

Роль кишечного микробиома в формировании терапевтически резистентной депрессии (нарративный обзор)

М.Ю. Попов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Терапевтически резистентная депрессия (ТРД) представляет собой серьезную медико-социальную проблему. В нарративном обзоре обобщены и проанализированы современные данные, раскрывающие роль кишечного микробиома в формировании и поддержании ТРД. Показано, что наряду с общим дисбиозом, ассоциированным с депрессией, существует специфический «микробный профиль резистентности», характеризующийся снижением альфа-разнообразия, дисбалансом определенных таксонов и нарушением метаболизма нейроактивных молекул. Патогенетически значимая роль микробиома в формировании резистентности подтверждается экспериментальными исследованиями с трансплантацией фекальной микробиоты, демонстрирующими передачу фенотипа ТРД. Ключевыми патофизиологическими механизмами служат индуцированное дисбиозом нейровоспаление, метаболический и нейротрансмиссерный дисбаланс, а также подавление нейропластичности. В качестве интегрирующей гипотезы предложена модель ригидности микробиома, которая связывает устойчивость патологического состояния с неспособностью микробного сообщества к адаптивной перестройке, необходимой для формирования терапевтического ответа. Проанализированы потенциальные стратегии, нацеленные на повышение пластичности микробиома, включая таргетные пробиотики, диетические интервенции, антимикробные препараты, трансплантацию фекальной микробиоты и инновационные биотехнологии. Определены основные ограничения существующей доказательной базы, обозначены приоритетные направления для будущего научного поиска. Результаты обзора формируют теоретическую основу для разработки микробиом-ориентированных подходов в качестве нового патогенетического направления в лечении ТРД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: терапевтически резистентная депрессия, кишечный микробиом, ось «кишечник — мозг», нейровоспаление, нейропластичность, модуляция микробиома

КОНТАКТ: Попов Михаил Юрьевич, popovmikhail@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7905-4583

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Попов М.Ю. Роль кишечного микробиома в формировании терапевтически резистентной депрессии (нарративный обзор) // Современная терапия психических расстройств. — 2026. — № 1. — С. 26–35. — DOI: 10.48612/psyph/hn3u-2946-tx22

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The Role of the Gut Microbiome in the Development of Treatment-Resistant Depression (A Narrative Review)

M. Yu. Popov

V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

SUMMARY

Treatment-resistant depression (TRD) constitutes a major clinical and public health challenge. This narrative review aims to synthesize and critically evaluate the current evidence on the role of the gut microbiome in the development and persistence of TRD. The review reveals a specific, resistance-associated microbial signature distinct from and superimposed on general depressive dysbiosis. This signature is characterized by reduced alpha-diversity, shifts in predominance of certain bacterial taxa, and impaired microbial metabolism of neuroactive molecules. Evidence from fecal microbiota transplantation studies confirms a causal role for gut dysbiosis, demonstrating that antidepressant resistance can be transferred. Key pathophysiological mechanisms include dysbiosis-induced neuroinflammation, metabolic and neurotransmitter dysregulation, and impaired neuroplasticity. We propose the concept of "microbiome rigidity" as a core mechanism, wherein the inability of the microbial community to undergo adaptive restructuring compromises the treatment response. The review also provides a critical appraisal of microbiome-targeted strategies designed to overcome this rigidity, including targeted probiotics, dietary interventions, antimicrobial drugs, fecal microbiota transplantation, and innovative biotechnological approaches. Finally, we outline the main limitations of current research and promising directions for future investigations. Collectively, the evidence supports targeting the gut microbiome as a novel, pathogenetically-grounded approach to the management of TRD.

KEYWORDS: treatment-resistant depression, gut microbiome, gut-brain axis, neuroinflammation, neuroplasticity, microbiome modulation

CONTACT: Popov Mikhail Yurievich, popovmikhail@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7905-4583

CITATION: Popov M.Yu. The Role of the Gut Microbiome in the Development of Treatment-Resistant Depression (A Narrative Review) // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current therapy of Mental disorders]. — 2026. — No. 1. — Pp. 26–35. — DOI: 10.48612/psyph/hn3u-2946-tx22 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: author declares no conflict of interest.

Введение

Терапевтически резистентная депрессия (ТРД) остается одной из наиболее сложных проблем психиатрии [1–3]. Несмотря на многообразие доступных антидепрессантов, каждый третий пациент не достигает ремиссии даже после нескольких курсов терапии [4, 5]. Стандартные лекарственные и нелекарственные методы преодоления резистентности, включая электросудорожную терапию, далеко не всегда оказываются эффективными [6], что диктует необходимость поиска новых, патогенетически обоснованных подходов.

Традиционно формирование ТРД связывают с такими факторами, как особенности течения заболевания, наличие коморбидной патологии, психосоциальные механизмы, нейротрансмиттерные и нейроэндокринные дисфункции, системное воспаление, нарушения нейропластичности [7–10]. При этом в качестве принципиально новой мишени внимания привлекает кишечная *микробиота*¹ — сложнейшая экосистема, находящаяся в постоянной коммуникации с центральной нервной системой (ЦНС) через ось «кишечник — мозг» [11–13]. Появляется все больше данных о значимом вкладе *микробиома*² не только в патогенез депрессии [14–16], но и в модуляцию ответа на антидепрессанты [17–19]. Однако в контексте ТРД эти данные остаются несистематизированными — комплексный анализ, объединяющий структурные, функциональные и патофизиологические аспекты связи микробиома с резистентностью, в литературе представлен недостаточно.

Цель данного нарративного обзора — интегрировать современные научные данные в целостную модель, отражающую роль кишечного микробиома в формировании ТРД. Это позволит не только углубить понимание биологических основ терапевтической резистентности, но и наметить потенциальные стратегии ее преодоления, направленные на микробиом.

Методы

Стратегия поиска литературы. Поиск релевантных публикаций проводили в электронных базах данных PubMed, Scopus, eLIBRARY.RU и КиберЛенинка. Для формирования поисковых запросов использовали комбинации ключевых слов (treatment-resistant depression OR treatment refractory depression OR antidepressant resistance OR antidepressant response) AND (gut microbiome OR gut microbiota OR dysbiosis), а также их русскоязычные эквиваленты.

Критерии соответствия и процесс отбора публикаций. Включали оригинальные исследования (клинические и на животных моделях), системати-

ческие обзоры и метаанализы, в которых оценивалась связь между кишечным микробиомом и ответом на антидепрессивную терапию или изучались молекулярные механизмы этой связи. Включали статьи на английском и русском языке, опубликованные с 1 января 2018 по 30 июня 2025 г. Не включали описания случаев, тезисы конференций и нерецензируемые публикации.

После первичного скрининга по названиям и аннотациям оценивали соответствие публикаций обозначенным выше критериям. В итоге после дополнительного поиска по цитируемой литературе было отобрано 56 статей, которые и легли в основу данного обзора.

Анализ и синтез данных. С учетом нарративного характера обзора формальный качественный или количественный анализ не проводили. Данные обобщали и логически структурировали с фокусом на характерные особенности микробного профиля, ассоциированные с устойчивостью к лечению, а также на патофизиологические механизмы, опосредующие связь микробиома с ТРД. Проведение систематического обзора на текущий момент было признано нецелесообразным в связи с выраженной методологической гетерогенностью исследований (различия в дизайне, критериях ТРД, методах анализа микробиома, изучаемых антидепрессантах). Нарративный формат позволяет интегрировать эти разнородные данные, формулировать целостные концепции и выдвигать гипотезы для будущих исследований.

Результаты

Исходный микробный профиль как предиктор терапевтического ответа

Хотя наличие дисбиоза характерно для депрессии в целом [20–22], накапливается все больше данных о существовании специфического «профиля резистентности», который отличается от микробного профиля пациентов, отвечающих на антидепрессивную терапию.

Микробное разнообразие. Результаты исследований демонстрируют, что у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством (РДР) низкое исходное альфа-разнообразие³ служит значимым предиктором отсутствия ответа на антидепрессанты [23–25]. Показано, что бактериальное разнообразие в начале госпитализации позволяет прогнозировать достижение ремиссии к моменту выписки [26].

Представленность отдельных таксонов. Установлено, что достижение ремиссии ассоциировано с высокой исходной представленностью родов *Faecalibacterium*, *Agathobacter*, *Roseburia* [27]. Эти таксоны известны как продуценты бутирата — противовоспалительной короткоцепочечной жирной кислоты (КЦЖК), играющей важную роль в поддержании целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и нейропластичности [28, 29]. Напротив,

¹ Микробиота (микробиоценоз) — сообщество живых микроорганизмов (бактерий, архей, грибов, простейших) и вирусов, населяющих конкретную среду обитания в организме-хозяине.

² Микробиом — совокупность всех компонентов экосистемы, включающая сами микроорганизмы и вирусы, их геномы (метагеном), продукты метаболизма и условия среды обитания.

³ Альфа-разнообразие — таксономическое разнообразие внутри отдельной экосистемы.

в микробиоте пациентов с ТРД доминируют провоспалительные таксоны, включая представителей типа *Proteobacteria* (роды *Citrobacter* и *Yersinia*), а также семейства *Peptostreptococcaceae* и вида *Fenollaria timonensis* [30].

Функциональные особенности микробиома.

По данным метагеномного анализа, ответ на антидепрессанты ассоциирован с обогащением микробиома генами, контролирующими пути синтеза КЦЖК, в то время как отсутствие ответа — с повышенной экспрессией генов катаболизма триптофана по кинурениновому пути [24]. Кроме того, у пациентов, не отвечающих на лечение, повышен микробиота-зависимый синтез глутамата [31] и нарушен метаболизм гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [32].

Таким образом, исходное состояние кишечного микробиома обладает прогностическим потенциалом в отношении ответа на антидепрессивную терапию. «Микробный профиль резистентности» представляет собой не просто более выраженный дисбиоз, а специфический структурно-функциональный паттерн. Его отличительными чертами являются: низкое альфа-разнообразие, дефицит бутират-продуцентов, доминирование провоспалительных таксонов, активация кинуренинового пути катаболизма триптофана и изменение метаболизма глутамата и ГАМК.

Экспериментальные доказательства причинно-следственной связи между микробиомом и фенотипом ТРД

Наиболее весомые доказательства наличия каузальной связи получены в экспериментальных исследованиях.

Передача резистентного фенотипа. Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) от пациентов с депрессией или от животных с депрессивно-подобным поведением не только воспроизводит такое же поведение у животных-реципиентов [33, 34], но и передает устойчивость к терапии. Так, у мышей-реципиентов флуоксетин теряет способность купировать депрессивно-подобное поведение, восстанавливать уровень серотонина в ЦНС и стимулировать нейрогенез [35]. Более того, пересадка дисбиотической микробиоты сама по себе подавляет у лабораторных животных нейрогенез в гиппокампе [36, 37], что свидетельствует о влиянии микробиома на нейропластичность.

Блокада эффекта антидепрессантов отдельными штаммами. Резистентность к антидепрессантам может быть опосредована не столько общим дисбиозом, сколько наличием конкретных «блокирующих» таксонов. Показано, что дулоксетин снижает содержание родов *Ruminococcus* и *Adlercreutzia* в кишечной микробиоте. При этом введение одновременно с антидепрессантом штамма *Ruminococcus flavefaciens* (но не *Adlercreutzia equolifaciens*) блокирует эффекты дулоксетина в поведенческих тестах и подавляет экспрессию генов, регулирующих нейропластичность [38]. Это подтверждает, что модуляция резистентности к антидепрессантам микробиомом является таксон-специфичной.

Обратимость нарушений. Важное доказательство причинно-следственной связи — возможность обратного развития фенотипа ТРД при интервенциях, нацеленных на различные уровни организации микробного сообщества. Во-первых, показано, что восполнение дефицита КЦЖК устраняет депрессивно-подобное поведение в модели ТРД, нормализуя уровень нейромедиаторов, снижая нейровоспаление и повышая экспрессию мозгового нейротрофического фактора (BDNF) [39]. Во-вторых, введение пробиотиков восстанавливает нарушенный нейрогенез [40], доказывая, что коррекция состава микробиоты способна устранить вызванные дисбиозом центральные нарушения. В-третьих, комбинированное использование пребиотиков с пробиотиком *Faecalibacterium prausnitzii* корректирует метаболизм триптофана и снижает маркеры воспаления [41]. Эти данные демонстрируют, что опосредованные дисбиозом системные и центральные нарушения носят динамический характер и могут быть устранены целенаправленными вмешательствами, что открывает очевидные терапевтические перспективы.

Совокупность экспериментальных данных позволяет рассматривать специфический микробный профиль не просто в качестве маркера, а как патогенетическую детерминанту ТРД, способную индуцировать резистентный фенотип. Определение степени клинической релевантности этих данных является задачей дальнейших исследований.

Патофизиологические механизмы влияния микробиома на формирование ТРД

Вклад кишечного микробиома в формирование ТРД может быть опосредован несколькими патофизиологическими путями.

Индукция нейровоспаления. Дисбиоз — с дефицитом бутират-продуцентов и обогащением провоспалительными таксонами — создает основу для формирования хронического системного воспаления [42, 43]. Нарушение целостности кишечного барьера на фоне дефицита бутирата позволяет бактериальным продуктам (например, липополисахариду) проникать в системный кровоток, где они запускают провоспалительные реакции с высвобождением провоспалительных цитокинов. Последние, преодолевая ГЭБ, активируют микроглию и индуцируют нейровоспаление [28, 29, 44]. Важную роль в этом процессе играет активация NLRP3-инфламмосомы — внутриклеточного сенсора, преобразующего патоген-ассоциированные сигналы в каскад воспаления через синтез интерлейкинов IL-1 β и IL-18 [45]. Показано усиление экспрессии генов инфламмосомного пути у пациентов с ТРД, что подтверждается повышенными уровнями соответствующих маркеров воспаления по сравнению с респондерами [46].

Нарушение метаболического и нейротрансмиссивного баланса. Дисбиоз напрямую влияет на нейробиохимический гомеостаз. Смещение метаболизма триптофана в сторону кинуренинового пути приводит к двум негативным последствиям: снижает доступность триптофана для синтеза серотонина в ЦНС и способствует накоплению нейротоксичных

метаболитов (в частности, хинолиновой кислоты), усиливающих глутаматергическую эксайтотоксичность [18, 24]. Помимо этого нарушение микробиотазависимого метаболизма глутамата и ГАМК [31, 32] создает дисбаланс между возбуждающей и тормозной нейротрансмиссией, что рассматривается в качестве одного из патогенетических звеньев ТРД [47].

Подавление нейропластичности. Следствием дисбиоз-индуцированных воспалительных и нейрохимических нарушений является угнетение нейропластичности. Дефицит бутирата, ингибитора гистондеацетилаз, может приводить к эпигенетическим изменениям, снижающим экспрессию BDNF [48]. Персистирующее нейровоспаление и повышенный уровень глутамата дополнительно подавляют нейрогенез в гиппокампе и синаптическую пластичность [36, 37], лишая антидепрессанты их конечной точки приложения.

Таким образом, влияние кишечного микробиома на формирование ТРД реализуется через комплекс взаимосвязанных и взаимоусиливающих патофизиологических механизмов: индукцию нейровоспаления, дисрегуляцию обмена нейротрансмиттеров и подавление нейропластичности. Хотя эти механизмы свойственны депрессии в целом, при ТРД они (или некоторые из них) отличаются особой выраженностью [46], что может создавать более устойчивый патофизиологический фон, снижающий восприимчивость стандартных терапевтических мишеней к действию антидепрессантов.

Влияние антидепрессантов на состав и функциональную активность микробиоты

Помимо данных о связи исходного состояния микробного сообщества с ответом на терапию важным аспектом является динамика микробиома в процессе лечения.

Прямое антимикробное действие. В исследованиях *in vitro* многие антидепрессанты (в частности, амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, флуоксетин, флувоксамин, сертралин, эсциталопрам, дулоксетин, венлафаксин, миртазапин) проявляют антимикробные свойства [49, 50]. Механизмы действия этих препаратов на микроорганизмы до конца не изучены — предположительно они могут включать воздействие на бактериальные мембраны, системы эффлюкса и активность ДНК-гираз [51]. Несмотря на условность переноса результатов исследований *in vitro* на человека, эти данные указывают на потенциальную способность антидепрессантов напрямую модулировать микробное сообщество.

Влияние на состав микробиоты. Исследования *in vivo* подтверждают способность антидепрессантов вызывать значимые изменения в составе кишечной микробиоты [38, 50, 52]. Показано, что у пациентов с РДР терапия антидепрессантами ассоциирована с тенденцией к нормализации микробного профиля, включая увеличение численности бутират-продуцирующих бактерий [53–55]. Следует подчеркнуть, что эти изменения могут быть связаны не только с прямой антимикробной активностью, но и (возможно, даже в большей степени) с опосредованными эффектами

ми — через изменение физиологии организма-хозяина. Модулируя нейрохимический гомеостаз в ЦНС и энтеральной нервной системе, антидепрессанты оказывают влияние на двигательную и секреторную активность кишечника. Это приводит к изменению времени транзита и влияет на условия обитания микроорганизмов [56]. Кроме того, известная противовоспалительная и иммуномодулирующая активность антидепрессантов способствует снижению системного и локального воспаления, что может благоприятствовать росту полезных комменсалов [57].

Динамика микробиома в зависимости от терапевтического ответа. Установлены различия в траекториях изменений микробиома у пациентов, отвечающих и не отвечающих на антидепрессанты. У респондеров наблюдается благоприятная динамика: повышение альфа-разнообразия [31], рост числа бутират-продуцентов (*Faecalibacterium*, *Roseburia*) [54], увеличение представленности *Clostridiales* [23]. У нон-респондеров подобные сдвиги отсутствуют, при этом сохраняются ключевые функциональные нарушения: снижение продукции КЦЖК и повышение синтеза глутамата [24, 31]. При длительном лечении различия нарастают, что указывает на долгосрочное модифицирующее влияние антидепрессивной терапии на микробиом респондеров [23]. Эти данные подтверждаются и в экспериментальных моделях: у животных-«респондеров» наблюдается специфическая динамика таксонов, не характерная для «нон-респондеров» [58].

Таким образом, исследования *in vitro* и *in vivo* демонстрируют способность антидепрессантов оказывать влияние (напрямую и опосредованно) на состав и функциональную активность кишечной микробиоты. При этом наличие терапевтического ответа сопровождается благоприятной перестройкой микробного сообщества, а его отсутствие — сохранением дисбиотического состояния.

Обсуждение

Контраст между благоприятной динамикой микробиома у респондеров и ее отсутствием у нон-респондеров ставит закономерный вопрос: вносят ли антидепрессант-индуцированные изменения микробного сообщества вклад в формирование ответа на терапию? Иными словами, является ли модуляция микробиома значимым компонентом фармакодинамики антидепрессантов, а не просто побочным эффектом?

Проведенный анализ позволяет сформулировать гипотезу, в которой центральная роль отводится пластичности микробиома — его способности к адаптивным изменениям в ответ на терапию. Согласно этой гипотезе, благоприятные изменения микробиома, увеличивая продукцию противовоспалительных КЦЖК и уровень BDNF, способствуют ослаблению нейровоспаления и восстановлению нейропластичности [24, 54], что создает условия для повышения чувствительности центральных мишеней к антидепрессантам. Соответственно, *ригидность микробиома* — его неспособность к необходимой перестройке — может препятствовать реализации

терапевтического ответа, поддерживая патологический фон (нейровоспаление, низкий уровень BDNF) и делая сигнал антидепрессанта неэффективным.

Но возможно и другое объяснение. Наблюдаемая у нон-респондеров ригидность микробиома может отражать не свойство самого микробного сообщества, а устойчивое патофизиологическое состояние организма-хозяина. Такие факторы, как иммунная дисрегуляция и метаболические нарушения, могут жестко детерминировать состав и функцию микробного сообщества, ограничивая его адаптивные возможности. В этом случае микробиом выступает скорее пассивным индикатором системного сбоя, нежели первичным источником «ригидности».

Однако такая интерпретация плохо согласуется с экспериментальными данными. Показано, что принудительное поддержание исходного состояния микробного сообщества полностью блокирует поведенческие и нейробиологические эффекты дулоксетина у лабораторных животных [38]. Это демонстрирует, что реализация «антидепрессивной» активности дулоксетина в экспериментальных моделях возможна только при определенных изменениях микробиома. Если бы эти изменения были лишь эпифеноменом, их устранение не влияло бы на действие препарата. Косвенным клиническим подтверждением важности изменений микробиома для формирования терапевтического ответа служит собственный антидепрессивный потенциал пробиотиков [59–61].

Разрешить противоречия способна *интегративная модель*, в рамках которой ригидность микробиома рассматривается как одно из звеньев в общеорганизменной патогенетической цепи. Суть этой модели сводится к следующим положениям.

1. Системные патофизиологические процессы (метаболический дисбаланс, иммуновоспалительная активация, нейрогуморальная дисрегуляция) формируют с кишечным дисбиозом устойчивую патологическую систему, стабилизирующую петли положительной обратной связи. Системные нарушения изменяют среду кишечника, поддерживая дисбиоз, который, в свою очередь, усиливает общий патофизиологический фон, замыкая порочный круг и стабилизируя патологическое состояние.

2. В этой петле микробиом выступает не пассивным звеном, а активным модулятором сигналов по всем каналам оси «кишечник — мозг»: метаболическому (изменение профиля КЦЖК и других нейроактивных молекул), иммунному (активация провоспалительных каскадов), нейроэндокринному (влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось) и вагусному (изменение афферентных сигналов).

3. Ключевым механизмом реализации терапевтического ответа является способность антидепрессанта разорвать этот порочный круг, что требует адаптивной перестройки микробиома как одного из необходимых условий.

4. Фактором, блокирующим этот механизм и поддерживающим резистентность, выступает ригидность системы в целом, которая проявляется, в частности, в неспособности микробного сообщества к благоприятным изменениям, что препятствует разрыву петли положительной обратной связи.

Согласно этой модели, ригидный дисбиотический микробиом независимо от исходной «точки запуска» патологической петли активно вовлекается в нее, становясь самостоятельным патогенетическим фактором, поддерживающим резистентность. Подобная трактовка полностью согласуется с данными о том, что антидепрессивный эффект может быть индуцирован [59–61] или заблокирован [38] путем модуляции микробиома.

Вместе с тем следует учитывать, что помимо нормализующего действия антидепрессантов на микробное сообщество, возможен и противоположный эффект. Длительное применение препаратов способно вызывать негативные изменения в составе и функции микробиоты, в частности, в результате селекции устойчивых штаммов [62]. Гипотетически это может постепенно нивелировать первоначальный позитивный эффект воздействия терапии на микробиом, приводя к восстановлению или усугублению патофизиологического фона и внося потенциальный вклад в формирование вторичной резистентности.

Определенный вклад в вариабельность терапевтического ответа может вносить и прямое влияние микробиоты на фармакокинетику препаратов. Установлено, что кишечные бактерии способны метаболизировать [63] и биоаккумулировать [64] антидепрессанты, потенциально снижая их концентрацию в системном кровотоке и, соответственно, доступность для центральных мишеней. Однако фармакокинетические взаимодействия, вероятно, не играют ведущей роли в формировании ТРД — в этом случае следует говорить скорее о псевдорезистентности, поскольку влияние микробиоты на биодоступность препарата потенциально компенсируется титрацией дозы. Гораздо более значимым представляется рассмотренный выше фармакодинамический механизм: участие микробиома в создании патофизиологического фона, снижающего чувствительность центральных мишеней к антидепрессанту. Это обосновывает возможность таргетного воздействия на микробиом как перспективного подхода к преодолению фармакодинамической резистентности.

Несмотря на ограниченное число исследований непосредственно при ТРД, данные о депрессии в целом указывают на терапевтический потенциал микробиом-модулирующих интервенций. В рамках предложенной модели основной задачей становится не просто коррекция дисбиоза, а повышение функциональной пластичности микробного сообщества, что и определяет направленность рассматриваемых ниже терапевтических стратегий.

Стратегия «обучения»: таргетные пробиотики. Данная стратегия направлена на преодоление функциональной дисрегуляции микробиома путем введения специфических штаммов-пробиотиков с заданными свойствами. «Обучение» заключается в привнесении в сообщество новых метаболических функций, селективно нацеленных на значимые патогенетические звенья (например, усиление синтеза КЦЖК или коррекция дисбаланса в метаболизме триптофана). Экспериментальные данные подтверждают, что определенные штаммы способны не только модулировать метаболитом, но и восстанавливать

нарушенный нейрогенез, преодолевая тем самым один из ключевых механизмов резистентности [40]. Метаанализы клинических исследований демонстрируют, что адъювантное назначение пробиотиков (в частности, *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*) ассоциировано со значимым снижением депрессивной симптоматики [60, 65, 66].

Стратегия «удобрения»: пребиотики и диета.

Эта стратегия нацелена на повышение пластичности микробиома через изменение среды. Задача — создать метаболический ландшафт, способствующий росту аутохтонных комменсалов с противовоспалительной активностью и повышающий за счет этого функциональный потенциал экосистемы. Хотя эффективность назначения пребиотиков (галактоолигосахаридов, фруктоолигосахаридов, инулина) при депрессии не доказана [59, 65], комплексные диетические интервенции (например, основанные на средиземноморской диете) способны уменьшать выраженность депрессивных симптомов [67]. Этот эффект, по-видимому, опосредован синергичным действием биоактивных компонентов, таких как пищевые волокна (служат субстратом для продукции КЦЖК), полифенолы (подавляют синтез цитокинов и экспрессию молекул адгезии) и омега-3 жирные кислоты (снижают выработку провоспалительных медиаторов) [29, 59, 67]. Совокупное действие этих компонентов диеты может способствовать снижению системного воспаления и благоприятной перестройке микробного сообщества.

Стратегия «санации»: антимикробные и противовоспалительные средства. Ригидность микробиома может поддерживаться доминированием провоспалительных таксонов. Стратегия «санации» предполагает их целенаправленное подавление для разрушения стабильной патологической структуры и высвобождения экологических ниш для роста полезных комменсалов. По данным метаанализа, терапевтическим потенциалом при ТРД обладает антибиотик миноциклин [68]. Хотя влияние этого препарата на микробиом в контексте депрессии не изучалось, а его эффективность связывают в основном с центральными механизмами (нейропротективным, противовоспалительным) [68], нельзя исключить, что определенный вклад могут вносить и антибактериальные свойства миноциклина. В этой связи интерес представляют доклинические данные, демонстрирующие способность рифаксимина (неабсорбируемого антибиотика, лишённого системных эффектов) уменьшать проявления депрессивно-подобного поведения, корректировать дисбиоз и восстанавливать физиологический метаболизм триптофана в гиппокампе [69], оказывая то самое «санирующее» воздействие, которое неспособны инициировать антидепрессанты в ригидной среде.

Стратегия «перезагрузки»: ТФМ. Этот наиболее радикальный подход направлен на преодоление ригидности путем замещения дисбиотической экосистемы пластичным донорским сообществом. Экспериментальные данные подтверждают восстановление чувствительности к антидепрессантам после ТФМ [35, 38]. Пилотные клинические исследования при РДР демонстрируют обнадеживающие резуль-

таты [70, 71], однако применение ТФМ в психиатрии находится на самом начальном этапе изучения, что требует крайней осторожности и тщательной оценки возможных рисков.

Представленные стратегии открывают возможность многоуровневого воздействия, направленного на повышение пластичности микробиома. Безусловно, эти подходы следует рассматривать не как альтернативу стандартным методам преодоления резистентности, а как перспективные адъювантные вмешательства, нацеленные на один из возможных механизмов устойчивости патологического состояния.

Инновационные биотехнологические подходы. Помимо стратегий, находящихся в активной клинической разработке, формируется новый класс интервенций, основанных на передовых биотехнологиях для прецизионного воздействия на кишечную экосистему.

Биоинженерные комменсалы (генетически модифицированные штаммы) могут быть запрограммированы на выполнение определенных терапевтических функций, такие как локальная продукция нейропротективных молекул или ферментов, нормализующих катаболизм триптофана [72].

Бактериофаги, избирательно инфицирующие бактерии-мишени, способны таргетно модулировать состав микробиоты, например, селективно подавлять провоспалительные таксоны без воздействия на полезные бутират-продуцирующие виды. Экспериментальные исследования демонстрируют, что фаговая терапия вызывает каскадные изменения в метаболоме кишечника, включая модуляцию уровня нейроактивных молекул [73].

Системы редактирования генов, такие как CRISPR-Cas, позволяют осуществлять прямое вмешательство в метаболические функции бактерий. С помощью специализированных систем доставки (бактериофагов, конъюгирующих плазмид, биосовместимых наночастиц) появляется возможность напрямую изменять метаболические пути резидентной микробиоты, активируя полезные функции или подавляя провоспалительную активность [74].

Внеклеточные везикулы, выделяемые бактериями и содержащие биоактивные молекулы, способны преодолевать биологические барьеры, включая ГЭБ. Они могут сами по себе оказывать терапевтическое действие (например, противовоспалительное), выступая как «бесклеточная» форма пробиотика, а могут быть использованы в качестве высокоэффективной системы доставки лекарств или инструментов редактирования генов в конкретные бактериальные мишени внутри сложного сообщества [75].

Важно подчеркнуть, что хотя биотехнологические подходы предоставляют потенциальную возможность высокоточной коррекции микробиома, их разработка сопряжена с серьезными вызовами, включая вопросы биобезопасности и биоэтики. Применимость этих подходов в психиатрии пока остается гипотетической.

Ограничения и направления будущих исследований. Основное ограничение представленного анализа, а также рассматриваемой области в целом

связано с характером доступных доказательств. Ключевые аргументы в пользу концепции ригидного микробиома получены в экспериментальных исследованиях с применением лишь нескольких препаратов. Это существенно сужает доказательную базу и затрудняет экстраполяцию выводов на человека и на весь класс антидепрессантов. Проводимые клинические исследования носят преимущественно наблюдательный характер и отличаются неоднородностью выборок и методов анализа микробиома.

Для преодоления указанных ограничений и укрепления доказательной базы необходимы следующие шаги: разработка стандартизированных методов оценки ригидности/пластичности микробиома; проведение лонгитюдных исследований у пациентов с верифицированной ТРД в сравнении с респондерами; комплексный анализ экосистемы в целом (включая виром и микобиом) с применением мультиомиксных технологий; проведение рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих эффективность и безопасность адъювантных микробиом-модулирующих интервенций. Для интеграции концепции ригидности как свойства системы «хозяин — микробиом» в общую многофакторную модель ТРД, требуются исследования, направленные на валидацию биомаркеров ригидности, оценку ее связи с другими факторами резистентности и определение соответствующих клинических субфенотипов.

Заключение

Анализ литературных данных позволяет рассматривать кишечный микробиом в качестве значимого фактора в сложной патогенетической архитектуре ТРД. Результаты исследований свидетельствуют о существовании специфического «микробного

профиля резистентности», включающего определенные структурные (снижение альфа-разнообразия, дефицит бутират-продуцентов, доминирование провоспалительных таксонов) и функциональные нарушения (смещение метаболизма триптофана в сторону кинуренинового пути, снижение продукции КЦЖК, изменение метаболизма глутамата и ГАМК). Подобный профиль способствует формированию неблагоприятного гомеостатического фона (нейровоспаление, метаболический и нейротрансмиттерный дисбаланс, подавление нейропластичности), являющегося патофизиологической основой фенотипа ТРД.

В качестве интегрирующей концепции предложена гипотеза ригидности (сниженной пластичности) микробиома. В ее рамках неспособность микробного сообщества к адаптивной перестройке в ответ на лечение рассматривается как свойство системы «хозяин — микробиом», блокирующее разрыв патологической петли обратной связи и, следовательно, реализацию терапевтического эффекта. Данная модель задает теоретический базис для разработки противорезистентных стратегий — от диетических протоколов до ТФМ, — нацеленных на преодоление ригидности и повышение структурно-функциональной пластичности микробиома.

В отдаленной перспективе качественно новые возможности могут открыть биотехнологические подходы, способные обеспечить высокоточное воздействие на кишечную экосистему. С учетом ограничений существующей доказательной базы основные задачи дальнейших исследований включают валидацию микробных биомаркеров резистентности и разработку персонализированных подходов к модуляции микробиома в рамках интегративных алгоритмов лечения ТРД.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. — СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. — 568 с.
2. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г., Крижановский А.С. Модели для оценки терапевтически резистентных депрессий // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Спецвыпуски. — 2015. — Т. 115, № 1–2. — С. 31–35. — <https://doi.org/10.17116/jnevro20151151231-35>
3. Gaynes B.N., Lux L., Gartlehner G. et al. Defining treatment-resistant depression // *Depress Anxiety*. — 2020. — Vol. 37 (2). — Pp. 134–145. — <https://doi.org/10.1002/da.22968>
4. Kubitz N., Vossen C., Papadimitropoulou K. et al. The Prevalence and disease burden of treatment-resistant depression — A systematic review of the literature // *Value Health*. — 2014. — Vol. 17 (7). — Pp. A455–A456. — <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.08.1247>
5. Zhdanova M., Pilon D., Ghelerter I. et al. The Prevalence and national burden of treatment-resistant depression and major depressive disorder in the United States // *J Clin Psychiatry*. — 2021. — Vol. 82 (2). — Art. 20m13699. — <https://doi.org/10.4088/JCP.20m13699>
6. Алфимов П.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при рекуррентной депрессии // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина — клинической практике. — М.: Социально-политическая мысль, 2012. — С. 438–473.
7. Мосолов С.Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор) // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. — 2012. — Т. 112, № 11–2. — С. 29–40.
8. Попов М.Ю. Коморбидная соматическая патология как предпосылка терапевтической резистентности при депрессии. Сообщение 1: Механизмы формирования резистентности // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. — 2016. — № 4. — С. 66–72.
1. Mosolov S.N. Klinicheskoe primenenie sovremennykh antidepressantov. — SPb.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 1995. — 568 s.
2. Mazo G.E., Neznanov N.G., Krizhanovskij A.S. Modeli dlja ocenki terapevticheski rezistentnyh depressij // *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova. Specvypuski*. — 2015. — T. 115, № 1–2. — S. 31–35. — <https://doi.org/10.17116/jnevro20151151231-35>
3. Gaynes B.N., Lux L., Gartlehner G. et al. Defining treatment-resistant depression // *Depress Anxiety*. — 2020. — Vol. 37 (2). — Pp. 134–145. — <https://doi.org/10.1002/da.22968>
4. Kubitz N., Vossen C., Papadimitropoulou K. et al. The Prevalence and disease burden of treatment-resistant depression — A systematic review of the literature // *Value Health*. — 2014. — Vol. 17 (7). — Pp. A455–A456. — <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.08.1247>
5. Zhdanova M., Pilon D., Ghelerter I. et al. The Prevalence and national burden of treatment-resistant depression and major depressive disorder in the United States // *J Clin Psychiatry*. — 2021. — Vol. 82 (2). — Art. 20m13699. — <https://doi.org/10.4088/JCP.20m13699>
6. Alfimov P.V., Kostjukova E.G., Mosolov S.N. Sovremennye metody preodoleniya terapevticheskoj rezistentnosti pri rekurrentnoj depressii // *Biologicheskie metody terapii psichicheskikh rasstrojstv. Dokazatel'naja medicina — klinicheskaja praktika*. — M.: Social'no-politicheskaja mysl', 2012. — S. 438–473.
7. Mosolov S.N. Sovremennye biologicheskie gipotezy rekurrentnoj depressii (obzor) // *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. — 2012. — T. 112, № 11–2. — S. 29–40.
8. Popov M.Yu. Komorbidnaja somaticheskaja patologija kak predposylka terapevticheskoj rezistentnosti pri depressii. Soobshhenie 1: Mehanizmy formirovaniya rezistentnosti // *Obozrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behtereva*. — 2016. — № 4. — S. 66–72.

9. Мазо Г.Э., Кибитов А.О., Рукавишников Г.В. и др. Терапевтическая резистентность при депрессии как объект междисциплинарного биомедицинского исследования // Социальная и клиническая психиатрия. – 2017. – Т. 27, № 4. – С. 70–80.
10. Kajumba M.M., Kakooza-Mwesige A., Nakasujja N. et al. Treatment-resistant depression: Molecular mechanisms and management // Mol Biomed. – 2024. – Vol. 5 (1). – Art. 43. – <https://doi.org/10.1186/s43556-024-00205-y>
11. Wilkowska A., Szalach Ł.P., Cudala W.J. Gut microbiota in depression: A focus on ketamine // Front Behav Neurosci. – 2021. – Vol. 15. – Art. 693362. – <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.693362>
12. Hashimoto K. Neuroinflammation through the vagus nerve-dependent gut-microbiota-brain axis in treatment-resistant depression // Prog Brain Res. – 2023. – Vol. 278. – Pp. 61–77. – <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2023.01.003>
13. Gao M., Kirk M., Lash E. et al. Evaluating the efficacy and mechanisms of a ketogenic diet as adjunctive treatment for people with treatment-resistant depression: A protocol for a randomised controlled trial // J Psychiatr Res. – 2024. – Vol. 174. – Pp. 230–236. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2024.04.023>
14. Simpson C.A., Diaz-Arteche C., Eliby D. et al. The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review // Clin Psychol Rev. – 2021. – Vol. 83. – Art. 101943. – <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101943>
15. Yao H., Zhang D., Yu H. et al. The microbiota-gut-brain axis in pathogenesis of depression: A narrative review // Physiol Behav. – 2023. – Vol. 260. – Art. 114056. – <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2022.114056>
16. Patel R.A., Panche A.N., Harke S.N. Gut microbiome-gut brain axis-depression: Interconnection // World J Biol Psychiatry. – 2025. – Vol. 26 (1). – Pp. 1–36. – <https://doi.org/10.1080/15622975.2024.2436854>
17. Mundula T., Baldi S., Gerace E. et al. Role of the intestinal microbiota in the genesis of major depression and the response to antidepressant drug therapy: A narrative review // Biomedicine. – 2023. – Vol. 11 (2). – Art. 550. – <https://doi.org/10.3390/biomedicine11020550>
18. Liu L., Wang H., Chen X. et al. Gut microbiota and its metabolites in depression: From pathogenesis to treatment // E Bio Medicine. – 2023. – Vol. 90. – Art. 104527. – <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104527>
19. Xie Y., Zhu H., Yuan Y. et al. Baseline gut microbiota profiles affect treatment response in patients with depression // Front Microbiol. – 2024. – Vol. 15. – Art. 1429116. – <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1429116>
20. Barandouzi Z.A., Starkweather A.R., Henderson W.A. et al. Altered composition of gut microbiota in depression: A systematic review // Front Psychiatry. – 2020. – Vol. 11. – Art. 541. – <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00541>
21. Averina O.V., Zorkina Y.A., Yunes R.A. et al. Bacterial metabolites of human gut microbiota correlating with depression // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21 (23). – Art. 9234. – <https://doi.org/10.3390/ijms21239234>
22. Sun N., Zhang J., Wang J. et al. Abnormal gut microbiota and bile acids in patients with first-episode major depressive disorder and correlation analysis // Psychiatry Clin Neurosci. – 2022. – Vol. 76 (7). – Pp. 321–328. – <https://doi.org/10.1111/pcn.13368>
23. Bharwani A., Bala A., Surette M. et al. Gut microbiome patterns associated with treatment response in patients with major depressive disorder // Can J Psychiatry. – 2020. – Vol. 65 (4). – Pp. 278–280. – <https://doi.org/10.1177/0706743719900464>
24. Wang Y., Zhou J., Ye J. et al. Multi-omics reveal microbial determinants impacting the treatment outcome of antidepressants in major depressive disorder // Microbiome. – 2023. – Vol. 11 (1). – Art. 195. – <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01635-6>
25. Minichino A., Preston T., Fanshawe J.B. et al. Psycho-pharmacomicrobiomics: A systematic review and meta-analysis // Biol Psychiatry. – 2024. – Vol. 95 (7). – Pp. 611–628. – <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.07.019>
26. Madan A., Thompson D., Fowler J.C. et al. The gut microbiota is associated with psychiatric symptom severity and treatment outcome among individuals with serious mental illness // J Affect Disord. – 2020. – Vol. 264. – Pp. 98–106. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.12.020>
27. Lee S.M., Dong T.S., Krause-Sorio B. et al. The intestinal microbiota as a predictor for antidepressant treatment outcome in geriatric depression: A prospective pilot study // Int Psychogeriatr. – 2022. – Vol. 34 (1). – Pp. 33–45. – <https://doi.org/10.1017/S1041610221000120>
28. Tang C.F., Wang C.Y., Wang J.H. et al. Short-chain fatty acids ameliorate depressive-like behaviors of high fructose-fed mice by rescuing hippocampal neurogenesis decline and blood-brain barrier damage // Nutrients. – 2022. – Vol. 14 (9). – Art. 1882. – <https://doi.org/10.3390/nu14091882>
29. Chenghan M., Wanxin L., Bangcheng Z. et al. Short-chain fatty acids mediate gut microbiota-brain communication and protect the blood-brain barrier integrity // Ann N Y Acad Sci. – 2025. – Vol. 1545 (1). – Pp. 116–131. – <https://doi.org/10.1111/nyas.15299>
30. Fontana A., Manchia M., Panebianco C. et al. Exploring the role of gut microbiota in major depressive disorder and in treatment resistance to antidepressants // Biomedicine. – 2020. – Vol. 8 (9). – Art. 311. – <https://doi.org/10.3390/biomedicine8090311>
31. Kurokawa S., Tomizawa Y., Miyaho K. et al. Fecal microbial and metabolomic change during treatment course for depression: An observational study // J Psychiatr Res. – 2021. – Vol. 140. – Pp. 45–52. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.05.009>
9. Mazo G.E., Kibitov A.O., Rukavishnikov G.V. i dr. Terapevticheskaja rezistentnost' pri depressii kak ob'ekt mezhdisciplinarnogo biomeditsinskogo issledovanija // Social'naja i klinicheskaja psihiatrija. – 2017. – T. 27, № 4. – S. 70–80.
10. Kajumba M.M., Kakooza-Mwesige A., Nakasujja N. et al. Treatment-resistant depression: Molecular mechanisms and management // Mol Biomed. – 2024. – Vol. 5 (1). – Art. 43. – <https://doi.org/10.1186/s43556-024-00205-y>
11. Wilkowska A., Szalach Ł.P., Cudala W.J. Gut microbiota in depression: A focus on ketamine // Front Behav Neurosci. – 2021. – Vol. 15. – Art. 693362. – <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.693362>
12. Hashimoto K. Neuroinflammation through the vagus nerve-dependent gut-microbiota-brain axis in treatment-resistant depression // Prog Brain Res. – 2023. – Vol. 278. – Pp. 61–77. – <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2023.01.003>
13. Gao M., Kirk M., Lash E. et al. Evaluating the efficacy and mechanisms of a ketogenic diet as adjunctive treatment for people with treatment-resistant depression: A protocol for a randomised controlled trial // J Psychiatr Res. – 2024. – Vol. 174. – Pp. 230–236. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2024.04.023>
14. Simpson C.A., Diaz-Arteche C., Eliby D. et al. The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review // Clin Psychol Rev. – 2021. – Vol. 83. – Art. 101943. – <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101943>
15. Yao H., Zhang D., Yu H. et al. The microbiota-gut-brain axis in pathogenesis of depression: A narrative review // Physiol Behav. – 2023. – Vol. 260. – Art. 114056. – <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2022.114056>
16. Patel R.A., Panche A.N., Harke S.N. Gut microbiome-gut brain axis-depression: Interconnection // World J Biol Psychiatry. – 2025. – Vol. 26 (1). – Pp. 1–36. – <https://doi.org/10.1080/15622975.2024.2436854>
17. Mundula T., Baldi S., Gerace E. et al. Role of the intestinal microbiota in the genesis of major depression and the response to antidepressant drug therapy: A narrative review // Biomedicine. – 2023. – Vol. 11 (2). – Art. 550. – <https://doi.org/10.3390/biomedicine11020550>
18. Liu L., Wang H., Chen X. et al. Gut microbiota and its metabolites in depression: From pathogenesis to treatment // E Bio Medicine. – 2023. – Vol. 90. – Art. 104527. – <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104527>
19. Xie Y., Zhu H., Yuan Y. et al. Baseline gut microbiota profiles affect treatment response in patients with depression // Front Microbiol. – 2024. – Vol. 15. – Art. 1429116. – <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1429116>
20. Barandouzi Z.A., Starkweather A.R., Henderson W.A. et al. Altered composition of gut microbiota in depression: A systematic review // Front Psychiatry. – 2020. – Vol. 11. – Art. 541. – <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00541>
21. Averina O.V., Zorkina Y.A., Yunes R.A. et al. Bacterial metabolites of human gut microbiota correlating with depression // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21 (23). – Art. 9234. – <https://doi.org/10.3390/ijms21239234>
22. Sun N., Zhang J., Wang J. et al. Abnormal gut microbiota and bile acids in patients with first-episode major depressive disorder and correlation analysis // Psychiatry Clin Neurosci. – 2022. – Vol. 76 (7). – Pp. 321–328. – <https://doi.org/10.1111/pcn.13368>
23. Bharwani A., Bala A., Surette M. et al. Gut microbiome patterns associated with treatment response in patients with major depressive disorder // Can J Psychiatry. – 2020. – Vol. 65 (4). – Pp. 278–280. – <https://doi.org/10.1177/0706743719900464>
24. Wang Y., Zhou J., Ye J. et al. Multi-omics reveal microbial determinants impacting the treatment outcome of antidepressants in major depressive disorder // Microbiome. – 2023. – Vol. 11 (1). – Art. 195. – <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01635-6>
25. Minichino A., Preston T., Fanshawe J.B. et al. Psycho-pharmacomicrobiomics: A systematic review and meta-analysis // Biol Psychiatry. – 2024. – Vol. 95 (7). – Pp. 611–628. – <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.07.019>
26. Madan A., Thompson D., Fowler J.C. et al. The gut microbiota is associated with psychiatric symptom severity and treatment outcome among individuals with serious mental illness // J Affect Disord. – 2020. – Vol. 264. – Pp. 98–106. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.12.020>
27. Lee S.M., Dong T.S., Krause-Sorio B. et al. The intestinal microbiota as a predictor for antidepressant treatment outcome in geriatric depression: A prospective pilot study // Int Psychogeriatr. – 2022. – Vol. 34 (1). – Pp. 33–45. – <https://doi.org/10.1017/S1041610221000120>
28. Tang C.F., Wang C.Y., Wang J.H. et al. Short-chain fatty acids ameliorate depressive-like behaviors of high fructose-fed mice by rescuing hippocampal neurogenesis decline and blood-brain barrier damage // Nutrients. – 2022. – Vol. 14 (9). – Art. 1882. – <https://doi.org/10.3390/nu14091882>
29. Chenghan M., Wanxin L., Bangcheng Z. et al. Short-chain fatty acids mediate gut microbiota-brain communication and protect the blood-brain barrier integrity // Ann N Y Acad Sci. – 2025. – Vol. 1545 (1). – Pp. 116–131. – <https://doi.org/10.1111/nyas.15299>
30. Fontana A., Manchia M., Panebianco C. et al. Exploring the role of gut microbiota in major depressive disorder and in treatment resistance to antidepressants // Biomedicine. – 2020. – Vol. 8 (9). – Art. 311. – <https://doi.org/10.3390/biomedicine8090311>
31. Kurokawa S., Tomizawa Y., Miyaho K. et al. Fecal microbial and metabolomic change during treatment course for depression: An observational study // J Psychiatr Res. – 2021. – Vol. 140. – Pp. 45–52. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.05.009>

32. Tomizawa Y., Kurokawa S., Ishii D. et al. Effects of psychotropics on the microbiome in patients with depression and anxiety: Considerations in a naturalistic clinical setting // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2021. – Vol. 24 (2). – Pp. 97–107. – <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa070>
33. Knudsen J.K., Michaelsen T.Y., Bundgaard-Nielsen C. et al. Faecal microbiota transplantation from patients with depression or healthy individuals into rats modulates mood-related behaviour // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11 (1). – Art. 21869. – <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01248-9>
34. Li N., Wang Q., Wang Y. et al. Fecal microbiota transplantation from chronic unpredictable mild stress mice donors affects anxiety-like and depression-like behavior in recipient mice via the gut microbiota-inflammation-brain axis // *Stress.* – 2019. – Vol. 22 (5). – Pp. 592–602. – <https://doi.org/10.1080/10253890.2019.1617267>
35. Siopi E., Chevalier G., Katsimpardi L. et al. Changes in gut microbiota by chronic stress impair the efficacy of fluoxetine // *Cell Rep.* – 2020. – Vol. 30 (11). – Pp. 3682–3690. e6. – <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.02.099>
36. He H., He H., Mo L. et al. Priming of microglia with dysfunctional gut microbiota impairs hippocampal neurogenesis and fosters stress vulnerability of mice // *Brain Behav Immun.* – 2024. – Vol. 115. – Pp. 280–294. – <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.10.014>
37. Grabrucker S., Marizzoni M., Silajdžić E. et al. Microbiota from Alzheimer's patients induce deficits in cognition and hippocampal neurogenesis // *Brain.* – 2023. – Vol. 146 (12). – Pp. 4916–4934. – <https://doi.org/10.1093/brain/awad303>
38. 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). – Art. 133. – <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0466-x>
39. Palepu M.S.K., Gajula S.N.R., K M. et al. SCFAs Supplementation rescues anxiety- and depression-like phenotypes generated by fecal engraftment of treatment-resistant depression rats // *ACS Chem Neurosci.* – 2024. – Vol. 15 (5). – Pp. 1010–1025. – <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.3c00727>
40. Namihiro M., Inoue N., Watanabe Y. et al. Combination of 3 probiotics restores attenuated adult neurogenesis in germ-free mice // *Stem Cells.* – 2025. – Vol. 43 (2). – Art. sxae077. – <https://doi.org/10.1093/stmcls/sxae077>
41. Palepu M.S.K., Bhalerao H.A., Sonti R. et al. Faecalibacterium prausnitzii, FOS and GOS loaded synbiotic reverses treatment-resistant depression in rats: Restoration of gut-brain crosstalk // *Eur J Pharmacol.* – 2024. – Vol. 983. – Art. 176960. – <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176960>
42. Zheng P., Yang J., Li Y. et al. Gut Microbial signatures can discriminate unipolar from bipolar depression // *Adv Sci (Weinh).* – 2020. – Vol. 7 (7). – Art. 1902862. – <https://doi.org/10.1002/adv.201902862>
43. Liu L., Wang H., Zhang H. et al. Toward a deeper understanding of gut microbiome in depression: The promise of clinical applicability // *Adv Sci (Weinh).* – 2022. – Vol. 9 (35). – Art. e2203707. – <https://doi.org/10.1002/adv.202203707>
44. Skonieczna-Żydecka K., Grochans E., Maciejewska D. et al. Faecal short chain fatty acids profile is changed in polish depressive women // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10 (12). – Art. 1939. – <https://doi.org/10.3390/nu10121939>
45. Xia C.Y., Guo Y.X., Lian W.W. et al. The NLRP3 inflammasome in depression: Potential mechanisms and therapies // *Pharmacol Res.* – 2023. – Vol. 187. – Art. 106625. – <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106625>
46. Laudan A., Geishin A., Merzon E. et al. Higher rates of allergies, autoimmune diseases and low-grade inflammation markers in treatment-resistant major depression // *Brain Behav Immun Health.* – 2021. – Vol. 16. – Art. 100313. – <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100313>
47. Vecera C.M., Courtes A., Jones G. et al. Pharmacotherapies targeting GABA- glutamate neurotransmission for treatment-resistant depression // *Pharmaceuticals (Basel).* – 2023. – Vol. 16 (11). – Art. 1572. – <https://doi.org/10.3390/ph16111572>
48. Li Y., Liu A., Chen K. et al. Sodium butyrate alleviates lead-induced neuroinflammation and improves cognitive and memory impairment through the ACSS2/H3K9ac/BDNF pathway // *Environ Int.* – 2024. – Vol. 184. – Art. 108479. – <https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108479>
49. Rukavishnikov G., Leonova L., Kasyanov E. et al. Antimicrobial activity of antidepressants on normal gut microbiota: Results of the in vitro study // *Front Behav Neurosci.* – 2023. – Vol. 17. – Art. 1132127. – <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2023.1132127>
50. Cusotto S., Clarke G., Dinan T.G. et al. Psychotropics and the microbiome: A chamber of secrets... // *Psychopharmacology (Berl).* – 2019. – Vol. 236 (5). – Pp. 1411–1432. – <https://doi.org/10.1007/s00213-019-5185-8>
51. Ait Chait Y., Mottawea W., Tompkins T.A. et al. Unravelling the antimicrobial action of antidepressants on gut commensal microbes // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10 (1). – Art. 17878. – <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74934-9>
52. Fung T.C., Vuong H.E., Luna C.D.G. et al. Intestinal serotonin and fluoxetine exposure modulate bacterial colonization in the gut // *Nat Microbiol.* – 2019. – Vol. 4 (12). – Pp. 2064–2073. – <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0540-4>
53. Shen Y., Yang X., Li G. et al. The change of gut microbiota in MDD patients under SSRIs treatment // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11 (1). – Art. 14918. – <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94481-1>
54. Ye X., Wang D., Zhu H. et al. Gut microbiota changes in patients with major depressive disorder treated with vortioxetine // *Front Psychiatry.* – 2021. – Vol. 12. – Art. 641491. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.641491>
52. Tomizawa Y., Kurokawa S., Ishii D. et al. Effects of psychotropics on the microbiome in patients with depression and anxiety: Considerations in a naturalistic clinical setting // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2021. – Vol. 24 (2). – Pp. 97–107. – <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa070>
33. Knudsen J.K., Michaelsen T.Y., Bundgaard-Nielsen C. et al. Faecal microbiota transplantation from patients with depression or healthy individuals into rats modulates mood-related behaviour // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11 (1). – Art. 21869. – <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01248-9>
34. Li N., Wang Q., Wang Y. et al. Fecal microbiota transplantation from chronic unpredictable mild stress mice donors affects anxiety-like and depression-like behavior in recipient mice via the gut microbiota-inflammation-brain axis // *Stress.* – 2019. – Vol. 22 (5). – Pp. 592–602. – <https://doi.org/10.1080/10253890.2019.1617267>
35. Siopi E., Chevalier G., Katsimpardi L. et al. Changes in gut microbiota by chronic stress impair the efficacy of fluoxetine // *Cell Rep.* – 2020. – Vol. 30 (11). – Pp. 3682–3690. e6. – <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.02.099>
36. He H., He H., Mo L. et al. Priming of microglia with dysfunctional gut microbiota impairs hippocampal neurogenesis and fosters stress vulnerability of mice // *Brain Behav Immun.* – 2024. – Vol. 115. – Pp. 280–294. – <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.10.014>
37. Grabrucker S., Marizzoni M., Silajdžić E. et al. Microbiota from Alzheimer's patients induce deficits in cognition and hippocampal neurogenesis // *Brain.* – 2023. – Vol. 146 (12). – Pp. 4916–4934. – <https://doi.org/10.1093/brain/awad303>
38. 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). – Art. 133. – <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0466-x>
39. Palepu M.S.K., Gajula S.N.R., K M. et al. SCFAs Supplementation rescues anxiety- and depression-like phenotypes generated by fecal engraftment of treatment-resistant depression rats // *ACS Chem Neurosci.* – 2024. – Vol. 15 (5). – Pp. 1010–1025. – <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.3c00727>
40. Namihiro M., Inoue N., Watanabe Y. et al. Combination of 3 probiotics restores attenuated adult neurogenesis in germ-free mice // *Stem Cells.* – 2025. – Vol. 43 (2). – Art. sxae077. – <https://doi.org/10.1093/stmcls/sxae077>
41. Palepu M.S.K., Bhalerao H.A., Sonti R. et al. Faecalibacterium prausnitzii, FOS and GOS loaded synbiotic reverses treatment-resistant depression in rats: Restoration of gut-brain crosstalk // *Eur J Pharmacol.* – 2024. – Vol. 983. – Art. 176960. – <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176960>
42. Zheng P., Yang J., Li Y. et al. Gut Microbial signatures can discriminate unipolar from bipolar depression // *Adv Sci (Weinh).* – 2020. – Vol. 7 (7). – Art. 1902862. – <https://doi.org/10.1002/adv.201902862>
43. Liu L., Wang H., Zhang H. et al. Toward a deeper understanding of gut microbiome in depression: The promise of clinical applicability // *Adv Sci (Weinh).* – 2022. – Vol. 9 (35). – Art. e2203707. – <https://doi.org/10.1002/adv.202203707>
44. Skonieczna-Żydecka K., Grochans E., Maciejewska D. et al. Faecal short chain fatty acids profile is changed in polish depressive women // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10 (12). – Art. 1939. – <https://doi.org/10.3390/nu10121939>
45. Xia C.Y., Guo Y.X., Lian W.W. et al. The NLRP3 inflammasome in depression: Potential mechanisms and therapies // *Pharmacol Res.* – 2023. – Vol. 187. – Art. 106625. – <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106625>
46. Laudan A., Geishin A., Merzon E. et al. Higher rates of allergies, autoimmune diseases and low-grade inflammation markers in treatment-resistant major depression // *Brain Behav Immun Health.* – 2021. – Vol. 16. – Art. 100313. – <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100313>
47. Vecera C.M., Courtes A., Jones G. et al. Pharmacotherapies targeting GABA- glutamate neurotransmission for treatment-resistant depression // *Pharmaceuticals (Basel).* – 2023. – Vol. 16 (11). – Art. 1572. – <https://doi.org/10.3390/ph16111572>
48. Li Y., Liu A., Chen K. et al. Sodium butyrate alleviates lead-induced neuroinflammation and improves cognitive and memory impairment through the ACSS2/H3K9ac/BDNF pathway // *Environ Int.* – 2024. – Vol. 184. – Art. 108479. – <https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108479>
49. Rukavishnikov G., Leonova L., Kasyanov E. et al. Antimicrobial activity of antidepressants on normal gut microbiota: Results of the in vitro study // *Front Behav Neurosci.* – 2023. – Vol. 17. – Art. 1132127. – <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2023.1132127>
50. Cusotto S., Clarke G., Dinan T.G. et al. Psychotropics and the microbiome: A chamber of secrets... // *Psychopharmacology (Berl).* – 2019. – Vol. 236 (5). – Pp. 1411–1432. – <https://doi.org/10.1007/s00213-019-5185-8>
51. Ait Chait Y., Mottawea W., Tompkins T.A. et al. Unravelling the antimicrobial action of antidepressants on gut commensal microbes // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10 (1). – Art. 17878. – <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74934-9>
52. Fung T.C., Vuong H.E., Luna C.D.G. et al. Intestinal serotonin and fluoxetine exposure modulate bacterial colonization in the gut // *Nat Microbiol.* – 2019. – Vol. 4 (12). – Pp. 2064–2073. – <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0540-4>
53. Shen Y., Yang X., Li G. et al. The change of gut microbiota in MDD patients under SSRIs treatment // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11 (1). – Art. 14918. – <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94481-1>
54. Ye X., Wang D., Zhu H. et al. Gut microbiota changes in patients with major depressive disorder treated with vortioxetine // *Front Psychiatry.* – 2021. – Vol. 12. – Art. 641491. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.641491>

55. Borgiani G, Possidente C, Fabbri C. et al. The bidirectional interaction between antidepressants and the gut microbiota: Are there implications for treatment response? // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2025. – Vol. 40 (1). – Pp. 3–26. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000533>
56. Camilleri M. Management options for irritable bowel syndrome // *Mayo Clin Proc.* – 2018. – Vol. 93 (12). – Pp. 1858–1872. – <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.04.032>
57. Varesi A, Campagnoli L.I.M., Chirumbolo S. et al. The brain-gut-microbiota interplay in depression: A key to design innovative therapeutic approaches // *Pharmacol Res.* – 2023. – Vol. 192. – Art. 106799. – <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106799>
58. Duan J, Huang Y, Tan X. et al. Characterization of gut microbiome in mice model of depression with divergent response to escitalopram treatment // *Transl Psychiatry.* – 2021. – Vol. 11 (1). – Art. 303. – <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01428-1>
59. Zhang Q, Chen B, Zhang J. et al. Effect of prebiotics, probiotics, synbiotics on depression: Results from a meta-analysis // *BMC Psychiatry.* – 2023. – Vol. 23 (1). – Art. 477. – <https://doi.org/10.1186/s12888-023-04963-x>
60. Asad A, Kirk M, Zhu S. et al. Effects of prebiotics and probiotics on symptoms of depression and anxiety in clinically diagnosed samples: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Nutr Rev.* – 2025. – Vol. 83 (7). – Pp. e1504–e1520. – <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuae177>
61. Menni A.E., Theodorou H, Tzikos G. et al. Rewiring mood: Precision psychobiotics as adjunct or stand-alone therapy in depression using insights from 19 randomized controlled trials in adults // *Nutrients.* – 2025. – Vol. 17 (12). – Art. 2022. – <https://doi.org/10.3390/nu17122022>
62. Рукавишников Г.В., Леонова Л.В., Касьянов Е.Д., Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э. Влияние антидепрессантов на микробиоту: неочевидные возможности // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* – 2021. – Т. 55, № 4. – С. 8–14. – <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-55-4-8-14>
63. Zimmermann M., Zimmermann-Kogadeeva M., Wegmann R. et al. Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes // *Nature.* – 2019. – Vol. 570 (7762). – Pp. 462–467. – <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1291-3>
64. Klünemann M., Andrejev S., Blasche S. et al. Bioaccumulation of therapeutic drugs by human gut bacteria // *Nature.* – 2021. – Vol. 597. – Pp. 533–538. – <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03891-8>
65. Liu R.T., Walsh R.F.L., Sheehan A.E. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2019. – Vol. 102. – Pp. 13–23. – <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.03.023>
66. Yang Y., Yang L., Wan M. et al. Assessment of optimal combinations of therapeutic probiotics for depression, anxiety, and stress // *Psychol Med.* – 2024. – Vol. 54 (10). – Pp. 2547–2561. – <https://doi.org/10.1017/S0033291724000679>
67. Swainson J., Reeson M., Malik U. et al. Diet and depression: A systematic review of whole dietary interventions as treatment in patients with depression // *J Affect Disord.* – 2023. – Vol. 327. – Pp. 270–278. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.01.094>
68. Qiu Y., Duan A., Yin Z. et al. Efficacy and tolerability of minocycline in depressive patients with or without treatment-resistant: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Front Psychiatry.* – 2023. – Vol. 14. – Art. 1139273. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1139273>
69. Cheng S., Zhu Z., Li H. et al. Rifaximin ameliorates depression-like behaviour in chronic unpredictable mild stress rats by regulating intestinal microbiota and hippocampal tryptophan metabolism // *J Affect Disord.* – 2023. – Vol. 329. – Pp. 30–41. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.02.086>
70. Green J.E., Berk M., Mohebbi M. et al. Feasibility, acceptability, and safety of faecal microbiota transplantation in the treatment of major depressive disorder: A pilot randomized controlled trial // *Can J Psychiatry.* – 2023. – Vol. 68 (5). – Pp. 315–326. – <https://doi.org/10.1177/07067437221150508>
71. Zhang Q., Bi Y., Zhang B. et al. Current landscape of fecal microbiota transplantation in treating depression // *Front Immunol.* – 2024. – Vol. 15. – Art. 1416961. – <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1416961>
72. Sadhu S., Paul T., Yadav N. Therapeutic engineering of the gut microbiome using synthetic biology and metabolic tools: A comprehensive review with *E. coli* Nissle 1917 as a model case study // *Arch Microbiol.* – 2025. – Vol. 207 (9). – Art. 213. – <https://doi.org/10.1007/s00203-025-04417-w>
73. Hsu B.B., Gibson T.E., Yeliseyev V. et al. Dynamic modulation of the gut microbiota and metabolome by bacteriophages in a mouse model // *Cell Host Microbe.* – 2019. – Vol. 25 (6). – Pp. 803–814.e5. – <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.05.001>
74. Ali N., Vora C., Mathuria A. et al. Advances in CRISPR-Cas systems for gut microbiome // *Prog Mol Biol Transl Sci.* – 2024. – Vol. 208. – Pp. 59–81. – <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2024.07.008>
75. Liu C., Yazdani N., Moran C.S. et al. Unveiling clinical applications of bacterial extracellular vesicles as natural nanomaterials in disease diagnosis and therapeutics // *Acta Biomater.* – 2024. – Vol. 180. – Pp. 18–45. – <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2024.04.022>
55. Borgiani G, Possidente C, Fabbri C. et al. The bidirectional interaction between antidepressants and the gut microbiota: Are there implications for treatment response? // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2025. – Vol. 40 (1). – Pp. 3–26. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000533>
56. Camilleri M. Management options for irritable bowel syndrome // *Mayo Clin Proc.* – 2018. – Vol. 93 (12). – Pp. 1858–1872. – <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.04.032>
57. Varesi A, Campagnoli L.I.M., Chirumbolo S. et al. The brain-gut-microbiota interplay in depression: A key to design innovative therapeutic approaches // *Pharmacol Res.* – 2023. – Vol. 192. – Art. 106799. – <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106799>
58. Duan J, Huang Y, Tan X. et al. Characterization of gut microbiome in mice model of depression with divergent response to escitalopram treatment // *Transl Psychiatry.* – 2021. – Vol. 11 (1). – Art. 303. – <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01428-1>
59. Zhang Q, Chen B, Zhang J. et al. Effect of prebiotics, probiotics, synbiotics on depression: Results from a meta-analysis // *BMC Psychiatry.* – 2023. – Vol. 23 (1). – Art. 477. – <https://doi.org/10.1186/s12888-023-04963-x>
60. Asad A, Kirk M, Zhu S. et al. Effects of prebiotics and probiotics on symptoms of depression and anxiety in clinically diagnosed samples: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Nutr Rev.* – 2025. – Vol. 83 (7). – Pp. e1504–e1520. – <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuae177>
61. Menni A.E., Theodorou H, Tzikos G. et al. Rewiring mood: Precision psychobiotics as adjunct or stand-alone therapy in depression using insights from 19 randomized controlled trials in adults // *Nutrients.* – 2025. – Vol. 17 (12). – Art. 2022. – <https://doi.org/10.3390/nu17122022>
62. Rukavishnikov G.V., Leonova L.V., Kas'janov E.D., Neznanov N.G., Mazo G.E. Vlijanie antidepressantov na mikrobiotu: neochevidnye vozmozhnosti // *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behtereva.* – 2021. – Т. 55, № 4. – С. 8–14. – <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-55-4-8-14>
63. Zimmermann M., Zimmermann-Kogadeeva M., Wegmann R. et al. Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes // *Nature.* – 2019. – Vol. 570 (7762). – Pp. 462–467. – <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1291-3>
64. Klünemann M., Andrejev S., Blasche S. et al. Bioaccumulation of therapeutic drugs by human gut bacteria // *Nature.* – 2021. – Vol. 597. – Pp. 533–538. – <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03891-8>
65. Liu R.T., Walsh R.F.L., Sheehan A.E. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2019. – Vol. 102. – Pp. 13–23. – <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.03.023>
66. Yang Y., Yang L., Wan M. et al. Assessment of optimal combinations of therapeutic probiotics for depression, anxiety, and stress // *Psychol Med.* – 2024. – Vol. 54 (10). – Pp. 2547–2561. – <https://doi.org/10.1017/S0033291724000679>
67. Swainson J., Reeson M., Malik U. et al. Diet and depression: A systematic review of whole dietary interventions as treatment in patients with depression // *J Affect Disord.* – 2023. – Vol. 327. – Pp. 270–278. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.01.094>
68. Qiu Y., Duan A., Yin Z. et al. Efficacy and tolerability of minocycline in depressive patients with or without treatment-resistant: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Front Psychiatry.* – 2023. – Vol. 14. – Art. 1139273. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1139273>
69. Cheng S., Zhu Z., Li H. et al. Rifaximin ameliorates depression-like behaviour in chronic unpredictable mild stress rats by regulating intestinal microbiota and hippocampal tryptophan metabolism // *J Affect Disord.* – 2023. – Vol. 329. – Pp. 30–41. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.02.086>
70. Green J.E., Berk M., Mohebbi M. et al. Feasibility, acceptability, and safety of faecal microbiota transplantation in the treatment of major depressive disorder: A pilot randomized controlled trial // *Can J Psychiatry.* – 2023. – Vol. 68 (5). – Pp. 315–326. – <https://doi.org/10.1177/07067437221150508>
71. Zhang Q., Bi Y., Zhang B. et al. Current landscape of fecal microbiota transplantation in treating depression // *Front Immunol.* – 2024. – Vol. 15. – Art. 1416961. – <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1416961>
72. Sadhu S., Paul T., Yadav N. Therapeutic engineering of the gut microbiome using synthetic biology and metabolic tools: A comprehensive review with *E. coli* Nissle 1917 as a model case study // *Arch Microbiol.* – 2025. – Vol. 207 (9). – Art. 213. – <https://doi.org/10.1007/s00203-025-04417-w>
73. Hsu B.B., Gibson T.E., Yeliseyev V. et al. Dynamic modulation of the gut microbiota and metabolome by bacteriophages in a mouse model // *Cell Host Microbe.* – 2019. – Vol. 25 (6). – Pp. 803–814.e5. – <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.05.001>
74. Ali N., Vora C., Mathuria A. et al. Advances in CRISPR-Cas systems for gut microbiome // *Prog Mol Biol Transl Sci.* – 2024. – Vol. 208. – Pp. 59–81. – <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2024.07.008>
75. Liu C., Yazdani N., Moran C.S. et al. Unveiling clinical applications of bacterial extracellular vesicles as natural nanomaterials in disease diagnosis and therapeutics // *Acta Biomater.* – 2024. – Vol. 180. – Pp. 18–45. – <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2024.04.022>