

Н.Е. Гаращенко, Н.Е. Смуррова, Н.В. Семёнова, Н.Л. Белькова, У.М. Немченко,
Е.С. Клименко, Р.Е. Зугеева, С.И. Колесников, И.М. Мадаева, Л.И. Колесникова

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА ПРИ НАРУШЕНИЯХ СНА В МЕНОПАУЗЕ

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16,
e-mail: natkor_84@mail.ru

В работе представлены результаты исследования микробиоты кишечника у женщин в менопаузе с нарушениями сна на основании разных оценок его качества. В исследовании приняли участие 96 женщин с менопаузальным статусом. Качество сна оценивали по трем анкетам: индекс тяжести инсомнии (ISI), Питтсбургский индекс качества сна (PSQI) и шкала сонливости Эпворта. Оценку качественного и количественного состава микробиоты проводили микробиологическими и молекулярно-генетическими методами. В группе с нарушениями сна (согласно PSQI) молекулярно-генетический анализ микробиома выявил повышенное содержание *Enterococcus spp.* ($p=0,03$), *Clostridium perfringens* ($p=0,01$) и *Shigella spp.* ($p=0,04$). По сравнению с контрольной группой, при умеренных нарушениях сна (по опроснику ISI) увеличено содержание *Clostridium perfringens* ($p=0,02$). Согласно шкале Эпворта, отмечено более высокое содержание *Bifidobacterium spp.* ($p=0,04$), *Prevotella spp.* ($p=0,02$) и *Eubacterium rectale* ($p=0,04$) в группе с избыточной дневной сонливостью по сравнению с контрольной группой. Таким образом, у женщин в менопаузе выявлена взаимосвязь состава и структуры микробиоты кишечника и нарушений сна.

Ключевые слова: микробиота кишечника, нарушения сна, менопауза

Инсомнические расстройства — нарушения сна, характеризующиеся трудностями засыпания и частыми ночных пробуждениями, — широко распространены у пожилых людей по причине возрастных изменений циркадных ритмов, а также из-за сопутствующих соматических и психических заболеваний. Дефицит половых гормонов способствует развитию инсомнических расстройств чаще у женщин [4]. Возрастное снижение активности функционального состояния мозга и его взаимообусловленность с континуумом сон—бодрствование приводит к преждевременному (патологическому) старению с проявлениями нейродегенерации [7]. Инсомния при отсутствии лечения может повышать риск различных неблагоприятных состояний, включая повышенную утомляемость, снижение когнитивных функций, депрессию и ухудшение качества жизни [5]. Оценка тяжести

инсомнии включает объективные и субъективные показатели. Субъективные измерения выполняют при помощи Питтсбургского индекса качества сна (PSQI), индекса тяжести бессонницы (ISI), шкалы сонливости Эпворта (Epworth), шкалы тяжести усталости (FSS) и дневников сна [6, 26, 28].

Доказано существование двусторонней регуляции сна и состава микробиоты кишечника через метаболические, иммунные и нейронные пути согласно концепции «сось микробиота—кишечник—мозг» [43]. Некоторыми исследователями установлены изменения в составе кишечного микробиоценоза при нарушениях сна [10, 25, 41, 45]. При этом восстановление нормы и устранение дисбиотических нарушений микробиоты кишечника оказывает терапевтический эффект при расстройствах сна [43]. Микробиота кишечника может оказывать влияние на состояние организма, в том числе изменения окислительно-восстановительный баланс, модулируя синтез ферментов с про- и антиоксидантной активностью [21, 30, 37]. Важным представляется исследование состояния кишечной микробиоты не только как показателя для дополнительной диагностики и терапии расстройств сна, но также для профилактики и коррекции окислительного стресса, развитие которого отмечают при инсомнических расстройствах [5].

Классическим методом определения состояния микробиоты кишечника является бактериологический анализ на дисбиоз, основанный на культивировании основных представителей нормо- и патобиоты кишечника. Данный метод имеет ограничение, поскольку более чем 70% микроорганизмов кишечника являются труднокультивируемыми или некультивируемыми [46]. В последнее время появляются тест-системы, основанные на использовании молекулярно-генетического подхода к анализу состава и структуры микробиоты кишечника. Метод мультиплексной ПЦР в реальном времени, лежащий в основе данных тест-систем, позволяет увели-

чить разнообразие определяемых микроорганизмов и провести их количественную оценку в составе кишечной микробиоты. Одной из таких тест-систем является «Колонофлор» («Альфалаб», Россия), предназначенная для исследования микробиоты толстой кишки методом ПЦР с флюоресцентной детекцией в реальном времени. Вариант комплектации «Колонофлор Премиум» позволяет определять 32 показателя кишечной микробиоты, большая часть которых представлена группами анаэробных труднокультивируемых микроорганизмов. Изменение содержания этих микроорганизмов в составе кишечной микробиоты имеет доказанную клиническую значимость. Преимуществами «Колонофлор» в сравнении с бактериологическим анализом является возможность детектирования труднокультивируемых микроорганизмов, скорость выполнения анализа и автоматизированная интерпретация результатов.

Однако важно отметить, что тест-система «Колонофлор» ограничивается только количественным определением представителей кишечной микробиоты. При этом бактериологический анализ состава кишечной микробиоты, основанный на культивировании, до сих пор остается золотым стандартом, поскольку с помощью данного подхода определяют важные биологические свойства отдельных микроорганизмов — морфологические, культуральные, биохимические и токсигенные. Также при выявлении патогенных микроорганизмов определяется их чувствительность к антимикробным препаратам и бактериофагам, что важно для эффективной коррекции дисбиоза кишечника.

С 2019 г. «Колонофлор» применяют в клинической практике. Кроме того, за это время данную тест-систему применяли в различных научных исследованиях. Так, с помощью «Колонофлор» оценивали микробиоту кишечника людей разного возраста [9], пациентов с антибиотик-ассоциированным колитом [13], миелопролиферативными заболеваниями [8] и др. Интересные данные были получены в работе А.В. Сметанкиной и соавт., в которой качественно и количественно оценивали состояние кишечной микробиоты у женщин в период менопаузального перехода [11]. Стоит отметить, что на момент написания статьи исследований по оценке микробиоты кишечника у женщин с расстройствами сна в менопаузе с применением тест-системы «Колонофлор» не проводили.

Цель исследования — определение значимых бактериальных маркеров микробиоты кишечника у женщин с нарушениями сна в менопаузе на основании разных оценок качества сна.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 96 женщин 45–69 лет в менопаузе. Критерии включения: аменорея или нарушения менструального цикла (стабильные колебания от 7 дней и более по продолжительности последовательных циклов), уровень антимюллерова гормона не превышает 1,2 нг/мл. Критерии исключения: прием антибактериальных препаратов в течение трех последних месяцев, обострение хронических заболеваний, сахарный диабет, наличие инфекционных заболеваний.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, ред. 2013 г.) и одобрено комитетом по биомедицинской этике при Научном центре проблем здоровья семьи и репродукции человека (Иркутск), выписка из заседания № 3.1.3 от 28.09.2022 г. Письменное информированное согласие было получено от всех участников.

Качество сна оценивали тремя способами — по Питтсбургскому индексу качества сна (PSQI), шкале сонливости Эпворта (Epworth) и индексу тяжести инсомнии (ISI) [15, 28, 39].

На основании результатов опросника PSQI были сформированы две группы — контрольная группа (группа 1) с показателем ≤ 5 ($n=35$) и группа с нарушениями сна (группа 2) с показателем > 5 ($n=61$). Данные, полученные при анализе шкалы Эпворта, позволили разделить выборку на две группы: контрольная группа (группа 0) с показателем < 11 ($n=79$) и группа с избыточной дневной сонливостью (группа 1) с показателем ≥ 11 ($n=17$). Согласно результатам индекса ISI, показатели контрольной группы (группа 0) не должны превышать 7 баллов ($n=41$), группа с субклинической инсомнией (группа 1) имеет диапазон 8–14 баллов ($n=31$), участники с показателем 15–21 балл ($n=19$) объединены в группу с инсомническими расстройствами (группу 2). Для включения в группу с тяжелыми инсомническими расстройствами (группа 3) пороговое значение должно было составлять 22 балла ($n=5$).

На приеме пациентки получали набор для сбора биоматериала в домашних условиях с разработанной ранее инструкцией. Для микробиологического исследования на дисбиоз кишечника фекальный материал собирали в стерильный пластиковый контейнер. Для молекулярно-генетического анализа фекалии собирали в пробирки с шариками BashingBead («Zymo Research», США).

Бактериологическое исследование на дисбиоз кишечника проводили в соответствии с Отраслевым

стандартом «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» [12] и рекомендациями В.М. Бондаренко и соавт. [1]. Выделение и идентификацию микроорганизмов проводили на селективных питательных средах производителей НИЦФ (Санкт-Петербург), ФБУН ГНЦ ПМБ (Оболенск) и «HiMedia Laboratories» (Индия). Биохимическую идентификацию энтеробактерий проводили с помощью тест-системы «ENTEROTest 16» («Lachema», Чехия). Степень микробиологических нарушений при дисбиозе устанавливали согласно референсным значениям Отраслевого стандарта [12] с учетом возраста пациенток.

Для выделения ДНК из биоматериала использовали коммерческий набор «Stool Genomic DNA Kit» («CWBIO», Китай) согласно инструкции производителя. Концентрацию ДНК оценивали на спектрофотометре. Состав микробиоты кишечника определяли методом ПЦР с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени с применением тест-системы «Колонофлор Премиум» («АльфаЛаб», Россия) на амплификаторе «CFX-96» («BioRad», США). В исследование брали образцы с концентрацией 1–2 нг/мкл.

Результаты обрабатывали в программном обеспечении R v. 4.4.2 и в среде R Studio сборка 2024.12.1+563. Для проверки выборок на нормальность распределения применяли критерий Шапиро–Уилка. Поиск групповых различий проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни, теста Вилкоксона с поправкой на множественные сравнения и однофакторного дисперсионного анализа Крускала–Уоллиса с последующим тестом Данна, теста Фишера с применением стандартного пакета rstatix, пакетов dplyr, skimr, table1, tidyverse, ggpubr. Визуализацию результатов осуществляли с помощью пакета ggplot2. Различия считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам бактериологического исследования было установлено содержание представителей нормальной микробиоты: *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Escherichia coli* с нормальной ферментативной активностью, *Enterococcus spp.*, условно-патогенных — *E. coli* со слабой ферментативной активностью, *E. coli* гемолитическая, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Clostridium spp.*, *Pseudomonas spp.* и *Acinetobacter spp.* и патогенных микроорганизмов — *Staphylococcus aureus*. Представители условно-

патогенной — *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* и патогенной микробиоты — *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Proteus spp.* и *Candida spp.* не были идентифицированы ни у одного пациента.

В целом в обследуемой выборке пациенток показатели *Bifidobacterium spp.* и *Escherichia coli* с нормальной ферментативной активностью были снижены, в то время как титр *Lactobacillus spp.* незначительно повышен. На основании полученных результатов, у 8 пациенток установлен эубиоз, у 83 определена I степень дисбиоза, преимущественно ввиду снижения количественных показателей нормобиоты (*Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.*), у 5 установлена II степень дисбиоза по снижению титра нормобиоты совместно с повышением показателей отдельных условно-патогенных микроорганизмов. Статистически значимых различий в содержании микроорганизмов между группами, сформированными на основании разных оценок качества сна по результатам всех трех опросников, не было установлено.

По результатам «Колонофлор Премиум» проведена количественная оценка 32 показателей микробиоты кишечника. Среди этих показателей присутствуют микроорганизмы, содержание которых нельзя установить с помощью классического бактериологического исследования на дисбиоз кишечника, это *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus spp.*, *Bacteroides thetaomicron*, *Akkermansia muciniphila*, *Blautia spp.*, *Eubacterium rectale*, *Roseburia inulinivorans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra*, *Methanobrevibacter smithii*, *Methanospaera stadtmanae*. Также с помощью «Колонофлор Премиум» были декретированы микроорганизмы, которые не были определены бактериологическим методом ни у одной пациентки в исследовании: *Candida spp.*, *Shigella spp.* — у 7, *Proteus spp.* — у 10 пациенток. Значения общей бактериальной массы в кишечном биотопе в общей выборке женщин изменились от 11,60 до 13,78 со средним значением 13 lg (КОЕ/г кала). Показатели облигатной нормобиоты кишечника, такие как *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* и *Escherichia coli*, варьировали в диапазоне 0–10, 7,95–12,95 и 6,48–11,70 соответственно. Таким образом, использование системы «Колонофлор Премиум» позволило получить более точную информацию о структуре кишечного биоценоза.

При формировании групп по результатам опросника PSQI выявлено повышенное содержа-

ние *Enterococcus spp.* ($\rho=0,03$), *Clostridium perfringens* ($\rho=0,01$) и *Shigella spp.* ($\rho=0,04$) в кишечной микробиоте женщин из группы с нарушениями сна (рис. 1). Далее было проведено сравнение качественных показателей встречаемости *Enterococcus spp.*, *Clostridium perfringens* и *Shigella spp.* в составе кишечной микробиоты изучаемых выборок. Результаты показали, что данные группы микроорганизмов статистически чаще встречаются у участников с нарушениями сна ($\rho<0,05$).

Анализ результатов опросника ISI показал, что при умеренных нарушениях сна по сравнению с контрольной группой увеличено содержание в кишечном микробиоценозе *Clostridium perfringens* ($\rho=0,02$). При этом содержание *Akkermansia muciniphila* в кишечнике было статистически значимо выше в группе с выраженным нарушением сна по сравнению с группой с умеренной степенью нарушений ($\rho=0,02$), рис. 2. При оценке качественного параметра выявлено, что встречаемость *Clostridium perfringens* по группам ISI статистически значимо различается ($\rho=0,02$), чаще встречаясь в группе 2 по сравнению с контрольной. Встречаемость

микроорганизма *Akkermansia muciniphila* значимо не различается в группах по ISI.

При разделении пациенток на группы согласно шкале Эпвортта было установлено более высокое содержание *Bifidobacterium spp.* ($\rho=0,04$), *Prevotella spp.* ($\rho=0,02$) и *Eubacterium rectale* ($\rho=0,04$) в составе кишечной микробиоты в группе с избыточной дневной сонливостью по сравнению с контрольной группой (рис. 3).

Основной причиной различия результатов, полученных с помощью двух методов, является то, что в ПЦР детектируются фрагменты ДНК всех микроорганизмов определенного вида или таксономической группы вне зависимости от их физиологического статуса (живые, мертвые, жизнеспособные), а при бактериологическом посеве — только физиологически активные клетки. При посеве на питательные среды не вырастают клетки, не способные к размножению в конкретный временной момент, — метаболически неактивные (персисторы) или мертвые клетки. В среднем продолжительность бактериологического исследования на дисбиоз составляет около 7 дней, это

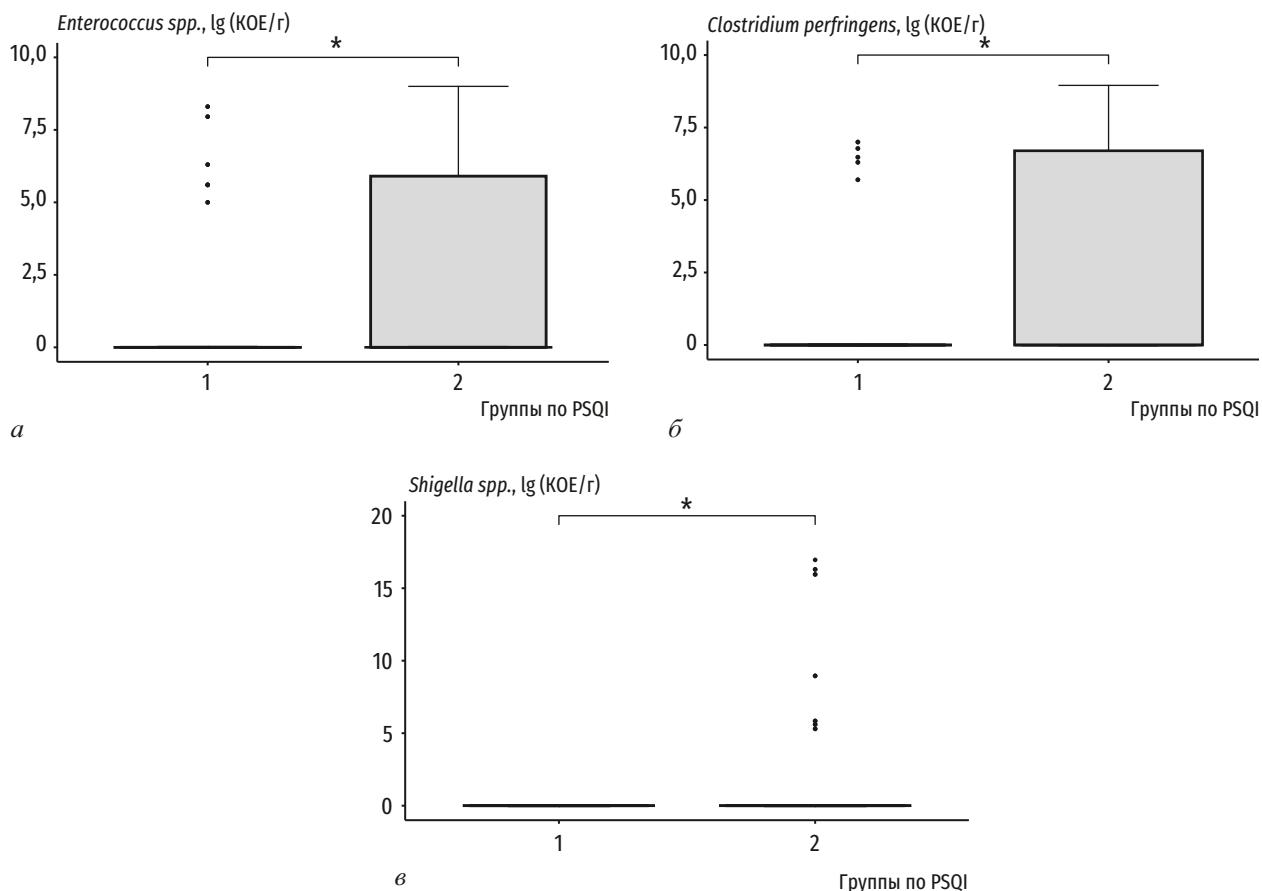


Рис. 1. Содержание по результатам ПЦР *Enterococcus spp.* (а), *Clostridium perfringens* (б), *Shigella spp.* (в) в составе кишечной микробиоты в контрольной группе (1) и в группе с нарушениями сна (2), сформированных по индексу PSQI. Здесь и на рис. 2, 3: статистическая значимость межгрупповых различий по Крускалу—Уоллису с тестом Данна: * $p<0,05$

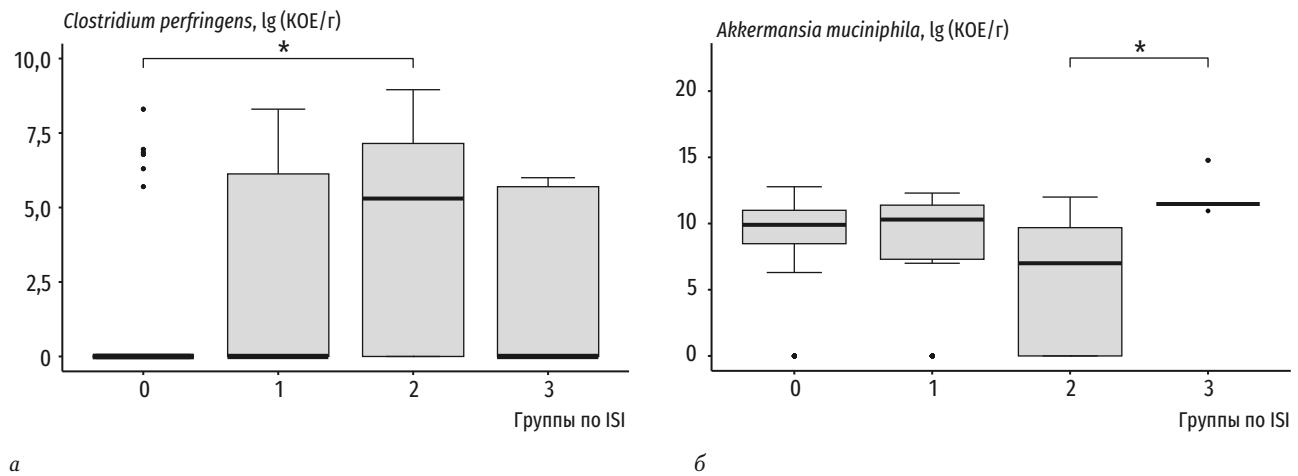


Рис. 2. Содержание по результатам ПЦР *Clostridium perfringens* (а), *Akkermansia muciniphila* (б) в составе кишечной микробиоты в контрольной группе (0), в группах с легкими (1), умеренными (2) и выраженным (3) нарушениями сна, сформированных по индексу ISI

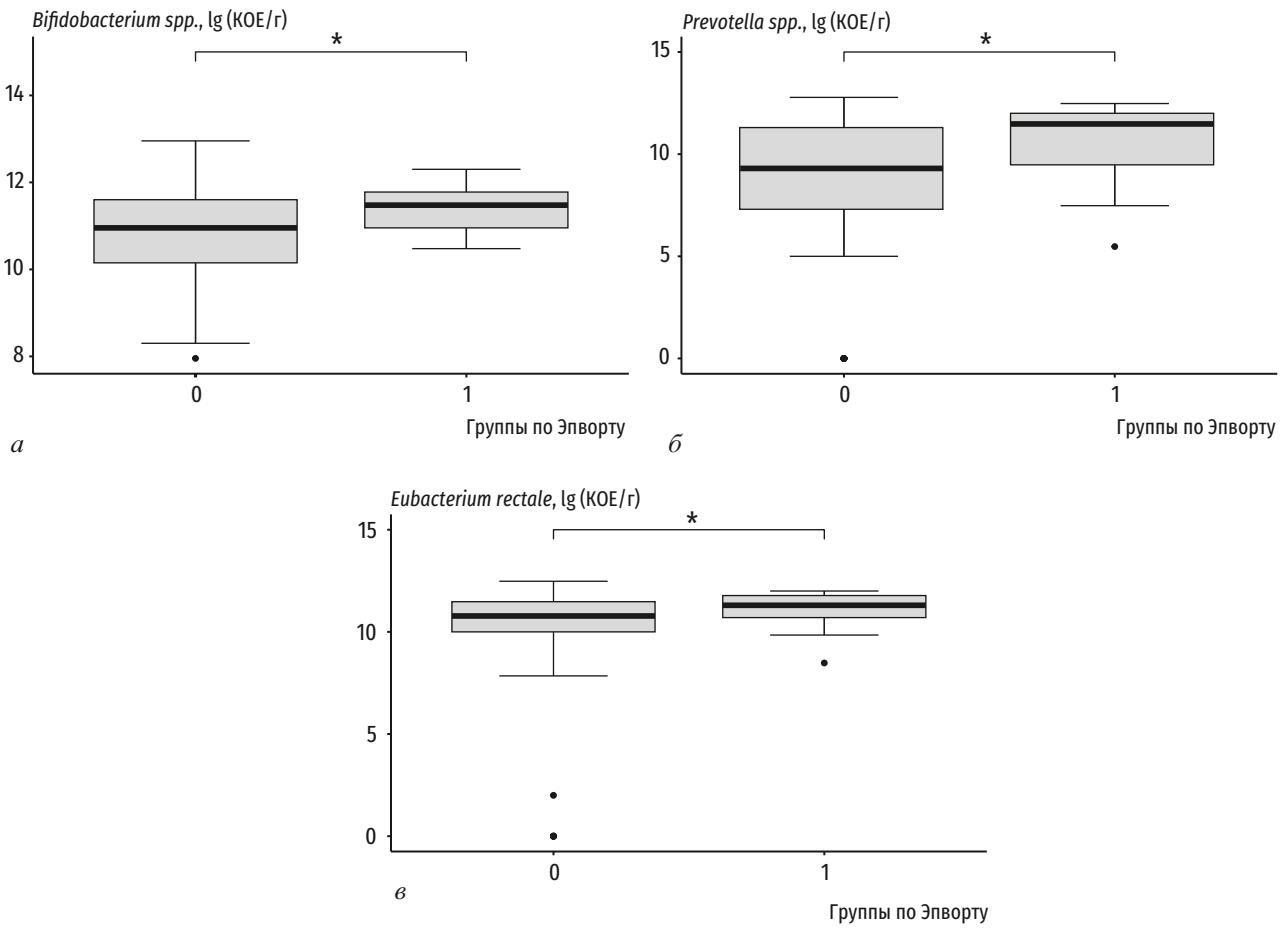


Рис. 3. Содержание по результатам ПЦР *Bifidobacterium* spp. (а), *Prevotella* spp. (б), *Eubacterium rectale* (в) в составе кишечной микробиоты в контрольной группе (0) и группе с избыточной дневной сонливостью (1), сформированных по шкале Эпвортта

значит, что при этом методе также не учитываются медленно растущие виды микроорганизмов [14]. Таким образом, высеваемое разнообразие видов микроорганизмов оказывается значительно меньше их реального в материале.

Интересно, что у 4 пациенток в составе кишечной микробиоты по результатам анализа с помощью тест-системы была отмечена высокая концентрация *Shigella spp.* — 9–17 lg (КОЕ/г кала), тогда как в бактериологическом посеве рост *Shigella spp.* не установлен. Следует отметить, что в работе Е.А. Кожуховой и соавт. проведена оценка возможности и определены проблемы верификации шигеллеза и сальмонеллеза при использовании ПЦР-тестов [3]. Авторы отмечают, что при ПЦР-детекции бактерий рода *Shigella* установлено низкое значение показателя «прогностическая ценность положительного результата». Кроме того, известно, что бактерии родов *Shigella* и *Escherichia* имеют протяженные участки в геномах с высокой степенью гомологии, что затрудняет их молекулярно-генетическую дифференциацию. Так, J. Pizzato и соавт. считают их генетически близкими с разной степенью контагиозности и клинических проявлений [33].

Результаты настоящего исследования показали, что инсомнические расстройства, выявленные с помощью индексов PSQI и ISI, у женщин в менопаузе ассоциированы с увеличением уровня *Clostridium perfringens* в кишечном микробиоценозе. При этом, согласно индексу ISI, данная закономерность выявлена в группе с умеренной степенью выраженности нарушений сна. Аналогичные результаты были получены в экспериментах на мышах, которые подвергались депривации и хронической фрагментации сна [31, 40, 44].

Низкое качество сна по индексу PSQI также сопровождалось повышенным содержанием *Shigella spp.* в составе кишечной микробиоты. Это согласуется с результатами другого исследования, в котором при нарушении сна у животных также наблюдали увеличение содержания провоспалительных бактерий *Shigella spp.* [23]. Вследствие выработки токсина данный микроорганизм может вызывать серьезные нарушения в работе ЖКТ [29].

В выборке нашего исследования, состоящей из женщин, установлено увеличение *Enterococcus spp.* в составе кишечной микробиоты при низком качестве сна. Интересно, что в исследовании M. Ganci и соавт. количество *Enterococcus durans* положительно коррелировало с тяжестью нейрологических симптомов, включая качество сна и уст-

лость, только у мужчин, а у женщин этот вид коррелировал отрицательно [19]. Напротив, A. Wallis и соавт. обнаружили положительную связь содержания *Enterococcus* только у женщин с синдромом хронической усталости [42].

Интересные результаты получены для пробиотической бактерии *Akkermansia muciniphila* согласно индексу ISI. Некоторыми исследователями было показано, что при нарушениях сна представленность *Akkermansia muciniphila* в кишечной микробиоте снижается [33, 47], в то время как лечение расстройств сна мелатонином приводит к увеличению их содержания [32]. По данным настоящего исследования, содержание этих бактерий имело тенденцию к снижению в составе кишечной микробиоты в группе с умеренными нарушениями сна. Однако при выраженных расстройствах сна их содержание значимо повышается по сравнению с данной группой, возможно, за счет компенсаторного эффекта.

Согласно шкале Эпворта, нами была установлена повышенная представленность *Bifidobacterium spp.*, *Prevotella spp.* и *Eubacterium rectale* в составе кишечной микробиоты в группе с выраженной дневной сонливостью. *Bifidobacterium spp.* преобразуют возбуждающий нейромедиатор глутамат в основной тормозной нейромедиатор ГАМК, который активирует систему ГАМКергических рецепторов и модулирует нарушения сна и памяти. Вклад кишечных *Bifidobacteriaceae* в ось стресс–тревога–сон связан с их способностью вырабатывать ГАМК, а улучшение качества сна сопровождается увеличением относительной численности *Bifidobacterium spp.* в кишечнике [16]. По данным одного из исследований, при повышении *Bifidobacterium spp.* при использовании пробиотиков улучшались показания дневной сонливости, однако изначально из исследования были исключены пациенты с показателями Эпворта, превышающими 10 баллов. Таким образом, связь с выраженной дневной сонливостью не была оценена [35].

Содержание *Eubacterium rectale* в составе кишечной микробиоты, по некоторым данным, повышен при депрессивных расстройствах [17, 22, 27], однако связь данного микроорганизма с избыточной дневной сонливостью не изучалась. С другой стороны, возможно, следует рассматривать изменения целостно, так как была отмечена положительная корреляция *Bifidobacterium spp.* и *Eubacterium rectale* [34]. При этом надо учитывать, что кишечный микробиом — сложная структура, тонко реагирующая не только на внешние факторы, но и на внутренние флюктуации.

Снижение содержания бактерий рода *Prevotella* показано при симптомах тревожности, депрессии и бессонницы у студентов [48], а мультиомный анализ показал, что *Prevotella* может влиять на сон, регулируя метаболизм аминокислот и способствуя воспалению [43]. При оценке результатов PSQI, исследователи отмечали снижение *Faecalibacterium*, *Prevotella* и *Roseburia* у участников с хроническими инсомническими расстройствами, однако не было зарегистрировано схожих изменений в группе с острыми нарушениями сна [38]. В другой работе авторы продемонстрировали взаимосвязь *Prevotella* и нарушений сна, однако *Faecalibacterium prausnitzii* превалировал в контрольной группе [24]. В обоих исследованиях список идентифицируемых микроорганизмов значительно отличался от представленных в данной работе.

Недавние исследования показали, что микробиота кишечника взаимосвязана с циркадными ритмами. Посредниками в такой связи могут являться короткоцепочечные жирные кислоты или желчные кислоты, продуцируемые микробиотой кишечника. Влияние метаболитов микробиоты на циркадный ритм обширно и связано с другими их функциями, такими как участие в энергетическом обмене и иммунных реакциях [18, 36]. Одними из потенциальных механизмов связи микробиоты кишечника и нарушений сна являются гормоны мелатонин, кортизол и катехоламины, в частности норадреналин, способствующий, по некоторым данным, росту патогенных бактерий. Следует отметить, что данный механизм рассматривался в контексте разнообразных нарушений, включая депрессивные расстройства, а терапия пробиотиками улучшала показатели оценки психического состояния и качества сна [2, 20].

Заключение

Можно заключить, что состав и структура микробиоты кишечника взаимосвязаны с различными нарушениями сна. Применение трех различных анкет для выявления нарушений сна не показало сходных результатов в отношении состава и качества микробиоты кишечника, что может быть связано со специфичностью каждого опросника. Содержание *Enterococcus spp.*, *Clostridium perfringens* и *Shigella spp.* повышенено в группе с нарушениями сна по индексу PSQI. Представленность *Clostridium perfringens* увеличена в группе с умеренными проблемами со сном по индексу ISI. Содержание *Bifidobacterium spp.*, *Prevotella spp.* и *Eubacterium rectale* выше в группе с избыточной дневной сонливостью по шкале Эпвортса.

Использование тест-системы «Колонофлор» позволило получить более полные результаты по оценке состояния микробиоты кишечника в сравнении с бактериологическим анализом.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

- Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
- Гаращенко Н.Е., Семёнова Н.В., Колесникова Л.И. Мелатонин и микробиота кишечника // Acta biomed. Sci. 2024. № 2 (9). С. 12–23.
- Кожухова Е.А., Иващенко В.Д. Возможности и проблемы верификации шигеллеза и сальмонеллеза при острых диареях у взрослых // Инфекция и иммунитет. 2015. № 2 (5). С. 137–142.
- Колесникова Л.И., Колесников С.И., Мадаева И.М. и др. Этногенетические и молекулярно-метаболические аспекты нарушений сна в климактерическом периоде. М.: РАН, 2019.
- Колесникова Л.И., Семёнова Н.В., Солодова Е.Н. и др. Окислительный стресс у женщин с инсомнией в разных фазах климактерического периода // Тер. арх. 2017. № 8 (89). С. 50–56.
- Курушина О.В., Барулин А.Е., Багирова Д.Я. Современные подходы к лечению инсомнии в общетерапевтической практике // Мед. совет. 2019. № 6. С. 20–26.
- Мадаева И.М., Семёнова Н.В., Колесникова Л.И. и др. Старение и когнитивные нарушения с точки зрения сомнологии // Успехи геронтол. 2021. № 2 (34). С. 195.
- Мхитарян Л.А., Бакиров Б.А. Исследование состава микробиоты толстого кишечника у пациентов с Ph-хроническими миелопролиферативными заболеваниями СПб.: ВМА им. С.М. Кирова, 2024. С. 66–69.
- Прощенко Д.А., Зорников Д.Л., Ворошилина Е.С. Результаты оценки микробиоты кишечника людей разных возрастных групп с использованием ПЦР-системы «Колонофлор-16». Екатеринбург: Уральский ГМУ, 2022. С. 1843–1849.
- Семёнова Н.В., Гаращенко Н.Е., Белькова Н.Л. и др. Метаноген *Methanospaera stadtmanae* в кишечнике женщин. Влияние на свободнорадикальное окисление и качество сна в период менопаузы // Бюл. экспер. биол. и мед. 2025. № 5 (179). С. 602–606.
- Сметанкина А.В., Енькова Е.В., Обернихин К.И. и др. Оценка состава кишечного микробиома у женщин в период менопаузального перехода // Сибирское мед. обозрение. 2025. № 2 (152). С. 66–72.
- Стандарт отраслевой. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов [электронный ресурс]. <https://docs.cntd.ru/document/1200119089> (дата обращения 21.04.2025).
- Ярошева В.А., Королева А.С., Степанушкин П.В. Оценка состояния микробиоты толстого кишечника методом ПЦР, тест-система Колонофлор-16, у пациентов с антибиотик-ассоциированным колитом. СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2024. С. 213–214.
- Alexandre A., Maria K.D., Alexandre P.D. et al. Knowledge for Health and Consumer Safety // Hum. Gut Microbiota. 2018. Vol. 361. P. k2179.
- Buyssse D.J., Reynolds III C.F., Monk T.H. et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research // Psychiatr. Res. 1989. № 2 (28). P. 193–213.
- Dos Santos A., Galiè S. The microbiota–gut–brain Axis in metabolic syndrome and sleep disorders: A systematic review // Nutrients. 2024. № 3 (16). С. 390.

17. Eicher T.P., Mohajeri M.H. Overlapping mechanisms of action of brain-active bacteria and bacterial metabolites in the pathogenesis of common brain diseases // *Nutrients*. 2022. № 13 (14). C. 2661.

18. Frazier K., Chang E.B. Intersection of the gut microbiome and circadian rhythms in metabolism // *Trends Endocr. Metab.* 2020. № 1 (31). P. 25–36.

19. Ganci M., Emra S., Butt H. et al. Associations between self-reported psychological symptom severity and gut microbiota: Further support for the microgenderome // *BMC Psychiat.* 2022. № 1 (22). P. 307.

20. Jach M.E., Serefko A., Szopa A. et al. The role of probiotics and their metabolites in the treatment of depression // *Molecules*. 2023. № 7 (28). P. 3213.

21. Jose S., Bhalla P., Suraishkumar G.K. Oxidative stress decreases the redox ratio and folate content in the gut microbe, *Enterococcus durans* (MTCC 3031) // *Sci. Rep.* 2018. № 1 (8). P. 12138.

22. Kesika P., Suganthy N., Sivamaruthi B.S. et al. Role of gut-brain axis, gut microbial composition, and probiotic intervention in Alzheimer's disease // *Life Sci.* 2021. Vol. 264). P. 118627.

23. Li Y., Shao L., Mou Y. et al. Sleep, circadian rhythm and gut microbiota: alterations in Alzheimer's disease and their potential links in the pathogenesis // *Gut Microbes*. 2021. № 1 (13). P. 1957407.

24. Li Y., Zhang B., Zhou Y. et al. Gut microbiota changes and their relationship with inflammation in patients with acute and chronic insomnia // *Nat. Sci. Sleep.* 2020. Vol. 12. P. 895–905.

25. Liu Z., Wei Z.-Y., Chen J. et al. Acute sleep-wake cycle shift results in community alteration of human gut microbiome // *Msphere*. 2020. № 1 (5). P. e00914-19

26. McPhillips M.V., Petrovsky D.V., Lorenz R. et al. Treatment modalities for insomnia in adults aged 55 and older: A systematic review of literature from 2018 to 2023 // *Curr. Sleep Med. Rep.* 2024. № 2 (10). P. 232–256.

27. Megur A., Baltrukienė D., Bukelskienė V. et al. The microbiota-gut-brain axis and Alzheimer's disease: Neuroinflammation is to blame? // *Nutrients*. 2020. № 1 (13). P. 37.

28. Morin C.M., Belleville G., Bélanger L. et al. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response // *Sleep*. 2011. № 5 (34). P. 601–608.

29. Mushtaq N., Hussain S., Zhang S. et al. Molecular characterization of alterations in the intestinal microbiota of patients with grade 3 hypertension // *Int. J. molec. Med.* 2019. № 2 (44). P. 513–522.

30. Ni Q., Zhang P., Li Q. et al. Oxidative stress and gut microbiome in inflammatory skin diseases // *Front. Cell Dev. Biol.* 2022. № 10. P. 84985.

31. Pang X., Zhou B., Wu J. et al. Lacticaseibacillus rhamnosus GG alleviates sleep deprivation-induced intestinal barrier dysfunction and neuroinflammation in mice // *Food Function*. 2024. № 17 (15). P. 8740–8758.

32. Park Y.S., Kim S.H., Park J.W. et al. Melatonin in the colon modulates intestinal microbiota in response to stress and sleep deprivation // *Intestin. Res.* 2020. № 3 (18). P. 325–336.

33. Pizzato J., Tang W., Bernabeu S. et al. Discrimination of *Escherichia coli*, *Shigella flexneri*, and *Shigella sonnei* using lipid profiling by MALDI-TOF mass spectrometry paired with machine learning // *Microbiologyopen*. 2022. № 4 (11). P. e1313.

34. Rodríguez-Lara A., Plaza-Díaz J., López-Uriarte P. et al. Fiber consumption mediates differences in several gut microbes in a subpopulation of young mexican adults // *Nutrients*. № 6 (14). P. 1214.

35. Sasaki H., Masutomi H., Nakamura S. et al. Granola consumption with multiple prebiotics in Japanese participants increases Bifidobacterium abundance and improves stress and subjective sleepiness // *Front. Nutrit.* 2025. № 12. P. 1551313.

36. Sasso J.M., Ammar R.M., Tenchov R. et al. Gut microbiome–brain alliance: A landscape view into mental and gastrointestinal health and disorders // *ACS Chem. Neurosci.* 2023. № 10 (14). P. 1717–1763.

37. Semenova N., Garashchenko N., Kolesnikov S. et al. Gut microbiome interactions with oxidative stress: Mechanisms and consequences for health // *Pathophysiology*. 2024. № 3 (31). P. 309–330.

38. Seong H.J., Baek Y., Lee S. et al. Gut microbiome and metabolic pathways linked to sleep quality // *Front. Microbiol.* 2024. № 15. C. 1418773.

39. Sunwoo B.Y., Kaufmann C.N., Murez A. et al. The language of sleepiness in obstructive sleep apnea beyond the Epworth // *Sleep Breath*. 2023. № 3 (27). C. 1057–1065.

40. Triplett J., Ellis D., Braddock A. et al. Temporal and region-specific effects of sleep fragmentation on gut microbiota and intestinal morphology in Sprague Dawley rats // *Gut Microbes*. 2020. № 4 (11). P. 706–720.

41. Valentini F., Evangelisti M., Arpinelli M. et al. Gut microbiota composition in children with obstructive sleep apnoea syndrome: A pilot study // *Sleep Med.* 2020. № 76. P. 140–147.

42. Wallis A., Butt H., Ball M. et al. Support for the microgenderome: associations in a human clinical population // *Sci. Rep.* 2016. № 1 (6). P. 19171.

43. Wang Q., Chen B., Sheng D. et al. Multiomics analysis reveals aberrant metabolism and immunity linked gut microbiota with insomnia // *Microbiol. Spectrum*. 2022. № 5 (10). P. e00998-22.

44. Wang T., Wang Z., Cao J. et al. Melatonin prevents the dysbiosis of intestinal microbiota in sleep-restricted mice by improving oxidative stress and inhibiting inflammation // *Saudi J. Gastroenterol.* 2022. № 3 (28). P. 209–217.

45. Wang Z., Chen W.-H., Li S.-X. et al. Gut microbiota modulates the inflammatory response and cognitive impairment induced by sleep deprivation // *Molec. Psychiat.* 2021. № 11 (26). P. 6277–6292.

46. Xu M.-Q., Pan F., Peng L.-H. et al. Advances in the isolation, cultivation, and identification of gut microbes // *Military Med. Res.* 2024. № 1 (11). P. 34.

47. Zhang N., Gao X., Li D. et al. Sleep deprivation-induced anxiety-like behaviors are associated with alterations in the gut microbiota and metabolites // *Microbiol. Spectrum*. 2024. № 4 (12). P. e01437-23.

48. Zhu R., Fang Y., Li H. et al. Psychobiotic *Lactobacillus plantarum* JYLP-326 relieves anxiety, depression, and insomnia symptoms in test anxious college via modulating the gut microbiota and its metabolism // *Front. Immunol.* 2023. (14). P. 1158137.

Поступила в редакцию 23.05.2025
После доработки 01.07.2025
Принята к публикации 18.07.2025

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 4. P. 562–570

N.E. Garashchenko, N.E. Smurova, N.V. Semenova, N.L. Belkova, U.M. Nemchenko,
E.S. Klimenko, R.E. Zugeeva, S.I. Kolesnikov, I.M. Madaeva, L.I. Kolesnikova

GUT MICROBIOME AND SLEEP DISTURBANCES IN MENOPAUSE

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, 16 Timiryazeva str., Irkutsk
664003, e-mail: natkor_84@mail.ru

The paper presents the results of the gut microbiota study in menopausal women with sleep disorders based on different assessments of sleep quality. The study involved 96 menopausal women. Sleep quality was assessed using three questionnaires: the Insomnia Severity Index (ISI), the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), and the Epworth Sleepiness Scale. The qualitative and quantitative composition of the microbiota was assessed using microbiological and molecular genetic methods. In the group with sleep disorders (according to PSQI), molecular genetic analysis of the microbiome revealed an increased content of *Enterococcus* spp. ($p=0,03$), *Clostridium perfringens* ($p=0,01$), and *Shigella* spp. ($p=0,04$). Compared to the control, with moderate sleep disorders (according to the ISI questionnaire), the content of *Clostridium perfringens* was increased ($p=0,02$). According to the Epworth scale, a higher content of *Bifidobacterium* spp. ($p=0,04$), *Prevotella* spp. ($p=0,02$) and *Eubacterium rectale* ($p=0,04$) was noted in the group with excessive daytime sleepiness compared to the control. Thus, in menopausal women, the composition and structure of the gut microbiota are associated with sleep disorders.

Key words: gut microbiota, sleep disorders, menopause