инсульт», «патогенез».

Заключение. Продemonстрировано что ИИ индуцирует кишечный дисбиоз посредством повреждения слизистой оболочки кишечника и кишечного барьера, путем секреции DAMPs, активации TLRs и симпатoadреналовой системы. Условно-патогенная микробиота способна оказывать негативное действие на очаг ишемического повреждения посредством своих сигнальных молекул и метаболитов, так таких как LPS и TMAO, снижая синтез SCFA увеличивает синтез провоспалительных цитокинов в зоне ишемии, вызывает фенотипическую поляризацию микроглии до M1, тем самым поддерживая нейровоспаление, кроме того условно-патогенная микробиота запускает кинурениновый метаболический путь, тем самым снижая синтез мелатонина и его эффекты нейропротекции, опосредованные усиленной экспрессией Bmal1, потенцированием пути Nrf2.

Ключевые слова: ишемический инсульт; патогенез; кишечная микробиота

Для цитирования: Осиков М.В., Шеломенцев А.В., Шишкова Ю.С. Роль оси «микробиота – кишечник – головной мозг» в патогенезе ишемического инсульта. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2024; 68(3): 52–58.
DOI: 10.25557/0031-2991.2024.04.52-58

Участие авторов: научное руководство, концепция исследования, развитие методологии, итоговые выводы – Осиков М.В.;
написание исходного текста, итоговые выводы – Шеломенцев А.В.; научное руководство, редактирование – Шишкова Ю.С.
Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Шеломенцев Алексей Викторович, e-mail: avschelomenzew18@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.07.2024

Принята к печати 14.11.2024

Опубликована 20.12.2024

Osikov M.V.^{1,2}, Shelomentsev A.V.^{1,3}, Shishkova Yu.S.¹

The role of the microbiota-gut-brain axis in the pathogenesis of ischaemic stroke

¹South Ural State Medical University,
64 Vorovskogo str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation;

²Chelyabinsk Regional Clinical Hospital,
70 Vorovskiy str., Chelyabinsk, 454080, Russian Federation;

³Chelyabinsk Regional Clinical Therapeutic Hospital for War Veterans,
8 Medgorodok str., Chelyabinsk, 454080, Russian Federation

Background. Currently, stroke is the second leading cause of mortality and the third leading cause of disability in the world despite advances in treatment and prevention; therefore, it is necessary to identify new pathogenetic targets in the therapy of ischaemic stroke (IS). Recent studies have emphasised the significant contribution of the microbiota-intestinal-cerebral axis to the patho-

genesis of IS. **Aim** - to critically analyse the data on the role of the microbiota-gut-brain axis in the pathogenesis of MI in peer-reviewed sources indexed in the Pubmed and Russian Science Citation Index databases for the period 2019-2024 using the following keywords: "gut microbiota", "ischemic stroke", "pathogenesis".

Conclusion. It has been demonstrated that AI induces intestinal dysbiosis by damaging the intestinal mucosa and the intestinal barrier through the secretion of DAMPs, activation of TLRs and the sympathoadrenal system, inducing intestinal dysbiosis; opportunistic microbiota is able to exert a pathogenic effect on the focus of ischaemic injury through its signalling molecules and metabolites, such as LPS and TMAO, reduced SCFA synthesis increase the synthesis of pro-inflammatory cytokines in the ischaemic zone cause phenotypic polarisation of microglia to M1, thereby supporting neuroinflammation; in addition, opportunistic microbiota triggers the kynurenine metabolic pathway, thereby reducing melatonin synthesis and its neuroprotective effects mediated by increased expression of Bmal1 and potentiation of the Nrf2 pathway.

Keywords: ischaemic stroke; pathogenesis; gut microbiota

For citation: Osikov M.V., Shelomentsev A.V., Shishkova Yu.S. The role of the microbiota-gut-brain axis in the pathogenesis of ischaemic stroke. *Patologicheskaya Fiziologiyai Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2024; 68(4): 52–58. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.04.52-58

Author's contribution: scientific guidance, research concept, development of methodology, final conclusions – Osikov M.V.; writing the text – Shelomentsev A.V.; scientific guidance – Shishkova Y.S. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: *Shelomentsev A.V.*, e-mail: avschelomenzew18@mail.ru

Information about the authors:

Osikov M.V., <https://orcid.org/0000-0001-6487-9083>

Shelomentsev A.V., <https://orcid.org/0009-0002-1710-3922>

Shishkova Y.S., <https://orcid.org/0000-0001-8678-6267>

Financing. The study had no sponsorship.

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

Received 15.07.2024

Accepted 14.11.2024

Published 20.12.2024

Введение

Инсульт занимает второе место среди причин смертности и третье среди причин инвалидизации в мире [1]. В Российской Федерации в течение последних 5 лет было зарегистрировано от 435,2 до 470 тыс случаев инсульта, причем 30% пациентов умирают в течение первого года после эпизода острого нарушения мозгового кровообращения. Кроме того, экономическое бремя последствий инсульта составило более 490 млрд рублей в год, что может свидетельствовать о высоких материально-экономических затратах для оказания медицинской помощи [2]. Несмотря на используемые современные методы диагностики и терапии ишемического инсульта (ИИ) сохраняется неблагоприятный прогноз в отношении здоровья и качества жизни для большинства пациентов, а в связи с поздним обращением пациентов с ИИ за медицинской помощью и значительной затратой времени на диагностические исследования возникает риск развития осложнений и побочных эффектов терапии, направленной на нейропротекцию и использование реперфузионных методов лечения [3]. Патогенез ИИ включает такие механизмы, как нейровоспаление, эк-

сайтотоксичность, оксидативный стресс, гибель нейронов не только в очаге ишемического повреждения, но и в зоне пенумбры [4]. Вследствие ИИ инициируется локальный флогоз, посредством фенотипической поляризации микроглии (M1), которая обеспечивает синтез провоспалительных цитокинов, оказывающих прямое повреждающее действие на нейроны в очаге ишемии [5, 6]. ИИ вызывает дисфункцию АТФ-зависимых ионных каналов, располагающихся в мембране нейронов, в частности, кальциевой АТФ-азы, что приводит к перегрузке кальцием нейронов, повышенному синтезу глутамата и чрезмерной стимуляции N-метил-D-аспарататных рецепторов (NMDAR) на постсинаптической мембране, вызывая деполяризацию митохондрий и активацию оксидативного стресса [7, 8]. Под действием активных форм кислорода формируется переходная митохондриальная пора (МРТР), с дальнейшим выходом цитохрома С и активацией эффекторных каспаз, запуском внутреннего пути апоптоза с синергической активацией внешнего пути, опосредованного провоспалительными цитокинами, включая TNF α / β , хемокины, интерлейкин-1 β

и др., синтезируемые М1 [4, 9, 10]. Невзирая на сложность и обширность патогенетических событий, развивающихся в очаге ишемического повреждения головного мозга, все больше данных свидетельствуют о значимой роли оси «кишечник — микробиота — головной мозг» в патогенезе ИИ [11]. С одной стороны, кишечная микробиота и ее метаболиты оказывают влияние на функциональную активность нейронов головного мозга и нейронов кишечника, посредством нейрональных, эндокринных и иммунных механизмов [12]. Продemonстрировано, что измененный микробиом кишечника может приводить к замедлению энтеральной моторики, усилению эндотоксемии, тем самым потенцируя механизмы местного и системного флогоза [13]. С другой стороны, ИИ повышает проницаемость кишечного барьера, приводя к транслокации в системный кровоток микробиоты и ее продуктов метаболизма, таких как липополисахарид (LPS) и триметиламиноксид (ТМАО), которые оказывают прямое цитотоксическое действие на нейроны головного мозга [1]. Представленные данные актуализируют потребность в дальнейшем изучении взаимосвязи между кишечной микробиотой и основных звеньев патогенеза ИИ, что позволит разработать новые интервенционные подходы для лечения ИИ, направленные на коррекцию кишечного дисбиоза и прерыванию патохимического каскада острой церебральной ишемии [10].

Целью работы явился критический анализ данных о роли оси «микробиота — кишечник—головной мозг» в патогенезе ишемического инсульта в рецензируемых источниках, индексированных в базах данных Pubmed и Российского индекса научного цитирования за период 2019-2024 гг. по ключевым словам: «микробиота кишечника», «ишемический инсульт», «патогенез».

Синтез данных и их анализ

Стратегия поиска. Для проведения систематического обзора в базах данных Pubmed и Российского индекса научного цитирования, был произведен поиск соответствующих исследований за 2019-2024 гг. по ключевым словам: «микробиота кишечника», «ишемический инсульт», «патогенез».

Исключения из исследования. Были исключены тезисы без полных текстов и обзорные статьи.

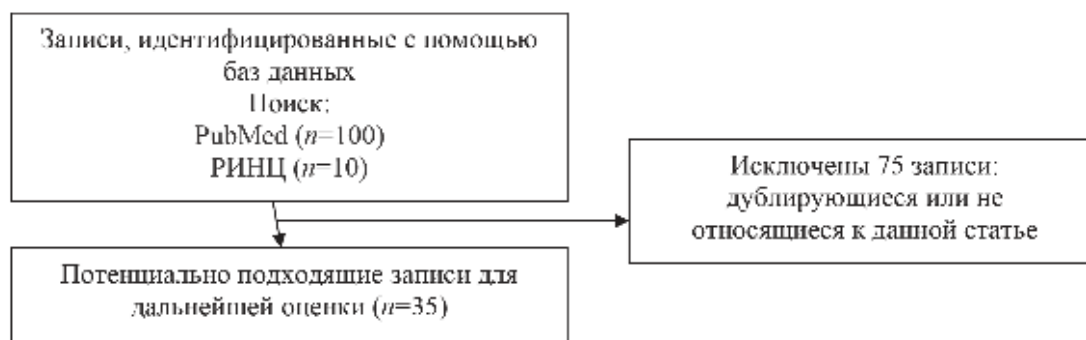
Извлечение данных. Из каждого включенного исследования была извлечена следующая информация: авторы, год публикации, область, план исследования.

Результаты

Стратегия поиска выявила 100 записей из PubMed и 10 из Российского индекса научного цитирования. После исключения дублирующих и нерелевантных записей в статью были включены 35 исследований и проведен анализ их результатов (см. рис.).

Влияние ишемического инсульта на микробиоту кишечника

В ходе нескольких исследований показано что, основными представителям микробиоты кишечника у пациентов с инсультом являлись *Megasphaera*, *Enterobacter* и *Desulfovibrio*, что значительно отличалось от здоровых субъектов, где преобладали *Blautia*, *Roseburia*, *Anaerostipes*, *Bacteroides*, *Lachnospiraceae* и *Faecalibacterium* [14-16]. В ряде исследований было доказано, что ИИ вызывает изменения микробиоты кишечника путем активации энтеральной иммунной системы [17]. ИИ индуцирует синтез нейронами молекул, связанных с повреждением (DAMPs), которые посредством связывания с Toll-подобными рецепторами



Блок схема стратегии поиска.

Block diagram of the search strategy.

ми (TLRs), усиливают экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток сосудов кишечника, вызывая миграцию и последующую инфильтрацию кишечной стенки иммунокомпетентными клетками, такими как нейтрофилы, дендритные клетки, Т-хелперы (Th17, Th1), инициируя локальный флогоз, вызывая гибель эпителиальных и бокаловидных клеток слизистой оболочки кишечника, что приводит к истончению слизистой оболочки кишечного барьера, вызывая обильный рост условно-патогенной флоры [18]. Кишечная слизь состоит в основном из белков муцинов, которые представляют собой сложные агрегаты структурных гликопротеинов со специфическими О-связанными гликанами (O-glycans), являющихся основным источником углерода для комменсальных бактерий кишечника. Истончение слизистой оболочки кишечника приводит к дефициту углерода и гибели резидентной флоры кишечника. Напротив, условно-патогенные бактерии способны к глюконогенезу, что способствует их избыточному росту [19].

Показано что, при ишемическом инсульте наблюдается избыточный синтез норэпинефрина (NE) в кишечной стенке посредством прямой норадренергической стимуляции пейеровых бляшек кишечника через симпатoadреналовую систему. NE увеличивает скорость роста и экспрессию факторов вирулентности микробиоты кишечника, а также модулирует ее взаимодействие с энтероцитами, приводя к NE-индуцируемой колонизации эпителия кишечника условно-патогенной микробиотой. В исследовании *in vitro* на клетках аденокарциномы ободочной кишки (Cосса2), которые структурно и функционально схожи с энтероцитами тонкого кишечника человека, подвергшиеся инфицированию *Escherichia coli* (AIEC) в присутствии NE, показали что NE значительно усиливал адгезию и инвазию AIEC к Cосса2 посредством экспрессии гена *fim A*. AIEC индуцировала синтез молекулы адгезии, связанной карциноэмбриональным антигеном (CEACAM6) на Cосса2, что приводило к избыточному росту AIEC в культуре клеток [20].

Влияние микробиоты кишечника на патогенез ишемического инсульта

Источников по данной теме оказалось немного, но в этих исследованиях было показано влияние микробиоты кишечника на основные патогенетические звенья ИИ, такие как оксидативный стресс, нейровоспаление, апоптоз в нервной ткани [21, 22]. Комменсальная и условно-патогенная кишечная микробиота посредством LPS может влиять на внутриклеточный уровень активных форм кислорода (АФК) в нейро-

нах ишемического повреждения путем модулирования активности митохондрий через сигнальный путь, связанный с фактором транскрипции Nrf2/элементом антиоксидантного ответа (ARE), который является центральным звеном в антиоксидантной защите клеток. Связывание LPS с Kelch-подобным эпихлоргидрин-ассоциированным белком-1 (Keap1), угнетает процессы убиквитинпротеинизации Nrf2, снижая его транскрипционную активность, приводя к инактивации АФК. В другом исследовании, выполненном на мышах продемонстрировано, что при ИИ *Clostridium butyricum* посредством синтеза бутирата усиливал экспрессию нейротрофического фактора роста головного мозга (BDNF), ингибировал экспрессию Bcl-2 и Bax, приводя к снижению апоптотической гибели нейронов в зоне пенумбры путем прямого фосфолирования нейрональной протеинкиназы-B [21]. Ряд исследований, отражают значительный вклад кишечной микробиоты в индукцию и поддержание нейровоспаления, так *Listeria monocytogenes* способна посредством компонентов клеточной стенки (LPS) и собственных метаболитов (ТМАО) стимулировать дифференцировку эффекторных Т-клеток, повышать проницаемость гематоэнцефалического барьера, а также усиливать инфильтрацию Т-клетками зоны ишемического повреждения, тем самым усугубляя локальный флогоз в очаге ишемического повреждения [22].

Было показано, что представители комменсальной биоты действуют на звенья патогенеза ИИ по-разному. Так, связывание LPS с Kelch-подобным эпихлоргидрин-ассоциированным белком-1 (Keap1) угнетает процессы убиквитин- протеинизации Nrf2, снижая его транскрипционную активность, приводя к инактивации АФК.

Роль сигнальных молекул условно-патогенной микробиоты кишечника и эндогенного мелатонина в патогенезе ишемического инсульта

Влияние условно-патогенной микробиоты кишечника на патогенез ИИ опосредовано структурными компонентами клеточной стенки бактерий, а также их метаболитами. Среди них все большее значение в патогенезе ИИ занимают липополисахарид (LPS), три-метиламиноксид (ТМАО), короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA) [23]. LPS обладает выраженным провоспалительным потенциалом, являясь основным компонентом бактериальной стенки грамотрицательных бактерий. ИИ приводит к повышению проницаемости кишечного барьера, вызывая системную эндотоксемию, опосредованную LPS [24]. Так, в исследовании на выполненном на мышах, было показано, что

LPS индуцирует активацию TLR4 на иммунных клетках, эндотелиоцитах и клетках микроглии, что приводит к усиленному синтезу провоспалительных цитокинов, которые могут оказывать прямое цитопатическое действие на нейроны головного мозга [25]. Следует отметить, что значительный вклад в развитие нейровоспаления при ИИ вносит ТМАО, который синтезируется кишечной микробиотой из фосфотидилхолина и L-карнитина, поступающих с пищей. Продemonстрировано, что высокий уровень ТМАО в плазме крови мышей, вызывал фенотипическую поляризацию микроглии до M1, усиливал синтез провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α и IL-1 β в зубчатой извилине, усиливая вторичное повреждение нейронов головного мозга после инсульта [26]. Показано, что высокие уровни ТМАО в крови способны вызывать гиперагрегацию тромбоцитов, усиливать атерогенез, повышая риск тромбообразования в церебральных артериях [26]. Напротив, SCFA, такие как бутират, ацетат, пропионат, образующиеся посредством анаэробной ферментации пищевых волокон и крахмала, обладают иммуномодулирующим и нейропротективным эффектом [27]. Данные эффекты опосредованы ацетилированием гистонов. Кроме того, SCFA способны активировать рецепторы, связанные с G-белком на энтероэндокринных клетках, приводя к секреции глюкагоноподобного пептида-1 (GLP1), холецистокинина (ССК) и пептида YY (PYY), которые усиливают метаболизм глюкозы, активируют процессы анаэробного гликолиза в нейронах, тем самым уменьшая площадь очага ишемического повреждения в головном мозге [27]. Иммуномодулирующее влияние SCFA при ИИ реализуется посредством потенцирования эффектов интерлейкина-10 (IL-10), снижения синтеза провоспалительных цитокинов в очаге повреждения головного мозга путем подавления активности M1 и Т-хелперов 1 типа (Th1). Данные активные метаболиты бактерий снижают экспрессию провоспалительных молекул адгезии эндотелиоцитов-1 (VCAM-1), обеспечивая поддержание целостности ГЭБ при ИИ [27]. Так, в клиническом исследовании обнаружено, что дисбиотические изменения кишечной микробиоты приводили к снижению концентрации SCFA в плазме крови, что коррелировало с большим объемом поражения вещества головного мозга по сравнению с пациентами без дисбиотической трансформации. Таким образом, дисбиоз кишечника увеличивал площадь ишемического повреждения головного мозга путем снижения синтеза SCFA, что нивелирует эффекты нейропротекции и иммуномодуляции данных молекул,

за счет уменьшения активности Treg, M1, количества IL17⁺ $\gamma\delta$ Т-клеток в зоне ишемического повреждения головного мозга [28].

Кишечные микробные метаболиты, такие как пропионовая и масляная кислота, а также метаболит триптофана индол обеспечивают синтез 5-гидрокситриптофана (5НТ), который усиливает секрецию мелатонина через арилалкиламин-N-ацетилтрансферазу (AANAT) и ацетилсеротонин-O-метилтрансферазу (ACMT) [29, 30]. Мелатонин способен усиливать экспрессию генов циркадных ритмов Bmal1. Так, в модели ИИ выполненного на мышах было продемонстрировано, что синтез мелатонина при ИИ возрастал, приводя к инактивации ингибиторов протеинкиназы-B (PKB) в нейронах, посредством усиленной экспрессии Bmal1, снижая апоптотическую гибель нейронов в очаге ишемического повреждения. В модели ИИ, на крысах продемонстрировано, что большая концентрация мелатонина содержится в митохондриях печени крыс в сравнении с плазмой крови, при этом ИИ индуцирует выход мелатонина в цитозоль гепатоцитов и далее в системный кровоток с последующим поглощением АФК в зоне ишемии. Показано, что эндогенный мелатонин способен ингибировать путь NF κ B, одновременно потенцируя путь Nrf2, снижая секрецию провоспалительных цитокинов в зоне ишемического повреждения [29, 31]. Дисбиоз кишечника, вызванный ИИ, запускает кинурениновый метаболический путь, способствуя синтезу кинуренина из триптофана, снижая образование мелатонина, тем самым нивелируя его эффекты нейропротекции в очаге ишемии [29, 31].

Заключение

Проведенный анализ литературных данных в рецензируемых источниках, индексированных в базах данных Pubmed и Российского индекса научного цитирования за период с 2019 по 2024 гг., позволяет сделать вывод о том что, ИИ посредством секреции DAMPs, активации TLRs, приводит к изменениям в энтеральной иммунной системе с индукцией локального флогоза кишечной стенки, вызывая повреждение слизистой оболочки кишечника и слизистого барьера, а также к активации симпатoadреналовой системы, способствуя формированию дисбиоза кишечника с преобладанием условно-патогенной микробиоты, такой как *Megasphaera*, *Enterobacter* и *Desulfovibrio*. Условно-патогенная микробиота способна оказывать негативное действие на очаг ишемического повреждения посредством своих сигнальных молекул и метаболитов, так таких как, LPS и ТМАО, а сниженный синтез SCFA усиливает продукцию провоспалительных цитокинов

в зоне ишемии вызывает фенотипическую поляризацию микроглии до M1, тем самым поддерживая нейровоспаление, кроме того условно-патогенная микробиота запускает кинурениновый метаболический путь, тем самым снижая синтез мелатонина и его эффекты нейропротекции, опосредованные усиленной экспрессией Bmal1 и потенцированием пути Nrf2.

Литература/References

- Amado B., Melo L., Pinto R., Lobo A., Barros P., Gomes J.R. Ischemic stroke, lessons from the past towards effective preclinical models. *Biomedicine*. 2022; 10(10): 2561. <https://doi.org/10.3390/biomedicine10102561>
- Arkelius K., Vivien D., Orset C., Ansar S. Validation of a stroke model in rat compatible with rt-PA-induced thrombolysis: new hope for successful translation to the clinic. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 12191. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69081-0>
- Chaparro-Cabanillas N., Arbaizar-Rovirosa M., Salas-Perdomo A., Gallizioli M., Planas A.M., Justicia C. Transient middle cerebral artery occlusion model of stroke. *J Vis Exp*. 2023; (198). <https://doi.org/10.3791/65857>
- Dirnagl U. *Neuromethods*. Vol. 120. Springer; Saskatoon, SK, Canada: 2016. Rodent Models of Stroke.
- Dutra B.G., Tolhuisen M.L., Alves H.C.B.R., Treurniet K.M., Kappelhof M., Yoo A.J., et al. Thrombus imaging characteristics and outcomes in acute ischemic stroke patients undergoing endovascular treatment. *Stroke*. 2019; 50: 2057–64. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.024247>
- Feske S.K. Ischemic stroke. *Am J Med*. 2021; 134(12): 1457–64. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.07.027>
- Gonzalez L.F., Warner D.S., Sheng H., Chaparro E. Endovascular middle cerebral artery embolic stroke model: a novel approach. *J Neurointerv Surg*. 2022; 14(4): 413. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2021-017370>
- Kim G.W., Sugawara T., Chan PH: Involvement of oxidative stress and caspase-3 in cortical infarction after photothrombotic ischemia in mice. *Cereb Blood Flow Metab*. 2000; 20(12): 1690–701. <https://doi.org/10.1097/00004647-200012000-00008>
- Konduri P.R., Marquering H.A., van Bavel E.E., Hoekstra A., Majjoie C.B.L.M. INSIST Investigators. In-Silico trials for treatment of acute ischemic stroke. *Front Neurol*. 2020; 11: 558125. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.558125>
- Lemmerman L.R., Harris H.N., Balch M.H.H., Rincon-Benavides M.A., Higuera-Castro N., Arnold D.W., et al. Transient middle cerebral artery occlusion with an intraluminal suture enables reproducible induction of ischemic stroke in mice. *Bio Protoc*. 2022; 12(3): e4305. <https://doi.org/10.21769/BioProtoc.4305>
- Lin X., Wang H., Chen J., Zhao P., Wen M., Bingwa L.A., et al. Non-human primate models of ischemic stroke and neurological evaluation after stroke. *J Neurosci Methods*. 2022; 376: 109611. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2022.109611>
- Li Y., Zhang J. Animal models of stroke. *Animal Model Exp Med*. 2021; 4(3): 204–19. <https://doi.org/10.1002/ame2.12179>
- Miller C., Padmos R.M., van der Kolk M., Józsa T.I., Samuels N., Xue Y., et al. In silico trials for treatment of acute ischemic stroke: Design and implementation. *Comput Biol Med*. 2021; 137: 104802. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2021.104802>
- Li N., Wang X., Sun C., Wu X., Lu M., Si Y., et al. Change of intestinal microbiota in cerebral ischemic stroke patients. *BMC Microbiol*. 2019; 19: 191. <https://doi.org/10.1186/s12866-019-1552-1>
- 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. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2021; 45: 518–29. <https://doi.org/10.1002/jpen.1861>
- Xia G.-H., You C., Gao X.-X., Zeng X.-L., Zhu J.-J., Xu K.-Y., et al. Stroke dysbiosis index (SDI) in gut microbiome are associated with brain injury and prognosis of stroke. *Front. Neurol*. 2019; 10: 397. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00397>
- Sun H., Gu M., Li Z., Chen X., Zhou J. Gut microbiota dysbiosis in acute ischemic stroke associated with 3-month unfavorable outcome. *Front Neurol*. 2021; 12: 799222. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.799222>
- Renamastika S.N., Wahyuningrum D.R., Putri V.A., Aisy R. Prebiotics for Acute Ischemic Stroke. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2021; 2021: 1–10. <https://doi.org/10.22159/ijpps.2021v13i5.41110>
- Trotman-Lucas M., Gibson C.L. A review of experimental models of focal cerebral ischemia focusing on the middle cerebral artery occlusion model. *F1000Research*. 2021; 10: 242. <https://doi.org/10.12688/f1000research.51752.2>
- Gao T., Wang Z., Cao J., Dong Y., Chen Y. Melatonin ameliorates corticosterone-mediated oxidative stress-induced colitis in sleep-deprived mice involving gut microbiota. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021: 9981480. <https://doi.org/10.1155/2021/9981480>
- Long J., Wang J., Li Y., Chen S. Gut microbiota in ischemic stroke: Where we stand and challenges ahead. *Front Nutr*. 2022; 9: 1008514. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1008514>
- Lee J., D'aigle J., Atadja L., Quaioco 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.316448>
- Honarpisheh P., Bryan R.M., McCullough L.D. Aging microbiota-gut-brain axis in stroke Risk and Outcome. *Circ Res*. 2022; 130(8): 1112–44. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.319983>
- 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. <https://doi.org/10.3390/cells1107123>
- Kurita N., Yamashiro K., Kuroki T., Tanaka R., Urabe T., Ueno Y., et al. Metabolic endotoxemia promotes neuroinflammation after focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020; 40(12): 2505–20. <https://doi.org/10.1177/0271678X19899577>
- Wu W.K., Chen C.C., Liu P.Y., Panyod S., Liao B.Y., Chen P.C., et al. Identification of TMAO-producer phenotype and host-diet-gut dysbiosis by carnitine challenge test in human and germ-free mice. *Gut*. 2019; 68(8): 1439–49. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317155>
- Wang J., Zhang H., He J., Xiong X. The role of the gut microbiota in the development of ischemic stroke. *Front. Immunol*. 2022; 13: 845243. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.845243>
- Hu W., Kong X., Wang H., Li Y., Luo Y. Ischemic stroke and intestinal flora: an insight into brain-gut axis. *Eur J Med Res*. 2022; 27: 73. <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00691-2>
- Ma N., Zhang J., Reiter R.J., Ma X. Melatonin mediates mucosal immune cells, microbial metabolism, and rhythm crosstalk: A therapeutic target to reduce intestinal inflammation. *Med. Res. Rev*. 2020; 40(2): 606–32. <https://doi.org/10.1002/med.21628>

30. Rudzki L., Stone T.W., Maes M., Misiak B., Samochowiec J., Szulc A. Gut microbiota-derived vitamins - underrated powers of amultipotent ally in psychiatric health and disease'. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2021; 107: 110240. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110240>
31. Beker M.C., Caglayan B., Caglayan A.B., Kelestemur T., Yalcin E. Interaction of melatonin and Bmal1 in the regulation of PI3K/AKT pathway components and cellular survival. *Scientific Reports*. 2019; 9: 19082–2. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55663-0>

Сведения об авторах:

Осиков Михаил Владимирович, доктор мед. наук, проф., зав. каф. патофизиологии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»; руководитель, отдел научной работы ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» Россия;

Шеломенцев Алексей Викторович, ассистент каф. патофизиологии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»; врач невролог, отделение специалистов терапевтического профиля ГБУЗ «Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн» Россия;

Шишкова Юлия Сергеевна, доктор мед. наук, проф., каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет».