

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ФАКТОРОВ ПИТАНИЯ И МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА С РАЗВИТИЕМ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ (ОБЗОР)

**А. А. Шульдяков** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой инфекционных болезней, профессор, доктор медицинских наук; **Ю. Б. Барыльник** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии, доктор медицинских наук; **Е. П. Ляпина** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры инфекционных болезней, доктор медицинских наук; **К. Х. Рамазанова** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры инфекционных болезней, кандидат медицинских наук; **Н. В. Филиппова** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии, кандидат медицинских наук.

## DEPRESSIVE DISORDERS DEVELOPMENT IN CONNECTION WITH GUT MICROFLORA AND DIETARY FACTORS (REVIEW)

**A. A. Shuldyakov** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Infectious Diseases, Professor, Doctor of Medical Sciences; **Y. B. Barylnik** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy and Clinical Psychology, Doctor of Medical Sciences; **E. P. Lyapina** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Infectious Diseases, Professor, Doctor of Medical Sciences; **K. Kh. Ramazanova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Infectious Diseases, Assistant, Candidate of Medical Sciences; **N. V. Filippova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy and Clinical Psychology, Assistant, Candidate of Medical Sciences.

Дата поступления — 11.04.2016 г.

Дата принятия в печать — 19.05.2016 г.

**Шульдяков А. А., Барыльник Ю. Б., Ляпина Е. П., Рамазанова К. Х., Филиппова Н. В.** Взаимосвязь факторов питания и микрофлоры кишечника с развитием депрессивных расстройств (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2016; 12 (2): 168–174.

Распространенность депрессивных расстройств и их роль в формировании различных вариантов патологии человека обуславливают актуальность поиска новых подходов к профилактике и лечению депрессий. Перспективным направлением может стать модификация микробиома кишечника. Основанием для разработок в этой области являются приведенные в обзоре данные исследований, подтверждающих значимость состава кишечной флоры в регуляции психических функций, в частности настроения и поведения, роль диеты в развитии депрессий. Обсуждена гипотеза о роли микробиома кишечника в развитии депрессивных расстройств.

**Ключевые слова:** микробиом кишечника, особенности питания, депрессии.

**Shuldyakov AA, Barylni YB, Lyapina EP, Ramazanova KKh, Filippova NV.** Depressive disorders development in connection with gut microflora and dietary factors (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2016; 12 (2): 168–174.

The morbidity of depressive disorders and their role in the formation of different human pathologies emphasize the actuality of searching for new approaches in the prophylaxis and treatment of depressions. The modification of gut microbiota may be a perspective direction of clinical investigation. Development in this area is based on the review of trials which confirm the significance of gut microflora composition in regulation of mental functions in particular mood and behavior as well as the role of diet in the development of depressions. The hypothesis of the role of gut microbiota in the development of depressive conditions was discussed.

**Key words:** gut microbiome, dietary habits, depression.

Степень современных знаний о человеке позволяет рассматривать его с позиций симбиоза с многочисленными и разнообразными микроорганизмами, совокупность которых обозначается как микробиом человека. Большинство микробов (до 100 трлн) находится в кишечнике, определяя его микробиом (то, что ранее называлось «кишечной флорой») [1].

История изучения бактерий, населяющих кишечник, имеет давние корни и тесно связана с уровнем развития методов выделения микроорганизмов. Тем не менее в начале XX в. И. И. Мечниковым уже было высказано предположение о связи состава и состояния микрофлоры кишечника со здоровьем человека и его долголетием. С появлением новых метагеномных и молекулярных технологий наши представления о роли микроорганизмов, обитающих в кишечнике человека, в поддержании нормального функциони-

рования организма и при развитии патологии значительно расширились [2–4]. Сегодня установлено, что по генетике населяющих кишечник бактерий современное человечество делится на три типа. Это три разновидности экосистем кишечника, отличающиеся преобладанием тех или иных микроорганизмов: *Bacteroides*, *Prevotella* и *Ruminococcus*. Доказана важная патофизиологическая роль микрофлоры кишечника (самостоятельная и во взаимодействии с другими факторами, такими как стресс, погрешности в диете и др.) в формировании ревматоидного артрита, астмы, диабета, ожирения, рака, аллергии, сердечно-сосудистых заболеваний, депрессии [5].

Настоящий обзор посвящен анализу данных о взаимосвязи между микробиомом кишечника человека и его питанием, определяющей возможность развития депрессивных расстройств [6–8]. Проведенный анализ позволит наметить новые пути профилактики и лечения депрессивных состояний, оценить их перспективность и последствия.

**Этапы становления микробиоты кишечника, ее роль в организме человека.** Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) плода стерилен, заселение его микроорганизмами осуществляется в родовых путях матери [9]. Показано, что не только тип родов, но и ряд других факторов влияют на формирование микробиома новорожденного. К ним относятся и санитарные условия, и антибактериальная терапия, проводимая новорожденному или матери, и характер грудного вскармливания [10, 11]. Уже в этот ранний период жизни значение состава микрофлоры велико и может влиять на формирование в будущем воспалительных заболеваний кишечника, ожирения или сахарного диабета 2-го типа. Стабилизация кишечного микробиома происходит в течение нескольких первых лет жизни [12]. С взрослением человека состав кишечной флоры меняется, и на характер этих изменений накладывает отпечаток генетическая предрасположенность [13], место проживания [14], особенности питания индивида [15].

Значительные изменения качественного состава микробиома, функционирования ЖКТ происходят при старении организма. Это проявляется нарушением моторики кишечника, развитием атонии, снижением бактериовыделения и изменением ферментативных процессов. К этому времени в организме увеличивается количество, как правило, вялотекущих воспалительных процессов [16]. Еще один важный для состояния микробиома кишечника рубеж — 100 лет. После этого срока происходит обогащение состава факультативных анаэробов, снижается количество противовоспалительных микроорганизмов с компенсаторным увеличением протеобактерий.

Сегодня определена роль микробиома в разнообразных процессах нормально функционирующего организма — от регулирования перистальтики ЖКТ и поддержания барьерной функции кишечной стенки [3] до развития иммунной системы [17, 18], участия в регуляции обмена веществ [19] и эндокринного баланса [20]. В последние годы доказано, что кишечная флора способна оказывать регулирующее влияние на работу головного мозга и поведение человека [21].

**Влияние питания на психическое здоровье.** Исследования последних лет показывают, что в странах с разной культурой питания у населения вне зависимости от возраста наблюдается явная взаимосвязь между характером питания (выбор определенных продуктов) и риском развития депрессивных расстройств [6]. Здоровое питание, как показали систематизиро-

ванный обзор и мета-анализ результатов тринадцати исследований, способно значительно снизить вероятность развития депрессии (отношение шансов 0,84; доверительный интервал (ДИ) 95%: 0,76–0,92;  $p < 0,001$ ) [22]. Приверженность к диете в средиземноморском стиле при заболеваниях головного мозга, по данным мета-анализа 22 исследований, уменьшала риск возникновения депрессии (относительный риск 0,68; ДИ 95%: 0,54–0,86) и снижала вероятность развития когнитивных нарушений [8].

В то же время употребление детьми и подростками нездоровой пищи (сахар, продукты с высоким содержанием жира) может способствовать развитию у них психопатологической симптоматики [7]. Представляют интерес исследования, доказывающие, что питание в раннем возрасте влияет на психическое здоровье в дальнейшем [23, 24]. Это открывает перспективы профилактики депрессий, что подтверждают авторы работ [25, 26], констатирующие эффективность здорового питания как меры предупреждения развития депрессивных расстройств. Кроме того, появляются первые попытки лечить пациентов с депрессивными расстройствами посредством изменения рациона питания [27], хотя механизмы достижения желаемого эффекта требуют дальнейшего изучения.

**Влияние микробиома на психическое здоровье.** Первые предположения о взаимосвязи «self-infective» процессов в кишечнике и психических расстройств относятся к 1800 г. Уже тогда, связывая риск развития меланхолии с урбанизацией, расцветом западной цивилизации, говорили о возможном влиянии пищевых предпочтений и экспансии токсинов из ЖКТ [28].

В последнее время появляются все новые и новые данные о существующей взаимосвязи между состоянием микрофлоры кишечника и центральной нервной системы человека [29, 30]. Результаты доклинических исследований содержат доказательства влияния на поведение пациентов с тревожными расстройствами микробиома их кишечника [31–33]. Кроме того, показано, что назначение отдельных пробиотиков [34] или антибиотиков [35] повышает риск развития депрессивных состояний. Спектр нарушений функционирования ЦНС, опосредованный состоянием кишечной флоры [36], согласно заключениям экспериментальных исследований включает беспокоейство, диссомнические расстройства и разные формы аутизма [5].

Формирующаяся ось «микробиом кишечника — ЦНС» имеет двустороннюю связь. Например, нарушение сократительной способности кишечника и секреции может приводить к замедлению активности ЦНС [37]. Показано, что в реализации гуморальных и нервных механизмов особую роль играет блуждающий нерв [34]. Кишечная микрофлора может оказывать влияние на становление фенотипа [38, 39]. С другой стороны, отмечено, что стрессовые факторы в пренатальном периоде и в течение первых лет жизни ребенка могут не только приводить к развитию психопатологии [40], но и отрицательно влиять на микробиом кишечника, причем эти изменения сохраняются длительное время. Так, в эксперименте с обезьянами-младенцами М.Т. Bailey с соавт. [41] выявил изменения концентрации отдельных микроорганизмов кишечника у потомства матерей, подвергавшихся стрессовому воздействию, при сохранении обычной флоры у детенышей, матери которых находились в спокойном состоянии. Это и ряд других ис-

следований позволяют говорить о том, что на раннем этапе развития организма на становление микробиома кишечника оказывают влияние и реагирование на стресс их матерей [42], и хирургически индуцированные депрессии [43, 44]. Причем характер негативного воздействия стресса определяет прежде всего время экспозиции — массивное и долгосрочное в очень раннем возрасте (отмечено также при многократном воздействии антибиотиков) [45] или менее выраженное с быстрым восстановлением после повреждения у взрослого человека [46].

Шквал экспериментальных исследований, посвященных изучению взаимовлияния микробиома и организма хозяина (вошли в десятку научных прорывов 2013 г., по версии журнала «Science»), доказал высокую значимость состояния микрофлоры кишечника в развитии широкого перечня неинфекционных заболеваний — от мочекаменной болезни, рака печени, ожирения и синдрома Квашиоркора (тяжелая белково-энергетическая недостаточность) до психических расстройств аутистического спектра [5].

В основе развития психической дисфункции, обусловленной микробиотой кишечника, возможно, лежит выявленная экспериментально способность кишечной микрофлоры влиять на уровень серотонина и его предшественника триптофана [47], регулировать реакции на стресс [48, 49], модулировать когнитивные функции [50, 51] и поведение [52, 53]. Показана связь изменений микробиома с формированием синдрома раздраженного кишечника (СРК), функциональных желудочно-кишечных расстройств со значительной коморбидностью с психиатрической патологией [54]. В то же время непосредственное изучение микробиома кишечника при депрессии, несмотря на наличие некоторых корреляций, обнаружило идентичность видового состава кишечной микрофлоры у пациентов с депрессией и здоровых людей [55]. Продолжение исследований в этом направлении важно не только для разрешения существующих противоречий. Опубликованные результаты клинических исследований, проводимых на здоровой популяции и констатирующих благоприятное воздействие некоторых пробиотических препаратов на психическое состояние [56] и активность головного мозга, по данным нейровизуализационных исследований [57], открывают новые возможности сохранения психического здоровья.

**Роль повышенной проницаемости кишечника.** Известно, что кишечная флора не только оказывает влияние на обмен веществ, но и участвует в поддержании защитной и барьерной функции стенки кишечника, целостность слизисто-эпителиального слоя которой обеспечивается плотными контактами, контролирующими поток молекул между ЖКТ и кровяным руслом [58]. В настоящее время появляется все больше и больше работ, демонстрирующих связь нарушения целостности эпителиального барьера, обозначаемого как «негерметичность кишечника», с обширным спектром заболеваний — от воспалительных процессов в кишечнике (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит) до системной иммунопатологии (аллергия, аутоиммунные расстройства, астма) и, возможно, психических расстройств [59, 60].

В результате повышенной проницаемости кишечника в сосудистое русло попадают бактерии, при гибели которых выделяется эндотоксин липополисахаридной природы, запускающий формирование иммунологического и воспалительного ответа с ростом

уровня системных провоспалительных цитокинов [61].

Предположение о роли «негерметичности кишечника» в развитии нарушений психики подтверждено экспериментальными и клиническими исследованиями. Показано, что воспаление может являться причинным фактором депрессивных расстройств [62], в частности при хронической депрессии обнаружено повышение в сыворотке крови уровня антител класса Ig M и Ig A к содержащим липополисахарид (ЛПС) грамотрицательным энтеробактериям [63]. M. Maes с соавт. появление у пациентов усталости, изменение поведения связывают с развитием аутоиммунной реакции на серотонин в результате бактериальной транслокации через кишечную стенку [64]. Разработка животной модели депрессии позволила доказать связь между хроническим введением ЛПС и появлением фенотипической картины депрессивного поведения, регрессировавшего при назначении антидепрессантов [65]. Интересно в рамках обсуждаемой проблемы отметить, что, согласно исследованию M. M. Kaszmarkczyk с соавт., диета с высоким содержанием жира способствует повышению кишечной проницаемости [66].

**Микробиом и особенности питания.** Микрофлора кишечника участвует в переработке пищевых продуктов, обеспечивая производство энергии и поддержание гомеостаза [67]. В последние годы накопилось достаточно данных, свидетельствующих о влиянии пищевого поведения, состава рациона питания на качественный и количественный состав микрофлоры кишечника и последующее изменение здоровья населения [13, 36, 66, 68–73].

Проведенные исследования позволяют связать рост числа воспалительных, сердечно-сосудистых заболеваний, ревматоидного артрита и депрессии с особенностями современных пищевых продуктов и их изменением под воздействием кишечной микрофлоры [72]. Вместе с тем показано благотворное влияние на микрофлору кишечника, здоровье человека и его самочувствие средиземноморской диеты, что дает основание считать ее золотым стандартом пищевой модели здорового питания [70].

Важным фактором, определяющим микробный состав, является достаточное потребление углеводов, особенно клетчатки. Это связано со способностью бактерий образовывать из балластных веществ короткоцепочные жирные кислоты (уксусная, пропионовая и масляная и др.), являющиеся источником энергии для кишечной слизистой оболочки, предохраняющие ее от дистрофических изменений, способствующие повышению абсорбции витамина K и магния. Пищевые волокна являются субстратом, на котором развиваются бактерии «нормальной» кишечной микрофлоры, а пектины также являются питательными веществами для этих бактерий. Соли и эфиры перечисленных кислот, образующиеся в результате ферментации пищевых волокон в кишечнике (ацетат, пропионат и бутират) выполняют противовоспалительную роль в поддержании гомеостаза малых молекул микробного происхождения в организме хозяина за счет подавления активности местных тканевых макрофагов, лимфоцитов и других клеток [66].

В последние годы активизировались исследования по изучению влияния изменений диеты на микробиом кишечника, доказывающие зависимость микробного состава, синтеза противовоспалительных короткоцепочных жирных кислот и, как следствие,

здоровья человека от потребления сложных углеводов, растительных продуктов (фруктов и овощей) [68, 74] и ферментированных пищевых продуктов [66]. Установлено, что диеты с высоким содержанием жиров способны вызывать микробный дисбактериоз, воспаление и повышение кишечной проницаемости [71] с формированием поведенческих нарушений, не зависящих от ожирения [36].

C. De Filippo с сотр. при изучении микробиома кишечника у африканских и европейских детей обнаружили значимые различия микробного состава в зависимости от особенностей питания [14]. Потребление растительной пищи африканскими детьми приводило к большему микробному разнообразию и количеству противовоспалительных бактерий, чем у европейских детей, находившихся на «западной» диете. К подобному заключению пришли и G. D. Wu и соавт. [73], обнаружившие большее количество *Bacteroidetes* и *Actinobacteria* в кишечнике здоровых добровольцев, потреблявших продукты с высоким содержанием жира и малым — клетчатки. При использовании пищи с низким содержанием жира и высоким — клетчатки увеличивалась концентрация *Firmicutes* и *Proteobacteria*. Изменение микробного спектра кишечной флоры за счет данных бактерий имеет принципиальное значение, поскольку определяет про- и противовоспалительный баланс в кишечнике.

S. E. Power и соавт. [75] отмечают, что не только характер диеты определяет уровень доминирующего вида бактерий в кишечнике, но и тип потребляемых неперевариваемых углеводов. Тем не менее зависимость микробиома от диеты не является однозначной, поскольку имеются индивидуальные факторы, влияющие на ответ бактериальной микрофлоры на изменение рациона питания. Большинство же исследователей приходят к выводу, что приверженность «западным» диетам, характеризующимся, как правило, низким содержанием клетчатки, или плохое качество пищи ведут к снижению микробного разнообразия и уменьшению количества антагонистов патогенных бактерий [13].

Представляют интерес исследования, позволяющие установить скорость и продолжительность изменения кишечной флоры при смене типа питания. Так G. D. Wu и соавт. отметили быстрое изменение фенотипического состава микробиома в ответ на употребление на протяжении десяти дней здоровыми людьми пищи с высоким содержанием жира / низким содержанием клетчатки либо с низким содержанием жира / высоким содержанием клетчатки [73]. В другом исследовании также показано быстрое (в течение пяти дней) изменение функционального профиля кишечника, связанное с переходом на только растительную либо на животную диету [69]. Однако смены микробного энтеротипа не происходило [25]. Возможно, для значительных изменений в здоровом кишечнике может потребоваться более длительное изменение диеты. Это предположение основывается и на исследованиях, выявляющих влияние на микробный состав кишечника и индивидуальный этеротип долгосрочной приверженности к привычной диете [72], и на анализе эволюционного процесса, сопровождающегося сменой различных типов рациона и адаптацией микробиома человека к разным видам пищи.

Интересно, что, как показали последние исследования, не только характер питания влияет на микрофлору кишечника, но и она может менять пищевое

поведение, вызывая тягу к определенным пищевым продуктам, при этом чем больше микробное разнообразие, тем меньше способность бактерий определять пищевые предпочтения [76].

Возвращаясь к теме настоящего обзора, следует подчеркнуть, что для понимания сложных процессов, посредством которых структура питания влияет на состав микрофлоры и деятельность кишечника, и нахождения способов через изменение в составе микрофлоры кишечника улучшить психическое здоровье человека необходимо продолжение экспериментальных и клинических исследований в этом направлении [77].

**Новые подходы к профилактике и лечению.** Накопление данных о взаимосвязях питания и микробиома кишечника, качественного состава микробной флоры и здоровья человека открывает новые перспективы в профилактике и лечении различных заболеваний. Подтверждением этого являются результаты экспериментальных исследований, основанных на установленных ранее реципрокных и взаимно регулируемых отношений между микрофлорой кишечника и реакцией на стресс [42, 47], доказавших возможность пробиотиков предотвращать и частично купировать разрушительное воздействие стресса на кишечник [78].

В настоящее время в лечении дисбиоза кишечника широко используются про- и пребиотики, хотя спор о преимуществах этих препаратов продолжается. Одни исследователи представляют данные о благоприятном воздействии на физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции организма пробиотиков, объясняя это широким спектром свойств и способностью оптимизировать микробиологический статус при различных гастроэнтерологических патологиях [75]. Другие отдают предпочтение пребиотикам, на которые не влияют агрессивные факторы ЖКТ, которые не вступают в антагонистические взаимоотношения с собственной микробиотой пациента. После микробной ферментации пребиотики способствуют закислению внутриполостной среды и создают благоприятные физиологические условия для дальнейшего существования представителей нормальной микрофлоры кишечника. Показано, что включение в рацион пребиотиков (ферментированных пищевых ингредиентов, в том числе фруктанов и олигосахаридов) и ферментированных пищевых продуктов изменяет активность микрофлоры ЖКТ и может быть дополнительным средством при лечении депрессии и других расстройств [74].

Экспериментальные исследования, проведенные членами научного общества «Микробиота» (Россия), показали, что удаление пробиотических клеток из коммерческого пробиотического комплекса (Нормофлорин-Б1) повышает эффективность препарата по восстановлению общего содержания микроорганизмов в кишечном содержимом при антибиотико-ассоциированном дисбактериозе в 59,1 раза. При этом отсутствие в препарате (метаболическом пробиотике) микробных клеток позволяет значительно снизить антигенную и аллергизирующую нагрузку на человеческий организм [79]. По мнению И. Ю. Чичерина с соавт., основу разработки новых пробиотических препаратов будут составлять метаболиты микроорганизмов, проявляющие максимальную эффективность в коррекции дисбиотических нарушений в кишечнике [80].

Однако, говоря о значении про- и пребиотиков, влиянии особенностей питания на здоровье челове-

ка, нельзя забывать о других показателях «здорового» поведения, таких как физическая нагрузка [81], которая также может способствовать нормализации микробной флоры кишечника.

К настоящему времени в отношении депрессивных расстройств установлена их зависимость от качества диеты [82, 83], частично опосредуемая микрофлорой кишечника. Выявлена провоцирующая роль продуктов с высоким содержанием жиров и сахара в развитии депрессивных симптомов [84] при длительном сохранении подобного «вредного» рациона [85]. Показано, что неправильное питание может приводить к изменениям микробного пейзажа с последующим формированием и усугублением депрессивных расстройств, а нормализация диеты способна предотвратить развитие депрессии [25, 86].

В заключение можно резюмировать следующее. Распространенность психических расстройств, в частности депрессий, в современном мире определяет необходимость поиска новых, эффективных способов их профилактики и лечения. Сравнительно новой областью исследований является изучение сложных взаимоотношений питания, микробиома кишечника, физического и психического здоровья человека.

Полученные в результате последних исследований данные свидетельствуют о возможности управлять состоянием психического здоровья человека путем изменения микробного состава кишечника, нормализации рациона питания, что может стать альтернативой химиотерапии, отличающейся разнообразными побочными эффектами, прежде всего у пациентов с мягкими симптомами депрессии. Перспективностью разработки профилактических и терапевтических подходов в этом направлении при различных психических расстройствах отмечена многими исследователями.

Современное состояние науки и технологий не позволяет пока точно описать микробиом «здорового» кишечника и функциональные возможности большинства типов бактерий, однако это научное направление находится на стадии активной разработки. На сегодняшний день определено, что, несмотря на наличие индивидуальных разнообразных вариантов структуры и функциональной активности микробиома в человеческой популяции, набор функций различных комбинаций микробного состава кишечника примерно одинаков. Развитие аналитических технологий позволит углубить наши представления в этой области.

Результаты проведенных исследований позволяют говорить о возможности модификации микробиома кишечника под воздействием диеты или пре- и пробиотиков с последующим улучшением психического состояния, в частности, за счет ослабления симптомов депрессивных расстройств, однако качество этих работ не всегда отвечает требованиям доказательной медицины. Требуется большее количество рандомизированных, контролируемых испытаний для того, чтобы заманчивые перспективы использования пре- и пробиотиков, разработки «терапевтических диет» для профилактики и лечения психических расстройств и долгосрочного улучшения состояния здоровья в целом стали реальностью.

**Авторский вклад:** написание статьи — А. А. Шульдяков, Ю. Б. Барыльник, Е. П. Ляпина, К. Х. Рамазанова, Н. В. Филиппова; утверждение рукописи для публикации — А. А. Шульдяков, Ю. Б. Барыльник.

## References (Литература)

1. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci* 2013; 36: 305–312.
2. Fraher MH, O'Toole PW, Quigley EM. Techniques used to characterize the gut microbiota: a guide for the clinician. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 312–322.
3. Grenham S, Clarke G, Cryan JF, et al. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol* 2011; 2: 94.
4. Lepage P, Leclerc MC, Joossens M, et al. A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut* 2013; 62: 146–158.
5. Vlasov VV. Microbial "body" of man. *Science firsthand* 2014; 1 (55): 32–34. Russian (Власов В. В. Микробный «орган» человека. *Наука из первых рук* 2014; 1 (55): 32–34).
6. Jacka FN, Mykletun A, Berk M. Moving towards a population health approach to the primary prevention of common mental disorders. *BMC Med* 2012; 10: 149.
7. O'Neil A, Quirk SE, Housden SL, et al. The relationship between diet and mental health in children and adolescents: a systematic review. *Am J Public Health* 2014; 104: 31–42.
8. Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, et al. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: a meta-analysis. *Ann Neurol* 2013; 74: 580–591.
9. Dominguez-Bello MG, Costello EK, 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 USA* 2010; 107: 11971–11975.
10. Cho CE, Norman M. Cesarean section and development of the immune system in the offspring. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 249–254.
11. Fallani M, Young D, Scott J, et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 77–84.
12. Clarke G, O'Mahony S, Dinan TG, et al. Priming for health: gut microbiota acquired in early life regulates physiology, brain and behavior. *Acta Paediatr* 2014; 103: 812–819.
13. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012; 486: 222–227.
14. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 14691–14696.
15. Claesson M.J., Jeffery I.B., Conde S., et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 2012; 488: 178–184.
16. Biagi E, Nylund L, Candela M, et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One* 2010; 17; 5 (5): 10667 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.pubfacts.com/detail/20498852/Through-ageing-and-beyond-gut-microbiota-and-inflammatory-status-in-seniors-and-centenarians>.
17. Battersby AJ, Gibbons DL. The gut mucosal immune system in the neonatal period. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 414–421.
18. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012; 336: 1268–1273.
19. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol* 2013; 6: 295–308.
20. Clarke SF, Murphy EF, O'Sullivan O, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut* 2014; 10: 1136.
21. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behavior. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13: 701–712.
22. Lai JS, Hiles S, Bisquera A, et al. A systematic review and meta-analysis of dietary patterns and depression in community-dwelling adults. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 181–197.
23. Jacka FN, Sacks G, Berk M, et al. Food policies for mental and physical health. *BMC Psychiatry* 2014; 14: 132.
24. Steenweg de Graaff J, Tiemeier H, Steegers-Theunissen RP, et al. Maternal dietary patterns during pregnancy and child internalising and externalising problems. The Generation R Study *Clin Nutr* 2014; 33: 115–121.

25. Sanchez-Villegas A, Martinez-Gonzalez MA, Estruch R, et al. Mediterranean dietary pattern and depression: the PREDIMED randomized trial. *BMC Med* 2013; 11: 208.
26. Stahl ST, Albert SM, Dew MA, et al. Coaching in healthy dietary practices in at-risk older adults: a case of indicated depression prevention. *Am J Psychiatry* 2014; 171: 499–505.
27. O'Neil A, Berk M, Itsiopoulos C, et al. A randomised, controlled trial of a dietary intervention for adults with major depression (the 'SMILES' trial): study protocol. *BMC Psychiatry* 2013; 13: 114.
28. Bested AC, Logan AC, Selhub EM. Intestinal microbiota, probiotics and mental health: from Metchnikoff to modern advances: part I: autointoxication revisited. *Gut Pathog* 2013; 5: 5.
29. Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10: 735–742.
30. Sommer MO, Dantas G. Antibiotics and the resistant microbiome. *Curr Opin Microbiol* 2011; 14: 556–563.
31. 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* 2014; 42: 207–217.
32. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 3047–3052.
33. Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, et al. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 255–264.
34. 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 USA* 2011; 108: 16050–16055.
35. Mello BS, Monte AS, McIntyre RS, et al. Effects of doxycycline on depressivelike behavior in mice after lipopolysaccharide (LPS) administration. *J Psychiatr Res* 2013; 47: 1521–1529.
36. Ritchie ML, Romanuk TN. A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases. *PLoS One* 2012; 7: 34938.
37. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 453–466.
38. Bercik P, Denou E, Collins J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology* 2011; 141: 599–609.
39. Bruce-Keller AJ, Salbaum JM, Luo M, et al. Obese-type gut microbiota induce neurobehavioral changes in the absence of obesity. *Biol Psychiatry* 2014; 10: 1016.
40. Lewis AJ, Galbally M, Gannon T, et al. Early life programming as a target for prevention of child and adolescent mental disorders. *BMC Med* 2014; 12: 33.
41. Bailey MT, Lubach GR, Coe CL. Prenatal stress alters bacterial colonization of the gut in infant monkeys. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 414–421.
42. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol* 2004; 558 (1): 263–275.
43. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, et al. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res* 2014; 10: 1016.
44. Park AJ, Collins J, Blennerhassett PA, et al. Altered colonic function and microbiota profile in a mouse model of chronic depression. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 533–575.
45. Sommer F, Backhed F. The gut microbiota — masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* 2013; 11: 227–238.
46. Relman DA. The human microbiome: ecosystem resilience and health. *Nutr Rev* 2012; 70 (1): 2–9.
47. O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P, et al. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 263–267.
48. Dinan TG, Cryan JF. Regulation of the stress response by the gut microbiota: implications for psychoneuroendocrinology. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37: 1369–1378.
49. Moloney RD, Desbonnet L, Clarke G, et al. The microbiome: stress, health and disease. *Mamm Genome* 2014; 25: 49–74.
50. Gareau MG, Wine E, Rodrigues DM, et al. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. *Gut* 2011; 60: 307–317.
51. Li W, Dowd SE, Scurlock B, et al. Memory and learning behavior in mice is temporally associated with diet-induced alterations in gut bacteria. *Physiol Behav* 2009; 96: 557–567.
52. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, et al. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience* 2010; 170: 1179–1188.
53. Ohland CL, Kish L, Bell H, et al. Effects of *Lactobacillus helveticus* on murine behavior are dependent on diet and genotype and correlate with alterations in the gut microbiome. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38: 1738–1747.
54. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2014; 146: 1500–1512.
55. Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 1155–1162.
56. Messaoudi M, Violle N, Bisson JF, et al. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. *Gut microbes* 2011; 2: 256–261.
57. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology* 2013; 144: 1394–1401.
58. Hollander D. Intestinal permeability, leaky gut, and intestinal disorders. *Curr Gastroenterol Rep* 1999; 1: 410–416.
59. Fasano A. Leaky gut and autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012; 42: 71–78.
60. Maes M. The cytokine hypothesis of depression: inflammation, oxidative & nitrosative stress (IO&NS) and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29: 287–291.
61. Qin L, Wu X, Block ML, et al. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia* 2007; 55: 453–462.
62. 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.
63. Maes M, Kubera M, Leunis JC, et al. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. *J Affect Disord* 2012; 141: 55–62.
64. Maes M, Ringel K, Kubera M, et al. In myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, increased autoimmune activity against 5-HT is associated with immunoinflammatory pathways and bacterial translocation. *J Affect Disord* 2013; 150: 223–230.
65. Kubera M, Curzytek K, Duda W, et al. A new animal model of (chronic) depression induced by repeated and intermittent lipopolysaccharide administration for 4 months. *Brain Behav Immun* 2013; 31: 96–104.
66. Kaczmarek MM, Miller MJ, Freund GG. The health benefits of dietary fiber: beyond the usual suspects of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease and colon cancer. *Metabolism* 2012; 61: 1058–1066.
67. Nieuwdorp M, Gilijamse PW, Pai N, et al. Role of the microbiome in energy regulation and metabolism. *Gastroenterology* 2014; 146: 1525–1533.
68. Albenberg LG, Wu GD. Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease. *Gastroenterology* 2014; 146: 1564–1572.
69. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505: 559–563.
70. Del Chierico F, Vernocchi P, Dallapiccola B, et al. Mediterranean diet and health: food effects on gut microbiota and disease control. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 11678–11699.
71. Kim KA, Gu W, Lee IA, et al. High fat diet-induced gut microbiota exacerbates inflammation and obesity in mice via the TLR4 signaling pathway. *PLoS One* 2012; 7: 47713.
72. Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol* 2011; 12: 5–9.
73. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 334: 105–108.

74. Selhub EM, Logan AC, Bested AC. Fermented foods, microbiota, and mental health: ancient practice meets nutritional psychiatry. *J Physiol Anthropol* 2014; 33: 2.
75. Power SE, O'Toole PW, Stanton C, et al. Intestinal microbiota, diet and health. *Br J Nutr* 2014; 111: 387–402.
76. Alcock J, Maley CC, Aktipis CA. Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms. *BioEssays* 2014; 36: 940–949.
77. Hamaker BR, Tuncil YE. A perspective on the complexity of dietary fiber structures and their potential effect on the gut microbiota. *J Mol Biol* 2014; 10: 1016.
78. Zareie M, Johnson-Henry K, Jury J, et al. Probiotics prevent bacterial translocation and improve intestinal barrier function in rats following chronic psychological stress. *Gut* 2006; 55: 1553–1560.
79. Chicherin IY, Darmov IV, Lundovskih IA, et al. Is commercial probiotic microbial cells necessary? *International J of Medicine Gastroenterology* 2014; 1 (6): 12–16. Russian (Чичерин И. Ю., Дармов И. В., Лундовских И. А. и др. Нужны ли коммерческим пробиотикам микробные клетки? *Журнал международной медицины: Гастроэнтерология* 2014; 1 (6): 12–16).
80. Chicherin IY, Pogorelsky IP, Darmov IV, et al. Probiotics: vector of development. *Practice of medicine* 2012; 3 (58): 180–188. Russian (Чичерин И. Ю., Погорельский И. П., Дармов И. В. и др. Пробиотики: вектор развития. *Практическая медицина* 2012; 3 (58): 180–188).
81. Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, et al. Minireview: gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol* 2014; 28: 1221–1238.
82. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013; 382: 1575–1586.
83. Jacka FN, Kremer PJ, Leslie ER, et al. Associations between diet quality and depressed mood in adolescents: results from the Australian Healthy Neighbourhoods Study. *Aust N Z J Psychiatry* 2010; 44: 435–442.
84. Whitaker KM, Sharpe PA, Wilcox S, et al. Depressive symptoms are associated with dietary intake but not physical activity among overweight and obese women from disadvantaged neighborhoods. *Nutr Res* 2014; 34: 294–301.
85. Jacka FN, Ystrom E, Brantsaeter AL, et al. Maternal and early postnatal nutrition and mental health of offspring by age 5 years: a prospective cohort study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013; 52: 1038–1047.
86. Sanchez-Villegas A, Martinez-Gonzalez MA. Diet, a new target to prevent depression? *BMC Med* 2013; 11: 3.