

Кишечный микробиом как терапевтическая мишень при лечении депрессии и тревоги

© А.Б. КАТАСОНОВ

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Резюме

Между кишечным микробиомом и мозгом существует двунаправленная связь, поэтому изменения в составе микробиома могут влиять на эмоции, поведение и стресс-реакцию, вовлеченную в патогенез депрессии. Депрессия и тревога часто сопровождаются дисбиозом и воспалительными заболеваниями кишечника. Дисбиоз усиливает стресс-реакцию и низкоинтенсивное системное воспаление и наоборот. Этот порочный круг может влиять на формирование депрессии, в связи с чем антидепрессивная терапия должна сопровождаться устранением дисбиоза. Для этих целей может быть использована диета, пребиотики, пробиотики и трансплантация фекальной микробиоты. Рассмотрены достоинства и недостатки каждого способа. Показано, что манипуляция составом микробиома имеет большой терапевтический потенциал при лечении депрессии и тревоги.

Ключевые слова: микробиом, антидепрессант, диета, пребиотик, пробиотик, депрессия, тревога.

Информация об авторе:

Катасонов А.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-1450-5769>

Автор, ответственный за переписку: Катасонов А.Б. — e-mail: [katasonov_andrey@rambler.ru](mailto:katsonov_andrey@rambler.ru)

Как цитировать:

Катасонов А.Б. Кишечный микробиом как терапевтическая мишень при лечении депрессии и тревоги. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11):129–135. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121111129>

Gut microbiome as a therapeutic target in the treatment of depression and anxiety

© А.В. KATASONOV

Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

Abstract

There is a bi-directional connection between the gut microbiome and the brain. Changes in the composition of the microbiome affect emotions, behavior, and the stress response involved in the pathogenesis of depression. Depression and anxiety are often associated with dysbiosis and inflammatory bowel disease. Dysbiosis enhances stress response and low-grade systemic inflammation, and vice versa. This vicious circle may be responsible for the formation of depression. Antidepressants therapy should be accompanied by the elimination of dysbiosis. For these purposes diet, prebiotics, probiotics and faecal microbiota transplantation can be used. The advantages and disadvantages of each method are considered. The manipulation of microbiome composition has been shown to have great therapeutic potential in the treatment of depression and anxiety.

Keywords: microbiome, antidepressant, diet, prebiotic, probiotic, depression, anxiety.

Information about the author:

Katsonov A.B. — <https://orcid.org/0000-0002-1450-5769>

Corresponding author: Katasonov A.B. — e-mail: [katasonov_andrey@rambler.ru](mailto:katsonov_andrey@rambler.ru)

To cite this article:

Katsonov AB. Gut microbiome as a therapeutic target in the treatment of depression and anxiety. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(11):129–135. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121111129>

В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) человека обитает огромное количество микроорганизмов: бактерий, грибов, архей и вирусов. Вся эта микрофлора называется кишечным микробиомом. Хотя первоначально термин «микробиом» относился к коллективным геномам этих микробов,

а термин «микробиота» к самим фактическим микроорганизмам, сейчас эти два понятия стали синонимами [1]. Бактериальная составляющая микробиома преобладает (98%) и представлена в основном типами *Bacteroides* (9–42%), *Firmicutes* (30–52%) и *Actinobacteria* (1–13%). *Lactobacillus*

и *Bifidobacterium* как представители двух последних типов отвечают за пробиотический состав микробиома и его «здоровье», для которого характерны: высокое бактериальное разнообразие (альфа-разнообразие как количественная мера), большая доля пробиотических бактерий, их стабильность. Отсутствие у микробиома таких качеств ассоциируется с дисбиозом. Именно в этом смысле термин «дисбиоз» будет употребляться и далее. Аналогом дисбиоза является русскоязычный термин «дисбактериоз». В контексте данного обзора этот термин не употребляется, поскольку определение дисбактериоза слишком расплывчато.

Интерес к изучению микробиома со стороны психиатрии обусловлен в том числе проблемой недостаточной эффективности современных антидепрессантов (АД), имеющих центральный механизм действия. Этот факт побуждает к поиску альтернативных терапевтических мишеней для лечения депрессии. Такой периферической мишенью может служить микробиом, учитывая его влияние на настроение, поведение и стресс-реакцию [2].

Цель настоящего обзора состоит в освещении роли кишечной микрофлоры в формировании депрессии и тревоги, а также способах терапевтического воздействия на микробиом.

Влияние микробиома на стресс-реакцию и тревогу

Наиболее важные данные о влиянии микробиома на организм были получены при изучении стерильных (germ-free, GF) животных, у которых микробиом отсутствует с рождения. Поскольку GF-мыши вполне жизнеспособны в лабораторных условиях, кишечный микробиом следует признать факультативной частью организма. Тем не менее, GF-животные являются функционально и структурно аномальными. Аномалии со стороны ЦНС у таких животных проявляются на всех уровнях: от нейрохимического до поведенческого [2]. Наиболее изучена реакция на стресс. Так, N. Sudo и соавт. [3] был первым, кто продемонстрировал, что иммобилизационный стресс вызывает у GF-мышей чрезмерное выделение адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортикостерона. Эти данные указывают на то, что у GF-животных реакция на стресс гипертрофирована и связана с повышенной активностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС). Эта аномальная стресс-реакция полностью нормализуется при введении GF-мышам бактерии *Bifidobacterium infantis* в неонатальном периоде [3]. С другой стороны, введение таким мышам энтеропатогенной бактерии *Escherichia coli* приводит к еще большей гиперактивации ГГНС. Эпигенетические исследования показали, что экспрессия генов в мозге самцов GF-мышей значительно отличалась от контроля, наиболее заметные различия наблюдались в гиппокампе, коре, мозжечке и стриатуме [4]. Полагают, что гиперактивность ГГНС таких животных связана, главным образом, с изменениями в гиппокампе и коре [5]. Механизм влияния микробиома на мозг не ясен, но полагают, что он включает в себя нейрональный, гуморальный и цитокиннезависимые пути [2].

Известно, что стресс-реакция тесно связана с тревогой. Ряд независимых лабораторий показали, что у GF-мышей наблюдается снижение базового уровня тревожного поведения [4]. Однако эта аномалия обратима. Так, передача микробиоты от мышей линии Balb/C с высокой тревожностью к GF-мышам породы NIH Swiss с низким уровнем тревожности вызывает у последних повышенную тревожность [6]. Некоторые штаммы бактерий *B. longum*, *B. infantis*, *L. helve-*

ticus или *L. rhamnosus* (один или их комбинация) обладают, вероятно, анксиолитической активностью, поскольку способны нормализовать поведение таких животных [7]. Механизм этого явления, по-видимому, связан с активацией ГАМК-зависимых тормозных путей. Так, хроническое введение *L. rhamnosus* вызывает изменения в экспрессии мРНК для субъединиц GABA_A и GABA_B в различных регионах головного мозга [7]. Некоторые условно-патогенные бактерии, например, *Campylobacter jejuni* или *Citrobacter rodentium*, могут усилить тревогу [8]. Этот анксиогенный эффект связывают с активацией висцеральных сенсорных ядер в стволе мозга и усиленной экспрессии белка c-Fos в паравентрикулярном ядре гипоталамуса [9]. Бактерия *Trichuris muris* также усиливает тревогу. Механизм ее действия связывают с активацией иммунологических (увеличение уровня фактора некроза опухоли, ФНО) и нейрохимических путей (увеличение уровня кинуренина и подавление синтеза нейротрофического фактора мозга в гиппокампе). Таким образом, стресс-реакция и тревожное поведение в определенной степени зависят от состава микробиома.

Роль микробиома в формировании депрессии

Ряд данных указывает на то, что важная роль в зарождении и развитии депрессии принадлежит низкоинтенсивному (low-grade) хроническому воспалению (НИХВ). Это воспаление носит системный характер и способно вызывать нейровоспаление с последующим развитием симптомов депрессии и тревоги [10]. Механизм возникновения НИХВ можно описать следующим образом. В нормальных условиях содержимое кишечника надежно изолировано от иммунных клеток лимфоидной системы кишечника с помощью полупроницаемого барьера. Острое стрессорное воздействие увеличивает уровень глюкокортикоидов (ГК) и ацетилхолина, высвобождаемого из холинергических нервов [11, 12]. В совокупности эти факторы приводят к повышению кишечной проницаемости. В результате бактерии и их токсины, например, липополисахариды (ЛПС), достигают клеток иммунной системы и вызывают выработку провоспалительных цитокинов. Однако избыток ГК заглушает воспалительную реакцию и после окончания стресса все возвращается в исходное состояние. В условиях хронического стрессорного воздействия ситуация иная. Хроническая активация ГГНС и постоянно высокий уровень ГК придает иммунной системе пониженную чувствительность к их противовоспалительному действию. С другой стороны, избыток циркулирующих провоспалительных цитокинов разрушает механизм отрицательной обратной связи ГГНС при котором ГК тормозят выработку АКТГ [13]. Развивается феномен глюкокортикоидной резистентности, присущий большинству больных с большим депрессивным расстройством (БДР). В совокупности эти явления уже способны придать воспалительному процессу устойчивый характер с развитием НИХВ, однако реакция микробиома на хронический стресс может оказать решающее влияние. Рассмотрим механизм подробнее. Для взаимодействия с организмом хозяина здоровый микробиом использует микробные эффекторы, такие как специфические молекулярные структуры, ассоциированные с микробами (microbial-associated molecular patterns, МАМР), короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) и многочисленные продукты распада триптофана. КЦЖК представлены ацетатом, пропионатом и бутиратом. МАМР являются ли-

гандом для рецепторов распознавания образов, которые нужны организму, чтобы отслеживать резидентные микробы и вовремя синтезировать антимикробные пептиды [14]. Все эти эффекторы имеют свои мишени, но результатом их действия является укрепление целостности кишечного эпителиального барьера и стимуляция противовоспалительного фенотипа в иммунных клетках. Так, бутират подавляет экспрессию провоспалительных медиаторов в макрофагах во время иммунного ответа [15], способствует экспрессии противовоспалительного IL-10 в макрофагах и кишечнике дендритных клеток и усиливает противовоспалительную активность регуляторных Т лимфоцитов (Tregs) [16]. КЦЖК поддерживают целостность барьера в клетках эпителия толстой кишки и снижают проницаемость [10, 17]. Продукты распада триптофана укрепляют слизистую оболочку кишечника, вызывая дифференцировку Tregs и изменяя баланс цитокинов в направлении противовоспалительного состояния [18]. Таким образом, здоровый микробиом способен противодействовать стрессу. Проблемы начинаются, когда стресс сопровождается снижением доли пробиотических бактерий в микробиоме. Это может быть вызвано, например, плохой диетой или приемом антибиотиков. В этом случае гиперактивация ГНС может еще больше усиливать дисбиоз [19]. Показано, что воздействие стресса стимулирует симпатические спинномозговые нервы к высвобождению норадреналина в кишечнике, что активирует бактериальные сенсорные структуры (кворум) и усиливает поглощение железа некоторыми бактериями [20]. В результате происходит размножение условно-патогенных микроорганизмов и усиление их вирулентности (например, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Campylobacter* и т.д.). Хронический стресс вызывает увеличение количества провоспалительных бактерий, таких как *Helicobacter* и *Streptococcus*, и уменьшение количества бактерий продуцирующих бутират, например, таких как *Roseburia* и *Lachnospiraceae* [21]. Таким образом, измененный состав микробиома дополнительно увеличивает проницаемость кишечника и продукцию провоспалительных цитокинов. Все это в совокупности закрепляет НИХВ и делает его уже независимым от внешнего стрессорного воздействия. Система переходит в устойчивое и патологическое состояние, когда дисбиоз сопровождается повышенными уровнями ГК и провоспалительных цитокинов. Все это находит клиническое подтверждение. Так, более чем у 70% больных с БДР наблюдается повышенный уровень кортизола [22]. У многих пациентов с депрессией наблюдается увеличенный уровень провоспалительных цитокинов [23] и нарушенный состав микробиома [24]. Также у больных с БДР часто наблюдается повышенная кишечная проницаемость [25] и увеличенное количество сывороточных антител против ЛПС [26]. Ассоциативная связь между дисбиозом и депрессией, по видимому, действительно имеет этиологическую природу. Так, перенос фекального микробиома от пациентов с БДР в очищенный кишечник здоровых животных (крысы) вызывал у последних развитие поведенческих, физиологических и биохимических (метаболизм триптофана) изменений, характерных для депрессии [24].

Антидепрессанты и микробиом

Механизм действия АД связывают, как правило, с влиянием на ЦНС. Тем не менее, многие АД обладают антимикробным эффектом. В этой связи их воздействие на ми-

крофлору кишечника нельзя игнорировать, поскольку большинство назначаемых АД употребляется per os.

Ипрониазид, самый первый АД, исходно был туберкулоstaticическим средством. Он относится к группе ингибиторов моноаминоксидазы и обладает активностью в отношении *Mycobacterium tuberculosis* [27]. Антимикробные свойства других ингибиторов моноаминоксидазы могут быть причиной респираторных инфекций и лабиально-генитального герпеса [28].

Многие представители класса трициклических антидепрессантов (ТАД) также обладают антимикробной активностью. Так, было показано, что кломипрамин и имипрамин обладают цитотоксическим эффектом против простейших паразитов *Leishmania donovani* и *Leishmania major* [29]. Имипрамин также был способен ингибировать рост паразита *Giardia lamblia* [30]. Дезипрамин эффективен против *Plasmodium falciparum* [31]. Антимикробная активность amitriptилина была изучена на 253 штаммах бактерий (72 грамположительных и 181 грамотрицательных) и 5 штаммов грибов *in vitro*. Наиболее эффективным amitriptилин оказался против бактерий *Staphylococcus* spp., *Bacillus* spp. и *Vibrio cholerae*, а также против грибов *Cryptococcus* spp. и *Candida Albicans*. Наконец, в эксперименте *in vivo* amitriptилин защищал мышью от *Salmonella typhimurium* [32]. Кроме того, ТАД проявляют антиплазмидную активность [33]. С этим механизмом связывают ингибирующее влияние прометазина и имипрамина на рост кишечной палочки и *Yersinia enterocolitica*. Бактериальные плазмиды являются внехромосомными элементами, которые несут гены, придающие бактериям устойчивость к одному или нескольким антибиотикам. Двумя потенциальными мишенями для действия ТАД против плазмид являются фермент ДНК-гираза и процесс репликации плазмидной ДНК. Учитывая, что конъюгация является основным механизмом бактериальной адаптации, этот эффект ТАД может быть полезен для борьбы с резистентными патобионтами.

Представители класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) обладают высокой активностью в отношении бруцелл [34]. Сертралин ингибирует рост *S. aureus*, *E. coli* и *P. aeruginosa*, а также обладает синергизмом в сочетании с антибиотиками [35]. Кроме того, сертралин обладает мощной противогрибковой активностью в отношении *Cryptococcus neoformans* [36], *Coccidioides immitis* [37] и *Candida* spp. [38]. Флуоксетин обладает сильной антимикробной активностью против *L. rhamnosus* и *E. coli*, а также против таксонов *Succinivibrio* и *Prevotella* [39]. Антимикробный эффект сертралина, флуоксетина и пароксетина особенно выражен против грамположительных бактерий, таких как стафилококки и энтерококки [35]. Кроме того, СИОЗС проявляют хорошую активность против анаэробных бактерий, таких как *Clostridium perfringens* и *Clostridium difficile* и потенциально токсигенных энтеробактерий, таких как *Citrobacter* spp, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* и *M. organii* [40].

Кетамин также обладает антимикробной активностью. Эффекты кетамина могут проявиться через несколько часов и значительно улучшить большинство депрессивных симптомов. Кетамин был эффективен против некоторых видов бактерий, таких как *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes* и *P. aeruginosa* и грибковых инфекций, таких как *Candida* [41].

В настоящее время мало известно о влиянии АД на кишечную микробиоту. Тем не менее установлено, что

у пожилых людей потребление АД тесно ассоциировано с изменениями в составе кишечного микробиома [42]. Другой анализ микробиома на уровне популяции показал, что прием АД также значительно коррелировал с изменениями состава кишечной микрофлоры [43]. Исследования в этой области продолжаются.

Влияние диеты, пребиотиков и пробиотиков

Диета является основным фактором, определяющим разнообразие кишечного микробиома. Показано, что диета, содержащая много белка животного происхождения, увеличивает количество устойчивых к желчи микроорганизмов (*Alistipes*, *Bifidobacteria* и *Bacteroides*) и уменьшает уровни *Firmicutes* (*Roseburia*, *Eubacterium rectale* и *Ruminococcus bromii*), которые ответственны за метаболизм растительных полисахаридов [44]. Избыток *Alistipes*, которые ассоциируются с тревогой и воспалением при депрессии [45], можно уменьшить, просто изменив рацион питания. Так, здоровые вегетарианцы имеют более высокое содержание *Firmicutes* (34%), чем *Bacteroidetes* (15%), тогда как здоровые невегетарианцы имеют обратный баланс (*Firmicutes* 4%, *Bacteroidetes* 84%) [46]. Диеты, которые содержат в своем составе большое количество сложных, медленно расщепляемых углеводов, стимулируют рост пробиотических *Bifidobacteria*, таких как *B. longum*, *B. breve* и *B. thetaiotaomicron*, в то же время, подавляя размножение условно-патогенных *Enterobacteriaceae* и *Mycobacterium avium* [47]. Вместе с тем избыточное потребление простых, легкоусваиваемых углеводов (например, рафинированный сахар) способствует пролиферации патогенных бактерий, подобных *Clostridium difficile* и *Clostridium perfringens* [48]. Непродолжительное голодание также оказывает влияние на состав микробиома. Это влияние в основном пробиотическое и связано с увеличением в микробиоме доли *Firmicutes* с последующим усилением синтеза КЦЖК.

На разнообразие кишечного микробиома также оказывают влияние пищевые компоненты, которые ЖКТ до конца не расщепляет. Эти компоненты становятся субстратом для микробиома и называются пребиотиками. Пребиотики определяются как избирательно ферментированные ингредиенты, которые приводят к специфическим изменениям в составе и/или деятельности кишечной микробиоты для укрепления здоровья хозяина. Есть более узкое определение. Так, пребиотики определяются как неперевариваемые субстраты, которые должны удовлетворять трем следующим требованиям: 1) быть устойчивыми к кислотности желудка, не подвергаться гидролизу ферментами млекопитающих и не поглощаться ЖКТ; 2) ферментироваться кишечной микробиотой; 3) стимулировать рост или активность специфических кишечных бактерий (род *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*), которые связаны со здоровьем и благополучием хозяина [49]. Большинство пребиотиков представляют собой углеводы, особенно олигосахариды, такие как фруктоолигосахариды (FOS), галактоолигосахариды (GOS), ксилоолигосахариды (XOS), маннанолигосахариды (MOS), инулин и олигосахариды человеческого молока (НМО). Они могут быть получены естественным путем, в основном при употреблении овощей (например, лука, чеснока и спаржи) и фруктов (например, бананов). Добавка пребиотиков способствует росту полезных бактерий, таких как *Lactobacillus*, которые укрепляют эпителиальный барьер кишечника и уменьшают количество провоспалительных стимулов [50]. Также использование пробиотических добавок приводит к снижению уровней

провоспалительных маркеров, в частности С-реактивного белка, интерлейкина IL-6 и ФНО [51]. Аналогичным эффектом обладают многие полифенолы растительного происхождения, например, куркумин: основной полифенол корневищ куркумы обладает выраженным противовоспалительным действием в сочетании с АД активностью [52], причем микробиом является основной мишенью для этого нестойкого соединения [53].

Модифицировать состав кишечного микробиома можно напрямую, используя пробиотики. Пробиотики определяются как живые микроорганизмы, которые, при назначении в адекватных количествах способны приносить пользу здоровью хозяина [49]. Различают пробиотики, состоящие из одного вида микроорганизмов (single-species probiotic, SSP) или нескольких (multi-species probiotic, MSP). Первые используются главным образом в исследованиях по выяснению роли отдельных микроорганизмов, а вторые для лечебных целей и, по-видимому, более эффективны, чем SSP. Так, назначение *L. plantarum* не уменьшало депрессию у пациентов с БДР, но улучшало когнитивные функции [54], тогда как MSP неоднократно демонстрировали антидепрессивную эффективность [55, 56]. Последний метаанализ 34 независимых клинических испытаний эффективности применения пре- и пробиотиков при лечении депрессии и тревоги показал, что пробиотики ($p < 0,001$), но не пребиотики действительно обладают анксиолитической и АД активностью [57].

Было показано, что антидепрессивный эффект MSP проявляется только тогда, когда введенный пробиотик успешно колонизирует кишку крыс [58]. При этом имеет значение количество вводимых микроорганизмов. Так, MSP с более высокой дозировкой улучшали симптомы депрессии и тревоги по сравнению с более низкой дозировкой [59]. Однако не меньшее значение имеет исходный состав микробиома. Например, у тех, кто допускал колонизацию *Lactobacillus* или же *B. longum* до лечения наблюдались низкие уровни этих микроорганизмов [60,61]. Некоторые пробиотики, такие как *L. reuteri*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. gasseri*, *L. kefiranofaciens*, *B. breve* и *B. infantis*, способствовали колонизации других полезных микробов, которые вызывали уменьшение депрессивных симптомов у животных [62–64]. Поскольку пребиотики также способствуют колонизации и росту сразу многих пробиотических бактерий [65], их, по-видимому, следует сочетать с MSP.

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ)

Радикальным способом решения проблемы колонизации пробиотиков может служить ТФМ. Эта процедура основана на переносе микробов выделенных их фекалий здорового донора в кишечный тракт реципиента. ТФМ была описана как «окончательный пробиотик», поскольку данный метод обеспечивает реципиенту целый микробиом. Эта терапия обеспечивает гораздо большее количество и разнообразие бактерий, чем любой имеющийся в продаже препарат и, по-видимому, является одним из многообещающих подходов к улучшению состояния больных с БДР [66]. ТФМ уже была успешной при лечении некоторых заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как язвенный колит или воспалительные заболевания кишечника [67]. Также ТФМ оказалась эффективной в борьбе с резистентной к антибиотикам инфекцией *Clostridium difficile*, а также показала перспективу улучшения некоторых неврологических заболеваний [68]. Следует отметить, что хотя у ТФМ

нет серьезных побочных эффектов, иногда отмечается абдоминальный дискомфорт [69].

Появление капсулированной формы фекальной микробиоты (ФМ) для приема *per os* показало ее одинаковую эффективность с традиционным колоноскопическим путем введения, чреватым нежелательными последствиями, такими как перфорации кишечника, кровотечение и разрыв селезенки [70]. Капсулированная форма ФМ позволяет упростить технику применения ТФМ. Однако остаются проблемы. Поведение ФМ после трансплантации только начинает изучаться. Уже появились новые методы на основе метаболических зондов для идентификации выжившей микробиоты и выяснении их метаболической активности после трансплантации [71]. Предварительные результаты показывают, что некоторые микробиомы после трансплантации начинают быстро менять свой состав [71]. Хотя причин для высокого уровня изменчивости много, все это заставляет задуматься о создании стандартизированного донорского материала с известным составом и доказанной эффективностью для клинических применений [71].

Заключение

Двунаправленная связь между кишечником и мозгом хорошо изучена и служит синонимом понятия «кишечно-мозговая ось». С накоплением данных о воздействии микробиоты ЖКТ на организм хозяина к кишечно-мозговой оси добавили микробиом, что подчеркивает возможность микробиома влиять на мозг и наоборот. В этой связи патофизиологические механизмы, лежащие в основе зарождения депрессии, уже не кажутся прерогативой исключительно ЦНС, учитывая высокую коморбидность депрессии с дисбиозом и кишечными заболеваниями. В настоящее время

формирование депрессии связывают с системным НИХВ. Эта гипотеза хорошо согласуется с большим массивом разнородных экспериментальных (на животных) и клинических данных (на больных с БДР). Фактически, согласно этой гипотезе причиной возникновения НИХВ является дисбиоз в сочетании с хроническим (психосоциальным) стрессом [10]. Другие стрессогенные факторы, такие как провоспалительная диета, плохая экология, вредные привычки (курение, алкоголь), неполноценный сон и прием антибиотиков также способствуют развитию НИХВ и часто сопутствуют депрессии и тревоге.

Основной метод лечения депрессии связан с хроническим приемом АД. Поскольку большинство АД также обладают антимикробным действием, потенциально они могут усугубить дисбиоз. Возможно, это имеет отношение к побочным эффектам и/или недостаточной эффективности АД-терапии. Однако, наиболее вероятно, что действие каждого АД сугубо индивидуально, учитывая высокую вариабельность микробиома и его возможность влиять на адсорбцию и метаболизм психотропных соединений [39]. Этот вопрос малоизучен. Однако очевидно, что АД-терапия должна сочетаться с пробиотическим воздействием на микрофлору кишечника. Способов терапевтического воздействия на микробиом несколько: различные типы диет, прием пре- и пробиотиков, применение ТФМ. Какой из этих способов или комбинация этих способов окажется наиболее эффективной, покажет только опыт клинического применения. Необходимы дополнительные исследования в этой области, хотя несомненно, что кишечный микробиом является перспективным объектом терапевтического воздействия при лечении депрессии и тревоги.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the human microbiome. *Nutrition Review*. 2012;70(1):38-44. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00493.x>
- Luczynski P, McVey Neufeld KA, Oriach CS, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Growing up in a Bubble: Using Germ-Free Animals to Assess the Influence of the Gut Microbiota on Brain and Behavior. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2016;19(8):0-20. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw020>
- Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu X-N, Kubo C, Koga Y. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *Journal of Physiology*. 2004;558(1):263-275. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.063388>
- Heijtz RD, Wang S, Anuar F, Qian Y, Bjorkholm B, Samuelsson A, Hibberd ML, Forssberg H, Pettersson S. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(7):3047-3052. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010529108>
- Bellavance MA, Rivest S. The HPA — Immune axis and the immunomodulatory actions of glucocorticoids in the brain. *Frontiers in Immunology*. 2014;5:1-13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00136>
- Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, Deng Y, Blennerhassett P, Macri J, McCoy KD, Verdu EF, Collins. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*. 2011;141(2):599-609. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.04.052>
- Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse *via* the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(38):16050-16055. <https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108>
- Lyte M, Li W, Opitz N, Gaykema RP, Goehler LE. Induction of anxiety-like behavior in mice during the initial stages of infection with the agent of murine colonic hyperplasia *Citrobacter rodentium*. *Physiology & Behavior*. 2006;89(3):350-357. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.06.019>
- Goehler LE, Park SM, Opitz N, Lyte M, Gaykema RP. *Campylobacter jejuni* infection increases anxiety-like behavior in the holeboard: possible anatomical substrates for viscerosensory modulation of exploratory behavior. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2008;22(3):354-366. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.08.009>
- Peirce JM, Alviña K. The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. *Journal of Neuroscience Research*. 2019;97(10):1223-1241. <https://doi.org/10.1002/jnr.24476>
- Vanuytsel T, van Wanrooy S, Vanheel H, Vanormelingen C, Verschuereen S, Houben E. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut*. 2014;63:1293-1299. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305690>
- Kiliaan AJ, Saunders PR, Bijlsma PB, Berin MC, Taminiau JA, Groot JA. Stress stimulates transepithelial macromolecular uptake in rat jejunum. *American Journal of Physiology*. 1998;275(5):1037-1044. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1998.275.5.G1037>

13. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological Psychiatry*. 2009;65(9):732-741. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.11.029>
14. Chu H, Mazmanian SK. Innate immune recognition of the microbiota promotes host microbial symbiosis. *Nature Immunology*. 2013;14(7):668-675. <https://doi.org/10.1038/ni.2635>
15. Chang PV, Hao L, Offermanns S, Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(6):2247-2252. <https://doi.org/10.1073/pnas.1322269111>
16. Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, Brady E, Padia R, Shi H, Ganapathy V. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity*. 2014;40(1):128-139. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.12.007>
17. Kelly CJ, Zheng L, Campbell EL, Saedi B, Scholz CC, Bayless AJ, Colgan SP. Crosstalk between microbiota derived short chain fatty acids and intestinal epithelial HIF augments tissue barrier function. *Cell Host & Microbe*. 2015;17(5):662-671. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.03.005>
18. Martin-Subero M, Anderson G, Kanchanatawan B, Berk M, Maes M. Comorbidity between depression and inflammatory bowel disease explained by immune inflammatory, oxidative, and nitrosative stress; tryptophan catabolite; and gut brain pathways. *CNS Spectrums*. 2016;21(2):184-198. <https://doi.org/10.1017/S1092852915000449>
19. Murakami T, Kamada K, Mizushima K, Higashimura Y, Katada K, Uchiyama K. Changes in intestinal motility and gut microbiota composition in a rat stress model. *Digestion*. 2017;95:55-60. <https://doi.org/10.1159/000452364>
20. Freestone P. Communication between bacteria and their hosts. *Scientifica*. 2013;1-15. <https://doi.org/10.1155/2013/361073>
21. Gao X, Cao Q, Cheng Y, Zhao D, Wang Z, Yang H. Chronic stress promotes colitis by disturbing the gut microbiota and triggering immune system response. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018;115(13):2960-2969. <https://doi.org/10.1073/pnas.1720696115>
22. Lok A, Mocking RJ, Ruhe HG, Visser I, Koeter MW, Assies J. Longitudinal hypothalamic-pituitary-adrenal axis trait and state effects in recurrent depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(7):892-902. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.10.005>
23. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological Psychiatry*. 2010;67(5):446-457. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>
24. Kelly JR, Borre Y, O' Brien C, Patterson E, El Aidy S, Deane J, Kennedy PJ, Beers S, Scott K, Moloney G, Hoban AE, Scott L, Fitzgerald P, Ross P, Stanton C, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *Journal of Psychiatric Research*. 2016;82:109-118. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.07.019>
25. Ohlsson L, Gustafsson A, Lavant E, Suneson K, Brundin L, Westrin A. Leaky gut biomarkers in depression and suicidal behavior. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2019;139(2):185-193. <https://doi.org/10.1111/acps.12978>
26. 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. *Neuroendocrinology Letters*. 2008;29(1):117-124.
27. Jena L, Waghmare P, Kashikar S, Kumar S, Harinath BC. Computational approach to understanding the mechanism of action of isoniazid, an anti-TB drug. *International Journal of Mycobacteriology*. 2014;3(4):276-282. <https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2014.08.003>
28. Liang Y, Quenelle D, Vogel JL, Mascaro C, Ortega A, Kristie TM. A novel selective LSD1/KDM1A inhibitor epigenetically blocks herpes simplex virus lytic replication and reactivation from latency. *mBio*. 2013;4(1):1-9. <https://doi.org/10.1128/mBio.00558-12>
29. Zilberstein D, Dwyer D. Antidepressants cause lethal disruption of membrane function in the human protozoan parasite *Leishmania*. *Science*. 1984;226(4677):977-979. <https://doi.org/10.1126/science.6505677>
30. Weinbach EC, Levenbook L, Alling DW. Binding of tricyclic antidepressant drugs to trophozoites of *Giardia lamblia*. *Comp Biochem Physiol C*. 1992;102(3):391-396. [https://doi.org/10.1016/0742-8413\(92\)90131-p](https://doi.org/10.1016/0742-8413(92)90131-p)
31. Salama A, Facer CA. Desipramine reversal of chloroquine resistance in wild isolates of *Plasmodium falciparum*. *Lancet*. 1990;335(8682):164-165. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)90034-3](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)90034-3)
32. Mandal A, Sinha C, Kumar Jena A, Ghosh S, Samanta A. An investigation on in vitro and in vivo antimicrobial properties of the antidepressant: amitriptyline hydrochloride. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2010;41(3):635-645. <https://doi.org/10.1590/S1517-83822010000300014>
33. Molnar J. Antiplasmodial activity of tricyclic compounds. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1988;10(7):467-474.
34. Munoz-Criado S, Munoz-Bellido XL, Garcia-Rodriguez JA. In vitro activity of nonsteroidal antiinflammatory agents, phenothiazines, and antidepressants against *Brucella* species. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 1996;15:418-420. <https://doi.org/10.1007/BF01690103>
35. Ayaz M, Subhan F, Ahmed J, Khan A-U, Ullah F, Ullah I, Ali G, Syed NI-H, Hussain S. Sertraline enhances the activity of antimicrobial agents against pathogens of clinical relevance. *Journal of Biological Research-Thessaloniki*. 2015;22(4):1-8. <https://doi.org/10.1186/s40709-015-0028-1>
36. Rossato L, Loreto ES, Zanette RA, Chassot F, Santurio JM, Alves SH. In vitro synergistic effects of chlorpromazine and sertraline in combination with amphotericin B against *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*. *Folia Microbiologica*. 2016;61:399-403. <https://doi.org/10.1007/s12223-016-0449-8>
37. Paul S, Mortimer RB, Mitchell M. Sertraline demonstrates fungicidal activity in vitro for *Coccidioides immitis*. *An International Journal on Fungal Biology*. 2016;7(3):99-101. <https://doi.org/10.1080/21501203.2016.1204368>
38. Lass-Flörl C, Ledochowski M, Fuchs D, Speth C, Kacani L, Dierich MP, Fuchs A, Wurzner R. Interaction of sertraline with *Candida* species selectively attenuates fungal virulence in vitro. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2003;35(1):11-15. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2003.tb00643.x>
39. Cussotto S, Strain CR, Fouhy F, Strain RG, Peterson VL, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Differential effects of psychotropic drugs on microbiome composition and gastrointestinal function. *Psychopharmacology*. 2019;236:1671-1685. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5006-5>
40. Munoz-Bellido JL, Munoz-Criado S, Garcia-Rodriguez JA. Antimicrobial activity of psychotropic drugs: selective serotonin reuptake inhibitors. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2000;14(3):177-180. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(99\)00154-5](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(99)00154-5)
41. Begez Z, Yucel A, Yakupogullari Y, Erdogan MA, Duman Y, Durmus M, Ersoy MO. The antimicrobial effects of ketamine combined with propofol: an in vitro study. *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)*. 2013;63(6):461-465. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2012.09.004>
42. Ticinesi A, Milani C, Lauretani F, Nouvenne A, Mancabelli L, Lugli GA, Turroni F, Duranti S, Mangifesta M, Viappiani A, Ferrario C, Maggio M, Ventura M, Meschi T. Gut microbiota composition is associated with polypharmacy in elderly hospitalized patients. *Scientific Reports*. 2017;7:1-11. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10734-y>
43. Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, Darzi Y, Faust K, Kurilshikov A, Bonder MJ, Valles-Colomer M, Vandeputte D, Tito RY, Chaffron S, Rymenans L, Verspecht C, De Sutter L, Lima-Mendez G, D'hoë K, Jonckheere K, Homola D, Garcia R, Tigchelaar EF, Eeckhaut L, Fu J, Henckjaerts L, Zhernakova A, Wijmenga C, Raes J. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science*. 2016;352(6285):560-564. <https://doi.org/10.1126/science.aad3503>
44. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Huttenlocher JE, Wolf BE, Ling AV, Devlin AS, Varma Y, Fischbach MA, Biddinger SB, Dutton RJ, Turnbaugh PJ. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505:559-563. <https://doi.org/10.1038/nature12820>
45. Bangsgaard Bendtsen KM, Krych L, Sorensen DB, Pang W, Nielsen DS, Josefsen K, Hansen LH, Sorensen SJ, Hansen AK. Gut microbiota composition is correlated to grid floor induced stress and behavior in the BALB/c mouse. *PLoS One*. 2012;7(10):1-13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046231>
46. Bamola VD, Ghosh A, Kapardar RK, Lal B, Cheema S, Sarma P, Chaudhry R. Gut microbial diversity in health and disease: experience of healthy Indian subjects, and colon carcinoma and inflammatory bowel disease patients. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2017;28(1):1-8. <https://doi.org/10.1080/16512235.2017.1322447>

47. Pokusaeva K, Fitzgerald GF, van Sinderen D. Carbohydrate metabolism in Bifidobacteria. *Genes Nutr.* 2011;6:285-306. <https://doi.org/10.1007/s12263-010-0206-6>
48. Berg AM, Kelly CP, Farraye FA. Clostridium difficile infection in the inflammatory bowel disease patient. *Inflammatory Bowel Diseases.* 2012;1-12. <https://doi.org/10.1002/ibd.22964>
49. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, Scott K, Stanton C, Swanson KS, Cani PD, Verbeke K, Reid G. Expert consensus document: the international scientific association for probiotics and prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* 2017;14:491-502. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>
50. Umu OCO, Rudi K, Diep DB. Modulation of the gut microbiota by prebiotic fibres and bacteriocins. *Microbial Ecology in Health and Disease.* 2017;28(1):1-11. <https://doi.org/10.1080/16512235.2017.1348886>
51. McLoughlin RF, Berthon BS, Jensen ME, Baines KJ, Wood LG. Short-chain fatty acids, prebiotics, synbiotics, and systemic inflammation: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2017;106(3):930-945. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.156265>
52. Катасонов А.Б. Куркумин как вспомогательное средство лечения депрессий: механизмы действия и перспективы применения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(2):125-131. Katasonov AB. Curcumin as an adjuvant treatment of depression: mechanisms of action and application prospects. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(2):125-131. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120021125>
53. Pluta R, Januszewski S, Ułamek-Kozioł M. Mutual Two-Way Interactions of Curcumin and Gut Microbiota. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020;21(1055):1-12. <https://doi.org/10.3390/ijms21031055>
54. Lew LC, Hor YY, Yusoff NAA, Choi SB, Yusoff MSB, Roslan NS. Probiotic Lactobacillus plantarum P8 alleviated stress and anxiety while enhancing memory and cognition in stressed adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Nutrition.* 2019;38(5):2053-2064. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.09.010>
55. Ghorbani Z, Nazari S, Etesam F, Nourimajid S, Ahmadpanah M, Razezghi Jahromi S. The effect of synbiotic as an adjuvant therapy to fluoxetine in moderate depression: a randomized multicenter trial. *Archives of Neuroscience.* 2018;5(2):1-7. <https://doi.org/10.5812/archneurosci.60507>
56. Kazemi A, Noorbala AA, Azam K, Djafarian K. Effect of prebiotic and probiotic supplementation on circulating pro-inflammatory cytokines and urinary cortisol levels in patients with major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. *Journal of Functional Foods.* 2019;52:596-602. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.11.041>
57. Liu RT, Walsh RFL, Sheehan AE. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2019;102:13-23. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.03.023>
58. Abildgaard A, Kern T, Pedersen O, Hansen T, Wegener G, Lund S. The antidepressant-like effect of probiotics and their faecal abundance may be modulated by the cohabiting gut microbiota in rats. *European Neuropsychopharmacology.* 2019;29(1):98-110. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.10.011>
59. Tran N, Zhebrak M, Yacoub C, Pelletier J, Hawley D. The gut-brain relationship: investigating the effect of multispecies probiotics on anxiety in a randomized placebo-controlled trial of healthy young adults. *Journal of Affective Disorders.* 2019;252(1):271-277. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.043>
60. Maldonado-Gomez MX, Martinez I, Bottacini F, O'Callaghan A, Ventura M, van Sinderen D. Stable engraftment of Bifidobacterium longum AH1206 in the human gut depends on individualized features of the resident microbiome. *Cell Host & Microbe.* 2016;20(4):415-417. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.09.001>
61. Zmora N, Zilberman-Schapira G, Suez J, Mor U, Dori-Bachash M, Bashardes S. Personalized gut mucosal colonization resistance to empiric probiotics is associated with unique host and microbiome features. *Cell.* 2018;174(6):1388-1405. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.041>
62. Sun Y, Geng W, Pan Y, Wang J, Xiao P, Wang Y. Supplementation with Lactobacillus kefirifaciens ZW3 from Tibetan Kefir improves depression-like behavior in stressed mice by modulating the gut microbiota. *Food & Function.* 2019;10:925-937. <https://doi.org/10.1039/c8fo02096e>
63. Tian P, Wang G, Zhao J, Zhang H, Chen W. Bifidobacterium with the role of 5-hydroxytryptophan synthesis regulation alleviates the symptom of depression and related microbiota dysbiosis. *The Journal of Nutritional Biochemistry.* 2019;66:43-51. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.01.007>
64. Wei CL, Wang S, Yen JT, Cheng YF, Liao, CL, Hsu CC. Antidepressant-like activities of live and heat-killed Lactobacillus paracasei PS23 in chronic corticosterone-treated mice and possible mechanisms. *Brain Research.* 2019;1711:202-213. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.01.025>
65. Gibson GR, Probert HM, Loo JV, Rastall RA, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutrition Research Reviews.* 2004;17(2):259-275. <https://doi.org/10.1079/NRR200479>
66. Lagier J-C, Raoult D. Fecal microbiota transplantation: Indications and perspectives. *Med Sci (Paris).* 2016;32(11):991-997. <https://doi.org/10.1051/medsci/20163211015>
67. Johnsen PH, Hilpüsch F, Cavanagh JP, Leikanger IS, Kolstad C, Valle PC, Goll R. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: A double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* 2018;3(1):17-24. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30338-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30338-2)
68. Cohen NA, Livovsky DM, Yaakovovitch S, Ben Yehoyada M, Ben Ami R, Adler A, Maharshak N. A retrospective comparison of fecal microbial transplantation methods for recurrent. *Israel Medical Association Journal.* 2016;18:594-599.
69. Wang S, Xu M, Wang W, Cao X, Piao M, Khan S, Yan F, Cao H, Wang B. Systematic review: Adverse events of fecal microbiota transplantation. *PLoS ONE.* 2016;11(8):1-24. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161174>
70. Rao K, Young VB, Malani PN. Capsules for fecal microbiota transplantation in recurrent clostridium difficile Infection: The new way forward or a tough pill to swallow? *JAMA.* 2017;318(20):1979-1980. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.17969>
71. Wang W, Lin L, Du Y, Song Y, Peng X, Chen X, Yang CJ. Assessing the viability of transplanted gut microbiota by sequential tagging with D-amino acid based metabolic probes. *Nature Communications.* 2019;10(1):1-7. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09267-x>

Поступила 26.07.2020
 Received 26.07.2020
 Принята к печати 08.09.2020
 Accepted 08.09.2020