

# Анализ влияния флуоксетина и дулоксетина на нормальную микробиоту кишечника

Л.В. Леонова<sup>1</sup>, Г.В. Рукавишников<sup>1</sup>, Е.Д. Касьянов<sup>1</sup>, В.В. Леонов<sup>2</sup>, Н.Г. Незнанов<sup>1,3</sup>, Г.Э. Мазо<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Изучение влияния антидепрессантов на кишечную микробиоту позволит определить ее роль в формировании толерантности и побочных эффектов антидепрессивной терапии, а также оценить целесообразность использования микробиомомоделирующих тактик для оптимизации лечения пациентов с депрессией.

**Цель исследования** – изучение влияния флуоксетина и дулоксетина на ростовую активность представителей нормальной микробиоты кишечника человека.

**Материал и методы.** К суспензии микроорганизмов добавляли питательную среду, содержащую препараты антидепрессантов в концентрации 200, 500, 700 и 1000 мкг/мл. В качестве контроля использовали культуры микроорганизмов, не содержащие препаратов. Рост микроорганизмов оценивали с помощью турбидиметрического метода на фотометре (Multiscan FC). Для количественной оценки эффекта препаратов были рассчитаны удельные скорости роста ( $\mu$ ,  $ч^{-1}$ ) микроорганизмов.

**Результаты.** Способность влияния на ростовую активность штаммов представителей нормальной микробиоты показана у обоих изучаемых антидепрессантов. При этом большее влияние в отношении исследуемых штаммов наблюдалась у дулоксетина. Полученные данные свидетельствуют, что влияние на ростовую активность микробиоты зависит от изучаемого препарата и исследуемой в эксперименте дозы.

**Заключение.** Есть основания полагать, что антидепрессанты способны влиять на состав микробиоты кишечника, что, вероятно, может оказывать влияние на терапевтический эффект. Дальнейшее исследование антимикробной активности антидепрессантов на кишечную микробиоту может стать одним из новых направлений в оптимизации терапии пациентов с депрессией.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** антидепрессанты, нормальная микробиота, антибактериальный эффект, дулоксетин, флуоксетин

**КОНТАКТ:** Леонова Любовь Вячеславовна, leonovav@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6565-6594>  
Рукавишников Григорий Викторович, grigory\_v\_r@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5282-2036>  
Касьянов Евгений Дмитриевич, ohkasyan@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4658-2195>  
Леонов Вадим Вячеславович, leonovvadim@yandex.ru  
Незнанов Николай Григорьевич, spbinb@bekhterev.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>  
Мазо Галина Элевна, galina-mazo@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7036-5927>

**КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:** Леонова Л.В., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Леонов В.В., Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э. Анализ влияния флуоксетина и дулоксетина на нормальную микробиоту кишечника // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 3. – С. 24–30. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.24.61.002

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Analysis of the Fluoxetine and Duloxetine Effects on Normal Intestinal Microbiota

L.V. Leonova<sup>1</sup>, G.V. Rukavishnikov<sup>1</sup>, E.D. Kasyanov<sup>1</sup>, V.V. Leonov<sup>2</sup>, N.G. Neznanov<sup>1,3</sup>, G.E. Mazo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

<sup>3</sup> Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

## SUMMARY

**Background.** Studying the effect of antidepressants on the gut microbiota will allow us to determine its role in the antidepressant therapy risks of tolerance and side effects, as well as to assess the feasibility of using microbiota-modeling tactics to optimize the treatment of patients with depression.

**The aim of the study** – was to evaluate the antibacterial activity of fluoxetine and duloxetine against representatives of normal human intestinal microbiota.

**Material and methods.** A culture medium containing antidepressant preparations at a concentration of 200, 500, and 1000 µg / ml was added to the suspension of microorganisms. The growth of microorganisms was assessed using a turbidimetric method on a photometer (Multiscan FC). For a quantitative assessment of the action of drugs, the specific growth rates (µ, h<sup>-1</sup>) of microorganisms are used.

**Results.** Antimicrobial activity against representatives of normal microbiota was revealed in both studied antidepressants. At the same time, duloxetine showed great antibacterial activity against representatives of normal intestinal microbiota. The data obtained indicate the dependence of the effect on the intestinal microbiota on the studied drug and the dose used in the experiment.

**Conclusions.** There is reason to believe that antidepressants can influence the composition of the gut microbiota, which is likely to influence the therapeutic effect. Further studies of the antimicrobial activity of antidepressants against the gut microbiota may become one of the new directions in the optimization of therapy for patients with depression.

**KEY WORDS:** antidepressants, normal microbiota, antibacterial effect, duloxetine, fluoxetine

**CONTACTS:** Leonova Lubov, leonovalv@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6565-6594>  
Rukavishnikov Grigory, grigory\_v\_r@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5282-2036>  
Kasyanov Evgeny, ohkasyan@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4658-2195>  
Leonov Vadim, leonovvadim@yandex.ru  
Neznanov Nikolay, spbinstb@bekhterev.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>  
Mazo Galina, galina-mazo@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7036-5927>

**CITATION:** Leonova L.V., Rukavishnikov G.V., Kasyanov E.D., Leonov V.V., Neznanov N.G., Mazo G.E. Analysis of the Fluoxetine and Duloxetine Effects on Normal Intestinal Microbiota // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2021. – No. 3. – Pp. 24–30 – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.24.61.002 [in Russian]

**CONFLICT OF INTEREST:** the author declares no conflict of interest.

## Введение

За последнее десятилетие значительно возросло число свидетельств о роли кишечной микробиоты в развитии психических расстройств, в том числе и депрессии [1, 2]. В основе связи микробиоты и центральной нервной системы лежит понятие о двунаправленной оси «микробиом – кишечник – мозг» [1, 2]. Отметим, что основные данные, обсуждаемые на данном этапе, получены в доклинических исследованиях и свидетельствуют, что микробиота и в целом весь микробиом могут играть важную роль в развитии нейродегенеративных и нервно-психических расстройств, включая депрессивное расстройство, биполярное аффективное расстройство, шизофрению, аутизм, болезнь Паркинсона и др. Однако до сих пор не ясно, связаны ли эти изменения в микробиоме причинно с данными заболеваниями или являются их следствием [3].

Имеющиеся экспериментальные данные показывают, что микробиота кишечника способна изменяться при депрессии, а использование про- и пребиотиков может привести к снижению уровня кортизола и тревожному поведению у мышей [4]. В научной литературе представлен большой объем данных о влиянии микробиоты на уровень нейромедиаторов, задействованных в механизме действия антидепрессантов [5, 6].

Параллельно с этим имеются данные, подтверждающие существование антибактериального эффекта антидепрессантов [7–9]. Хотя влияние антидепрессантов на микроорганизмы изучается давно, имеющиеся работы в основном сосредоточены на патогенных штаммах микроорганизмов и синергетической активности антидепрессантов и антибиотиков [8–11]. Антибактериальный эффект селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) – сертралина, флуоксетина и пароксетина – описан в литературе в отношении грамположительных бактерий, таких как стафилококк и энтерококк [7–9]. Предположительно, в основе антибактериального действия антидепрессантов, в частности СИОЗС, лежит их способность ингибировать активное выведение препарата из клетки микроорганизма (эффлюкс-эффект) [8, 9].

Вместе с тем опубликовано мало данных о влиянии антидепрессантов на нормальную кишечную микробиоту и последствиях воздействия их антибактериального эффекта на результаты лечения.

С одной стороны, имеются исследования, которые показывают связь уменьшения таксономического разнообразия представителей нормальной микрофлоры кишечника с депрессией [12, 13], что может быть причиной истощения терапевтического эффекта при длительном применении препаратов.

С другой стороны, данные экспериментальных исследований позволяют предположить, что влияние на микробиоту может быть одним из механизмов антидепрессивной активности антидепрессантов. 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 [14]. Низкие уровни *Lactobacillus* и *Turicibacter* связаны с депрессией, а введение *Lactobacillus* на животных моделях улучшает депрессивноподобное поведение [15]. Однако высокая скорость наступления антидепрессивного эффекта кетамина в клинической практике вызывает вопросы о его влиянии на микробиоту человека.

Изучение влияния антидепрессантов на кишечную микробиоту позволит как определить роль кишечной микробиоты в формировании толерантности и побочных эффектов антидепрессантов, так и оценить целесообразность использования микробиотомоделирующих тактик для оптимизации терапии пациентов с депрессией.

Цель исследования – изучение влияния флуоксетина и дулоксетина на ростовую активность представителей нормальной микробиоты кишечника человека.

## Материал и методы

Все экспериментальные работы с микроорганизмами проводились на базе лаборатории микробиологии и иммунологии Ханты-Мансийской государственной медицинской академии. Использовались стандартные методы культивирования микроорганизмов на плотных и жидких питательных средах. В качестве объектов исследования выбраны эталонные штаммы представителей нормальной микробиоты (табл. 1).

Для культивирования микроорганизмов использовали среду Шедлер. *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* культивировались в термостате в течение суток при температуре 37 °C в аэробных условиях, *Bifidobacterium bifidum*, *Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus rhamnosus* культивировались в термостате в течение суток при температуре 37 °C в анаэробных условиях.

**Таблица 1.** Используемые в исследовании микроорганизмы

| Культура                       | Номер штамма |
|--------------------------------|--------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i>   | ATCC 25923™  |
| <i>Escherichia coli</i>        | ATCC 25922™  |
| <i>Candida albicans</i>        | ATCC 24433™  |
| <i>Bifidobacterium bifidum</i> | 791          |
| <i>Lactobacillus rhamnosus</i> | ATCC 53103   |
| <i>Enterococcus faecalis</i>   | ATCC 29212™  |

\* ATCC (American Type Culture Collection) – американская коллекция типовых культур.

**Источник.** Музей лаборатории клинической бактериологии БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружная клиническая больница».

Изучение кинетики роста осуществляли микроорганизмов турбидиметрическим методом в присутствии антидепрессантов.

К суспензии микроорганизмов плотностью 2 McF добавляли питательную среду, содержащую препараты антидепрессантов в концентрации 200, 500, 700 и 1000 мкг/мл. Смесь микроорганизмов и препаратов раскапывали в 96-луночный планшет, в качестве контрольных использовали культуры микроорганизмов, не содержащие препаратов. Далее микроорганизмы культивировали в фотометре (Multiscan FC) при температуре 37 °C и длине волны  $\lambda = 540$  нм, оптическую плотность (A) измеряли каждый час в течение 7 часов.

Для количественной оценки эффекта препаратов рассчитывали удельные скорости роста ( $\mu$ , ч<sup>-1</sup>) микроорганизмов как тангенс угла наклона касательной к начальному участку кривой роста в координатах (A, t).

Все данные имели нормальное распределение. Измерения проводили в трех повторах для каждого микроорганизма, доверительные интервалы, указанные на графиках, рассчитывали с использованием t-критерия Стьюдента при доверительной вероятности 0,95.

## Результаты

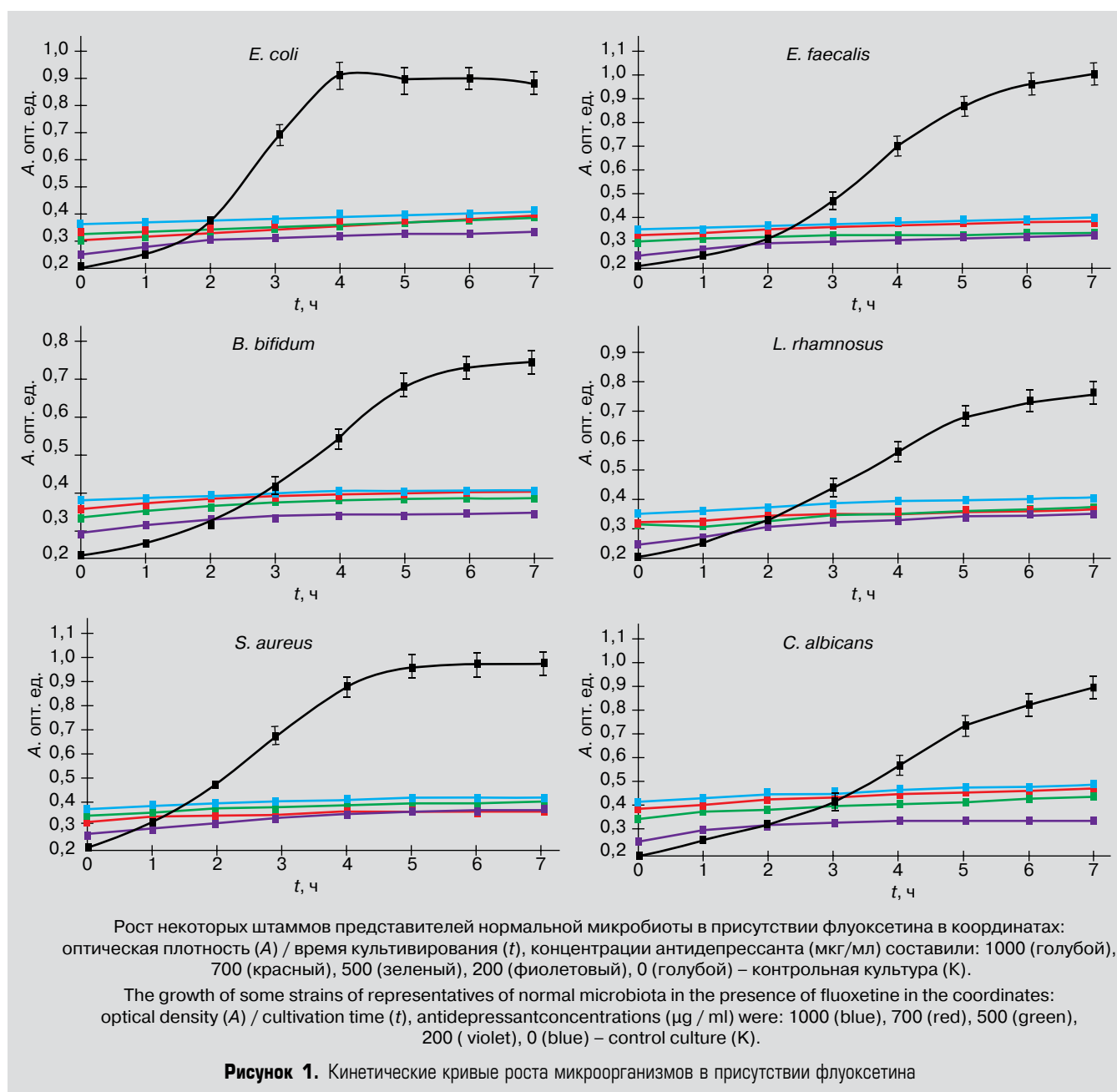
Влияние флуоксетина на ростовую активность представителей нормальной микробиоты кишечника

Кинетические кривые микроорганизмов в присутствии флуоксетина представлены на рис. 1. Присутствие флуоксетина в среде приводило к снижению ростовой активности всех исследуемых микроорганизмов по сравнению с контрольными культурами. На протяжении всего периода культивирования количество микроорганизмов и скорость роста не изменялись, что соответствовало индукционной фазе роста.

Удельные скорости роста исследуемых микроорганизмов в присутствии флуоксетина приведены в табл. 2. Для *B. bifidum* показано, что при концентрациях флуоксетина 200 и 500 мкг/мл происходило ингибирование скорости роста в 4 раза по сравнению со скоростью контрольных культур, более высокие концентрации полностью ингибировали скорость роста. Все концентрации флуоксетина снижали скорость роста *E. faecalis*, *S. aureus* в 5 раз по сравнению со скоростью контрольных культур. Для *L. rhamnosus* и *C. albicans* показано, что все концентрации флуоксетина ингибировали скорость роста в 4 раза по сравнению со скоростью контрольных культур. Для *E. coli* показано, что все концентрации флуоксетина ингибировали ростовую активность в 7 раз по сравнению со скоростью контрольных культур.

Влияние дулоксетина на ростовую активность представителей нормальной микробиоты кишечника

Кинетические кривые роста исследуемых микроорганизмов в присутствии дулоксетина представлены на рис. 2. Полученные результаты показали, что добавление дулоксетина в питательную среду во всех концентрациях приводило к ингибированию ростовой

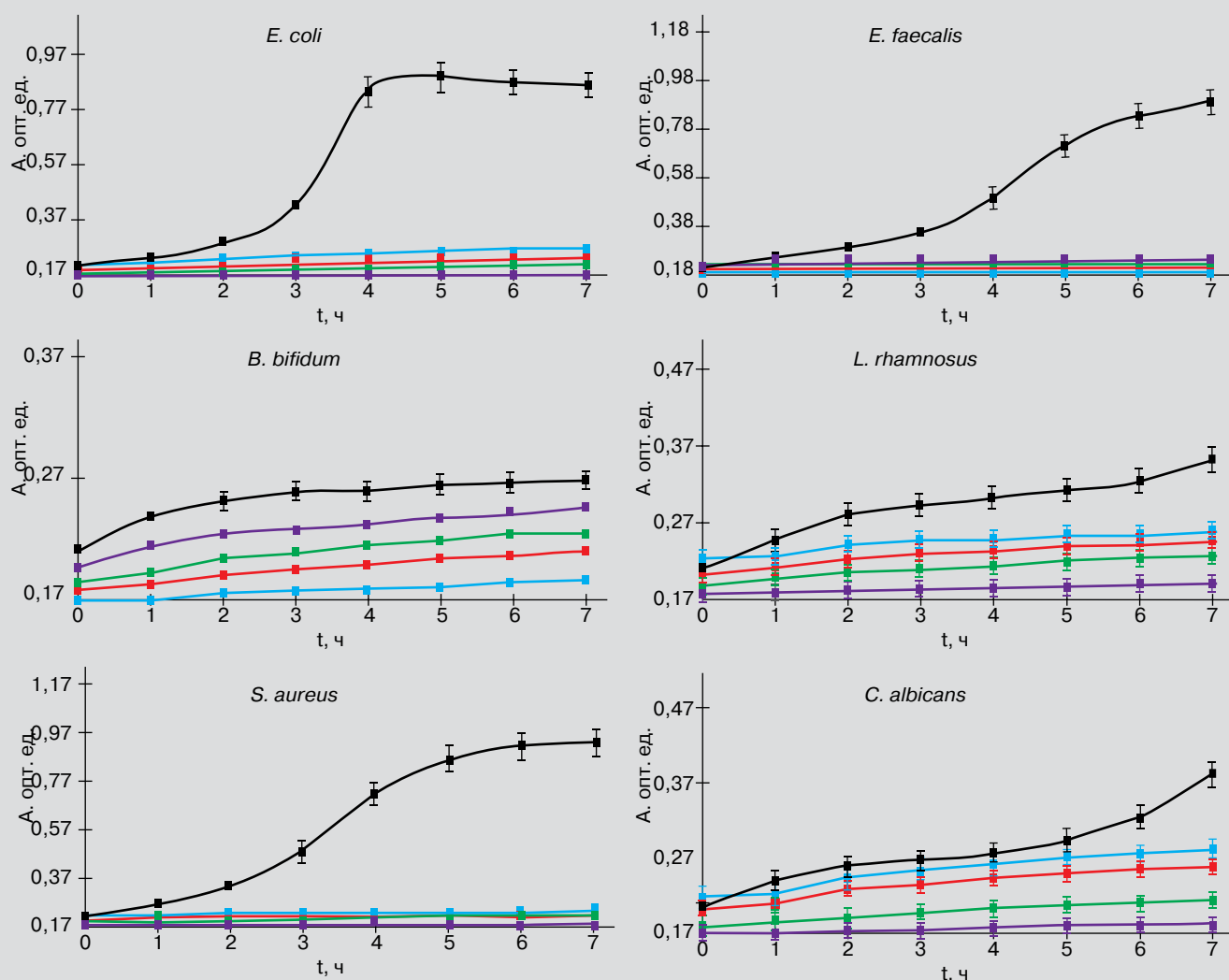


активности всех исследуемых микроорганизмов по сравнению с контрольными культурами. На протяжении всего периода культивирования количество микроорганизмов и скорость роста не изменялись, что соответствовало индукционной фазе роста.

Значения удельных скоростей роста исследуемых микроорганизмов в присутствии дулоксетина приведены в табл. 3. Для *B. bifidum*, *L. rhamnosus* показано, что концентрации дулоксетина 200, 500 и 700 мкг/мл ингибировали скорость роста в 3 раза по сравнению со скоростью контрольной культуры. Для *E. faecalis*, *S. aureus* и *E. coli* при тех же концентрациях дулоксетина скорость роста была ингибирована в 4, 5 и 8 раз соответственно по сравнению с контрольной культурой. Для *C. albicans* показано, что концентрации дулоксетина 200 и 500 мкг/м ингибировали скорость роста в 3 раза по сравнению со скоростью контрольной культуры, а концентрация 700 мкг/мл полностью подавляла рост *C. albicans*. Концентрация дулоксетина

**Таблица 2.** Удельные скорости роста микроорганизмов  $\mu, \text{ч}^{-1}$ , в присутствии флуоксетина

| Микроорганизмы      | Концентрация препарата в среде, мкг/мл |      |      |      |      |
|---------------------|----------------------------------------|------|------|------|------|
|                     | 0                                      | 200  | 500  | 700  | 1000 |
| <i>B. bifidum</i>   | 0,04                                   | 0,01 | 0,01 | 0    | 0    |
| <i>L. rhamnosus</i> | 0,04                                   | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 |
| <i>E. coli</i>      | 0,07                                   | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 |
| <i>E. faecalis</i>  | 0,05                                   | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 |
| <i>S. aureus</i>    | 0,05                                   | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 |
| <i>C. albicans</i>  | 0,04                                   | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 |



**Рисунок 2.** Кинетические кривые роста микроорганизмов в присутствии дулоксетина

**Таблица 3.** Удельные скорости роста микроорганизмов,  $\mu, \text{ч}^{-1}$ , в присутствии дулоксетина

| Микроорганизмы      | Концентрация препарата в среде, мкг/мл |      |      |      |      |
|---------------------|----------------------------------------|------|------|------|------|
|                     | 0                                      | 200  | 500  | 700  | 1000 |
| <i>B. bifidum</i>   | 0,04                                   | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0    |
| <i>L. rhamnosus</i> | 0,04                                   | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0    |
| <i>E. coli</i>      | 0,09                                   | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0    |
| <i>E. faecalis</i>  | 0,05                                   | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0    |
| <i>S. aureus</i>    | 0,06                                   | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0    |
| <i>C. albicans</i>  | 0,04                                   | 0,01 | 0,01 | 0    | 0    |

1000 мкг/мл полностью ингибировала ростовую активность всех исследуемых микроорганизмов, что свидетельствует о дозозависимом эффекте.

## Обсуждение

Полученные результаты подтверждают и расширяют уже имеющиеся данные об антибактериальном действии антидепрессантов. В этой работе мы исследовали *in vitro* влияние широко применяемых в клинической практике антидепрессантов на комменсальные бактериальные штаммы, входящие в состав нормальной микробиоты кишечника человека. Результаты показали, что оба антидепрессанта оказывали ингибирующее влияние на ростовую активность исследуемых микроорганизмов, вместе с тем выделены особенности для каждого препарата.

Дулоксетин, представитель селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина

(СИОЗСиН), во всех концентрациях влиял на скорость роста исследуемых микроорганизмов, полностью ингибируя скорость роста в концентрации 1000 мкг/мл. Наибольший эффект дулоксетин проявлял в отношении *C. albicans*, где концентрация 700 мкг/мл полностью ингибировала скорость роста. В литературе антибактериальный эффект дулоксетина описан лишь для *Ruminococcus flavefaciens* и *Adlercreutzia equolifaciens* [16]. Интересно, что отдельные похожие исследования показали практически полное отсутствие влияния венлафаксина, также являющегося СИОЗСиН, на микробиоту кишечника в отличие от СИОЗС [17]. Это дает возможность предположить, что антибактериальная активность определяется не принадлежностью антидепрессанта к определенному классу, а задействованностью других механизмов, которые предстоит выявить.

Флуоксетин, относящийся к классу СИОЗС, оказывал наибольший эффект на скорость роста *B. bifidum*, в концентрации 700 и 100 мкг/мл он полностью ингибировал скорость роста, при этом не приводя к полному ингибированию скорости роста остальных исследуемых микроорганизмов. Ранее исследования антибактериального действия флуоксетина показали его сильную антимикробную активностью *in vitro* против *L. rhamnosus* и *E. coli*, при этом только концентрация 100 мкг/мл не оказывала влияния на рост *L. rhamnosus* [18]. Кроме того, в нескольких исследованиях подчеркивается противогрибковое действие флуоксетина [19, 20].

Результаты нашего исследования показали, что антидепрессанты разных классов (флуоксетин и дулоксетин) могут оказывать антимикробный эффект на определенных представителей нормальной микрофлоры кишечника, но терапевтическое значение этого влияния может быть определено только при проведении клинических исследований.

Имеются предположения, что длительное использование препаратов с антимикробной активностью (в частности, антидепрессантов) может привести к негативным эффектам (побочным действиям препарата и изменению терапевтической чувствительности), причиной которых служит индукция изменения микробиоты кишечника [21]. Это подтверждается результатами популяционного исследования, показывающего, что у взрослых с депрессией при приеме специфических антидепрессантов с большей вероятностью возникает риск развития инфекций, вызванных *C. difficile*, которая является наиболее часто диагностируемой причиной антибиотикотерапии [22].

Для того чтобы перенести результаты *in vitro* на человека, необходимо понять, достигают ли антидепрессанты желудочно-кишечного тракта в достаточной концентрации, чтобы оказать антимикробное действие. Поскольку на фармакокинетику препаратов влияют многие факторы, такие как доза, растворимость, всасываемость, распределение и т. п., трудно оценить реальные концентрации перорально вводимых препаратов в желудочно-кишечном тракте.

В одном из исследований сосредоточились на эффективных концентрациях препаратов в восходящей ободочной кишке. Концентрации в толстом кишечнике были оценены на основе фекальной экскреции по данным собранным из ранее опубликованных работ [23]

и с сайта drugbank.com, а также максимальных суточных доз антидепрессантов. Для вычисления приблизительных концентраций в толстом кишечнике были взяты объемы толстого кишечника из двух различных исследований. Schiller и соавт. [24] сообщили, что средний объем жидкости в толстой кишке после еды составляет 18 мл, в то время как Pritchard и соавт. [25] сообщили об объеме 480 мл. Тем не менее расчетные концентрации оказались выше, чем используемые концентрации в описываемом исследовании и в нашем исследовании [17]. Однако вопрос о том, достигаются ли данные концентрации в кишечнике в условиях реальной клинической практики, остается открытым.

Также важно, что количество антидепрессанта, выделяемого с кишечником, не отражает реально оставшегося количества препарата по причине постепенного растворения через пассаж из различных отделов толстого кишечника. Время воздействия и кумулятивный эффект в толстом кишечнике могут быть определяющими факторами для повышения антимикробной активности, поскольку прием антидепрессантов осуществляется ежедневно в течение длительного времени.

## Ограничения

Основным ограничением данного исследования являлся его преимущественно экспериментальный характер. На данном этапе представляется затруднительным однозначно подтвердить или исключить роль микробиома в механизмах действия и побочных эффектах антидепрессантов в клинической практике. Однако дальнейшие исследования в данном направлении могут сформировать основы для разработки дизайна клинически ориентированных проектов.

## Заключение

Влияние на ростовую активность представителей нормальной микробиоты выявлена у обоих изучаемых антидепрессантов – дулоксетина и флуоксетина. При этом большее влияние на исследуемые штаммы представителей нормальной микробиоты наблюдалась у дулоксетина. Для окончательного заключения, однако, необходимо повторное исследование на большем количестве штаммов. Полученные данные свидетельствуют о влиянии на ростовую активность отдельных штаммов представителей нормальной микробиоты в зависимости от изучаемого препарата и исследуемой в эксперименте дозы. Следовательно, есть основания полагать, что антидепрессанты могут влиять на состав микробиоты кишечника, что, вероятно, может оказывать влияние на терапевтический процесс. Но это предположение может быть подтверждено или опровергнуто только при проведении клинических исследований, включающих анализ таксономического разнообразия микробиома пациентов с аффективными расстройствами. Дальнейшее исследование антимикробной активности антидепрессантов на кишечную микробиоту может стать одним из новых направлений оптимизации персонализированной терапии пациентов с депрессией с учетом индивидуальных микробиомных профилей.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

- Kelly J.R., Borre Y., O'Brien C. et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat // *J Psychiatr Res.* – 2016. – Vol. 82. – Pp. 109–118. – DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.07.019
- Codagnone M.G., Spichak S., O'Mahony S.M. et al. Programming Bugs: Microbiota and the Developmental Origins of Brain Health and Disease // *Biol Psychiatry.* – 2019. – Vol. 85 (2). – Pp. 150–163. – DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.06.014
- Genit M.C., Sanz Y., Codoñer-Franch P. Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders // *World J Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 23 (30). – Pp. 5486–5498. – DOI: 10.3748/wjg.v23.i30.5486
- Messaoudi M., Lalonde R., Violle N. et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects // *Br J Nutr.* – 2011. – Vol. 105 (5). – P. 755. – DOI: 10.1017/S0007114510004319
- Wikoff W.R., Anfora A.T., Liu J. et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2009. – Vol. 106 (10). – P. 698. – DOI: 10.1073/pnas.0812874106
- 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.* – 2018. – Vol. 42. – P. 207. – DOI: 10.1016/j.psyneuen.2014.01.014
- Coban A.Y., Tanriverdi Cayci Y., Keleş Uludağ S., Durupinar B. Investigation of antibacterial activity of sertraline // *Mikrobiyol Bul.* – 2009. – Vol. 43 (4). – Pp. 651–656.
- Munoz-Bellido J.L., Munoz-Criado S., Garcia-Rodríguez J.A. Antimicrobial activity of psychotropic drugs: selective serotonin reuptake inhibitors // *Int J Antimicrob Agents.* – 2000. – Vol. 14 (3). – Pp. 177–180. – DOI: 10.1016/S0924-8579(99)00154-5
- Ayaz M., Subhan F., Ahmed J. et al. Sertraline enhances the activity of antimicrobial agents against pathogens of clinical relevance // *J Biol Res (Thessalon).* – 2015. – Vol. 22 (1). – P. 4. – DOI: 10.1186/s40709-015-0028-1
- Mandal A., Sinha C., Kumar Jena A. et al. An investigation on in vitro and in vivo Antimicrobial Properties of the Antidepressant: Amitriptyline Hydrochloride // *Braz J Microbiol.* – 2010. – Vol. 41 (3). – Pp. 635–645. – DOI: 10.1590/S1517-83822010000300014
- Kruszewska H., Zareba T., Tyski S. Examination of antimicrobial activity of selected non-antibiotic medicinal preparations // *Acta Pol Pharm.* – 2012. – Vol. 69 (6). – Pp. 1368–1371.
- Cusotto S., Clarke G., Dinan T.G., Cryan J.F. Psychotropics and the Microbiome: A Chamber of Secrets... // *Psychopharmacology (Berl).* – 2019. – Vol. 236 (5). – Pp. 1411–1432. – DOI: 10.1007/s00213-019-5185-8
- Незнован Н.Г., Леонова Л.В., Рукавишников Г.В. и др. Микробиота кишечника как объект для изучения при психических расстройствах // *Успехи физиологических наук.* – 2021. – Т. 52 (1). – С. 64–76. – DOI: 10.31857/S0301179821010069
- Getachew B., Aube J.L., Schottenfeld R.S. et al. Ketamine interactions with gut-microbiota in rats: relevance to its antidepressant and anti-inflammatory properties // *BMC Microbiol.* – 2018. – Vol. 18 (1). – P. 222. – DOI: 10.1186/s12866-018-1373-7
- Bravo J.A., Forsythe P., Chew M.V. 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. – Vol. 108 (38). – Pp. 16050–16055. – DOI: 10.1073/pnas.1102999108
- Lukić I., Getselter D., Ziv O. et al. Antidepressants affect gut microbiota and *Ruminococcus flavefaciens* is able to abolish their effects on depressive-like behavior // *Transl Psychiatry.* – 2019. – Vol. 9 (1). – P. 133. – DOI: 10.1038/s41398-019-0466-x
- Ait Chait Y., Mottawea W., Tompkins T.A., Hammami R. Unravelling the antimicrobial action of antidepressants on gut commensal microbes // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10 (1). – P. 17878. – DOI: 10.1038/s41598-020-74934-9
- Cusotto S., Strain C.R., Fouhy F. et al. Differential effects of psychotropic drugs on microbiome composition and gastrointestinal function // *Psychopharmacology (Berl).* – 2019. – Vol. 236 (5). – Pp. 1671–1685. – DOI: 10.1007/s00213-018-5006-5
- Gu W., Guo D., Zhang L. et al. The Synergistic Effect of Azoles and Fluoxetine against Resistant *Candida albicans* Strains Is Attributed to Attenuating Fungal Virulence // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2016. – Vol. 60 (10). – Pp. 6179–6188. – DOI: 10.1128/AAC.03046-15
- Costa Silva R.A., da Silva C.R., de Andrade Neto J.B. et al. In vitro anti-*Candida* activity of selective serotonin reuptake inhibitors against fluconazole-resistant strains and their activity against biofilm-forming isolates // *Microb Pathog.* – 2017. – Vol. 107. – Pp. 341–348. – DOI: 10.1016/j.micpath.2017.04.008
- 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. – Vol. 4. – P. 2151. – DOI: 10.1038/ncomms3151
- Rogers M.A., Greene M.T., Young V.B. et al. Depression, antidepressant medications, and risk of *Clostridium difficile* infection // *BMC Med.* – 2013. – Vol. 11. – P. 121. – DOI: 10.1186/1741-7015-11-121
- Wishart D.S., Feunang Y.D., Guo A.C. et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018 // *Nucleic Acids Res.* – 2018. – Vol. 46 (D1). – D1074–D1082. – DOI: 10.1093/nar/gkx1037
- Schiller C., Fröhlich C.P., Giessmann T. et al. Intestinal fluid volumes and transit of dosage forms as assessed by magnetic resonance imaging // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2005. – Vol. 22 (10). – Pp. 971–979. – DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02683.x
- Pritchard S.E., Marciani L., Garsed K.C. et al. Fasting and postprandial volumes of the undisturbed colon: normal values and changes in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome measured using serial MRI // *Neurogastroenterol Motil.* – 2014. – Vol. 26 (1). – Pp. 124–130. – DOI: 10.1111/nmo.12243
- Kelly J.R., Borre Y., O'Brien C. et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat // *J Psychiatr Res.* – 2016. – Vol. 82. – Pp. 109–118. – DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.07.019
- Codagnone M.G., Spichak S., O'Mahony S.M. et al. Programming Bugs: Microbiota and the Developmental Origins of Brain Health and Disease // *Biol Psychiatry.* – 2019. – Vol. 85 (2). – Pp. 150–163. – DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.06.014
- Genit M.C., Sanz Y., Codoñer-Franch P. Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders // *World J Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 23 (30). Pp. 5486–5498. – DOI: 10.3748/wjg.v23.i30.5486
- Messaoudi M., Lalonde R., Violle N. et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects // *Br J Nutr.* – 2011. – Vol. 105 (5). – P. 755. – DOI: 10.1017/S0007114510004319
- Wikoff W.R., Anfora A.T., Liu J. et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2009. – Vol. 106 (10). – P. 698. – DOI: 10.1073/pnas.0812874106
- 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.* – 2018. – Vol. 42. – P. 207. – DOI: 10.1016/j.psyneuen.2014.01.014
- Coban A.Y., Tanriverdi Cayci Y., Keleş Uludağ S., Durupinar B. Investigation of antibacterial activity of sertraline // *Mikrobiyol Bul.* – 2009. – Vol. 43 (4). – Pp. 651–656.
- Munoz-Bellido J.L., Munoz-Criado S., Garcia-Rodríguez J.A. Antimicrobial activity of psychotropic drugs: selective serotonin reuptake inhibitors // *Int J Antimicrob Agents.* – 2000. – Vol. 14 (3). – Pp. 177–180. – DOI: 10.1016/S0924-8579(99)00154-5
- Ayaz M., Subhan F., Ahmed J. et al. Sertraline enhances the activity of antimicrobial agents against pathogens of clinical relevance // *J Biol Res (Thessalon).* – 2015. – Vol. 22 (1). – P. 4. – DOI: 10.1186/s40709-015-0028-1
- Mandal A., Sinha C., Kumar Jena A. et al. An investigation on in vitro and in vivo antimicrobial properties of the antidepressant: Amitriptyline hydrochloride // *Braz J Microbiol.* – 2010. – Vol. 41 (3). – Pp. 635–645. – DOI: 10.1590/S1517-83822010000300014
- Kruszewska H., Zareba T., Tyski S. Examination of antimicrobial activity of selected non-antibiotic medicinal preparations // *Acta Pol Pharm.* – 2012. – Vol. 69 (6). – Pp. 1368–1371.
- Cusotto S., Clarke G., Dinan T.G., Cryan J.F. Psychotropics and the Microbiome: A Chamber of Secrets... // *Psychopharmacology (Berl).* – 2019. – Vol. 236 (5). – Pp. 1411–1432. – DOI: 10.1007/s00213-019-5185-8
- Незнован Н.Г., Леонова Л.В., Рукавишников Г.В. и др. Enteric microbiota as a research object in mental disorders // *Успехи Физиологических наук.* – 2021. – Vol. 52 (1). – Pp. 64–76. – DOI: 10.31857/S0301179821010069
- Getachew B., Aube J.L., Schottenfeld R.S. et al. Ketamine interactions with gut-microbiota in rats: relevance to its antidepressant and anti-inflammatory properties // *BMC Microbiol.* – 2018. – Vol. 18 (1). – P. 222. – DOI: 10.1186/s12866-018-1373-7
- Bravo J.A., Forsythe P., Chew M.V. 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. – Vol. 108 (38). – Pp. 16050–16055. – DOI: 10.1073/pnas.1102999108
- Lukić I., Getselter D., Ziv O. et al. Antidepressants affect gut microbiota and *Ruminococcus flavefaciens* is able to abolish their effects on depressive-like behavior // *Transl Psychiatry.* – 2019. – Vol. 9 (1). – P. 133. – DOI: 10.1038/s41398-019-0466-x
- Ait Chait Y., Mottawea W., Tompkins T.A., Hammami R. Unravelling the antimicrobial action of antidepressants on gut commensal microbes // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10 (1). – P. 17878. – DOI: 10.1038/s41598-020-74934-9
- Cusotto S., Strain C.R., Fouhy F. et al. Differential effects of psychotropic drugs on microbiome composition and gastrointestinal function // *Psychopharmacology (Berl).* – 2019. – Vol. 236 (5). – Pp. 1671–1685. – DOI: 10.1007/s00213-018-5006-5
- Gu W., Guo D., Zhang L. et al. The Synergistic Effect of Azoles and Fluoxetine against Resistant *Candida albicans* Strains Is Attributed to Attenuating Fungal Virulence // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2016. – Vol. 60 (10). – Pp. 6179–6188. – DOI: 10.1128/AAC.03046-15
- Costa Silva R.A., da Silva C.R., de Andrade Neto J.B. et al. In vitro anti-*Candida* activity of selective serotonin reuptake inhibitors against fluconazole-resistant strains and their activity against biofilm-forming isolates // *Microb Pathog.* – 2017. – Vol. 107. – Pp. 341–348. – DOI: 10.1016/j.micpath.2017.04.008
- 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. – Vol. 4. – P. 2151. – DOI: 10.1038/ncomms3151
- Rogers M.A., Greene M.T., Young V.B. et al. Depression, antidepressant medications, and risk of *Clostridium difficile* infection // *BMC Med.* – 2013. – Vol. 11. – P. 121. – DOI: 10.1186/1741-7015-11-121
- Wishart D.S., Feunang Y.D., Guo A.C. et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018 // *Nucleic Acids Res.* – 2018. – Vol. 46 (D1). – D1074–D1082. – DOI: 10.1093/nar/gkx1037
- Schiller C., Fröhlich C.P., Giessmann T. et al. Intestinal fluid volumes and transit of dosage forms as assessed by magnetic resonance imaging // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2005. – Vol. 22 (10). – Pp. 971–979. – DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02683.x
- Pritchard S.E., Marciani L., Garsed K.C. et al. Fasting and postprandial volumes of the undisturbed colon: normal values and changes in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome measured using serial MRI // *Neurogastroenterol Motil.* – 2014. – Vol. 26 (1). – Pp. 124–130. – DOI: 10.1111/nmo.12243