

Эта работа поддержана грантами Национального института психического здоровья США (KL2TR002542, R01MH112584 и R01MH115026).

**Matcheri Keshavan<sup>1</sup>, Paulo Lizano<sup>1</sup>, Konasale Prasad<sup>2-4</sup>**

<sup>1</sup>Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; <sup>2</sup>Department of Psychiatry, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA; <sup>3</sup>Department of Bioengineering, Swanson School of Engineering, Pittsburgh, PA, USA; <sup>4</sup>Veterans Affairs Pittsburgh Healthcare System, Pittsburgh, PA, USA

Перевод: Шуненков Д.А. (Иваново)

Редактура: к.м.н. Потанин С.С. (Москва)

#### Библиография

1. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H et al. Nature 2016;530:177-83.
2. Sarma JV, Ward PA. Cell Tissue Res 2011;343:227-35.
3. Severance EG, Gressitt KL, Buka SL et al. Schizophr Res 2014;159:14-9.
4. Sellgren CM, Gracias J, Watmuff B et al. Nat Neurosci 2019;22:374-85.
5. Feinberg I. J Psychiatr Res 1982;17:319-34.
6. Keshavan MS, Anderson S, Pettegrew JW. J Psychiatr Res 1994;28:239-65.
7. Pettegrew JW, Keshavan MS, Panchalingam K et al. Arch Gen Psychiatry 1991;48:563-8.
8. Prasad KM, Chowdari KV, D'Aiuto LA et al. Transl Psychiatry 2018;8:134.
9. Radhakrishnan R, Skosnik P, Finnema S et al. Biol Psychiatry 2017;81:S389.

DOI:10.1002/wps.20725

## Кишечная микробиота: недостающее звено в психиатрии

Timothy G. Dinan, John F. Cryan. Gut microbiota: a missing link in psychiatry. World Psychiatry 2020;19(1):111-112.

Кишечная микробиота включает совокупность микроорганизмов в кишечнике, которые ранее считались мало значимыми с точки зрения психического здоровья, но теперь рассматриваются как «виртуальный орган» весом до 1,5 кг в кишечнике взрослого человека и продуцирующий молекулы, имеющие первостепенное значение для функционирования мозга и психологического благополучия<sup>1</sup>.

В кишечнике человека бактерий больше, чем клеток в организме, и мы питаем эти бактерии, в то время как они, в свою очередь, играют фундаментальную роль в поддержании нашего общего здоровья. Толстый кишечник функционирует как ферментер, производящий множество молекул, включая наиболее распространенные нейромедиаторы, такие как гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и серотонин, предшественник серотонина триптофан и бутират, пропионат и ацетат короткоцепочечных жирных кислот<sup>2</sup>.

Существует множество механизмов, позволяющих кишечным микроорганизмам взаимодействовать с мозгом. К ним относятся блуждающий нерв, короткоцепочечные жирные кислоты, триптофан и цитокины<sup>3</sup>. Некоторые микробы могут оказывать такое влияние только при интактном блуждающем нерве, и не способны на это после ваготомии. Ранее триптофан рассматривался как вещество исключительно пищевого происхождения, однако теперь установлено, что он также синтезируется бифидобактериями и поступает в кровоток, становясь доступным для прохождения в мозг и последующего синтеза серотонина.

Кишечная микробиота вовлечена в широкий спектр неврологических и психиатрических расстройств, включая болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, депрессию, тревожные расстройства и аутизм<sup>4</sup>. Многие из того, что мы знаем о важности кишечных микроорганизмов для функционирования мозга, было получено в результате изучения животных, которые не имеют кишечной микробиоты. Такие животные имеют измененную центральную серотонинергическую систему, меньшее число дендритных шипиков в различных областях мозга, более низкие уровни трофических факторов, наряду с аномальным образованием нейронов из клеток-предшественников в гиппокампе, нарушение миелинизации в префронтальной коре и дефектный гематоэнцефалический барьер.

До сравнительно недавнего времени важность оси «кишечник–мозг–микробиота» как фундаментального компонента стрессовой реакции в значительной степени игнорировалась. O'Mahony с соавт.<sup>5</sup> изучали микробиоту кишечника у крыс в модели депрессии, вызванной разлучением с матерью. Они сообщили о повышении уровня кортикостерона у таких животных, а также об увеличении содержания провоспалительных цитокинов и уменьшении разнообразия кишечных микробов.

Затем в исследовании депрессии была секвенирована фекальная микробиота<sup>6</sup>. Было набрано сорок шесть пациентов с депрессией и 30 здоровых испытуемых в качестве контрольной группы. Пиросеквенирование с высокой пропускной способностью показало увеличение разнообразия фекальных бактерий у тех, кто в данное время находился в состоянии депрессии, но не в группе, которая ответила на лечение. Это говорит о том, что повышенное разнообразие является скорее состоянием, чем характерным признаком депрессии. Несмотря на обширную межличностную вариабельность, уровни нескольких преобладающих родов различались между пациентами с депрессией и группами контроля. У первых наблюдалось повышение уровня *Enterobacteriaceae* и *Alistipes*, но снижение уровня *Faecalibacterium*.

В исследовании, проведенном в APC Microbiome Ireland, у пациентов с депрессией обнаружился повышенный уровень кортизола наряду со снижением разнообразия фекальных микробов. Когда крысам давали микробиоту от пациентов с депрессией, в отличие от здоровых контрольных животных, у них развивался депрессивный фенотип как с поведенческой, так и с иммунологической точек зрения<sup>7</sup>.

Таким образом, появляется все больше доказательств того, что некоторые психические расстройства, такие как депрессия, могут быть связаны с дисбиозом кишечника, микробным дисбалансом.

В нескольких исследованиях был изучен состав микробиома у пациентов с биполярным расстройством<sup>8</sup>. В первом опубликованном исследовании, в котором приняли участие 115 пациентов, было сообщено о снижении уровня *Faecalibacterium*. Это открытие было воспроизведено в австрийском исследовании 32 пациентов. Однако датское исследо-

вание 113 пациентов с впервые диагностированным биполярным расстройством в сравнении со здоровыми родственниками первой степени и здоровыми людьми не выявило различий в *Faecalibacterium*, в то время как *Flavonifactor*, бактериальный род, который может индуцировать окислительный стресс и воспаление, оказался связан с этим расстройством.

Интересно, что в двух недавних клинических испытаниях был продемонстрирован благоприятный эффект психобиотиков в качестве дополнительной терапии пациентов с биполярным расстройством. Одно из них являлось неконтролируемым пилотажным исследованием, в котором сообщалось о когнитивных улучшениях у 20 человек, находящихся в ремиссии, после трехмесячного потребления девяти различных штаммов *Lactobacillus* или *Bifidobacterium*. Второе – рандомизированное контролируемое исследование с участием 66 пациентов, которые были недавно госпитализированы по поводу мании. После выписки эти пациенты были рандомизированы для получения дополнительной комбинации *Lactobacillus/Bifidobacterium* или плацебо в течение 24 недель. Частота повторных госпитализаций была значительно ниже у тех лиц, которые принимали психобиотики. Таким образом, предварительные данные подтверждают мнение о том, что пробиотики родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* обладают терапевтическим потенциалом при биполярном расстройстве.

В отличие от генов в человеческих клетках, мы можем легко изменить гены в нашей микробиоте, изменив рацион питания. Существует все больше доказательств того, что низкокачественная диета может привести к изменениям микробиоты, аналогичным наблюдаемым при расстройствах настроения. Снижение пищевого разнообразия при снижении потребления незаменимых питательных веществ может привести к снижению доступности субстратов для специфического микробного роста, а это может способствовать дисбиозу кишечника при депрессии и других психических расстройствах.

За последние десятилетия структура рациона питания на Западе и в других странах претерпела значительные изменения: увеличилось потребление красного мяса, продуктов с высоким содержанием жиров и рафинированных сахаров. Эта «вестернизация» диет приводит к дисбиозу, который может, по крайней мере частично, способствовать увеличению заболеваемости такими хроническими воспалительными расстройствами, как депрессия. Средиземноморская диета связана с более низкими показателями депрессии и

оптимально влияет на микробиоту кишечника. Предварительные данные свидетельствуют о том, что такая диета может оказывать антидепрессивное действие.

Лицам с депрессией или склонностью к ней следует рекомендовать растительную диету с высоким содержанием зерновых и клетчатки<sup>9</sup>. Снижение потребления красного мяса, особенно переработанного, и регулярное потребление рыбы и ферментированных продуктов является оптимальным с точки зрения психического здоровья. Потребление рафинированных сахаров должно быть ограничено.

Включение микробиоты кишечника в наши исследования психических заболеваний, связанных со стрессом, расширяет диапазон терапевтических мишеней не только для фармакологических вмешательств, но и для диетологических. Это может являться одним из недостающих звеньев, которые ограничивали терапевтические достижения в психиатрии в течение последних десятилетий.

**Timothy G. Dinan<sup>1,2</sup>, John F. Cryan<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>APC Microbiome Ireland, University College Cork, Cork, Ireland;

<sup>2</sup>Department of Psychiatry, University College Cork, Cork, Ireland;

<sup>3</sup>Department of Anatomy and Neuroscience, University College Cork, Cork, Ireland

Перевод: Шуненков Д.А. (Иваново)

Редактура: к.м.н. Руженкова В.В. (Белгород)

Оба автора спонсировались Научным фондом Ирландии (grant no. SFI/12/RC/2273).

#### Библиография

1. Dinan TG, Cryan JF. *Psychosom Med* 2017;79:920-6.
2. Dinan TG, Cryan JF. *Neuropsychopharmacology* 2017;42:178-92.
3. Cryan JF, Dinan TG. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:701-12.
4. Rogers GB, Keating DJ, Young RL et al. *Mol Psychiatry* 2016;21:738-48.
5. O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P et al. *Biol Psychiatry* 2009;65:263-7.
6. Jiang H, Ling Z, Zhang Y et al. *Brain Behav Immun* 2015;48:186-94.
7. Kelly JR, Borre Y, O'Brien C et al. *J Psychiatr Res* 2016;82:109-18.
8. Gondalia S, Parkinson L, Stough C et al. *Psychopharmacology* 2019;236:1433-43.
9. Dinan TG, Stanton C, Long-Smith C et al. *Clin Nutr* 2019;38:1995-2001.

DOI:10.1002/wps.20726