УСПЕХИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК, 2021, том 52, № 1, с. 64–76

УДК 612

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА КАК ОБЪЕКТ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ

© 2021 г. Н. Г. Незнанов[a, b], Л. В. Леонова[a], Г. В. Рукавишников[a], Е. Д. Касьянов[a], Г. Э. Мазо[a, *]

[a] *Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева" Минздрава России, Санкт-Петербург, 192019 Россия*

[b] *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова" Минздрава России, Санкт-Петербург, 197022 Россия*

**e-mail: galina-mazo@yandex.ru*

Поступила в редакцию 19.03.2020 г.
После доработки 20.06.2020 г.
Принята к публикации 03.10.2020 г.

В обзоре представлены данные, демонстрирующие возможное влияние микробиоты кишечника на развитие психических расстройств. Рассмотрены механизмы двусторонней связи кишечной микробиоты и центральной нервной системы через эндокринную, иммунную и энтеральную нервную системы. Приведены данные об изменениях состава микробиоты при депрессии, биполярном аффективном расстройстве и шизофрении. Обосновывается актуальность более детального изучения роли микробиома человека в развитии психических расстройств и поиска новых подходов к их лечению.

Ключевые слова: микробиом, микробиота кишечника, психические расстройства, этиопатогенез

DOI: 10.31857/S0301179821010069

ВВЕДЕНИЕ

Психические расстройства являются гетерогенными, мультифакториальными заболеваниями, в развитии которых участвуют как генетические, так и внешнесредовые факторы [89]. Такая разнородность определяет трудность в обнаружении патофизиологического субстрата психопатологии и отрицательно влияет на поиск специфичных и чувствительных биомаркеров и эффективного таргетного лечения психических расстройств [51]. В свою очередь, это приводит к высокой распространенности терапевтической резистентности в реальной клинической практике и доминированию клинического подхода в диагностике психических расстройств [65].

Ранее основной фокус в изучении патофизиологии психических расстройств делался на нервную систему, вокруг которой и сформировались самые распространенные гипотезы развития психической патологии (нейромедиаторные, нейроэндокринные, нейродегенеративные и др.) [38]. Вместе с тем, психические расстройства демонстрируют высокий уровень перекрытия как на генетическом, так и на фенотипическом (нейробиологическом и клиническом) уровнях, что опять же отрицательно сказывается на специфичности биомаркеров и поиске новых целей для терапии [58]. За последнее время на фармацевтическом рынке не появилось ни одного нового психотропного препарата, эффективность которого значимо превышала бы традиционные. Основные направления современных исследований в терапии психических расстройств и преодоления терапевтической резистентности – тестирование монотерапии или аугментация лекарственными препаратами, используемыми в соматической медицине (гормоны, противовоспалительные препараты, антиоксиданты, витамины) [69, 3, 101]. Поиск новых путей развития психических расстройств – приоритетная задача современной психиатрии.

В последнее десятилетие наблюдается растущее понимание фундаментальной роли, которую играет раннее формирование разнообразной и сбалансированной кишечной микробиоты и ее последующее поддержание для будущего здоровья хозяина. Кишечная микробиота в настоящее время рассматривается как ключевой регулятор свободной двунаправленной связи между кишечником и головным мозгом (ось кишечник–мозг).

Результаты крупных исследований продемонстрировали, что двунаправленное взаимодействие микроорганизмов кишечника и головного мозга влияет на различные виды деятельности нервной системы (такие как реакция на стресс, поведение и настроение) через общие иммунные и нейроэндокринные системные пути [51].

Ряд доклинических исследований продемонстрировал, что микробиота, и в целом весь микробиом, могут играть ключевую роль в развитии нейродегенеративных и нервно-психических расстройств, включая депрессивное расстройство, биполярное аффективное расстройство, шизофрению, аутизм, болезнь Паркинсона и др.. Однако, до сих пор не ясно, связаны ли эти изменения в микробиоме причинно с данными заболеваниями или являются их следствием [18]. Новые данные о взаимодействии между мозгом, кишечником и микробиомом могут помочь объяснить механизмы, лежащие в основе этих сложных взаимодействий.

Целью настоящего обзора является анализ роли микрбиоты кишечника в развитии распространенных психических расстройств и возможностей его коррекции.

1. МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И ЕЕ ФУНКЦИИ

1.1. Понятие микробиота

Микробиота человека – это совокупность микробных биоценозов, занимающих различные биотопы (кожа, желудочно-кишечный тракт, дыхательные пути, гениталии и т.д.) организма. В состав микробиоты входят бактерии, грибы, археи, вирусы и бактериофаги.

Отмечено большое разнообразие состава микробиоты между людьми, на уровне от типа до вида и штамма, даже для близнецов, и для разных биотопов одного человека. Таксономическое разнообразие микробиоты изменяется в течении жизни, оно невелико у детей, достигает максимума у взрослых и снижается у пожилых людей, а также при многих заболеваниях и лечении антибактериальными препаратами.

Совокупность всех генов микроорганизмов в организме человека называется микробиомом [92]. Микробиом – динамическая система, в которой одни виды/штаммы появляются и исчезают, а другие могут сохраняться длительное время. Однако, имеется набор генов, свойственный всем индивидуумам. Эти гены соответствуют коровому микробиому, определяемому не на таксономическом, а на функциональном уровне. Коровый микробиом включает совокупность метаболических модулей и регуляторных путей, способных поддерживать функциональное постоянство микробиома даже при изменении его таксономического состава [62].

В настоящий момент большое внимание уделяется изучению кишечной микробиоты, она является более значимой по количеству микроорганизмов, их разнообразию и влиянию таксономического состава на гомеостаз организма хозяина. Микробиота кишечника представляет собой популяцию микроорганизмов в толстом кишечнике, которые образуют симбиотический суперорганизм, который развивается совместно с организмом хозяина [27]. В последнее десятилетие изучение микробиома – быстро развивающаяся область знаний, что связано с изменением методов и подходов к его изучению, применению геномных методов, которые позволили более точно идентифицировать большое количество видов микроорганизмов [52].

Микробиом содержит 1013 микроорганизмов с более чем 1000 уникальными бактериальными видами, содержащими от 2 до 20 миллионов уникальных генов, кишечный микробиом представляет собой сложную геномную структуру, в которой в 100 раз больше генов, чем в геноме человека [41, 46].

В 2011 году на основании метагеномных исследований было показано существование трех типов микробиоты кишечника, называемые энтеротипом, различающихся по видовому и функциональному составу [5]. В первом энтеротипе преобладают бактерии родов *Bacteroides* и *Parabacteroides*. Во втором *Prevotella* и *Desulfovibrio*. А третий энтеротип отличается преобладанием *Ruminococcus* и *Blautia*. Наиболее достоверная корреляция энтеротипа и типа питания. *Bacteroides* в толстой кишке была проассоциирована с рационом, богатым белками и животными жирами, а бактерий рода *Prevotella* – преимущественно с преобладанием углеводов. Принадлежность к энтеротипу может определяться сложным сочетанием функциональных параметров организма-хозяина, реактивностью иммунной системы и физиологическими особенностями желудочно-кишечного тракта.

1.2. Функции микробиоты кишечника

В организме хозяина микробиота кишечника выполняет множество функций, обеспечивающих жизнедеятельность макроорганизма. Нормальная микробиота участвует в защите хозяина от патогенных микроорганизмов за счет колонизационной резистентности и синтеза антимикробных белков, играет важную роль в формировании врожденного и приобретенного иммунитетов [39, 55]. Разными представителями микробиоты синтезируется ряд важных веществ: эссенциальные нутриенты – витамины группы B, витамин K, био-

тин; аминокислоты – аргинин, глутамин и триптофан; короткоцепочечные жирные кислоты, линолевая кислота и нейротрансмиттеры [20].

В последние годы интенсивно изучается влияние микробиоты кишечника на формирование и функционирование нервной системы, что приводит к повышению значения микробиоты для жизнедеятельности макроорганизма. На данный момент основными объектами исследования являются GF (стерильные, гнотобионты) и SPF (беспатогенные) мыши, в сравнении с обычными здоровыми мышами [77]. Опыты, основанные на сравнении поведенческих, биохимических, морфологических и других различий показали, что стадия колонизации кишечника микробиотой необходима для развития и созревания энтеральной и центральной нервных систем мышей [63]. По результатам исследований, выявлен ряд биохимических, морфологических и поведенческих изменений у GF мышей по сравнению с контрольными, а именно:

1. Изменение уровня метаболизма нейромедиаторов в энтеральной и центральной нервной системе [29];

2. Сенсомоторные изменения в работе кишечника, в виде замедленной выработке желудочного сока и перистальтики кишечника [48];

3. Нейромышечные нарушения приводили к снижению уровня экспрессии генов, кодирующих ключевые ферменты синтеза и транспорта нейротрансмиттеров, а также мышечных сократительных белков [44];

4. Симптомы тревожности в поведенческих тестах [81];

5. Нарушение памяти предположительно в связи с изменением уровня экспрессии нейротрофического фактора головного мозга [40].

Тем не менее, все выявленные нарушения восстанавливались при пересадке мышам кишечной микробиоты обычных здоровых мышей.

2. ОСЬ “КИШЕЧНИК–МОЗГ”

В основе связи микробиоты кишечника и центральной нервной системы лежит система, известная под названием ось “кишечник–мозг”. Данная система является двунаправленной. С одной стороны, мозг посылает сигналы в кишечник, регулирующие состав и функции микробиоты. С другой стороны, микробиота взаимодействует с периферической нервной системой, посылая сигналы через блуждающий нерв в головной мозг, также через афферентные волокна, проходящие в пучках симпатических нервов и иннервируемыми спинной мозг. Афферентные волокна вагуса, распределенные по всей толще кишечной стенки, при этом отсутствуют в эпителии и не находятся в прямом контакте с кишечной микробиотой. Взаимодействие между микроорганизмами и вагусом осуществляется посредством диффузии бактериальных метаболитов и косвенно через энтеральную нервную систему посредством энтерохромаффинных клеток (EECs) [37]. EECs взаимодействуют с блуждающим нервом непосредственно через высвобождение серотонина (5-гидрокситриптамин, 5-HT), активирующего 5-HT3 рецепторы, расположенные на вагусных афферентных волокнах и с помощью таких гормонов кишечника, как холецистокинин (CCK), глюкагон-подобный пептид-1, пептид YY [98]. Кроме того, EECs воспринимают сигналы от микробиоты через toll-подобные рецепторы (TLR), которые распознают бактериальные липополисахариды, продукты жизнедеятельности микроорганизмов. Однако, это не единственные пути взаимодействия кишечной микробиоты и центральной нервной системы. Выделяют и другие пути взаимодействия, которые осуществляются через эндокринную и иммунную системы.

Через эндокринную систему связь микробиоты и центральной нервной системы реализуется в двух направлениях, через гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось, половые гормоны [94] и другие гормональные системы [25].

Влияние на гипоталамо-гиппофизарную систему оценивалась в исследовании путем сравнения групп крыс F344 (чувствительные к стрессу) гнотобионтов и крыс, свободных от патогенов после стрессовых воздействий. Результаты показали, что у крыс гнотобионтов уровень сывороточного кортикостерона был в 2.8 раз больше по сравнению с крысами, свободными от патогенов. Также у гнотобионтов отмечено повышение экспрессии мРНК рецептора кортикостерон-рилизинг гормона и снижение экспрессии мРНК рецепторов к кортикостерону [22]. Эти исследования показали, что присутствие нормальной микробиоты кишечника можно рассматривать как протективный фактор в отношении устойчивости к стрессовым воздействиям.

В других исследованиях, использование пробиотиков *Lactobacillus helveticus*, *Bifidobacterium longum* и пребиотиков (фруктоза и галактоза) у мышей с депрессивоподобным поведением приводило к снижению уровня циркулирующего кортикостерона [43, 14].

Исследование, проведенное на мышах гнотобионтах с депрессивооподобным поведением, показало увеличение уровня кортизола в моче и адренокортикотропного гормона в крови, при этом ежедневное введение пробиотиков *Lactobacillus helveticus*, *Bifidobacterium longum* в течении 30 дней способствовало снижению тревожного поведения по сравнению с контрольной группой. В другой части исследования, проведенном на людях добровольцах, принимавших пробиотики перо-

рально в течении 30 дней, было показано снижение уровня тревоги по шкале HADS [71].

Результаты исследования гипоталомических изменений показали увеличение уровня кортиколиберина и адренокортикотропного гормона у гнотобионтов и безпатогенных мышей. При этом безпатогенные мыши демонстрировали более тревожное поведение, по сравнению с гнотобионтами, что противоречит ранее проведенным исследованиям [23, 103].

В исследовании, проведенном австралийскими учеными на людях, была выявлена положительная корреляция между фекальным уровнем изовалентной кислоты, как одного из метаболитов кишечной микробиоты, депрессией и средним значением утреннего и полуденного кортизола слюны. Показано, что изовалентная кислота может проникать через гематоэнцефалический барьер и препятствовать высвобождению нейромедиаторов. Данные корреляционные паттерны, в дополнение к потенциальной механистической модели, указывают на потенциальную причинно-следственную связь между депрессией и изовалериановой кислотой [90].

Связь центральной нервной системы и кишечной микробиоты также реализуется через иммунную систему и является двунаправленной. Микробиота кишечника находится в тесной связи с лимфатической системой. Данное взаимодействие включают сложные механизмы и мало изучено на данный момент. Тем не менее, имеется немногочисленные литературные данные, исследующие эти механизмы. Влияние иммунной системы на микробиоту отражены в исследованиях, показывающих роль провоспалительного цитокина IL-6 в развитии депрессии [64, 100, 102]. Последние исследования, подтверждающие эти данные, были проведены на мышах с депрессивоподобными симптомами. Развитие симптомов сопровождалось изменениями микробиоты кишечника в виде преобладания в ее составе бактерий рода *Oscillospira* и снижением бактериального соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*. Введение мышам антител к IL-6 приводило к нормализации поведения, снижению количества бактерий рода *Oscillospira* и восстановлению соотношения бактерий типа *Firmicutes/Bacteroidetes* [8].

В другом исследовании формирование депрессивоподобного поведения сопровождалось формированием “стресс-дисбиоза” в виде снижения количества бактерий семейства *Porphyromonadaceae* и повышения колонизации слепой кишки бактериями *Citrobacter rodentium*, вызывающем колит у мышей. Дополнительно у опытной группы было выявлено увеличение экспрессии TNF mRNA в толстом кишечнике, увеличение проницаемости кишечной стенки и, как следствие, транслокация бактерий из кишечника в кровь, также были обнаружены маркеры нейровоспаления в префронтальной коре (увеличение экспрессии p38MAPK, снижение экспресии PI3K, прттеин киназы B (Akt) и активатора ядерного фактора). Части мышей из опытной группы вводили антибиотики в течении 21 дня, что привело к реверсированию депрессивоподобного поведения, снижению транслокации бактерий и снижению экспрессии p38MAPK [61].

Существует микробиота-инфламмасомная гипотеза, которая показывает связь микробиоты и центральной нервной системы через NLRP3. NLRP3 – рецепторы врожденного иммунитета, входящие в состав инфламмасом, способные обнаруживать сигналы опасности, такие как мочевая кислота и внеклеточная АТФ поврежденных клеток. NLRP3 продуцируется многими иммунными клетками (включая микроглиальные клетки, моноциты, гранулоциты, эпителиальные клетки и клетки T и B) и участвует в активации каспазы-1. На данный момент накапливаются исследования, подтверждающие роль NLRP3 в стрессовых реакциях и развитии депрессивной симптоматики и системных заболеваний. [4, 34, 97]. Микробиота-инфламмасомная гипотеза формирования депрессии предполагает, что стресс способен активировать NLRP3, вызывая тревожное и депрессивное поведение, путем формирования дисбаланса микробиоты в виде увеличения в составе микроорганизмов, оказывающих провоспалительных эффект [47].

3. ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ НА ФОРМИРОВАНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

У здоровых людей нормальная микробиота относительно стабильна и образует синергическую связь с хозяином. Нарушения этой взаимосвязи могут иметь серьезные последствия и привести к развитию не только гастроинтестинальных и метаболических, но и психических нарушений [7, 24, 68, 74]. Например, двунаправленная коммуникация между микробиотой и ЦНС влияет на реактивность к стрессу, восприятие боли [36, 52].

Микробиота проходит интенсивный процесс созревания и развития на протяжении всей жизни. Формирование микробиоты происходит параллельно с развитием нервной системы, и они имеют близкие критические окна развития, чувствительные к повреждению. Ранние периоды развития, включая детство и юность, являются наиболее динамичными периодами изменений в отношении микробиоты и развития мозга. Нарушения динамического взаимодействия микробиота–хозяин во время критических периодов могут существенно изменить передачу сигналов между мозгом и кишечником, повлиять на здоро-

вье и увеличить риск формирования психических расстройств в течение жизни [12].

В последнее время ось “кишечник–мозг” рассматривается как один из ключевых игроков на этапах развития нервной системы, на что указывает и то, что события в перинатальном и постнатальном периоде во время начальной колонизации и развития микробиоты могут влиять на формирование функциональных нервных цепей и синаптической пластичности, а также определять не только общее, но и психическое здоровье в дальнейшей жизни [26, 82]. Догма о том, что внутриутробное окружение и плод стерильны до родов, подвергается сомнениям. В настоящее время имеются данные, позволяющие предположить, что формирование первичной микробиоты совпадает с этапами формирования нервной системы и критическими периодами формирования мозга [30]. Присутствие у плода таких бактерий, как *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium* и *Staphylococcus epidermidis* может быть результатом транслокации кишечных бактерий матери через кровоток и плаценту [50]. Кроме того, было выявлено сходство микробного профиля плаценты и полости рта матери [1].

Важно отметить, что развивающийся мозг в пренатальный период подвержен как экзогенным, так и эндогенным воздействиям. Диета матери, стресс, инфекции могут приводить к нарушениям развития нервной системы и повышают риск развития таких заболеваний, как аутизм, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и шизофрения [33, 66, 73]. Экспериментальные исследования на грызунах дополнительно подтверждают эту гипотезу, демонстрируя, что воздействие микробных патогенов в течение определенных периодов развития приводит к нарушениям поведения, включая поведение, подобное тревожному, и нарушение когнитивной функции [11, 42].

Вовремя и вскоре после рождения происходит формирование микробиоты новорожденного, источником которых является микробиота матери. Первоначальная колонизация кишечника зависит от способа родов. В то время как дети, рожденные в физиологических родах, колонизируются фекальными и вагинальными бактериями от матери, дети, рожденные в результате кесарева сечения, подвергаются воздействию микроорганизмов других биотопов, в основном кожа матери и больничная среда [30]. Формирование микробиоты на ранних этапах развития зависит от разнообразных факторов, таких как гестационный возраст [9], вид вскармливания [91]. Микробиота у детей, которых кормили молочной смесью более разнообразна, чем у детей, находящихся на грудном вскармливании, у которых микробиота имеет более устойчивый характер колонизации. Тем не менее, дети, вскармливаемые грудью, демонстрируют лучшие результаты по развитию нервной системы и более высокие оценки в тестах интеллекта [54].

4. ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОМА НА НЕЙРОМЕДИАТОРЫ

В научной литературе обсуждается роль микробиоты в регулировании серотонинергической системы. В исследовании на мышах показано, что у детенышей самцов гнотобионтов повышен уровень триптофана в плазме, по сравнению с контрольной группой, имеющей нормальную микробиоту кишечника. Уровень триптофана нормализовался при колонизации кишечника представителями нормальной микробиоты, после отлучения от матери [20]. Изменения ЦНС выражались у самцов гнотобионтов в виде увеличения концентрации серотонина в гиппокампе, который не снижался при нормализации уровня триптофана. Увеличение оборота (циркуляции) серотонина в стриатуме у гнотобионтов подтверждалось определением соотношения 5-гидроксиндолуксусная кислота (метаболит серотонина)/серотонин. Считается, что повышение уровня серотонина связано с энтерохроматофинными клетками [85].

Другие исследования также свидетельствуют о повешении у мышей гнотобионтов уровня триптофана и серотонина в плазме [96]. Однако повышение уровня серотонина и триптофана может быть временным, что показано в одном исследовании, где снижение уровня серотонина у мышей гнотобионтов произошло на четвертый день после колонизации кишечники [32]. Также следует отметить исследование, в котором выявлено у крыс гнотобионтов снижение концентрации серотонина в гиппокампе, однако, повышение концентрации серотонина и 5-гидроксиндолуксусной кислоты, вызванное стрессом, по сравнению с крысами, имеющими нормальную микробиоту кишечника [22]. Обосновать различия между мышами и крысами гнотобионтами не предоставляется возможным, так как исследования на крысах начали проводится недавно.

Прямое воздействие микробиоты кишечника на серотонинергическую систему осуществляется посредством ограничения доступности триптофана для организма хозяина вследствие его необходимости для роста некоторых штаммов и впоследствии синтеза индола [57, 59]. Наличие фермента триптофанкиназы у некоторых микроорганизмов также позволяет синтезировать триптофан самостоятельно [80].

Снижение метаболитов дофамина – ванилиновой кислоты и дигидроксифенилуксусной кислоты у пациентов с депрессией свидетельствовало о сни-

жении интенсивности дофаминергических процессов. Такая закономерность была выявлена в ранее проведенных исследованиях [31, 72].

Способность микроорганизмов синтезировать ГАМК изучается давно, однако исследований, показывающих способность представителей нормальной микробиоты кишечника синтезировать данный нейромедиатор мало. Имеющиеся данные говорят о наличие такой способности у некоторых видов бифидо и лактобактерий [10, 53]. В работе японских авторов изучили различия в уровне ГАМК в крови, просвете кишечника и в мозге между мышами гнотобионтами и мышами, которые, будучи сначала гнотобионтами, были колонизированны микробиотой обычных мышей. Уровень ГАМК в крови и кишечнике был достоверно выше во второй группе. Однако различий в количестве ГАМК в мозге в двух группах мышей не наблюдалось. Это подтверждает тот факт, что ГАМК синтезируется кишечной микробиотой и попадает в кровь; а проникновение в мозг строго контролируется гематоэнцефалическим барьером. Вероятнее всего влияние ГАМК на организм хозяина осуществляется иначе, опосредованно, например, через блуждающий нерв или энтеральную нервную систему [67]. Роль блуждающего нерва во влиянии ГАМК-синтезирующей микробиоты показано в исследовании, где сначала введение мышам штамма *L. rhamnosus* JB-1 приводило к повышению количества ГАМК-ергических рецепторов в мозге и к снижению тревожно- и депрессивноподобного поведения по сравнению с контрольной группой. Затем, опыт был повторен с ваготомизированными мышами, т.е. с мышами с иссеченным блуждающим нервом. В результате, введение штамма *L. rhamnosus* JB-1 ваготомизированным мышам не имело никакого влияния ни на экспрессию ГАМК-рецепторов в мозге, ни на поведение [13].

5. ИЗУЧЕНИЕ МИКРОБИОТЫ ЛЮДЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ПСИХИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Клинические симптомы, определяющие связь психических нарушений с заболеваниями кишечника, хорошо известны. Желудочно-кишечные симптомы часто отмечаются при психических заболеваниях. Нарушения аппетита и изменение веса – ключевые признаками депрессивного расстройства [89]; диарея и тошнота – частые жалобы у пациентов с расстройствами тревожного спектра [75]. Желудочно-кишечные проблемы часто сосуществуют с расстройством аутистического спектра [70] и шизофренией [86].

Психические нарушения (снижение настроения, беспокойство и тревога) также сопровождают гастроэнтерологические заболевания, такие как болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника [60]. Это определяет нарастающий интерес к изучению роли микробиоты в формировании психических заболеваний.

Исследование связи микробиоты кишечника и психических заболеваний, проводимые на людях, являются немногочисленными. Сравнение таксономического состава кишечной микробиоты людей, страдающих психическими заболеваниями, с микробиотой здоровых людей, выявляет изменения, которые выражаются в увеличении количества одних групп бактерий и снижении количество других (табл. 1).

5.1. Депрессия

Исследования микробиоты пациентов с депрессивным расстройством выявили ряд находок: показано увеличение количества бактерий порядка *Bacteroidales,* семейства *Lachnospiraceae.* На более низких таксономических уровнях бактерии рода *Oscillibacter* и *Alistipes* показали более значительную корреляцию с депрессией [76]; увеличение количества *Alistipes spp*. и *Enterobacteriaceae*, уменьшение *Faecalibacterium spp*. [49]; увеличение *Bifidobacterium spp*. и *Lactobacillus spp.* [2]; уменьшение количества бактерий родов *Coprococcus* и *Dialiste* вне зависимости от приема антидепрессантов [93]. Результаты другого исследованияпоказывают различия в составе микробиоты кишечника мужчин и женщин, страдающих MDD. В опытных группах, по сравнению с контрольными, показано увеличение количества бактерий типа *Actinobacteria* у женщин и уменьшение бактерий типа *Bacteroidetes* у мужчин [19].

5.2. Биполярное аффективное расстройство

Исследований микробиоты при биполярном аффективном расстройстве не так много, и они прежде всего касаются изучения микробного разнообразия. Кросс-секционное исследование фекальной микробиоты выявило отрицательную корреляцию между продолжительностью биполярного аффективного расстройства и снижением таксономического разнообразия кишечной микробиоты. Прежде всего, было выявлено уменьшение количества *Faecalibacterium* spp. в группе пациентов с БАР [35, 78], а также истощение операционной таксономической единицы, принадлежащей к семейству Christensenellaceae [95]. Снижение таксономического разнообразия микробиоты рассматривают не только как признак воспалительного заболевания кишечника, но и как показатель, характеризующий присутствие системных, но топически не связанных с желудочно-кишечным трактом заболеваний [45, 56].

Снижение разнообразия кишечной микробиоты в исследовании, проведенном на близнецах, определен как значимый показатель риска

Таблица 1. Изменение состава кишечной микробиоты у людей с психическими заболеваниями

Психическое нарушение	Изменение в составе кишечной микробиоты	Ссылка
Стресс	↑ *Bacteroides*	Moore et al., 1978
	↓ *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*	Smirnov and Lizko, 1987
	↓ *Lactobacillus*, *Shigella spp.* и *Campylobacter spp.*	Gareau et al., 2007
	↓ *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*	Suzuki et al., 1983
	↓ *Lactobacillus* ↑ *Odoribacter*, *Alistipes*, *Coriobacteriaceae*	Bendtsen et al., 2012
Тревожность	↓*Barnesiella*, *Prevotella*, *Alistipes* ↑ *Bacteroides*, *Enterococcus*, *Erysipelotrichaceae*, *Mycoplasma*	Zhao et al., 2013
	↑ *Actinobacteria* и *Lactobacillus*, ↓ *c-Proteobacteria* и *Bacteroidetes*	Bercik et al., 2011
	↓ *Lactobacillus*	Verdu et al., 2006
	↑*Firmicutes (Oscillispirau*, *Ruminococcus)*, ↓*Bacteroides*	Jørgensen et al., 2014
Депрессия	↑ *Bacteroidales*, *Lachnospiraceae*, *Oscillibacter* и *Alistipes*	Naseribafrouei et al., 2014
	↑ *Alistipes spp*, *Enterobacteriaceae* ↓ *Faecalibacterium spp.*	Jiang et al., 2015
	↓*Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*	Aizawa et al., 2016
	↑*Actinobacteria* ↓*Bacteroidetes*	Chen et al., 2018
Биполярное аффективное расстройство (БАР)	↓*Faecalibacterium spp.*	Painold et al., 2018 Flowers et al., 2019
	↓*Christensenellaceae*	Vinberg et al., 2019
Шизофрения	↑*Succinivibrio*	Shen Y. et al., 2019
	↑*Veillonellaceae*, *Prevotellaceae*, *Bacteroidaceae*, *Coriobacteriaceae* ↓*Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Norank* и *Enterobacteriaceae.*	Shen Y. et al., 2019

развития БАР. Авторы выдвигают предположение, что изменение микробиоты кишечника является маркером уязвимости к развитию БАР. При этом, обращают внимание, что для создания валидных предиктивных моделей необходимо подтверждение полученных результатов на альтернативной выборке пациентов с БАР [94].

5.3. Шизофрения

Существует гипотеза, которая, основываясь на генетическом потенциале микробиома и его влиянии на иммунную систему, предполагает возможную этиологическую роль микробиоты в развитии шизофрении [27]. Показано снижение микробного разнообразия (Индекс Шеннона) и индекса микробного богатства (Chao) по сравнению со здоровыми людьми. Определено увеличение у пациентов с шизофренией бактерий семейств *Veillonellaceae*, *Prevotellaceae*, *Bacteroidaceae*, *Coriobacteriaceae* и снижение бактерий семейств *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Norank* и *Enterobacteriaceae* [104]. У пациентов с шизофренией в микробиоме ротоглотки обнаруживается повышенное содержание молочнокислых бактерий [16], а также повышенный уровень *Lactobacillus phage* [99].

Фекальный микробиом демонстрирует повышенную представленность типа *Proteobacteria*, обусловленную преимущественно повышением уровня рода *Succinivibrio* [87].

6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интерес к связи микробиоты кишечника и в целом микробиома с психическими заболевания-

ми определяется прежде всего результатами экспериментальных исследований, которые обосновывают предположение его связи с поведенческими нарушениями. Достаточно убедительных данных, свидетельствующих о возможных механизмах этого влияния. Это факторы воспаления, влияние на нейроэндокринную систему, ответственную за ответ на стресс, и синтез нейромедиаторов, т.е. включают основные гипотезы развития психической патологии, которые сегодня обсуждаются [2, 65]. С этих позиций микробиом представляет интерес для изучения возможной его роли в развитии и течении психических заболеваний, а также формировании коморбидности как с желудочно-кишечными расстройствами, так и с широким спектром соматической патологии.

Накопленные знания о влиянии микробиоты кишечника на формирование и функционирование нервной системы, свидетельствующие, что нарушения колонизации в раннем возрасте, могут быть связаны с дисфункцией центральной нервной системы [12]. В отличие от человеческого генома, который является фиксированным и неизменным, микробиом очень динамичен. Он может формироваться под воздействием различных факторов развития и окружающей среды, таких как возраст, география, культурные традиции и образ жизни (например, диета, совместное проживание, путешествия) и медикаменты [15]. Фактически, общая наследуемость микробиома низкая, и микробиомы генетически не связанных, сожительствующих особей более похожи, чем у тех, кто является членами одной семьи, но живут отдельно [17]. С этих позиций микробиом можно рассматривать как удобный объект для изучения влияния средовых факторов на формирование психических нарушений.

Кроме того, микробиоту кишечника рассматривают как лучший, чем геном человека предиктор многих физиологических фенотипов (например, индекс массы тела [ИМТ], окружность талии, уровни глюкозы и липопротеинов высокой плотности [ЛПВП], потребление лактозы) [83]. В статье приведены современные данные об изменения при различных психических расстройствах. С этих позиций закономерен вопрос: может ли микробиом быть предиктором формирования определенной психической патологии. Надо признать, что ответа на этот вопрос сегодня нет. Это связано как с малочисленностью исследований, так и с малыми выборками, которые представлены в имеющихся работах. Кроме того, как ограничения в оценке результатов этих работ, может быть уделено недостаточное внимание значению психотропных препаратов, часть из которых имеют специфическую противомикробную активность [6, 21].

Интерес к изучению микробиома при психических расстройствах связан с возможностью прямого манипулирования кишечной микробиотой, используя соединения, влияющие на рост и активность микроорганизмов. Заболевания нервной системы уже сегодня рассматриваются совершенно новой сферой применения пробиотиков [88]. В последние годы выделяют концепцию “психобиотиков” – пробиотиков и пребиотиков, которые влияют на психическое состояние [28, 84]. Выделение психобиотиков основано в первую очередь на проведении поведенческих экспериментов на животных, исследования по применению этих препаратов при психических расстройствах не столь многочисленны.

Таким образом, сегодня есть основания предполагать, что дальнейшее изучение микробиома может дать новые возможности для разработки микробиотмоделирующих тактик для оптимизации терапии психических расстройств, а возможно и принципиально новые подходы к выделению группы риска и профилактике психических расстройств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Aagaard K., Ma J., Antony K.M. et al.* The placenta harbors a unique microbiome // Sci. Transl. Med. 2014. V. 6. № 237. P. 237. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008599
2. *Aizawa E., Tsuji H., Asahara T. et al.* Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder // J. Affect Disord. 2016. V. 202. P. 254. https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.038
3. *Akhondzadeh S., Jafari S., Raisi F. et al.* Clinical trial of adjunctive celecoxib treatment in patients with major depression: a double blind and placebo controlled trial // Depress. Anxiety. 2009. V. 26. № 7. P. 607. https://doi.org/10.1002/da.20589
4. *Alcocer-Gomez E., Ulecia-Moron C., Marin-Aguilar F. et al.* Stress-Induced Depressive Behaviors Require a Functional NLRP3 Inflammasome // Mol. Neurobiol. 2016. V. 53. № 7. P. 4874. https://doi.org/10.1007/s12035-015-9408-7
5. *Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al.* Enterotypes of the human gut microbiome // Nature. 2011. V. 473. № 7346. P. 174. https://doi.org/10.1038/nature09944
6. *Ayaz M., Subhan F., Ahmed J. et al.* Sertraline enhances the activity of antimicrobial agents against pathogens of clinical relevance // J. Biol. Res. 2015. V. 22. № 1. P. 4. https://doi.org/10.1186/s40709-015-0028-1
7. *Aziz Q., Thompson D.G.* Brain–gut axis in health and disease // Gastroenterology. 1998. V. 114. № 3. P. 559. https://doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70540-2
8. *Bailey M.T., Dowd S.E., Parry N.M. et al.* Stressor exposure disrupts commensal microbial populations in

the intestines and leads to increased colonization by Citrobacter rodentium // Infection and Immunity. 2010. V. 78. № 4. P. 1509.
https://doi.org/10.1128/IAI.00862-09

9. *Barrett E., Kerr C., Murphy K. et al.* The individual-specific and diverse nature of the preterm infant microbiota // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal. 2013. V. 98. № 4. P. F334.
https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-303035
10. *Barrett E., Ross R.P., O'Toole P.W. et al.* γ-Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine // J. Appl. Microbiol. 2012. V. 113. № 2. P. 411.
https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x
11. *Bilbo S.D., Biedenkapp J.C., Der-Avakian A. et al.* Neonatal infection-induced memory impairment after lipopolysaccharide in adulthood is prevented via caspase-1 inhibition. // J. Neurosci. 2005. V. 25. № 35. P. 8000.
https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1748-05.2005
12. *Borre Y.E., O'Keeffe G.W., Clarke G. et al.* Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders // Trends in Molecular Medicine. 2014. V. 20. № 9. P. 509.
https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.05.002
13. *Bravo J.A., Forsythe P., Chew M.V. et al.* Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2011. V. 108. № 38. P. 16050.
https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108
14. *Burokas A., Arboleya S., Moloney R. D. et al.* Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis: Prebiotics Have Anxiolytic and Antidepressant-like Effects and Reverse the Impact of Chronic Stress in Mice // Biological Psychiatry. 2017. V. 82. № 7. P. 472.
https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.12.031
15. *Caporaso J.G., Lauber C.L., Walters W.A. et al.* Ultra-high-throughput microbial community analysis on the Illumina HiSeq and MiSeq platforms // ISME J. 2012 V. 6. № 8. P. 1621.
https://doi.org/10.1038/ismej.2012.8
16. *Castro-Nallar E., Bendall M.L., Perez-Losada M. et al.* Compo- sition, taxonomy and functional diversity of the oropharynx microbiome in individuals with schizophrenia and controls // Peer J. 2015. №. 3. P. e114.
https://doi.org/10.7717/peerj.1140
17. *Caussy C., Tripathi A., Humphrey G. et al.* A gut microbiome signature for cir- rhosis due to nonalcoholic fatty liver disease // Nat. Commun. 2019. V. 10. № 1. P. 1406.
https://doi.org/10.1038/s41467-019-09455-9
18. *Cenit M.C., Sanz Y., Codoner-Franch P.* Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders // World J. Gastroenterol. 2017. V. 23. № 30. P. 5486.
https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i30.5486
19. *Chen J.J., Zheng P., Liu Y.Y. et al.* Sex differences in gut microbiota in patients with major depressive disorder // Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2018. № 14. P. 647.
https://doi.org/10.2147/NDT.S159322
20. *Clarke G., Grenham S., Scully P. et al.* The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner // Mol. Psychiatry. 2013. V. 18. № 6. P. 666.
https://doi.org/10.1038/mp.2012.77
21. *Coban A.Y., Tanriverdi Cayci Y., Kele S. et al.* Investigation of antibacterial activity of Sertralin. // Mikrobiyol. Bul. 2009. V. 43. № 4. P. 651.
22. *Crumeyrolle-Arias M., Jaglin M., Bruneau A. et al.* Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats // Psychoneuroendocrinology. 2018. № 42. P. 207.
https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.01.014
23. *Cryan J.F., Dinan T.G.* Mind-alteringmicroorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behavior // Nat. Rev. Neurosci. 2012. V. 13. № 10. P. 701.
https://doi.org/10.1038/nrn3346
24. *Cryan J.F., O'Mahony S.M.* The microbiome–gut–brain axis: from bowel to behavior // Neurogastroenterol. Motil. 2011. V. 23. № 3. P. 187.
https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01664.x
25. *Cussotto S., Sandhu K.V., Dinan T.G. et al.* The Neuroendocrinology of the Microbiota-Gut-Brain Axis: A Behavioural Perspective // Frontiers in Neuroendocrinology. 2018. № 5. P. 80.
https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.04.002
26. *Diaz Heijtz R., Wang S., Anuar F. et al.* Normal gut microbiota modulates brain development and behavior // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2011. V. 108. № 7. P. 3047.
https://doi.org/10.1073/pnas.1010529108
27. *Dinan T.G., Borre Y.E., Cryan J.F.* Genomics of schizophrenia: time to consider the gut microbiome? // Mol. Psychiatry. 2014. V. 19. № 12. P. 1252.
https://doi.org/10.1038/mp.2014.93
28. *Dinan T.G., Stanton C., Cryan J.F. et al.* Psychobiotics: a novel class of psychotropic // Biol. Psychiatry. 2013. V. 74. № 10. P. 720.
https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.001
29. *Dinan T.G., Stilling R.M., Stanton C. et al.* Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior // J. Psychiatr Res. 2015. V. 63. P. 1.
https://doi.org/10.1016/j.jpsychires
30. *Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M. et al.* Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2010. V. 107. № 26. P. 11971.
https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107
31. *Dunlop B.W., Nemeroff C.B.* The Role of Dopamine in the Pathophysiology of Depression // Archives of General Psychiatry. 2007. V. 64. № 3. 327.
https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.3.327
32. *El Aidy S., Kunze W., Bienenstock J. et al.* The microbiota andthe gut-brain axis: insights from the temporal

and spatial mucosal alter-ations during colonisation of the germfree mouse intestine // Beneficial Microb. 2012. V. 3. № 4. P. 251.
https://doi.org/10.3920/BM2012.0042

33. *Finegold S.M.* State of the art; microbiology in health and disease, Intestinal bacterial flora in autism // Anaerobe. 2011. V. 17. № 6. P. 367.
https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.03.007

34. *Fleshner M., Frank M., Maier S.F.* Danger signals and inflammasomes: stress-evoked sterile inflammation in mood disorders // Neuropsychopharmacology. 2017. V. 42. № 1. P. 36.
https://doi.org/10.1038/npp.2016.125

35. *Flowers S.A., Baxter N.T., Ward K.M. et al.* Effects of Atypical Antipsychotic Treatment and Resistant Starch Supplementation on Gut Microbiome Composition in a Cohort of Patients with Bipolar Disorder or Schizophrenia // Pharmacotherapy. 2019. V. 39. № 2. P. 161.
https://doi.org/10.1002/phar.2214

36. *Foster J.A.* Gut feelings: bacteria and the brain // Cerebrum. 2013. № 9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3788166

37. *Furness J.B.* The Enteric Nervous System and neurogastroenterology // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2012. V. 9. № 5. P. 286.
https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.32

38. *Fusar-Poli P., Solmi M., Brondino N. et al.* Transdiagnostic psychiatry: a systematic review // World Psychiatry. 2019. V. 18. № 2. P. 192.
https://doi.org/10.1002/wps.20631

39. *Gaboriau-Routhiau V., Cerf-Bensussan N.* Microbiote intestinal et developpement du système immunitaire. Medecine // Science. 2016. V. 32. № 11. P. 961.
https://doi.org/10.1051/medsci/20163211011

40. *Gareau M.G., Wine E., Rodrigues D.M. et al.* Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice // Gut. 2011. V. 60. № 3. P. 307.
https://doi.org/10.1136/gut.2009.202515

41. *Gill S.R., Pop M., Deboy R.T. et al.* Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome // Science. 2018. V. 312. № 5778. P. 1355.
https://doi.org/10.1126/science.1124234

42. *Goehler L.E., Park S.M., Opitz N. et al.* Campylobacter jejuni infection increases anxiety-like behavior in the holeboard: possible anatomical substrates for viscerosensory modulation of exploratory behavior // Brain Behav. Immun. 2008. V. 22. P. 354.
https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.08.009

43. *Helm K., Viol K., Weiger T.M. et al.* Neuronal connectivity in major depressive disorder: a systematic review // Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2018. № 14. P. 2715.
https://doi.org/10.2147/NDT.S170989

44. *Hooper L.V., Wong M.H., Thelin A. et al.* Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine // Science. 2001. V. 291. № 5505. P. 881.
https://doi.org/10.1126/science.291.5505.881

45. *Huang Y.J.* Asthma microbiome studies and the potential for new therapeutic strategiesn // Current Allergy and Asthma Reports. 2013. V. 13. № 5. P. 453.
https://doi.org/10.1007/s11882-013-0355-y

46. *Human Microbiome Project Consortium.* Structure, function and diversity of the healthy human microbiome // Nature. 2012. V. 486. № 7402. P. 207.
https://doi.org/10.1038/nature11234

47. *Inserra A., Rogers G.B., Licinio J. et al.* The Microbiota-Inflammasome Hypothesis of Major Depression // BioEssays. 2018. V. 40. № 9. P. e1800027.
https://doi.org/10.1002/bies.201800027

48. *Iwai H., Ishihara Y., Yamanaka J. et al.* Effects of bacterial flora on cecal size and transit rate of intestinal contents in mice // Jpn. J. Exp. Med. 1973. V. 43. № 4. P. 297

49. *Jiang H., Ling Z., Zhang Y. et al.* Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder // Brain Behav. Immun. 2015. № 48. P. 186.
https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.03.016

50. *Jimenez E., Marin M.L., Martin R. et al.* Is meconium from healthy newborns actually sterile? // Res. Microbiol. 2008. V. 159. № 3. P. 187.
https://doi.org/10.1016/j.resmic.2007

51. *Kim Y.K., Shin C.* The Microbiota-Gut-Brain Axis in Neuropsychiatric Disorders: Pathophysiological Mechanisms and Novel Treatments // Curr. Neuropharmacol. 2018. V. 16. № 5. P. 559.
https://doi.org/10.2174/1570159X15666170915141036

52. *Knight R., Vrbanac A., Taylor B.C. et al.* Best practices for analysing microbiomes // Nature Reviews Microbiology. 2018. V. 16. № 7. P. 410.
https://doi.org/10.1038/s41579-018-0029-9

53. *Ko C.Y., Lin H.T.V., Tsai G.J.* Gamma-aminobutyric acid production in black soybean milk by Lactobacillus brevis FPA 3709 and the antidepressant effect of the fermented product on a forced swimming rat model // Process Biochem. 2013. V. 48. № 4 P. 559.
https://doi.org/10.1016/j.procbio.2013.02.021

54. *Kramer M.S., Aboud F., Mironova E. et al.* Breastfeeding and child cognitive development: new evidence from a large randomized trial // Arch. Gen. Psychiatry. 2008. V. 65. № 5. P. 578.
https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.5.578

55. *Lazar V., Ditu L.M., Pircalabioru G.G.* Aspects of gut microbiota and immune system interactions in infectious diseases, immunopathology, and cancer // Frontiers in Immunology. 2018. №. 9. P. 1830.
https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01830

56. *Le Bars P., Matamoros S., Montassier E. et al.* The oral cavity microbiota: between health, oral disease, and cancers of the aerodigestive tract // Canadian Journal of Microbiology. 2017. V. 63. № 6. P. 475.
https://doi.org/10.1139/cjm-2016-0603

57. *Lee J.H., Lee J.* Indole as an intercellular signal in microbial communities // FEMS Microbiol. Rev. 2010.

V. 34. № 4. P. 426.
https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2009.00204.x

58. *Lee S.H., Ripke S., Neale B.M. et al.* Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs // Nat. Genet. 2013. № 45. P. 984
59. *Li G., Young K.D.* Indole production by the tryptophanase TnaA inEscherichia coli is determined by the amount of exogenous tryptophan // Microbiology. 2013. V. 159. № Pt 2. P. 402.
https://doi.org/10.1099/mic.0.064139-0
60. *Lim W.Y., Subramaniam M., Abdin E. et al.* Peptic ulcer disease and mental illnesses // Gen. Hosp. Psychiatry. 2014. V. 36. № 1. P. 63.
https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2013.09.004
61. *Liu Y., Shepherd E.G., Nelin L.D.* MAPK phosphatases – regulating the immune response // Nature Reviews Immunology. 2007. V. 7. № 3. P. 202.
https://doi.org/10.1038/nri2035
62. *Lloyd-Price J., Abu-Ali G., Huttenhower C.* The healthy human microbiome Curtis // Genome Med. 2016. V. 8. № 1. P. 51.
https://doi.org/10.1186/s13073-016-0307-y
63. *Long S.L., Gahan C.G., Joyce S.A.* Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease // Am. J. Gastroenterol. 2005. V. 100. № 11. P. 2560.
https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.00230.x
64. *Maes M., Anderson G., Kubera M. et al.* Targeting classical IL-6 signalling or IL-6 trans-signalling in depression? // Expert Opin. Ther. Targets. 2014. V. 18. № 5. P. 495.
https://doi.org/10.1517/14728222.2014.888417
65. *Maj M.* Why the clinical utility of diagnostic categories in psychiatry is intrinsically limited and how we can use new approaches to complement them // World Psychiatry. 2018. V. 17. № 2. P. 121.
https://doi.org/10.1002/wps.20512
66. *Marques A.H., O'Connor T.G., Roth C. et al.* The influence of maternal prenatal and early childhood nutrition and maternal prenatal stress on offspring immune system development and neurodevelopmental disorders // Front. Neurosci. 2013. V. 7. P. 120.
https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00120
67. *Matsumoto M., Kibe R., Ooga T. et al.* Cerebral low-molecular metabolites influenced by intestinal microbiota: a pilot study // Front. Syst. Neurosci. 2013. № 7. P. 9.
https://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00009
68. *Mayer E.A.* Gut feelings: the emerging biology of gut–brain communication // Nat. Rev. Neurosci. 2011. V. 12. № 8. P. 453.
https://doi.org/10.1038/nrn3071
69. *McAllister-Williams R.H., Anderson I.M., Finkelmeyer A. et al.* Antidepressant augmentation with metyrapone for treatment-resistant depression (the ADD study): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial // Lancet Psychiatry. 2016. V. 3. № 2. P.117.
https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00436-8
70. *McElhanon B.O., McCracken C., Karpen S. et al.* Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis // Pediatrics. 2014. V. 133. № 5. P. 872.
https://doi.org/10.1542/peds.2013-3995
71. *Messaoudi M., Lalonde R., Violle N. et al.* Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in rats and human subjects // Br. J. Nutr. 2011. V. 105. № 5. P. 755.
https://doi.org/10.1017/S0007114510004319
72. *Mitani H., Shirayama Y., Yamada T. et al.* Plasma levels of homovanillic acid, 5-hydroxyindoleacetic acid and cortisol, and serotonin turnover in depressed patients // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2006. V. 30. № 3. P. 531.
https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.11.021
73. *Mittal V.A., Ellman L.M., Cannon T.D.* Gene–environment interaction and covariation in schizophrenia: the role of obstetric complications // Schizophr. Bull. 2008. V. 34. P. 1083.
https://doi.org/10.1093/schbul/sbn080
74. *Moloney R.D., Desbonnet L., Clarke G. et al.* The microbiome: stress, health and disease // Mamm. Genome. 2014. V. 25. № 1–2. P. 49.
https://doi.org/10.1007/s00335-013-9488-5
75. *Mussell M., Kroenke K., Spitzer R.L.* Gastrointestinal symptoms in primary care: prevalence and association with depression and anxiety // J. Psychosom. Res. 2008. V. 64. № 6. P. 605.
https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.02.019
76. *Naseribafrouei A., Hestad K., Avershina E. et al.* Correlation between the human fecal microbiota and depression // Neurogastroenterol Motil. 2014. V. 26. № 8. P. 1155–1162.
https://doi.org/10.1111/nmo.12378
77. *Nishino R., Mikami K., Takahashi H.* Commensal microbiota modulate murine behaviors in a strictly contamination-free environment confirmed by culture-based methods // Neurogastroenterol Motil. 2013. V. 25. № 6. P. 521.
https://doi.org/10.1111/nmo12110
78. *Painold A., Morkl S., Kashofer K. et al.* A step ahead: Exploring the gut microbiota in inpatients with bipolar disorder during a depressive episode // Bipolar Disord. 2018. V. 21. № 1. P. 40.
https://doi.org/10.1111/bdi.12682
79. *Privitera G.J., Misenheimer M.L., Doraiswamy P.M.* From weight loss to weight gain: appetite changes in major depressive dis- order as a mirror into brain-environment interactions // Front. Psychol. 2013. V. 4. P. 873.
https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00873
80. *Raboni S., Bettati S., Mozzarelli A.* Tryptophan synthase: a mine for enzymolo-gists. // Cellular Mol. Life Sci. 2009. V. 66. № 14. P. 2391.
https://doi.org/10.1007/s00018-009-0028-0
81. *Rao A.V., Bested A.C., Beaulne T.M.* A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syn-

drome // Gut. Pathog. 2009. V. 1. № 1. P. 6.
https://doi.org/10.1186/1757-4749-1-6

82. *Rapoport J.L., Giedd J.N., Gogtay N.* Neurodevelopmental model of schizophrenia: update // Mol. Psychiatry. 2012. V. 17. № 12. P. 1228.
https://doi.org/10.1038/mp.2012.23

83. *Rothschild D., Weissbrod O., Barkan E. et al.* Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota // Nature. 2018. V. 555. № 7695. P. 210.
https://doi.org/10.1038/nature25973

84. *Sarkar A., Lehto S. M., Harty S. et al.* Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria–Gut–Brain Signals // Trends in Neurosciences. 2016. V. 39. № 11. P. 763.
https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.09.002

85. *Sarrias M.J., Martinez E., Celada P. et al.* Plasma free 5HT and platelet 5HT in depression: case-control studies and the effect ofantidepressant therapy // Adv. Exp. Med Biol. 1991. № 294. P. 653.
https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5952-4_87

86. *Severance E.G., Prandovszky E. Castiglione J. et al.* Gastroenterology issues in schizophrenia: why the gut matters // Curr. Psychiatry Rep. 2015. V. 17. № 5. P. 27.
https://doi.org/10.1007/s11920-015-0574-0

87. *Shen Y., Xu J., Li Z. et al.* Analysis of gut microbiota diversity and auxiliary diagnosis as a biomarker in patients with schizophrenia: a cross-sectional study // Schizophr. Res. 2018. № 197. P. 470.
https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.01.002

88. *Slyepchenko A., Carvalho A.F., Cha D.S. et al.* Gut emotions - mechanisms of action of probiotics as novel therapeutic targets for depression and anxiety disorders // CNS Neurol. Disord. Drug Targets. 2014. V. 13. № 10. P. 1770.
https://doi.org/10.2174/1871527313666141130205242

89. *Smoller J.W., Andreassen O.A., Edenberg Howard J. et al.* Psychiatric genetics and the structure of psychopathology // Molecular Psychiatry. 2019. № 24. P. 409.
https://doi.org/10.1038/s41380-017-0010-4

90. *Szczesniak O., Hestad K.A., Hanssen J.F. et al.* Isovaleric acid in stool correlates with human depression // Nutritional Neuroscience. 2016. V. 19. № 7. P. 279.

91. *Thum C., Cookson A.L., Otter D.E. et al.* Can nutritional modulation of maternal intestinal microbiota influence the development of the infant gastrointestinal tract? // J. Nutr. 2012. V. 142. № 11. P. 1921.
https://doi.org/10.3945/jn.112.166231

92. *Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M. et al.* The human microbiome project // Nature. 2007. V. 449. № 7164. P. 804.

93. *Valles-Colomer M., Falony G., Darzi Y. et al.* The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression // Nat. Microbiol. 2019. V. 4. № 4. P. 623.
https://doi.org/10.1038/s41564-018-0337-x

94. *Vemuri R., Sylvia K.E., Klein S.L. et al.* The microgenderome revealed: sex differences in bidirectional interactions between the microbiota, hormones, immunity and disease susceptibility // Seminars in Immunopathology. 2018. V. 41. № 2 P. 1401.
https://doi.org/10.1007/s00281-018-0716-7

95. *Vinberg M., Ottesen N.M., Meluken I. et al.* Remitted affective disorders and high familial risk of affective disorders associate with aberrant intestinal microbiota // Acta Psychiatr. Scand. 2019. V. 139. № 2. P. 174.
https://doi.org/10.1111/acps.12976

96. *Wikoff W.R., Anfora A.T., Liu J. et al.* Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalianblood metabolites // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009. V. 106. №10. P. 698.
https://doi.org/10.1073/pnas.0812874106

97. *Wong M.L. Inserra A. Lewis M.D. et al.* Inflammasome signaling affects anxiety- and depressive-like behavior and gut microbiome composition // Mol. Psychiatry. 2016. V. 21. № 6. P. 797.
https://doi.org/10.1038/mp.2016.46

98. *Wood S.K., Woods J.H.* Corticotropin-releasing factor receptor-1: a therapeutic target for cardiac autonomic disturbances // Expert Opin. Ther. Targets. 2007. V. 11. № 11. P. 1401.
https://doi.org/10.1517/14728222.11.11.1401

99. *Yolken R.H., Severance E.G., Sabunciyan S. et al.* Metagenomic sequencing indicates that the oropharyngeal phageome of indi- viduals with schizophrenia differs from that of controls. // Schizophr. Bull. 2015. V. 41. № 5. P. 1153.
https://doi.org/10.1093/schbul/sbu197

100. *Young J.J., Bruno D., Pomara N.* A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder // J. Affect Disord. 2014. № 169. P. 15.
https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.07.032

101. *Zajecka J.M., Fava M., Shelton R.C. et al.* Long-Term Efficacy, Safety, and Tolerability of l-Methylfolate Calcium 15 mg as Adjunctive Therapy With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors // J. Clinical Psychiatry. 2016. V. 77. № 5. P. 654.
https://doi.org/10.4088/jcp.15m10181

102. *Zhang J.C., Yao W., Dong C. et al.* Blockade of interleukin-6 receptor in the periphery promotes rapid and sustained antidepressant actions: a possible role of gut-microbiota-brain axis // Translational Psychiatry. 2017. V. 7. № 5. P. e1138.
https://doi.org/10.1038/tp.2017.112

103. *Zheng P., Cheng K., Zeng L. et al.* A new pathway for the gut microbiota to modulate the brain: activation of pattern-recognition receptors by microbial products // Mol. Psychiatry. 2016. V. 22. № 2. P. 162.
https://doi.org/10.1038/mp.2016.210

104. *Zheng P., Zeng B., Liu M.* The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice // Sci. Adv. 2019. V. 5. № 2. P. eaau8317.
https://doi.org/10.1126/sciadv.aau8317

Enteric Microbiota as a Research Object in Mental Disorders

N. G. Neznanov[1, 2], L. V. Leonova[1], G. V Rukavishnikov[1], E. D. Kasyanov[1], and G. E. Mazo[1, *]

[1]V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, Russia

[2]I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

**e-mail: galina-mazo@yandex.ru*

Abstract—The paper presents data evaluating the possible effect of intestinal microbiota on the mental disorders risks. The mechanisms of bilateral interaction of the intestinal microbiota and the central nervous system through the endocrine, immune and enteric nervous systems are considered. Data on changes in the composition of microbiota in depression, bipolar affective disorder, and schizophrenia are presented. The relevance of a more detailed study of the role of the human microbiome in the mental disorders risks and the search for new approaches to their treatment is substantiated.

***Keywords**:* microbiome, enteric microbiota, mental disorders, ethiopathogenisis