Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2023, т. 123, №11, с. 33–39
https://doi.org/10.17116/jnevro202312311133

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2023, vol. 123, no. 11, pp. 33–39
https://doi.org/10.17116/jnevro202312311133

Регуляторная роль кишечной микробиоты в воспалении при депрессии и тревоге

© Е.Ф. ВАСИЛЬЕВА

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Резюме

В многочисленных исследованиях была определена важная роль кишечной микробиоты в поддержании нормальной работы ЦНС и патогенезе психических расстройств в качестве одной из систем, регулирующих двунаправленную связь между кишечником и мозгом. Было обнаружено, что микробиота участвует в модуляции воспаления, а также в развитии и функционировании иммунной и нервной системы. Предполагается, что в многоклеточных организмах нервная и иммунная системы эволюционировали совместно с микробиотой, находясь с ней во взаимодействии, чтобы оптимизировать способность организма адаптироваться к широкому спектру стрессов окружающей среды в целях поддержания постоянства его гомеостаза. В норме микробы обитают в стабильных сообществах, тогда как в условиях даже легкого, а тем более хронического социального стресса происходят значительные сдвиги в составе микробиоты, которые приводят к развитию дисбиоза, сопряженного с изменениями метаболитов микробиоты с формированием физиологических изменений и поведения, характерных для стресса и депрессии. Микробы влияют на активацию периферических иммунных клеток, которые регулируют реакцию нейровоспаления, аутоиммунные реакции и нейрогенез. В обзоре дано краткое представление о микробиоте кишечника в норме, описываются факторы, влияющие на состояние микробиоты, рассматриваются также недавние открытия, касающиеся регулирующего влияния микробиоты кишечника на функции ЦНС, иммунную систему и воспаление в патогенезе депрессии и тревоги.

Ключевые слова: *микробиота, пребиотик, пробиотик, иммунная система, воспаление, стресс, тревога, депрессия.*

Информация об авторе:
Васильева Е.Ф. — https://orcid.org/0000-0002-0218-833X
Автор, ответственный за переписку: Васильева Е.Ф. — e-mail: el_vasiliyeva@mail.ru

Как цитировать:
Васильева Е.Ф. Регуляторная роль кишечной микробиоты в воспалении при депрессии и тревоге. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(11):33–39. https://doi.org/10.17116/jnevro202312311133

The regulatory role of gut microbiota in inflammation in depression and anxiety

© E.F. VASILYEVA

Mental Health Research Center, Moscow, Russia

Abstract

Numerous studies have identified the important role of the gut microbiota in maintaining of the CNS normal functioning and in the pathogenesis of mental disorders as one of the systems regulating the bidirectional communication between the gut and the brain. The microbiota has been found to be involved in the modulation of inflammation as well as in the development and function of the immune and nervous systems. It is assumed that in multicellular organisms, the nervous and immune systems have evolved together with the microbiota, being in interaction with it, in order to optimize the body's ability to adapt to a wide range of environmental stresses in order to maintain the constancy of its homeostasis. Normally, microbes live in stable communities, while under conditions of even mild or chronic social stress, significant shifts in the composition of the microbiota occur, which lead to the development of dysbiosis associated with changes in microbiota metabolites, which can lead to the formation of physiology and behavior characteristic of stress and depression. Microbes influence the activation of peripheral immune cells that regulate the response to neuroinflammation, brain damage, autoimmune responses, and neurogenesis. The review provides a brief overview of the normal gut microbiota, describes the factors influencing the state of the microbiota, and also discusses recent discoveries concerning the regulatory effect of the gut microbiota on CNS functions, the immune system, and inflammation in the pathogenesis of depression and anxiety.

Keyword: *microbiota, prebiotic, probiotic, immune system, inflammation, stress, anxiety, depression.*

Information about the author:
Vasilyeva E.F. — https://orcid.org/0000-0002-0218-833X
Corresponding author: Vasilyeva E.F. — e-mail: el_vasiliyeva@mail.ru

To cite this article:
Vasilyeva EF. The regulatory role of gut microbiota in inflammation in depression and anxiety. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(11):33–39. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202312311133

Изучение и понимание механизмов синергического взаимодействия между кишечными бактериями и человеком и общим функционированием организма значительно углубились и расширились в результате многочисленных исследований в этой области. В то время как первые исследования в основном изучали состав микробиоты и ее связь с проявлением заболевания, в последнее время произошел более заметный сдвиг в сторону изучения механизмов, с помощью которых изменение в составе кишечной микробиоты, или дисбиоз, может привести к проявлению разных заболеваний, таких как воспалительное заболевание кишечника [1, 2], метаболический синдром [3, 4], сахарный диабет [5] и др. Известно, что микробиота кишечника связана с работой ЦНС и эта связь осуществляется через сложную и многогранную систему взаимоотношений между кишечником и мозгом — ось «кишечник—микробиота—мозг» [6]. Эта ось включает различные пути, такие как вегетативная и кишечная нервная система, эндокринная система, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (ГГН), иммунная система, а также микробиота и ее метаболиты [7]. Некоторые нейротрансмиттеры [8] и метаболиты, такие как незаменимые витамины, вторичные желчные кислоты, аминокислоты и короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) [9, 10], модулируют многие пути иммунной системы [11, 12]. Здоровая микробиота отождествляется с нормальной работой мозга [6]. Нарушение баланса в составе кишечной микробиоты, или дисбиоз, связывают с изменением этих путей, нарушением непроницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и развитием нейровоспаления, которое вызывает повреждение головного мозга [13] и, как следствие, снижение когнитивных функций [14]. Итогом этого могут быть нарушения нервной системы, развитие психических и нейродегенеративных заболеваний, таких как тревожные состояния, депрессия, расстройство аутистического спектра и др. [15]. Выяснение механизмов, приводящих к развитию дисбиоза, может помочь в разработке новых персонализированных методов лечения для улучшения клинических результатов. В обзоре дано краткое представление о микробиоте кишечника, описываются факторы, влияющие на состояние микробиоты, рассматривается также взаимодействие между микробиотой кишечника и мозгом, иммунитетом и воспалением при депрессии и тревоге.

Хозяин и микробиота. Влияние микроорганизмов на развитие и здоровье

В последние два десятилетия стало ясно, что организм человека колонизирован огромной популяцией генетически разнообразных микробов, в основном бактериями, большинство из которых обитает в кишечнике и составляет кишечную микробиоту [16]. Количество клеток в организме человека соответствует такому же количеству бактериальных клеток [17], их вес составляет 1—2 кг, что соответствует весу человеческого мозга [18]. Бактериальный микробиом кишечника в значительной степени определяется четырьмя доминирующими типами *Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria* и *Proteobacteria*, при этом типы *Proteobacteria, Actinobacteria* присутствуют в относительно небольшом количестве [16]. Млекопитающие никогда не существовали без микробов, совместно эволюционировали и были взаимосвязаны в процессе выживания, за исключением лабораторных ситуаций [19]. Разнообразие микробной колонизации постоянно увеличивается на протяжении всего раннего развития, достигая определенного состава в возрасте 2—3 лет, напоминая микробиом взрослого человека. При этом микрофлора каждого человека представляет индивидуальное и стабильное сообщество микроорганизмов, сосуществующее на протяжении долгого времени [20]. Эта композиция может модулироваться различными факторами и жизненными событиями, к которым относят вредное воздействие окружающей среды, вирусов и бактерий, стресса, а также прием антибиотиков, неполноценное и несбалансированное питание, заболевания разных органов и систем, которые могут изменить равновесие и привести к нарушению работы желудочно-кишечного тракта и нарушению обмена веществ. Действительно, есть сообщения об ассоциации увеличения индекса массы тела со снижением разнообразия кишечных бактерий [21]. Так, например, при ожирении наблюдается снижение доли представителей *Bacteroidetes* по сравнению с *Firmicutes*, а при потере веса это соотношение возвращается к норме [22]. Если эти нарушения продолжаются достаточно долго, то происходит сбой в работе всего организма, приводящий к развитию метаболических расстройств [23, 24].

Микробы обладают множеством функций, которые влияют на их способность расти и колонизироваться и одновременно оказывают побочные эффекты на хозяина, которые могут быть полезными или нет. Например, одной из полезных функций кишечных микроорганизмов является их влияние на аспекты фармакокинетики, поскольку они осуществляют метаболизм лекарств [25]. Другой важной функцией является продукция условно-патогенными и непатогенными микробами ряда витаминов и КЦЖК, включая ацетат, бутират, лактат и пропионат, расщепляющих неперевариваемые пищеварительной системой человека углеводы. КЦЖК, как полагают, играют ключевую роль в перекрестных взаимодействиях «микробиота—кишечник—мозг» [26] и могут оказывать противовоспалительное и иммуномодулирующее действие [27—29]. В частности, бутират служит предпочтительным метаболическим субстратом для эпителиальных клеток кишечника. Показано, что он оказывает мощное воздействие на различные функции слизистой оболочки толстой кишки, является основным источником энергии для клеток кишечника, а также оказывает противораковое и противовоспалительное действия, способствует усилению различных компонентов защитного барьера толстой кишки и уменьшению окислительного стресса, что важно для здоровья кишечника [28]. В исследованиях по изучению противовоспалительного эффекта бутирата было обнаружено, что он может подавлять активацию ядерного фактора каппа B (NF-ϰB), который контролирует экспрессию генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, факторов роста, иммунных рецепторов, а также воспалительных ферментов, таких как NO-синтаза и циклооксигеназа-2 и белки острой фазы [30]. Избыточная или неадекватная активация NF-ϰB наблюдается при воспалительных заболеваниях кишечника человека и множестве других воспалительных заболеваний и видов рака [31]. Функция NF-kB как фактора транскрипции может быть индуцирована широким спектром клеточных стимулов, таких как воспалительные цитокины, IL-1 или фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), продуктами клеточной стенки бактерий, например липополисахаридом (ЛПС) [31]. Бактериальный метаболит ЛПС, или эндоток-

син, образующий ключевой компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий, обладает провоспалительным эффектом. В нормальных условиях кишечный барьер, включающий эпителий кишечника и слои слизистой оболочки, сводит к минимуму перемещение ЛПС из кишечника в системный кровоток [32]. Нарушение этого барьера такими факторами, как ожирение, увеличение патогенных бактерий, может привести к нарушению регуляции проницаемости кишечника, его негерметичности и, как следствие, к перемещению ЛПС между соединениями кишечного барьера в системный кровоток. Эта негерметичность означает, что макрофаги, реагирующие на чужеродные антигены, могут мигрировать в область инфицирования и продуцировать воспалительные цитокины, что приводит к локальному воспалению [32]. В соответствии с этим в настоящее время все большее значение придается регулирующей роли метаболитов микробиоты в поддержании нормального гомеостаза организма посредством «тренировки» иммунной системы и ингибирования роста патогенов и условно-патогенных симбионтов микробиоты [33].

Микробиота и микроглия

Становится все более очевидным, что бактерии необходимы для нормального развития мозга, а также для его функционирования во взрослом возрасте [34]. Микроорганизмы могут влиять на процессы в ЦНС через блуждающий нерв [35], через модуляцию иммунной системы [36], ГГН [37], могут регулировать выработку нейротрансмиттеров и их предшественников: серотонина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), триптофана (*Faecalibacterium prausnitzii u Clostridium leptum*) [38], а также нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) (*Bifidobacterium*) [39]. Микробиота влияет на созревание и функцию клеток микроглии, которые являются аналогом периферических макрофагов и резидентными клетками мозга. Они составляют 10—15% всех клеток головного мозга и представляют основную активную иммунную защиту головного мозга от инфекций и травм, поддерживая нейроны в реконструировании связей и ремоделировании нейропластичности цепей. При повышении воспалительной активности, например при стрессе, клетки микроглии секретируют провоспалительные цитокины IL-1, IL-6, ФНО-α, а также хемокины и хемокиновые рецепторы, с помощью которых способствуют рекрутированию в мозг циркулирующих в крови провоспалительных моноцитов в места с локальным воспалением и повреждением тканей в чувствительных к стрессу областях мозга, особенно в гиппокампе, префронтальной коре и миндалевидном теле [40]. Следует отметить, что моноциты вместе с дендритными клетками и лимфоцитами могут проникать в здоровый мозг в небольшом количестве через сосудистое сплетение, лимфатическую систему мозга или околожелудочковые органы [41]. Повторяющегося стресса может быть достаточно, чтобы вызвать воспалительную реакцию — повышенную секрецию моноцитами и микроглией провоспалительных медиаторов, а также нарушение ГЭБ, в результате чего происходит усиленная инфильтрация моноцитов в головной мозг [41], что приводит к развитию нейровоспаления.

В экспериментальных условиях обнаружено, что у мышей, которые с рождения лишены микробиоты, выявляется в сером и белом веществе коры, мозолистом теле, гиппокампе, обонятельной луковице и мозжечке увеличенное количество глобально измененной микроглии, которая характеризуется аномальной морфологией, незрелым фенотипом и ослабленным иммунным ответом, включая нарушение индукции IL-1β, IL-6 и ФНО-α, по сравнению с микроглией обычно «колонизированных» контрольных особей [36]. В этих же исследованиях было показано, что ограниченная сложность микробиоты, полученная, например, у обычных мышей после лечения антибиотиками, также приводила к развитию дефектной микроглии, хотя общее количество клеток оставалось неизменным. Заселение сложной микробиотой частично восстанавливало признаки микроглии. Наряду с этим, авторы показали, что аномалии микроглии у таких мышей корректируются путем добавления им КЦЖК, первичных продуктов бактериальной ферментации [36]. На основании этого было высказано предположение о возможном восстановлении с помощью бактерий, продуцирующих КЦЖК, аномалий микроглии, наблюдаемых у таких мышей, а также у мышей, получавших антибиотики или подвергавшихся воздействию стресса. Это подтверждает представление о том, что ключевые процессы, связанные с нейропластичностью во взрослом мозге, такие как нейрогенез и активация клеток микроглии, регулируются микробиотой [36, 42].

Микробиота, стресс, иммунная система и нейровоспаление

Существуют представления, что микробиота участвует в развитии и функционировании нервной и иммунной систем и играет важную роль в поддержании здоровья и в развитии заболеваний. В многоклеточных организмах нервная и иммунная системы эволюционировали совместно с микробиотой, так что все компоненты находятся во взаимодействии, чтобы максимизировать способность организма адаптироваться к широкому спектру стрессов окружающей среды для поддержания или восстановления тканевого гомеостаза [43]. Известно, что в норме микробы обитают в стабильных сообществах, тогда как в условиях даже легкого, а тем более хронического социального стресса происходят значительные сдвиги в составе микробиоты (например, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Clostridium leptum*), сопряженные с уменьшением содержания таких метаболитов микробиоты, как КЦЖК [27]. При этом результаты доклинических исследований свидетельствовали, что уже на ранних стадиях развития организма материнская микробиота может влиять на нейрогенез потомства и последующие поведенческие изменения [44]. Было показано, что нарушение нормального развития, связанного с воздействием антибиотиков, родов путем кесарева сечения, отсутствием грудного вскармливания, инфекций в сочетании с влиянием генетики хозяина на изменения микробного состава, может привести к формированию физиологии и поведения, характерных для стресса [45, 46]. Действительно, в результате нарушения непроницаемости кишечника бактериальный ЛПС может перемещаться между соединениями кишечного барьера между матерью и плодом и активировать TLR4 рецепторы, что приводит к пролиферации нейронов коры головного мозга плода и нарушению когнитивных функций во взрослом возрасте [47, 48]. TLR4 представляет собой мембранный белок, один из семейства toll-подобных рецепторов, экспрессируется на клетках врож-

денного иммунитета, а также на популяциях резидентных клеток ЦНС, включая клетки микроглии, распознает патоген-связанные молекулярные структуры бактериального ЛПС и передает соответствующую информацию клеткам иммунной системы, т.е. играет важную роль во врожденном иммунитете. TLR4 через активацию NF-kB [30] опосредует выработку макрофагами провоспалительных цитокинов TNF-α, IL-1, IL-6 и интерферона, которые способствуют нарушению непроницаемости ГЭБ и привлечению нейтрофилов и провоспалительных моноцитов в мозг, что приводит к локальному воспалению и активирует микроглию в мозге [40].

В экспериментальных исследованиях, изучавших влияние микробиоты кишечника, измененной в результате воздействия стресса и тревожного поведения, на нейроэндокринную ГГН ось стресса, выявлялась ее активация [49], что позволило высказать предположение о связи микробиоты и психо-физиологических постстрессовых изменений [50, 51]. Действительно, результаты многочисленных исследований, касающихся связи между кишечной микробиотой и реакцией на стресс, показали, что воздействие стресса на организм как в раннем, так и во взрослом возрасте может изменить состав его микробиоты [51—54]. При этом даже кратковременное воздействие стресса может повлиять на профиль микробиоты кишечника, изменив относительные пропорции основных типов микробиоты [55]. Подтверждением этого служат результаты исследований J. Kelly и соавт. [56], которые продемонстрировали, что трансплантация фекальной микробиоты от пациентов с депрессией крысам с истощенной микробиотой усиливала у них ангедонию и тревожное поведение. Исследования с участием мышей продемонстрировали, что микробиота необходима для повышения врожденного иммунитета. Действительно, воздействие на нормальных мышей социального стрессора усиливало бактерицидную активность макрофагов селезенки, но у мышей без микробов этот эффект не наблюдался [53]. Эти исследования предлагают парадигму, в которой воздействие стрессора изменяет гомеостатические взаимодействия между кишечной микробиотой и иммунной системой слизистых оболочек и приводит к перемещению патогенных и/или комменсальных микробов из просвета кишечника во внутренние части организма, где они вызывают системные воспалительные реакции и тревожноподобное поведение.

Микробиота и психические расстройства. Влияние на микробиоту пребиотиков и пробиотиков

Тревожные и депрессивные расстройства, по оценкам Всемирной организации здравоохранения, являются распространенными и тяжелыми психическими состояниями, которые в совокупности ежегодно поражают около 10% населения мира. Несмотря на то что использование психотерапевтических и психотропных методов лечения за последние несколько десятилетий увеличилось [57, 58], распространенность и бремя тревожных и депрессивных расстройств остаются неизменными [59]. Кроме того, существуют значительные различия в реакции на общепризнанные методы лечения, которые, по данным некоторых авторов, эффективны менее чем у $^1/_2$ пациентов [60], что приводит к тому, что депрессия является одной из ведущих причин инвалидности во всем мире [61]. Соответственно, существует острая необходимость в новом понимании, лежащем в основе патофизиологии тревожных и депрессивных расстройств, для разработки более эффективных способов лечения. Высокая коморбидность между психическими расстройствами и воспалительными заболеваниями кишечника рассматривается в качестве доказательства возможных общих патофизиологических процессов, факторов риска и путей развития болезни [62]. У пациентов с тревогой или депрессией наблюдаются, наряду со снижением микробного разнообразия кишечника [56], повышение численности провоспалительных видов, например *Enterobacteriaceae* и *Desulfovibrio* [63], и снижение количества нескольких преобладающих типов кишечных бактерий, включая *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [64], которые могут быть связаны с патофизиологией тревоги и депрессии через связь периферического воспаления с мозгом (ось «микробиота—кишечник—мозг»). Ряд авторов сообщают, что изменения в популяциях кишечной микробиоты определенных бактерий могут способствовать депрессии, а депрессивные состояния могут вызывать модификацию определенных видов кишечной микробиоты и в итоге приводить к более тяжелой депрессии [65].

В связи с этим одной из важных областей исследований, которая может объяснить общую патофизиологию депрессии и воспалительного заболевания кишечника, является двусторонняя связь между кишечной микробиотой и ЦНС хозяина. Эта связь осуществляется через блуждающие и спинальные афферентные пути, активацию нейроэндокринной ГГН оси стресса [66, 67] и ассоциирована с тревожными и депрессивными расстройствами, которые обычно сопровождаются более высокими уровнями медиаторов воспаления и приводят к устойчивому провоспалительному состоянию [37]. Следует отметить, что микробиота кишечника может способствовать повышению уровня воспаления [33], при этом и провоспалительные состояния могут усугублять изменения микробиоты, оказывая пагубное воздействие на здоровье желудочно-кишечного тракта. Так, результаты исследований M. Maes и соавт. [68] показали, что распространенность и медианные значения сывороточных IgM и IgA против ЛПС бактериальной стенки ряда грамотрицательных условно-патогенных энтеробактерий, включая *Hafnia Alvei, Pseudomonas Aeruginosa, Morganella Morganii, Pseudomonas Putida, Citrobacter Koseri u Klebsielle Pneumoniae*, были значительно выше у пациентов с большим депрессивным расстройством (БДР), чем у здоровых. Это свидетельствовало о дисфункции у больных БДР слизистой оболочки кишечника, связанной с нарушением ее непроницаемости («дырявый кишечник») и повышенной транслокацией ряда грамотрицательных бактерий в кровоток. Следует отметить, что ответы IgM, направленные против ЛПС, были значительно выше у пациентов с хронической депрессией, чем у пациентов без нее [69].

Предполагается, что повышенная транслокация ЛПС может вызвать иммунный ответ и специфические симптомы «болезненного поведения». Это играет важную роль в воспалительной патофизиологии депрессии и может быть как первичным фактором в начале клинической депрессии, так и вторичным фактором, еще более усугубляющим воспаление, которое приводит к порочному кругу между ослаблением кишечного барьера и активацией воспалительных путей [69] и может выступать в качестве причинных факторов депрессии [70, 71]. Подтверждением этой гипотезы о сопряженности депрессии и иммунного воспаления служило то, что бактериальная транслокация в кровоток со-

провождалась повышенной продукцией медиаторов воспаления, таких как IL-6 и IFN-γ [67]. В других исследованиях у больных с эндогенными психозами высказано предположение о возможном участии ЛПС в качестве одного из факторов, способствующих гиперактивации врожденного иммунитета, что лежит в основе индукции и прогрессирования аутоиммунных процессов [72]. По мнению авторов, это может являться важным звеном этиопатогенеза эндогенных психозов и вызывать утяжеление психопатологической симптоматики у пациентов с этим заболеванием.

Введение здоровым субъектам ЛПС вызывало глубокий преходящий физиологический ответ с дозозависимым повышением температуры тела, частоты сердечных сокращений и повышением уровня провоспалительных цитокинов. Эти изменения сопровождались дозозависимым снижением настроения и увеличением уровня тревожности [73]. Вместе с тем в экспериментальных условиях показано, что предварительная обработка мышей пробиотиком *L. farciminis* ослабляла способность острого иммобилизационного стресса повышать проницаемость кишечника и чувствительность ГГН оси [74], что также подтверждало возможность бактериальной транслокации из кишечника при БДР. Следовательно, роль кишечной микробиоты в регуляции настроения и эмоций через ось «кишечник—мозг» может иметь особое значение для этиологии тревоги и депрессии [75].

Подобные открытия имеют большое значение в нейробиологии и психиатрии для принятия представлений о том, что функции мозга на ранних и поздних стадиях его развития могут быть изменены путем воздействия на микробиоту [76, 77], которое позволяет обеспечить защиту мозга, смягчив негативные последствия от стресса в уязвимые периоды развития. Действительно, в ряде работ показано благотворное влияние пребиотиков и пробиотиков на здоровых людей. Так, смешанный пробиотик *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* положительно влиял на настроение [78]. При пероральном употреблении монобиотика *Bifidobacterium infantis* был продемонстрирован противовоспалительный эффект, связанный с повышенной экспрессией IL-10 в периферической крови [79]. Эти результаты согласуются с данными исследования, проведенного с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии, которые продемонстрировали, что длительное введение пробиотической смеси различных видов бифидобактерий и лактобацилл приводит к снижению нейронной активности в широко распределенной сети мозга в ответ на задание по акцентированию внимания к отрицательным стимулам [80], что подтверждало положительное клиническое влияние пробиотиков на когнитивные функции. В модельных исследованиях было также продемонстрировано, что кормление безмикробных мышей комменсальными бактериями способствовало продукции Treg-клеток и синтезу противовоспалительного цитокина IL-10 [81]. Кроме того, продемонстрировано положительное влияние пробиотиков *Bifidobacteria longum* и *Bifidobacteria breve* на улучшение, по сравнению с контрольной группой, обучения и памяти у мышей, находившихся в состоянии тревоги и депрессии, вызванной висцеральной болью. Введение мышам пробиотиков *Lactobacillus sp, Bifidobacteria sp, L. helvetucys, B. longum, L. rhamnosus и Lactobacillus farciminis* способствовало снижению выраженности симптомов депрессии и тревоги [82]. В других исследованиях было обнаружено, что прием пребиотика B-GOS (galacto-oligosaccharide, галактоолигосахарид) тормозил секрецию кортизола и усиливал внимание к положительным стимулам [83], а также оказывал антидепрессивный и анксиолитический эффекты у взрослых мышей [84].

Заключение

В данном обзоре обобщены результаты исследований в области взаимодействия кишечной микробиоты и ЦНС, осуществляемого через двунаправленную многогранную систему связи, которая включает различные пути, такие как вегетативная и кишечная нервная система, эндокринная система, ГГН ось, иммунная система. Участие микробиоты в развитии нервной и иммунной систем, начиная с пренатальной стадии, предполагает, что микробный дисбиоз может быть инициатором регуляции воспаления через нейроиммунную сеть. Ключевая роль в этой регуляции может принадлежать NF-κB. Поддержание здорового микробиома кишечника, по-видимому, является необходимым для поддержания здоровья мозга, способствует усилению иммунной защиты и минимизации воспалительных заболеваний. Рассмотренные в обзоре данные об использовании пребиотиков и пробиотиков для улучшения здоровья кишечника, иммунных функций и состояния ЦНС у больных депрессией и тревожными расстройствами представляют большой интерес для разработки новых персонализированных методов лечения в комплексе с антидепрессантами с целью улучшения качества ремиссии и, соответственно, качества жизни больных.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jack AG, Martin JB, Caporaso JG, et al. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med.* 2018;24:392. https://doi.org/10.1038/nm.4517
2. Fasano A. All disease begins in the [leaky] gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Res.* 2020;9:F1000 Faculty Rev-69. https://doi.org/10.12688/f1000research.20510.1
3. Pascale A, Marchesi N, Marelli C, et al. Microbiota and metabolic diseases. *Endocrine.* 2018;61(3):357-371. https://doi.org/10.1007/s12020-018-1605-5
4. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(1):55-71. https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9
5. Sorini C, Cosorich I, Lo Conte M, et al. Loss of gut barrier integrity triggers activation of islet-reactive T cells and autoimmune diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019;116(30):15140-15149. https://doi.org/10.1073/pnas.1814558116
6. Morais LH, Schreiber HL 4th, Mazmanian SK. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(4):241-255. https://doi.org/10.1038/s41579-020-00460-0

7. Duvallet C, Gibbons SM, Gurry T, Irizarry RA, Alm EJ. Meta-analysis of gut microbiome studies identifies disease-specific and shared responses. *Nat Commun.* 2017;8:1784. https://doi.org/10.1038/s41467-017-01973-8
8. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell.* 2015;161:264-276. https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.047
9. Skonieczna-Żydecka K, Marlicz W, Misera A, Koulaouzidis A, Łoniewski I. Microbiome—The Missing Link in the Gut-Brain Axis: Focus on Its Role in Gastrointestinal and Mental Health. *J Clin Med.* 2018;7:521. https://doi.org/10.3390/jcm7120521
10. Peng L, Li Z-R, Green RS, Holzman IR, Lin J. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr.* 2009;139:1619-1625. https://doi.org/10.3945/jn.109.104638
11. Yip W, Hughes MR, Li Y, et al. Butyrate Shapes Immune Cell Fate and Function in Allergic Asthma. *Front Immunol.* 2021;12:628453. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.628453
12. Arpaia N, Campbell C, Fan X, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature.* 2013;504(7480):451-455. https://doi.org/10.1038/nature12726
13. Li K, Ly K, Mehta S, Braithwaite A. Importance of crosstalk between the microbiota and the neuroimmune system for tissue homeostasis. *Clin Transl Immunology.* 2022;11(5):e1394. https://doi.org/10.1002/cti2.1394
14. Clapp M, Aurora N, Herrera L, et al. Gut microbiota's effect on mental health: The gut-brain axis. *Clin Pract.* 2017;7(4):987. https://doi.org/10.4081/cp.2017.987
15. Mangiola F, Ianiro G, Franceschi F, et al. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World J Gastroenterol.* 2016;22[1]:361-368. https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i1.361
16. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464:59-65. https://doi.org/10.1038/nature08821
17. Sender R, Fuchs S, Milo R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell.* 2016;164:337-340. https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.01.013
18. Stilling RM, Dinan TG, Cryan JF. Microbial genes, brain & behaviour — epigenetic regulation of the gut-brain axis. *Genes Brain Behav.* 2014;13:69-86. https://doi.org/10.1111/gbb.12109
19. Bordenstein SR, Theis KR. Host biology in light of the microbiome: ten principles of holobionts and hologenomes. *PLoS Biol.* 2015;13 e1002226. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002226
20. Faith JJ, Guruge JL, Charbonneau M, et al. The long-term stability of the human gut microbiota. *Science.* 2013;341(6141):1237439. https://doi.org/10.1126/science.1237439
21. Yun Y, Kim H-N, Kim SE, et al. Comparative analysis of gut microbiota associated with body mass index in a large Korean cohort. *BMC Microbiol.* 2017;17:151. https://doi.org/10.1186/s12866-017-1052-0
22. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006;444:1022-1023. https://doi.org/10.1038/4441022a
23. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, et al. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med.* 2018;24:392. https://doi.org/10.1038/nm.4517
24. Aron-Wisnewsky J, Vigliotti C, Witjes J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(5):279-297. https://doi.org/10.1038/s41575-020-0269-9
25. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, et al. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol.* 2015;21(29):8787-8803. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787
26. Tan J, McKenzie C, Potamitis M, et al. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol.* 2014;121:91-119. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9
27. Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, et al. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol.* 2019;10:277. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00277.
28. Hamer HM, Jonkers D, Venema K, et al. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;15:27(2):104-119. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03562.x
29. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(8):461-478. https://doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3
30. Jobin C, Sartor RB. NF-kappaB signaling proteins as therapeutic targets for inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2000;6(3):206-213. https://doi.org/10.1097/00054725-200008000-00007
31. Egan LJ, Toruner M. NF-kappaB signaling: pros and cons of altering NF-kappaB as a therapeutic approach. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1072(1):114-122. https://doi.org/10.1196/annals.1326.009
32. Ghosh, SS, Wang J, Yannie PJ, Ghosh S. Intestinal Barrier Dysfunction, LPS Translocation, and Disease Development. *J Endocr Soc.* 2020;4,(2):1-15. https://doi.org/10.1210/jendso/bvz039
33. Kamada N, Seo SU, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(5):321-335. https://doi.org/10.1038/nri3430
34. Stilling RM, Ryan FJ, Hoban AE, et al. Microbes & neurodevelopment--Absence of microbiota during early life increases activity-related transcriptional pathways in the amygdala. *Brain Behav Immun.* 2015;50:209-220. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.07.009
35. Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. The Vagus Nerve in the Neuro-Immune Axis: Implications in the Pathology of the Gastrointestinal Tract. *Front Immunol.* 2017;8:1452. https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01452
36. Erny D, Hrabe de Angelis AL, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci.* 2015;18:965-977. https://doi.org/10.1038/nn.4030
37. Pellissier S, Bonaz B. The Place of Stress and Emotions in the Irritable Bowel Syndrome. *Vitam Horm.* 2017;103:327-354. https://doi.org/10.1016/bs.vh.2016.09.005
38. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res.* 2015;277:32-48. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.027
39. Bercik P, Verdu EF, Foster JA, et al. Chronic gastrointestinal inflammation induces anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice. *Gastroenterology.* 2010;139(6):2102-2112.e1. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.063
40. Menard C, Pfau ML, Hodes GE, Russo SJ. Immune and Neuroendocrine Mechanisms of Stress Vulnerability and Resilience. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42:62-80. https://doi.org/10.1038/npp.2016.90
41. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature.* 2015;523(7560):337-341. https://doi.org/10.1038/nature14432
42. Ogbonnaya ES, Clarke G, Shanahan F, et al. Adult hippocampal neurogenesis is regulated by the microbiome. *Biol Psych.* 2015;78:e7-9. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.12.023
43. Li K, Ly K, Mehta S, Braithwaite A. Importance of crosstalk between the microbiota and the neuroimmune system for tissue homeostasis. *Clin Transl Immunology.* 2022;11(5):e1394. https://doi.org/10.1002/cti2.1394
44. Olin A, Henckel E, Chen Y, et al. Stereotypic immune system development in newborn children. *Cell.* 2018;174(5):1277-1292.e14. https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.06.045
45. Bailey MT. Influence of stressor-induced nervous system activation on the intestinal microbiota and the importance for immunomodulation. *Adv Exp Med Biol.* 2014;817:255-276. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_12
46. Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress.* 2017;7:124-136. https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2017.03.001
47. Humann J, Mann B, Gao G, et al. Bacterial peptidoglycan transverses the placenta to induce fetal neuroproliferation and aberrant postnatal behavior. *Cell Host Microbe.* 2016;19:388-399. https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.05.017
48. De Palma G, Blennerhassett P, Lu J, et al. Microbiota and host determinants of behavioural phenotype in maternally separated mice. *Nat Commun.* 2015;6:7735.0 https://doi.org/10.1038/ncomms8735
49. Moussaoui N, Jacobs JP, Larauche M, et al. Chronic early-life stress in rat pups alters basal corticosterone, intestinal permeability, and fecal microbiota at weaning: influence of sex. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23(1):135-143. https://doi.org/10.5056/jnm16105

50. Aoki-Yoshida A, Aoki R, Moriya N, et al. Omics studies of the murine intestinal ecosystem exposed to subchronic and mild social defeat stress. *J Proteome Res.* 2016;15:3126-3138. https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.6b00262

51. Bharwani A, Mian MF, Foster JA, et al. Structural & functional consequences of chronic psychosocial stress on the microbiome & host. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;63:217-227. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.10.001

52. Golubeva AV, Crampton S, Desbonnet L, et al. Prenatal stress-induced alterations in major physiological systems correlate with gut microbiota composition inadulthood. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;60:58-74. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.06.002

53. Bailey MT, Dowd SE, Galley JD, et al. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain Behav Immun.* 2011;25:397-407. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.10.023

54. Codagnone MG, Spichak S, O'Mahony SM, et al. Programming Bugs: Microbiota and the Developmental Origins of Brain Health and Disease. *Biol Psychiatry.* 2019;85(2):150-163. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.06.014

55. Galley JD, Nelson MC, Yu Z, et al. Exposure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa-associated microbiota. *BMC Microbiol.* 2014;14:189. https://doi.org/10.1186/1471-2180-14-189

56. Kelly JR, Borre Y, O' Brien C, et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res.* 2016;82:109-118. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.07.019

57. Olfson M, Druss BG, Marcus SC. Trends in Mental Health Care among Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2015;373:1078-1079. https://doi.org/10.1056/NEJMc1507642

58. Stephenson CP, Karanges E, McGregor IS. Trends in the utilisation of psychotropic medications in Australia from 2000 to 2011. *Aust N Z J Psychiatry.* 2013;47(1):74-87. https://doi.org/10.1177/0004867412466595

59. Jorm AF, Patten SB, Brugha TS, Mojtabai R. Has increased provision of treatment reduced the prevalence of common mental disorders? Review of the evidence from four countries. *World Psychiatry.* 2017;16(1):90-99. https://doi.org/10.1002/wps.20388

60. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2018;391(10128):1357-1366. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7

61. Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990—2020. *Nat Med.* 1998;4:1241-1243. https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010617-052823

62. Kotov R, Krueger RF, Watson D, et al. The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): A dimensional alternative to traditional nosologies. *J Abnorm Psychol.* 2017;126(4):454-477. https://doi.org/10.1037/abn0000258

63. Pfau ML, Ménard C, Russo SJ. Inflammatory Mediators in Mood Disorders: Therapeutic Opportunities. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2018;58:411-428. https://doi.org/ 10.1146/annurev-pharmtox-010617-052823

64. 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;202:254-257. https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.038

65. Winter G, Hart RA, Charlesworth RPG, Sharpley CF. Gut microbiome and depression: what we know and what we need to know. *Neurosci.* 2018;29(6):629-643. https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0072

66. Rieder R, Wisniewski PJ, Alderman BL, Campbell SC. Microbes and mental health: A review. *Brain Behav Immun.* 2017;66:9-17. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.01.016

67. Foster JA, McVey Neufeld K-A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013;36(5):305-312. https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.01.005

68. Maes M, Kubera M, Leunis JC. The gut-brain barrier in major depression: intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008;29:117-124. Accessed April 30, 2023. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18283240/

69. Maes M, Mihaylova I, Kubera M, Leunis JC, Geffard M. IgM-mediated autoimmune responses directed against multiple neoepitopes in depression: new pathways that underpin the inflammatory and neuroprogressive pathophysiology. *J Affect Disord.* 2011;135:414-418. https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.08.023

70. Berk M, Williams LJ, Jacka FN, et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med.* 2013;11:200. https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-200

71. Qin L, Wu X, Block ML, et al. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia.* 2007;55:453-462. https://doi.org/10.1002/glia.20467

72. Зозуля С.А., Отман И.Н., Олейчик И.В. и др. Сопряженность процессов системного воспаления и системной эндотоксинемии при эндогенных психозах. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2020;3(108):17-27. Zozulya SA, Otman IN, Oleychik IV, et al. Sopryazhennost' protsessov sistemnogo vospaleniya i sistemnoy endotoksinemii pri endogennykh psikhozakh. *Sibirskiy Vestnik Psikhiatrii i Narkologii.* 2020;3(108):17-27. (In Russ.). https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-3(108)-17-27

73. Grigoleit JS, Kullmann JS, Wolf OT, et al. Dose-dependent effects of endotoxin on neurobehavioral functions in humans. *PLoS One.* 2011;6:e28330. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028330

74. Ait-Belgnaoui A, Durand H, Cartier C, et al. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology.* 2012;37(11):1885-1895. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.03.024

75. Simpson CA, Schwartz O, Simmons JG. The human gut microbiota and depression: widely reviewed, yet poorly understood. *J Affect Disord.* 2020;274:73-75. https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.05.115

76. Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, Cryan JF, Tillisch K. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci Official J Neurosci.* 2014;34:15490-15496. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3299-14.2014

77. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour, Nature reviews. *Neuroscience.* 2012;13:701-712. https://doi.org/10.1038/nrn3346

78. Steenbergen L, Sellaro R, van Hemert S, Bosch JA, Colzato LS. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun.* 2015;48:258-264. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.04.003

79. Savignac HM, Tramullas M, Kiely B, Dinan TG, Cryan JF. Bifidobacteria modulate cognitive processes in an anxious mouse strain. *Behav Brain Res.* 2015;287:59-72. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.02.044

80. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology.* 2013;144:e1391-1394, 1394-1401, 1401. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.043

81. Macpherson AJ, Uhr T. Gut flora--mechanisms of regulation. Eur J Surg Suppl. 2002;(587):53-57. PMID: 16144201.D'Mello C, Swain MG Liver-brain interactions in inflammatory liver diseases: implications for fatigue and mood disorders. *Brain Behav Immun.* 2014;35:9-20. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.10.009

82. Luna RA, Foster JA. Gut brain axis: diet microbiota interactions and implications for modulation of anxiety and depression. *Curr Opin Biotechnol.* 2015;32:35-41. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2014.10.007

83. Schmidt K, Cowen PJ, Harmer CJ, et al. Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology.* 2015;232:1793-1801. https://doi.org/10.1007/s00213-014-3810-0

84. Burokas A, Arboleya S, Moloney RD, et al. Targeting the microbiota-gut-brain Axis: prebiotics have anxiolytic and antidepressant-like effects and reverse the impact of chronic stress in mice. *Biol Psychiatry.* 2017;82(7):472-487. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.12.031

Поступила 30.05.2023
Received 30.05.2023
Принята к печати 17.08.2023
Accepted 17.08.2023