

Нейропсихофармакологические аспекты действия антибиотиков

*Ю. А. СЕРГЕЕВ, Э. В. БЕЙЕР

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», Ставрополь, Россия

Резюме

В обзоре обобщены современные данные экспериментальных и клинических исследований о свойствах антибиотиков с точки зрения нейропсихофармакологии. На фоне выраженной антибиотикорезистентности потенциальный интерес представляют сторонние эффекты такого рода препаратов, интересным в таком случае является возможность последних оказывать влияние на психические функции, когнитивный статус, ноцицептивную систему, а также их участие в развитии нарушений сна.

Ключевые слова: антибиотики, нейропсихофармакология, психофармакологические свойства антибиотиков, побочные эффекты антибиотиков.

Для цитирования: Сергеев Ю. А., Бейер Э. В. Нейропсихофармакологические аспекты действия антибиотиков. *Антибиотики и химиотерапия*. 2025; 70 (1–2): 113–123. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-1-2-113-123>. EDN: ZDBXUZ.

Neuropsychopharmacological Aspects of Antibiotic Action

*YURI A. SERGEEV, EDUARD V. BEYER

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Abstract

The review summarizes current data from experimental and clinical studies on the properties of antibiotics from the point of view of neuropsychopharmacology. Against the background of pronounced antibiotic resistance, the side effects of such drugs are of potential interest. Therefore, the possibility of the latter influencing mental functions, cognitive status, nociceptive system, as well as their involvement in the development of sleep disorders, are of particular interest.

Keywords: antibiotics, neuropsychopharmacology, psychopharmacological properties of antibiotics, side effects of antibiotics.

For citation: Sergeev Yu. A., Beyer E. V. Neuropsychopharmacological aspects of antibiotic action. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2025; 70 (1–2): 113–123. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-1-2-113-123>. EDN: ZDBXUZ.

Введение

Стремительный рост инфекционной патологии стал тенденцией последнего десятилетия, в связи с чем актуальной группой используемых фармакологических средств являются антибиотики. Сегодня эта группа препаратов представлена широко, разнообразие и вариативность действия охватывает различные бактериальные штаммы. Однако с позиций фармакокинетических и фармакодинамических особенностей, антибиотики имеют значимое число побочных эффектов, которые выражаются в способности последних угнетать нейроэндокринную регуляцию, способствовать развитию иммунодефицита, а также оказывать влияние на ЦНС из-за возможности миновать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [1]. С этих позиций потенциальный интерес отводится

способности антибиотиков проявлять влияние на психические процессы. В отечественной и зарубежной литературе этой роли отводится существенное число научных изысканий, в связи с чем изучение и обобщение психотропных эффектов данного класса химиотерапевтических средств является важным и актуальным с позиций психофармакологии.

Психотропные эффекты

Антибиотики в основном предназначены для борьбы с бактериальными инфекциями и не обладают прямыми психофармакологическими свойствами. Однако некоторые антибиотики могут влиять на нервную систему косвенно или вызывать побочные эффекты, которые затрагивают

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: serg_yuriy@mail.ru



EDN: ZDBXUZ

*Correspondence to:
E-mail: serg_yuriy@mail.ru



психическое состояние. К расстройствам психики такого характера принято относить стресс, тревогу и депрессию.

Внимание на данном спектре исследований сосредоточили многие авторы [2], однако в силу амбивалентности суждений, мнения разделились как в сторону провоцирующего влияния антибиотиков в развитии психических отклонений [1], так и в ряде случаев, как защитного механизма действия последних в силу выраженного нейропротекторного действия [3]. Рассматривая первый аспект, следует отметить значительное число факторов, провоцирующих развитие отклонений в психике, к числу которых можно отнести нарушение нейросекреторных процессов [4], нейродегенеративные изменения [5] и дисбиоз полезной микрофлоры [6–8]. Помимо описанных процессов, немаловажным в психофармакологии и нейропсихиатрии в целом является вопрос митохондриальной дисфункции, что отражено в обзорах, систематизирующих данные о нейродегенеративных аспектах психопатологии [1].

Стоит отметить, что проблема нейромедиаторных отношений также является причиной воздействия антибиотиков, примером этому является нарушение процесса синаптической передачи ГАМК на фоне введения антибиотика, что может провоцировать изменения в митохондриях и повышать значительное число активных форм кислорода, а в клинической практике это нередко сопровождается формированием психоза у пациентов [9–11].

Наиболее значимыми являются сведения о возникновении психоза на фоне применения антибиотиков, представленные в работе N. Essali и соавт. [12] в которой осуществлено сравнительное исследование нежелательных побочных реакций у 23 различных препаратов, по результатам, было отмечено, что проявление психоза при применении отдельных антибиотиков может варьировать в интервале от 0,3 до 3,8% случаев. Среди анализируемых представителей высокий шанс возникновения психоза приходится при применении пенициллинов, фторхинолонов, макролидов, цефалоспоринов, включая и тетрациклины. Клинически важными в вышепредставленной линейке препаратов являются пенициллины и цефалоспорины, относящиеся к бета-лактамам антибиотикам, которые применяются для лечения многих бактериально обусловленных нозологий.

Отчасти на вопрос о выраженности нейропсихиатрических эффектов бета-лактамов антибиотиков отвечают данные о влиянии этой группы на психическое состояние и поведенческие расстройства с формированием как лёгких, так и тяжёлых проявлений расстройств психики, вплоть до психоза [13, 14]. Хотя основу эксайтотоксичности данных веществ ещё предстоит изучить, предполагается, что в силу их высокой кон-

центрации в ликворе и в ЦНС, метаболиты и сами вещества способны оказывать ингибирующее влияние на ГАМК [15]. В этой связи предпочтительным является разделение бета-лактамов по их психоневрологическим проявлениям.

К числу широко применяемых препаратов относятся пенициллин и его производные, это обстоятельство предельно важно, так как такие препараты, как оксациллин, ампициллин и другие, могут достигать максимальных концентраций в ЦНС [16], что может выступать в роли предиктора эксайтотоксичности. Исходя из исторической справки, пенициллин в эксперименте на животных при введении в кору головного мозга был способен провоцировать миоклонические и перистальтические судороги, что свидетельствует о его эпилептогенном статусе [17]. Наиболее интересным в этом плане является возможность возникновения нейропсихиатрических осложнений в виде синдрома Уанье, при введении пенициллина G [18], клиническая симптоматика которого может включать как повышенную тревожность, галлюцинации, так и панические атаки или бред.

Полагается, что ощутимой нейротоксичностью может обладать и амоксициллин. Это констатируется в клинических наблюдениях, рассматривающих вероятность развития асептического менингита при субарахноидальном введении [19, 20], что немаловажно в развитии психических отклонений. В когорте бета-лактамов интерес представляет и ампициллин, в серии экспериментальных исследований отмечено, что животные после введения ампициллина показали более высокий уровень тревожности, что сопровождалось неподвижностью и уменьшением числа локомоторных проявлений по результатам тестов (открытое поле, приподнятый крестообразный лабиринт), а также длительными периодами иммобилизации при оценке принудительного плавания [21]. При этом отмечают, что развитие указанных аффективных расстройств может быть обусловлено снижением уровня нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови, что согласуется с нейротрофической гипотезой депрессии [22].

Среди цефалоспориновых антибиотиков следует отметить высокую схожесть психоневрологических синдромов, где преимущественно преобладают эпилептогенное [23–26] и нейропсихиатрическое действие [27, 28], иногда вплоть до развития симптома Амосса [29]. В частности возможность цефалоспоринов вызывать нейроповеденческие и другого характера отклонения, определена в эксперименте, выполненном на рыбках данио-рерио, согласно которому оценка локомоторных проявлений сопоставлялась с биохимическими процессами, из-за чего считается, что предположительная причина нейротоксич-

ности сводится к уменьшению ГАМК, высвобождаемой из нервных окончаний, а также заметным увеличением последующей возбуждающей нейротрансмиссии на уровне лиганд–рецептор [30].

В группе карбапенемов в наибольшей степени исследователи сходятся во мнении что препараты могут провоцировать судорожные припадки [31], но всё же это не единственное проявление психоориентированного влияния.

Основными элементами оценки психотропных свойств в экспериментальной психофармакологии были и остаются поведенческие отклонения, так, в работе G. V. Stefano и соавт. [32] отмечены расстройства поведения соразмеряемые с психическими нарушениями, которые были обусловлены индукцией антибиотиков. Исследования на животных, в частности на крысах, показали, что антибиотики могут обладать депрессогенным и анксиогенным действием с формированием поведенческих изменений, включая признаки депрессии. Наиболее распространёнными в этой области стали антибиотики из группы фторхинолонов. Как установлено в опытах на крысах, ципрофлоксацин в дозировке 50 мг/кг способен вызвать депрессию и депрессивно-подобное поведение [33, 34]. Некоторые авторы, свидетельствуют о схожих эффектах с использованием и других дозировок [35], что говорит о потенциальном депрессогенном влиянии данного антибактериального средства.

Антибиотики из группы фторхинолонов, помимо депрессии, могут провоцировать разнообразные побочные эффекты, включая тревогу, психоз и даже галлюцинации. Это происходит из-за их воздействия на центральную нервную систему. Ретроспективное исследование, проведённое авторами W. L. Xie и соавт. [36] включало в себя анализ более 80 тыс. случаев приёма фторхинолонов с оценкой психических нарушений в выбранных случаях, из которых существенными были расстройства настроения, тревога и депрессия, включая ассоциативное поведение и суицидальные мысли. Из числа выбранных препаратов были отобраны ципрофлоксацин, моксифлоксацин и левофлоксацин. В случае с ципрофлоксацином были обнаружены депрессивные расстройства, а моксифлоксацин коррелировал с делирием, при этом риск нейropsychических нарушений варьировал в разных возрастных группах, аффективные расстройства доминировали у лиц младше 65 лет, а психоз и галлюцинации с расстройством сознания в группе лиц старше 65 лет. Аналогичное мнение высказали N. Abusafiya и соавт. [37], согласно опубликованным ими данными, фторхинолоны действительно могут провоцировать серьёзные нарушения в психике с формированием суицидального поведения, вследствие чего их «аффективная токсичность»

может рассматриваться как потенциально значимый побочный эффект терапии.

Сходная закономерность показана в группе тетрациклинов на примере доксициклина, по состоянию на сегодняшний день, данный препарат обладает широким интервалом психофармакологического действия. Учитывая способность последнего преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), были проведены исследования, позволяющие оценить особенности эксайтотоксичности и нейропротекции данного антибиотика. Так, согласно данным G. T. Shishkina и соавт. [38], доксициклин, принимаемый перорально в дозе 2 мг/мл, может спровоцировать анксиогенный фенотип у крыс, со снижением числа поведенческих стимулов и увеличением экспрессии антиапоптотического белка Bcl-xL в гиппокампе.

Одновременно необходимо отметить, что анксиогенное влияние было проанализировано и в группе макролидов, в исследовании *in vivo* на мышцах сообщалось о дозозависимом тревожном поведении при введении кларитромицина в течение 7, 14 и 21 сут подряд [39]. Вероятно, изменения в поведении и проявление данного фармакологического эффекта могут быть обусловлены экспрессией генов и нарушением баланса глицерофосфолипидов в коре головного мозга мышей, что является причинным фактором структурных изменений мембран нейронов, а также развитием дефицита холинергической функции. В то же время изложенные моменты могут быть сопоставлены с метаболическими производными антибиотиков, в частности 14-гидроксиларитромицин — активный метаболит кларитромицина — может выступать в роли антагониста ГАМК и взаимодействием с глутаматэргическими путями [40]. По нашим предварительным данным, кларитромицин действительно способен оказывать влияние на нейроповеденческий дефицит животных с тревожными проявлениями [41].

Опираясь на доступную информацию, имеются сведения о наличии выраженного психотропного влияния у метронидазола, согласно данным FAERS, препарат обладает наибольшей вероятностью в развитии психоза [12], однако точный механизм полноценно не изучен, предполагается его антагонизм по отношению к рецепторам ГАМК [42].

Поскольку антибиотики изменяют состав кишечной микрофлоры, это может повлиять на производство нейромедиаторов, таких как серотонин, что в свою очередь может оказывать влияние на настроение и общее психическое состояние [43, 44]. С тех же позиций стоит рассматривать дисбиоз, который также является причиной антибиотикотерапии. В серии экспериментальных исследований отмечено, что фоновое применение антибиотиков стало основной причиной возникновения тревожного и депрессивного поведения у грызунов [45,

46], что позволяет судить о оппортунистических взаимоотношениях оси кишечник–мозг, посредством модуляции мозговой активности [47, 48].

В литературе имеется ряд сведений о модуляции мозговой активности посредством оси кишечник–мозг [49, 50], вследствие чего популярность получили исследования, ориентированные на изучение влияния приёма антибиотиков в предродовом и постнатальном периодах и их участии в развитии психических расстройств. Так в работе R. F. Slykerman и соавт. [51] была определена взаимосвязь между ранним приёмом антибиотиков и нейрокогнитивными расстройствами в виде нарушения поведения у детей первого года жизни и изменениями в настроении. В аналогичном по дизайну исследовании С. Lavebratt и соавт. [52] отметили, что возникновение тревоги и расстройств поведения может быть либо свидетельством антибиотик-ассоциированного дисбиоза, либо нарушениями в функционировании оси кишечник–мозг.

Изучению взаимосвязи видоизменённой микрофлоры кишечника на фоне антибиотикотерапии посвящены обзоры [6, 7], по мнению исследователей полагается, что формирование осложнений в психике и механизм возникновения депрессии может быть опосредован аберрантной микрофлорой ЖКТ, что также является существенным недостатком антибактериальной терапии. Из этого следует, что возможность нарушения оптимального состава микрофлоры кишечника нарушает регуляцию нейромедиаторных взаимоотношений в ЦНС с развитием осложнений в психике, что является следствием фармакологического действия веществ и представляет собой сторонний механизм возникновения психофармакологического эффекта антибактериальных средств. Подтверждением этому стало аналитическое исследование автора S. S. Naug и соавт. [53], в котором приводятся убедительные доказательства корреляции поведенческих проявлений и психопатологии, с обобщением связанных биохимических процессов при стрессе и тревоге у экспериментальных животных. Конечно, сейчас появились и более точечные взгляды на зависимость между психопатологией и доминацией патогенной флоры, обусловленной антибиотик-ассоциированным дисбиозом [6, 8]. В частности в систематизированном обзоре L. Olavarría-Ramírez и соавт. [54], провели анализ 13 доклинических исследований по истощению кишечной микрофлоры на фоне антибиотикотерапии, на основании которого обнаружены изменения в микробиоме животных, получавших один или несколько антибиотиков, могут интенсифицировать поведенческие отклонения с формированием анксиогенного (тревожного) статуса и асоциального поведения.

Взаимосвязь между психическими расстройствами и приёмом антибиотиков была проанализирована в ретроспективном клиническом исследовании I. A. Kerman и соавт. [55], включающем синтез данных о более 20 тыс. пациентах с оценкой психических и аффективных расстройств. Согласно результатам, авторами отмечены протективные свойства антибиотиков в отношении расстройств настроения, тревожных и стрессовых расстройств в различных возрастных группах, что говорит о способности последних обладать нейропротекцией и антипсихотическим эффектом.

Ряд антибиотиков потенциально рассматривается в качестве средств, препятствующих нейродегенеративным изменениям, и возможным психодепримирующим эффектом. С течением времени такими свойствами обзавелись и производные тетрациклина, а в частности миноциклин. Исследователи отмечают способность последнего принимать участие в предотвращении оксидантного стресса, оказывая влияние на синтез оксидазы азота, ингибирование глутамата, а также уменьшение активности микроглии [56]. Интересен и тот факт, что миноциклин обладает выраженными нейропротекторными эффектами при ишемическом повреждении сосудов головного мозга [57], а также уменьшению эксайтотоксичности в культурах первичных нейронов, с ингибированием пролиферации микроглии, вызванной индукцией глутамата [58].

Выраженной нейропротекцией обладает и доксициклин. В работе E. Paldino и соавт. [59] доксициклин в дозе 20 мг/кг, на мышинной модели болезни Гентингтона (БГ) показал нейропротекторные свойства, которые были обусловлены увеличением двигательной активности, особенно важной при терапии БГ. Авторы предположили, что основополагающим механизмом нейропротекции является снижение активации микроглии, за счёт модуляции генов CREBs. Патогенетические аспекты БГ предполагают уязвимость нейронов стриатума к дегенерации, обусловленной в том числе и транскрипторной дисрегуляцией CREB/ATF [60], основываясь на этом была доказана способность доксициклина повышать экспрессию CREB. Одним из факторов этих генов является нейротрофический фактор мозга (BDNF), который существенно снижается на фоне психопатологии [61] и частично регрессирует после применения доксициклина. Это становится особенно полезным, в силу того что CREB/ATF имеет корреляционную связь с mtUPR [62, 63] и может иметь прогностический характер в лечении нейродегенеративных заболеваний.

Последующие исследования нейропротекторного воздействия доксициклина позволили в эксперименте оценить положительные свой-

ства препарата. Считается, что в экспериментальной модели шизофрении на мышах доксициклин за счёт опосредованного влияния на D1-дофаминовые рецепторы способен инициировать локомоторный антипсихотикоподобный терапевтический эффект [64].

В метаанализе, представленном коллективом авторов D. J. Reis и соавт. [65], обобщены доступные сведения о положительном влиянии миноциклина на депрессивное поведение грызунов. Эффективность антидепрессивного действия оценивалась на основании 22 доклинических исследований, включающих порядка 816 животных, имеющих признаки депрессивного поведения, которые основывались на иммобилизации и ангедонии. Стоит отметить, что на фоне введения препарата значительно снижались депрессивное поведение как у крыс, так и у мышей, помимо прочего тесты на иммобилизацию и ангедонию имели более позитивный исход. Сравнительная оценка антидепрессивного эффекта миноциклина также была проведена и в метаанализе D. B. Cai и соавт. [66], в котором в выборке из рандомизированных исследований миноциклин показал значительную тенденцию к улучшению депрессивных симптомов в сравнении с группой плацебо, что сопровождало улучшением симптомов депрессии при униполярной депрессии. Справедливости ради это обстоятельство имело и противоположную точку зрения, в исследованиях на мышах линии C57BL/6 миноциклин в дозе 20–40 мг/кг не оказал существенного антидепрессивного и анксиолитического эффектов [67].

Довольно интересным является сообщение J. A. O'Brien и соавт. [68], в котором были представлены сведения о способности миноциклина ослаблять аффективные нарушения у грызунов на модели хронической нейропатической боли, параллельно снижая нейровоспаление как в спинном мозге, так и в головном мозге.

Однако в клинике данное превосходство не было показательным, было отмечено, что применение миноциклина в дозировке 200 мг/сут совместно с антидепрессантами сравнительно не уменьшало число поведенческих проявлений депрессивного синдрома в группе плацебо [69]. В подтверждение данного обстоятельства в другом клиническом исследовании, выполненном M. A. Nettis и соавт. [70], оценка нейротоксических метаболитов, в том числе кинуренина на фоне комбинированного применения миноциклина и антидепрессантов в течение 4 нед. показала, что уровень метаболитов существенно не изменился, несмотря на это число участников с суицидальными мыслями уменьшилось почти вдвое, что позволяет сказать о неоднозначном исходе.

Примечательно, что оценка положительного влияния миноциклина также не нашла подтвер-

ждения в плацебо-контролируемом исследовании, направленном на определение эффективности лечения большого депрессивного расстройства [71]. Это сопровождалось тем, что результаты применения не доминировали над плацебо при лечении биполярной депрессии, вследствие чего существует определённый скепсис в отношении потенциальных терапевтических преимуществ противомикробных средств для лечения острой биполярной депрессии.

Неопределённость в отношении психодепримирующей способности миноциклина и тетрациклинов в целом сводится к неясности в биохимических паттернах фармакологического действия антибиотиков. Из-за чего требуется более детальное понимание химизма оказываемого влияния после преодоления гематоэнцефалического барьера. Исходя из этого тетрациклины на данный момент имеют сомнительную эффективность с позиций психофармакологической помощи.

Влияние на когнитивные функции

С расширением горизонта знаний о сторонних эффектах на фоне длительной антибиотикотерапии всё чаще стали систематизироваться данные о способности антибиотиков оказывать влияние на когнитивный статус. Стоит отметить, что это предположение стало существенным после обобщения возможности ряда препаратов оказывать негативное влияние на процессы запоминания и внимания [72]. Согласно данным ряда обзоров, антибиотики действительно могут провоцировать когнитивные нарушения, хотя такие эффекты встречаются редко и чаще связаны с определёнными классами антибиотиков, но всё же имеются сведения о способности некоторых препаратов прямо или опосредованно влиять на процессы гомеостаза в ЦНС [5, 37, 53].

В литературе представлены сведения о возможности антибиотиков провоцировать расстройства памяти посредством изменения микрофлоры кишечника [73], нарушения баланса нейротрансмиттеров, а также из-за нейротоксичности некоторых препаратов. Рост числа исследований в этой области предопределил изучение роли микрофлоры в регуляции развития ЦНС и нейрогуморальных процессах, многие авторы предположили, что влияние антибиотиков на комменсальную микрофлору может также оказывать влияние на возникновение нарушений процессов запоминания. Так, А. Ю. Попова и соавт. [74] в своём экспериментальном исследовании на животных моделях проанализировали когнитивный дефицит, возникший на фоне антибиотиков, которые провоцировали изменения в поведении и когнитивных функциях посредством трансформации состава

кишечной флоры. Авторами проводилась оценка показателей кратковременной памяти оригинальным способом с дополнительным установлением микробиоценоза по индексу колонизационной резистентности (ИКР), из-за чего представленный подход позволяет интерпретировать показатели двигательной активности с ИКР, на фоне снижения которого тождественно меняется и поведение животных.

Рассматривая данный пул нарушений следует верифицировать некоторые факты, касающиеся частного влияния тех или иных препаратов на когнитивный статус. В экспериментальной фармакологии этому вопросу было уделено немало изысканий. Одной из такого рода работ, стало исследование Ю. О. Кулагиной и соавт. [75], которым удалось оценить особенности действия коктейля антибиотиков, на снижение показателей как когнитивного статуса крыс, сопровождающегося дефицитом пространственной памяти, так и уменьшением числа поведенческих проявлений, ассоциированных с исследовательской активностью.

Существуют пока немногочисленные свидетельства о влиянии бета-лактамов антибиотиков на когнитивный статус. Так, в экспериментах *in vivo* отмечено, что у мышей, получавших перорально ампициллин в дозировке 200 мг/кг, результаты поведенческих тестов (лабиринт Барнса и распознавание новых объектов) соответствовали когнитивным нарушениям. Предполагается, что происхождение подобного эффекта обусловлено значительным ростом популяций клеток LPS+/Iba1+ и NF-κB+/Iba1+ (активированная микроглия) и каспазы 3+/NeuN+ (апоптотического нейрона) в области CA1 гиппокампа мышей, а также уменьшением числа клеток BDNF+/NeuN+[76].

Касательно группы карбапенемов, в данных, опубликованных S. Shaha и соавт. [77], применение эртапенема спровоцировало когнитивный дефицит, проявляющийся в форме острой спутанности сознания. В этом случае можно упомянуть и о синонимичном эффекте в группе цефалоспориновых антибиотиков [78].

Интересны, но весьма скудны сведения о влиянии на нейротрансмиттеры. По имеющимся сведениям, антибиотики действительно способны оказывать фармакологическое действие на механизмы нейротрансмиттерной передачи (например, серотонина, дофамина или γ-аминомасляной кислоты (ГАМК)), что в свою очередь может также отразиться на когнитивных функциях [5].

Важно отметить, что некоторые авторы объясняют негативные процессы в когнитивном статусе исходя из нейротоксичности антибиотиков. Это можно связать с такими классами антибиотиков, как фторхинолоны [79], которые известны

своей способностью проникать через гематоэнцефалический барьер и вызывать нейротоксические эффекты.

Весьма интересным в таком случае является способность антибиотических препаратов значительно изменять состав кишечной микрофлоры, что может спровоцировать изменения в когнитивных функциях через ось «кишечник–мозг». Этому есть подтверждение, в серии исследований [80–83], где применение антибиотиков вызывало истощение аутофлоры, с последующей оценкой поведенческого статуса животных. В работе J. Li и соавт. [80] была установлена прямая взаимосвязь между когнитивным статусом и микробиотой, согласно которой, коктейль антибиотиков, вводимый мышам от 21 до 84 дней, меняет и уменьшает разнообразие бактерий в кишечнике с превалированием протеобактерий над полезными штаммами, а также влияет на функции иммунной системы, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и нейрохимические процессы в мозге. Совокупное снижение числа полезных бактерий в краткосрочном периоде способствовало как формированию депрессогенного и анксиогенного влияния, так и увеличивало экспрессию γ-аминомасляной кислоты типа A α1, а долгосрочное введение существенно снижало уровень интерлейкина (ИЛ)-1β в сыворотке крови, ИЛ-10 и кортикостерона. В поведенческих проявлениях мышей, получавших антибиотики с 21 по 56-е сутки, вызванный дисбиоз снижал показатели краткосрочной памяти и формировал анксиогенный нейроповеденческий статус, со снижением уровня интерферона-γ в сыворотке крови (ИФН-γ), экспрессии мРНК 5-гидрокситриптаминового рецептора 1A и нейропептидного Y-рецептора Y2 в префронтальной коре взрослых мышей, а при введении с 57 по 84-е сутки отмечены более существенные изменения краткосрочной памяти, уменьшение сывороточного ИЛ-10, ИФН-γ, а также повышение экспрессии мРНК рецептора 1 типа B γ-аминомасляной кислоты у взрослых мышей.

В клинике аналогичная закономерность между антибактериальным дисбиозом и когнитивной дисфункцией была проанализирована Y. Ye и соавт. [83]. Выполненный скрининг клинических научных изысканий показал, что использование антибиотиков как в старших, так и младших возрастных группах в сравнении с плацебо в 95% случаев ассоциируется с когнитивными расстройствами, при этом развитие таких осложнений прогрессировало в более позднем сроке после лечения.

Нарушение сна

Роль сна в хроно- и психофармакологии является если не фундаментальной, то довольно

критичной. Так как сон представляет собой регуляторный процесс, обеспечивающий оптимальный баланс в прооксидантно-антиоксидантном статусе и нейрорегуляторных процессах, его нарушение или дисрегуляция может привести к развитию отклонений в психике и психических процессах. Увеличение числа исследований, направленных на изучение формирования инсомнии на фоне приёма антибиотиков и их способность к лечению этой патологии стало объектом изучения многих учёных [36, 40, 84, 85].

Следует концептуально рассматривать два основных направления в формировании инсомнии, где в первом случае развитие нарушений будет обусловлено изменением микрофлоры на фоне приёма антибиотиков [86, 87], а во втором за счёт непосредственного влияния химиотерапевтических средств на процессы в ЦНС [40]. Необходимо отметить, что изменение микробиоты кишечника может оказывать воздействие на множество физиологических процессов, исходя из данного предположения появились работы, ориентированные на оценку зависимости отклонений в микробиоте, возникших на фоне приёма антибиотиков, на регуляцию процессов сон/бодрствование. В пользу этого свидетельствуют данные Y. Ogawa и соавт. [87], в которых экспериментальное определение подобных проявлений проводилось на мышцах линии C57BL/6. Из результатов следует, что длительная антибиотикотерапия провоцировала опосредованные изменения в метаболизме витаминов и аминокислот, принимающих участие в нейротрансмиттерной передаче, а аналитика сна основывалась на движении глаз в тёмной и светлой фазах, и в случае с антибиотиками показала, что нарушение сна, по данным электроэнцефалографии, свидетельствовало о уменьшении продолжительности медленного сна во время светлой фазы и доминированием перехода медленного в быстрый сон в тёмную фазу, тем самым изменяя архитектуру сна.

Интересно, что по данным L. Gu соавт. [88], различные классы антибиотиков могут по-разному влиять на продолжительность сна как в дневные, так и в ночные часы. Из этого следует предположить хронобиологические особенности действия ряда препаратов. Исходя из данных, антибиотики из группы амфениколов способны оказывать существенное влияние на снижение средней продолжительности сна, а воздействие фторхиноловых антибиотиков наоборот способствовало сонливости. В клинических исследованиях доксирубицин, используемый в комплексной химиотерапии сарком значительно затруднял сон пациентов, увеличивая время бодрствования после начала сна и угнетая локомоторную активность во время госпитализации, что объясняется его потенциальным влиянием на атрофию мышц [89].

В литературе были рассмотрены и хронобиологические особенности пенициллинов [90]. Считалось, что при депривации сна у кошек, пенициллин мог способствовать генерализованным проявлениям судорожного припадка, вследствие чего следует допустить возможную зависимость между потерей сна и гипервозбудимостью соматомоторной системы; в момент непосредственного воздействия на продолжительность сна при приёме пенициллина отмечены аномальные поведенческие стимулы в виде судорожного синдрома.

Позитивное влияние антибиотиков тоже имеет место быть, в частности им обладают тетрациклины, а именно миноциклин, способны стабилизировать поведенческие реакции, возникшие на фоне депривации сна у мышей. Эта гипотеза отмечена в работе A. Ahmed и соавт. [91], в которой, по мнению авторов, способность препарата ингибировать депривацию сна обусловлена его угнетением активности микроглии и экспрессией регуляторного белка (Kear1) и ядерного фактора-эритроид-2-связанного фактора 2 (Nrf2), обладающих высокой активностью в антиоксидантной защите организма [92]. Довольно интересно и то, что миноциклин может вызывать снижение потребности во сне у грызунов [93]. Доксициклин в свою очередь может также положительно влиять на циркадную активность грызунов. Это указывает на комплиментарные эффекты при его введении мышам линии Tg (FFI-26), которые впоследствии были обусловлены стабилизацией циркадной моторной активности, совместно с повышением результативности поведенческих тестов, однако эффективность предотвращения и угнетения прогрессии двигательной дисфункции, отмечена не была [94].

Ноцицепция

Разные авторы отмечают способность антибиотиков воздействовать и на ноцицепцию. Полагается, что такие свойства имеются у цефалоспориновых антибиотиков. К числу исследований, ориентированных на поиск ответа на данный вопрос можно отнести работу C. J. Han и соавт. [95], в которой цефалоспорины способны оказывать опосредованное действие на астроглию за счёт экспрессии глутамата транспортёра-1, что предопределяет снижение экспрессии уровня глутамата в мозге и способствует формированию анальгетических свойств. Авторы также обозначили, что и цефадроксил и цефтриаксон на модели нейропатической боли оказывали более выраженное влияние в сравнении с постоперационной и поствоспалительной, учитывая это обстоятельство следует предположить дифференцированный антиноцицептивный характер.

Предложены и альтернативные результаты, определяющие антиноцицептивную активность цефалоспориновых антибиотиков [96]. Так, в модели болевого стимула, вызванного 1% формалином у крыс, цефтриаксон при местном или системном введении, а также однократном и многократном уменьшает ноцицептивный стимул, индуцированный формалином, что обусловлено снижением поведенческих проявлений на фазу трансмиссии ноцицептивной реакции, выбор и анализ доз при различных типах введения позволяет сказать о дозозависимом антиноцицептивном эффекте.

Концепция микробиом-обусловленной взаимосвязи также может объяснять некоторые механизмы антиноцицептивных свойств антибиотиков. Подтверждением этому стали результаты, полученные W. Ding и соавт. [97]. В данном исследовании изучена способность микрофлоры оказывать ингибирующее влияние на ноцицептивные проявления нейропатической боли, действуя на течение иммунных реакций в популяции Т-клеток. Формирование дисбиоза в кишечнике мышей в таком случае проводилось с применением смеси пероральных антибиотиков с повреждением седалищного нерва, для модуляции болевого стимула, и последующим определением поведенческих проявлений в виде аллодинии и термической гипералгезии. Антибиотики провоцировали изменения в процентном соотношении Th1-клеток, продуцирующих ИФН- γ , и регуляторных Т-клеток Foxp3+, клетки такого пула обеспечивают аннулирование антиноцицепции при нейропатической боли.

При хроническом болевом раздражении, вызванном нейропатической констрикционной болью, антиноцицептивное действие также отмечается и у ингибитора клавулановой кислоты [98]. Считается, что в сравнении с цефтриаксоном при 10-дневном введении она способна оказывать воздействие и на термическую чувствительность, дополнительно повышая экспрессию глутаматного транспортера GLT1b в спинном мозге крыс,

цефтриаксон в таком случае не способен изменить экспрессию GluT. Однако эти два препарата способны повысить экспрессию GLT1 в клеточных культурах коры головного мозга крыс и астроцитов спинного мозга человека. Помимо этого, клавулановая кислота способна повысить экспрессию GLT1b и GLAST в астроцитах крыс дозозависимым образом.

Открытие производных бета-лактама в качестве антиноцицептивных препаратов отражено в исследовании С. Martín-Escuza и соавт. [99], согласно которому в экспериментах *in vivo* на мышинной модели, соединения такого рода, показали выраженную антиноцицептивную активность холдовой аллодинии, индуцированной оксалиплатином (ОХА).

Заключение

Имеющаяся на сегодняшний день информация позволяет сказать о значимости текущей проблематики. Использование антибиотиков в ряде случаев является просто необходимым элементом лечения, однако развитие вышечисленных эффектов может представлять существенный интерес в случае терапии лиц, имеющих психические нарушения или когнитивные расстройства. Дальнейшее изучение психотропных эффектов антибиотиков, позволит обосновать проявления побочных и аддитивных эффектов антибиотикотерапии, а также обусловить нейротоксическое и нейропротекторное воздействие.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Литература/References

1. Althubiani A. A., Canto S., Pham H., Holger D. J., Rey J. Antibiotic-induced neuropsychiatric toxicity: epidemiology, mechanisms and management strategies — a narrative literature review. *Drugs Context*. 2024; 13: 2024-3-3. Published 2024 Jul 24; 13: 2024-3-3. doi: 10.7573/dic.2024-3-3.
2. Suárez-Rivero J. M., Pastor-Maldonado C. J., Povea-Cabello S. et al. Mitochondria and antibiotics: for good or for evil? *Biomolecules*. 2021; 11 (7): 1050. Published 2021 Jul 17. doi: 10.3390/biom11071050.
3. Çakici N., van Beveren N. J. M., Judge-Hundal G., Koola M. M., Sommer I. E. C. An update on the efficacy of anti-inflammatory agents for patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2019; 49 (14): 2307–2319. doi: 10.1017/S0033291719001995.
4. Bichler E. K., Elder C. C., García P. S. Clarithromycin increases neuronal excitability in CA3 pyramidal neurons through a reduction in GABAergic signaling. *J Neurophysiol*. 2017; 117 (1): 93–103. doi: 10.1152/jn.00134.2016.
5. Мозжокина Г. Н., Самойлова А. Г. Нейротоксические побочные эффекты антимикробных и противотуберкулёзных препаратов. *Антибиотики и химиотерапия*. 2020; 65 (5–6): 78–84. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-78-82>. [Mozhokina G. N., Samoilova A. G. Neurotoxic side effects of antimicrobial and anti-tuberculosis drugs. 2020; 65 (5–6): 78–84. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-78-82>. (in Russian)]
6. Luqman A., He M., Hassan A. et al. Mood and microbes: a comprehensive review of intestinal microbiota's impact on depression. *Front Psychiatry*. 2024; 15: 1295766. Published 2024 Feb 9. doi: 10.3389/fpsy.2024.1295766.
7. Kopera A. F., Khiew Y. C., Amer Alsamman M., Mattar M. C., Olsen R. S., Doman D. B. Depression and the aberrant intestinal microbiome. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2024; 20 (1): 30–40.
8. Sasso J. M., Ammar R. M., Tenchov R. et al. Gut microbiome-brain alliance: a landscape view into mental and gastrointestinal health and disorders. *ACS Chem Neurosci*. 2023; 14 (10): 1717–1763. doi: 10.1021/acchemneuro.3c00127.
9. Ben-Chetrit E., Rothstein N., Munter G. Ciprofloxacin-induced psychosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57: 4079. doi: 10.1128/AAC.00672-13.
10. Mulhall J. P., Bergmann L. S. Ciprofloxacin-induced acute psychosis. *Urology*. 1995; 46: 102–103. doi: 10.1016/S0090-4295(99)80171-X.

11. *Reeves R. R.* Ciprofloxacin-induced psychosis. *Ann. Pharmacother.* 1992; 26: 930–931. doi: 10.1177/106002809202600716.
12. *Essali N., Miller B. J.* Psychosis as an adverse effect of antibiotics. *Brain Behav Immun Health.* 2020 Sep 19; 9: 100148. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100148. PMID: 34589893; PMCID: PMC8474525.
13. *Bhattacharyya S., Darby R., Berkowitz A. L.* Antibiotic-induced neurotoxicity. *Curr Infect Dis Rep.* 2014; 16 (12): 448. doi: 10.1007/s11908-014-0448-3.
14. *Arain S. I., Al Shakhori M., Thorakkattil S. A., Amin O.* Acute psychotic episode induced by antimicrobial treatment. *Case Rep Psychiatry.* 2023; 2023: 9996763. doi: 10.1155/2023/9996763.
15. *Hurkacz M., Dobrek L., Wiela-Hojenska A.* Antibiotics and the nervous system — which face of antibiotic therapy is real, Dr. Jekyll (neurotoxicity) or Mr. Hyde (neuroprotection)? *Molecules.* 2021; 26 (24): 7456. doi: 10.3390/molecules26247456.
16. *Haddad N., Carr M., Balian S. et al.* The blood-brain barrier and pharmacokinetic/pharmacodynamic optimization of antibiotics for the treatment of central nervous system infections in adults. *Antibiotics.* 2022; 11 (12): 1843. doi: 10.3390/antibiotics11121843.
17. *Walker A. E., Johnson H. C., Kollros J. J.* Penicillin convulsions; the convulsive effects of penicillin applied to the cerebral cortex of monkey and man. *Surg Gynecol Obstet.* 1945; 81: 692–701.
18. *Deshayes S., Coquerel A., Verdon R.* Neurological adverse effects attributable to β -lactam antibiotics: a literature review. *Drug Saf.* 2017; 40 (12): 1171–1198. doi: 10.1007/s40264-017-0578-2.
19. *Prieto-Gonzalez S., Escoda R., Coloma E., Grau J. M.* Amoxicillin-induced acute aseptic meningitis. *J Clin Neurosci.* 2011; 18 (3): 443–444. doi: 10.1016/j.jocn.2010.07.122.
20. *Fan Z., He Y., Sun W., Li Z., Ye C., Wang C.* Amoxicillin-induced aseptic meningitis: clinical features, diagnosis and management. *Eur J Med Res.* 2023; 28 (1): 301. doi: 10.1186/s40001-023-01251-y.
21. *Ceylani T., Jakubowska-Doğru E., Garbanov R., Tekler H. T., Gozen A. G.* The effects of repeated antibiotic administration to juvenile BALB/c mice on the microbiota status and animal behavior at the adult age. *Heliyon.* 2018 Jun 4; 4 (6): e00644. doi: 10.1016/j.heliyon.2018.e00644.
22. *Failla M. D., Juengst S. B., Arenth P. M., Wagner A. K.* Preliminary associations between strain-derived neurotrophic factor, memory impairment, functional cognition, and depressive symptoms following severe TBI. *Neurorehabil Neural Repair.* 2016; 30 (5): 419–430. doi: 10.1177/1545968315600525.
23. *Khasani S.* Cefepime-induced jaw myoclonus. *Neurology.* 2015; 84 (11): 1183. doi: 10.1212/WNL.0000000000001365.
24. *Dakdouki G. K., Al-Awar G. N.* Cefepime-induced encephalopathy. *Int J Infect Dis.* 2004; 8 (1): 59–61. doi: 10.1016/j.ijid.2003.09.003.
25. *Chow K. M., Szeto C. C., Hui A. C. F., Wong T. Y. H., Li P. K. T.* Retrospective review of neurotoxicity induced by cefepime and ceftazidime. *Pharmacotherapy.* 2003; 23 (3): 369–373. doi: 10.1592/phco.23.3.369.32100.
26. *Martinez-Rodriguez J. E., Barriga F. J., Santamaria J. et al.* Nonconvulsive status epilepticus associated with cephalosporins in patients with renal failure. *Am J Med.* 2001; 111 (2): 115–119. doi: 10.1016/s0002-9343(01)00767-7.
27. *Bhattacharyya S., Darby R. R., Raibagkar P., Gonzalez Castro L. N., Berkowitz A. L.* Antibiotic-associated encephalopathy. *Neurology.* 2016; 86 (10): 963–971. doi: 10.1212/WNL.0000000000002455.
28. *Roncon-Albuquerque R., Pires I., Martins R., Real R., Sousa G., von Hafe P.* Ceftriaxone induced acute reversible encephalopathy in a patient treated for a urinary tract infection. *Neth J Med.* 2009; 67 (2): 72–75.
29. *Landaís A., Marty N., Bessis D., Pages M., Blard J. M.* Hoigne syndrome following an intravenous injection of ceftriaxone: a case report. *Rev Med Interne.* 2014; 35 (3): 199–201. doi: 10.1016/j.revmed.2013.02.027.
30. *Han Y., Zheng Y., Zhang J., Hu C.* Neurobehavioral effects of cephalosporins: assessment of locomotor activity, motor and sensory development in zebrafish. *Front. Pharmacol.* 2018; 9: 160. doi: 10.3389/fphar.2018.00160.
31. *Cannon J. P., Lee T. A., Clark N. M., Setlak P., Grim S. A.* The risk of seizures among the carbapenems: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69 (8): 2043–2055. doi: 10.1093/jac/dku111.
32. *Stefano G. B., Samuel J., Kream R. M.* Antibiotics may trigger mitochondrial dysfunction inducing psychiatric disorders. *Med. Sci. Monit.* 2017; 23: 101–106. doi: 10.12659/MSM.899478.
33. *Salama A., Mahmoud H. A., Kandeil M. A., Khalaf M. M.* Neuroprotective role of camphor against ciprofloxacin induced depression in rats: modulation of Nrf-2 and TLR4. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2021; 43 (3): 309–318. doi: 10.1080/08923973.2021.1905658.
34. *Khalaf M. M., Mahmoud H. M., Kandeil M. A., Mahmoud H. A., Salama A. A.* Fumaric acid protects rats from ciprofloxacin-provoked depression through modulating TLR4, Nrf-2, and p190-rho GTP. *Drug Chem Toxicol.* 2024; 47 (6): 897–908. doi: 10.1080/01480545.2024.2310641.
35. *Hoffmann M., Russmann S., Niedrig D. F.* Severe CNS depression with duloxetine, ciprofloxacin and CYP2D6 deficiency-role and recognition of drug-drug-gene interactions. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022; 78 (4): 703–705. doi: 10.1007/s00228-022-03278-2.
36. *Xie W. L., Ge M. L., Chen D., Chen G. Q., Mei Y. X., Lai Y. J.* Psychiatric disorders associated with fluoroquinolones: a pharmacovigilance analysis from the FDA adverse event reporting system database. *Front Pharmacol.* 2024 Oct 14; 15: 1435923. doi: 10.3389/fphar.2024.1435923. PMID: 39469624; PMCID: PMC11513374.
37. *Abusafiyah N., Soulen M. C.* Driving patients crazy: acute neuropsychiatric toxicities of commonly prescribed antibiotics in IR. *J Vasc Interv Radiol.* 2023; 34 (10): 1722–1724. doi: 10.1016/j.jvir.2023.06.010.
38. *Shishkina G. T., Lanshakov D. A., Bannova A. V., Kalinina T. S., Agarina N. P., Dygalo N. N.* Doxycycline Used for Control of Transgene Expression has its Own Effects on Behaviors and Bcl-xL in the Rat Hippocampus. *Cell Mol Neurobiol.* 2018; 38 (1): 281–288. doi: 10.1007/s10571-017-0545-6.
39. *Wang X., Wang L., Luo M. et al.* Integrated lipidomic and transcriptomic analysis reveals clarithromycin-induced alteration of glycerophospholipid metabolism in the cerebral cortex of mice. *Cell Biol Toxicol.* 2023; 39 (3): 771–793. doi: 10.1007/s10565-021-09646-5.
40. *Zareifopoulos N., Panayiotakopoulos G.* Neuropsychiatric effects of antimicrobial agents. *Clin Drug Investig.* 2017; 37 (5): 423–437. doi: 10.1007/s40261-017-0498-z.
41. *Сергеев Ю. А., Бейер Э. В.* Анксиогенноподобный эффект антибиотических препаратов. *Тверской медицинский журнал.* 2024; 5: 217–220. [Sergeev Yu. A., Bejer E. V. Anksioгенноподобnyj effekt antibioticheskikh preparatov. *Tverskoj Meditsinskij Zhurnal.* 2024; 5: 217–220.]
42. *Agarwal A., Kanekar S., Sabat S., Thamburaj K.* Metronidazole-induced cerebellar toxicity. *Neurol Int.* 2016 Apr 1; 8 (1): 6365. doi: 10.4081/ni.2016.6365. PMID: 27127600; PMCID: PMC4830366.
43. *Bangert M. K., Hasbun R.* Neurological and psychiatric adverse effects of antimicrobials. *CNS Drugs.* 2019; 33 (8): 727–753. doi: 10.1007/s40263-019-00649-9.
44. *Rezaei N. J., Bazzazi A. M., Naseri Alavi S. A.* Neurotoxicity of the antibiotics: a comprehensive study. *Neurol India.* 2018; 66 (6): 1732–1740. doi: 10.4103/0028-3886.246258.
45. *Desbonnet L., Clarke G., Traplin A., O'Sullivan O., Crispie F., Moloney R. D., Cotter P. D., Dinan T. G., Cryan J. F.* Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: Implications for brain and behaviour. *Brain Behav Immun.* 2015; 48: 165–173. doi: 10.1016/j.bbi.2015.04.004.
46. *O'Mahony S. M., Clarke G., Dinan T. G., Cryan J. F.* Early-life adversity and brain development: Is the microbiome a missing piece of the puzzle? *Neuroscience.* 2017; 342: 37–54. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.09.068.
47. *Socala K., Doboszevska U., Szopa A. et al.* The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Res.* 2021; 172: 105840. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105840.
48. *Pouranayatihosseinabad M., Bezabih Y., Hawrelak J., Peterson G. M., Veal E., Mirkazemi C.* Antibiotic use and the development of depression: a systematic review. *J Psychosom Res.* 2023; 164: 111113. doi: 10.1016/j.jpsychores.2022.111113.
49. *Clarke G., O'Mahony S. M., Dinan T. G., Cryan J. F.* Priming for health: Gut microbiota acquired in early life regulates physiology, brain and behaviour. *Acta Paediatr.* 2014; 103: 812–819. doi: 10.1111/apa.12674.
50. *Borre Y. E., O'Keefe G. W., Clarke G., Stanton C., Dinan T. G., Cryan J. F.* Microbiota and neurodevelopmental windows: Implications for brain disorders. *Trends Mol. Med.* 2014; 20: 509–518. doi: 10.1016/j.molmed.2014.05.002.
51. *Slykerman R. F., Thompson J., Waldie K. E., Murphy R., Wall C., Mitchell E. A.* Antibiotics in the first year of life and subsequent neurocognitive outcomes. *Acta Paediatr.* 2017; 106: 87–94. doi: 10.1111/apa.13613.
52. *Lavebratt C., Yang L. L., Giacobini M., Forsell Y., Schalling M., Partonen T., Gissler M.* Early exposure to antibiotic drugs and risk for psychiatric disorders: a population-based study. *Transl Psychiatry.* 2019; 9: 317. doi: 10.1038/s41398-019-0653-9.
53. *Hayer S. S., Hwang S., Clayton J. B.* Antibiotic-induced gut dysbiosis and cognitive, emotional, and behavioral changes in rodents: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurosci.* 2023; 17: 1237177. Published 2023 Sep 1. doi: 10.3389/fnins.2023.1237177.
54. *Olavarria-Ramirez L., Cooney-Quane J., Murphy G., McCafferty C. P., Cryan J. F., Dockray S. A.* A systematic review of the effects of gut microbiota depletion on social and anxiety-related behaviours in adult rodents: Implications for translational research. *Neurosci Biobehav Rev.* 2023; 145: 105013. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.105013.
55. *Kerman I. A., Glover M. E., Lin Y. et al.* Antibiotic exposure is associated with decreased risk of psychiatric disorders. *Front Pharmacol.* 2024; 14: 1290052. doi: 10.3389/fphar.2023.1290052.

56. Yang G., Cao Y., Wang P., Mei L., Chen J., Lu W. Minocycline pretreatment prevents blood-brain barrier disruption in septic rats. *J Surg Res.* 2022; 273: 247–254. doi: 10.1016/j.jss.2022.01.021.
57. Arvin K. L., Han B. H., Du Y., Lin S. Z., Paul S. M., Holtzman D. M. Minocycline markedly protects the neonatal brain against hypoxic-ischemic injury. *Ann. Neurol.* 2002; 52: 54–61. doi: 10.1002/ana.10242.
58. Tikka T., Fiebich B. L., Goldsteins G., Keinanen R., Koistinaho J. Minocycline, a tetracycline derivative, is neuroprotective against excitotoxicity by inhibiting activation and proliferation of microglia. *J Neurosci.* 2001 Apr 15; 21 (8): 2580–2588. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-08-02580.2001.
59. Paldino E., Balducci C., La Vitola P., Artioli L., D'Angelo V., Giampà C., Artuso V., Forloni G., Fusco F. R. Neuroprotective effects of doxycycline in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *Mol Neurobiol.* 2020 Apr; 57 (4): 1889–1903. doi: 10.1007/s12035-019-01847-8.
60. Illarioshkin S. N., Klyushnikov S. A., Vigont V. A., Seliverstov Y. A., Kaznacheyeva E. V. Molecular pathogenesis in Huntington's disease. *Biochemistry.* 2018; 83: 1030–1039. doi: 10.1134/S0006297918090043.
61. Zuccato C., Ciammola A., Rigamonti D., Leavitt B. R., Goffredo D., Conti L., MacDonald M. E., Friedlander R. M., Silani V., Hayden M. R. et al. Loss of huntingtin-mediated BDNF gene transcription in Huntington's disease. *Science.* 2001; 293: 493–498. doi: 10.1126/science.1059581.
62. Jiang D., Cui H., Xie N., Banerjee S., Liu R. M., Dai H., Thannickal V. J., Liu G. ATF4 mediates mitochondrial unfolded protein response in alveolar epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol. Biol.* 2020; 63: 478–489. doi: 10.1165/rcmb.2020-01070C.
63. Yang M., Luo S., Chen W. et al. Mitochondrial unfolded protein response (mtUPR) and diseases. *Curr Med Chem.* Published online August 22, 2023. doi: 10.2174/0929867331666230822095924.
64. Issy A. C., Pedrazzi J. F. C., van Oosten A. B. S. et al. Effects of doxycycline in swiss mice predictive models of schizophrenia. *Neurotox Res.* 2020; 38 (4): 1049–1060. doi: 10.1007/s12640-020-00268-z.
65. Reis D. J., Casteen E. J., Ilandi S. S. The antidepressant impact of minocycline in rodents: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 261. Published 2019 Jan 22. doi: 10.1038/s41598-018-36507-9.
66. Cai D. B., Zheng W., Zhang Q. E. et al. Minocycline for depressive symptoms: a meta-analysis of randomized, double-blinded, placebo-controlled trials. *Psychiatr Q.* 2020; 91 (2): 451–461. doi: 10.1007/s11126-019-09707-3.
67. Vogt M. A., Mallien A. S., Pfeiffer N., Inta I., Gass P., Inta D. Minocycline does not evoke anxiolytic and antidepressant-like effects in C57BL/6 mice. *Behav Brain Res.* 2016; 301: 96–101. doi: 10.1016/j.bbr.2015.12.015.
68. O'Brien J. A., Austin P. J. Minocycline abrogates individual differences in nerve injury-evoked affective disturbances in male rats and prevents associated supraspinal neuroinflammation. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2024; 19 (1): 30. Published 2024 Jun 15. doi: 10.1007/s11481-024-10132-y.
69. Hellmann-Regen J., Clemens V., Grözinger M. et al. Effect of minocycline on depressive symptoms in patients with treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2022; 5 (9): e2230367. Published 2022 Sep 1. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.30367.
70. Nettis M. A., Lombardo G., Hastings C. et al. The interaction between kynurenine pathway, suicidal ideation and augmentation therapy with minocycline in patients with treatment-resistant depression. *J Psychopharmacol.* 2023; 37 (6): 531–538. doi: 10.1177/02698811231173588.
71. Husain M. I., Chaudhry I. B., Khoso A. B. et al. Minocycline and celecoxib as adjunctive treatments for bipolar depression: a multicentre, factorial design randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry.* 2020; 7 (6): 515–527. doi: 10.1016/S2215-0366 (20)30138-3.
72. Остроумова О. Д., Куликова М. И., Остроумова Т. М., Черняева М. С., Кочетков А. И., Парфенов В. А. Лекарственно-индуцированные когнитивные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020; 12 (3): 11–18. [Ostroumova O. D., Kulikova M. I., Ostroumova T. M., Chernyaeva M. S., Kochetkov A. I., Parfenov V. A. Lekarstvenno-indutsirovannye kognitivnye narusheniya. Nevrologiya, Nejpriksikhiatriya, Psikhosomatika. 2020; 12 (3): 11–18. (in Russian)]
73. Усенко Д. В. Антибиотик-индуцированные изменения микробиома желудочно-кишечного тракта и их коррекция. РМЖ. 2018; 2 (II): 96–99. [Usenko D. V. Antibiotik-indutsirovannye izmeneniya mikrobioma zheludochno-kishechnogo trakta i ikh korrektsiya. RMZh. 2018; 2 (II): 96–99. (in Russian)]
74. Попова А. Ю., Плоскирева А. А., Куликова Н. Г., Битюмина Л. А., Чемедеко А. Ф., Сафандеев В. В., Порошин М. А., Евдокимов Н. Д., Вострикова М. В., Виноградова А. И., Латипова Р. И., Бидевкина М. В., Богданова А. В., Синицкая Т. А., Кузьмин С. В., Горелов А. В. Влияние антибиотик-ассоциированных нарушений микробиоценоза кишечника на когнитивные функции. Экспериментальное исследование. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023; 215 (7): 94–101. doi: https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-215-7-94-101. [Popova A. Yu.,
- Ploskireva A. A., Kulikova N. G., Bityumina L. A., Chemedenko A. F., Sa-fandeev V. V., Poroshin M. A., Evdokimov N. D., Vostrikova M. V., Vino-gradova A. I., Latipova R. I., Bidevkina M. V., Bogdanova A. V., Sinitskaya T. A., Kuz'min S. V., Gorelov A. V. Vliyaniye antibiotik- asstosirovannykh narushenij mikrobitsenoza kishhechnika na kognitivnye funktsii. Eksperimental'noe issledovanie. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2023; 215 (7): 94–101. doi: https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-215-7-94-101. (in Russian)]
75. Кулагина Ю. О., Беляков В. И. Влияние фармакологической модели нарушения кишечной микробиоты на поведенческие реакции крыс. Патогенез. 2024; 22 (2): 55–58 doi: https://doi.org/10.25557/2310-0435.2024.02.55-58. [Kulagina Yu. O., Belyakov V. I. Vliyaniye farmakologicheskoy modeli narusheniya kishhechnoy mikrobioty na povedcheskie reaktzii krysa. Patogenez. 2024; 22 (2): 55–58 doi: https://doi.org/10.25557/2310-0435.2024.02.55-58. (in Russian)]
76. Lee K. E., Kim J. K., Kim D. H. Orally administered antibiotics vancomycin and ampicillin cause cognitive impairment with gut dysbiosis in mice with transient global forebrain ischemia. *Front Microbiol.* 2020; 11: 564271. Published 2020 Nov 26. doi: 10.3389/fmicb.2020.564271.
77. Shahar S., Arimuthu D. A., Mazlan S. A. Ertapenem-induced neurotoxicity in an end-stage renal disease patient on intermittent haemodialysis: a case report. *BMC Nephrol.* 2022; 23 (1): 360. Published 2022 Nov 8. doi: 10.1186/s12882-022-02980-8.
78. Triplett J. D., Lawn N. D., Chan J., Dunne J. W. Cephalosporin-related neurotoxicity: metabolic encephalopathy or non-convulsive status epilepticus? *J Clin Neurosci.* 2019; 67: 163–166. doi: 10.1016/j.jocn.2019.05.035.
79. Zhang Y., Fan M., Tsie N. T. Y. et al. Association between oral fluorquinolones and neuropsychiatric events: self-controlled case series with active comparator design. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2024; 33 (10): e70036. doi: 10.1002/pds.70036.
80. Li J., Pu F., Peng C. et al. Antibiotic cocktail-induced gut microbiota depletion in different stages could cause host cognitive impairment and emotional disorders in adulthood in different manners. *Neurobiol Dis.* 2022; 170: 105757. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105757.
81. Fröhlich E. E., Farzi A., Mayerhofer R. et al. Cognitive impairment by antibiotic-induced gut dysbiosis: analysis of gut microbiota-brain communication. *Brain Behav Immun.* 2016; 56: 140–155. doi: 10.1016/j.bbi.2016.02.020.
82. Dahiya D., Nigam P. S. Antibiotic-therapy-induced gut dysbiosis affecting gut microbiota-brain axis and cognition: restoration by intake of probiotics and synbiotics. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (4): 3074. Published 2023 Feb 4. doi: 10.3390/ijms24043074.
83. Ye Y., Tong H. Y. K., Chong W. H. et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of long-term antibiotic use on cognitive outcomes. *Sci Rep.* 2024; 14 (1): 4026. Published 2024 Feb 18. doi: 10.1038/s41598-024-54553-4.
84. Wierzbinski P., Hubska J., Henzler M., Kucharski B., Bieś R., Krzysztanek M. Depressive and other adverse CNS effects of fluoroquinolones. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023; 16 (8): 1105. Published 2023 Aug 4. doi: 10.3390/ph16081105.
85. Forthun I., Eliassen K. E. R., Emberland K. E., Bjorvatn B. The association between self-reported sleep problems, infection, and antibiotic use in patients in general practice. *Front Psychiatry.* 2023; 14: 1033034. Published 2023 Mar 2. doi: 10.3389/fpsy.2023.1033034.
86. Трапезникова А. Ю. Взаимосвязь нарушений сна с изменениями микробиоты кишечника. Медицина: теория и практика. 2022; 7: 3: 23–29, https://ojs3.gpmu.org/index.php/med-theory-and-practice/article/view/4704. [Trapeznikova A. Yu. Vzaimosvyaz' narushenij sna s izmeneniyami mikrobioty kishhechnika. Meditsina: teoriya i praktika. 2022; 7: 3: 23–29, https://ojs3.gpmu.org/index.php/med-theory-and-practice/article/view/4704. (in Russian)]
87. Ogawa Y., Miyoshi C., Obana N. et al. Gut microbiota depletion by chronic antibiotic treatment alters the sleep/wake architecture and sleep EEG power spectra in mice. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 19554. Published 2020 Nov 11. doi: 10.1038/s41598-020-76562-9.
88. Gu L., Ni Y., Wang B. et al. Antibiotic exposure associated with nighttime sleep duration and daytime sleepiness in newlyweds. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2024; 31 (4): 6350–6371. doi: 10.1007/s11356-023-31475-8.
89. Kinoshita H., Hagiwara Y., Ishii T. et al. Doxorubicin combined with ifosfamide for sarcoma induces muscle atrophy and sleep disruption. *Anticancer Res.* 2021; 41 (12): 6273–6278. doi: 10.21873/anticancer.15448.
90. Shouse M. N. Sleep deprivation increases susceptibility to kindled and penicillin seizure events during all waking and sleep states in cats. *Sleep.* 1988; 11 (2): 162–171. doi: 10.1093/sleep/11.2.162.
91. Ahmed A., Misrani A., Tabassum S., Yang L., Long C. Minocycline inhibits sleep deprivation-induced aberrant microglial activation and Keap1-Nrf2 expression in mouse hippocampus. *Brain Res Bull.* 2021; 174: 41–52. doi: 10.1016/j.brainresbull.2021.05.028.

92. Yu C., Xiao J. H. The Keap1-Nrf2 System: a mediator between oxidative stress and aging. *Oxid Med Cell Longev.* 2021; 2021: 6635460. Published 2021 Apr 19. doi: 10.1155/2021/6635460.
93. Wisor J. P., Schmidt M. A., Clegern W. C. Evidence for neuroinflammatory and microglial changes in the cerebral response to sleep loss. *Sleep.* 2011; 34 (3): 261–272. Published 2011 Mar 1. doi: 10.1093/sleep/34.3.261.
94. Lavigna G., Masone A., Bouybayoune I. et al. Doxycycline rescues recognition memory and circadian motor rhythmicity but does not prevent terminal disease in fatal familial insomnia mice. *Neurobiol Dis.* 2021; 158: 105455. doi: 10.1016/j.nbd.2021.105455.
95. Han C. J., Shen Z., Tang M., Jiang W., Gao T. Antinociceptive effects of cefadroxil and ceftriaxone in experimental animal models of pain. *Neuro Endocrinol Lett.* 2023; 44 (5): 309–320.
96. Baeza-Flores G. D. C., Rodríguez-Palma E. J., Reyes-Pérez V., Guzmán-Priego C. G., Torres-López J. E. Antinociceptive effects of ceftriaxone in formalin-induced nociception. *Drug Dev Res.* 2020; 81 (6): 728–735. doi: 10.1002/ddr.21680.
97. Ding W., You Z., Chen Q. et al. Gut microbiota influences neuropathic pain through modulating proinflammatory and anti-inflammatory T cells. *Anesth Analg.* 2021; 132 (4): 1146–1155. doi: 10.1213/ANE.0000000000005155.
98. Kristensen P. J., Gogelashvili G., Munro G., Heegaard A. M., Bjerrum O. J. The β -lactam clavulanic acid mediates glutamate transport-sensitive pain relief in a rat model of neuropathic pain. *Eur J Pain.* 2018; 22 (2): 282–294. doi: 10.1002/ejp.1117.
99. Martín-Escura C., Medina-Peris A., Spear L. A. et al. β -Lactam T.RPM8 antagonist RGM8-51 displays antinociceptive activity in different animal models. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (5): 2692. doi: 10.3390/ijms23052692.

Поступила / Received 08.02.2025

Принята в печать / Accepted 18.02.2025

Информация об авторах

Сергеев Юрий Андреевич — к. м. н., старший преподаватель кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», Ставрополь, Россия. SPIN-код: 3007-8098. ORCID ID: 0000-0002-6183-2586

Бейер Эдуард Владимирович — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», Ставрополь, Россия. SPIN-код: 3411-1334. ORCID ID: 0000-0003-3248-6212

About the authors

Yuri A. Sergeev — Ph. D. in Medicine, senior lecturer at the Department of Pharmacology, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia. SPIN code: 3007-8098. ORCID: 0000-0002-6183-2586

Eduard V. Beyer — D. Sc. in Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia. SPIN code: 3411-1334. ORCID: 0000-0003-3248-6212