

## Психобиотики: новое направление в психофармакологии, или как бактерии влияют на наш мозг?

Андреева И.В.<sup>1</sup>, Толпыго А.В.<sup>2</sup>, Андреев В.А.<sup>2</sup>, Азизов И.С.<sup>1</sup>, Гольман И.А.<sup>3</sup>, Осипова Н.Н.<sup>4</sup>, Привольнев В.В.<sup>5</sup>, Стецюк О.У.<sup>1</sup>, Соколовская В.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

<sup>3</sup> АНО ВО «Московский гуманитарный университет», Москва, Россия

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>5</sup> АО «Р-Фарм», Москва, Россия

### Контактный адрес:

Ирина Вениаминовна Андреева

Эл. почта: Irina.Andreeva@antibiotic.ru

Ключевые слова: психобиотики, пробиотики, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, психическое здоровье, когнитивная функция, депрессия, тревожное расстройство, стресс, расстройства аутистического спектра, COVID-19.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Психобиотики – это особый класс пробиотиков, которые оказывают благоприятное влияние на психическое здоровье человека. В последнее десятилетие появились убедительные доказательства, свидетельствующие о том, что микробиом кишечника влияет на психическое здоровье, когнитивные способности (обучение и память) и поведенческие процессы через неврологические, метаболические, гормональные и иммунологические сигнальные пути. В данном обзоре приводятся имеющиеся сведения о механизмах регуляции микробиотой нейроиммунных осей, описываются схемы взаимодействия микробиоты с кишечной нервной системой и осью «мозг-кишечник», влияние на поведение, когнитивные функции и эмоции, а также обсуждаются доказательная база и современные взгляды на использование психобиотиков в качестве безопасной и эффективной терапевтической альтернативы классическим психотропным препаратам при депрессивных и тревожных расстройствах, стрессе, расстройствах аутистического спектра, болезни Альцгеймера и других состояниях.

Review

## Psychobiotics: a new way in psychopharmacology, or How do bacteria manage our brain?

Andreeva I.V.<sup>1</sup>, Tolpygo A.V.<sup>2</sup>, Andreev V.A.<sup>2</sup>, Azizov I.S.<sup>1</sup>, Golman I.A.<sup>3</sup>, Osipova N.N.<sup>4</sup>, Privolnev V.V.<sup>5</sup>, Stetsiuk O.U.<sup>1</sup>, Sokolovskaya V.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

<sup>2</sup> Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

<sup>3</sup> Moscow University for the Humanities, Moscow, Russia

<sup>4</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

<sup>5</sup> R-Pharm, Moscow, Russia

### Contacts:

Irina V. Andreeva

E-mail: Irina.Andreeva@antibiotic.ru

Key words: psychobiotics, probiotics, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, mental health, cognitive function, depression, anxiety, stress, autism spectrum disorders, Alzheimer's disease, COVID-19.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

Psychobiotics are a special class of probiotics that have a beneficial effect on human mental health. During the last decade, convincing evidence has emerged that the gut microbiome influences mental health, cognitive abilities (learning and memory), and behavioral processes through neurological, metabolic, hormonal, and immunological signaling pathways. This review provides available information on the mechanisms of regulation of neuroimmune axes by the microbiota, describes the schemes of interaction of the microbiota with the intestinal nervous system and the brain-gut axis, the effect on behavior, cognitive functions and emotions, and discusses the evidence base and current views on the use of psychobiotics as a safe and effective therapeutic alternative to classic psychotropic drugs in depressive and anxiety disorders, stress, autism spectrum disorders, Alzheimer's disease and other conditions.

## Введение

Наш организм представляет собой сложную экосистему, в которой соотношение микробных и человеческих клеток составляет 1,3:1. На настоящий момент ученым известно о глубоком разнообразии этой экосистемы и поразительных индивидуальных различиях. В 2001 г. для обозначения коллективных геномов микробных популяций человека было впервые внедрено понятие «микробиом» [1]. Микробиота – термин, который используется для характеристики микробиоценоза отдельных органов и систем (кишечник, кожа, плацента, грудное молоко и т.д.), генетического материала и взаимоотношений внутри экологической ниши в определенный период времени на определенной территории [2]. В 2012 г. директор Национального института психического здоровья (NIMH) Томас Инсел отметил, что одними из самых важных и значительных за последнее десятилетие стали именно исследования микробиоты [3].

Сотни лет совместной эволюции привели к взаимному симбиозу между организмом человека и микробиомом кишечника. Кишечник человека богат молекулами, которые могут использоваться микроорганизмами в качестве питательных веществ, способствуя колонизации микробиотой [3]. Колонизация кишечника начинается с рождения и завершается в первые 3 года жизни. Важно отметить, что начальное взаимодействие между микробиотой кишечника и организмом хозяина необходимо для созревания как иммунной системы на самых ранних этапах формирования врожденного иммунитета, так и для регуляции развития кишечника и нервной системы [4, 5, 6]. На этой стадии кишечная микробиота также способна модулировать процесс ангиогенеза [7]. Было продемонстрировано, что изменения в процессе микробной колонизации кишечника человека в раннем возрасте влияют на риск различных заболеваний в последующем [8].

В более позднем возрасте микробная колонизация кишечника оказывает значительное влияние на нейрофизиологию организма хозяина, поведение и функции нервной системы [9, 10, 11]. Учитывая иммуномодулирующие свойства кишечной микробиоты, было установлено, что различные иммунные пути внутри и вне центральной нервной системы (ЦНС) участвуют в таких важных механизмах, как микробное опосредование функций мозга и поведения человека. Несомненно, появляется все больше доказательств в поддержку того, что когнитивные и эмоциональные процессы могут быть изменены микробами (напрямую и опосредованно), действующими через ось «мозг-кишечник», которая обеспечивает двунаправленную связь между мозгом и кишечником и включает метаболически сложную кишечную микробиоту [7, 11, 12]. То, что микроорганизмы, обитающие в кишечнике, могут влиять на умственный процесс, признается многими учеными, но подтверждения, что некоторые бактерии могут оказывать положительные эффекты на психическое здоровье, начали появляться только в последние несколько

лет. Было обнаружено, что нейроиммунная модуляция микробиотой способна вносить вклад в этиопатогенез или влиять на симптомы при нейродегенеративных и поведенческих расстройствах, таких как депрессия, тревога и стресс, расстройства аутистического спектра и некоторых других психоневрологических состояниях [8, 13].

Термин «психобиотики» был введен в научный обиход в 2013 г. профессором психиатрии Университетского колледжа Корка (Ирландия) Тимоти Динамом с коллегами, согласно которому психобиотики – это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах способны оказывать благотворное влияние на **психическое** здоровье человека [3]. Не исключено, что в ближайшие десятилетия психобиотики станут препаратами с мощным терапевтическим потенциалом и займут свое заслуженное место в лечении целого ряда психических заболеваний и состояний [14].

В качестве потенциальных психотропных пробиотиков рассматриваются многие микроорганизмы, включая бифидобактерии (*B. animalis*, *B. bifidum*, *B. longum*), лактобактерии (*L. bulgaricus*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *L. paracasei*, *L. helveticus*, *L. rhamnosus*), другие бактерии (*S. thermophilus*, *B. coagulans*, *C. butyricum* и др.) [15–17].

Психобиотики влияют на функционирование ЦНС через иммунные, гуморальные, нейронные и метаболические пути, улучшая не только функцию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но и проявляя антидепрессивные и анксиолитические свойства. Однако действие психобиотиков не ограничивается исключительно регуляцией нейроиммунных осей (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси – ГГНО и симпатoadреналовой оси), воспалительного ответа и заболеваний, затрагивающих нервную систему [8]. Одним из революционных прорывов в клинической неврологии, психиатрии и психологии в следующем десятилетии, по всей видимости, станет объяснение механизмов того, как микробиота влияет на развитие мозга и поведение, а также как психобиотики модулируют когнитивные процессы, память и обучение [3]. Несомненно, уже сейчас можно говорить о том, что психобиотики представляют собой очень широкую и интересную область неврологии и психиатрии, которая меняет существующую парадигму симбиоза между человеком и бактериями [8].

В данном обзоре мы постарались суммировать имеющиеся сведения о механизмах регуляции микробиотой нейроиммунных осей, детально описать схемы взаимодействия микробиоты с кишечной нервной системой и осью «мозг-кишечник», охарактеризовать ее влияние на поведение, когнитивные функции и эмоции, а также обсудить доказательную базу и современные взгляды на использование психобиотиков при депрессивных и тревожных расстройствах, стрессе, расстройствах аутистического спектра, болезни Альцгеймера и даже при новой коронавирусной инфекции COVID-19.

## Оси нейроиммунного контроля и регуляции

Установлено, что существует важный нейронный контроль иммунной системы [18]. Хорошо известный принцип физиологии млекопитающих состоит в том, что нервная система отвечает за достижение гомеостаза путем модуляции функции других систем организма через ГНО, воспалительный рефлекс, энтеральную (или кишечную) нервную систему (ЭНС) и в итоге ось «мозг-кишечник» [8].

От 5% до 20% глиальных клеток ЦНС представлены микроглией – миелоидными иммунными клетками с фагоцитарной и антиген-презентирующей активностью. Кроме того, эти клетки способны вырабатывать цитокины и активировать воспалительные реакции [19, 20]. На ранних этапах развития организма микроглия участвует в процессе дифференцировки нейронов [19, 21]. Микробиота обладает прямым влиянием на развитие и функцию микроглии, и, хотя конкретные механизмы этого влияния не ясны, обнаруживаются определенные специфические «микроглиальные изменения» в зависимости от штамма бактерий, что, в свою очередь, поднимает вопрос о том, обеспечивается ли влияние

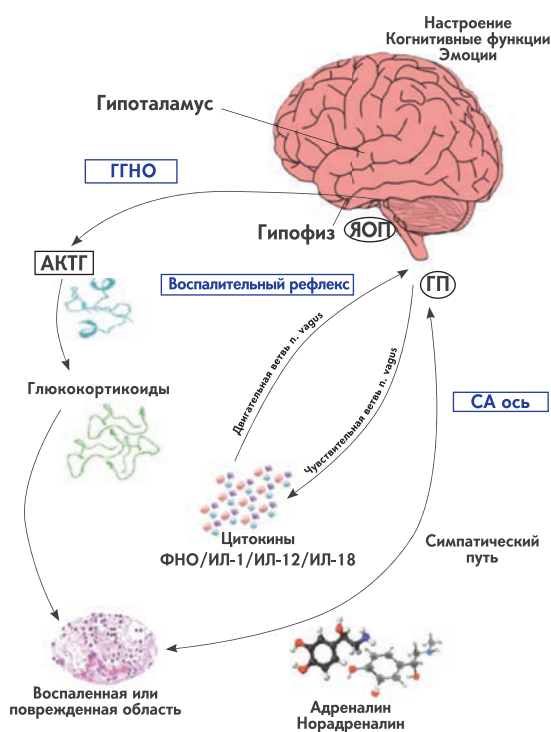


Рисунок 1. Нейроиммунные оси

Передача информации между ЦНС и периферической нервной системой регулируется и контролируется тремя системами: ГНО, симпатoadреналовой (СА) осью и осью воспалительного рефлекса. Данные системы непрерывно получают информацию от ноцицептивных рецепторов и отправляют ее в реальном времени в ЦНС. АКТГ – адренокортикотропный гормон; ЯОП – ядро одиночного пути; ГП – голубое пятно; ФНО – фактор некроза опухоли; ИЛ – интерлейкин.

микробиоты на микроглию совокупностью бактерий, микробиомом кишечника, или же необходимо наличие строго определенных штаммов [9].

Координация передачи информации между нейронами и микроглией, а также ответ на центральном уровне на периферические влияния обеспечивается различными осями регуляции и контроля, в первую очередь, ГНО и воспалительным рефлексом (Рисунок 1). Координация данных защитных ответных реакций опосредуется сигнальными путями, относящимися к гипоталамусу, гипофизу и надпочечникам (ГНО), что приводит к высвобождению химических молекул, ответственных за изменение поведения, таких как глюкокортикоиды, минералокортикоиды и катехоламины. Активность ГНО регулируется множеством симпатических, парасимпатических и лимбических структур (миндалевидное тело, гиппокамп и медиальная префронтальная кора), которые напрямую и опосредованно активизируют паравентрикулярное ядро гипоталамуса. При нормальных условиях ГНО проявляет непрерывную осцилляторную активность, синхронизированную как с циркадными, так и с ультрадианными ритмами (биологическими ритмами с периодами до суток, а именно от минут до 10–12 ч.; в спектре они расположены между физиологическими и циркадианными ритмами) [21, 23].

Симпатическая нервная система и активация ГНО являются основными компонентами процесса высвобождения нейротрансмиттеров и нейроэндокринных молекул в ответ на стресс [24]. При ответе на раздражитель симпатическая нервная система отвечает за повышение уровня катехоламинов в системном кровотоке и тканях; в это же время нейронами паравентрикулярного ядра гипоталамуса вырабатывается кортикотропин-рилизинг-фактор (КРФ), что стимулирует выработку адренокортикотропного гормона (АКТГ) передней доли гипофиза, молекулы которого с кровью достигают надпочечников и индуцируют выработку ими глюкокортикоидов (кортизола). Первичная функция симпатической нервной системы и активации ГНО состоит в том, чтобы подготовить организм к реакции на повреждение путем повышения уровня глюкозы в крови через глюконеогенез, а также путем иммуносупрессии (подавление синтеза цитокинов) и ускорения метаболизма жиров и белков [24, 25].

Реакции ГНО, а также другие элементы стрессовой реакции регулируются воздействием психологических и физических раздражающих факторов [26]. Ответ ГНО и симпатoadреналовой оси на психологический стресс опосредуется системой нейротрансмиттеров, таких как серотонин, норадреналин (НА) и эндорфины, выполняющих важную подавляющую функцию [26].

Кроме того, ГНО четко управляется таким образом, чтобы эффективно реагировать на патогены. Данный ответ опосредуется синтезом простаноидов, индуцируемым ферментом циклооксигеназой (ЦОГ). Повышение уровня кортикостероидов коррелирует с повышением уровня простагландина (ПГ) E<sub>2</sub> в крови [26].

Основной функциональной единицей нервной системы является рефлекторная дуга, состоящая из чув-

ствительных (афферентных) нейронов, передающих информацию в ЦНС, и двигательных (эфферентных) нейронов, посылающих «регуляторные» сигналы в периферическую ткань-«мишень». Последние исследования в области нейрофизиологии и иммунологии продемонстрировали, что эволюционно у широкого спектра видов от круглых червей до сложных млекопитающих существуют рефлекторные реакции нервной системы, способные регулировать иммунные функции [18, 27, 28].

У млекопитающих воспаление является основным врожденным иммунным механизмом поддержания гомеостаза при инфекциях и повреждении тканей. Молекулярные продукты бактериальной инвазии и тканевого повреждения быстро обнаруживаются паттерн-распознающими рецепторами (ПРР), которые активируют клетки врожденной иммунной системы. Ранний ответ этих клеток запускает каскад реакций, основной функцией которых является удаление патогенов и последующее восстановление гомеостаза. Данный процесс включает в себя синтез и высвобождение провоспалительных цитокинов и мобилизацию лейкоцитов [18].

Для макроорганизма критически важно регулировать и контролировать воспалительный ответ. Описаны различные механизмы регуляции и контроля воспалительных медиаторов, например, выброс ингибирующих цитокинов и растворимых рецепторов к цитокинам, а также активация различных подтипов регуляторных лимфоцитов [29]. Интересно отметить, что ПРР (Toll-подобные рецепторы – ТПР; рецепторы, подобные нуклеотид-связывающему и олигомеризующему домену, – NOD-подобные рецепторы, НПР) экспрессируются чувствительными нейронами, как и рецепторы к цитокинам и ПГ [30]. Благодаря этому обеспечивается работа молекулярного механизма по получению ЦНС информации о локальном воспалительном процессе. Помимо этого, чувствительные нервные волокна способны реагировать на наличие микробных продуктов независимо от активации иммунной системы [18]. Данные нервы образуют густую сеть на внешних поверхностях организма, и считается, что такой тип иннервации обеспечивает анатомический фундамент очень точного восприятия ЦНС потенциальной инфекции при наличии патогена, повреждении тканей и при воспалительном процессе [18, 30]. С другой стороны, многие клетки иммунной системы экспрессируют рецепторы к нейротрансмиттерам, например, дофамину, ацетилхолину и норадреналину, каждый из которых, в свою очередь, регулирует дифференцировку и активность лейкоцитов [18, 31–33].

В данном феномене афферентные сигналы передаются по блуждающему нерву (*n. vagus*), далее они обрабатываются на уровне ЦНС и возвращаются по афферентным волокнам блуждающего нерва на периферию, где благодаря данному процессу селезеночными макрофагами регулируется выброс цитокинов [18, 34]. Селезенка является основным органом, где систематически синтезируется и высвобождается ФНО- $\alpha$  в ходе эндотоксического процесса (эндотоксемии) [35].

Блуждающий нерв обеспечивает важную линию связи с ГНО [26]. Например, спустя 2 ч. после стиму-

ляции блуждающего нерва у грызунов отмечается усиление экспрессии иРНК КРФ в гипоталамусе и повышение уровня КРГ, что, в свою очередь, приводит к повышенному уровню АКТГ и кортикостерона в крови. Клиническая значимость данного факта состоит в том, что электростимуляция блуждающего нерва обладает клиническим антидепрессивным эффектом, а также нормализует параметры ГНО у пациентов с рефрактерной депрессией [36].

### Взаимодействие микробиоты с кишечной нервной системой и осью «мозг-кишечник»

В последние 10 лет неоднократно подчеркивалась важность оси «мозг-кишечник» [37–39]. Была обнаружена связь между кишечником и ЦНС, необходимая для поддержания гомеостаза организма хозяина, которая и была названа осью «мозг-кишечник» [40] (Рисунок 2). Данная ось необходима для поддержания гомеостаза, установленного между кишечником и мозгом, и включает в себя ЦНС, нейроэндокринную и нейроиммунную системы, симпатическую и парасимпатическую части вегетативной нервной системы (ВНС), кишечную нервную систему (КНС) и, в значительной степени, микробиоту кишечника [26]. Все указанные компоненты взаимодействуют друг с другом и образуют сложную рефлекторную сеть с афферентными (входными) волокнами, передающими сигналы в интегративные структуры ЦНС, и эфферентными (выходными) волокнами, сигнал по которым направляется к гладким мышцам. Описанная двухсторонняя связь обеспечивает отправку сигналов из мозга, которые могут влиять на моторную, чувствительную и секреторную функции кишечника, и наоборот, висцеральные сигналы от кишечника могут оказывать влияние на мозговые функции, особенно связанные с регуляцией ответа на стресс на гипоталамическом уровне [26].

Симпатическая нервная система обеспечивает селективное презентирование кишечных бактерий иммунной системе слизистой оболочки. Нервные волокна, содержащие НА, были обнаружены вблизи эпителия, окружающего лимфоидные фолликулы тощей кишки; введение НА повышает степень проникновения патогенных бактерий внутрь фолликулов [7]. В связи с этим предполагается, что высвобождение биогенных аминов, таких как НА, может влиять на состав кишечной микробиоты. Например, было показано, что данный нейромедиатор стимулирует рост *in vitro* как патогенных, так и непатогенных штаммов *Escherichia coli*, а также влияет на ее адгезию к слизистым оболочкам [41–43]. Изменения физиологии макроорганизма, связанные с изменениями в кишечнике или с сигналами из ЦНС, в свою очередь, вызывают изменения бактериальной микрофлоры кишечника [7].

Кишечная нервная система (КНС) представляет собой сложную нейронную сеть, вовлекающую в свою деятельность множество нейротрансмиттеров (нейромедиаторов), таких как серотонин, АХ и КРФ, причем основная роль принадлежит КРФ, посредством которого опосредо-



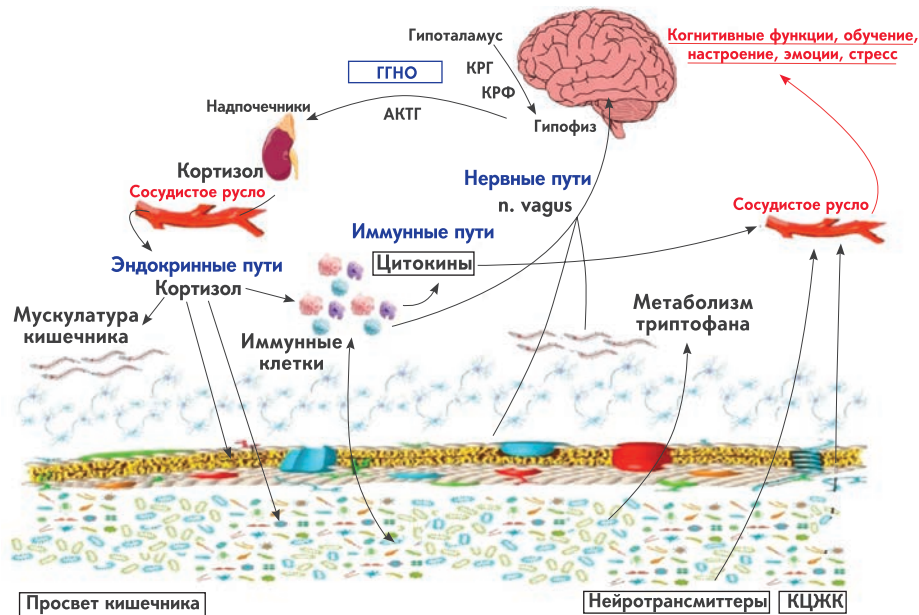


Рисунок 2. Ось «мозг-кишечник»

КРГ – кортикотропин-рилизинг гормон; КРФ – кортикотропин-рилизинг фактор;  
 КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты;  
 АКТГ – адренкортикотропный гормон; ГНО – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось.

ваны изменения на уровне функций ЖКТ. На уровне КНС данная сеть нейротрансмиттеров демонстрирует, что периферические пути также играют значимую роль в местной регуляции деятельности кишечника и его функционировании в условиях стресса [44]. Активация рецептора КРФ-1 (CRFR1), индуцированная стрессом, усиливает перистальтику толстой кишки, стимулирует дефекацию, повышает проницаемость кишечной стенки и обуславливает чувство висцеральной боли [45]. Активация рецептора CRFR2 ингибирует эвакуацию содержимого из желудка, подавляет моторную функцию толстой кишки и предотвращает гиперчувствительность, вызванную растяжением кишечника. Предполагается, что CRFR2 играет ключевую роль в стресс-индуцированном нарушении проницаемости кишечника, модуляции иммунного ответа слизистой оболочки, а также в воспалительных реакциях толстой кишки [46]. КРФ может напрямую активировать мезентериальные нейроны, что усиливает перистальтику и проницаемость и стимулирует диарею [47].

Противоположные эффекты CRFR1 и CRFR2 связаны с различными паттернами экспрессии. CRFR2 обнаруживается в передних отделах ЖКТ [48], в то время как CRFR1 в основном распространен в толстой кишке и, что очень важно, экспрессируется в клетках слизистой оболочки толстой кишки [44].

Серотонин (5-НТ) считается важнейшим биологическим субстратом в патогенезе аффективных расстройств [49]. Доказана роль серотонинергической сигнальной системы в нейробиологии тревоги [50, 51]. Зарегистрированы измененные уровни 5-НТ в стриатуме и гиппокампе, что свидетельствует о связи между микро-

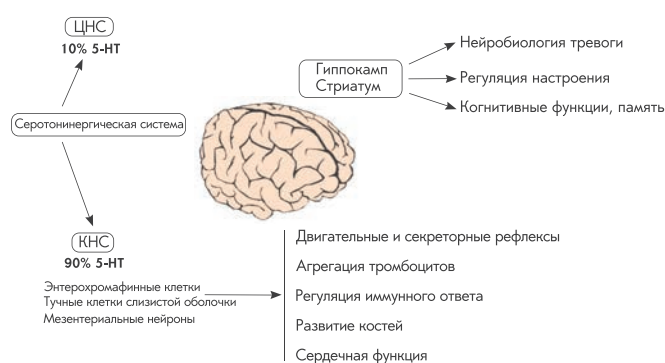
биотой и серотонинергической сигнальной системой [49]. Помимо своей роли нейротрансмиттера в мозге, мономерин 5-НТ является мощным регулятором в кишечнике. Более 90% всего 5-НТ в организме синтезируется в кишечнике, где он активирует 14 различных типов рецепторов, расположенных в энтероцитах [52, 53], в энтеральных нейронах [54] и в клетках иммунной системы [55]. Кроме того, циркулирующие тромбоциты захватывают 5-НТ из кишечника и впоследствии высвобождают его с целью распространения по разным частям организма человека [56]. 5-НТ, полученный из кишечника, регулирует различные функции, включая моторные и секреторные рефлексы, агрегацию тромбоцитов, регуляцию иммунных реакций, развитие костной ткани и сердечную деятельность [56]. Нарушение регуляции периферических уровней 5-НТ является частью патогенеза таких заболеваний, как синдром раздраженного кишечника (СРК), сердечно-сосудистые заболевания [57] и остеопороз. Молекулярные механизмы, контролирующие метаболизм 5-НТ на уровне кишечника, до сих пор неясны, но было показано, что он синтезируется особыми клетками эндокринной системы, называемыми энтерохромафинными клетками, а также тучными клетками слизистой оболочки и мезентериальными нейронами (Рисунок 3) [56].

Воздействие хронического психосоциального стресса снижает уровень *Bacteroides* spp. и увеличивает уровень *Clostridium* spp. в слепой кишке, одновременно повышая уровни циркулирующих хемокинов ИЛ-6 и моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) или CCL2 (цитокина, относящегося к группе CC-хемокинов), что свидетельствует об активации иммунной системы.

Уровни ИЛ-6 и CCL2 коррелируют с изменениями уровня *Coprococcus* spp., *Pseudobutyrvibrio* spp. и *Dorea* spp., индуцированных стрессовыми факторами непосредственно в кишечнике [40].

Некоторые виды бактерий, такие как лактобактерии, способны преобразовывать нитраты в оксид азота (NO), являющийся мощным регулятором реакций на различных уровнях иммунной и нервной системы. Лактобактерии также повышают активность фермента индол-амин-2,3-диоксигеназы (ИДО), участвующего в катаболизме триптофана (TRP) и в образовании нейроактивных соединений кинуриновой и хинолиновой кислот [58]. На экспериментальной животной модели было показано, что модификация кишечной микробиоты вызывает изменения в поведении, которые могут быть связаны с иммунным, нейронным и гормональным механизмами. Что касается иммунных механизмов, то известно, что TLR-2, 4 и 5 во время колонизации чрезмерно регулируются в кишечнике, что подразумевает взаимодействие этих рецепторов с микробиотой [59, 60]. Дендритные клетки (ДК) кишечника проникают через эпителиальный слой в просвет кишечника и взаимодействуют с бактериями-комменсалами, запуская продукцию IgA В-лимфоцитами и плазматическими клетками. Секретированный IgA ограничивает проникновение микроорганизмов через кишечный эпителий. Этот механизм препятствует развитию воспалительной реакции на бактерии-комменсалы в нормальных условиях. Нейропептидный медиатор кальцитонин-ген-родственный пептид (CGRP) модулирует функцию этих ДК и может посылать сигналы о присутствии бактерий-комменсалов к мозгу через блуждающий нерв [61]. Блуждающий нерв играет важную роль в сигнальной связи кишечника и мозга и может быть стимулирован бактериальными продуктами, например, эндотоксинами или провоспалительными цитокинами, такими как ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  [62]. Вагусный ответ на стимуляцию периферическим воспалением проявляется подавлением высвобождения провоспалительных цитокинов из кишечных макрофагов [63, 64].

Daї С. и соавт. [65] установили, что некоторые пробиотики способны вызывать опосредованные ИЛ-10 противовоспалительные реакции путем снижения уровня провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6. Оба этих провоспалительных цитокина, наряду с ИЛ-2 и ИЛ-1 $\beta$ , играют ключевую роль в развитии депрессивных состояний и других аффективных расстройств [65]. Некоторые другие молекулярные структуры, ассоциированные с микроорганизмами (MAMPs), способны вызывать или блокировать воспалительные реакции, связанные с различными родами бактерий, например, бифидобактерии ингибируют активацию ТПР, предотвращая воспалительные реакции [66, 67]. Также к взаимодействиям MAMPs-ТПР относят реакции между олигосахаридами и эпителием кишечника. Собственно воспалительный ответ отвечает за проницаемость кишечного барьера, всасывание питательных веществ и транслокацию микробиома. Как было показано, в случае острого стресса, который инициирует воспаление и вторичный дисбиоз



**Рисунок 3.** Серотонинергическая система

Серотонинергическая система участвует в патогенезе заболеваний на уровне кишечника, а также в регуляции различных функций на системном уровне, что включает в себя регуляцию процессов памяти, когнитивных функций, юмора и др.

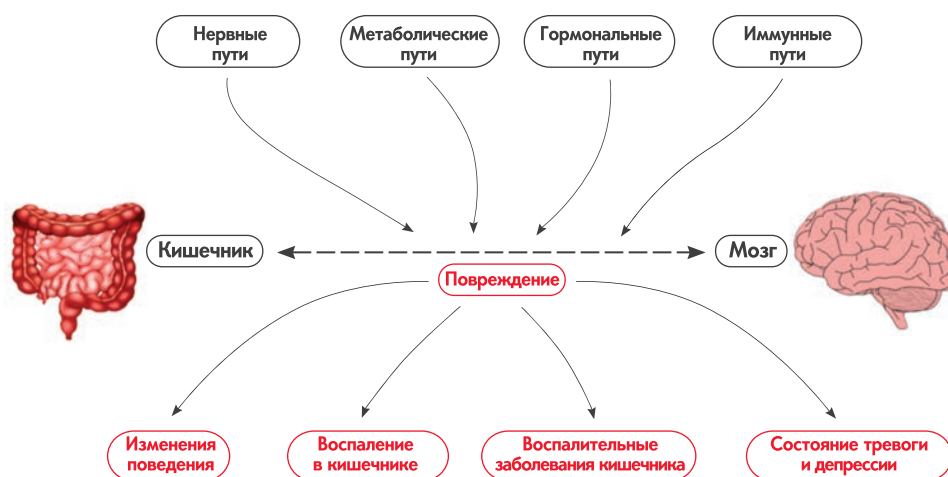
вследствие aberrантной транслокации, пробиотический штамм *Lactobacillus helveticus* R0052 способен восстанавливать кишечный барьер [66, 68, 69].

Колонизация *Bacteroides thetaiotaomicron* вызывает увеличение экспрессии мРНК в 2–5 раз, которая кодирует синаптический белок-33, связанный с везикулами, которые участвуют в синаптической нейротрансмиссии. Это подтверждает, что бактерии-комменсалы могут влиять на функции нервной системы [7, 37]. Микробиота кишечника необходима для нормального развития иммунной и слизистой систем, которые тесно связаны с воздействием той же микробиоты на развитие и функции мозга [37].

### Поведение, когнитивные функции и эмоции

Установлено, что между кишечником и мозгом существует двунаправленная связь, которая включает в себя неврологические, метаболические, гормональные и иммунологические сигнальные пути, и что нарушение или изменение этих систем может привести к изменению поведения [70]. Ярким примером является воспаление кишечника, которое обусловлено изменениями во взаимодействии кишечника и мозга, а также значимой частотой развития тревожных состояний на фоне воспалительных заболеваний кишечника (Рисунок 4) [71].

Стресс представляет собой комплексное динамическое состояние, в котором гомеостаз, или внутреннее состояние покоя, нарушается или находится под угрозой [72, 73]. На протяжении всей жизни все организмы подвергаются воздействию факторов, превышающих гомеостатический порог, в результате чего возникает стрессовая реакция, которая может быть физической, психологической или иммунологической. Эволюция вооружила большинство организмов необходимыми биологическими механизмами для обеспечения защитного ответа на острые стрессовые факторы и восстановления гомеостатического баланса после того, как стресс



**Рисунок 4.** Гомеостаз оси «мозг-кишечник»

Отношения между кишечником и мозгом включают в себя сигнальные пути на уровне нервной, метаболической, гормональной и иммунной систем. Повреждение этих путей способно вызывать изменения когнитивных и поведенческих процессов, а также вызывать воспалительные процессы на периферическом уровне.

или повреждения перестанут воздействовать на организм [72].

Большим количеством исследований доказано, что важную роль в регулировании неврологического аспекта стресса играет медиальная префронтальная кора головного мозга (МПФК) [25]. В то время как вентральная часть МПФК обладает стимулирующей ролью, дорсальная ее часть, напротив, описывается как обладающая ингибирующей активностью на ГНО. Также установлено, что данный механизм отрицательной обратной связи опосредуется ингибированием глюкокортикоидных рецепторов (ГР) в МПФК [25]. Миндалевидное тело является ключевым регионом в развитии стрессовых реакций в дополнение к тому, что она является важной мишенью для системы ингибирующей обратной связи МПФК [74]. У человека область МПФК вовлечена в модуляцию активности миндалевидного тела во время эмоциональных потрясений, а также в регуляцию вегетативных и аффективных реакций [25, 75].

Стресс, особенно на ранних стадиях жизни, является одним из основных предикторов развития большого депрессивного расстройства (БДР) [76]. Ранняя подверженность стрессу и БДР ассоциируется со значительным нарушением регуляции ГНО и кортизоловой системы реагирования на стресс. Воздействие стрессовых факторов, нарушение регуляции ГНО, повышенный уровень кортикостероидов и состояния тяжелой депрессии связаны со структурными изменениями в гиппокампе и миндалевидном теле, ключевых регионах регуляции ГНО [77, 78].

В одном из исследований последствий раннего разлучения с матерями, группа крыс-самцов была подвергнута стресс-тестам [66]. Все они показали типичную закономерность: особи плохо справлялись с вынужденным плаванием, к тому же у группы, которую рано разлу-

чили с матерями, обнаружили высокий уровень ИЛ-6 в крови, низкий уровень НА в мозге и более высокую экспрессию гена КРФ в миндалевидном теле [79]. На фоне применения комбинации *L. rhamnosus* R011 и *L. helveticus* R0052 у крыс снизилась регуляция ГНО и нормализовался уровень кортикостероидов [79, 80].

Психобиотические штаммы микроорганизмов в настоящее время считаются ключевыми элементами при аффективных расстройствах. В эксперименте с мышами, которым вводили *L. rhamnosus*, у животных было отмечено меньше признаков тревоги и депрессии при вынужденном плавании, к тому же они лучше преодолели лабиринт, чем контрольная группа, даже при тех же уровнях кортикостерона [80, 81]. Это говорит о том, что *L. rhamnosus* обладает подавляющей активностью в отношении ГНО [81]. При использовании *L. rhamnosus* у мышей наблюдалась более низкая экспрессия гена рецептора ГАМК<sub>B1b</sub> в гиппокампе и более высокая его экспрессия в поясной коре и лимбических областях. Поскольку ГАМК является основным ингибирующим нейротрансмиттером нервной системы, исследователи считают, что психобиотики способны модулировать местный баланс торможения/возбуждения с целью контроля системных реакций на стресс, тревогу и депрессию [81].

Мыши со стерильным кишечником демонстрируют избыточную реакцию на стресс-факторы, показывая признаки поведения тревожного типа и когнитивных нарушений [82, 83]. На поведение значительно влияют миндалевидное тело и гиппокамп. Сигнальная система, обеспечивающая связь между базолатеральной миндалиной (БЛМ) и вентральной частью гиппокампа, меняет тревожное и социальное поведение [84]. Структурные изменения в миндалевидном теле и гиппокампе ассоциированы с тревожными расстройствами у человека и у грызунов на ранних стадиях развития. Имеются дан-

ные о гипертрофии дендритов возбуждающих нейронов в области БЛМ под воздействием повторяющегося стресса, который вызывает атрофию дендритов в нейронах гиппокампа [82].

Отмечается, что хронический стресс во взрослом возрасте также способен изменять состав микробиоты кишечника [11]. Изменения во взаимодействиях по оси «мозг-кишечник» связаны с воспалительными процессами в кишечнике, синдромом хронической абдоминальной боли, а также с расстройствами пищевого поведения [11, 85]. Измененная регуляция оси «мозг-кишечник» приводит к нарушениям в управлении реакциями на стресс и поведенческим изменениям. Высокая коморбидность, которая существует между стрессом и некоторыми симптомами психических заболеваний, таких как значительная тревожность, а также расстройствами ЖКТ (включая СРК) является очевидным доказательством важности этой оси в патофизиологии ряда нозологий [11].

Хронический стресс, с другой стороны, разрушает кишечный барьер и нарушает способность ГГНО устранять вредоносные эффекты стресса (Рисунок 5) [81, 82].

ГАМК является основным ингибирующим нейротрансмиттером в ЦНС. Нарушения в сигнальной системе ГАМК связаны с тревогой и депрессией [86]. Лактобактерии и бифидобактерии способны метаболизировать глутамат для производства ГАМК *in vitro* [49, 86, 87]. В эксперименте *in vivo* на мышах штамм *Lactobacillus rhamnosus* продемонстрировал влияние на депрессивное и инстинктивное поведение; кроме того, введение пробиотика может изменять центральную экспрессию ГАМК-рецепторов в ключевых областях мозга для управления стрессом [49].

Было продемонстрировано, что применение внутрь определенных штаммов лактобактерий индуцирует экспрессию опиоидных  $\mu$ -рецепторов и каннабиноидов и способствует развитию обезболивающего эффекта, аналогичного морфину. Это свидетельствует о том, что кишечная микробиота может влиять на висцеральные ощущения человека [88]. В целом эти данные свидетельствуют о том, что пробиотики способны изменять функции, отвечающие за висцеральное и соматическое восприятие боли [58].

В настоящее время имеются данные, подтверждающие влияние кишечной микробиоты на поведение человека и здоровье ЦНС [4]. У пациентов с депрессивными симптомами наблюдается заметное улучшение состояния, сопровождающееся снижением триптофана плазмы после диеты с ограничением фруктозы. Кроме того, нарушение всасывания фруктозы обеспечивает субстрат для быстрой бактериальной ферментации, что приводит к изменению перистальтики кишечника [59]. Применение штамма *Bifidobacterium infantis* в течение 14 дней повышает уровень ТРП плазмы крови, что дает повод предположить, что бактерии-комменсалы могут влиять на метаболизм ТРП [81].

Бактерии кишечника являются мощными регуляторами системных и локальных иммунных реакций, например, связанных со слизистыми оболочками, а также способствуют развитию воспалительных процессов в ЦНС. Например, сегментированные нитчатые бактерии (часто связанные с эпителием кишечника) способствуют образованию Т-хелперов Th17, которые продуцируют ИЛ-17 [89, 90].

Существуют веские доказательства того, что ось «мозг-кишечник» может влиять на химические про-

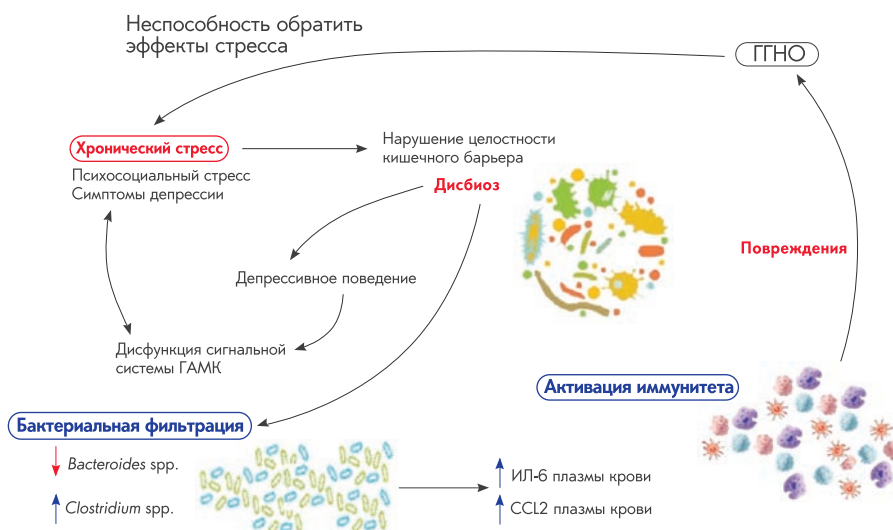


Рисунок 5. Хронический стресс и ГГНО

Хронический стресс вызывает нарушения целостности кишечного барьера и приводит к дисбиозу, что, в свою очередь, индуцирует утечку бактерий и активацию местной иммунной системы, что приводит к значительным повреждениям ГГНО.



цессы в мозге и способна изменять поведение [36]. Транзиторные нарушения в микробиоте способны повысить уровень нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) в гиппокампе, а также стимулировать исследовательское поведение. В гиппокампе BDNF связан с памятью и процессами обучения, и последние данные свидетельствуют о том, что повышение его уровня связано с анксиолитическим и антидепрессивным эффектами [36]. С другой стороны, миндалевидное тело также связано с памятью и расстройствами настроения, и увеличение экспрессии BDNF в нем наблюдается в процессе «познавания страха» [91]. Низкий уровень BDNF в миндалевидном теле стимулирует исследовательское поведение животных (Рисунок 6) [9, 36].

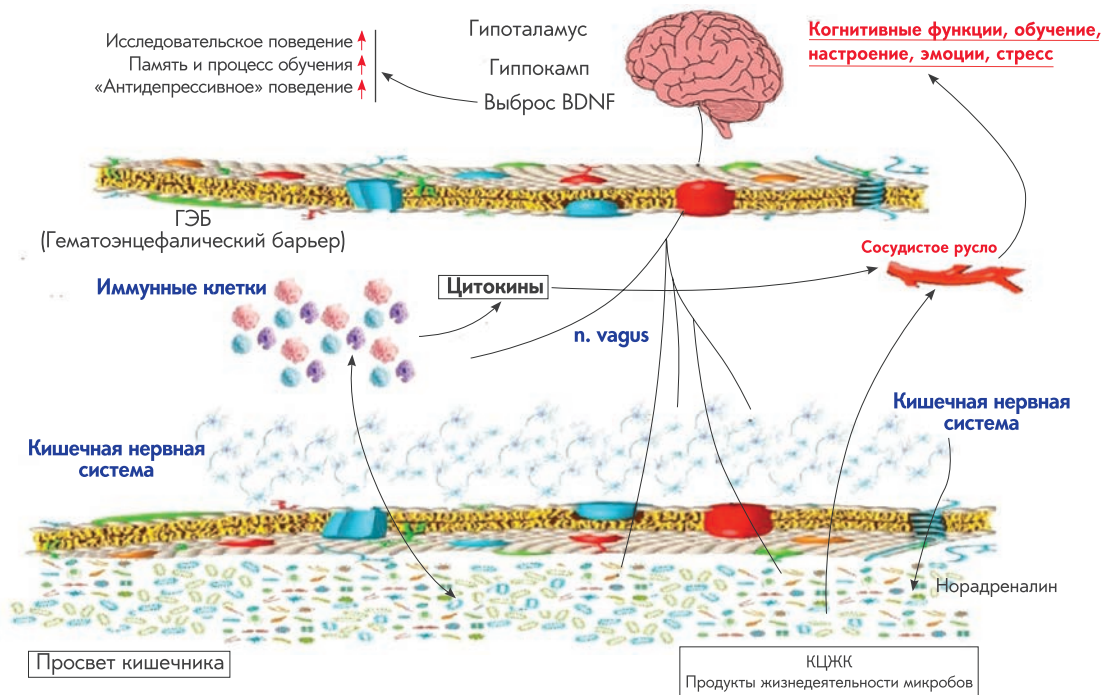
Другими вторичными продуктами психобиотик-опосредованного метаболизма неперевариваемых волокон являются дофамин и норадреналин из бацилл, ГАМК - из бифидобактерий, серотонин – из энтерококков и стрептококков, норадреналин и серотонин – из кишечной палочки и ацетилхолин – из лактобактерий. Не до конца ясно, насколько сильно эти нейротрансмиттеры модулируют синаптическую активность КНС [92–94].

Другой путь, по которому микробиота может влиять на функции ЦНС, заключается в изменении нейрогенеза в гиппокампе у взрослых. Действительно, было описано, что мозг взрослого человека обладает способностью генерировать новые нейроны в гиппокампе

и боковых желудочках [95]. Нейрогенез в гиппокампе участвует в процессах памяти и обучения и может нарушаться при различных неврологических расстройствах, таких как эпилепсия, большое депрессивное расстройство, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и др. [96, 97]. Уменьшение количества стволовых клеток нервной системы и нарушения в процессе нейрогенеза в гиппокампе с сопутствующим когнитивным спадом наблюдаются в пожилом возрасте [97]. Поскольку в этот процесс вовлечены пути метаболизма и иммунной системы, дисбиоз кишечной микробиоты вследствие заболеваний на ранних стадиях развития может иметь долгосрочные эффекты на поведение и когнитивные функции [8].

Во время эпизода стресса средней интенсивности наблюдается повышение уровня АКТГ и кортикостерона, которые можно полностью обратить путем колонизации кишечника *B. infantis* [98].

Исследования микробиоты при аутоиммунных заболеваниях показали важные изменения в количестве некоторых групп бактерий, таких как *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp., а также повышенные уровни *Clostridium* spp., *Staphylococcus* spp. и *E. coli* [99–101], которые способны влиять на иммунный ответ, уровни провоспалительных (ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1- $\beta$ ) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10), и генерировать циклы обратной связи при дисбиозе, изменяя тем самым иммунные реакции.



**Рисунок 6.** Система высвобождения BDNF

Выброс BDNF происходит за счет активации оси «мозг-кишечник». Данное явление тесно связано с когнитивными и поведенческими процессами, а также с анксиолитическим и антидепрессивным эффектами.

## Депрессивные и тревожные расстройства, острые и хронические стрессовые ситуации

Депрессивные и тревожные расстройства – это два основных распространенных психических расстройства, которые являются глобальными проблемами в современной жизни [102]. Установлено, что более 300 млн человек во всем мире страдают от депрессии [103]. ВОЗ считает депрессию крупнейшим фактором глобальной инвалидности (7,5% всех лет, прожитых с инвалидностью в 2015 г.); тревожные расстройства занимают 6-е место (3,4%) [103]. Депрессия также является основной причиной суицидов, число которых приближается к 800 тыс. в год [103].

Подавленное настроение, потеря интереса к жизни, невозможность получить удовольствие, чувство вины, низкая самооценка, нарушенный сон или аппетит, чувство постоянной усталости и потеря концентрации внимания являются основными симптомами депрессии [103]. Депрессивные расстройства включают две основные подкатегории: большое депрессивное расстройство / эпизод депрессии и дистимия (длительная легкая депрессия, которая по выраженности симптомов не достигает до классической депрессии, а по длительности превышает ее). Тревожные расстройства определяются как группа психических расстройств, характеризующихся чувствами тревоги и страха. Генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, фобии, социальное тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство и посттравматическое стрессовое расстройство – вот некоторые примеры тревожных расстройств [103].

Депрессивные расстройства часто возникают в семьях, где дополнительно к генетическому компоненту у членов семьи как причинно-значимый фактор развиваются нарушения микробиома. В 2017 г. в журнале *Scientific Reports* опубликованы результаты исследования, в котором изучалась комбинация поведенческих, молекулярных и моделируемых методов для определения роли микробиоты в запуске поведенческих нарушений [104]. В данной работе исследователи установили специфические механизмы, которые подтверждают прямую связь между состоянием микробиоты кишечника и умственным здоровьем.

С использованием распознанной доклинической модели депрессии был изучен состав микробиома кишечника у мышей до и после хронического стрессового воздействия. Оказалось, что у подвергшихся хроническому стрессу мышей, у которых на этом фоне возникли поведенческие нарушения, очень сильно изменяются состав микробиоты и метаболические моменты. Основное изменение заключалось в резком уменьшении количества лактобактерий и увеличении уровня циркулирующего кинуренина («гормона несчастья»), о котором известно, что он является пусковым фактором депрессии. С потерей *Lactobacillus* spp. возникали депрессивные симптомы. Однако после добавления в рацион мышей *L. reuteri* для восстановления уровня лактобактерий метаболизм кинуренина нормализовался и поведение

животных улучшилось. Оказалось, что лактобактерии могут влиять на метаболизм кинуренинов путем подавления синтеза фермента индол-амин-2,3-диоксигеназы в кишечнике. В данном экспериментальном исследовании восстановления нормального количества лактобактерий в кишечнике оказалось достаточно для улучшения метаболических повреждений и поведенческих отклонений [104].

Сигнальные механизмы, лежащие в основе анти-депрессивного эффекта пробиотиков, могут быть опосредованы секрецией нейротрансмиттеров, масляной кислоты, особых бактериальных белков и других биоактивных молекул [105, 106]:

- 1. Нейротрансмиттеры.** *L. rhamnosus* и *L. casei* выделяют ГАМК, которая отправляет сигналы центральной ГАМК-ергической системе и ГГНО через нейронный путь. *L. brevis* выделяет ГАМК, которая улучшает сон. *L. helveticus* выделяет 5-НТ (серотонин), который отправляет сигналы центральной серотонинергической системе по нейронному пути. *L. helveticus* также синтезирует норадреналин, который влияет на центральную норадренергическую систему. *L. reuteri* выделяет гистамин, который снижает секрецию провоспалительных цитокинов эпителием кишечника, что приводит к уменьшению уровня циркулирующих маркеров воспаления, таких как липополисахариды, ИЛ-6 и кортикостерон, и впоследствии предотвратить вызванное воспалением снижение BDNF в гиппокампе.
- 2. Масляная кислота.** *L. plantarum* секретирует масляную кислоту, которая укрепляет кишечный барьер, а также, всасываясь в системный кровоток, регулирует экспрессию BDNF и уменьшает выраженность воспаления в головном мозге. Последний, в свою очередь, подавляет ГГНО и ее регулятор – дофаминергическую систему. *C. butyricum* также производит масляную кислоту, которая влияет на центральные серотонинергическую и BDNF системы и стимулирует L-клетки к секреции глюкагоноподобного пептида-1 в кровоток, что увеличивает экспрессию рецепторов GLP-1. Масляную кислоту также вырабатывает *F. prausnitzii*, что укрепляет кишечный барьер. *B. infantis* и *L. paracasei* способствуют росту бактерий, вырабатывающих масляную кислоту. Благодаря ей *B. infantis* повышает активность триптофангидроксилазы в энтерохромафинных клетках, что увеличивает количество 5-НТ в системном кровотоке и укрепляет кишечный барьер, снижая активность ИДО и увеличивая циркуляцию триптофана, что влияет на центральную серотонинергическую систему и экспрессию BDNF. Также через масляную кислоту на центральную серотонинергическую систему и экспрессию BDNF может влиять *L. paracasei*.
- 3. Секретируемые бактериями белки.** *L. gasseri* выделяет гассерицины, которые стимулируют парасимпатическую систему, что облегчает засыпание.

*B. longum* секретирует серпины, изменяющие активность мозга через нейронный путь. *L. paracasei* выделяет лактоципины, которые снижают уровень провоспалительных хемокинов в эпителии кишечника и, как результат, уменьшается активность ИДО, что, в свою очередь, влияет на центральную серотонинергическую систему и экспрессию BDNF.

4. **Другие биологически активные молекулы.** *B. infantis* выделяет биоактивные факторы (вероятно, полисахариды), которые снижают количество циркулирующего ИЛ-6, влияющего на центральную норадренергическую систему. *L. reuteri* синтезирует  $H_2O_2$ , который снижает активность ИДО и количество циркулирующего кинуренина; а также диацилглицеролкиназу, которая ингибирует активность провоспалительных путей. *B. breve* превращает альбицилин в бензойные кислоты, влияющие на глутаминергическую систему гуморальным путем. *L. kefirifaciens* выделяет экзополисахариды, обладающие иммуномодулирующими и антибактериальными свойствами, которые потенциально могут предотвратить гиперактивность ГНО.

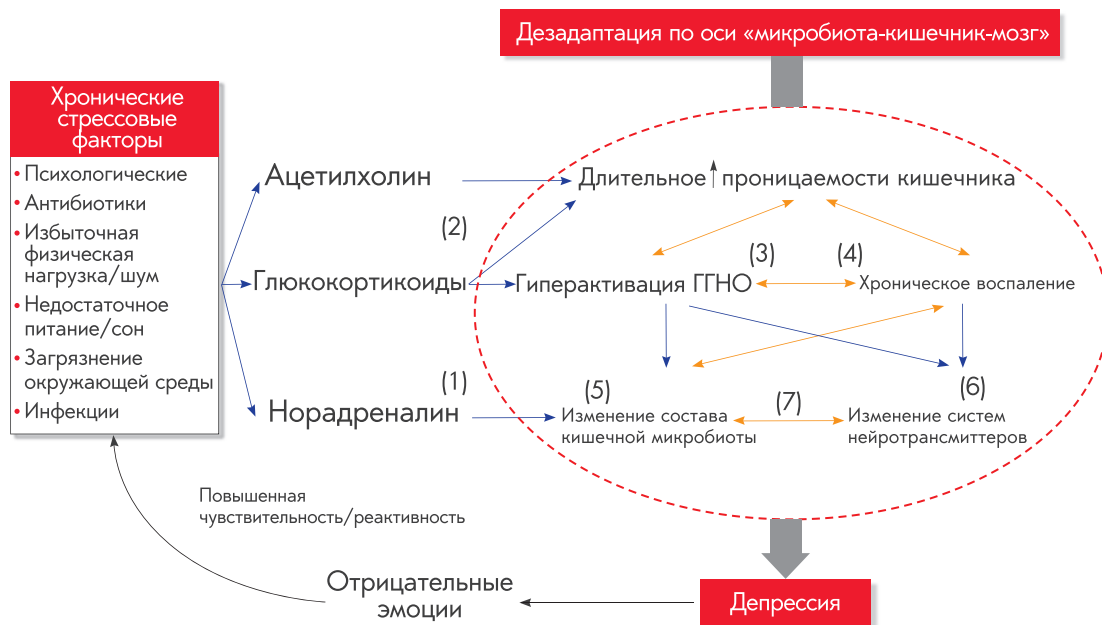
Схематически патофизиологические механизмы депрессии с позиции нарушений взаимодействия «микробиота-кишечник-мозг» представлены на Рисунке 7.

Было обнаружено, что некоторые психобиотические штаммы подавляют воспаление и снижают уровень кортизола, что приводит к улучшению симптомов тревоги и депрессии [107].

Помимо убедительной теоретической и экспериментальной базы на настоящий момент в целом ряде клинических исследований было продемонстрировано, что применение психобиотиков может быть эффективным при лечении различного рода депрессивных расстройств (Таблица 1).

К настоящему моменту опубликовано несколько систематических обзоров, метаанализов и структурированных обзоров, посвященных антидепрессивным эффектам пробиотиков и эффективности их использования при различных типах депрессивных расстройств.

В 2018 г. в журнале *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* опубликованы результаты описательного обзора, в который было включено 7 систематических обзоров. В связи с различиями в клинических исследованиях нельзя сделать вывод об определенном эффекте пробиотиков в отношении симптомов депрес-



**Рисунок 7.** Нарушения взаимодействия «микробиота-кишечник-мозг» в патофизиологии депрессии [106]

Хроническое воздействие стрессовых факторов вызывает длительное высвобождение (1) норадреналина, который изменяет состав микробиоты кишечника, стимулируя рост патогенных микроорганизмов, а также (2) ацетилхолина и глюкокортикоидов, увеличивающих проницаемость кишечного барьера. Повышенная проницаемость кишечника позволяет бактериям и их токсинам проникать в системный кровоток, вызывая стрессовые реакции со стороны ГНО и иммунной системы, что в дальнейшем приводит (3) к хроническому воспалению и гиперактивности ГНО, (4) еще более усугубляет проницаемость кишечника, (5) изменяет состав микробиоты кишечника и (6) нарушает работу нейромедиаторных систем. Измененная микробиота кишечника также приводит к воспалению кишечника и (7) сдвигу синтеза биоактивных молекул, которые регулируют нейромедиаторные системы макроорганизма и двигательную функцию кишечника. В качестве доказательства приведенной концепции эти пять факторов (в круге на рисунке), описывающие нарушения в оси «микробиота-кишечник-мозг», часто выявляются у пациентов с БДР. Наконец, постоянные отрицательные эмоции, испытываемые пациентами с депрессией, еще более усугубляют их чувствительность к стрессовым факторам и последующие реакции на эти воздействия [106].

Таблица 1. Результаты клинических исследований по использованию пробиотических штаммов в терапии депрессивных расстройств

Автор, год публикации	Используемый(е) пробиотик(и)	Нозология, категории пациентов	Основные результаты в группе пробиотиков / в сравнении с плацебо
Akkasheh et al, 2016 [108]	<i>B. bifidum</i> <i>L. acidophilus</i> <i>L. casei</i>	БДР, взрослые	Статистически значимое снижение оценки по Шкале депрессии Бека на 5,7 баллов
Chung et al, 2014 [109]	<i>L. helveticus</i>	БДР, пожилые	Улучшение когнитивных функций
Colica et al, 2017 [110]	<i>B. lactis</i> <i>L. acidophilus</i> <i>L. bulgaricus</i> <i>L. lactis sub. lactis</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. reuteri</i> <i>S. thermophilus</i>	Тревога и ожирение, взрослые	Статистически значимое снижение рейтинга по Шкале оценки тревожности Гамильтона на 5 и 9 баллов в разных группах
Ghorbani et al, 2018 [111]	<i>B. breve</i> <i>B. longum</i> , <i>L. acidophilus</i> <i>L. bulgaricus</i> <i>L. casei</i> <i>L. rhamnosus</i> <i>S. thermophilus</i>	Умеренная депрессия, взрослые	Статистически значимое снижение рейтинга по Шкале оценки депрессии Гамильтона в среднем на 19,25 баллов
Kazemi et al, 2019 [112]	<i>B. longum</i> <i>L. helveticus</i>	БДР, взрослые	Статистически значимое снижение рейтинга по Шкале депрессии Бека на 9,25
Kouchaki et al, 2017 [113]	<i>B. bifidum</i> <i>L. acidophilus</i> <i>L. casei</i> <i>L. fermentum</i>	Рассеянный склероз, взрослые	Статистически значимое снижение оценки по шкале депрессии Бека на 5,6 баллов; статистически значимое снижение рейтинга по Шкале оценки депрессии, тревоги и стресса на 16,5 баллов
Pinto-Sanchez et al, 2017 [114]	<i>B. longum</i> NCC3001	СРК, взрослые	Статистически значимое снижение рейтинга по Госпитальной шкале оценки тревоги и депрессии на 2 балла
Steenbergen et al, 2015 [115]	<i>B. bifidum</i> <i>B. lactis</i> <i>L. acidophilus</i> <i>L. brevis</i> <i>L. casei</i> <i>L. salivarius</i> <i>L. lactis</i>	Взрослые	Статистически значимое снижение общего рейтинга по Лейденскому индексу подверженности депрессии на 9,4
Yang et al, 2016 [116]	<i>C. butyricum</i>	Рак гортани, взрослые	Статистически значимое снижение рейтинга по Шкале оценки тревожности Гамильтона на 9,6 баллов
Rudzki et al, 2019 [117]	<i>L. plantarum</i> 299v	БДР, взрослые	Статистически значимое улучшение при оценке в Тесте Мюнстерберга на восприятие и внимание и Калифорнийском тесте на вербальное обучение; значительное снижение уровня кинуренина
Slykerman et al, 2017 [118]	<i>L. rhamnosus</i> HN001	Послеродовая депрессия и тревога	Статистически значимое снижение рейтинга по модифицированной Эдинбургской шкале оценки послеродовой депрессии на 1,2 балла и рейтинга по модифицированному опроснику «Общее состояние и тревожность» на 1,1 балл
Mohammadi et al, 2016 [119]	Различные штаммы	Взрослые	Статистически значимое снижение рейтинга по Шкале оценки депрессии, тревоги и стресса до 23,3 и 18,9 баллов в различных группах
Moludi et al, 2019 [120]	<i>L. rhamnosus</i>	Пациенты с инфарктом миокарда после чрескожного коронарного вмешательства	Статистически значимое снижение рейтинга по Шкале депрессии Бека на 5,57
Moludi et al, 2021 [121]	<i>Lactobacillus</i> spp.	Псориаз, взрослые	Статистически значимое снижение рейтинга по Шкале депрессии Бека на 6,15
Tian et al, 2022 [122]	<i>B. breve</i> CCFM1025	БДР, взрослые	Статистически значимое снижение рейтинга по Шкале оценки тревожности Гамильтона на 10,4 балла и шкала Монтгомери – Асберг на 9,6 баллов



сии. Тем не менее пробиотики продемонстрировали значимую терапевтическую эффективность у пациентов с ранними симптомами депрессии или преддепрессивными состояниями [123].

По результатам метаанализа 34 контролируемых клинических исследований по изучению влияния пребиотиков и пробиотиков на депрессию и тревогу, оказалось, что применение пребиотиков не отличалось по эффективности от плацебо при депрессии или тревоге. Использование же пробиотиков продемонстрировало небольшие, но статистически значимые эффекты при депрессии и тревоге [124].

Весьма впечатляют результаты метаанализа 50 рандомизированных контролируемых исследований, посвященных влиянию вмешательств, направленных на микробиом (а именно применение пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков или трансплантации фекальной микробиоты) на симптомы депрессии у пациентов в возрасте 18 лет и старше [125]. Применение пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков при депрессивных симптомах продемонстрировало статистически значимые улучшения депрессии, в то время как ни в одном из единичных исследований по трансплантации фекальной микробиоты не было показано пользы [125].

В 2021 г. в журнале *International Journal of Clinical Practice* был опубликован метаанализ, в котором изучалось влияние пробиотиков на прогрессирование заболевания, депрессию и общее состояние здоровья у пациентов с рецидивирующе-ремитирующим рассеянным склерозом (PPPC) [126]. Из 152 идентифицированных исследований 4 были включены в метаанализ ( $n = 213$ ; 106 пациентов получали пробиотики, 107 человек составили контрольную группу). В группе пробиотиков отмечено значимое улучшение при оценке по Расширенной шкале оценки инвалидизации (EDSS) (взвешенная разность средних  $-0,43$ ,  $p < 0,001$ ), Шкале депрессии Бека-II (BDI-II) (взвешенная разность средних  $-3,22$ ,  $p < 0,001$ ) и по данным Опросника общего состояния здоровья (GHQ) (взвешенная разность средних  $-4,37$ ,  $p < 0,001$ ) [126]. Таким образом, результаты данного метаанализа продемонстрировали, что добавление пробиотиков может уменьшить прогрессирование заболевания, подавить депрессию и общее состояние здоровья у пациентов с рассеянным склерозом, хотя авторы акцентируют внимание на необходимости проведения дальнейших исследований в этой области [126].

В нескольких клинических исследованиях было установлено наличие анксиолитических свойств у определенных пробиотических штаммов.

В рамках пилотного исследования изучалось влияние пробиотического штамма *L. casei* штамм Shirota (LcS) на психологические, физиологические и физические реакции на стресс у студентов-медиков, проходящих общенациональный экзамен для продвижения по службе. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 47 студентов-медиков были рандомизированы на употребление либо ферментированного молока, содержащего LcS, либо простого молока 1 раз в день на протяжении 8 недель до дня экзамена [127]. Психофизическое

состояние, уровень кортизола в слюне, серотонина в кале и L-триптофана в плазме анализировались за 8 недель, 2 недели, 1 день до экзамена сразу после и через 2 недели после экзамена. Физическое состояние также регистрировалось в дневнике в течение периода вмешательства на протяжении 8 недель. В связи с выраженным повышением тревожности за 1 день до экзамена уровни кортизола в слюне и L-триптофана в плазме крови были значительно повышены только в группе плацебо ( $p < 0,05$ ). Через 2 недели после экзамена в группе LcS был значительно более высокий уровень серотонина в кале ( $p < 0,05$ ), чем в группе плацебо. Более того, количество участников исследования, испытывающих общие симптомы со стороны ЖКТ (прежде всего, боли в животе) и общее недомогание, а также количество дней, на протяжении которых данные симптомы беспокоили, были значительно меньше в группе LcS по сравнению с плацебо. Ежедневное употребление ферментированного молока, содержащего LcS, может оказывать благоприятное действие, предотвращая появление клинической симптоматики у здоровых людей, подвергающихся стрессовым ситуациям [127].

В 2016 г. были опубликованы результаты небольшого пилотного исследования с участием 22 здоровых добровольцев (средний возраст 25 лет) [128]. Пациенты получали пробиотический микроорганизм *B. longum* 1714 ежедневно на протяжении 4 недель и плацебо в течение следующих 4 недель. На момент начала исследования и после 4 недель терапии пробиотиком или плацебо исследователи оценивали выраженность острого стресса (субъективные данные и синтез кортизола) с использованием холодового прессорного теста и оценки ежедневного стресса по данным валидированного онлайн-опросника (Cohen Perceived Stress Scale). Когнитивный статус оценивался с помощью Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, неврологическая активность – по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ). В ответ на острое стрессовое воздействие использование *B. longum* 1714 привело к снижению кумулятивного выброса стрессового гормона кортизола, а также к ослаблению выраженности субъективного ощущения раздражительности. По данным опросника, участники исследования сообщали о меньшей выраженности ежедневного стресса, а также о снижении субъективной тревожности и раздражительности на фоне приема пробиотика. Кроме этого, было продемонстрировано незначительное улучшение результатов теста на зависимость от гиппокампа визуально-пространственную память, а также данных ЭЭГ после получения пробиотика. Результаты данного небольшого исследования продемонстрировали, что пробиотик *B. longum* оказывает влияние на физиологический и психологический стресс и приводит к умеренному улучшению памяти [128].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 150 пациентов из Италии было показано, что употребление 3 г пробиотической суспензии, содержащей 9 штаммов, принадлежащих к родам *Streptococcus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Lactococcus* ( $1,5 \times 10^{10}$  КОЕ/сут) в течение 12 недель значительно

снижало симптомы тревоги у носителей аллеля А гена интерлейкина-1 $\beta$  (фактор риска) [16].

По данным рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, ежедневный прием *L. gasseri* CP2305 в течение 12 недель был эффективен для нивелирования признаков усталости и снятия тревоги и подавленного настроения у юношей-студентов в возрасте от 18 до 22 лет в период интенсивных экиден-тренировок (экиден – эстафета на длинные дистанции) [129]. Применение *L. gasseri* CP2305 значительно облегчило восстановление после усталости и купировало тревогу и депрессивное настроение по сравнению с приемом плацебо. Прием *L. gasseri* CP2305 значительно предотвращал снижение гемоглобина, вызванное тренировками, и способствовал повышению уровня гормона роста в сыворотке крови, вызванному физическими упражнениями. Изучение экспрессии генов лейкоцитов периферической крови показало, что *L. gasseri* CP2305 предотвращает вызванные стрессом изменения в экспрессии генов, связанные с митохондриальными функциями. Результаты данного исследования показали, что ежедневный прием *L. gasseri* CP2305 может быть полезен спортсменам, сталкивающимся со стрессовыми ситуациями [129].

Аналогичные результаты были получены и в плацебо-контролируемом исследовании, выполненном Nishida K. и соавт. (2019 г.), в котором установлено, что длительное (в течение 24 недель) применение таблеток, содержащих *L. gasseri* CP2305, улучшило психическое состояние и качество сна у молодых японцев ( $n = 60$ ), подверженных хроническому стрессу (подготовка к национальному экзамену для практикующих врачей) [130]. Прием пробиотика *L. gasseri* CP2305 значительно снизил тревожность и нарушения сна по сравнению с плацебо, о чем свидетельствуют результаты теста Спилбергера (STAI) и оценки Индекса качества сна (PSQI). По данным ЭЭГ, зарегистрированным во время сна, оказалось, что *L. gasseri* CP2305 значительно сокращает задержку сна, время бодрствования после начала сна и восстанавливает дельта-сон. Кроме того, изучение микробиоты кишечника участников исследования показало, что лактобактерии уменьшали выраженность вызванного стрессом снижения *Bifidobacterium* spp. и повышения *Streptococcus* spp. Таким образом, длительное применение пробиотика *L. gasseri* CP2305 улучшает психическое состояние, качество сна и микробиоту кишечника здоровых взрослых в стрессовых условиях [130].

В заключение данного раздела следует отметить, что в большом количестве исследований у животных и людей подтверждена антидепрессивная эффективность пробиотиков. Физиологические изменения, описанные в этих работах, позволяют детально объяснить антидепрессивные механизмы действия пробиотиков, которые в конечном итоге направлены на восстановление правильного функционирования оси «микробиота-кишечник-мозг». Однако понимание исключительно механизмов действия психобиотиков пока не является веским основанием к их применению для лечения депрессивных расстройств. Остаются и другие моменты, которые включают гетерогенный характер как состава микро-

биоты кишечника, так и депрессивных симптомов в клинических условиях. Тем не менее у пробиотиков имеются значимые преимущества перед стандартными фармакологическими антидепрессантами с точки зрения, прежде всего, безопасности применения [106].

### Синдром хронической усталости

Синдром хронической усталости (СХУ или, если рассматривать данное состояние в соответствии с МКБ-10, – это состояние с кодом R53 или «Недомогание и утомляемость») – это неврологическое заболевание, которое сопровождается чрезмерной усталостью или утомляемостью. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что микробиота кишечника может играть важную роль в развитии синдрома фибромиалгии и синдрома хронической усталости. В 2018 г. был опубликован систематический обзор, в котором по результатам рандомизированных контролируемых и пилотных исследований оценивалась эффективность применения пробиотиков у пациентов с синдромом фибромиалгии и СХУ. Как оказалось, применение пробиотика *L. casei* штамм Shirota у пациентов с СХУ в течение 8 недель снижало показатели тревожности, а назначение *B. infantis* 35624 уменьшало уровни биомаркеров воспаления. Тем не менее в настоящий момент доказательства полезности пробиотиков у пациентов с синдромом фибромиалгии и СХУ пока остаются ограниченными. Изученные штаммы пробиотиков продемонстрировали значительное влияние на модуляцию тревоги и воспалительных процессов у пациентов с СХУ, однако необходимы дополнительные экспериментальные исследования, направленные главным образом на симптомы изучаемых психопатологий [131].

### Расстройства аутистического спектра

Расстройства аутистического спектра (РАС) – это широкий спектр психических заболеваний, характеризующихся искажением процесса развития с дефицитом коммуникативных способностей (нарушением социального взаимодействия и общения), поведенческими и двигательными стереотипиями; среди них аутизм представляется собой основной тип РАС [132–134].

По данным Центров США по контролю и профилактике заболеваний (CDC), в настоящее время аутизмом страдает 1 из 59 детей в США [102]. На развитие аутизма может влиять целый ряд факторов, и данное состояние практически постоянно сочетается с другими проблемами со здоровьем, например, заболеваниями ЖКТ, судорогами или нарушениями сна, в дополнение к важнейшим аспектам психического здоровья, таким как депрессия и тревога [102]. Дети с РАС часто являются и пациентами детских гастроэнтерологических центров. Было установлено, что большая выраженность симптомов аутизма коррелировала с риском наличия и сопутствующих проблем с ЖКТ: так, у одного из трех детей с РАС выявлялось какое-либо расстройство ЖКТ (диарея, боль в животе, гастроэзофагеальный рефлюкс, нарушения пи-

тания, запоры, недержание) [102]. В нескольких исследованиях изучалась гипотеза, что поражение ЖКТ при РАС может быть признаком основного воспалительного процесса, а воспаление, в свою очередь, патофизиологически связано с нарушениями кишечной микробиоты [102]. Wakefield A. и соавт. ввели в научный обиход новый термин «аутистический энтероколит» – вариант воспалительного заболевания кишечника у пациентов с РАС, который характеризуется хроническим неоднородным воспалением и гиперплазией лимфатических узлов в подвздошной или толстой кишке у лиц с РАС [135].

Еще в 1998 г. Volte E. отметил, что значительный процент людей с аутизмом имели в анамнезе интенсивное применение антибиотиков, которые значительно разрушают кишечную микробиоту [136]. Sandler R. и соавт. предположили, что изменение микробиоты приводит к колонизации бактериями, способными продуцировать нейротоксины, способствуя в определенной степени развитию аутистической симптоматики [137]. На основании этой гипотезы авторы применяли невсасывающиеся в ЖКТ антибиотики внутрь у небольшой группы детей, страдающих регрессивным аутизмом. По окончании лечения было отмечено кратковременное улучшение на основании оценок по шкалам до и после терапии [137].

Установлено, что качественный состав образцов кала детей с аутизмом характеризуется значительным количеством *Clostridium* spp. (в 10 раз больше, чем у детей без аутизма) [138–140]. Накопление в кишечнике нейротоксин-продуцирующих бактерий (в первую очередь клостридий) ухудшает течение аутизма [140]. В дальнейших работах был описан состав микробиоты и обнаружен дисбаланс родов *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, с повышенным присутствием микроорганизмов рода *Bacteroidetes* [141–146]. Пиросеквенирование фекальной микрофлоры у детей с аутизмом показало высокую распространенность видов *Desulfovibrio* и *Bacteroides vulgatus* по сравнению со здоровыми добровольцами [141]. Еще в одном исследовании методом пиросеквенирования было продемонстрировано измененное микробное разнообразие кишечника у детей-аутистов с относительно высоким разнообразием микроорганизмов родов *Caloramator*, *Sarcina* и *Clostridium*, видов *Alistipes* и *Akkermansia*, *Sutterellaceae* и *Enterobacteriaceae* и малым количеством *Prevotella*, *Coprococcus* и неклассифицированных *Veillonellaceae*, что сопровождалось измененным уровнем свободных аминокислот и летучих органических соединений в образцах кала у пациентов с РАС по сравнению с контрольными образцами [142].

В 2020 г. были опубликованы результаты метаанализа 18 исследований, в которых анализировали состав микробиоты у 493 детей с РАС и 404 детей контрольной группы. Микробиота в основном состояла из типов *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Actinobacteria*, которые были более распространены у детей с РАС, чем в контрольной группе. У детей с РАС наблюдалось значительно более высокое содержание *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Clostridium*, *Faecalibacterium* и *Phascolarctobacterium*, а также меньшее количество *Coprococcus* и *Bifidobacterium* [147]. Данный метаанализ еще раз подтвердил, что у

детей с аутизмом отмечаются дисбиотические нарушения ЖКТ, что может влиять на развитие и тяжесть симптоматики РАС [147].

Взаимосвязь дисбиоза, расстройств ЖКТ и РАС объясняется различными механизмами. В частности, значимым аспектом является выделение микроорганизмами метаболитов в ЖКТ, которые могут попадать в кровоток, тем самым активируя иммунный механизм, вызывающий повреждение тканей и воспаление ЖКТ [148]. Кроме того, эти токсичные молекулы влияют на функцию нейротрансмиттеров в головном мозге, приводя к нарушениям в поведенческих аспектах, таких как снижение социализации, снижение реакции на боль, нарушение речевого поведения, самоповреждающее или повторяющееся поведение, приводящее к спутанности сознания, бреду и другим проблемам РАС [149]. В некоторых исследованиях были выявлены аномальные фекальные метаболиты, например, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), синтез которых связан с повреждениями микробиоты [150]. КЦЖК рассматриваются как основной триггерный фактор для РАС. Пропионовая кислота, имеющая большое значение для здоровья человека и поддерживающая гомеостаз кишечного микробиома, в то же время является одной из КЦЖК, синтезируемой некоторыми ассоциированными с РАС микроорганизмами (*Clostridium*, *Bacteroides* и *Desulfovibrio*) [149]. В образцах мочи детей, страдающих аутизмом, отмечался повышенный уровень еще одного микробного метаболита пара-крезола (п-крезола) и его конъюгата п-крезилсульфата [151]. П-крезол является основным маркером РАС, особенно у пациентов с запорами. Повышенный уровень п-крезола, полученного либо из окружающей среды, либо из кишечного микробиома, усугубляет тяжесть РАС – именно с п-крезолом связано возникновение стереотипов поведения, нарушений коммуникации и тревожного поведения [151].

Таким образом, приведенные выше результаты изучения микробиоты пациентов с РАС подтверждают наличие ее изменений у пациентов с аутизмом по сравнению со здоровыми лицами, что свидетельствует о возможной связи (прямой или косвенной – пока неясно) нарушения микробиома кишечника с аутизмом [149].

К настоящему моменту выполнено несколько небольших, но имеющих адекватный дизайн исследований, продемонстрировавших возможности применения пробиотиков для улучшения состояния пациентов с РАС.

В 12-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании изучалось влияние *Lactobacillus plantarum* WCSF1 на микробиоту кишечника, функцию ЖКТ и поведение детей с РАС [152]. Применение *L. plantarum* WCSF1 ( $4,5 \times 10^{10}$  КОЕ/сут) у детей 4–16 лет с РАС значительно изменяло микробиоту кишечника, а именно – увеличилось количество энтерококков и лактобактерий, а количество *Clostridium cluster* XIVa уменьшилось. Хотя функциональное состояние ЖКТ значительно улучшалось в период применения пробиотика, симптомы со стороны ЖКТ (вздутие, боль в животе и метеоризм) существенно не изменились. Было обнаружено, что поведенческие реакции, оцененные с помо-

щью опросника *Development Behavior Checklist*, значительно улучшились во время применения пробиотика по сравнению с исходным уровнем [152].

Томова А. и соавт. [153] исследовали микробиоту ЖКТ у детей с РАС (n = 10), их братьев/сестер (n = 9) и обычных детей (контроль, n = 10) в Словакии, а также изучали изменения микробиоты кишечника после применения пробиотиков. В микробиоте кишечника детей с аутизмом было значительно снижено соотношение *Bacteroidetes/Firmicutes* и увеличено количество *Lactobacillus* spp. Ежедневное добавление смеси трех штаммов лактобактерий, двух штаммов бифидобактерий и штамма стрептококка в соотношении 60:25:15 в течение 4 месяцев уменьшило количество *Bifidobacterium* и *Desulfovibrio* spp. а также нормализовало соотношение *Bacteroidetes/Firmicutes* в кале детей с РАС. Исследование показало, что тяжесть течения РАС имеет сильную положительную корреляцию с тяжестью нарушений ЖКТ. Данное пилотное исследование еще раз акцентировало внимание специалистов на роли микробиоты кишечника при аутизме [153].

Еще в одном исследовании было показано, что тяжесть течения РАС имеет выраженную прямую корреляцию с симптомами ЖКТ, которая была оценена с помощью теста АТЕС, и что пробиотики влияют на уровень КЦЖК у детей с РАС [143]. D-арабинитол является метаболитом *Candida* spp. Добавление пробиотика *L. acidophilus* Rosell-11 в дозе  $5 \times 10^9$  КОЕ 2 р/сут в течение 2 месяцев детям с аутизмом значительно снижало уровень D-арабинитола в моче, а также улучшало концентрационную способность и способность реагировать на просьбу [143].

По данным проспективного открытого исследования, применение 3 пробиотических штаммов (*B. longum*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*;  $1 \times 10^8$  КОЕ/г; 5 г/сут) в течение 3 месяцев оказывало значимое влияние на микробиоту кишечника у 30 детей 5–9 лет с РАС, в частности, повышалось количество бифидобактерий и лактобактерий. Тяжесть РАС и тяжесть симптомов со стороны ЖКТ были измерены с помощью опросника АТЕС и опросника «Индекс тяжести поражения ЖКТ» (6-GSI). Установлено статистически значимое уменьшение тяжести течения аутизма и значимое улучшение проблем с ЖКТ по сравнению с исходным уровнем после приема пробиотиков у детей с РАС. Таким образом, данное небольшое исследование показало, что пробиотики оказывают благоприятное влияние как на поведенческие аспекты, так и на желудочно-кишечные проявления при РАС у детей [154].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в Тайване, оценивалась эффективность 4-недельного курса *L. plantarum* PS128 (PS128) в сравнении с плацебо у 80 мальчиков в возрасте 7–15 лет с РАС [155]. Применение пробиотика PS128 улучшило поведенческие реакции (сопротивление и неповиновение) и статистически значимо улучшило оценку по шкале SNAP-IV у детей младшего возраста (7–12 лет) по сравнению с группой плацебо. Авторы сделали вывод, что необходимо проведение дальнейших исследований для уточнения влияния

PS128 на более широкий спектр симптомов РАС, особенно у детей младшего возраста [155].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было оценено влияние пробиотиков на течение аутизма у 85 дошкольников с РАС (средний возраст 4,2 года; 84% мальчиков). Участники были рандомизированы на применение пробиотиков ( $450 \times 10^9$  каждого штамма: *S. thermophilus*, *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*) (n = 42) или плацебо (n = 43) в течение 6 месяцев. В исследовании отдельно анализировались данные по детям с РАС и сопутствующими проблемами с ЖКТ и без таковых. Не было выявлено различий между группами по оценке по Шкале наблюдения для диагностики расстройства аутистического спектра (ADOS-CSS). В то же время при анализе подгрупп детей с симптомами со стороны ЖКТ или без них (группа 1, n = 30; группа 2, n = 55 соответственно) выявил в группе 2, получавшей пробиотики, значительное снижение показателей по шкале ADOS по сравнению с таковым в группе плацебо после 6 месяцев применения пробиотиков. В группе 1, получавшей пробиотики, установлено более значимое улучшение ряда симптомов со стороны ЖКТ, адаптивного функционирования и сенсорных профилей, чем в группе 1, получавшей плацебо. Эти результаты свидетельствуют о потенциально положительном влиянии пробиотиков на основные симптомы аутизма у детей с РАС, независимо от специфического влияния пробиотиков на симптомы со стороны ЖКТ [156].

Таким образом, все больше исследований и публикаций подтверждают изменения микробиоты кишечника у детей, страдающих РАС. Однако уникальный профиль микробиома у такого рода пациентов еще не был полностью охарактеризован из-за гетерогенности РАС. Расстройства со стороны ЖКТ часто сопутствуют РАС, особенно при тяжелом течении. Результаты нескольких недавних исследований показали, что изменения в микробиоте кишечника могут улучшить симптомы РАС, и выявили положительное влияние пробиотиков на улучшение симптомов РАС. Это позволяет предположить, что пробиотики могут рассматриваться в качестве потенциальной адьювантной методики коррекции таких нарушений нервно-психического развития, как РАС [149].

## Болезнь Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера (БА) – нейродегенеративное заболевание, которое характеризуется нарушением функционирования холинергических нейронов в базальных отделах переднего мозга, обусловленное накоплением амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков, в результате чего у людей старше 65 лет нарушается восприятие и память [157]. Повышение уровня маркеров воспаления, маркеров хронического воспаления нервной ткани, а также маркеров окислительного стресса имеет тесную связь с прогрессированием различных нейродегенеративных заболеваний ЦНС, включая БА [158]. Следовательно, основная цель лечения



БА – это предотвращение дегенерации холинергических нейронов головного мозга и повышение уровня ацетилхолина в ЦНС. Было показано, что длительное потребление D-галактозы приводит к увеличению выработки активных форм кислорода, а также к митохондриальной дисфункции, что способствует ускорению процессов старения и ухудшению обусловленных возрастом когнитивных функций [159]. Кроме того, постоянное употребление D-галактозы ухудшает состояние нейронов и снижает уровень ацетилхолина в различных отделах мозга, это связано с уменьшением экспрессии факторов роста нервов и связанных с ними белков.

У пациентов, страдающих БА, доказано наличие дисбиоза кишечника и вовлечение кишечной микробиоты в аккумуляцию в головном мозге амилоидных  $\beta$ -протеинов. Немалую роль в амилоидной патологии, связанной с БА, играют и продукты жизнедеятельности бактерий, способные достигать головного мозга после системного воспаления. Отложение амилоида положительно коррелирует с сывороточными уровнями молекул, вырабатываемых микробиотой кишечника: липополисахаридами, ацетатом, валератом, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и молекулами клеточной адгезии (P-селектином, PECAM-1), но отрицательно коррелирует с уровнями бутирата и ИЛ-10. Эти корреляции можно интерпретировать как свидетельство прямой и опосредованной связи между параметрами крови, связанными с дисбиозом кишечника, и амилоидной патологией. Снижение уровней бутирата, сопровождающееся повышением уровней ацетата, валерата и липополисахаридов, может нарушать целостность кишечного барьера, вызывать и поддерживать системное воспаление и нарушать ГЭБ, что в конечном итоге позволяет провоспалительным соединениям, обеспечивающим патологический каскад БА, проникать в ЦНС [160].

Ранее проведенные исследования показали, что некоторые пробиотические бактерии, такие как *L. plantarum*, способны продуцировать нейромедиаторы (ацетилхолин) и защищать организм от нарушений памяти, обусловленных приемом D-галактозы и скополамина [157, 161–163]. Также было продемонстрировано, что некоторые пробиотические микроорганизмы, такие как *L. plantarum* MTCC1325, оказывают модулирующее влияние на мембранную транспортную систему АТФаз у крыс с индуцированной БА, получавших D-галактозу [164].

Представляют интерес результаты исследования на животной модели влияния *B. breve* A1 на поведение и физиологические процессы у мышей с болезнью Альцгеймера [165]. Как оказалось, применение внутрь *B. breve* A1 приводит к устранению нарушения поведения спонтанного чередования на установке Y-лабиринта и уменьшению времени задержки в тесте «Условно-рефлекторного пассивного избегания», что указывает на коррекцию когнитивной дисфункции. Также было установлено, что продукты метаболизма бифидобактерий частично купировали когнитивные нарушения у мышей с БА. Анализ экспрессии генов продемонстрировал, что потребление *B. breve* A1 подавляет экспрессию в гиппокампе воспалительных и

иммунореактивных генов, которые индуцируются бета-амилоидом. Таким образом, эти данные свидетельствуют о том, что у *B. breve* A1 имеется определенный терапевтический потенциал для предотвращения когнитивных нарушений при БА [165].

В последующем эти же японские исследователи во главе с Kobayashi Y. провели клинические исследования использования *B. breve* A1 у пациентов с БА. В первом открытом исследовании изучалось влияние 24-недельного приема пробиотика *B. breve* A1 у пожилых людей ( $n = 27$ ) с умеренными когнитивными нарушениями по данным Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) и Теста символьно-цифрового кодирования (DSST) на исходном уровне и каждые 8 недель [166]. Психическое состояние и качество жизни по симптомам со стороны ЖКТ оценивалось с использованием Профиля состояний настроения 2-го издания (POMS2) и Шкалы оценки желудочно-кишечных симптомов (GSRS). На фоне применения *B. breve* A1 отмечалось значительное увеличение балльной оценки по шкале MMSE, а также были значительно улучшены оценки по тестам POMS2 и GSRS. Таким образом, данное открытое исследование показало, что пробиотик *B. breve* A1 у пожилых пациентов с умеренными когнитивными нарушениями улучшает когнитивные функции, что позволяет предположить потенциал *B. breve* A1 для улучшения когнитивных функций и поддержания качества жизни пожилых людей [166].

Эта же группа исследователей опубликовала результаты рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования по изучению влияния штамма *B. breve* A1 на когнитивные функции у пожилых людей с жалобами на нарушение памяти [167]. Мы оценивали когнитивные функции, используя японскую версию Повторяемой батареи для оценки нейропсихологического статуса (RBANS) и MMSE на исходном уровне и через 12 недель приема бифидобактерий. Пациенты ( $n = 121$ ) были рандомизированы на получение либо капсул с *B. breve* A1, либо плацебо ежедневно в течение 12 недель. Через 12 недель результаты нейропсихологических тестов значительно повысились в обеих группах; не наблюдалось существенных межгрупповых различий в показателях по сравнению с исходными данными. Однако стратифицированный анализ выявил статистически значимые различия между группой *B. breve* A1 и плацебо с точки зрения субшкалы «немедленная память» RBANS и общей оценки по шкале MMSE у пациентов с низким общим баллом RBANS на исходном уровне. Результаты данного исследования свидетельствуют о возможном потенциале пробиотика *B. breve* A1 для поддержания когнитивных функций у пожилых пациентов с жалобами на нарушение памяти, однако для подтверждения результатов необходимо проведение крупномасштабных исследований у пациентов с нарушениями когнитивных функций [167].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 79 пациентов с БА сравнивалось применение на протяжении 12 недель комбинации пробиотиков *L. acidophilus*, *B. bifidum*, *B. longum* в

**Таблица 2.** Влияние пандемии COVID-19 на психическое здоровье разных возрастных групп [175]

Возраст, лет	Воспринимаемый стресс, %	Генерализованное тревожное расстройство, %	Большое депрессивное расстройство, %
≤ 25	96,3	65,5	66,8
26–40	91,1	58,6	50,9
41–60	81,9	37,5	35,9
> 60	68,2	23,3	26,4

дозе  $2 \times 10^9$  КОЕ/сут с селеном (200 мкг/сут), с только селеном в аналогичной дозе или с плацебо. Помимо статистически значимого увеличения балльной оценки по шкале MMSE в группе пробиотиков + селен в сравнении с использованием только селена или плацебо, данная комбинация благоприятно влияла на ряд показателей метаболического профиля (снижала индекс инсулинорезистентности, уровни СРБ, инсулина, ЛПНП, триглицеридов, повышала уровень общего глутатиона и общую антиоксидантную способность) [168].

Еще в одном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 63 пожилых пациентов ( $\geq 65$  лет) применялась либо комбинация пробиотиков (*B. bifidum* BGN4 и *B. longum* BORI), либо плацебо в течение 12 недель. В группе пробиотиков было отмечено статистически значимое улучшение по Опроснику психологической гибкости и Шкале стресса, чем в группе плацебо. Кроме этого, пробиотики значимо повышали уровень BDNF в сыворотке крови и уменьшали количество кишечных микроорганизмов, вызывающих воспаление, к концу 12-ой недели лечения. Данное небольшое исследование еще раз демонстрирует доказательства полезности пробиотиков для здоровья пожилых людей [169].

Результаты 12-недельного исследования у 60 пациентов с БА (средний возраст 80 лет), продемонстрировали, что применение пробиотиков *L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. casei* и *B. bifidum* в течение 12 недель оказывает положительное влияние на показатели MMSE, уровень СРБ, триглицеридов и маркеров метаболизма инсулина у пациентов с БА, однако изменения уровня других маркеров воспаления, маркеров окислительного стресса и уровня других липидов оказались незначимыми [170].

Таким образом, на основании теоретических, экспериментальных данных и результатов первых клинических исследований у людей можно сделать вывод, что применение пробиотических микроорганизмов и модуляция микробиоты кишечника может стать новым перспективным методом коррекции когнитивных функций у пациентов с БА [171].

## Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и другие медицинские и социальные катаклизмы

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 явилась наглядным примером возникновения в обществе глобальных стрессовых воздействий, которых практически никому не удалось избежать. Социальная изоля-

ция, смерть родных и близких, невозможность повлиять на ситуацию являются значимыми факторами, которые приводят к возникновению разнообразных психических расстройств и вызывают посттравматический стресс [172–176]. Кроме того, развитие пандемии перегрузило мировые системы здравоохранения, снизив доступность амбулаторной и стационарной медицинской помощи, что заставило медицинских работников испытывать сильную тревогу и эмоциональный стресс. Рост количества летальных исходов, страх заражения, отсутствие необходимых материалов и недостаток информации, а также такие факторы, как разочарование, тоска, финансовые потери и длительный карантин, несомненно, вызывают целый спектр психических проблем у населения в целом (Таблица 2) [172–175, 177, 178]. В связи с этим возникла явная необходимость в разработке методов, направленных на сохранение и восстановление психического здоровья [179].

Конечно же, основой терапии вышеперечисленных состояний являются психотропные препараты, но их применение часто связано с эндокринными и метаболическими нежелательными эффектами, которые включают изменения в составе микробиоты кишечника и функции ЖКТ, гиперпролактинемию, гипонатриемию, сахарный диабет, гипотиреоз, гиперпаратиреоз, сексуальные дисфункции, потерю или увеличение веса, метаболический синдром, дислипидемию и артериальную гипертензию [180, 181]. В связи с этим важно найти эффективные, но гораздо более безопасные варианты лечения и коррекции психических расстройств. В данном контексте использование микроорганизмов с психобиотическими свойствами целесообразно для профилактики возникновения и купирования целого ряда психопатологических состояний, в первую очередь, тревожности, стрессового расстройства, агрессии, утомляемости, депрессии и когнитивных нарушений [179, 182].

Основные преимущества использования психобиотиков для поддержания психического здоровья во время глобальных кризисов заключаются в том, что, поскольку они являются бактериями, принадлежащими к родам микроорганизмов, встречающихся в кишечнике человека в нормальных условиях, они могут представлять меньший риск развития нежелательных лекарственных реакций и зависимости по сравнению с психотропными препаратами [179].

В свете вышесказанного возникает вопрос: «Могут ли психобиотики стать безопасной альтернативой психотропным препаратам»? Вероятно, применение штам-

мов с психобиотическими свойствами принесет пользу макроорганизму, но необходимы дальнейшие клинические исследования для установления их эффективности в купировании эмоциональных и поведенческих расстройств [179]. В целом же, учитывая весьма обширную доказательную базу, подтверждающую эффективность психобиотиков в коррекции депрессии, когнитивных нарушений, тревожности, стрессового расстройства, агрессии, утомляемости, можно убедительно и обоснованно ответить на сформулированный вопрос «да» и заявлять о том, что психобиотики могут стать современной терапевтической альтернативой классическим психотропным средствам, направленной на поддержание психического здоровья в условиях глобальных медицинских и социальных проблем, и коррекцию возникших психических нарушений, прежде всего, депрессии, тревоги и хронического стресса [179].

## Заключение

Развитие технологических возможностей по оценке роли микробиома, его состава и функционального состояния, генетического разнообразия и сложных механизмов поддержания его внутреннего гомеостаза позволило в последние годы существенно расширить наше

осознание уровня влияния микробиома на самые разные функции макроорганизма. В связи с этим появление термина «психобиотик» в конце первого десятилетия XXI в. было закономерным этапом, знаменующим технологический прорыв в области микробиологии. Психобиотики открывают новую эру в психофармакологии благодаря их широкому спектру действия, который намного превосходит механизм действия обычных психотропных препаратов и благоприятному профилю безопасности. Несомненно, на пути ученых и исследователей еще встанут тысячи проблем, требующих детального изучения. Для констатации эффективности и безопасности психобиотиков потребуется проведение крупномасштабных клинических исследований адекватного качества. Необходимо четко установить полезность конкретного пробиотического штамма (или штаммов) при отдельной неврологической или психиатрической патологии, а также определить рекомендуемую дозу пробиотика и длительность профилактического или лечебного применения. Однако уже сегодня ясно, что активное изучение всего того, что скрывается под обозначением ось «кишечник-мозг», абсолютно перспективно и сулит человечеству находки, сопоставимые с революционными открытиями в психофармакологии середины-конца прошлого века.

## Литература

1. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M., Fraser-Liggett C.M., Knight R., Gordon J.I. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449(7164):804-810. DOI: 10.1038/nature06244
2. Hooper L.V., Gordon J.I. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science*. 2001;292(5519):1115-1118. DOI: 10.1126/science.1058709
3. Dinan T.G., Stanton C., Cryan J.F. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry*. 2013;74(10):720-726. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.05.001
4. Leung K., Thuret S. Gut microbiota: a modulator of brain plasticity and cognitive function in ageing. *Healthcare (Basel)*. 2015;3(4):898-916. DOI: 10.3390/healthcare3040898
5. Bercik P., Collins S.M., Verdu E.F. Microbes and the gut-brain axis. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(5):405-413. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01906.x
6. Kamada N., Seo S.U., Chen G.Y., Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(5):321-335. DOI: 10.1038/nri3430
7. Collins S.M., Bercik P. The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease. *Gastroenterology*. 2009;136:2003-2014. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.01.075
8. Bermúdez-Humarán L.G., Salinas E., Ortiz G.G., Ramirez-Jirano L.J., Morales J.A., Bitzer-Quintero O.K. From probiotics to psychobiotics: live beneficial bacteria which act on the brain-gut axis. *Nutrients*. 2019;11(4):890. DOI: 10.3390/nu11040890
9. Fung T.C., Olson C.A., Hsiao E.Y. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci*. 2017;20(2):145-155. DOI: 10.1038/nn.4476
10. Collins S.M., Surette M., Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(11):735-742. DOI: 10.1038/nrmicro2876
11. Cryan J.F., Dinan T.G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(10):701-712. DOI: 10.1038/nrn3346
12. Diaz Heijtz R., Wang S., Anuar F., Qian Y., Björkholm B., Samuelsson A., et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(7):3047-3052. DOI: 10.1073/pnas.1010529108
13. Tremblay A., Lingrand L., Maillard M., Feuz B., Tompkins T.A. The effects of psychobiotics on the microbiota-gut-brain axis in early-life stress and neuropsychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;105:110142. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.110142
14. Sharma R., Gupta D., Mehrotra R., Mago P. Psychobiotics: the next-generation probiotics for the brain. *Curr Microbiol*.

- 2021;78(2):449-463. DOI: 10.1007/s00284-020-02289-5
15. Cheng L.H., Liu Y.W., Wu C.C., Wang S., Tsai Y.C. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *J Food Drug Anal.* 2019;27(3):632-648. DOI: 10.1016/j.jfda.2019.01.002
  16. Gualtieri P., Marchetti M., Cioccoloni G., De Lorenzo A., Romano L., Cammarano A., et al. Psychobiotics regulate the anxiety symptoms in carriers of allele A of IL-1 $\beta$  gene: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Mediators Inflamm.* 2020;1-11. DOI: 10.1155/2020/2346126
  17. Vaghef-Mehrabany E., Maleki V., Behrooz M., Ranjbar F., Ebrahimi-Mameghani M. Can psychobiotics moodify gut? An update systematic review of randomized controlled trials in healthy and clinical subjects, on anti-depressant effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Clin Nutr.* 2020;39(5):1395-1410. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.06.004
  18. Sundman E., Olofsson P.S. Neural control of the immune system. *Adv Physiol Educ.* 2014;38:135-139. DOI: 10.1152/advan.00094.2013
  19. Nayak D., Roth T.L., McGavern D.B. Microglia development and function. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:367-402. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032713-120240
  20. Nayak D., Zinselmeyer B.H., Corps K.N., McGavern D.B. *In vivo* dynamics of innate immune sentinels in the CNS. *Intravital.* 2012;1:95-106. DOI: 10.4161/intv.22823
  21. Hu X., Leak R.K., Shi Y., Suenaga J., Gao Y., Zheng P., et al. Microglial and macrophage polarization – new prospects for brain repair. *Nat Rev Neurol.* 2015;11:56-64. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.207
  22. Dallman M.F., Akana S.F., Levin N., Walker C.D., Bradbury M.J., Suemaru S., et al. Corticosteroids and the control of function in the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;746:22-31. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb39206.x
  23. Dickmeis T., Weger B.D., Weger M. The circadian clock and glucocorticoids – Interactions across many time scales. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;380:2-15. DOI: 10.1016/j.mce.2013.05.012
  24. Mayer E.A. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut.* 2000;47:861-869. DOI: 10.1136/gut.47.6.861
  25. Ma S.T., Abelson J.L., Okada G., Taylor S.F., Liberzon I. Neural circuitry of emotion regulation: effects of appraisal, attention, and cortisol administration. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2017;17:437-451. DOI: 10.3758/s13415-016-0489-1
  26. Dinan T.G., Cryan J.F. Regulation of the stress response by the gut microbiota: Implications for psychoneuroendocrinology. *Psychoneuroendocrinology.* 2012;37:1369-1378. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.03.007
  27. Olofsson P.S., Rosas-Ballina M., Levine Y.A., Tracey K.J. Rethinking inflammation: neural circuits in the regulation of immunity. *Immunol Rev.* 2012;248:188-204. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2012.01138.x
  28. Sun J., Singh V., Kajino-Sakamoto R., Aballay A. Neuronal GPCR controls innate immunity by regulating noncanonical unfolded protein response genes. *Science.* 2011;332:729-732. DOI: 10.1126/science.1203411
  29. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature.* 2002;420:846-852. DOI: 10.1038/nature01320
  30. Chiu I.M., von Hehn C.A., Woolf C.J. Neurogenic inflammation and the peripheral nervous system in host defense and immunopathology. *Nat Neurosci.* 2012;15:1063-1067. DOI: 10.1038/nn.3144
  31. Elenkov I.J., Wilder R.L., Chrousos G.P., Vizi E.S. The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev.* 2000;52:595-638. PMID: 11121511
  32. Kipnis J., Cardon M., Avidan H., Lewitus G.M., Mordechai S., Rolls A., et al. Dopamine, through the extracellular signal-regulated kinase pathway, downregulates CD4+CD25+ regulatory T-cell activity: Implications for neurodegeneration. *J Neurosci.* 2004;24:6133-6143. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0600-04.2004
  33. Prado C., Contreras F., Gonzalez H., Diaz P., Elgueta D., Barrientos M., et al. Stimulation of dopamine receptor D5 expressed on dendritic cells potentiates Th17-mediated immunity. *J Immunol.* 2012;188:3062-3070. DOI: 10.4049/jimmunol.1103096
  34. Tracey K.J. The inflammatory reflex. *Nature.* 2002;420:853-859. DOI: 10.1038/nature01321
  35. Rosas-Ballina M., Olofsson P.S., Ochani M., Valdes-Ferrer S.I., Levine Y.A., Reardon C., et al. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. *Science.* 2011;334:98-101. DOI: 10.1126/science.1209985
  36. Bercik P., Denou E., Collins J., Jackson W., Lu J., Jury J., et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology.* 2011;141:599-609. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.04.052
  37. Neufeld K.A., Foster J.A. Effects of gut microbiota on the brain: Implications for psychiatry. *J Psychiatry Neurosci.* 2009;34:230-231. PMID: 19448854
  38. Carabotti M., Scirocco A., Maselli M.A., Severi C. The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol.* 2015;28:203-209. PMID: 25830558
  39. Ogonnaya E.S., Clarke G., Shanahan F., Dinan T.G., Cryan J.F., O'Leary O.F. Adult hippocampal neurogenesis is regulated by the microbiome. *Biol Psychiatry.* 2015;78:e7-e9. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.12.023
  40. Bailey M.T., Dowd S.E., Galley J.D., Hufnagle A.R., Allen R.G., Lyte M. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain Behav Immun.* 2011;25:397-407. DOI: 10.1016/j.bbi.2010.10.023
  41. Jia S., Lu Z., Gao Z., An J., Wu X., Li X., et al. Chitosan oligosaccharides alleviate cognitive deficits in an amyloid-beta1-42-induced rat model of Alzheimer's disease.



- Int J Biol Macromol. 2016;83:416-425. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2015.11.011
42. Chen C., Brown D.R., Xie Y., Green B.T., Lyte M. Catecholamines modulate *Escherichia coli* O157:H7 adherence to murine cecal mucosa. Shock. 2003;20:183-188. DOI: 10.1097/01.shk.0000073867.66587.e0
  43. Freestone P.P., Williams P.H., Haigh R.D., Maggs A.F., Neal C.P., Lyte M. Growth stimulation of intestinal commensal *Escherichia coli* by catecholamines: a possible contributory factor in trauma-induced sepsis. Shock. 2002;18:465-470. DOI: 10.1097/00024382-200211000-00014
  44. O'malley D., Julio-Pieper M., Gibney S.M., Gosselin R.D., Dinan T.G., Cryan J.F. Differential stress-induced alterations of colonic corticotropin-releasing factor receptors in the Wistar Kyoto rat. Neurogastroenterol Motil. 2010;22:301-311. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01412.x
  45. Larauche M., Gourcerol G., Wang L., Pambukchian K., Brunnhuber S., Adelson D.W., et al. Cortagine, a CRF1 agonist, induces stresslike alterations of colonic function and visceral hypersensitivity in rodents primarily through peripheral pathways. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2009;297:G215-G227. DOI: 10.1152/ajpgi.00072.2009
  46. Gareau M.G., Silva M.A., Perdue M.H. Pathophysiological mechanisms of stress-induced intestinal damage. Curr Mol Med. 2008;8:274-281. DOI: 10.2174/156652408784533760
  47. Tache Y. Corticotropin releasing factor receptor antagonists: potential future therapy in gastroenterology? Gut. 2004;53:919-921. DOI: 10.1136/gut.2003.036400
  48. Wu Y., Hu J., Zhang R., Zhou C., Xu Y., Guan X., et al. Enhanced intracellular calcium induced by urocortin is involved in degranulation of rat lung mast cells. Cell Physiol Biochem. 2008;21:173-182. DOI: 10.1159/000113759
  49. Foster J.A., McVey Neufeld K.A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. Trends Neurosci. 2013;36:305-312. DOI: 10.1016/j.tins.2013.01.005
  50. Leonardo E.D., Hen R. Anxiety as a developmental disorder. Neuropsychopharmacology. 2008;33:134-140. DOI: 10.1038/sj.npp.1301569
  51. Stein M.B., Seedat S., Gelernter J. Serotonin transporter gene promoter polymorphism predicts SSRI response in generalized social anxiety disorder. Psychopharmacology. 2006;187:68-72. DOI: 10.1007/s00213-006-0349-8
  52. Gershon M.D., Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. Gastroenterology. 2007;132:397-414. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.002
  53. Hoffman J.M., Tyler K., MacEachern S.J., Balemba O.B., Johnson A.C., Brooks E.M., et al. Activation of colonic mucosal 5-HT(4) receptors accelerates propulsive motility and inhibits visceral hypersensitivity. Gastroenterology. 2012;142:844-854.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.041
  54. Mawe G.M., Hoffman J.M. Serotonin signalling in the gut functions, dysfunctions and therapeutic targets. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10:473-486. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.105
  55. Baganz N.L., Blakely R.D. A dialogue between the immune system and brain, spoken in the language of serotonin. ACS Chem Neurosci. 2013;4:48-63. DOI: 10.1021/cn300186b
  56. Yano J.M., Yu K., Donaldson G.P., Shastri G.G., Ann P., Ma L., et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. Cell. 2015;161:264-276. DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.047
  57. Stasi C., Bellini M., Bassotti G., Blandizzi C., Milani S. Serotonin receptors and their role in the pathophysiology and therapy of irritable bowel syndrome. Tech Coloproctol. 2014;18:613-621. DOI: 10.1007/s10151-013-1106-8
  58. Forsythe P., Sudo N., Dinan T., Taylor V.H., Bienenstock J. Mood and gut feelings. Brain Behav Immun. 2010;24:9-16. DOI: 10.1016/j.bbi.2009.05.058
  59. Gibson P.R., Newnham E., Barrett J.S., Shepherd S.J., Muir J.G. Review article: fructose malabsorption and the bigger picture. Aliment Pharmacol Ther. 2007;25:349-363. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03186.x
  60. Lundin A., Bok C.M., Aronsson L., Bjorkholm B., Gustafsson J.A., Pott S., et al. Gut flora, Toll-like receptors and nuclear receptors: a tripartite communication that tunes innate immunity in large intestine. Cell Microbiol. 2008;10:1093-1103. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2007.01108.x
  61. Hosoi J., Murphy G.F., Egan C.L., Lerner E.A., Grabbe S., Asahina A., et al. Regulation of Langerhans cell function by nerves containing calcitonin gene-related peptide. Nature. 1993;363:159-163. DOI: 10.1038/363159a0
  62. Goehler L.E., Gaykema R.P., Nguyen K.T., Lee J.E., Tilders F.J., Maier S.F., et al. Interleukin-1beta in immune cells of the abdominal vagus nerve: a link between the immune and nervous systems? J Neurosci. 1999;19:2799-2806. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.19-07-02799.1999
  63. Borovikova L.V., Ivanova S., Zhang M., Yang H., Botchkina G.I., Watkins L.R., et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. Nature. 2000;405:458-462. DOI: 10.1038/35013070
  64. Ghia J.E., Blennerhassett P., Kumar-Ondiveeran H., Verdu E.F., Collins S.M. The vagus nerve: a tonic inhibitory influence associated with inflammatory bowel disease in a murine model. Gastroenterology. 2006;131:1122-1130. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.08.016
  65. Dai C., Zheng C.Q., Meng F.J., Zhou Z., Sang L.X., Jiang M. VSL#3 probiotics exerts the anti-inflammatory activity via PI3k/Akt and NF-kappaB pathway in rat model of DSS-induced colitis. Mol Cell Biochem. 2013;374:1-11. DOI: 10.1007/s11010-012-1488-3
  66. Bambury A., Sandhu K., Cryan J.F., Dinan T.G. Finding the needle in the haystack: systematic identification of psychobiotics. Br J Pharmacol. 2018;175:4430-4438. DOI: 10.1111/bph.14127
  67. Chu H., Mazmanian S.K. Innate immune recognition of

- the microbiota promotes host-microbial symbiosis. *Nat Immunol.* 2013;14:668-675. DOI: 10.1038/ni.2635
68. Takeda K., Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol.* 2005;17:1-14. DOI: 10.1093/intimm/dxh186
  69. Moussaoui N., Braniste V., Ait-Belgnaoui A., Gabanou M., Sekkal S., Olier M., et al. Changes in intestinal glucocorticoid sensitivity in early life shape the risk of epithelial barrier defect in maternal-deprived rats. *PLoS One.* 2014;9:e88382. DOI: 10.1371/journal.pone.0088382
  70. Rhee S.H., Pothoulakis C., Mayer E.A. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6:306-314. DOI: 10.1038/nrgastro.2009.35
  71. Bercik P., Verdu E.F., Foster J.A., Macri J., Potter M., Huang X., et al. Chronic gastrointestinal inflammation induces anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice. *Gastroenterology.* 2010;139:2102-2112.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.063
  72. Rea K., Dinan T.G., Cryan J.F. The microbiome: a key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiol Stress.* 2016;4:23-33. DOI: 10.1016/j.ynstr.2016.03.001
  73. McEwen B.S., Gray J.D., Nasca C. 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: Redefining neuroendocrinology: stress, sex and cognitive and emotional regulation. *J Endocrinol.* 2015;226:T67-T83. DOI: 10.1530/JOE-15-0121
  74. Herman J.P., Ostrander M.M., Mueller N.K., Figueiredo H. Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005;29:1201-1213. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2005.08.006
  75. De Voogd L.D., Klumpers F., Fernandez G., Hermans E.J. Intrinsic functional connectivity between amygdala and hippocampus during rest predicts enhanced memory under stress. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;75:192-202. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.11.002
  76. Pagliaccio D., Luby J.L., Bogdan R., Agrawal A., Gaffrey M.S., Belden A.C., et al. Stress-system genes and life stress predict cortisol levels and amygdala and hippocampal volumes in children. *Neuropsychopharmacology.* 2014;39:1245-1253. DOI: 10.1038/npp.2013.327
  77. Lupien S.J., McEwen B.S., Gunnar M.R., Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10:434-445. DOI: 10.1038/nrn2639
  78. Montiel-Castro A.J., Gonzalez-Cervantes R.M., Bravo-Ruiseco G., Pacheco-Lopez G. The microbiota-gut-brain axis: neurobehavioral correlates, health and sociality. *Front Integr Neurosci.* 2013;7:70. DOI: 10.3389/fnint.2013.00070
  79. Gareau M.G., Jury J., MacQueen G., Sherman P.M., Perdue M.H. Probiotic treatment of rat pups normalises corticosterone release and ameliorates colonic dysfunction induced by maternal separation. *Gut.* 2007;56:1522-1528. DOI: 10.1136/gut.2006.117176
  80. Sarkar A., Lehto S.M., Harty S., Dinan T.G., Cryan J.F., Burnet P.W.J. Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals. *Trends Neurosci.* 2016;39:763-781. DOI: 10.1016/j.tins.2016.09.002
  81. Bravo J.A., Forsythe P., Chew M.V., Escaravage E., Savignac H.M., Dinan T.G., et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108:16050-16055. DOI: 10.1073/pnas.1102999108
  82. Luczynski P., Whelan S.O., O'Sullivan C., Clarke G., Shanahan F., Dinan T.G., et al. Adult microbiota-deficient mice have distinct dendritic morphological changes: differential effects in the amygdala and hippocampus. *Eur J Neurosci.* 2016;44:2654-2666. DOI: 10.1111/ejn.13291
  83. Arentsen T., Raith H., Qian Y., Forssberg H., Diaz Heijtz R. Host microbiota modulates development of social preference in mice. *Microb Ecol Health Dis.* 2015;26:29719. DOI: 10.3402/mehd.v26.29719
  84. Felix-Ortiz A.C., Tye K.M. Amygdala inputs to the ventral hippocampus bidirectionally modulate social behavior. *J Neurosci.* 2014;34:586-595. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4257-13.2014
  85. Mayer E.A. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci.* 2011;12:453-466. DOI: 10.1038/nrn3071
  86. Cryan J.F., Kaupmann K. Don't worry 'B' happy!: a role for GABA(B) receptors in anxiety and depression. *Trends Pharmacol Sci.* 2005;26:36-43. DOI: 10.1016/j.tips.2004.11.004
  87. Higuchi T., Hayashi H., Abe K. Exchange of glutamate and gamma-aminobutyrate in a *Lactobacillus* strain. *J Bacteriol.* 1997;179:3362-3364. DOI: 10.1128/jb.179.10.3362-3364.1997
  88. Amaral F.A., Sachs D., Costa V.V., Fagundes C.T., Cisalpino D., Cunha T.M., et al. Commensal microbiota is fundamental for the development of inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:2193-2197. DOI: 10.1073/pnas.0711891105
  89. Gaboriau-Routhiau V., Rakotobe S., Lecuyer E., Mulder I., Lan A., Bridonneau C., et al. The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses. *Immunity.* 2009;31:677-689. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.08.020
  90. Ivanov I.I., Atarashi K., Manel N., Brodie E.L., Shima T., Karaoz U., et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell.* 2009;139:485-498. DOI: 10.1016/j.cell.2009.09.033
  91. Drevets W.C. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry.* 2000;48:813-829. DOI: 10.1016/S0006-3223(00)01020-9
  92. Barrett E., Ross R.P., O'Toole P.W., Fitzgerald G.F., Stanton C. Gamma-aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol.* 2012;113:411-417. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x
  93. Dinan T.G., Stilling R.M., Stanton C., Cryan J.F. Collective

- unconscious: how gut microbes shape human behavior. *J Psychiatr Res.* 2015;63:1-9. DOI: 10.1016/j.jpsy-chires.2015.02.021
94. Lyte M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *Bioessays.* 2011;33:574-581. DOI: 10.1002/bies.201100024
  95. Gage F.H. Mammalian neural stem cells. *Science.* 2000;287:1433-1438. DOI: 10.1126/science.287.5457.1433
  96. Zhao C., Deng W., Gage F.H. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell.* 2008;132:645-660. DOI: 10.1016/j.cell.2008.01.033
  97. Villeda S.A., Luo J., Mosher K.I., Zou B., Britschgi M., Bieri G., et al. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature.* 2011;477:90-94. DOI: 10.1038/nature10357
  98. Sudo N., Chida Y., Aiba Y., Sonoda J., Oyama N., Yu X.N., et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol.* 2004;558:263-275. DOI: 10.1113/jphysiol.2004.063388
  99. Brown K., DeCoffe D., Molcan E., Gibson D.L. Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. *Nutrients.* 2012;4:1095-1119. DOI: 10.3390/nu4081095
  100. Cristofori F., Indrio F., Miniello V.L., De Angelis M., Francavilla R. Probiotics in celiac disease. *Nutrients.* 2018;10:1824. DOI: 10.3390/nu10121824
  101. Ou G., Hedberg M., Horstedt P., Baranov V., Forsberg G., Drobni M., et al. Proximal small intestinal microbiota and identification of rod-shaped bacteria associated with childhood celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:3058-3067. DOI: 10.1038/ajg.2009.524
  102. Ansari F., Pourjafar H., Tabrizi A., Homayouni A. The effects of probiotics and prebiotics on mental disorders: a review on depression, anxiety, Alzheimer, and autism spectrum disorders. *Curr Pharm Biotechnol.* 2020;21(7):555-565. DOI: 10.2174/1389201021666200107113812
  103. Depression and other common mental disorders: global health estimates. World Health Organization. Geneva; World Health Organization; 2017. (WHO/MSD/MER/2017.2). Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>. Accessed April 2022.
  104. Marin I.A., Goertz J.E., Ren T., Rich S.S., Onengut-Gumuscu S., Farber E., et al. Microbiota alteration is associated with the development of stress-induced despair behavior. *Sci Rep.* 2017;7:43859. DOI: 10.1038/srep43859
  105. Luan H., Wang X., Cai Z. Mass spectrometry-based metabolomics: targeting the crosstalk between gut microbiota and brain in neurodegenerative disorders. *Mass Spectrom Rev.* 2017;38:22-33. DOI: 10.1002/mas.21553
  106. Yong S.J., Tong T., Chew J., Lim W.L. Antidepressive mechanisms of probiotics and their therapeutic potential. *Front Neurosci.* 2020;13:1361. DOI: 10.3389/fnins.2019.01361
  107. Misra S., Mohanty D. Psychobiotics: a new approach for treating mental illness? *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(8):1230-1236. DOI: 10.1080/10408398.2017.1399860
  108. Akkashah G., Kashani-Poor Z., Tajabadi-Ebrahimi M., Jafari P., Akbari H., Taghizadeh M., et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition.* 2016;32(3):315-320. DOI: 10.1016/j.nut.2015.09.003
  109. Chung Y.C., Jin H.M., Cui Y., Kim D.S., Jung J.M., Park J. II, et al. Fermented milk of *Lactobacillus helveticus* IDCC3801 improves cognitive functioning during cognitive fatigue tests in healthy older adults. *J Funct Foods.* 2014;10:465-474. DOI: 10.1016/j.jff.2014.07.007
  110. Colica C., Avolio E., Bollero P., Costa de Miranda R., Ferraro S., Sinibaldi Salimei P., et al. Evidences of a new psychobiotic formulation on body composition and anxiety. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:5650627. DOI: 10.1155/2017/5650627
  111. Ghorbani Z., Nazari S., Etesam F., Nourimajd S., Ahmadpanah M., Jahromi S.R. The effect of synbiotic as an adjuvant therapy to fluoxetine in moderate depression: a randomized multicenter trial. *Arch Neurosci.* 2018;5(2):e60507. DOI: 10.5812/archneurosci.60507
  112. Kazemi A., Noorbala A.A., Azam K., Eskandari M.H., Djafarian K. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: a randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2019;38(2):522-528. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.04.010
  113. Kouchaki E., Tamtaji O.R., Salami M., Bahmani F., Daneshvar Kakhaki R., Akbari E., et al. Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 2017;36(5):1245-1249. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.08.015
  114. Pinto-Sanchez M.I., Hall G.B., Ghajar K., Nardelli A., Bolino C., Lau J.T., et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2017;153(2):448-459.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.003
  115. Steenbergen L., Sellaro R., van Hemert S., Bosch J.A., Colzato L.S. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun.* 2015;48:258-264. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.04.003
  116. Yang H., Zhao X., Tang S., Huang H., Zhao X., Ning Z., et al. Probiotics reduce psychological stress in patients before laryngeal cancer surgery. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2016;12(1):e92-e96. DOI: 10.1111/ajco.12120
  117. Rudzki L., Ostrowska L., Pawlak D., Matus A., Pawlak K., Waszkiewicz N., et al. Probiotic *Lactobacillus plantarum* 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: a double-blind, randomized, placebo controlled study.

- Psychoneuroendocrinology. 2019;100:213-222. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.10.010
118. Slykerman R.F., Hood F., Wickens K., Thompson J.M.D., Barthow C., Murphy R., et al. Probiotic in Pregnancy Study Group. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in pregnancy on postpartum symptoms of depression and anxiety: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *EBioMedicine*. 2017;24:159-165. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.09.013
  119. Mohammadi A.A., Jazayeri S., Khosravi-Darani K., Solati Z., Mohammadpour N., Asemi Z., et al. The effects of probiotics on mental health and hypothalamic-pituitary-adrenal axis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers. *Nutr Neurosci*. 2016;19(9):387-395. DOI: 10.1179/1476830515Y0000000023
  120. Moludi J., Alizadeh M., Mohammadzad M.H.S., Davari M. The effect of probiotic supplementation on depressive symptoms and quality of life in patients after myocardial infarction: results of a preliminary double-blind clinical trial. *Psychosom Med*. 2019;81(9):770-777. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000749
  121. Moludi J., Khedmatgozar H., Saiedi S., Razmi H., Alizadeh M., Ebrahimi B. Probiotic supplementation improves clinical outcomes and quality of life indicators in patients with plaque psoriasis: a randomized double-blind clinical trial. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;46:33-39. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.09.004
  122. Tian P., Chen Y., Zhu H., Wang L., Qian X., Zou R., et al. *Bifidobacterium breve* CCFM1025 attenuates major depression disorder via regulating gut microbiome and tryptophan metabolism: a randomized clinical trial. *Brain Behav Immun*. 2022;100:233-241. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.11.023
  123. Nadeem I., Rahman M.Z., Ad-Dab'bagh Y., Akhtar M. Effect of probiotic interventions on depressive symptoms: a narrative review evaluating systematic reviews. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;73(4):154-162. DOI: 10.1111/pcn.12804
  124. Liu R.T., Walsh R.F.L., Sheehan A.E. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;102:13-23. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.03.023
  125. Hofmeister M., Clement F., Patten S., Li J., Dowsett L.E., Farket B., et al. The effect of interventions targeting gut microbiota on depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open*. 2021;9(4):E1195-E1204. DOI: 10.9778/cmajo.20200283
  126. Mirashrafi S., Hejazi Taghanaki S.Z., Sarlak F., Moravejolahkami A.R., Hojjati Kermani M.A., Haratian M., et al. Effect of probiotics supplementation on disease progression, depression, general health, and anthropometric measurements in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Int J Clin Pract*. 2021;75(11):e14724. DOI: 10.1111/ijcp.14724
  127. Kato-Kataoka A., Nishida K., Takada M., Suda K., Kawai M., Shimizu K., et al. Fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota prevents the onset of physical symptoms in medical students under academic examination stress. *Benef Microbes*. 2016;7(2):153-156. DOI: 10.3920/BM2015.0100
  128. Allen A.P., Hutch W., Borre Y.E., Kennedy P.J., Temko A., Boylan G., et al. *Bifidobacterium longum* 1714 as a translational psychobiotic: modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. *Transl Psychiatry*. 2016;6(11):e939. DOI: 10.1038/tp.2016.191.e939-e939
  129. Sawada D., Kuwano Y., Tanaka H., Hara S., Uchiyama Y., Sugawara T., et al. Daily intake of *Lactobacillus gasseri* CP2305 relieves fatigue and stress-related symptoms in male university ekiden runners: a double-blind, randomized, and placebo-controlled clinical trial. *J Funct Foods*. 2019;57:465-476. DOI: 10.1016/j.jff.2019.04.022
  130. Nishida K., Sawada D., Kuwano Y., Tanaka H., Rokutan K. Health benefits of *Lactobacillus gasseri* CP2305 tablets in young adults exposed to chronic stress: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrients*. 2019;11(8):1859. DOI: 10.3390/nu11081859
  131. Roman P., Carrillo-Trabalón F., Sánchez-Labraca N., Cañadas F., Estévez A.F., Cardona D. Are probiotic treatments useful on fibromyalgia syndrome or chronic fatigue syndrome patients? A systematic review. *Benef Microbes*. 2018;9(4):603-611. DOI: 10.3920/BM2017.0125
  132. Fond G., Boukouaci W., Chevalier G., Regnault A., Eberl G., Hamdani N., et al. The «psychomicrobiotic»: targeting microbiota in major psychiatric disorders. A systematic review. *Pathol Biol (Paris)*. 2015;63:35-42. DOI: 10.1016/j.patbio.2014.10.003
  133. Wang Y., Kasper L.H. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav Immun*. 2014;38:1-12. DOI: 10.1016/j.bbi.2013.12.015
  134. Santocchi E., Guiducci L., Fulceri F., Billeci L., Buzzigoli E., Apicella F., et al. Gut to brain interaction in autism spectrum disorders: a randomized controlled trial on the role of probiotics on clinical, biochemical and neurophysiological parameters. *BMC Psychiatry*. 2016;16(1):183. DOI: 10.1186/s12888-016-0887-5
  135. Wakefield A.J., Puleston J.M., Montgomery S.M., Anthony A., O'Leary J.J., Murch S.H. Review article: the concept of entero-colonic encephalopathy, autism and opioid receptor ligands. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(4):663-674. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01206.x
  136. Bolte E.R. Autism and *Clostridium tetani*. *Med Hypotheses*. 1998;51:133-144. DOI: 10.1016/s0306-9877(98)90107-4
  137. Sandler R.H., Finegold S.M., Bolte E.R., Buchanan C.P., Maxwell A.P., Väisänen M.L., et al. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *J Child Neurol*. 2000;15:429-435. DOI: 10.1177/088307380001500701
  138. Finegold S.M., Molitoris D., Song Y., Liu C., Vaisanen M.L., Bolte E., et al. Gastrointestinal microflora studies in



- late-onset autism. *Clin Infect Dis*. 2002;35:S6-S16. DOI: 10.1086/341914
139. Song Y., Liu C., Finegold S.M. Real-time PCR quantitation of clostridia in feces of autistic children. *Appl Environ Microbiol*. 2004;70:6459-6465. DOI: 10.1128/AEM.70.11.6459-6465.2004
140. Parracho H.M., Bingham M.O., Gibson G.R., McCartney A.L. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol*. 2005;54:987-991. DOI: 10.1099/jmm.0.46101-0
141. Finegold S.M., Dowd S.E., Gontcharova V., Liu C., Henley K.E., Wolcott R.D., et al. Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe*. 2010;16:444-453. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2010.06.008
142. De Angelis M., Francavilla R., Piccolo M., De Giacomo A., Gobetti M. Autism spectrum disorders and intestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2015;6(3):207-213. DOI: 10.1080/19490976.2015.1035855
143. Adams J.B., Johansen L.J., Powell L.D., Quig D., Rubin R.A. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism – comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol*. 2011;11:22. DOI: 10.1186/1471-230X-11-22
144. Kang D.W., Park J.G., Ilhan Z.E., Wallstrom G., Lobaer J., Adams J.B., et al. Reduced incidence of *Prevotella* and other fermenters in intestinal microflora of autistic children. *PLoS One*. 2013;8:e68322. DOI: 10.1371/journal.pone.0068322
145. Wang L., Christophersen C.T., Sorich M.J., Gerber J.P., Angley M.T., Conlon M.A. Increased abundance of *Sutterella* spp. and *Ruminococcus torques* in feces of children with autism spectrum disorder. *Mol Autism*. 2013;4:42. DOI: 10.1186/2040-2392-4-42
146. Williams B.L., Hornig M., Parekh T., Lipkin W.I. Application of novel PCR-based methods for detection, quantitation, and phylogenetic characterization of *Sutterella* species in intestinal biopsy samples from children with autism and gastrointestinal disturbances. *MBio*. 2012;3:pil: e00261-11. DOI: 10.1128/mBio.00261-11
147. Iglesias-Vázquez L., Van Ginkel Riba G., Arija V., Canals J. Composition of gut microbiota in children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2020;12(3):792. DOI: 10.3390/nu12030792
148. Martin C.R., Osadchiy V., Kalani A., Mayer E.A. The brain-gut-microbiome axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2018;6(2):133-148. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2018.04.003
149. Sivamaruthi B.S., Suganthi N., Kesika P., Chaiyasut C. The role of microbiome, dietary supplements, and probiotics in autism spectrum disorder. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(8):2647. DOI: 10.3390/ijerph17082647
150. MacFabe D.F. Enteric short-chain fatty acids: microbial messengers of metabolism, mitochondria, and mind: Implications in autism spectrum disorders. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26:28177. DOI: 10.3402/mehd.v26.28177
151. Altieri L., Neri C., Sacco R., Curatolo P., Benvenuto A., Muratori F., et al. Urinary p-cresol is elevated in small children with severe autism spectrum disorder. *Biomarkers*. 2011;16(3):252-260. DOI: 10.3109/1354750X.2010.548010
152. Parracho H.M.R.T., Gibson G.R., Knott F., Bosscher D., Kleerebezem M., McCartney A.L. A double-blind, placebo-controlled, crossover-designed probiotic feeding study in children diagnosed with autistic spectrum disorders. *Int J Probiotics Prebiotics*. 2010;5:69-74.
153. Tomova A., Husarova V., Lakatosova S., Bakos J., Vlkova B., Babinska K., et al. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiol Behav*. 2015;138:179-187. DOI: 10.1016/j.physbeh.2014.10.033
154. Shaaban S.Y., El Gendy Y.G., Mehanna N.S., El-Senoussy W.M., El-Feki H.S.A., Saad K., et al. The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: a prospective, open-label study. *Nutr Neurosci*. 2018;21(9):676-681. DOI: 10.1080/1028415X.2017.1347746
155. Liu Y.W., Liang M.T., Chung Y.E., Huang H.Y., Peng W.S., Cheng Y.F., et al. Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on children with autism spectrum disorder in Taiwan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*. 2019;11(4):820. DOI: 10.3390/nu11040820
156. Santocchi E., Guiducci L., Prosperi M., Calderoni S., Gaggini M., Apicella F., et al. Effects of probiotic supplementation on gastrointestinal, sensory and core symptoms in autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *Front Psychiatry*. 2020;11:550593. DOI: 10.3389/fpsy.2020.550593
157. Nimgampalle M., Kuna Y. Anti-Alzheimer properties of probiotic *Lactobacillus plantarum* MTCC 1325 in Alzheimer's disease induced albino rats. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(8):KC01-KC05. DOI: 10.7860/JCDR/2017/26106.10428
158. Leszek J., Barreto G.E., Gąsiorowski K., Koutsouraki E., ÁvilaRodrigues M., Aliev G. Inflammatory mechanisms and oxidative stress as key factors responsible for progression of neurodegeneration: role of brain innate immune system. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2016;15(3):329-336. DOI: 10.2174/1871527315666160202125914
159. Lei M., Hua X., Xiao M., Ding J., Han Q., Hu G. Impairments of astrocytes are involved in the d-galactose-induced brain aging. *Biochem Biophys*. 2008;369(4):1082-1087. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.02.151
160. Marizzoni M., Cattaneo A., Mirabelli P., Festari C., Lopizzo N., Nicolosi V., et al. Short-chain fatty acids and lipopolysaccharide as mediators between gut dysbiosis and amyloid pathology in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2020;78(2):683-697. DOI: 10.3233/JAD-200306
161. Jung I.H., Jung M.A., Kim E.J., Han M.J., Kim D.H. *Lactobacillus pentosus* var. *plantarum* C29 protects scopolamine-induced memory deficit in mice. *J Appl Microbiol*. 2012;113(6):1498-1506. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2012.05437.x

162. Woo J-Y., Gu W., Kim K-A., Jang S-E., Han M.J., Kim D-H. *Lactobacillus pentosus* var. *plantarum* C29 ameliorates memory impairment and inflammaging in a D-galactose-induced accelerated aging mouse model. *Anaerobe*. 2014;27:22-26. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2014.03.003
163. Peng X., Meng J., Chi T., Liu P., Man C., Liu S., et al. *Lactobacillus plantarum* NDC 75017 alleviates the learning and memory ability in aging rats by reducing mitochondrial dysfunction. *Exp Ther Med*. 2014;8(6):1841-1846. DOI: 10.3892/etm.2014.2000
164. Mallikarjuna N., Praveen K., Yellamma K. Role of *Lactobacillus plantarum* MTCC1325 in membrane-bound transport ATPases system in Alzheimer's disease-induced rat brain. *Bioimpacts*. 2016;6(4):203-209. DOI: 10.15171/bi.2016.27
165. Kobayashi Y., Sugahara H., Shimada K., Mitsuyama E., Kuhara T., Yasuoka A., et al. Therapeutic potential of *Bifidobacterium breve* strain A1 for preventing cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 2017;7(1):13510. DOI: 10.1038/s41598-017-13368-2
166. Kobayashi Y., Kinoshita T., Matsumoto A., Yoshino K., Saito I., Xiao J.Z. *Bifidobacterium breve* A1 supplementation improved cognitive decline in older adults with mild cognitive impairment: an open-label, single-arm study. *J Prev Alzheimers Dis*. 2019;6(1):70-75. DOI: 10.14283/jpad.2018.32
167. Kobayashi Y., Kuhara T., Oki M., Xiao J.Z. Effects of *Bifidobacterium breve* A1 on the cognitive function of older adults with memory complaints: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Benef Microbes*. 2019;10(5):511-520. DOI: 10.3920/BM2018.0170
168. Tamtaji O.R., Heidari-Soureshjani R., Mirhosseini N., Kouchaki E., Bahmani F., Aghadavod E., et al. Probiotic and selenium co-supplementation, and the effects on clinical, metabolic and genetic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Nutr*. 2019;38(6):2569-2575. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.11.034
169. Kim C.S., Cha L., Sim M., Jung S., Chun W.Y., Baik H.W., et al. Probiotic supplementation improves cognitive function and mood with changes in gut microbiota in community-dwelling older adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021;76(1):32-40. DOI: 10.1093/gerona/glaa090
170. Akbari E., Asemi Z., Daneshvar Kakhaki R., Bahmani F., Kouchaki E., Tamtaji O.R., et al. Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind and controlled trial. *Front Aging Neurosci*. 2016;8:256. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00256
171. Pluta R., Ułamek-Kozioł M., Januszewski S., Czuczwar S.J. Gut microbiota and pro/prebiotics in Alzheimer's disease. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(6):5539-5550. DOI: 10.18632/aging.102930
172. Rajkumar R.P. COVID-19 and mental health: a review of the existing literature. *Asian J Psychiatr*. 2020;52:102066. DOI: 10.1016/j.ajp.2020.102066
173. Roy D., Tripathy S., Kar S.K., Sharma N., Verma S.K., Kaushal V. Study of knowledge, attitude, anxiety & perceived mental healthcare need in Indian population during COVID-19 pandemic. *Asian J Psychiatr*. 2020;51:102083. DOI: 10.1016/j.ajp.2020.102083
174. Shabbir M.A., Mehak F., Khan Z.M., Ahmed W., Haq S., et al. Delving the role of nutritional psychiatry to mitigate the COVID-19 pandemic induced stress, anxiety and depression. *Trends Food Sci Technol*. 2022;120:25-35. DOI: 10.1016/j.tifs.2021.12.035
175. Nwachukwu I., Nkire N., Shalaby R., Hrabok M., Vuong W., Gusnowski A., et al. COVID-19 pandemic: age-related differences in measures of stress, anxiety and depression in Canada. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(17):6366. DOI: 10.3390/ijerph17176366
176. Ahmed M.Z., Ahmed O., Aibao Z., Hanbin S., Siyu L., Ahmad A. Epidemic of COVID-19 in China and associated psychological problems. *Asian J Psychiatr*. 2020;51:102092. DOI: 10.1016/j.ajp.2020.102092
177. Brooks S.K., Webster R.K., Smith L.E., Woodland L., Wessely S., Greenberg N., et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020;395(10227):912-920. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30460-8
178. Röhr S., Müller F., Jung F., Apfelbacher C., Seidler A., Riedel-Heller S.G. Psychosocial impact of quarantine measures during serious coronavirus outbreaks: a rapid review. *Psychiatrische Praxis*. 2020;47(4):179-189. DOI: 10.1055/a-1159-5562
179. de Araújo F.F., Farias D.P. Psychobiotics: an emerging alternative to ensure mental health amid the COVID-19 outbreak? *Trends Food Sci Technol*. 2020;103:386-387. DOI: 10.1016/j.tifs.2020.07.006
180. Bhuvaneshwar C.G., Baldessarini R.J., Harsh V.L., Alpert J.E. Adverse endocrine and metabolic effects of psychotropic drugs: selective clinical review. *CNS Drugs*. 2009;23:1003-1021. DOI: 10.2165/11530020-000000000-00000
181. Cusotto S., Strain C.R., Fouhy F., Strain R.G., Peterson V.L., Clarke G., et al. Differential effects of psychotropic drugs on microbiome composition and gastrointestinal function. *Psychopharmacology*. 2019;236(5):1671-1685. DOI: 10.1007/s00213-018-5006-5
182. Sharifi-Rad J., Rodrigues C.F., Stojanović-Radić Z., Dimitrijević M., Aleksić A., Neffe-Skocińska K., et al. Probiotics: versatile bioactive components in promoting human health. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(9):433. DOI: 10.3390/medicina56090433