

Коррекция нарушений микробиоты кишечника при тревожно-депрессивных расстройствах

М. Д. Ардатская, <https://orcid.org/0000-0001-8150-307X>, ma@uni-med.ru

Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования
Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации;
121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А

Резюме

Введение. Тревожно-депрессивные расстройства — весьма распространенные психические нарушения, в основе которых лежит патологическая реакция на стресс. Микробиота кишечника представляет собой своеобразный фундамент, обеспечивающий двустороннюю коммуникацию в рамках оси «микробиота — кишечник — мозг» посредством неврологических, метаболических, гормональных и иммунологических сигнальных путей. Многочисленные негативные воздействия окружающей среды и стрессы приводят к нарушениям баланса микробиоты и ее функциональной активности и, как следствие, нарушениям взаимодействия в рамках оси «микробиота — кишечник — мозг». Длительно сохраняющиеся нарушения микробиоценоза кишечника являются одним из патогенетических звеньев нервно-психиатрических заболеваний и в дальнейшем могут становиться факторами их прогрессирования, запуская целый каскад новых патологических процессов.

Цель работы. В обзорной статье представлены современные взгляды и доказательная база, свидетельствующие об эффективности применения психобиотиков при тревожно-депрессивных расстройствах и стрессе.

Результаты. Психобиотик на основе бактерии штамма *Lactobacillus plantarum* DR7 благодаря таким эффектам, как модуляция кишечного микробиоценоза, регуляция нейромедиаторных путей, снижение воспаления, способствует уменьшению влияния стресса на организм и улучшению психоэмоционального состояния пациентов при тревожно-депрессивных расстройствах.

Заключение. Микробиота кишечника — перспективная мишень терапевтического воздействия при психических расстройствах, индуцированных стрессом. В целях повышения эффективности терапии целесообразно назначение современных пробиотиков узконаправленного действия — психобиотиков.

Ключевые слова: тревожно-депрессивные расстройства, психобиотики, микробиота кишечника, *Lactobacillus plantarum* DR7.

Для цитирования: Ардатская М. Д. Коррекция нарушений микробиоты кишечника при тревожно-депрессивных расстройствах. Лечащий Врач. 2023; 10 (26): 38-48. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.006>

Конфликт интересов. Автор статьи подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Correction of gut microbiota disorders in anxiety and depressive disorders

Maria D. Ardatskaya, <https://orcid.org/0000-0001-8150-307X>, ma@uni-med.ru

Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19 Marshal Timoshenko str., p. 1A, Moscow, 121359, Russia

Abstract

Background. Anxiety and depressive disorders are very common mental disorders, which are based on a pathological reaction to stress. The gut microbiota is a kind of foundation that provides bidirectional communication within the microbiota-gut-brain axis through neurological, metabolic, hormonal and immunological signaling pathways. Numerous negative environmental influences and stresses lead to the gut microbiota imbalance and its functional activity disorders and also violate the interaction within the microbiota-gut-brain axis. Long-term gut microbiocenosis disorders can cause the development of neuropsychiatric diseases and in future they can become factors of their progression, triggering a cascade of new pathological processes.

Objective. The review article presents modern views and evidence base, indicating the effectiveness of the use of psychobiotics in anxiety and depressive disorders and stress.

Results. Probiotic contains *Lactobacillus plantarum* DR7, which is a proprietary psychobiotic able to modulate the gut-brain axis contributing to a balanced mental well-being. Its mechanism of action can be synthesised in three main functions: modulation of gut microbiota, regulation of neurotransmitter pathways and reduction of inflammatory molecules. Thanks to its complex, specific mechanism of action that targets the gut-brain axis, probiotic shows relevant, clinically proven benefits to fight back stress and anxiety in patients with Anxiety and depressive disorders.

Conclusion. Gut microbiota is a promising target for therapeutic effects in mental disorders induced by stress. Modern targeted probiotics, psychobiotics, can be administered in order to increase the effectiveness of complex therapy.

Keywords: anxiety and depressive disorders, psychobiotics, gut microbiota, *Lactobacillus plantarum* DR7.

For citation: Ardatskaya M. D. Correction of gut microbiota disorders in anxiety and depressive disorders. Lechaschi Vrach. 2023; 10 (26): 38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.006>

Conflict of interests. Not declared.

Тревожные и депрессивные расстройства являются распространенными и изнуряющими психическими состояниями, которые в совокупности ежегодно поражают около 10% населения земного шара. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2019 г. каждый восьмой человек на планете, т. е. в общей сложности 970 миллионов человек, страдал психическим расстройством, причем наиболее распространенными были тревожные и депрессивные расстройства [1]. В 2020 г. на фоне пандемии COVID-19 число людей, страдающих тревожными и депрессивными расстройствами, значительно возросло. По предварительным оценкам только за один год распространенность тревожных и серьезных депрессивных расстройств увеличилась на 26% и 28% соответственно [2]. Пандемия COVID-19 создала среду, в которой затрагиваются многие детерминанты психического здоровья; социальные ограничения привели к значительному увеличению распространенности стресса, тревоги и депрессивных расстройств [3].

В основе часто встречающихся психических нарушений лежит патологическая реакция на стресс [4]. Стресс — это неспецифическая реакция организма на любой угрожающий фактор, способная изменить физиологический гомеостаз [5]. Реакция на стресс приводит к изменениям в поведении, которые довольно часты при современном образе жизни из-за большого количества стрессоров, встречающихся в нашей чересчур динамично меняющейся среде [6]. Когда стресс не является нормальной реакцией организма, связанной с естественным стрессором, он классифицируется как психологический стресс, обозначающий различные психические и физические состояния.

Тревожные расстройства характеризуются чувством сильного страха и беспокойства и связанными с этим нарушениями поведения. При этом симптомы носят весьма серьезный характер и приводят к значительному дистрессу или существенным функциональным нарушениям. Выделяют несколько разновидностей тревожных расстройств:

- генерализованное тревожное расстройство (характеризуется чрезмерным чувством тревоги);
- паническое расстройство (характеризуется паническими атаками);
- социальное тревожное расстройство (характеризуется чрезмерным страхом и тревогой при социальных контактах);
- тревожное расстройство, вызванное разлукой (характеризуется чрезмерным страхом или беспокойством в связи с разлукой с людьми, с которыми существует сильная эмоциональная связь), и некоторые другие [7].

Депрессия отличается от обычных перепадов настроения или кратковременных эмоциональных реакций на трудные ситуации в повседневной жизни. Депрессивный эпизод характеризуется ухудшением настроения (что выражается в грусти, раздражительности, чувстве опустошенности) или потерей интереса к любым занятиям в течение большей части дня, практически каждый день, в течение по меньшей мере двух недель подряд. Может присутствовать ряд других симптомов, в частности снижение концентрации, патологическое чувство вины или низкая самооценка, отсутствие веры

в будущее, мысли о смерти или самоубийстве, нарушения сна, изменения аппетита или массы тела, а также ощущение сильнейшей усталости или упадка сил. Люди с депрессией подвержены высокому риску самоубийства [7].

Перечисленные расстройства чрезвычайно многогранны, но все они, как правило, тяжело переносятся, вызывают различные осложнения и даже могут приводить к смерти, а также зачастую могут вариablyно отвечать на медикаментозное лечение первой линии [8], поэтому крайне важно инвестировать временные и финансовые ресурсы в разработку более эффективных мер их коррекции и профилактики.

Особенности нарушений микробиоты кишечника при тревожно-депрессивных расстройствах

В настоящее время накоплено немало данных о роли микробиоты кишечника в развитии психических расстройств, в том числе связанных со стрессом. Ведутся исследования, направленные на определение специфического микробного профиля кишечника и выявление надежных биомаркеров рисков, связанных с тем или иным заболеванием, что позволит на их основе прогнозировать вероятность развития нарушений и разрабатывать соответствующие лечебные подходы.

Человеческий организм представляет сложнейшую биологическую систему, в которой собственные клетки и сообщества микроорганизмов, населяющие различные биотопы, сосуществуют в самой совершенной форме симбиоза, приносящей пользу обоим сторонам.

С точки зрения химии макроорганизм человека является в большей степени сообществом прокариотических, чем эукариотических клеток: 80% необходимой для его жизнедеятельности энергии образуется в митохондриях эукариотических клеток; 20% всей энергии производит кишечная микробиота, а 90% энергии, требующейся для функционирования клеток желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), дают именно кишечные микроорганизмы [9]. Все необходимые пластические, энергетические, метаболические и сигнальные регуляторные соединения высвобождаются из пищевых продуктов за счет полостного, мембранного, внутриклеточного пищеварения, а также их синтеза кишечными микроорганизмами. Регуляторные вещества (так называемые экзогормоны) могут присутствовать в пище или образовываться из нее под действием пищеварительных ферментов макроорганизма и множества энзимов разнообразных бактерий, колонизирующих его кожу и слизистые. Экзогормоны необходимы для функционирования не только пищеварительной системы, но и организма в целом [10].

Специфический и сложный диалог между микробиотой и макроорганизмом осуществляется путем внутриклеточных (фагоцитоз, эндоцитоз и др.), дистанционных (сигнальные молекулы) и контактных (через образспознающие рецепторы) взаимодействий. В результате внутриклеточных взаимодействий происходит обмен клеточным материалом, микробиота приобретает рецепторы и антигены, становится «своей» для иммунной системы макроорганизма. Посредством такого обмена эпителиальные клетки

приобретают бактериальные антигены. Белками TLR и NOD запускается неспецифический и специфический иммунный ответ. Контактными взаимодействиями нормальная микробиота подавляет воспалительные реакции, тормозит пути передачи сигнала, поддерживая тем самым кишечный гомеостаз.

Дистанционное взаимодействие осуществляется через продукцию микробиотой в результате своей жизнедеятельности низкомолекулярных метаболитов, которые являются регуляторами и медиаторами (сигнальными молекулами), регулирующими скорость и выраженность протекания разнообразных физиологических и метаболических функций макроорганизма.

В качестве сигнальных молекул, ответственных за дистанционные взаимодействия между микро- и макроорганизмом, выступает ряд метаболитов и компонентов клеток микробиоты:

- гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), гистамин, тирамин, серотонин, путрессин, агматин, кадаверин, глутамин, глутаминовая кислота, холин, алкилхолины, фосфорилхолин, циклический аденозинмонофосфат, циклический гуанозинмонофосфат, короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), в частности масляная кислота;
- стероиды, деконъюгированные и подвергшиеся вторичному бактериальному метаболизму производные желчных кислот;
- N-ацетилгексапептиды, пептиды, подобные нейротензину, соматостатину, кальцитонину;
- инсулиноподобные белки; белки, подобные гонадотропным гормонам и пролактину;
- бактериоцины, микроцины;
- токсины;
- нуклеиновые кислоты, прежде всего ДНК бактериальных хромосом, перемещающиеся элементы (транспозоны), плазмиды.

Контактные взаимодействия реализуются на поверхности эпителия, где иммуночувствительные клетки разных типов осуществляют активный анализ нормальной микрофлоры, патогенных бактерий и других антигенов. К таким клеткам относятся:

- энтероциты — эфферентные датчики сигналов опасности в микросреде, которые, секретируя дефенсины, IgA, хемо- и цитокины, регулируют неспецифическую резистентность и специфические иммунные ответы;
- М-клетки, специализированные и расположенные на поверхности лимфоидных фолликулов, которые анализируют среду и переносят антигены из просвета в нижележащие дендритные и другие антигенпредставляющие клетки;
- дендритные клетки, которые участвуют в иммунном надзоре, могут поглощать и задерживать живые непатогенные бактерии и переносить их в брыжеечные лимфоузлы, где вызывается местный иммунный ответ.

Кроме того, существует связь между энтероцитами и дендритными клетками посредством выработки медиаторов, приводящих к активизации последних.

Микроорганизмами кишечника путем деструкции и метаболизации попадающих с пищей неперевариваемых пищевых волокон (устойчивых крахмалов, целлюлозы, полисахаридов, олигосахаридов, пектинов и т. д.), азотсодержащих веществ (различных белков, мочевины, нитратов и т. д.), липидов, нуклеиновых кислот, гликозидов, аминсахаров, хитинов, органических кислот и других компонентов синтезируется большое количество классов и отдельных низкомолекуляр-

ных метаболитов (известно около 25 000 низкомолекулярных соединений микробного происхождения):

- лактоны, пептидные феромоны, фураноны и другие аутоиндукторы, участвующие в реализации феномена кворум-сенсинга;
- белки, АТФ и другие соединения, продуцируемые при стрессовых воздействиях;
- летучие жирные и другие органические кислоты;
- различные белки, пептиды и аминокислоты;
- разнообразные простейшие метаболиты микробных клеток (CH_4 , H_2S , NO , CO , H_2O_2 и т. д.);
- нуклеиновые кислоты, нуклеотиды, нуклеозиды;
- витамины;
- амины, полиамины, гормоноподобные субстанции, нейротрансмиттеры;
- полисахариды, олигосахариды, пептидогликаны, липотейхоевые кислоты, мурамилдипептиды, гликопептиды, липополисахариды, фосфолипиды и другие;
- антимикробные соединения;
- лектины, биосурфактанты, пигменты и т. д.

Разнообразие и популяционный состав кишечной микробиоты определяют обилие конечных метаболитов. Сбалансированная микробиота создает оптимальный профиль метаболитов.

В последние годы интерес исследователей сосредоточен на изучении сложной двунаправленной коммуникационной оси «микробиота — кишечник — мозг» (the brain — gut — microbiota axis), звенья которой объединяют микробиоту кишечника, собственно кишечник (энтеральную нервную систему — ЭНС) и центральную нервную систему (ЦНС). Блуждающий нерв (*nervus vagus*) — основной парасимпатический нерв вегетативной нервной системы — обуславливает прямое и двунаправленное взаимодействие между кишечником, головным мозгом и ЭНС. При этом более 90% проходящих по блуждающему нерву импульсов исходит от нейронов ЭНС (так называемая восходящая афферентация) и только 10% — от головного мозга к внутренним органам [11-13].

Косвенные связи в рамках оси «микробиота — кишечник — мозг» осуществляются различными соединениями микробного происхождения. Например, нейротрансмиттеры и их предшественники образуются не только при расщеплении пищи, они также могут вырабатываться бактериями. *Escherichia coli* может выделять дофамин, серотонин и норадреналин, а *Lactobacilli* производят серотонин, ГАМК, ацетилхолин и гистамин, которые влияют на ЦНС [14-16]. Серотонину и норадреналину отводится особая роль в патогенетических механизмах тревоги и депрессии в связи с их модулирующими функциями [17]. Данные нейромедиаторы могут инициировать каскад процессов, который вызывает у больных тревогу и постепенно формирует депрессивное состояние. Нарушение регуляции серотонинергической и норадренергической систем приводит к усилению депрессивной симптоматики [18].

В стрессовых ситуациях повышенные уровни адреналина и норадреналина могут вызывать негативные изменения кишечной микробной композиции, усиливая рост и вирулентность условно-патогенных микроорганизмов. Путем подавления выработки IgA, стимуляции перистальтики и выделения желчи указанные нейромедиаторы способствуют увеличению популяции анаэробных бактерий *Bacteroides* и представителей патогенной микрофлоры [19].

Нейромедиаторные пути тирозина и триптофана, являющиеся важными модуляторами когнитивных функций

и психического здоровья, прямо или косвенно контролируются микробиотой. Лактобактерии и бифидобактерии — важнейшие продуценты аминокислот с нейромедиаторной функцией (триптофана, глицина, тирозина, аспарагиновой кислоты и др.). С одной стороны, нарушение регуляции или сверхактивация катаболизма триптофана в печени до кинуренина может привести к нарушениям иммунной системы и накоплению потенциально нейротоксичных соединений [20]. Предполагается, что при депрессии уровень нейротоксических кинуренинов превалирует над нейропротективными метаболитами, внося негативный вклад в патогенетические механизмы этого заболевания [17]. С другой стороны, триптофан преобразуется в серотонин, недостаток которого ассоциируется с многочисленными аспектами эмоционального поведения, такими как тревога, депрессия, сопереживание и агрессия [21]. А усиленная секреция кортизола повышает активность тирозинтрансминазы, что переводит обмен тирозина с катехоламинергического на усиление пути синтеза глутамата, в результате за счет снижения объема фракции тирозина, идущего на биосинтез катехоламинов, уменьшается содержание последних, в том числе уровень нордреналина, нейромедиатора, влияющего на бдительность, осознанность, бодрствование и внимание [21]. КЖК способны косвенно влиять на ось «микробиота — кишечник — мозг», индуцируя высвобождение кишечных гормонов — глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и лептина, через энтероэндокринные клетки. Эти кишечные гормоны могут взаимодействовать с блуждающим нервом и рецепторами головного мозга [22-24].

Другими важными физиологическими эффектами КЖК являются энергообеспечение эпителия, поставка субстратов липо- и глюконеогенеза клеткам макроорганизма, поддержание ионного обмена, антибактериальный эффект и блокировка адгезии патогенов, активация местного иммунитета, регуляция и дифференцировка эпителия. Одна из важнейших КЖК — бутират — отвечает за снабжение энергией клеток слизистой оболочки толстой кишки (колоноцитов) и поддержание их в здоровом функциональном состоянии, регуляцию водно-электролитного баланса в толстой кишке, всасывание избыточной воды в толстой кишке, способствующее предотвращению диареи; регуляцию процессов развития и обновления клеток слизистой оболочки толстой кишки, укрепление защитного барьера слизистой оболочки кишечника, препятствующего повышенной миграции кишечных бактерий и продуктов их жизнедеятельности в кровоток и развитию ответной воспалительной реакции; снижение висцеральной чувствительности толстой кишки к раздражающим стимулам, в первую очередь к растяжению толстой кишки при ряде состояний. Как минимум половина бактериальных родов, занимающих ключевые позиции в кишечном гомеостазе, относится к бутират-продуцирующим микроорганизмам, остальные являются продуцентами еще двух основных КЖК — ацетата и пропионата, а также важнейших интермедиатов микробного метаболизма — лактата, сукцината и формиата [25].

Низкомолекулярные соединения микробного происхождения всегда присутствуют в биологических жидкостях здорового и больного человека. Нарушение гомеостаза этих молекул служит фактором риска различных заболеваний. Нормальный состав кишечной микробиоты и ее функциональная активность обеспечиваются только нормальным физиологическим состоянием организма.

К нарушениям баланса кишечной микробиоты приводят различные факторы, включающие ятрогенные воздействия

(применение антибактериальных средств, гормонов, цитостатиков, лучевой терапии, оперативных вмешательств), влияние факторов питания (дефицит пищевых волокон, наличие в пищевых продуктах антибактериальных компонентов, консервантов, красителей и т. п., нерегулярное питание, внезапные изменения режима и рациона питания, несбалансированного по составу нутриентов и минорных компонентов); заболевания внутренних органов, например, острые инфекции ЖКТ; снижение иммунного статуса; использование ксенобиотиков различного происхождения; нарушения биоритмов (в дальних поездках и т. п.), а также всевозможные стрессовые ситуации [26, 27].

Специфические изменения в составе кишечной микробиоты при нервно-психических заболеваниях еще недостаточно хорошо изучены. Однако известно, что при нарушении баланса кишечного микробиоценоза количество нейромедиаторов микробного происхождения может снижаться или увеличиваться, что может отражаться на клинических проявлениях тех или иных нейродегенеративных заболеваний. С возрастом, а также на фоне средовых факторов дисбаланс кишечной микробиоты способствует возникновению эндотоксемии вследствие повышения проницаемости кишечного эпителиального барьера и резко увеличивающейся транслокации в системный кровоток из кишечного тракта эндотоксинов грамотрицательных и мурамилдипептидов грамположительных бактерий, являющихся мощнейшими индукторами хронического воспаления в организме человека [28, 29]. Хронический воспалительный процесс стимулирует повышенную экспрессию провоспалительных цитокинов. Провоспалительные цитокины, в свою очередь, могут стимулировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (ГГНО), что приводит к выделению кортизола, способного дополнительно повышать проницаемость кишечника [30].

В исследованиях показано, что микробные эндотоксины (липолисахариды грамотрицательных бактерий, ЛПС) влияют на настроение человека и его когнитивные (познавательные) процессы как через посредничество иммунной системы (чьи интерлейкины и другие продукты, включая нейромедиаторы, действуют на мозг), так и непосредственно, связываясь с Toll-подобными рецепторами на глиальных клетках мозга [31]. Системное введение ЛПС в организм модельных животных приводило к воспалительному процессу в нервной системе и нейродегенеративным процессам [32], вызывало острое тревожное состояние, а также усиление депрессивных симптомов и когнитивных нарушений. Помимо того, индуцированное ЛПС повышение уровней провоспалительных цитокинов изменяет активность нейронов в лимбической области головного мозга. ЛПС также индуцируют повышенное образование цитокинов в ЦНС, нарушая целостность и увеличивая проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [8].

В некоторых исследованиях показано, что состав кишечной микробиоты у пациентов с депрессией значительно отличается от здорового контроля. В частности, отмечается повышенное количество *Bacteroidetes* и *Proteobacteria* при уменьшении количества *Firmicutes*, *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [33-35]. Исследования на животных продемонстрировали аналогичные результаты: в различных моделях депрессии наблюдалось повышение доли *Bacteroidetes* и уменьшение доли *Firmicutes* [36-39]. Кроме того, у пациентов с большим депрессивным расстройством обнаружено уменьшение количества бутират-продуцирующих бактерий вида *Coprococcus* [40], наличие

которых отражает такие показатели более высокого качества жизни, как воспринимаемое состояние здоровья, физическое функционирование, жизнеспособность, эмоциональное благополучие, социальное функционирование и т. д.

В исследовании А. Naseribafgouei и соавт. (2014) методом полного секвенирования с использованием генетической платформы *Illumina* выявлена взаимосвязь между профилем кишечной микрофлоры и тревожно-депрессивными расстройствами: на фоне стресса, депрессии, тревоги были избыточно представлены бактерии рода *Alistipes*, а у пациентов с депрессией преобладали бактерии рода *Oscillobacter*, продуцирующие валериановую кислоту [41]. Важно отметить, что валериановая кислота микробного происхождения, конкурентно связываясь с ГАМК-рецепторами, усиливает характерный для пациентов с депрессией дисбаланс ГАМКергической системы головного мозга.

Механизмы влияния нарушений микробиоты на патогенез заболеваний нервной системы в настоящее время являются одной из перспективных областей для изучения, появляется много новой, зачастую противоречивой информации, которая требует дальнейших исследований и уточнений.

Методы коррекции нарушений микробиоты при тревожно-депрессивных расстройствах

Параллельно изучается терапевтический потенциал пробиотиков в отношении тревожных и депрессивных расстройств. Экспериментальные данные клинических исследований свидетельствуют о том, что пробиотики могут влиять как на мозг и поведение, так и, что особенно примечательно, на настроение и когнитивные способности человека [42–44].

Потенциальными психотропными пробиотиками являются различные микроорганизмы (табл.) [45–52].

Пробиотики, микроорганизмы или их компоненты, которые при введении в адекватных количествах улучшают здо-

ровье пациентов с психиатрическими проблемами, выделяются в отдельную подгруппу, обозначаемую в литературе как психобиотики [43, 46]. Предполагается, что данный класс микробиологических средств обладает мощным терапевтическим потенциалом и в ближайшие десятилетия займет свое заслуженное место в лечении целого ряда психических заболеваний и состояний [53].

Психобиотики оказывают влияние на:

- эмоциональные и когнитивные процессы;
- гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, выработку глюкокортикостероидов (ГКС) при стрессе и воспалительный процесс;
- нервную систему через нейротрансмиттеры (ГАМК, глутамат) и белки (например, brain-derived neurotrophic factor – BDNF – играет ключевую роль в обучении и памяти, снижается при депрессии и беспокойстве).

Механизмы, посредством которых реализуются эффекты психобиотиков, изучены недостаточно. Очевидно, что путей осуществления данных эффектов множество, обозначим только некоторые из них:

- повышение синтеза КЖК и гормонов. КЖК взаимодействуют с энтероэндокринными клетками слизистой оболочки кишечника и катализируют высвобождение кишечных гормонов – холецистокинина, PYY, GLP-1, которые могут проникать через ГЭБ, оказывая влияние на поведение и синтез нейротрансмиттеров. При всасывании через системный кровоток КЖК могут влиять на головной мозг, например, бутират оказывает антидепрессивный эффект, способствует увеличению экспрессии BDNF и концентрации серотонина;
- усиление продукции нейротрансмиттеров в кишечнике, включая дофамин, серотонин, норадреналин, ГАМК, которые, по всей видимости, модулируют нейротрансдукцию в проксимальных синапсах кишечника;
- воздействие на ось «микробиота – кишечник – мозг» через блуждающий нерв, который обеспечивает прямую связь между кишечником и мозгом и может стимулироваться бактериальными продуктами, например, эндотоксинами или провоспалительными цитокинами, такими как ИЛ-1β и ФНО-α. Вагусный ответ на стимуляцию периферическим воспалением проявляется подавлением высвобождения провоспалительных цитокинов из кишечных макрофагов;
- снижение количества циркулирующих ГКС и провоспалительных цитокинов и увеличение концентрации последних: повышение уровня ГКС индуцируется стрессом и нарушает проницаемость кишечного барьера, способствует повышенной миграции кишечных бактерий и продуктов их жизнедеятельности в кровоток и развитию ответной воспалительной реакции. Уменьшение воспаления в кишечнике – один из возможных механизмов снижения уровня депрессии и тревожности;
- индукция экспрессии опиоидных μ-рецепторов и каннабиноидов с последующим развитием обезболивающего эффекта, аналогичного морфину, модуляция функций, отвечающих за висцеральное и соматическое восприятие боли [54–57].

Психобиотики нужно принимать живыми и в достаточном количестве (в суточной дозе не менее 2×10^9 КОЕ). Средняя продолжительность курса – 4 недели.

Психобиотическим бактериям требуется время для колонизации, это означает, что, подобно антидепрессантам, их необходимо принимать в течение нескольких недель, прежде чем оценивать психологический эффект. Также как и антидепрессанты, психобиотики следует продолжать

Таблица Пробиотические штаммы с доказанной эффективностью при психических нарушениях [45–52] / Probiotic strains with proven effectiveness in psychiatric disorders [45–52]	
Заболевание	Штамм
Тревожный синдром и депрессия	<i>Lactobacillus pentosus</i> var. <i>plantarum</i> C29, <i>Lactobacillus fermentum</i> NS8, NS9, <i>Lactobacillus casei</i> Shirota, <i>Lactobacillus gasseri</i> OLL2809, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> JB-1, <i>Lactobacillus helveticus</i> Rosell-52, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37, <i>Lactobacillus brevis</i> W63, <i>Lactococcus lactis</i> W19, W58, <i>Bifidobacterium longum</i> Rosell-175, <i>Bifidobacterium longum</i> NCC3001, <i>Bifidobacterium longum</i> 1714, <i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>Bifidobacterium lactis</i> W52, <i>Lactobacillus plantarum</i> 299v, <i>Lactobacillus plantarum</i> DR7
Стресс	<i>Lactobacillus casei</i> Shirota, <i>Lactobacillus helveticus</i> Rosell-52, <i>Lactobacillus plantarum</i> PS128, <i>Bifidobacterium longum</i> Rosell-175, <i>Lactobacillus gasseri</i> CP230, <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Lactobacillus lactis</i> subsp. <i>lactis</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i>

принимать после получения первого эффекта. В различных исследованиях положительный эффект от приема пробиотиков исчезал в течение нескольких дней после прекращения их приема.

Исследования эффективности психобиотиков проводились преимущественно на животных моделях в условиях индукции стресса и тестирования поведенческих реакций для оценки показателей мотивации, тревоги и депрессии. Исследования у людей пока малочисленны. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании М. Messaoudi и соавт. добровольцы принимали смесь пробиотиков (*L. helveticus* и *B. longum*) или плацебо в течение 30 дней. Участники, принимавшие пробиотики, отметили значительное уменьшение общей продолжительности и глубины плохого настроения и состояния дистресса, что сопровождалось достоверным снижением уровня кортизола в суточных образцах мочи [57].

Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях, в которых изучали связь между приемом пробиотиков и настроением [58, 59]. Интересно исследование, выполненное на студентах-медиках. В течение 8 недель одна часть студентов получала смесь пробиотиков перед экзаменационной сессией, а другая часть — плацебо [60]. В группе, получавшей пробиотики, регистрировались более стабильные нейрофизиологические показатели в период экзаменационной сессии и после ее окончания, что подтверждалось более низким уровнем кортизола в суточной моче и достоверно более высоким уровнем серотонина в крови. Данные показатели сохранялись и в дальнейшем в течение 2 недель после завершения сессии.

В ряде других исследований подтверждено уменьшение тревожности и облегчение депрессии при применении комбинаций пробиотиков [61]. Например, прием препаратов пробиотиков/психобиотиков (*L. casei*) у пациентов с синдромами хронической усталости (СХУ) и раздраженного кишечника приводил к снижению тревожности, ослаблял симптомы стресса. Кроме того, у больных с СХУ наблюдалось обогащение микробиоты ЖКТ за счет лактобацилл и бифидобактерий под влиянием пробиотического штамма *L. casei* Shirota [51]. Комбинация штаммов *L. helveticus* и *B. longum* в составе психобиотика смягчала симптомы депрессии у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда [42].

Молочные продукты, обогащенные психобиотиками, способствуют улучшению настроения и повышению познавательных способностей, а также облегчению тревожных и депрессивных состояний. В частности, в работе М. Lyte показано, что психобиотический штамм *L. rhamnosus* JB-1 может не только облегчать депрессию, но и улучшать память и способности к обучению [62].

Включение в рацион коктейля на основе бактериальных культур *L. acidophilus*, *L. fermentum* и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* улучшало когнитивные способности и данные электроэнцефалограммы больных сахарным диабетом [42].

У здоровых добровольцев на фоне орального введения комбинации штаммов *L. helveticus* B0052 и *B. longum* R0175 улучшалось состояние при стрессе, вызванном психологическими факторами [63].

В эксперименте К. Tillisch и соавт. было выявлено, что молочный продукт с *B. animalis* subsp. *lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* и *L. lactis* subsp. *lactis* снижает интенсивность реакции головного мозга на эмоциональный стимул: при сканировании мозга методом fMRI структуры, отвечающие за восприятие эмоций, были

менее активированы в тесте на распознавание эмоций лиц с предъявленными изображениями. Согласно опросам испытуемых, на фоне приема психобиотиков ослаблялись чувство печали и агрессивность [64].

Аналогичные результаты получены в ряде других исследований [52, 65–67].

В последние годы развитие биотиков идет по направлению создания таргетных продуктов, предназначенных для воздействия на конкретные органы и системы человека. Пробиотики пятого поколения — современные специализированные продукты адресного воздействия на микробиоту кишечника с узкими показаниями к применению.

На российском рынке представлен психобиотик Бифистим® Антистресс (Испания). Биологически активная добавка (БАД) Бифистим® Антистресс содержит бактерии штамма *Lactobacillus plantarum* DR7, являющегося запатентованным психобиотиком, способным модулировать ось «микробиота — кишечник — мозг», что ведет к улучшению психического состояния [68, 69].

Бифистим® Антистресс оказывает следующие эффекты:

- модуляция кишечного микробиоценоза: способствует росту бактериальных сообществ, которые связаны с психическим здоровьем, одновременно подавляя рост вредных бактерий;
- регуляция нейромедиаторных путей: способен модулировать экспрессию нескольких ферментов, регулирующих синтез нейроактивных соединений: повышает активность фермента триптофангидроксилазы-2 (ТН2), участвующего в синтезе серотонина, и снижает экспрессию триптофан-2,3-диоксигеназы (ТДО) и индолеамин-2,3-диоксигеназы (ИДО), ответственных за синтез кинуренина, а также тирозингидроксилазы (ТН) и дофамин-β-гидроксилазы (ДВН), участвующих в синтезе норадреналина; в результате увеличивается выработка серотонина, одновременно снижается уровень кинуренина и поддерживается необходимый уровень норадреналина, что связано с более спокойным состоянием мозга и ослаблением стресса [68];
- снижение воспаления: снижает уровень кортизола и провоспалительных цитокинов — интерферона гамма (ИФН-γ) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) в плазме крови, увеличивает содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [68].

Благодаря комплексному, специфическому механизму действия, направленному на регуляцию оси «микробиота — кишечник — мозг», Бифистим® Антистресс демонстрирует релевантные, клинически доказанные преимущества в борьбе со стрессом и тревогой [69].

Психобиотик Бифистим® Антистресс обладает устойчивостью по отношению к агрессивному воздействию кислотности желудочного сока и солей желчных кислот. *L. plantarum* DR7 в составе Бифистим® Антистресс также продемонстрировал хорошую адгезию к мушину в экспериментальных тестах *in vitro*. Безопасность БАД Бифистим® Антистресс обеспечивается отсутствием у штамма *L. plantarum* DR7 генов трансмиссивной устойчивости к антибиотикам, цитотоксической активности и способности продуцировать вредные соединения. Признан безопасным Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США и имеет статус квалифицированной презумпции безопасности (QPS) Европейского управления по безопасности пищевых продуктов (EFSA). Наконец, психобиотик продемонстрировал хороший антиоксидантный потенциал, а также способность подавлять распространенные желудочно-кишечные патогены [68, 69].

Благодаря своему комплексному специфическому механизму действия, нацеленному на ось «микробиота – кишечник – мозг», Бифистим® Антистресс демонстрирует релевантные, клинически доказанные преимущества в борьбе со стрессом и тревогой. Эффективность данного пробиотика оценивалась в двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании, что отражено в двух недавних публикациях [68, 69]. В исследовании принимали участие 111 пациентов, испытывавших стресс, 1-я группа (n = 56) получала пробиотик по одной капсуле в день (1×10^9 КОЕ/сут), 2-я группа (n = 55) – плацебо в течение 12 недель.

Через 8 и 12 недель оценивалось психоэмоциональное состояние испытуемых в соответствии со Шкалой депрессии, тревоги и стресса (DASS-42). Показатели стресса и тревожности (DASS-42) были значительно ниже в группе пробиотиков по сравнению с плацебо ($p = 0,024$), как показано на рис. 1.

По общему баллу шкалы DASS-42 наблюдалось значительное снижение выраженности симптомов стресса, тревоги и депрессии в группе пробиотиков по сравнению с плацебо на 8-й ($p = 0,022$) и 12-й неделе ($p = 0,044$), что отражено на рис. 2.

Уровни кортизола в плазме крови были значительно снижены ($p = 0,008$) у всех испытуемых в группе *L. plantarum* DR7 по сравнению с плацебо, кроме того, наблюдалось снижение уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови, включая интерферон- γ ($p < 0,001$) и ФНО- α ($p = 0,006$), и повышение концентрации в плазме крови противовоспалительного ИЛ-10 ($p = 0,035$) (рис. 3).

Оценка функциональных когнитивных способностей пациентов проводилась с помощью программы CogState Brief Battery. Полученные результаты показали, что лечение *L. plantarum* DR7 значительно увеличило скорость, необходимую для социально-эмоционального познания ($p = 0,001$), и почти достигло статистической значимости улучшения ассоциированного обучения ($p = 0,075$) в течение 12 недель у всех пациентов по сравнению с плацебо. При этом более выраженный эффект пробиотика отмечался у пациентов старше 30 лет. В частности, в возрастной группе старше 30 лет значительно улучшилась базовая скорость внима-

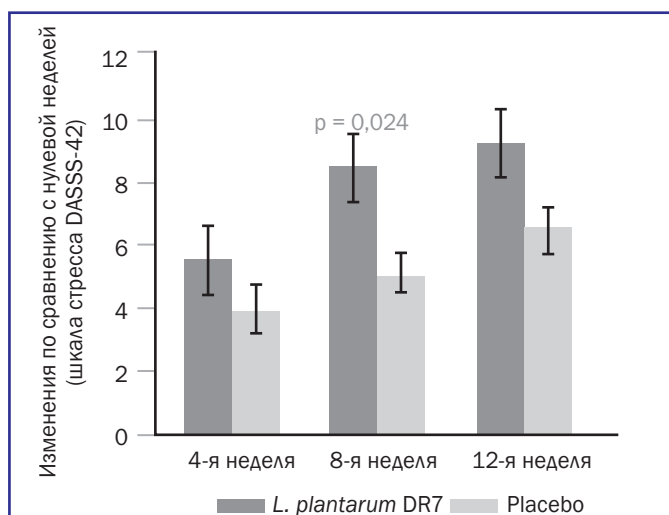


Рис. 1. Влияние приема *L. plantarum* DR7 на уровень стресса [68, 69] / Effect of taking *L. plantarum* DR7 on stress levels [68, 69]

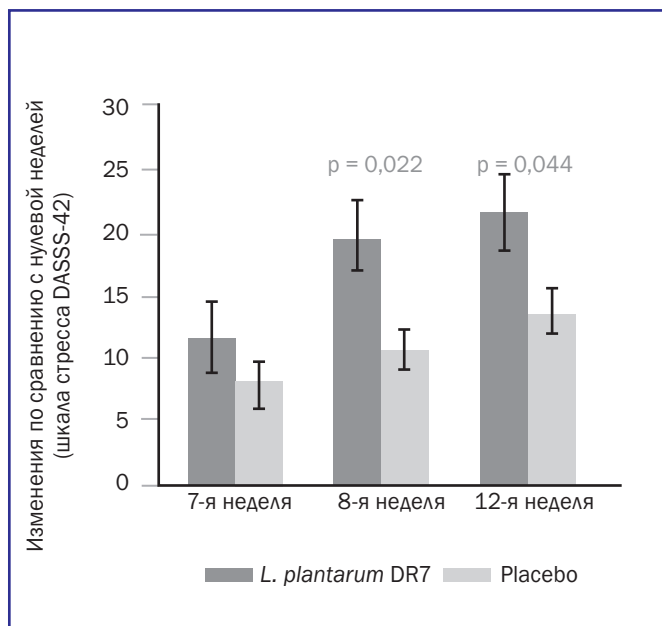


Рис. 2. Влияние приема *L. plantarum* DR7 на общий уровень стресса, тревоги и депрессии после 12 недель [68, 69] / Effect of *L. plantarum* DR7 supplementation on overall levels of stress, anxiety and depression after 12 weeks [68, 69]

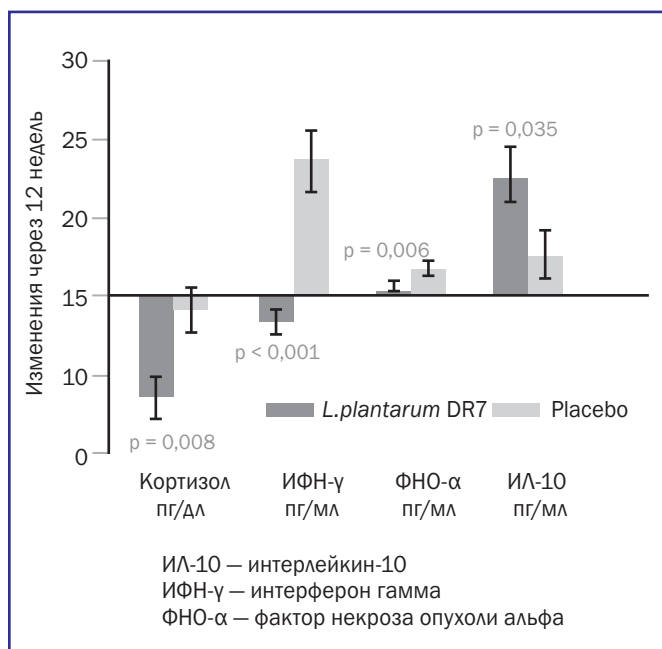
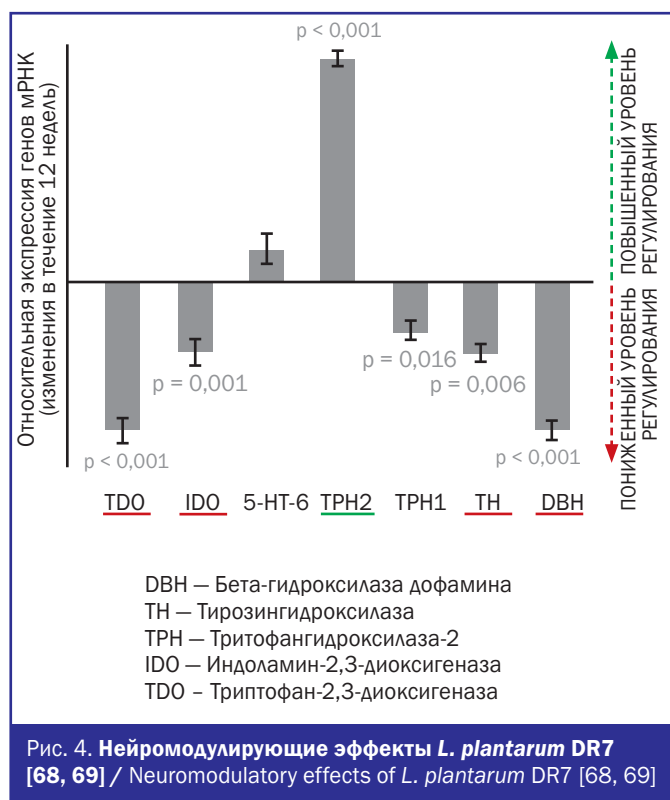


Рис. 3. Влияние приема *L. plantarum* DR7 на уровень кортизола и воспаления [68, 69] / Effect of *L. plantarum* DR7 supplementation on cortisol levels and inflammation [68, 69]

ния по сравнению с плацебо ($p = 0,034$) и незначительно – рабочая ($p = 0,094$) и долговременная память ($p = 0,080$). В группе молодых людей (< 30 лет) наблюдалось значительное улучшение общих показателей вербального обучения и памяти по сравнению с плацебо.

Далее авторами исследования было показано, что пробиотик Бифистим® Антистресс способен модулировать уровни нейромедиаторов в плазме крови (рис. 4).



Прием *L. plantarum* DR7 усиливал серотониновый путь, что подтверждалось значительно более низкой экспрессией индоламин-2,3-диоксигеназы и триптофан-2,3-диоксигеназы, что сопровождалось существенным увеличением экспрессии триптофангидроксилазы-2. В то же время прием пробиотика *L. plantarum* DR7 модулировал дофаминовый путь через стабилизацию экспрессии тирозингидроксилазы и дофамин-β-гидроксилазы в течение 12 недель по сравнению с плацебо.

Состав и разнообразие кишечной микробиоты изучались методом секвенирования 16s рРНК. Анализ альфа- и бета-разнообразия показал значительные различия в составе микробиоты кишечника в группах психобиотиков и плацебо в течение 12 недель. В частности, статистический анализ альфа-разнообразия показал, что в конце исследования группа плацебо демонстрировала значительно меньшую насыщенность по сравнению с *L. plantarum* DR7 как на уровне класса ($p = 0,005$), так и порядка ($p = 0,018$), а также сниженную равномерность на уровне класса ($p = 0,034$). Анализ бета-разнообразия доказал, что различия в составе кишечной микробиоты постоянно наблюдались после вмешательства между группами психобиотиков и плацебо на уровне класса, порядка и рода ($p < 0,001$). Полученные данные совпадают с приведенными в литературе о взаимосвязи состава кишечной микробиоты и психического здоровья [70].

Кроме того, G. Liu и соавт. выявили корреляцию между изменениями состава кишечной микробиоты и уровнями нейромедиаторов стресса. По завершении 12-недельного периода лечения группа *L. plantarum* DR7 продемонстрировала изменения в составе кишечной микробиоты по линии типов *Bacteroidetes* и *Firmicutes* и классов *Deltaproteobacteria* и *Actinobacteria*. Важно, что данные изменения состава коррелировали с экспрессией нескольких генов, участвующих в синтезе нейромедиаторов стресса, в частности, со снижением уровня дофамин-β-гидроксилазы и триптофан-

2,3-диоксигеназы и увеличением уровня триптофангидроксилазы-2. Дофамин-β-гидроксилаза катализирует превращение дофамина в норадреналин, что свидетельствует о повышенном стрессе, наблюдаемом в группе плацебо с меньшим количеством *Bacteroidetes*, *Bacteroidia* и *Bacteroidales*. По мере повышения уровня кортизола в этой группе активируется норадренергическая система мозга, где запускаются постсинаптические эффекты норадреналина, вызывающие настороженность, осознанность, бодрствование и внимание в условиях стресса. На фоне приема *L. plantarum* DR7 популяции родов *Bacteroidia* и *Bacteroidales* сохранялись в отличие от группы плацебо, что также положительно коррелировало с уровнем триптофангидроксилазы-2, которая преобразует триптофан в серотонин [69]. Таким образом, применение *L. plantarum* DR7 в составе психобиотика Бифистим® Антистресс способствует увеличению видового разнообразия кишечной микробиоты, модулирует уровни нейромедиаторов стресса и улучшает психоэмоциональное состояние пациентов.

Заключение

Подводя итоги вышесказанному, отметим, что увеличивающаяся распространенность в современном мире психических расстройств, в частности тревожно-депрессивных состояний, определяет целесообразность поиска новых эффективных способов их профилактики и лечения. Изучение сложных механизмов взаимовлияний микробиоты кишечника и физического и психического здоровья человека является сравнительно новой и перспективной областью научных интересов. Доказано, что сбалансированный состав микробиоты кишечника и ее нормальная функциональная активность, обеспечивающая синтез различных бактериальных метаболитов в необходимых объемах, имеют огромное значение для ЦНС в частности и для здоровья организма в целом. Функционирование микробиоты осуществляется через продукцию множества микробных низкомолекулярных соединений, являющихся эффекторами, кофакторами и/или сигнальными молекулами, причем важную роль играют нейрхимические агенты. Ось «микробиота — кишечник — мозг», определяемая как сложное взаимодействие между кишечником (включая кишечную нервную систему), активностью кишечных микробов и ЦНС, может влиять на развитие различных заболеваний головного мозга. В частности, патологические сдвиги в качественном и количественном составе микробиоты и ее измененный метаболизм являются важным фактором развития и прогрессирования нервно-психиатрических расстройств.

Получаемые по результатам недавних исследований данные демонстрируют широкие возможности в области управления состоянием психического здоровья человека при помощи мероприятий, направленных на модуляцию микробного состава кишечника. Психобиотики — современные пробиотики узконаправленного действия, которые содержат специально подобранные штаммы микроорганизмов, могут решать широкий круг задач: уменьшать выраженность системного воспаления за счет снижения концентрации провоспалительных цитокинов и ослабления воспалительного ответа, купировать проявления тревоги и депрессии, улучшать психоэмоциональное состояние за счет системного влияния на ГГНО и продукцию глюкокортикоидов, оказывать нейрональные эффекты в отношении продукции наиболее значимых нейротрансмиттеров и протеинов, которые контролируют баланс процессов нервного возбуждения и торможения. Таким обра-

зом, появление нового психобиотика Бифистим® Антистресс позволит расширить диапазон средств для борьбы со стрессом и улучшения психоэмоционального состояния пациентов. ■

Литература/References

1. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> (дата обращения 18.06.2023).
2. Mental Health and COVID-19: Early evidence of the pandemic's impact. Geneva: World Health Organization; 2022// https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Mental_health-2022.1 (accessed 18.06.2023).
3. Ferraris M., Maffoni M., De Marzo V., Pierobon A., Sommaruga M., Barbara C., Porcile A., Russo C., Ghio L., Clavario P., Porto I. Post-traumatic stress disorder, depression and anxiety symptoms in COVID-19 outpatients with different levels of respiratory and ventilatory support in the acute phase undergoing three months follow-up. *Minerva Med.* 2023. 114 (2): 169-177.
4. Акарачкова Е. С., Байдаулетова А. И., Беляев А. А., Блинов Д. В., Громова О. А., Дулаева М. С., Замерград М. В., Исайкин А. И., Кадырова Л. Р., Клименко А. А., Кондрашов А. А., Косивцова О. В., Котова О. В., Лебедева Д. И., Медведев В. Э., Орлова А. С., Травникова Е. В., Яковлев О. Н. Стресс: причины и последствия, лечение и профилактика. Клинические рекомендации. СПб: Скифия-принт; М.: Профмедпресс, 2020. 138 с. [Akarachkova E. S., Baidauletova A. I., Belyaev A. A., Blinov D. V., Gromova O. A., Dulaeva M. S., Zamergrad M. V., Isaikin A. I., Kadyrova L. R., Klimenko A. A., Kondrashov A. A., Kosivtsova O. V., Kotova O. V., Lebedeva D. I., Medvedev V. E., Orlova A. S., Travnikova E. V., Yakovlev O. N. Stress: causes and consequences, treatment and prevention. Clinical guidelines. St. Petersburg: Scythia-print; Moscow: Profmedpress, 2020. 138 p. (In Russ.)]
5. Селье Г. Стресс без дистресса. Пер. с англ.; общ. ред. Е. М. Крепса. М.: Прогресс, 1979. 124 с. [Selye G. Stress without distress. Translated; ed. by E. M. Kreps. M.: Progress, 1979. 124 p. (In Russ.)]
6. Fink G. Stress, definitions, mechanisms, and effects outlined: lessons from anxiety. Fink G. Stress: Concepts, Cognition, Emotion, and Behavior. Ed. by G. Fink. Volume 1 of the Handbook of Stress Series. San Diego: Elsevier Inc., 2016. P. 3-11.
7. Психические расстройства. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders> (дата обращения 18.06.2023). [Mental disorders. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders> (accessed 06/18/2023). (In Russ.)]
8. Hemmings S. M. J. Gut microbiota and stress-related disorders / Microbiota 16 — October 2022 <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/ru/pro/mikrobiota-kishechnika-i-stressovye-rasstroystva>.
9. Zhernakova A., Kurilshikov A., Bonder M. J., Tigchelaar E. F., Schirmer M., Vatanen T., et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science*. 2016; 352: 565-569.
10. Shenderov B. A. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb Ecol Health Dis.* 2013; 24: PMC3747726.
11. Штрахова А. В., Потороко И. Ю., Иванова Д. Г., Ченченко Д. В. Микробиотический фактор и психика: современные представления о транссистемных связях. Вестник ЮУрГУ. Серия «Психология». 2017; 3 (10): 72-80. [Shtrakhova A. V., Potoroko I. Y., Ivanova D. G., Chenchenko D. V. Microbiotic Factor and Psyche: Modern Outlook on Trans-Systemic Relationships. *Vestnik YuUrGU. Seriya «Psihologiya»* 2017; 3 (10): 72-80. (In Russ.)]
12. Petra A. I., Panagiotidou S., Hatzigelaki E., Stewart J. M., Conti P., Theoharides T. C. Gut-Microbiota-Brain Axis and Its Effect on Neuropsychiatric Disorders with Suspected Immune Dysregulation. *Clin Ther.* 2015; 37 (5): 984-995.
13. O'Mahony S. M., Clarke G., Borre Y. E., Dinan T. G., Cryan J. F. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res.* 2015; 277: 32-48.
14. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res.* 2018; 1693: 128-133.
15. Tsavkelova E., Botvinko I. V., Kudrin V., Oleskin A. Detection of neurotransmitter amines in microorganisms with the use of high-performance liquid chromatography. *Dokl. Biochem.* 2000; 372: 115-117.
16. Ивашкин В. Т., Ивашкин К. В. Кишечный микробиом как фактор регуляции деятельности энтеральной и центральной нервной системы. РЖГГК. 2017; 27 (5): 11-19. [Ivashkin V. T., Ivashkin K. V. Intestinal microbiome as effective regulator of enteral and central nervous system activity. *RZhGGK.* 2017; 27 (5): 11-19. (In Russ.)]
17. Узбеков М. Г., Максимова Н. М. Некоторые нейробиологические аспекты патогенеза тревожной депрессии и антиглюкокортикоидная фармакотерапия. Российский психиатрический журнал. 2018; 2: 31-39. [Uzbekov M. G., Maximova N. M. Some neurobiological aspects of the pathogenesis of anxious depression and anti-glucocorticoid pharmacotherapy. *Rossiiskii psikiatricheskii zhurnal.* 2018; 2: 31-39. (In Russ.)]
18. Мухина А. Ю. Взаимосвязь состояния микробиоты толстой кишки и функций нервной системы в условиях иммобилизационного стресса и применения производного тафтинина у крыс. Дисс. ... канд. мед. наук. Курск, 2019. 155 с. [Mukhina A. Yu. The relationship between the state of gut microbiota and the nervous system functions under conditions of immobilization stress and the use of taftsin derivative in rats. Diss. ... candidate of medical sciences. Kursk, 2019. 155 p. (In Russ.)]
19. Олескин А. В., Шендеров Б. А. Биополитический подход к реабилитологии: потенциальная роль микробной нейрхимии. Вестн. восстановит. медицины. 2013; 1: 60-67. [Oleskin A. V., Shenderov B. A. Biopolitical approach to rehabilitation: the potential role of microbial neurochemistry. *Vestn. vosstanovit. meditsiny.* 2013; 1: 60-67. (In Russ.)]
20. Kelly J. R., Minuto C., Cryan J. F., Clarke G., Dinan T. G. The role of the gut microbiome in the development of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2021; 234: 4-23.
21. Gibson E. L. Tryptophan supplementation and serotonin function: genetic variations in behavioural effects. *Proc Nutr Soc.* 2018; 77: 174-188.
22. Tolhurst G., Heffron H., Lam Y. S., Parker H. E., Habib A. M., Diakogiannaki E., Cameron J., Grosse J., Reimann F., Gribble F. M. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the g-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes.* 2012; 61: 364-371.
23. Everard A., Lazarevic V., Gana N., Johansson M., Stehlman M., Backhed F., Delzenne N. M., Schrenzel J., Francois P., Cani P. D. Microbiome of prebiotic-treated mice reveals novel targets involved in host response during obesity. *ISME J.* 2014; 8: 2116-2130.
24. Caspani G., Swann J. Small talk: Microbial metabolites involved in the signaling from microbiota to brain. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2019; 48: 99-106.
25. Rey F. E., Faith J. J., Bain J., Muehlbauer M. J., Stevens R. D., Newgard C. B., Gordon J. I. Dissecting the in vivo metabolic potential of two human gut acetogens. *J Biol Chem.* 2010; 285 (29): 22082-22090.
26. Хурса П. В., Месникова И. Л., Мукша Я. С. Кишечная микрофлора: роль в поддержании здоровья и развитии патологии, возможности коррекции. Минск: БГМУ, 2017. 36 с. [Khursa P. V., Myasnikova I. L., Miksha Ya. S. Intestinal microflora: the role in maintaining health and the development of pathology, the possibility of correction. Minsk: BSMU, 2017. 36 p. (In Russ.)]
27. Ардатская М. Д., Бельмер С. В., Добрица В. П. и др Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 117 (5): 13-50.

- [Ardatskaya M. D., Belmer S. V., Dobritsa V. P., et al. Colon dysbacteriosis (dysbiosis): modern state of the problem, comprehensive diagnosis and treatment correction. Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2015; 117 (5): 13-50. (In Russ.)]
28. Шендеров Б. А., Голубев В. Л., Данилов А. Б., Прищепа А. В. Кишечная микробиота человека и нейродегенеративные заболевания. Неврология. 2016; 1: 7-13.
[Shenderov B. A., Golubev V. L., Danilov A. B., Prishchepa A. V. Gut human microbiota and neurodegenerative diseases. Nevrologiya. 2016; 1: 7-13. (In Russ.)].
29. Desbonnet L., Garrett L., Clarke G., Kiely B., Cryan J. F., Dinan T. G. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. Neuroscience. 2010; 170: 1179-1188.
30. Dinan T. G., Cryan J. F. Gut instincts: Microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. J Physiol. 2017; 595 (2): 489-503.
31. Олескин А. В. Взаимодействие симбиотической микробиоты желудочно-кишечного тракта с нервной системой организма-хозяина. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2019; 2: 91-100.
[Oleskin A. V. Interaction of the symbiotic microbiota of the gastrointestinal tract with the nervous system of the host organism. Fizicheskaya i reabilitatsionnaya meditsina, meditsinskaya reabilitatsiya. 2019; 2: 91-100. (In Russ.)]
32. Liang S., Wu X., Jin F. Gut-brain physiology: rethinking psychology from the microbiota-gut-brain axis. Frontiers in Integrative Neuroscience. 2018; 12: 1-24.
33. Jiang H., Ling Z., Zhang Y., Mao H., Ma Z., Yin Y., Wang W., Tang W., Tan Z., Shi J., et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. Brain. Behav. Immun. 2015; 48: 186-194.
34. Liu Y., Zhang L., Wang X., et al. Similar fecal microbiota signatures in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and patients with depression. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2016; 14: 1602-1611.
35. Aizawa E., Tsuji H., Asahara T., et al. Possible association of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. J. Affect. Disord. 2016; 202: 254-257.
36. Park A. J., Collins J., Blennerhassett P. A., Ghia J. E., Verdu E. F., Bercik P., Collins S. M. Altered colonic function and microbiota profile in a mouse model of chronic depression. Neurogastroenterol. Motil. 2013; 25: 733.
37. O'Mahony S. M., Marchesi J. R., Scully P., Codling C., Ceolho A.-M., Quigley E. M. M., Cryan J. F., Dinan T. G. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: Implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. Biol. Psychiatry. 2009; 65: 263-267.
38. Yu M., Jia H., Zhou C., Yang Y., Zhao Y., Yang M., Zou Z. Variations in gut microbiota and fecal metabolic phenotype associated with depression by 16S rRNA gene sequencing and LC/MS-based metabolomics. J. Pharm. Biomed. Anal. 2017; 138: 231-239.
39. Simpson C. A., Diaz-Arteche C., Eliby D., Schwartz O. S., Simmons J. G., Cowan C. S. M. The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review. Clin Psychol Rev. 2021; 83: 101943.
40. Valles-Colomer M., Falony G., Darzi Y., Tigheelaar E. F., Wang J., Tito R. Y., Schiweck C., Kurilshikov A., Joossens M., Wijnga C., et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. Nat. Microbiol. 2019; 4: 623-632.
41. Naseribafrouei A., Hestad K., Avershina E., Sekelja M., Linluken A., Wilson R., et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression. Neurogastroenterol Motil. 2014; 26 (8): 1155-1162.
42. Parashar A., Udayabanu M. Gut microbiota regulates key modulators of social behavior. Eur Neuropsychopharmacol. 2016; 26: 78-91.
43. Олескин А. В., Шендеров Б. А. Пробиотики, психобиотики и метабиотики: проблемы и перспективы. Физическая

ПСИХОБИОТИК ДЛЯ ПОДДЕРЖКИ МЕНТАЛЬНОГО ЗДОРОВЬЯ



Lactobacillus plantarum DR7 и ментальное здоровье

- Прием *Lactobacillus plantarum* DR7 снижает симптомы стресса и тревоги, увеличивает скорость ассоциативного обучения, вербального восприятия и запоминания¹.
- Показана связь между лактобактериями кишечника и генами, моделирующими синтез серотонина и дофамина, что подтверждает гипотезу о пользе пробиотика *Lactobacillus plantarum* DR7 для ментального здоровья².
- *Lactobacillus plantarum* DR7 способствовал восстановлению функции ЖКТ у пациентов в состоянии стресса³.

Способствует уменьшению
симптомов стресса и тревоги¹

Способствует поддержанию
когнитивных функций и памяти¹

Повышает устойчивость
нервной системы к стрессу²

Дополнен магнием
и витамином В₆, усиливающими
противострессовый эффект³

1. *Lactobacillus plantarum* DR7 alleviates stress and anxiety in adults: A randomised, double-blind, placebo-controlled study Chong H.X., et al. 2019.
2. *Lactobacillus plantarum* DR7 Modulated Bowel Movement and Gut Microbiota Associated with Dopamine and Serotonin Pathways in Stressed Adults Liu G. et al. 2020.
3. Кадиков А.С. Магний глазами невролога. Нервы, 2006, 1. СоГР № АМ.01.07.01.003.R.000555.10.21



БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА К ПИЩЕ.
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

РЕКЛАМА

- и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2020; 2 (3): 233-243.
- [Oleskin A. V., Shenderov B. A. Probiotics, psychobiotics, and metabiotics: problems and prospects. Fizicheskaya i reabilitatsionnaya meditsina, meditsinskaya reabilitatsiya. 2020; 2 (3): 233-243. (In Russ.)]
44. Alli S. R., Gorbovskaia I., Liu J. C. W., Kolla N. J., Brown L., Myller D. J. The gut microbiome in depression and potential benefit of prebiotics, probiotics and synbiotics: a systematic review of clinical trials and observational studies. *Int J Mol Sciences*. 2022; 23: 4494.
 45. WGO Practice Guideline – Probiotics and Prebiotics. [(Accessed on 5 October 2018)]; Available online: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics> (дата обращения 18.06.2023).
 46. Dinan T. G., Stanton C., Cryan J. F. Psychobiotics: A novel class of psychotropic. *Biol. Psychiatry*. 2013; 74: 720-726.
 47. Misra S., Mohanty D. Psychobiotics: A new approach for treating mental illness? *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. 2017; 1-7.
 48. Nishida K., Sawada D., Kawai T., Kuwano Y., Fujiwara S., Rokutan K. Para-psychobiotic *Lactobacillus gasseri* CP2305 ameliorates stress-related symptoms and sleep quality. *J. Appl. Microbiol*. 2017; 123: 1561-1570.
 49. Rudzki L., Ostrowska L., Pawlak D., Matul A., Pawlak K., Waszkiewicz N., Szulc A. Probiotic *Lactobacillus plantarum* 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Psychoneuroendocrinology*. 2018; 100: 213-222.
 50. Jeong J. J., Woo J. Y., Kim K. A., Han M. J., Kim D. H. *Lactobacillus pentosus* var *plantarum* C29 ameliorates age-dependent memory impairment in Fischer 344 rats. *Lett Appl Microbiol*. 2015; 60 (4): 307-314.
 51. Rao A. V., Basted A. C., Beaulne T. M., Katzman M. A., Iorio C., Berardi J. M., et al. A randomized, double-blind, placebo controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathog*. 2009; 1 (1): 6.
 52. Benton D., Williams C., Brown A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *Eur J Clin Nutr*. 2007; 61 (3): 355-361.
 53. Sharma R., Gupta D., Mehrotra R., Mago P. Psychobiotics: the next generation probiotics for the brain. *Curr Microbiol*. 2021; 78 (2): 449463.
 54. Андреева И. В., Толпыго А. В., Андреев В. А., Азизов И. С., Гольман И. А., Осипова Н. Н., Привольнев В. В., Стецюк О. У., Соколовская В. В. Психобиотики: новое направление в психофармакологии, или как бактерии влияют на наш мозг? Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022; 2 (24): 108-133. [Andreeva I. V., Tolpygo A. V., Andreev V. A., Azizov I. S., Golman I. A., Osipova N. N., Privolnev V. V., Stetsiouk O. U., Sokolovskaya V. V. Psychobiotics: a new way in psychopharmacology, or How do bacteria manage our brain? *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2022; 2 (24): 108-133. (In Russ.)]
 55. Захарова И. Н., Лаврова Т. Е., Талызина М. Ф., Мачнева Е. Б. Новый взгляд на пребиотики: гипотезы, тенденции, доказательство. Педиатрия. Прил. к журн. Consilium Medicum. 2017; 3: 26-33. [Zakharova I. N., Lavrova T. E., Talyzina M. F., Machneva E. B. A new look at prebiotics: hypotheses, trends, evidence. *Pediatrics (Pril. k zhurn. Consilium Medicum)*. 2017; 3: 26-33. (In Russ.)]
 56. Ивашкин В. Т., Ивашкин К. В. Психобиотические эффекты пробиотиков и пребиотиков. РЖГГК. 2018; 28 (1): 4-12. [Ivashkin V. T., Ivashkin K. V. Psychobiotic effects of probiotics and prebiotics. *RZhGGK*. 2018; 28 (1): 4-12. (In Russ.)]
 57. Messaoudi M., Lalonde R., Violle N., et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr*. 2011; 105: 755-64.
 58. Rohrscheib C. E., Brownlie J. C. Microorganisms that manipulate complex animal behaviours by affecting the host's nervous system. *Springer Sci Rev*. 2013; 1: 133-140.
 59. We-Hsien L., Hsiao-Li C., Yen-Te H., et al. Alteration of behavior and monoamine levels attributable to *Lactobacillus plantarum* PS 128 in germ-free mice. *Behaviour Brain Res*. 2016; 298 (1): 202-209.
 60. Kato-Kataoka A., Nishida K., Takada M., et al. Fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota preserves the diversity of the gut microbiota and relieves abdominal dysfunction in healthy medical students exposed to academic stress. *Appl Environ Microbiol*. 2016; 82: 3649-3658.
 61. Foster J. A., Lyte M., Meyer E., Cryan J. F. Gut microbiota and brain function: an evolving field in neuroscience. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016; 19 (5): pyv114.
 62. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: how bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior. *Plos Pathogen*. 2013; 9 (11): 1003726.
 63. Kerry R. G., Pradhan P., Samal D., et al. Probiotics: the ultimate nutritional supplement. *Microbial Biotechnology*. V. 2. Application in Food and Pharmacology. Ed. by J. K. Patra, G. Das, H.-S. Shin. Singapore: Springer Nature Singapore Pte. Ltd.; 2018. P. 141-152.
 64. Tillisch K., Labus J., Kilpatrick L., et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterol*. 2013; 144: 1394-1401.
 65. Steenbergen L., Sellaro R., van Hemert S., et al. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun*. 2015; 48: 258-264.
 66. Sawada D., Kuwano Y., Tanaka H., 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: 465476.
 67. Nishida K., Sawada D., Kuwano Y., et al. 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.
 68. Chong H. X. et al. *Lactobacillus plantarum* DR7 alleviates stress and anxiety in adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Benef Microbes*. 2019; 10: 355-373.
 69. Liu G., Chong H. X., Chung F. Y. L., Li Y., Liang M. T. *Lactobacillus plantarum* DR7 modulated bowel movement and gut microbiota associated with dopamine and serotonin pathways in stressed adults. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 1-16.
 70. De Angelis M., Francavilla R., Piccolo M., et al. Autism spectrum disorders and intestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2015; 6: 207-213.

Сведения об авторе:

Ардатская Мария Дмитриевна, д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А; ma@uni-med.ru

Information about the author:

Maria D. Ardatskaya, Dr. of Sci. (Med.) Professor of the Gastroenterology Department at the Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19 Marshal Timoshenko str., p. 1A, Moscow, 121359, Russia; ma@uni-med.ru

Поступила/Received 27.06.2023

Поступила после рецензирования/Revised 20.07.2023

Принята в печать/Accepted 14.08.2023