

Влияние антидепрессантов на микробиоту: неочевидные возможности

Оригинальная статья

Рукавишников Г.В.¹, Леонова Л.В.¹, Касьянов Е.Д.¹, Незнанов Н.Г.^{1,2}, Мазо Г.Э.¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Несмотря на появление новых антидепрессантов с различными механизмами действия, сохраняется большое число проблем антидепрессивной терапии. Учитывая известную антимикробную активность антидепрессантов, представляет интерес роль микробиоты в тимоаналептической активности этих препаратов. В последние годы получены важные данные о роли кишечной микробиоты в регуляции поведения и патофизиологии ряда психических расстройств, включая депрессию. Особый интерес представляет оценка роли представителей нормальной микробиоты кишечника на ход терапевтического процесса. Возникающее двунаправленное взаимодействие лекарств и микроорганизмов может иметь решающее значение для персонализированного подхода к выбору препаратов и будущих разработок лекарств.

Однако, в настоящее время эта проблема остается малоизученной. Предлагаемая статья артикулирует основные направления, которые имеют клиническое значение и могут стать объектом для дальнейшего изучения в этой области. Результаты исследований указывают на то, что влияние антидепрессантов на микробиоту — многообещающее направление, изучение которого может дать много важных для клинической практики находок. Данный тип терапевтической манипуляции может предоставить возможность вмешательства в качестве потенцирования активности антидепрессантов или минимизации побочных эффектов. Проблема с этим способом вмешательства заключается в огромной сложности, когда манипуляции могут иметь как положительные, так и отрицательные эффекты одновременно в зависимости от различных штаммов микроорганизмов, влияющих на различные терапевтические эффекты. Необходимы дополнительные исследования для понимания, какие изменения происходят в микробиоме при остром и хроническом введении конкретных антидепрессантов. Возможно, это будет способствовать разработке микробиомомодулирующих тактик для индивидуализированных вмешательств.

Ключевые слова: антидепрессанты, микробиота, фармакомикробиомика, пре-/пробиотические эффекты.

Информация об авторах:

Рукавишников Григорий Викторович — e-mail: grigory_v_r@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5282-2036>

Леонова Любовь Вячеславовна — e-mail: leonovalv@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6565-6594>

Касьянов Евгений Дмитриевич — e-mail: ohkasyan@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4658-2195>

Незнанов Николай Григорьевич — e-mail: spbinstb@bekhterev.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>

Мазо Галина Элвна — e-mail: galina-mazo@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7036-5927>

Как цитировать: Рукавишников Г.В., Леонова Л.В., Касьянов Е.Д., Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э. Влияние антидепрессантов на микробиоту: неочевидные возможности. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2021; 55:4:8-14. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-55-4-8-14>

Конфликт интересов: Н.Г. Незнанов — главный редактор; Г.Э. Мазо — член редакционной коллегии.

The antidepressants effects on microbiota: unobvious possibilities

Research article

Grigory V. Rukavishnikov¹, Lubov V. Leonova¹, Evgeny D. Kaysanov¹, Nikolay G. Neznanov^{1,2}, Galina E. Mazo¹

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

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

Автор, ответственный за переписку: Рукавишников Григорий Викторович — grigory_v_r@mail.ru

Corresponding author: Grigory V. Rukavishnikov — grigory_v_r@mail.ru

Summary. Despite the emergence of new antidepressants with different mechanisms of action, a large number of problems in antidepressant therapy remain. Considering the known antimicrobial activity of antidepressants, the role of the microbiota in the thymoanaleptic activity of these drugs is of high interest. In recent years, important data have been obtained on the role of the gut microbiota in the regulation of behavior and the pathophysiology of a number of mental disorders, including depression. Of particular interest is the assessment of the normal intestinal microbiota role in the course of the therapeutic process. The emerging bi-directional interactions between drugs and microorganisms may be critical for personalized drug selection and future drug development. However, at the present time, this problem remains poorly understood. The proposed manuscript articulates the main directions that are of clinical importance and can become an object for further study in this area.

The research results indicate that the effect of antidepressants on the microbiota is a promising area, the study of which could provide many important findings for clinical practice. This type of therapeutic manipulation can provide an opportunity for intervention in order to potentiate the activity of antidepressants or to minimize side effects. The problem with this method of intervention is enormous complexity, when manipulations can have both positive and negative effects simultaneously, depending on different strains of microorganisms influencing different therapeutic effects. More research is needed to understand what changes occur in the microbiome with acute and chronic administration of specific antidepressants. Perhaps this will contribute to the development of microbiomodulatory tactics for individualized interventions.

Key words: antidepressants, microbiota, pharmacomicrobiomics, pre-/probiotic effects.

Information about the authors:

Grigory V. Rukavishnikov — e-mail: grigory_v_r@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5282-2036>

Lubov V. Leonova — e-mail: leonovalv@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6565-6594>

Evgeny D. Kasyanov — e-mail: ohkasyan@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4658-2195>

Nikolay G. Neznanov — e-mail: spbinstb@bekhterev.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>

Galina E. Mazo — e-mail: galina-mazo@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7036-5927>

To cite this article: Rukavishnikov GV, Leonova LV, Kasyanov ED, Neznanov NG, Mazo GE. The antidepressants effects on microbiota: unobvious possibilities. *Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2021; 55:4:8-14. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-55-4-8-14>.

Conflict of interest: Nikolay G. Neznanov is an editor-in-hief; Galina E. Mazo is a member of the editorial board.

Несмотря на появление новых антидепрессантов с различными механизмами действия, проблемами антидепрессивной терапии остаются: отставленное начало их действия, трудность прогнозирования эффекта от лечения, высокий уровень лекарственной резистентности и межиндивидуальные различия побочных эффектов у пациентов. Кроме традиционной оценки влияния на нейромедиаторы, основными направлениями исследований являются: факторы воспаления [45], функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГПН) оси [46], нейрогенез/нейротрофины [33].

В последние годы получены важные данные о роли кишечной микробиоты в регуляции поведения и патофизиологии ряда психических расстройств, включая депрессию [5]. Микробиота кишечника представляет собой популяцию микроорганизмов в толстом кишечнике, которые образуют симбиотический суперорганизм, развивающийся совместно с организмом хозяина [9]. Дисбактериоз (дисбаланс в микробиоте кишечника) является одной из переменных, которая может представлять интерес для патофизиологических процессов, лежащих в основе депрессии. Учитывая известную антимикробную активность антидепрессантов [1], представляет интерес роль микробиоты в тимоаналептической активности этих препаратов.

Фармакомикробиомика как отдельное направление в науке возникла в последнее десятилетие

[11,39] и, в основном, сосредоточена на оценке влияния микробиоты кишечника на метаболизм лекарственных препаратов. Недавнее исследование Maier и соавт. показало существование корреляции между использованием препаратов, не являющихся антибиотиками и принадлежащих ко всем терапевтическим классам, и изменениями в кишечной микрофлоре человека [32]. Более 1000 широко используемых фармакологических агентов были протестированы на 40 штаммах кишечных бактерий, в результате чего было установлено, что 24% (203) исследованных лекарств проявляют антикомменсальную активность и подавляют рост по крайней мере одного штамма микроорганизмов [32].

Противодиабетические средства [15], ингибиторы протонной помпы (ИПП) [16] и психотропные препараты [13, 34] являются лекарственными средствами с наиболее значимым влиянием на микробиоту кишечника человека. Антидепрессанты, в частности, имеющие большой период полувыведения, остаются в подвздошной и толстой кишке в достаточно высоких концентрациях и в течение длительного времени (рассчитанного по отношению к их минимальной ингибирующей концентрации для различных микробов), чтобы оказывать прямое влияние на микробиом кишечника как толстой, так и тонкой кишки [20]. S. Cusotto с соавторами [8] тщательно изучили влияние психотропных препаратов на ми-

кrobiоту кишечника. В частности, они сообщают, что и тип, и количество вводимых лекарств могут влиять на состав микробиоты кишечника. Кроме того, также были задокументированы различия в относительной численности конкретных бактерий у лиц, принимающих один препарат, комбинацию лекарственных средств или отсутствие лекарственного соединения.

Поскольку бактерии, в свою очередь, могут влиять на эффективность и токсичность лекарств [7,26], возникающее двунаправленное взаимодействие лекарств и микроорганизмов может иметь решающее значение для персонализированного подхода к выбору препаратов и будущих разработок лекарств.

В настоящее время роль микробиоты в формировании и течении аффективных расстройств — широко изучаемая тема, но особый интерес представляет оценка роли представителей нормальной микробиоты кишечника на ход терапевтического процесса. Сегодня надо признать, что эта проблема остается малоизученной. Предлагаемая статья не может рассматриваться как всеобъемлющий обзор на эту трудную и противоречивую тему. Скорее мы артикулируем определенные направления, которые имеют клиническое значение и могут стать объектом для дальнейшего изучения.

Механизмы влияния микробиоты кишечника на эффекты терапии антидепрессантами

Имеются данные, что кишечная микробиота влияет на фармакокинетику лекарственных препаратов. Каждый представитель микробиоты кишечника по-разному может оказывать свое влияние на всасывание препарата и его метаболизм. Изучение этого вопроса может показать пути оптимизации биодоступности препарата, расширить представление о метаболизме препаратов в организме. В этом контексте следует учитывать, что микробиота также способна синтезировать ферменты, участвующие в биотрансформации химических веществ, т.е. влияет на продукцию метаболитов [22]. Документально подтверждено, что мыши GF (стерильные, гнотобиоты) характеризуются гораздо более низким содержанием СУР3А и более высокими уровнями СУР4А по сравнению с животными, выращенными традиционным способом [40]. Это особенно важно, поскольку цитохром СУР3А метаболизирует более 50% лекарств. Следовательно, у людей индивидуальные различия в экспрессии СУР3А, которые оказывают сильное влияние на сам метаболизм лекарственных препаратов, в дополнение к генетическим полиморфизмам также может изменяться под влиянием изменений в микробиоте.

Прямое воздействие микробиоты кишечника на серотонинергическую систему, осуществляется посредством ограничения доступности триптофана для организма хозяина вследствие его необходимости для роста некоторых штаммов и в последствии синтеза индола. [25, 27]. Вместе с

тем, наличие фермента триптофанкиназы у некоторых микроорганизмов также позволяет синтезировать триптофан самостоятельно [37]. Способность микроорганизмов синтезировать ГАМК изучается давно, однако, исследований, показывающих возможность представителей нормальной микробиоты кишечника синтезировать данный нейромедиатор, мало. Имеющиеся данные говорят о наличии такой способности у некоторых видов бифидо- и лактобактерий [3,23]. Таким образом, есть основание предположить, что в определенных случаях антимикробная активность антибиотиков может изменить баланс триптофана, что окажет влияние на уровень серотонина и других нейромедиаторов и, соответственно на терапевтический эффект.

Дополнительно, антимикробная активность антидепрессантов может нарушить синтез витаминов, которые являются коферментами синтеза основных нейромедиаторов. Прототрофы (бактерии, способные производить витамины *de novo*) в основном обитают в толстой кишке. 256 бактерий кишечной микробиоты человека были проанализированы на наличие путей биосинтеза витаминов В1, В2, В3, В5, В6, В7, В9, В12. Получены данные, что каждый из этих витаминов продуцируется на 40-65% из кишечной микробиоты человека. Кроме того, авторы оценили, какой процент суточного рекомендуемого потребления вышеупомянутых восьми витаминов может обеспечиваться кишечными бактериями человека, сделав вывод, что пиридоксин может быть обеспечен в 86%, фолиевая кислота — в 37%, кобаламин — в 31%, ниацин — в 27%, биотин — в 4,5%, рибофлавин — в 2,8%, тиамин — в 2,3% и пантотеновая кислота — в 0,78% [31].

Влияние антимикробной активности антидепрессантов на результативность терапии

Основной вопрос, может ли гомеостаз коммуникации между мозгом и кишечником иметь отношение к эффективности антидепрессантов. Исторически первым лекарством, применяемым для лечения депрессии, был изониазид, первоначально предназначенный для лечения туберкулеза [1]. Кроме того, другие соединения, принадлежащие к разным классам антидепрессантов (т.е. трициклические антидепрессанты и СИОЗС, СИОЗСИН), также показали антимикробный эффект независимо от особенностей их действия в качестве антидепрессантов [8] и могут влиять на стабильность микробиоты кишечника [19, 34]. При этом терапевтическую роль данного влияния еще предстоит оценить. Известно, что антибиотики β-лактамы и тетрациклины также обладают потенциальными антидепрессивными свойствами и рассматриваются в качестве препаратов для аугментации тимоаналептической активности антидепрессантов [30]. Таким образом, существует вероятность того, что антидепрессанты могут оказывать свое действие также за счет восстановления баланса кишечной микробиоты [30].

С другой стороны, некоторые противомикробные препараты, такие как фторхинолоны, имеют побочные эффекты, включающие депрессию [2] и тревогу [21], что ставит вопрос о возможности ухудшения аффективного статуса при влиянии на определенные виды микроорганизмов.

Данные экспериментальных исследований дают возможность предположить, что влияние на микробиоту может быть одним из механизмов антидепрессивной активности кетамина, особенностью его действия является быстро наступающий терапевтический эффект. Так, низкая доза кетамина (2,5 мг/кг внутривенно в течение 7 дней) вызывает у крыс специфическое увеличение количества *Lactobacillus* и *Turicibacter* и уменьшение количества *Ruminococcus*, условно-патогенных микроорганизмов [17]. Интересно, что низкие уровни *Lactobacillus* и *Turicibacter* связаны с депрессией, а введение *Lactobacillus* улучшает на животных моделях депрессивно-подобное поведение [4]. Следовательно, вполне вероятно, что антидепрессивный эффект кетамина может быть опосредован, по крайней мере частично, микробиотой кишечника.

Длительное использование препаратов с антимикробной активностью, в частности антидепрессантов, может привести к негативным эффектам, причиной которых является индукция изменения микробиоты кишечника [18]. Это подтверждается результатами популяционного исследования, показывающего, что у взрослых с депрессией при приеме специфических антидепрессантов с большей вероятностью имеется риск развития инфекций, вызванных *S. difficile*, которая является наиболее часто диагностируемой причиной антибиотикотерапии. Значительно более высокий риск *S. difficile* инфекции наблюдалась у пациентов, принимавших миртазапин и тразодон [38].

Следовательно, определенные последствия, полезные или вредные для пациента, но на данном этапе недостаточно изученные, в результате длительного применения антидепрессантов с антимикробными свойствами могут привести к воздействию на кишечную микробиоту.

С этой точки зрения интересно рассмотреть антидепрессивную тахифилаксию (поздняя дисфория, «депрессивный прорыв»), состояние, при котором хороший начальный ответ на антидепрессанты со временем теряется при повторном или продолжительном лечении [35]. Это явление отличается от начального отсутствия ответа или недостаточного начального ответа на антидепрессанты. До 80% пациентов с диагнозом большого депрессивного расстройства переносят рецидив депрессивного эпизода, несмотря на постоянную поддерживающую дозу антидепрессанта [36], при этом терапевтический ответ на изменение лечебной тактики часто не приносит желаемого результата, включая применение ЭСТ [41], или степень ответа ниже, чем при лечении первого депрессивного эпизода [28].

Пациенты, у которых развивается тахифилаксия, имели положительный первоначальный ответ

на антидепрессанты и как правило получали их в высоких дозах и длительный период времени [10]. Некоторые исследователи высказывают предположение, что лечение антидепрессантами само по себе может способствовать развитию хронического депрессивного синдрома [12, 41]. Механизмы формирования потери эффективности антидепрессантов при их длительном приеме обсуждаются в научной литературе и в настоящее время имеется ряд гипотез, определяющих механизмы развития фармакокинетической и фармакодинамической толерантности, а также участие генетических и эпигенетических механизмов [14]. Но нельзя исключить, влияние фармакомикробных механизмов, которые основываются на том, что хроническое употребление некоторых антидепрессантов может привести к адаптивным изменениям кишечной микробиоты и, как следствие, к лекарственной толерантности, которая может способствовать развитию тахифилаксии. Однако, для проверки этой гипотезы необходимы дальнейшие исследования.

Влияние антимикробной активности антидепрессантов на побочные эффекты терапии

Побочные эффекты, связанные с ЖКТ — наиболее частые при приеме антидепрессантов. Тот факт, что энтеральные серотонинергические нейроны участвуют в регуляции моторики кишечника, может легко объяснить такие побочные эффекты, как тошнота, запор или диарея. Но не исключается, что индивидуальную чувствительность к этим побочным эффектам определяет и состав микробиоты [43].

Некоторые из антидепрессантов вызывают сухость во рту, ксеростомию, гингивит, из-за дисфункции слюнных желез, связанных не только с атропноподобным действием, но и с их антимикробным действием [30]. В этом контексте Koller и соавторы [24] показали, что в модели на крысах микробиота полости рта была значительно изменена под действием дезипрамина, а также снизились концентрации общих белков слюны после введения этого препарата. Эти результаты демонстрируют, что дезипрамин оказывает выраженное влияние на секрецию слюны и что это может объяснять, по крайней мере частично, изменения в микробиоте полости рта, особенно в отношении грамположительных кокков.

Имеются данные о влиянии состава микробиоты на массу тела. Из клинических исследований и из врачебной практики известно, что определенные пациенты наиболее склонны к набору веса при приеме антидепрессантов. Доклинические исследования показали, что изменение микробных сообществ также сопровождает изменение массы тела у мышей при ежедневном введении (в течение 29 дней) им антидепрессанта флуоксетина и определяется специфическим снижением численности *Lactobacillus johnsonii* и *Bacteroidales S24-7*, которые относятся к типам микроорганизмов, связанным с регуляцией массы тела [29].

В целом, эти результаты позволяют предположить, что восстановление физиологически полезного микробного разнообразия может помочь предотвратить / уменьшить некоторые негативные побочные эффекты, связанные с фармакологической терапией, тем самым улучшая эффективность лекарств и комплаентность пациентов.

Заключение

Клинические последствия взаимодействия антидепрессантов и микробиома — это новое направление. В настоящее время, несмотря на большой интерес исследователей к этой теме, мы располагаем недостаточным объемом данных, чтобы делать обоснованные выводы, но достаточным, чтобы формировать гипотезы. Необходимы дополнительные исследования для понимания, какие изменения происходят в микробиоме при остром и хроническом введении конкретных антидепрессантов.

Возможно, это будет способствовать разработке микробиомомодулирующих тактик для индивидуализированных вмешательств. Хотя микробиомом не легко манипулировать, известно, что различные режимы питания могут обеспечить определенные изменения. В отношении лечебных вмешательств, возможно использование пре- или пробиотических схем. Этот тип манипуляции может предоставить возможность вмешательства в качестве потенцирования терапевтической активности антидепрессантов или минимизации побочных эффектов. Проблема с этим способом вмешательства заключается в огромной сложности, когда манипуляции могут иметь как положительные, так и отрицательные эффекты одновременно в зависимости от различных штаммов, влияющих на различные терапевтические эффекты. Сегодня можно сказать, что это многообещающее направление, изучение которого может дать много важных для клинической практики находок, а может и заблуждений.

Литература / References

1. Незнанов Н.Г., Леонова Л.В., Рукавишников Г.В., и соавт. Микробиота кишечника как объект для изучения при психических расстройствах. *Успехи физиологических наук*. 2021; 52(1):64-76. Neznanov NG, Leonova LV, Rukavishnikov GV, et al. Enteric microbiota as a research object in mental disorders. *Uspehi fiziologicheskikh nauk*. 2021; 52(1):64-76. (In Russ.). doi: 10.31857/S0301179821010069
2. Ahmed AI, van der Heijden FM, van den Berkmortel H, Kramers K. A man who wanted to commit suicide by hanging himself: an adverse effect of ciprofloxacin. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011; 33(1):5-82. doi:10.1016/j.genhosppsych.2010.07.002
3. Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol*. 2012; 113(2):411-417. doi:10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x
4. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, 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 U S A*. 2011; 108(38):16050-16055. doi:10.1073/pnas.1102999108
5. Cenit MC, Sanz Y, Codoñer-Franch P. Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(30):5486-5498. doi:10.3748/wjg.v23.i30.5486
6. Cohen BM, Baldessarini RJ. Tolerance to therapeutic effects of antidepressants. *Am J Psychiatry*. 1985; 142(4):489-490. doi:10.1176/ajp.142.4.489
7. Currò D. The role of gut microbiota in the modulation of drug action: a focus on some clinically significant issues. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018; 11(2):171-183. doi:10.1080/17512433.2018.1414598
8. Cusotto S, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Psychotropics and the Microbiome: a Chamber of Secrets... *Psychopharmacology (Berl)*. 2019; 236(5):1411-1432. doi:10.1007/s00213-019-5185-8
9. Dinan TG, Borre YE, Cryan JF. Genomics of schizophrenia: time to consider the gut microbiome?. *Mol Psychiatry*. 2014; 19(12):1252-1257. doi:10.1038/mp.2014.93
10. El-Mallakh RS, Gao Y, Jeannie Roberts R. Tardive dysphoria: the role of long term antidepressant use in inducing chronic depression. *Med Hypotheses*. 2011; 76(6):769-773. doi:10.1016/j.mehy.2011.01.020
11. ElRakaiby M, Dutilh BE, Rizkallah MR, Boleij A, Cole JN, Aziz RK. Pharmacomicrobiomics: the impact of human microbiome variations on systems pharmacology and personalized therapeutics. *OMICS*. 2014; 18(7):402-414. doi:10.1089/omi.2014.0018
12. Fava GA. Can long-term treatment with antidepressant drugs worsen the course of depression?. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64(2):123-133. doi:10.4088/jcp.v64n0204
13. Flowers SA, Evans SJ, Ward KM, McInnis MG, Ellingrod VL. Interaction Between Atypical Antipsychotics and the Gut Microbiome in a Bipolar Disease Cohort. *Pharmacotherapy*. 2017; 37(3):261-267. doi:10.1002/phar.1890
14. Fornaro M, Anastasia A, Novello S, et al. The emergence of loss of efficacy during antidepressant drug treatment for major depressive disorder: An integrative review of evidence, mechanisms, and clinical implications. *Pharmacol Res*. 2019; 139:494-502. doi:10.1016/j.phrs.2018.10.025
15. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment

- signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015; 528(7581):262-266. doi:10.1038/nature15766
16. Freedberg DE, Toussaint NC, Chen SP, et al. Proton Pump Inhibitors Alter Specific Taxa in the Human Gastrointestinal Microbiome: A Crossover Trial. *Gastroenterology*. 2015; 149(4):883-885. doi:10.1053/j.gastro.2015.06.043
17. Getachew B, Aubee JI, Schottenfeld RS, Csoka AB, Thompson KM, Tizabi Y. Ketamine interactions with gut-microbiota in rats: relevance to its antidepressant and anti-inflammatory properties. *BMC Microbiol*. 2018; 18(1):222. doi:10.1186/s12866-018-1373-7
18. Hu Y, Yang X, Qin J, et al. Metagenome-wide analysis of antibiotic resistance genes in a large cohort of human gut microbiota. *Nat Commun*. 2013; 4:2151. doi:10.1038/ncomms3151
19. Karine de Sousa A, Rocha JE, Gonçalves de Souza T, Sampaio de Freitas T, Ribeiro-Filho J, Melo Coutinho HD. New roles of fluoxetine in pharmacology: Antibacterial effect and modulation of antibiotic activity. *Microb Pathog*. 2018; 123:368-371. doi:10.1016/j.micpath.2018.07.040
20. Kastl AJ Jr, Terry NA, Wu GD, Albenberg LG. The Structure and Function of the Human Small Intestinal Microbiota: Current Understanding and Future Directions. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2020; 9(1):33-45. doi:10.1016/j.jcmgh.2019.07.006
21. Kaur K, Fayad R, Saxena A, et al. Fluoroquinolone-related neuropsychiatric and mitochondrial toxicity: a collaborative investigation by scientists and members of a social network. *J Community Support Oncol*. 2016; 14(2):54-65. doi:10.12788/jcso.0167
22. Klaassen CD, Cui JY. Review: Mechanisms of How the Intestinal Microbiota Alters the Effects of Drugs and Bile Acids. *Drug Metab Dispos*. 2015; 43(10):1505-1521. doi:10.1124/dmd.115.065698
23. Ko CY, Lin HV, Tsai GJ. 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 Biochemistry*. 2013; 48(4):559-568. doi:10.1016/j.procbio.2013.02.021
24. Koller MM, Purushotham KR, Maeda N, Scarpace PJ, Humphreys-Beher MG. Desipramine induced changes in salivary proteins, cultivable oral microbiota and gingival health in aging female NIA Fischer 344 rats. *Life Sci*. 2000; 68(4):445-455. doi:10.1016/s0024-3205(00)00951-6
25. Lee JH, Lee J. Indole as an intercellular signal in microbial communities. *FEMS Microbiol Rev*. 2010; 34(4):426-444. doi:10.1111/j.1574-6976.2009.00204.x
26. Li H, He J, Jia W. The influence of gut microbiota on drug metabolism and toxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016; 12(1):31-40. doi:10.1517/17425255.2016.1121234
27. Li G, Young KD. Indole production by the tryptophanase *TnaA* in *Escherichia coli* is determined by the amount of exogenous tryptophan. *Microbiology (Reading)*. 2013; 159(Pt 2):402-410. doi:10.1099/mic.0.064139-0
28. Lieb J, Balter A. Antidepressant tachyphylaxis. *Med Hypotheses*. 1984; 15(3):279-291. doi:10.1016/0306-9877(84)90018-5
29. Lyte M, Daniels KM, Schmitz-Esser S. Fluoxetine-induced alteration of murine gut microbial community structure: evidence for a microbial endocrinology-based mechanism of action responsible for fluoxetine-induced side effects. *PeerJ*. 2019; 7:6199. doi:10.7717/peerj.6199
30. Macedo D, Filho AJMC, Soares de Sousa CN, et al. Antidepressants, antimicrobials or both? Gut microbiota dysbiosis in depression and possible implications of the antimicrobial effects of antidepressant drugs for antidepressant effectiveness. *J Affect Disord*. 2017; 208:22-32. doi:10.1016/j.jad.2016.09.012
31. Magnúsdóttir S, Ravcheev D, de Crécy-Lagard V, Thiele I. Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes. *Front Genet*. 2015; 6:148. doi:10.3389/fgene.2015.00148
32. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*. 2018; 555(7698):623-628. doi:10.1038/nature25979
33. Molendijk ML, Bus BA, Spinhoven P, et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state-trait issues, clinical features and pharmacological treatment. *Mol Psychiatry*. 2011; 16(11):1088-1095. doi:10.1038/mp.2010.98
34. Munoz-Bellido JL, Munoz-Criado S, Garcia-Rodríguez JA. Antimicrobial activity of psychotropic drugs: selective serotonin reuptake inhibitors. *Int J Antimicrob Agents*. 2000; 14(3):177-180. doi:10.1016/s0924-8579(99)00154-5
35. Nierenberg AA, Alpert JE. Depressive breakthrough. *Psychiatr Clin North Am*. 2000; 23(4):731-742. doi:10.1016/s0193-953x(05)70194-5
36. Posternak MA, Zimmerman M. Dual reuptake inhibitors incur lower rates of tachyphylaxis than selective serotonin reuptake inhibitors: a retrospective study. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66(6):705-707. doi:10.4088/jcp.v66n0605
37. Raboni S, Bettati S, Mozzarelli A. Tryptophan synthase: a mine for enzymologists. *Cell Mol Life Sci*. 2009; 66(14):2391-2403. doi:10.1007/s00018-009-0028-0
38. Rogers MA, Greene MT, Young VB, et al. Depression, antidepressant medications, and risk of *Clostridium difficile* infection. *BMC Med*. 2013; 11:121.

- doi:10.1186/1741-7015-11-121
39. Saad R, Rizkallah MR, Aziz RK. Gut Pharmacobiomics: the tip of an iceberg of complex interactions between drugs and gut-associated microbes. *Gut Pathog.* 2012; 4(1):16. doi:10.1186/1757-4749-4-16
40. Selwyn FP, Cui JY, Klaassen CD. RNA-Seq Quantification of Hepatic Drug Processing Genes in Germ-Free Mice. *Drug Metab Dispos.* 2015; 43(10):1572-1580. doi:10.1124/dmd.115.063545
41. Sharma V. Loss of response to antidepressants and subsequent refractoriness: diagnostic issues in a retrospective case series. *J Affect Disord.* 2001; 64(1):99-106. doi:10.1016/s0165-0327(00)00212-3
42. Sharma V. Treatment resistance in unipolar depression: Is it an iatrogenic phenomenon caused by antidepressant treatment of patients with a bipolar diathesis?. *Med Hypotheses.* 2006; 67(5):1142-1145. doi:10.1016/j.mehy.2006.04.058
43. Sjöstedt P, Enander J, Isung J. Serotonin Reuptake Inhibitors and the Gut Microbiome: Significance of the Gut Microbiome in Relation to Mechanism of Action, Treatment Response, Side Effects, and Tachyphylaxis. *Front Psychiatry.* 2021; 12:682868. doi:10.3389/fpsy.2021.682868
44. Targum SD. Identification and treatment of antidepressant tachyphylaxis. *Innov Clin Neurosci.* 2014; 11(3-4):24-28.
45. Vogelzangs N, Duivis HE, Beekman AT, et al. Association of depressive disorders, depression characteristics and antidepressant medication with inflammation. *Transl Psychiatry.* 2012; 2(2):79. doi:10.1038/tp.2012.8
46. Vreeburg SA, Hoogendijk WJ, van Pelt J, et al. Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Arch Gen Psychiatry.* 2009; 66(6):617-626. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.50

Сведения об авторах

Рукавишников Григорий Викторович — к.м.н., старший научный сотрудник отделения трансляционной психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева д. 3, Россия. E-mail: grigory_v_r@mail.ru

Леонова Любовь Вячеславовна — ординатор отделения трансляционной психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева д. 3, Россия. E-mail: leonovav@yandex.ru

Касьянов Евгений Дмитриевич — аспирант, младший научный сотрудник отделения трансляционной психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева д. 3, Россия. E-mail: ohkasyan@yandex.ru

Незнанов Николай Григорьевич — д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева д. 3, Россия. E-mail: spbinstb@bekhterev.ru; заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ГБОУ ВПО МЗ РФ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад. И.П. Павлова», 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Мазо Галина Элевна — д.м.н., зам. директора по инновационному развитию, руководитель отделения трансляционной психиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева д. 3, Россия. E-mail: galina-mazo@yandex.ru

Поступила 26.08.2021

Received 26.08.2020

Принята в печать 21.11.2021

Accepted 21.11.2021

Дата публикации 25.12.2021

Date of publication 25.12.2021