

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-204-8-92-105>

Сравнительный анализ показателей микробиома пациентов с психическими расстройствами и здоровых добровольцев

Торшин И. Ю.¹, Громова О. А.¹, Ванчакова Н. П.², Семёнов В. А.³

¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН (ФИЦ ИУ РАН), Институт Фармакоинформатики, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 42, корп. 2.

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова (ПСПбГМУ им. И. П. Павлова), Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8.

³ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А.

Для цитирования: Торшин И. Ю., Громова О. А., Ванчакова Н. П., Семёнов В. А. Сравнительный анализ показателей микробиома пациентов с психическими расстройствами и здоровых добровольцев. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;204(8): 92–105. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-92-105

✉ Для переписки:

Громова

Ольга Алексеевна

unesco.gromova@gmail.com

Торшин Иван Юрьевич, к.ф.-м.н., к.х.н., с.н.с.

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф., в.н.с., научный руководитель; в.н.с.

Ванчакова Нина Павловна, д.м.н., проф., психиатр, психотерапевт, нарколог

Семёнов Владимир Александрович, д.м.н., проф. кафедры неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики и медицинской реабилитации

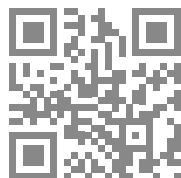
Резюме

Состояние микробиома тесно взаимосвязано с высшей нервной деятельностью. Исследования взаимосвязей между состоянием микробиома и формированием нервно-психических расстройств весьма перспективны. В настоящей работе представлены результаты сравнительного анализа профилей показателей микробиома пациентов 36±12 лет с психическими и поведенческими расстройствами (n=30) и здоровых добровольцев (n=10). Профили показателей, характеризующие состояние микробиома, измерялись на основании анализа крови методом масс-хроматоспектрометрии. Были найдены многочисленные достоверные отличия в паттернах микробиома между пациентами и контролями. На основании установленных различий предложены и верифицированы две балльные шкалы, которые можно рассматривать как своего рода индексы «психопатогенности микробиома». Данные шкалы позволяют не только отличать пациентов от контролей, но и ранжировать обследуемых по степени «психопатогенности» профиля микробиома.

Ключевые слова: микробиома человека, хромато-масс-спектрометрический анализ крови, психические и поведенческие расстройства, топологический анализ данных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: QFITML





Comparative analysis of microbiome indicators in patients with mental disorders and in healthy volunteers

I. Yu. Torshin¹, O. A. Gromova¹, N. P. Vanchakova², V. A. Semyonov³

¹ Federal Research Center "Informatics and Management" RAS (FRC IU RAS), Institute of Pharmacoinformatics, Russia, Moscow, st. Vavilova, 42, bldg. 2.

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education First St. I. P. Pavlova (St. Petersburg State Medical University named after I. P. Pavlov), Russia, St. Petersburg, st. Leo Tolstoy, 6/8.

³ FSBEI HE "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Russia, 650056, Kemerovo, st. Voroshilov, 22A.

For citation: Torshin I. Yu., Gromova O. A., Vanchakova N. P., Semyonov V. A. Comparative analysis of microbiome indicators in patients with mental disorders and in healthy volunteers. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;204(8): 92–105. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-92-105

✉ **Corresponding author:**
Gromova Olga Alekseevna
unesco.gromova@gmail.com

Ivan Yu. Torshin, Ph.D., Ph.D., Senior Researcher; ORCID: 0000-0002-2659-7998, WoS ID C-7683-2018
Olga A. Gromova, Doctor of Medical Sciences, Prof., Leading Researcher, Scientific Supervisor; senior researcher; ORCID: 0000-0002-7663-710X, WoS ID: J-4946-2017
Nina P. Vanchakova, MD, PhD, professor, psychiatrist, psychotherapist, narcologist.
Vladimir A. Semenov, MD, PhD, prof. Department of Neurology, Neurosurgery, Medical Genetics and Medical Rehabilitation

Summary

The state of human microbiome is closely related to higher nervous activity. Studies of the relationship between the state of the microbiome and the formation of neuropsychiatric disorders represent a very promising field of research. This work presents the results of a comparative analysis of the profiles of microbiome indicators in 36 ± 12 -year-old patients with mental and behavioral disorders ($n = 30$) and in healthy volunteers ($n = 10$). The profiles of microbiome indicators were measured on the basis of blood analysis by mass chromatography-mass spectrometry. Numerous significant differences were found in microbiome patterns between patients and controls. On the basis of the established differences, two point scales were proposed and verified, which can be regarded as a kind of indices of "psychopathogenicity of the microbiome". These scales make it possible not only to distinguish patients from controls, but also to rank the subjects according to the degree of "psychopathogenicity" of the microbiome profile.

Keywords: human microbiome, gas chromatography-mass spectrometric analysis of blood, mental and behavioral disorders, topological data analysis

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Микробиом (совокупность всех бактерий-комменсалов организма хозяина) играет определённую роль в развитии и в формировании патологии центральной нервной системы (ЦНС). Бактерии микробиома кишечника синтезируют нейротрансмиттеры и другие нейроактивные соединения, которые модулируют функцию и пластичность нейронов. Изучаются механизмы, обуславливающие участие нарушений профиля микробиома в патофизиологии ишемического инсульта, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона [1]. Однако, мало что известно о роли нарушений микробиома в патофизиологии психических расстройств.

Следует отметить, что этиология многих психических расстройств носит смешанный характер, включающий не только психогенные, но и многочисленные органические факторы. Заблаговременное устранение таких факторов (как на донозологической стадии, так и у пациентов

с уже сформировавшимися расстройствами) позволит существенно снизить тяжесть течения заболеваний и повысить эффективность терапии. Одним из перспективных органических факторов, которые могут вносить вклад в формирование психических расстройств, является состояние микробиома.

Становятся очевидными взаимосвязи между состоянием микробиома человека, функционированием ЦНС и возможными ролями микробиома в этиологии психических расстройств. Недавние исследования показали, что нарушения микробиома ассоциированы с дисфункцией ЦНС, воспалительными и аутоиммунными заболеваниями, нейродегенерацией и, также, с психическими расстройствами: шизофренией [2], депрессией, расстройствами аутистического спектра и др. [3].

Взаимосвязи между состоянием микробиома и психикой человека обусловлены рядом факторов. Во-первых, нарушения микробиома могут

приводить к снижению микробиотического синтеза микронутриентов и всасывания микронутриентов из пищевого транзита. Например, витамины группы В играют важную роль в функционировании ЦНС. Клинические данные указывают на участие дефицитов витаминов группы «В» в развитии депрессии, биполярного расстройства, шизофрении, аутизма и деменции. С молекулярно-биологической точки зрения, эти эффекты дефицитов витаминов группы «В» обусловлены нарушениями метаболизма жирных кислот, аминокислот (в т.ч. метаболизма триптофана), различных нейротрансмиттеров и нейромедиаторов (серотонин, дофамин, адреналин, ацетилхолин, ГАМК, глутамат, D-серин, глицин, гистамин и мелатонин). Физиологическая микробиота кишечника обеспечивает синтез и метаболизм витаминов группы «В» [4].

Во-вторых, нарушения микробиома приводят к увеличению синтеза токсичных соединений, стимулирующих нейровоспаление. Манипуляция состоянием микробиома оказывает непосредственно воздействие на психическое состояние. Например, в эксперименте изучены взаимосвязи между депривацией сна (ДС) и состоянием микробиоты кишечника. Показано, что ДС вызывает дисбактериоз кишечника, воспалительные реакции и когнитивные нарушения. И наоборот, трансплантация микробиоты от мышей с моделью ДС гнотобиотическим мышам активировала провоспалительный сигнальный путь TLR4/NF- κ B, увеличивала нейровоспаление (активность микроглии) в гиппокампе и в медиальной префронтальной коре и нарушала когнитивные функции мышей [5].

В-третьих, препараты, используемые для лечения психических расстройств, могут нарушать профиль микробиома, вызывая метаболические нарушения, усугубляющие состояние ЦНС. Общеизвестно, что антибиотики крайне негативно влияют на микробиом кишечника. В то же время, гораздо менее известно, что некоторые психотропные препараты также негативно действуют на микробиом [6]. Всё большее количество экспериментальных и клинических данных указывает на существенное влияние антипсихотических препаратов на состав микробиома и, также, на

влияние микробиома на фармакокинетику антипсихотических препаратов [7, 8].

Пробиотики (живые микроорганизмы, используемые в терапевтических целях) могут улучшать состояние микробиома у пациентов, принимающих психотропные препараты. Например, оланзапин провоцирует повышение аппетита (вплоть до булимии), что приводит к повышению массы тела пациентов. Приём оланзапина совместно с бифидобактериальными пробиотиками способствует нормализации микробиоты, что снижает вызываемое оланзапином повышение аппетита и уменьшает набор избыточной массы тела [9].

Цитируемые выше результаты исследований чрезвычайно важны для качественного подтверждения существования взаимосвязей между состоянием микробиома и патофизиологией психических расстройств. Весьма интересно установить количественные закономерности, позволяющие оценить риск развития тех или иных психических расстройств на основании анализа профиля микробиома. Иначе говоря, перспективно выявить у пациентов отклонения состояния микробиома, ассоциированные с развитием психических нарушений. Выявив такие отклонения микробиома, можно разрабатывать балльные шкалы для оценки состояния пациентов с психическими расстройствами.

В настоящей работе представлены результаты сравнительного анализа профилей микробиома пациентов с психическими и поведенческими расстройствами ($n=30$) и здоровых добровольцев ($n=10$). У всех участников исследования методом масс-хроматоспектрометрии [10] определялись профили молекулярных показателей микробиома в крови. На основе анализа отличий профилей микробиома были предложены и верифицированы балльные шкалы, которые можно рассматривать как показатели микробиома, характерные для пациентов с психическими расстройствами. Используя только информацию о микробиоме, данные шкалы позволяют (1) отличать пациентов от здоровых обследуемых с высокой чувствительностью и специфичностью и (2) ранжировать обследуемых по степени нарушения микробиома и необходимого лечения.

Материалы и методы

В исследование вошли 30 пациентов 36 ± 12 лет с психическими и поведенческими расстройствами, которые не употребляли антибиотики по крайней мере, за 6 месяцев до начала исследования. Все пациенты находились в стадии ремиссии и психотропные препараты не получали. Критерием исключения был приём каких-либо препаратов в течение предшествующей недели до забора крови. Были собраны данные для трёх групп пациентов: F10 Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя ($n=10$), F20 Шизофрения, параноидная ($n=10$), F31 Биполярное аффективное расстройство ($n=10$). Данные микробиомных профилей пациентов сравнивались с данными для здоровых добровольцев ($n=10$).

Определение микробиомных профилей (молекулярных показателей микробиома в крови) проводилось методом хромато-масс-спектрометрии. В основе данного метода лежит высокоточное определение содержания специфических маркерных молекул (высших жирных кислот, входящих в состав клеточных липидов микроорганизмов) посредством газовой хроматографии с масс-спектрометрией (ГХ-МС). Данный биохимический метод позволяет измерять концентрации более 100 родоспецифичных и видоспецифичных микробных маркёров и оценивать численность различных бактерий микробиома человека [10].

Кровь из пальца в количестве не менее 100 мкл отбиралась в пробирку с гепарином/ЭДТА и помещалась в холодильник. Для анализа цельную кровь

Таблица 1.
Уровни биобезопасности (УББ) и биологические роли представителей микробиома человека.

Параметр микробиома	УББ	Биологические роли микроорганизма
<i>Ruminococcus spp</i>	1	Микробиота кишечника, переработка растительных полисахаридов, снижение воспаления
<i>Staphylococcus</i>	2	Внутрибольничные инфекции, бактериемия, инфекции мочевыводящих путей, пневмонии
<i>Streptococcus mutans</i>	1	Развитие кариеса
<i>Micromycetes spp (сумостерол)</i>	1	Синтез ситостерола
<i>Herpes simplex</i>	2	Герпетическая инфекция
<i>Clostridium ramosum</i>	2	Микробиом кишечника, способствует усилению усвоения углеводов и жиров.
<i>Eubacterium spp</i>	1	Типичная нормофлора ЖКТ, синтез КЦЖК, переработка клетчатки
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	Биопленки на катетерах, эндокардит
<i>Eggerthella lenta</i>	2	Нормальная микрофлора ЖКТ, деконъюгирует желчные кислоты, участвуют в смешанных инфекциях
<i>Propionibacterium freudenreichii</i>	1	Закваска швейцарского сыра, возможное использование в качестве пробиотика, стимулирует рост бифидобактерий, регулирует секрецию цитокинов эпителиоцитами ЖКТ
<i>Lactococcus spp</i>	1	Пробиотик, ферментация йогурта
<i>Clostridium tetani</i>	2	Возбудитель столбняка, продуцирует токсин тетаноспазмин
<i>Streptococcus spp</i>	2	Вызывают пневмонии, бронхиты, ЛОР-инфекции, в том числе деструктивные, менингиты, бактериемию
<i>Actinomyces viscosus</i>	2	Хроническая гнойная гранулематозная инфекция при кариесе
<i>Aspergillus spp</i>	2	Вызывают аспергиллёзы, продуцируют микотоксины, афлатоксины
<i>Propionibacterium acnes</i>	1	Акне, блефарит
<i>Rhodococcus spp</i>	1	Синтез стероидов, деградация ксенобиотиков
<i>Alcaligenes spp</i>	1	При ослабленном иммунитете вызывает бактериемию, перитонит и менингит, устойчивость к цефалоспорином, аминогликозидам, азтреонаму
<i>Streptomyces spp</i>	1	Производит антибиотики природного происхождения (стрептомицин, неомицин, ципемидин, гризеомицин, ботромицины, хлорамфеникол)
<i>Bifidobacterium spp</i>	1	До 85% микробиома, всасывание и гидролиз жиров, вырабатывают уксусную, молочную, янтарную кислоты, витамины группы В
<i>Lactobacillus spp</i>	1	Пробиотик, тормозит диарею, острый гастроэнтерит, полезен при лечении депрессии и атопического дерматита

в количестве 40 мкл пипеткой переносили в виал емкостью 1,5 мл, с завинчивающейся крышкой с тефлонированной прокладкой, подсушивали (при снятой крышке) в термостате при 80С с добавлением 40 мкл метанола для ускорения сушки.

Анализ микробиомных маркеров проводился на оборудовании ООО «МедБазис». Референсные интервалы (нормы значений) исследованных показателей микробиома взяты из методического пособия [10].

Анализ данных профилей микробиома человека

При рассмотрении результатов анализа профилей микробиома мы использовали «уровни биобезопасности» (УББ), рекомендованные для исследованных микроорганизмов (табл. 1). Значения УББ приблизительно соответствуют различию между «патогенными» и «непатогенными» штаммами, но с практической точки зрения (необходимые меры безопасности при проведении экспериментов с данным штаммом).
Уровень биобезопасности 1 (УББ-1) соответствует микроорганизмам, которые, в норме, не вызывают заболевания у здоровых людей и полностью соответствует стандартным правилам работы в лаборатории. УББ-1 используется для работы с микроорга-

низмами, которые не вызывают развитие инфекций у здоровых взрослых.
Уровень биобезопасности 2 (УББ-2) соответствует микроорганизмам с умеренной потенциальной опасностью. Это включает в себя различные микробы, вызывающие лёгкие заболевания у людей, но трудно переносятся воздушно-капельным путём. При выполнении стандартных микробиологических процедур с этими возбудителями можно работать на открытых лабораторных столах при использовании маски, халата и перчаток. Возможно использование боксов биологической безопасности и безопасной центрифуги.

Методы анализа данных

Для стандартной обработки результатов исследования использовались методы математической статистики, включающие расчет числовых характеристик

случайных величин, проверки статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного

анализа. Сравнение прогнозируемых и наблюдаемых частот встречаемости исследуемых признаков проводилось с помощью критерия Хи-квадрат, Т-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни и теста Стьюдента. Использовалась прикладная программа STATISTICA 10.0 и электронные таблицы Microsoft Excel.

Помимо стандартных методов статистики, в ходе анализа данных скрининга были исполь-

зованы новые математические подходы для построения метрических карт и нахождения наиболее информативных признаков [11–13]. Использование этих новейших методов анализа связано с тем, что обычные статистические модели не позволяют проводить исчерпывающего анализа взаимосвязей в больших массивах разнородных признаков.

Построение балльных шкал

Балльные шкалы строились на основании поиска оптимального набора весов признаков в рамках решения задачи линейного прогнозирования. Иначе говоря, отклик «у» (т.е. наличие патологии) прогнозировался на основании суммирования признаков/предикторов « c_j » с весами « ω_j » по формуле $y = \sum_j \omega_j c_j$. Условием наличия патологии у пациента являлось превышение откликом $y = \sum_j \omega_j c_j$ некоторого порогового значения «С», $y > C$. Для решения данной задачи методами топологического анализа находились оптимальные значения весов ω_j [13]. Верификация каждой из разработанных балльных шкал проводилась в кросс-валидационных экспериментах с дизайном “leave-one-out” (для выборки из n участников веса ω_j вычисляются на основании данных $n-1$ участников, случайно выбранных из n участников, а тестируется схема прогнозирования на одном остающемся участнике).

Результаты

Данные, собранные для всех участников исследования (пациентов и здоровых), были представлены в виде таблицы из 62 показателей (возраст, пол, масса тела, диагнозы, показатели микробиомного профиля и др.). Микробиомный профиль включил 42 параметра: абсолютные значения содержания каждого из микроорганизмов в таблице 1 (21 параметр) и величины, описывающие соответствия абсолютных значений референсным интервалам (21 параметр) [10]. Соответствие показателя референсному интервалу кодировалось следующим образом: 0 – абсолютное значение менее нижней границы референсного интервала, 1 – абсолютное значение внутри референсного интервала, 2 – абсолютное значение более верхней границы референсного интервала.

Для анализа информативности полученных показателей мы применили ряд современных методов интеллектуального анализа данных. Как было отмечено выше, в ходе исследования каждый пациент описывался массивом из 62 параметров. Такой массив данных соответствует $62 \times 61 / 2 = 1891$ парных корреляций параметров, 37820 тройственных взаимодействий и т.д. При использовании только стандартных статистических подходов невозможно компактно описать все эти взаимодействия между изученными параметрами.

Применённые в настоящей работе методы анализа позволили наглядно представить весь массив взаимодействий параметров микробиома на диаграмме, называемой «метрической картой исследования». Метрическая карта исследования представляет каждый из исследованных параметров точкой на плоскости (рис. 1). Расстояние между каждой парой точек пропорционально степени взаимодействия (корреляции) между соответствующими параметрами. Периферическое и достаточно близкое расположение точек,

соответствующих исследованным психическим расстройствам на метрической карте (рис. 1) указывает на близость значений показателей микробиома для различных патологий.

Анализ метрической карты настоящего исследования позволил систематически изучить весь комплекс взаимодействий 62 параметров и найти информативные показатели, которые перспективно включать в разрабатываемые балльные шкалы. В частности, анализ позволил сделать весьма важный вывод: значения исследованных показателей микробиома существенно не отличались между собой для изученных психических расстройств, но выражено отличались от значений в контрольной группе. Данный вывод был подтверждён результатами статистического анализа (табл. 2).

Отсутствие выраженных отличий в показателях микробиома между группами пациентов с разными психическими расстройствами позволило объединить их в одну группу. В результате анализа данных по объединенной группе пациентов были выявлены достоверные отличия в значениях многих показателей микробиома (табл. 3), подтверждающие достоверность приведенных выше отличий для отдельных патологий (табл. 2).

Из таблицы видно отсутствие достоверных различий в значениях исследованных показателей микробиома между пациентами с разными психическими расстройствами. Соответственно, показатели, позволяющие отличать пациентов в объединенной группе от здоровых, могут рассматриваться как показатели наличия микробиома, характерного для пациентов с психическими расстройствами. (табл. 4). Достоверная корреляция между верхними границами референсного интервала и пороговыми значениями, формирующими оптимальный показатель (рис. 2) подтверждает адекватность предлагаемых в работе [10] референсных интервалов.

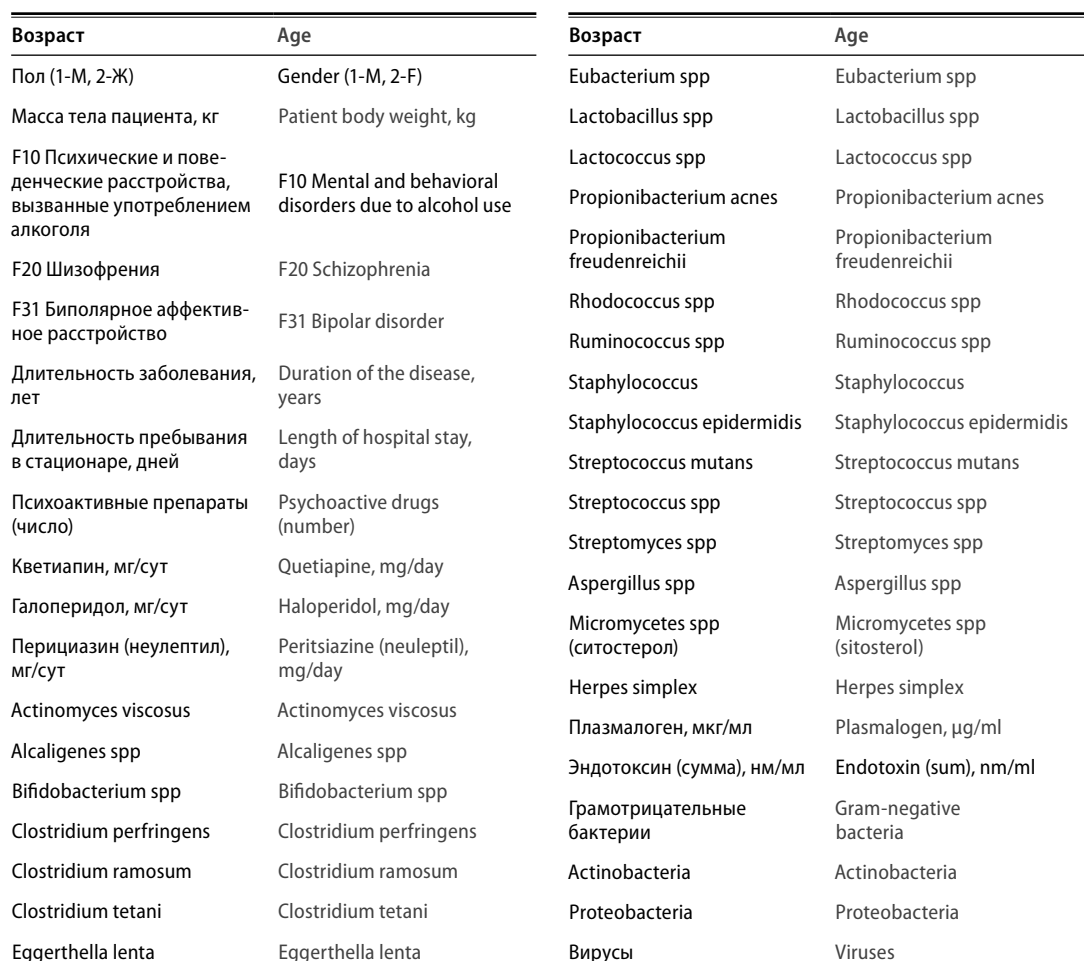


Таблица 2. Различия в значениях исследованных показателей микробиома для различных групп патологий. F10, психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя; F20, шизофрения параноидная; F31, биполярное аффективное расстройство.

Примечания. Уровни бактерий и вирусов измеряются в кл/г×10⁵, уровни плазмалогена – в мкг/мл. НЗ, статистически не значимые различия. «Р*», достоверность отличий при сравнении с контрольной группой.

Table 2. Differences in the values of the studied parameters of the microbiome for different groups of pathologies. F10, mental and behavioral disorders due to alcohol use; F20, paranoid schizophrenia; F31, bipolar disorder.

Microbiome parameter Healthy (n = 10) F10 (n = 10) P × F20 (n = 10) P × F31 (n = 10) P *

Notes. The levels of bacteria and viruses are measured in cells/g × 10⁵, the levels of plasmalogen are measured in µg / ml. NZ, statistically insignificant differences. "P *", the reliability of differences when compared with the control group.

Параметр микробиома Microbiome parameter	Здоровые Healthy (n=10)	F10 (n=10)	P*	F20 (n=10)	P*	F31 (n=10)	P*
<i>Actinomyces viscosus</i>	1139.4 ± 401.5	533.7 ± 110.9	0.0126	818.7 ± 146.4	H3	688.3 ± 125.5	0.03293
<i>Clostridium coccoides</i>	145.8 ± 66.5	101.7 ± 54.2	H3	59 ± 28.6	0.0225	145.3 ± 128.8	H3
<i>Clostridium ramosum</i>	4168.4 ± 753.8	2346.3 ± 470.7	0.0029	996 ± 1097.1	0.00959	2160.7 ± 1940.9	H3
<i>Clostridium tetani</i>	953.4 ± 1357.7	3339 ± 1905.1	0.0533	2492.3 ± 512.5	0.03343	4706.7 ± 1370.9	0.00865
<i>Eubacterium spp</i>	4869.2 ± 1050.9	7119 ± 2015.7	H3	7766.7 ± 1136.8	0.01127	10390 ± 1777.5	0.0091
<i>Lactococcus spp</i>	1177.6 ± 507	339.3 ± 129.7	0.0091	392.7 ± 150.1	0.01143	818 ± 262.9	H3
<i>Propionibacterium freudenreichii</i>	3054.2 ± 739.1	1027.3 ± 387.7	0.0011	1515.3 ± 805.2	0.02697	2393 ± 209.5	0.05975
<i>Pseudonocardia spp</i>	58.4 ± 15.9	27.7 ± 22	0.0588	22 ± 8.9	0.003	162.3 ± 100.9	H3
<i>Ruminococcus spp</i>	1837 ± 649.7	580.3 ± 267.2	0.0049	777 ± 306	0.01057	833.3 ± 118.8	0.01208
<i>Staphylococcus</i>	975.4 ± 156.7	359 ± 122.1	0.0006	444.7 ± 135.4	0.00205	521.3 ± 95.1	0.00114
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	11.8 ± 11.7	42.3 ± 8.7	0.0035	41.3 ± 11.9	0.01217	79.3 ± 43.8	0.05536
<i>Streptococcus mutans</i>	623.6 ± 187.7	302.3 ± 139.9	0.0182	344.7 ± 115.1	0.02042	356.7 ± 68.9	0.01578
<i>Streptococcus spp</i>	1335.6 ± 1428.1	0 ± 0	0.0523	2.7 ± 4.6	0.05259	705.3 ± 159.1	H3
<i>Streptomyces spp</i>	368 ± 90.7	84.3 ± 35.8	0.0005	87 ± 26.5	0.00064	49.3 ± 85.4	0.00264
<i>Micromycetes spp (сумостерол)</i>	1708.6 ± 951.5	0 ± 0	0.008	0 ± 0	0.00796	4.3 ± 5.9	0.00803
<i>Herpes simplex</i>	1016.2 ± 200.8	1945 ± 629.1	0.0587	2377.7 ± 356.9	0.00559	2608.7 ± 920.6	0.04586

Таблица 3.	Достоверность отличий для объединенной группы, включившей пациентов с психическими расстройствами и здоровыми.	Параметр микробиома Microbiome parameter	Пациенты Patients		Контроль Control		P
Примечания.	Показатели микробиома расположены по алфавиту. Уровни бактерий и вирусов измеряются в кл/г×10 ⁵ .		(n=30)		(n=10)		
			M	M	M	M	
Table 3.	Significance of differences for the combined group, which included patients with mental disorders and healthy.	<i>Actinobacteria</i>	4898	1648	8971	4098	0.044868
		<i>Actinomyces viscosus</i>	680	166	1139	401	0.030355
	Microbiome parameter Patients (n = 30) Control (n = 10) P	<i>Alcaligenes spp</i>	205	65	163	34	0.069788
		<i>Aspergillus spp</i>	312	237	164	87	0.061196
	Microbiome indicators are listed alphabetically. The levels of bacteria and viruses are measured in cells / g × 10 ⁵ .	<i>Bifidobacterium spp</i>	1464	782	1004	128	0.059769
		<i>Clostridium ramosum</i>	1834	1304	4168	754	0.00058
Notes.		<i>Clostridium tetani</i>	3513	1542	953	1358	0.005
		<i>Eggerthella lenta</i>	424	158	623	111	0.009199
		<i>Eubacterium spp</i>	8425	2093	4869	1051	0.000589
		<i>Herpes simplex</i>	2310	654	1016	201	0.000118
		<i>Lactobacillus spp</i>	1501	570	406	281	0.000217
		<i>Lactococcus spp</i>	517	281	1178	507	0.019908
		<i>Micromycetes spp (сумостерол)</i>	1.44	3.64	1708	951	0.007986
		<i>Propionibacterium acnes</i>	30	50	98	73	0.057685
		<i>Propionibacterium freudenreichii</i>	1645	755	3054	739	0.004301
		<i>Proteobacteria</i>	205	65	163	34	0.069788
		<i>Rhodococcus spp</i>	97	53	153	42	0.025124
		<i>Ruminococcus spp</i>	730	241	1837	650	0.008288
		<i>Staphylococcus</i>	442	125	975	157	0.000172
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	54	30	12	12	0.001424

Таблица 3. продолжение
Table 3. continuation

Параметр микробиома Microbiome parameter	Пациенты Patients		Контроль Control		P
	(n=30)		(n=10)		
	M	M	M	M	
<i>Streptococcus mutans</i>	335	100	624	188	0.011066
<i>Streptococcus spp</i>	236	361	1336	1428	0.08056
<i>Streptomyces spp</i>	74	52	368	91	0.000394
Вирусы	2310	654	1016	201	0.000118
Грамотрицательные бактерии	205	65	163	34	0.069788
Плазмалоген, мкг/мл	47	15	16	2	0.000159
Эндотоксины (сумма), нм/мл	0.64	0.20	0.52	0.11	0.079638

Таблица 4. Показатели микробиома, характерного для пациентов с психическими расстройствами (n=30).
Примечание. «Верх. Норм.», верхняя граница референсного интервала (нормы); «Инф. порог», информативное пороговое значение, позволяющее формировать наиболее информативный предиктор; «знак», знак соотношения «больше» или «меньше», формирующий наиболее информативный (оптимальный) предиктор. «Чувст.», чувствительность предиктора, «Специф.», специфичность показателя. F1, аккуратность распознавания, вычисленная как среднее геометрическое чувствительности и специфичности.
Table 4. Indicators of the microbiome characteristic of patients with mental disorders (n = 30).
Note. "Top. Normal", the upper limit of the reference interval (norm); "Inf. threshold", an informative threshold value that allows the formation of the most informative predictor; "Sign", the sign of the ratio "more" or "less", which forms the most informative (optimal) indicator. "Sens.", Predictor sensitivity, "Spec.", Indicator specificity. F1, recognition accuracy, calculated as the geometric mean of sensitivity and specificity.

Параметр микробиома Microbiome Parameter	Верх. Норм. Top. Norm.	Знак Inf sign.	Инф. Порог Threshold of Sens.	Чувст. Sensitivity	Специф. Спец.	F1
<i>Ruminococcus spp</i>	460	<	1150	100%	100%	100%
<i>Staphylococcus</i>	464	<	700	100%	100%	100%
<i>Streptococcus mutans</i>	182	<	470	100%	100%	100%
<i>Micromyces spp (цитостерол)</i>	857	<	800	100%	100%	100%
<i>Herpes simplex</i>	800	>	1400	100%	100%	100%
Плазмалоген (по 16а), мкг/мл	50	>	20	100%	100%	100%
Вирусы	1444	>	1400	100%	100%	100%
<i>Clostridium ramosum</i>	1721	<	3100	100%	89%	94%
<i>Eubacterium spp</i>	5743	>	6300	100%	89%	94%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	72	>	30	100%	89%	94%
<i>Eggerthella lenta</i>	273	<	600	83%	100%	91%
<i>Propionibacterium freudenreichii</i>	1848	<	2700	83%	100%	91%
<i>Lactococcus spp</i>	563	<	600	100%	78%	88%
<i>Clostridium tetani</i>	438	>	1800	82%	89%	85%
<i>Streptococcus spp</i>	138	<	1000	71%	100%	83%
<i>Actinomyces viscosus</i>	670	<	800	100%	67%	80%
<i>Actinobacteria</i>		<	5000	100%	67%	80%
<i>Aspergillus spp</i>	188	>	150	80%	78%	79%
<i>Propionibacterium acnes</i>	22	<	90	69%	89%	78%
<i>Rhodococcus spp</i>	72	<	170	69%	89%	78%
<i>Alcaligenes spp</i>	60	>	145	60%	89%	71%
Грамотрицательные бактерии		>	200	100%	56%	71%
<i>Proteobacteria</i>	200	>	200	100%	56%	71%
Эндотоксин (сумма), нм/мл	0.5	>	0.5	56%	78%	65%
<i>Streptomyces spp</i>	90	<	61	100%	44%	62%

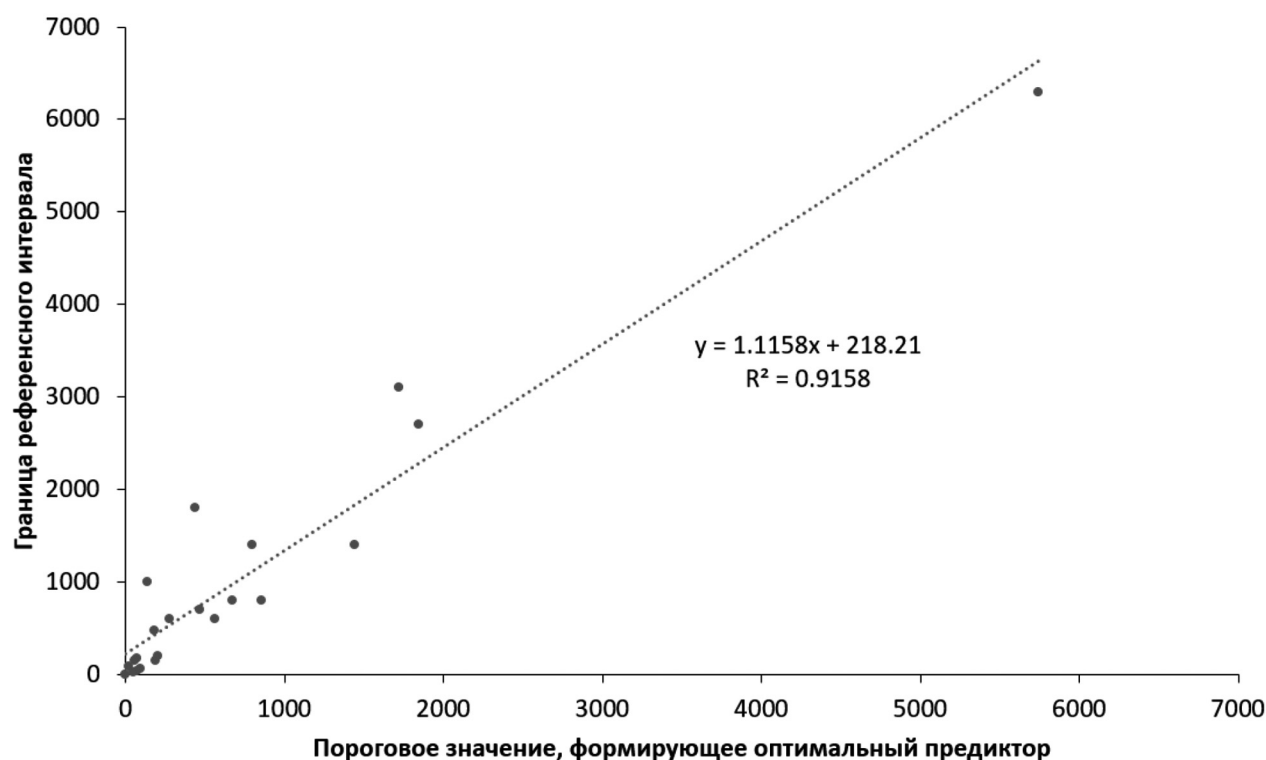


Рисунок 2.

Корреляция между верхними границами референсного интервала и пороговыми значениями, формирующими оптимальный предиктор для показателей микробиома у пациентов с психическими расстройствами

Figure 2.

Correlation between the upper limits of the reference interval and the threshold values that form the optimal predictor for microbiome indicators in patients with mental disorders

Построение балльных шкал на основании профилей микробиома, позволяющих предположить наличие психических и поведенческих расстройств

Отсутствие существенных и достоверных различий в профилях микробиома между пациентами с разными психическими расстройствами (табл. 2) не позволяет предположить наличие конкретного психического расстройства на основании данных микробиома. В то же время, достоверные отличия многих показателей микробиома между пациентами с психическими и поведенческими расстройствами в объединённой группе ($n=30$) и здоровыми добровольцами ($n=10$) позволило выделить соответствующие информативные показатели в профиле микробиома (табл. 4). Балльные шкалы строились по схеме $y = \sum \omega_j c_j > C$ и верифицировались в кросс-валидационных экспериментах с дизайном “leave-one-out” (см. методы).

Верифицированная балльная шкала № 1 (на основе абсолютных значений параметров микробиома)

В шкалу (табл. 5) входят 5 «положительных» показателей, которые встречаются только у пациентов с психическими расстройствами и 5 «отрицательных» показателей, которые практически никогда не встречаются у этих пациентов. Абсолютные значения весов всех 10 показателей одинаковы и равны единице. Значения шкалы изменяются от +5 (микробиом, характерный для пациентов с психическими расстройствами) до -5 (физиологический микробиом). $C=1$ в схеме прогнозирования $y = \sum \omega_j c_j > C$. При $C=1$ чувствительность и специфичность шкалы как показателя, характерного для пациентов с психическими расстройствами составили 100% (в кросс-валидации “leave-one-out”).

Предикторы в таблице 5, соответствующие недостатку физиологической микробиоты, основаны на оценке содержания полезных представителей микробиома кишечника, способствующих переработке растительных полисахаридов, снижению воспаления (*Ruminococcus spp*), оптимизации усвоения углеводов и жиров (*Clostridium ramosum*), синтезу фитостеролов (*Micromycetes spp*). Интересно отметить, что два

Таблица 5.

Примечания.

Балльная шкала на основе абсолютных значений параметров микробиома.

*1 Уровни бактерий и вирусов определяются как кл/г×10⁵, уровни плазмалогена – мкг/мл. Предиктор состоит из знака «>» и порогового значения параметра. «Ч», чувствительность, «С», специфичность предиктора. Абсолютные веса всех предикторов одинаковы и равны 1.0. Вычисление суммарного балла производится по формуле $\sum \omega_j c_j$, где ω_j – вес предиктора, а c_j равно единице (если выполнено условие, приведённое в колонке «предиктор») или нулю (в противном случае).

Table 5.

Scoring scale based on absolute values of microbiome parameters.

Microbiome parameter * 1 Patients Healthy P Predictor Sens Spec

Notes.

* 1 Levels of bacteria and viruses are defined as cells / g × 10⁵, levels of plasmalogen – µg / ml. The indicator consists of the sign “>” and the threshold value of the parameter. “Sens”, sensitivity, “Spec”, specificity of the indicator. The absolute weights of all indicators are the same and equal to 1.0. The total score is calculated according to the formula $\sum \omega_j c_j$, where ω_j is the weight of the indicator, and c_j is equal to one (if the condition given in the “predictor” column is fulfilled) or zero (otherwise).

j	Показатель микробиома*1 Microbiome parameter * 1	Пациенты Patients	Здоровые Healthy	P	ω_j	Предиктор Predictor	Ч Sens	С Spec
1	<i>Ruminococcus spp</i>	730±241	1837±650	0.00828	–1	>1150	100%	100%
2	<i>Staphylococcus</i>	442±125	975±157	0.00017	–1	>700	100%	100%
3	<i>Streptococcus mutans</i>	335±100	624±188	0.01106	–1	>470	100%	100%
4	<i>Micromycetes spp</i> (ситостерол)	1.44±3.64	1708±951	0.00798	–1	>800	100%	100%
5	<i>Clostridium ramosum</i>	1834±1304	4168±754	0.00058	–1	>3100	100%	89%
6	<i>Herpes simplex</i>	2310±654	1016±201	0.00011	+1	>1400	100%	100%
7	Плазмалоген	47±15	16±2	0.00015	+1	>20	100%	100%
8	<i>Clostridium tetani</i>	3513±1542	953±921	0.00522	+1	>1800	82%	89%
9	<i>Eubacterium spp</i>	8425±2093	4869±1051	0.00058	+1	>6300	100%	89%
10	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	54±30	12±12	0.00142	+1	>30	100%	89%

показателя состояния микробиома, соответствующие очевидно патогенным бактериям (*Staphylococcus* – ассоциированы с внутрибольничными инфекциями и бактериемией, *S. mutans* – развитие кариеса) вошли в шкалу с отрицательными весами (т.е. достаточное количество этих бактерий необходимо для снижения оценки связи микробиома с психическими расстройствами).

Показатели, соответствующие избытку патогенной микробиоты, включили повышенное содержание герпесвируса *H. simplex*, *C. tetani* (возбудитель столбняка, продуцирует токсин тетаноспазмин), *S. epidermidis* (формирует биопленки на катетерах и способствует развитию эндокардита) и повышенное содержание бактериальных антеизопальмитиновых плазмалогенов (фосфолипидов, у которых в первом положении глицерина находится не жирная кислота, а остаток спирта с длинной алифатической цепью). Известно, что плазмалогены участвуют в обмене арахидоновой кислоты и могут накапливаться при некоторых патологических состояниях (например, при ишемии тканей). Кроме того, показатель микробиома, встречавшийся у больных с психическими расстройствами повышается при более высоких уровнях эубактерий (*Eubacterium spp*) – типичных представителей нормофлоры ЖКТ (уровни которых, тем не менее, достоверно повышены у пациентов с психическими расстройствами, см. табл. 5).

С использованием данных в таблице 5, применение шкалы осуществляют следующим образом. На основании значений параметров микробиома конкретного пациента (полученных биохимическим методом, описанным в методическом пособии [10]) устанавливается наличие у пациента каждого предиктора c_j в таблице 5 ($c_j=1$ если условие предиктора выполнено и $c_j=0$ в противном случае). Производится вычисление суммарного балла по формуле $\sum \omega_j c_j$, где ω_j – вес предиктора из таблицы 5. Сумма баллов более +1 соответствует состоянию микробиома, характерному для пациентов с психическими расстройствами. Сумма баллов –1 и менее указывает на состояние микробиома, характерного для здоровых.

Верифицированная балльная шкала № 2 (на основе соответствия показателей состояния микробиома референсным интервалам)

Референсные интервалы (нормы значений исследованных показателей микробиома) взяты из методического пособия [10]. Для применения шкалы № 2 абсолютное значение показателя кодируется в соответствии с референсным интервалом для данного показателя: 0 – абсолютное значение менее

Таблица 6.
Балльная шкала на основе соответствия показателей состояния микробиома референсным интервалам.
Table 6.
A point scale based on the correspondence of indicators of the state of the microbiome to the reference intervals.
j Parameter of the microbiome
Patients Healthy P Weight

j	Показатель микробиома Parameter of the microbiome	Пациенты Patients	Здоровые Healthy	P	Вес (Weight) ω_j
1	<i>Micromycetes spp</i> (ситостерол)	0±0	1.8±0.45	0.00042	-1.037
2	<i>Staphylococcus spp</i>	0.89±0.78	2±0	0.00137	-0.509
3	<i>Streptomyces spp</i>	0.89±0.6	2±0	0.00027	-0.509
4	<i>Nocardia asteroides</i>	0±0	0.8±0.8	0.04965	-0.442
5	<i>Propionibacterium acnes</i>	0.78±0.77	1.8±0.45	0.01003	-0.441
6	<i>Propionibacterium freudenreichii</i>	0.78±0.73	1.8±0.45	0.00567	-0.441
7	<i>Clostridium ramosum</i>	1±0.87	2±0	0.00425	-0.424
8	<i>Lactococcus spp</i>	0.78±0.67	1.6±0.55	0.01617	-0.288
9	<i>Actinomyces viscosus</i>	1.22±0.67	2±0	0.00404	-0.254
10	<i>Rhodococcus spp</i>	1.22±0.83	1.8±0.45	0.05860	-0.103
11	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.56±0.53	0±0	0.02546	0.425
12	Плазмалоген	1.11±0.6	0±0	0.00027	0.85
13	<i>Clostridium tetani</i>	2±0	0.8±0.7	0.03524	0.918
14	<i>Eubacterium spp</i>	1.78±0.44	0.8±0.45	0.00200	0.919
15	<i>Herpes simplex</i>	2±0	1.4±0.55	0.03524	1.09

нижней границы референсного интервала, 1 – абсолютное значение внутри референсного интервала, 2 – абсолютное значение более верхней границы референсного интервала. Значения данной шкалы лежат в диапазоне от +10 (микробиом у больных) до -10 (здоровый микробиом).

В случае исследованной выборки значения шкалы у пациентов с диагнозами F10, F20, F31 составили 4.16 ± 1.02 (95% ДИ 3.2–5.4), что достоверно отличалось от значений в группе здоровых (-4.90 ± 1.34 , 95% ДИ -6.3...-2.9, $P=2.6 \cdot 10^{-6}$). При $C=1$ чувствительность и специфичность шкалы как показателя характерного для пациентов с психическими расстройствами составили 100% (в кросс-валидации “leave-one-out”).

Вычисление суммарного балла производилось по формуле $\sum_j \omega_j c_j$, где ω_j – вес, а c_j – кодированное значение показателя (в соответствии с референсными интервалами, см. текст). Приведены средние значения кодированных показателей c_j для пациентов и здоровых. Суммирование по j производилось по всем показателям в таблице.

Показатели, соответствующие недостатку физиологической микробиоты у пациентов с психическими расстройствами, входят в шкалу (табл. 6) с отрицательными весами: бактерии-биосинтетики *Micromycetes* (синтез ситостерола), *Streptomyces* (производят антибиотики природного происхождения стрептомицин, неомицин, ципемидин, гризимицин, ботромицины, хлорамфеникол), *Rhodococcus* (синтез биоактивных стероидов и деградация ксенобиотиков).

Снижению показателя микробиома, характерного для пациентов с психическими расстройствами, соответствует повышенное содержание бактерий *Propionibacterium freudenreichii* (закваска швейцарского сыра, возможно использование в качестве пробиотика, стимулирует рост бифидобактерий, регулирует секрецию цитокинов эпителиоцитами ЖКТ), *Lactococcus* (пробиотик, также используется в ферментации йогурта) и *C. ramosum* (компонент микробиома кишечника человека, способствует усвоения углеводов и жиров).

Парадоксально, но отрицательные значения весов установлены и для патогенных *Staphylococcus* (внутрибольничные инфекции, бактериемия, инфекции мочевыводящих путей, пневмонии), *N. asteroides* (вызывают нокардиоз, тяжелую легочную инфекцию при ослабленном иммунитете), *P. acnes* (вызывают акне вульгарис, блефарит, эндофтальмит) и *A. viscosus* (хроническая гнойная гранулематозная инфекция при кариесе).

Показатели, соответствующие избытку патогенной микробиоты включают не только патогенные *S. epidermidis* (био пленки на катетерах, эндокардит), *C. tetani* (продуцирует токсин тетаноспазмин), вирус *H. simplex* и бактериальные плазмалогены, но и типичных представителей нормофлоры ЖКТ – *Eubacterium spp* (переработка клетчатки).

С использованием данных таблицы 6, значение по шкале № 2 вычисляется следующим образом. На основании значений параметров микробиома конкретного пациента [1] абсолютное значение j -го показателя в таблице 6 кодируется в соответствии с референсным интервалом для данного показателя ($c_j=0$ – абсолютное значение менее нижней границы референсного интервала, $c_j=1$ – абсолютное значение внутри референсного интервала, $c_j=2$ – абсолютное значение более верхней границы референсного

интервала). Вычисление суммарного балла производится по формуле $\sum \omega_j c_j$, где ω_j – вес из таблицы 6, а c_j – кодированное значение показателя. Сумма баллов более +1 соответствует состоянию микробиома, характерного для пациентов с психическими расстройствами. Сумма баллов менее –1 и указывает на физиологический микробиом.

Обсуждение результатов

Разработанные балльные шкалы позволяют с достаточной достоверностью отличать пациентов с диагнозами F10, F20, F31 в объединённой группе от группы здоровых при использовании $C=+1$ в качестве порогового значения. Значения сумм $y = \sum \omega_j c_j$, вычисленные по каждой из шкал, могут рассматриваться как показатели микробиома, характерного для пациентов с психическими расстройствами. Используемые методы анализа данных, позволившие получить статистически значимые результаты при столь маленькой выборке в группах пациентов ($n=30$) и контроля ($n=10$), подробно описаны в работах [11–13] и в других публикациях научной школы академика РАН Журавлёва Ю. И.

Современные исследования, в которых так или иначе затронута задача взаимосвязи состояния микробиома с психическими расстройствами, ограничены качественной идентификацией изменений микробиоты при различных психических расстройствах. Например, оценивались взаимосвязи между микробиомом кишечника, структурой и функцией мозга у пациентов с шизофренией ($n=38$). Обнаружено, что у пациентов, по сравнению с контрольной группой, относительная численность бактерий *Ruminococcus* и *Roseburia* была достоверно ниже, а численность бактерий *Veillonella* – достоверно выше. Анализ данных МРТ показал, что степень разнообразия микробиоты кишечника коррелировала с объемом серого вещества (показатель “GMV” по МРТ) и региональной однородностью тканей мозга (показатель “ReHo”) [14]. Однако, полученные в цитируемой работе результаты не позволяют достоверно отличать пациентов от здоровых добровольцев на основе измеренных показателей микробиома и не дают количественных характеристик микробиома обследованных.

В исследовании, включавшем больных болезнью Альцгеймера, [15] были установлены взаимосвязи между разнообразием бактериальных таксонов в зубном налёте и болезнью Альцгеймера (БА). По сравнению с контрольной группой здоровых пожилых людей у пациентов с БА наблюдалось значительное увеличение *Lactobacilles*, *Streptococcaceae* и *Firmicutes/Bacteroidetes* и уменьшение *Fusobacterium*. Хотя установленные изменения микробиома могут быть использованы для выявления потенциальных биомаркеров БА. Однако, в работе [15] не было предложено методов для количественной оценки взаимосвязи каждого из исследованных представителей микробиома и психического состояния пациентов. Поэтому, разработанные и предлагаемые нами балльные шкалы уникальны и не имеют аналогов в мировой практике.

Примеры применения балльных шкал

Пример 1.

Мужчина 47 лет, с диагнозом «F10 Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя», длительность заболевания более 10 лет. Установлены сниженные количества *Ruminococcus spp* и повышенные – *Herpes simplex*, плазмалогена, *Eubacterium* и *S.epidermidis*. Балл по шкале в таблице 1 составил +3, по шкале в таблице 2 составил +5.4, что соответствует микробиому, характерному для пациентов с психическими расстройствами.

Пример 2.

Мужчина 32 лет, с диагнозом «F20 Шизофрения» (уточнённый диагноз «F20.20 Шизофрения параноидная, длительность заболевания 14 лет. В профиле микробиома обнаружены повышенные количества *H.simplex*, плазмалогена, *C.tetani*, *Eubacterium*, *S.epidermidis*. Балл по шкале в таблице 1 составил +3, по шкале в таблице 2: +4.2, что соответствует микробиому пациента с психическими расстройствами. Рекомендовано повышение обеспеченности *Ruminococcus*, *Micromycetes spp* (*цитостерол*), *C.ramosum*.

Пример 3.

Мужчина 62 лет, без психической патологии. Несмотря на то, что в профиле микробиома обнаружены повышенные уровни *Clostridium tetani*, балл по первой шкале равен –5, по второй шкале: –3.2, что соответствует непатогенному профилю микробиома.

О возможностях практического применения разработанных шкал оценки психопатогенности микробиома

Разработанные шкалы позволяют выявить у обследуемых нарушения микробиоты, которые ассоциированы с патофизиологическими процессами формирования психопатологии. Своевременное устранение таких нарушений может проводиться посредством приёма пробиотиков (препаратов лакто- и бифидобактерий), пребиотиков (веществ, способствующих росту положительной микробиоты) и других модуляторов микробиома.

К перспективным модуляторам микробиома ЖКТ относится витамин С и его соли, аскорбаты. Например, высокие дозы витамина С приводят к увеличению относительной численности полезных *Lachnospiraceae* ($p < 0,05$) снижению уровня патогенных *Bacteroidetes* ($p < 0,01$), *Enterococci* ($p < 0,01$) и *Gemmiger formicilis* ($p < 0,05$) [16]. Ускоренное разложение аскорбат-аниона патогенной флорой способствует развитию воспаления и ревматоидного артрита [17], тогда как нормализация микробиома посредством витамина С не только устраняет дисбиотические расстройства, но

и может способствовать снижению артериальной гипертензии [18].

В психиатрии перспективно использовать аскорбат лития, который проявляет нормотимические свойства (модуляция ионом лития синтеза нейротрансмиттеров). Предварительные результаты сравнительного хеомикробиомного анализа органических солей лития: аскорбата, комената, никотината, оксибутирата, аспартата и оротата лития показали, что аскорбат лития в несколько большей степени поддерживал рост всех бактерий-комменсалов, чем коменат, никотинат и другие исследованные соли лития. В случае болезнетворных микроорганизмов, значения МИС были достоверно ниже именно для аскорбата по сравнению с другими солями лития. Таким образом, аскорбат лития более эффективно способствует поддержке бактерий-комменсалов положительной микробиоты, чем три другие соли лития и характеризуется определёнными антибактериальными свойствами против патогенных бактерий.

Заключение

В работе, представлены результаты сравнительного анализа показателей микробиома пациентов с диагнозами F10 Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя ($n=10$), F20 Шизофрения параноидная ($n=10$), F31 Биполярное аффективное расстройство ($n=10$) и здоровых ($n=10$). Предложены интегральные балльные шкалы, которые могут рассматриваться как показатели микробиома, характерного для лиц с психическими расстройствами. Данные шкалы могут использоваться для комплексной оценки

состояния пациентов с психическими расстройствами. Актуальность таких балльных показателей и предложенных шкал обусловлена необходимостью комплексного лечения пациентов с психическими расстройствами, и позволяет сформировать новый вектор повышения эффективности терапии, включающего повышение качества жизни. Результатом применения разработанных шкал может являться, в частности, персонализированное назначение пребиотиков пациентам с психическими и поведенческими расстройствами.

Литература | References

- Benakis C., Martin-Gallausiaux C., Trezzi J. P., Melton P., Liesz A., Wilmes P. The microbiome-gut-brain axis in acute and chronic brain diseases. *Curr Opin Neurobiol.* 2020, 61:1–9. doi: 10.1016/j.conb.2019.11.009.
- Golofast B., Vales K. The connection between microbiome and schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020 Jan;108:712–731. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.12.011.
- Severance E. G., Yolken R. H. Deciphering microbiome and neuroactive immune gene interactions in schizophrenia. *Neurobiol Dis.* 2020 Feb;135:104331. doi: 10.1016/j.nbd.2018.11.016.
- Rudzki L., Stone T. W., Maes M., Misiak B., Samocho-wicz J., Szulc A. Gut microbiota-derived vitamins – underrated powers of a multipotent ally in psychiatric health and disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021 Apr 20;107:110240. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110240.
- Meng S.Q., Xue Y. X., Xie W., Shi J., Yan W., Wei H., Lu L., Han Y. Gut microbiota modulates the inflammatory response and cognitive impairment induced by sleep deprivation. *Mol Psychiatry.* 2021 May 7. doi: 10.1038/s41380-021-01113-1.
- Ait Chait Y., Mottawea W., Tompkins T. A., Hammami R. Nutritional and therapeutic approaches for protecting human gut microbiota from psychotropic treatments. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021 Jun 8;108:110182. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110182.
- de JR De-Paula V., Forlenza A. S., Forlenza O. V. Relevance of gutmicrobiota in cognition, behaviour and Alzheimer's disease. *Pharmacol Res.* 2018 Oct;136:29–34. doi: 10.1016/j.phrs.2018.07.007.
- Seeman M. V. The gut microbiome and antipsychotic treatment response. *Behav Brain Res.* 2021 Jan 1;396:112886. doi: 10.1016/j.bbr.2020.112886.
- Yang Y., Long Y., Kang D., Liu C., Xiao J., Wu R., Zhao J. Effect of Bifidobacterium on olanzapine-induced body weight and appetite changes in patients with psychosis. *Psychopharmacology (Berl).* 2021 May 17. doi: 10.1007/s00213-021-05866-z.
- Otsenka mikroekologicheskogo statusa cheloveka metodom khromatmass-spektrometrii. Gosudarstvennyy nauchnyy tsentr institut mediko-biologicheskikh problem RAN. [Assessment of the microecological status of a person by chromatmass spectrometry. State

- Scientific Center Institute for Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences]. Reg. Roszdravnadzor. No. NYU-40006. at 17.08.2009
- Оценка микроэкологического статуса человека методом хроматомасс-спектрометрии. Государственный научный центр институт медико-биологических проблем РАН. Рег. Росздравнадзора № НЮ-40006 от 17.08.2009
11. I. Yu. Torshin and K. V. Rudakov. On the Procedures of Generation of Numerical Features Over Partitions of Sets of Objects in the Problem of Predicting Numerical Target Variables. *Pattern Recognition and Image Analysis*, 2019, Vol. 29, No. 4, pp. 654–667. ISSN 1054–6618. doi: 10.1134/S1054661819040175.
 12. Torshin Ivan, Rudakov K. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2015;25:577–587. doi: 10.1134/S1054661815040252.
 13. I. Yu. Torshin, K. V. Rudakov. Topological Data Analysis in Materials Science: The Case of High-Temperature Cuprate Superconductors. *Pattern Recognition and Image Analysis*, 2020;30(2):262–274. doi: 10.1134/S1054661820020157.
 14. Li S., Song J., Ke P., et al. The gut microbiome is associated with brain structure and function in schizophrenia. *Sci Rep*. 2021 May 7;11(1):9743. doi: 10.1038/s41598-021-89166-8.
 15. Wang Z., Chen W. H., Li S. X., et al. Oral Microbiota Changes in Elderly Patients, an Indicator of Alzheimer's Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Apr 15;18(8):4211. doi: 10.3390/ijerph18084211.
 16. Otten A. T., Bourgonje A. R., Peters V., Alizadeh B. Z., Dijkstra G., Harmsen H. J. M. Vitamin C Supplementation in Healthy Individuals Leads to Shifts of Bacterial Populations in the Gut-A Pilot Study. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Aug 12;10(8):1278. doi: 10.3390/antiox10081278.
 17. Zhao Y., Cheng M., Zou L., et al. Hidden link in gut-joint axis: gut microbes promote rheumatoid arthritis at early stage by enhancing ascorbate degradation. *Gut*. 2021 Jul 8; gutjnl-2021-325209. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325209.
 18. Li Y., Zafar S., Salih Ibrahim R. M., Chi H. L., Xiao T., Xia W. J., Li H. B., Kang Y. M. Exercise and food supplement of vitamin C ameliorate hypertension through improvement of gut microflora in the spontaneously hypertensive rats. *Life Sci*. 2021 Mar 15;269:119097. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119097.