

Новое поколение пробиотиков — психобиотики, их назначение и функции

С. Д. ДБАР, *Л. Г. СТОЯНОВА

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

A New Generation of Probiotics — Psychobiotics, Their Purpose and Functions

SARIYA D. DBAR, *LIDIA G. STOYANOVA

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Резюме

Представлен обзор литературы о этиологической роли микробиома в терапии депрессивных расстройств на основании анализа 98 источников литературы за 2000–2020 гг. из которых 35 отечественных и 63 зарубежных источников. Обоснованы доказательства того, что кишечный микробиом может представлять новую потенциальную антидепрессантную мишень. Появление нового класса пробиотиков (психобиотиков) и возможное психобиотическое лечение, могут стать многообещающей стратегией для улучшения качества жизни людей, страдающих нейродегенеративными заболеваниями и нарушениями развития нервной системы.

Ключевые слова: ось «микробиота–кишечник–мозг»; пробиотики; психобиотики; нервная система; нейродегенеративные заболевания; дофамин; норадреналин; серотонин

Для цитирования: Дбар С. Д., Стоянова Л. Г. Новое поколение пробиотиков — психобиотики, их назначение и функции. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 9–10: 64–78. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-9-10-64-78.

Abstract

A review of the literature on the etiological role of the microbiome in the treatment of depressive disorders is presented based on an analysis of 98 literature sources for 2000–2020, of which 35 are domestic and 63 are foreign. Evidence is substantiated that the gut microbiome may represent a new potential target of antidepressant therapy. The emergence of a new class of probiotics (psychobiotics), as well as possible psychobiotic treatments, could be a promising strategy for improving the quality of life of people suffering from neurodegenerative diseases and developmental disorders of the nervous system.

Keywords: microbiota–gut–brain axis; probiotics; psychobiotics; nervous system; neurodegenerative diseases; dopamine; norepinephrine; serotonin

For citation: Dbar S. D., Stoyanova L. G. A new generation of probiotics — psychobiotics, their purpose and functions. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66: 9–10: 64–78. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-9-10-64-78.

Введение

За миллионы лет эволюции человек отбирал из природы представителей таких видов симбиотических микроорганизмов, которые по своим физико-химическим и биологическим характеристикам (валентности, изотопному состоянию, структурной (α -, β -, γ -), стереоизомерной (L-, D-) форме молекулы, растворимости, дисперсности,

состоянию окисления, периоду полувыведения, безопасности в определённой дозе, длительности применения и другим параметрам) наиболее соответствуют здоровому организму [1, 2].

В организме млекопитающих, включая человека, микробиота выступает как особый «микробный орган», участвующий прямо или опосредованно практически во всех физиологических функциях: биохимических и сигнальных реак-

циях (морфокинетическое действие), регулирует газовый состав полостей и водно-солевой обмен, в метаболизме белков, жиров и углеводов; обеспечивает клетки и ткани энергией, продуцирует низкомолекулярные соединения различной химической природы, стабилизирует метагеном, регулирует запрограммированную гибель эукариотических клеток (апоптоз), репликацию и фенотипическую экспрессию генов, эпигеномные и посттрансляционные реакции прокариотических и эукариотических клеток, рециркуляцию желчных кислот и других макромолекул, участвует в мутагенной/антимутагенной и оксидантно/антиоксидантной активности, принимает участие в иммунной и детоксикационной функциях, в поведенческих реакциях, в обмене информации между прокариотическими и/или эукариотическими клетками хозяина, является хранилищем генетического материала, участвует в этиопатогенезе заболеваний и т. д. [3, 4].

Кишечная микробиота, перерабатывая эндогенные источники, возвращает все необходимые компоненты. Именно благодаря этой ежедневной рециркуляции частично или полностью покрывается хронический дефицит многих важнейших нутриентов. До 500 г пищевых и эндогенных субстратов ежедневно подвергаются микробной метаболизации в пищеварительном тракте человека [5]. Представители комменсальной и симбиотической микробиоты продуцируют более двух десятков только различных антимикробных субстанций (молочная, уксусная, масляная, бензойная и другие органические кислоты, перекись водорода, диоксид углерода, оксид азота, диацетил, бактериоцины, микроцины, антибиотики, дефензин-схожие пептиды, лизоцим, биосурфактанты, лектины и др.) [6, 7], способных расщеплять многие растительные компоненты, поступающие с пищей (полифенолы, полисахариды, олигосахариды) до биологически активных молекул, которые активно участвуют в различных функциях и реакциях человека, обеспечивая организм хозяина витаминами, короткоцепочечными жирными кислотами, а также пептидами, биогенными аминами и аминокислотами, многие из которых являются нейромедиаторами или участвуют в их синтезе [1, 8].

Пробиотики — это живые микроорганизмы, оказывающие благоприятный эффект на физиологические функции и биохимические реакции организма-хозяина через оптимизацию его макроэкологического статуса [9, 10]. Применение пробиотиков может оказывать следующее воздействие на организм хозяина: улучшение свойств эндогенной микробиоты кишечника за счёт поддержания её микробного баланса, противодействие локальным иммунологическим дисфункциям, стабилизация желудочной мукозной барьерной функции, предотвращение инфи-

цирования патогенными микроорганизмами, влияние на кишечный метаболизм. Пробиотики помогают предотвратить и/или снять различные расстройства, такие как диарея, чувствительность к лактозе, воспаление кишечника, желчного пузыря, пищевая аллергия, обладают антиканцерогенной, антимутагенной активностью и бактерицидным действием на грамотрицательные патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, к которым относятся и клебсиеллы [11], должны обладать колонизационным потенциалом, то есть сохраняться в пищеварительном тракте до достижения максимального положительного действия, они должны быть устойчивыми к низким значениям pH, желчным кислотам, антимикробным веществам, хорошо адгезироваться к эпителию соответствующих слизистых оболочек [12].

Психическое состояние организма, особенно при стрессе, оказывает длительное влияние на кишечную микробиоту. Стресс увеличивает проницаемость кишечника и модулирует рост как непатогенных, так и патогенных бактерий через эффекты дофамина, адреналина и норадреналина, продуцируемые хозяином. Важно, что адреналин и норадреналин также модулируют экспрессию генов бактериальной вирулентности. Кишечный микробиом является ключевым компонентом этой оси. Кишечные бактерии могут связываться с мозгом различными путями, включая гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, иммунную модуляцию, метаболизм триптофана и выработку различных нейроактивных соединений [13, 14].

Для экосистемы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) человека наиболее важными видами микроорганизмов являются молочнокислые бактерии (МКБ), так как они являются постоянными обитателями ЖКТ, а также бактериальной основой и/или закваской разнообразных продуктов питания.

Первое предположение о возможности использовать представителей нормальной микробиоты в терапии депрессивных расстройств сделано в 1923 г. доктором Филлипсом, который отмечал улучшение настроения у пациентов с меланхолией после курса лечения живыми молочнокислыми бактериями в желатиновых капсулах, хотя роль первооткрывателя общих позитивных эффектов применения продуктов, содержащих живых представителей нормальной микробиоты принадлежит И. И. Мечникову [15].

В 2001 г. интерес психиатров к желудочно-кишечному дискомфорту и нарушениям микроэкологии кишечника у пациентов возобновился после того, как доктором D. Benton [16] было отмечено существование корреляции между частотой запоров и сниженным настроением. В 2005 г. Alan Logan и Martin Katzman предположили, что пробиотики могут выступать в качестве средства

адъювантной терапии депрессии благодаря своей способности подавлять низкоуровневое воспаление, участвовать в антиоксидантной защите организма и стимулировать выработку BDNF — нейротрофического фактора мозга, вовлечённого в процессы роста и развития нейронов и патогенез тревоги и депрессии [17].

Ось «микробиота–кишечник–мозг»

Традиционно считается, что микробиом кишечника имеет несколько основных функций: защищает организм от колонизации патогенных микроорганизмов; укрепляет эпителиальный кишечный барьер; способствует абсорбции веществ и улучшению метаболизма. На сегодняшний день результаты идентификации микроорганизмов, входящих в состав микробиоты, позволили сделать ряд открытий и привели к пониманию микробиоты как одного из условий нормы и патологии организма хозяина, при этом микробиота кишечника представляет особый интерес ввиду сложности качественного и количественного состава, а также многообразия выполняемых функций, что позволило ещё в начале 20 века И. И. Мечникову сравнить микробиоту с печенью и предложить рассматривать в качестве отдельного органа [18].

В последние годы уделяется особое внимание изучению двунаправленной системы коммуникаций между микробиотой кишечника и мозгом, выделенных в ось микробиота–кишечник–мозг, которая оказалась ключевым игроком в начальной фазе развития нервной системы [3].

Известно о существовании связей между нарушением ранней бактериальной колонизации или микроэкологии кишечника с заболеваниями системы иммунитета, болезнями системы кровообращения, ожирением, сахарным диабетом 2 типа, нейродегенеративными заболеваниями, аутизмом, синдромом хронической усталости, синдромом дефицита внимания с гиперактивностью [19].

Около 10–15% человек во всем мире страдает от синдрома раздражённого кишечника (СРК). Этиопатогенез заболевания сложен, поскольку в его формировании, как правило, задействован ряд этиологических факторов, запускающих несколько патофизиологических механизмов [20]. Среди наиболее обсуждаемых в литературе аспектов выделяются: личностные психологические аспекты; генетическая предрасположенность; факторы питания; развитие висцеральной гиперчувствительности; нарушения моторной активности; изменения в нейроэндокринной системе (ось «головной мозг–кишечник»); повышение проницаемости кишечника; развитие воспаления «низкой степени активности» и нарушение состава кишечной микробиоты [21].

Исследования последних десятилетий также показали роль микробиоты в развитии воспалительных заболеваний кишечника. Было установлено, что нарушения микроэкологии кишечника связаны с синдромом раздражённого кишечника и другими хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, что обуславливает эффективность пробиотиков в их комплексной терапии [22]. Имеются доказательства, подтверждающие гипотезу о различии состава пристеночной и внутрипросветной микробиоты среди конкретных подгрупп пациентов с СРК и здоровых лиц [23–25]. С помощью метода секвенирования 16S рРНК продемонстрировано, что у пациентов с СРК уменьшается разнообразие микробной популяции, изменяется доля конкретных бактериальных групп и степень вариабельности состава микробиоты [26]. У пациентов с СРК наблюдается сокращение бактерий рода *Clostridium* и лактобактерий [27–29]. Гомеостаз микробиоты является определяющим для адекватного функционирования кишечного барьера, нарушения которого играют важную роль на всех уровнях оси «микробиота–кишечник–мозг» [30, 31]. Термин «микробиота–кишечник–мозг» чётко демонстрирует корреляционную взаимосвязь основных функциональных составляющих СРК [32, 33].

С другой стороны, давно отмечено, что кишечные инфекции и хронические воспалительные заболевания сопровождаются тревожными, депрессивными расстройствами, нарушениями когнитивной сферы у 60% пациентов, а причина запоров — в депрессии, на что обратил внимание ещё Гиппократ [34]. Возможно, именно это послужило основой первых исследований, направленных на изучение влияния микробиоты на развитие тревожных и депрессивных расстройств и оценку терапевтического потенциала пробиотиков в отношении этих психических расстройств.

Кишечник получает регуляторные сигналы от ЦНС и наоборот, поэтому возник термин «кишечно-мозговая ось» (КМО), который включает в себя афферентные и эфферентные нервные, эндокринные, иммунологические и пищевые связи между ЖКТ и ЦНС [35–38]. Основной особенностью данного понятия является двунаправленное взаимодействие с различными механизмами регуляции. КМО работает через центральную регуляцию сытости. Изменение структуры рациона питания и контроль потребления пищи со стороны ЦНС влияют на доступность питательных веществ кишечной микробиоты и её состав. Сигнальные пептиды насыщения (СПН) — это ключевые молекулярные посредники управления оси [39]. Эти пептиды, в частности пептид YY (pYY), транспортируются через кровь в мозг после приёма пищи, чтобы подать сигнал сытости ор-

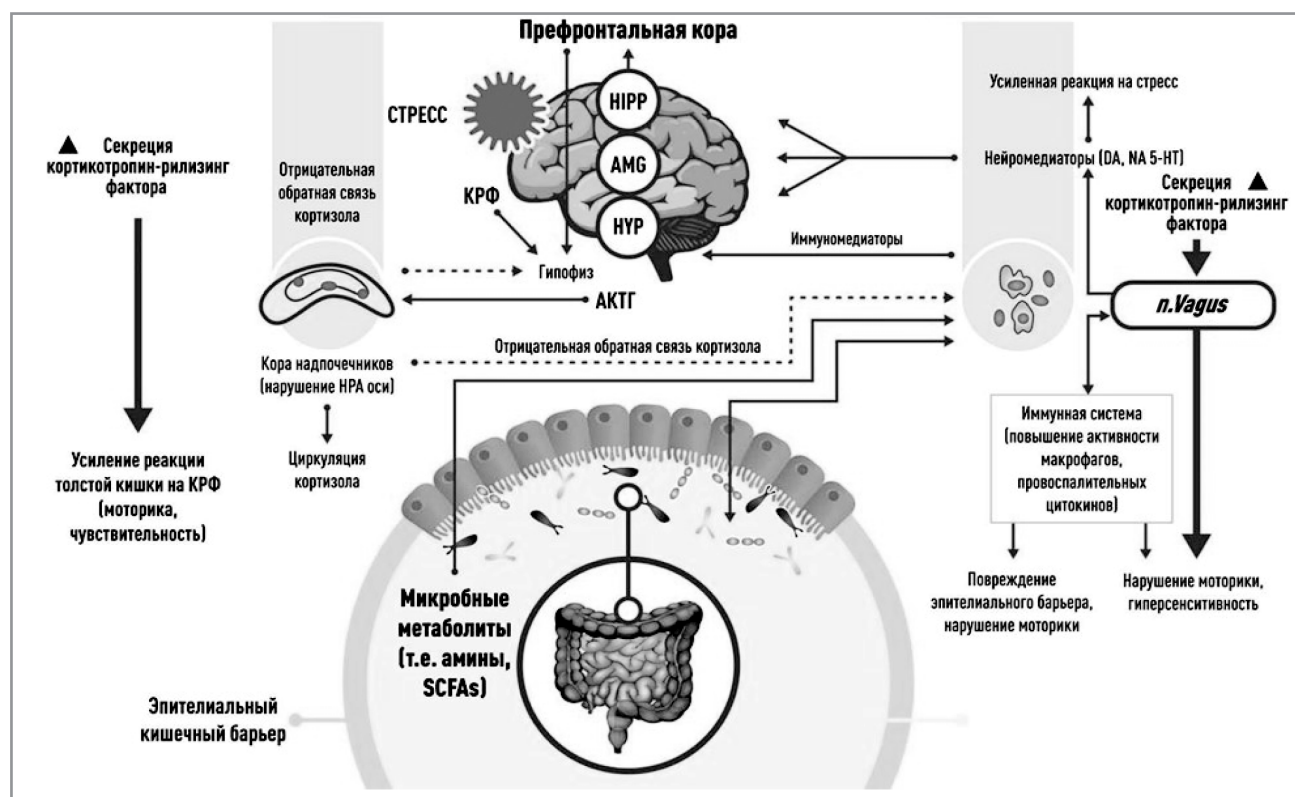


Рис. 1. Модель взаимодействия оси «микробиота–кишка–мозг» [21].

Примечание. HIPP — гиппокамп; AMG — амигдала; HYP — гипоталамус; АКТГ — адренокортикотропный гормон; КРФ — кортикотропин-рилизинг фактор; DA — дофамин; NA — норадреналин; 5-НТ — 5-гидрокситрип-тамин (серотонин).

Fig. 1. Microbiota–gut–brain axis model of interaction [21].

Note. HIPP — hippocampus; AMG — amygdala; HYP — hypothalamus; ACTH — adrenocorticotrophic hormone; CRF — corticotropin-releasing factor; DA — dopamine; NA — noradrenaline; 5-HT — 5-hydroxytryptamine (serotonin).

ганизма. СПН в основном образуются в ЖКТ, а также синтезируются в головном мозге. ЦНС может влиять на микробиом кишечника через нервные и эндокринные пути как прямым, так и косвенным образом. Связь между кишечником и мозгом осуществляется посредством формирования сенсорной информации в периферических отделах (кишечник) и её перемещения в центральные структуры (ЦНС). Каждый стимул от чревных висцеральных афферентов проходит по внутренней энтеральной нервной системе, принимается в задних (дорсальных) рогах спинного мозга и передаётся по супраспинальным проводящим путям до окончательного болевого восприятия корой головного мозга [40–42]. Взаимодействие между центральными и периферическими областями оси происходит посредством большого количества нейромедиаторов и иммуномедиаторов, эндокринных медиаторов (рис. 1).

Измененная микробиота вызывает активацию иммунной системы, продукцию провоспалительных цитокинов. В ответ на стимулы нейромедиаторов, иммуномедиаторов из гипоталамуса выделяется кортикотропин-рилизинг-фактор

(КРФ), который стимулирует переднюю долю гипофиза с увеличением синтеза адренокортикотропного гормона (АКТГ). АКТГ, в свою очередь, стимулирует высвобождение из коры надпочечников кортизола, который изменяет кишечный барьер и влияет на гипоталамус (HYP), амигдалу (AMG), гиппокамп (HIPP). Эти эффекты приводят к изменениям моторики и болевого восприятия кишечника, нарушению эпителиального барьера и выработке нейротрансмиттеров с повышенным ответом на стрессовые события. В свою очередь, стрессовые факторы могут спровоцировать выработку системных провоспалительных цитокинов, активирующих гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, изменяющую посредством последовательных нейроиммунных и гормональных реакций сенсорно-моторные функции и состав кишечной микробиоты [43].

Исследование нейромедиаторной активности

Одна из важных частных задач в рамках популяционно-коммуникативного исследователь-

ского направления касается выяснения роли эволюционно консервативных информационных молекул. Помимо широко известных примеров, таких как АТФ, ГТФ, цАМФ, цГМФ, на роль эволюционно-консервативных регуляторных соединений ныне претендуют соединения, выполняющие в организме животных (человека) функции нейротрансмиттеров, или нейромедиаторов, т. е. переносчиков импульсов между нервными клетками (нейронами). Медиатор выделяется из отростка нейрона (аксона), образуя контакт с клеткой-мишенью — мышечной, железистой, другим нейроном. Медиатор действует точно, только на эту клетку, изменяя её активность не более чем на несколько секунд [44].

Контакт аксона нейрона со следующей клеткой, в котором функционируют медиаторы, называют синапсом (рис. 2). Срабатывание синапса происходит, когда по аксону приходит электрический импульс, сигнализирующий о важном сенсорном раздражителе, например боли, эмоциях, принятых мозгом решениях. Выделившись из окончания аксона, медиатор воздействует на рецепторы — чувствительные белки, расположенные на поверхности клетки-мишени. В случае норадреналина такие рецепторы подразделяются на два типа: альфа и бета, различающиеся по скорости срабатывания, а порой и по знаку эффекта: это либо возбуждение, либо торможение следующей клетки [46].

Исследование роли катехоламинов, например норадреналина (НА) и дофамина (ДА), серотонина, а также их предшественников в регуляции гипоталамо-гипофизарного звена репродуктивной функции представляет не только теоретический интерес, но имеет большое значение для понимания механизмов нарушения нормального функционирования репродуктивной системы при различных патологических состояниях, старении, а также при воздействии на организм неблагоприятных факторов внешней среды [47].

Известно, что лактобактерии используют нитрат и нитрит для образования оксида азота и сероводорода, которые модулируют моторику кишечника путём взаимодействия с ванилоидными рецепторами (которые также задействованы в процессах восприятия боли), на капсаицин-чувствительные нейроны, что в итоге приводит к нормализации моторной функции кишечника и снижению болевой чувствительности — одного из проявлений и измеряемого в исследованиях эквивалента тяжести течения младенческих кишечных колик. Моторная функция кишечника регулируется и посредством других механизмов,

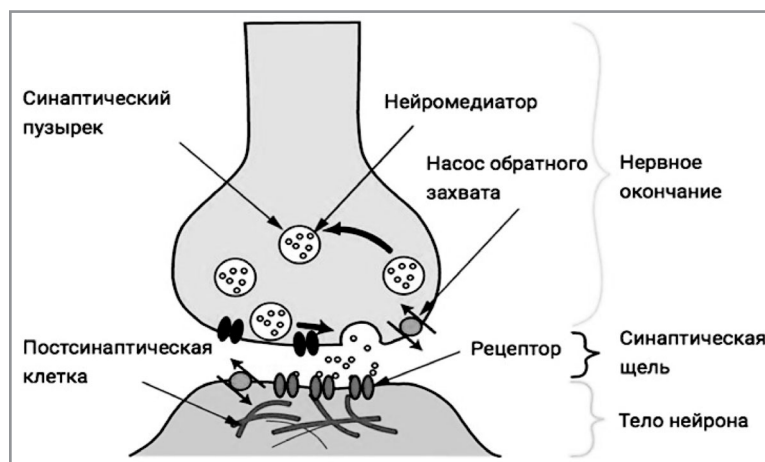


Рис. 2. Схема строения синапса химической передачи [45].

Fig. 2. Structural diagram of the chemical transmission synapse [45].

в частности через нейромедиаторы, важными из которых являются биогенные амины. Катехоламины (дофамин, адреналин и норадреналин) — синтезируются из L-тирозина в различных отделах мозга, надпочечниках, некоторых симпатических волокнах. В организме человека адреналин и норадреналин являются нейротрансмиттерами и гормонами, отвечающими за развитие стресс-реакции. Следует отметить, что особый интерес представляет роль кишечной микробиоты в обмене серотонина.

Серотонин — это нейромедиатор и гормон, который принимает участие в регуляции памяти, сна, пищевого поведения и эмоциональных реакциях. Большая часть серотонина образуется в энтерохромаффинных клетках кишечника и только 10% — в серотонинергических нейронах эпифиза после проникновения триптофана через гематоэнцефалический барьер путём активного транспорта. Из триптофана синтезируется важнейший эндогенный адаптоген — мелатонин, обладающий широким спектром положительных эффектов, включая регуляцию циркадных ритмов, что обусловило создание группы антидепрессантов с механизмом действия, основанном на мелатонинергическом агонизме [48]. Серотонин, будучи нейротрансмиттером, вовлечён в регуляцию сна, аппетита, настроения, обучения, памяти, а также в работу пищеварительной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем и системы гемостаза. Низкая активность серотонинергической системы головного мозга считается важнейшим нейробиологическим субстратом тревоги и депрессии и является мишенью для антидепрессантов с механизмом действия, основанном на селективном подавлении обратного захвата серотонина. Серотонин облегчает двигательную активность, благодаря усилению секреции субстанции Р в окончаниях сенсорных нейронов путём воздействия на ионотропные и метаботропные рецепторы [17].

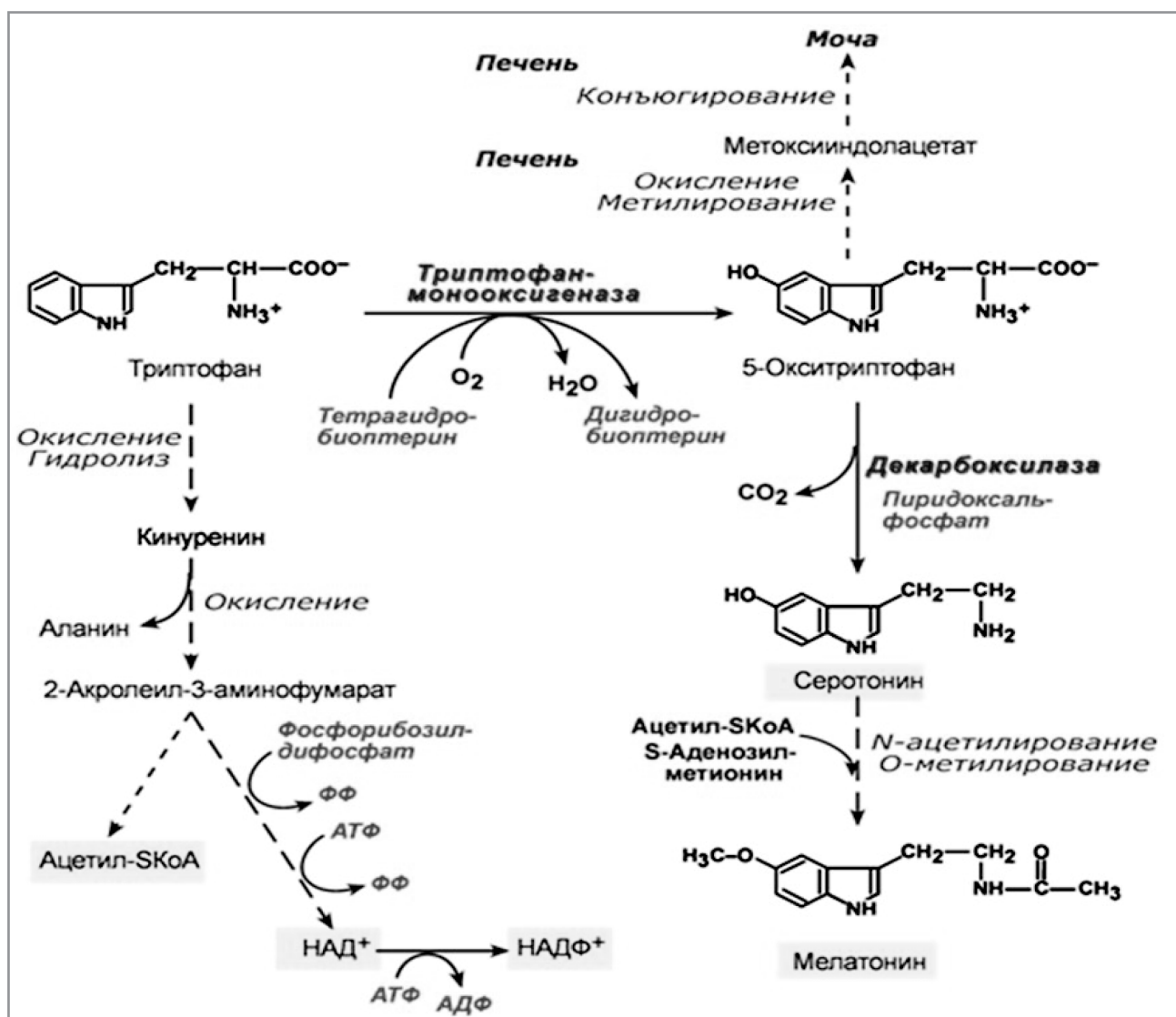


Рис. 3. Пути превращения триптофана [49].

Fig. 3. Pathways of tryptophan conversion [49].

Однако из триптофана может образовываться не только серотонин. Выделяют три пути биосинтеза из триптофана — кинурениновый, серотониновый и индолевый (рис. 3). На равновесие в данной системе могут оказывать влияние как уровень стресса (и, следовательно, кортизола), так и состояние кишечной микробиоты. Некоторые виды симбиотических бактерий обладают способностью декарбоксилировать триптофан, превращая его в серотонин. Повышенный вследствие стрессового воздействия уровень кортикостероидов активирует фермент триптофан-пирролазу, которая переводит обмен триптофана на кинурениновый путь, что приводит к снижению синтеза серотонина. Повышенный уровень кинуренина обычно отмечается у пациентов, страдающих от депрессии и синдрома тревожности, а также у пациентов с болезнью Альцгеймера и мигренью. В то же время приём определённых пробиотиков связан с бо-

лее низким уровнем кинуренина и повышением уровня серотонина [49].

Дофамин (ДА) необходим для поддержания общего уровня двигательной активности, бодрствования мозга, высокого тонуса центров сенсорного восприятия, управлением движениями, памяти, эмоций, для точного выполнения моторных программ и блокировки непроизвольных движений. Уровень ДА влияет на активность гипоталамуса и гипофиза. У млекопитающих ДА выполняет роль гормона-антагониста пролактина, необходимого в свою очередь для выделения молока клетками грудной железы. В то же время ДА — важный нейротрансмиттер. Он служит переносу импульса от нейрона к нейрону через синаптические щели. ДА распространён как синаптический медиатор в трёх отделах головного мозга: чёрной субстанции, покрышке среднего мозга и в различных ядрах гипоталамуса. При этом вещество практически не встречается в периферической нервной си-

стеме. Активность ДА обусловлена его связыванием с D-рецепторами пяти подтипов (D1-5), которые сопряжены с G-белками. Последние активируют (рецепторы D1 и D5) или, наоборот, ингибируют (рецепторы D2-4) аденилатциклазу, соответственно повышая или понижая уровень внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Самые распространённые — рецепторы D1 и D2. Недавно описанный дополнительный рецептор TAAR1 (trace amine-associated receptor 1 — рецептор следовых аминов 1) также действует на активность внутриклеточной аденилатциклазы. Препараты, повышающие уровни ДА в мозге, являются стимуляторами физической и психической активности человека, некоторые из этих препаратов приобрели также статус наркотиков (например, амфетамины, стимулирующие выделение ДА в синаптическую щель) [50].

Норадреналин (НА) — другой важнейший нейромедиаторный катехоламин — представляет собой гормон мозгового вещества надпочечников (в этой роли он выступает в кооперации с адреналином) и нейромедиатор нервных окончаний симпатической вегетативной и центральной нервной системы. Действие НА связано с влиянием на адренорецепторы (преимущественно на β 1-адренорецепторы, хотя он связывается и с α -адренорецепторами). Гормон НА оказывает сосудосуживающее действие, повышая кровяное давление, что применяется в практике реанимации, он же расширяет бронхи (чтобы мы лучше дышали), тормозит желудочно-кишечный тракт и так далее. Действие НА на сердце связано со стимулирующим его влиянием на адренорецепторы сердечной мышцы, что приводит к увеличению сердечного выброса. Гормональное влияние НА как фактора стрессового ответа дополняется его нейротрансмиссивным эффектом, направленным на мобилизацию мозга при стрессе. Нейромедиаторная роль НА сводится к активации ЦНС и повышению уровня двигательной активности, снижению уровня тревожности и повышению агрессивности [51].

Вместе с адренотропным гормоном, кортикостеронами, кортизолом, адреналин и норадреналин являются основными продуктами активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО), дисфункция которой сопровождается гиперактивностью симпатической нервной системы, что наблюдается у пациентов с депрессией и тревогой. Что касается дофамина, то известно несколько дофаминовых путей в нейротрансмиссии, один из которых является частью так называемой «системы внутреннего подкрепления», отвечающей за позитивное настроение как вознаграждение за достижение результата. Различные психологические награды увеличивают уровень дофамина в мозге, таким же образом действуют и некоторые

психоактивные вещества [52]. Влияние адреналина и норадреналина на кишечную микробиоту заключается в усилении роста и вирулентности условно-патогенных бактерий, что, возможно, является одной из причин изменения кишечной микробной композиции у людей в стрессовых условиях. Подавляя выработку IgA, стимулируя перистальтику и выделение желчи, они способствуют увеличению популяции анаэробных бактерий *Bacteroides* и представителей патогенной микробиоты [52]. Пробиотики, как оказалось, снижают активность ГГНО, что приводит к нормализации концентрации стресс-гормонов у пациентов и их расслаблению [53].

Серотонин наряду с дофамином играет важную роль в механизмах гипоталамической регуляции гормональной функции гипофиза. Стимуляция серотонинергических путей, связывающих гипоталамус с гипофизом, вызывает увеличение секреции пролактина и некоторых других гормонов передней доли гипофиза — действие, противоположное эффектам стимуляции дофаминергических путей. Серотонин также участвует в регуляции сосудистого тонуса. Учитывая функции серотонина, интересно отметить, что в полосатом теле и гиппокампе GF-мышей обмен серотонина ускорен. Существуют данные о том, что в основе антидепрессивного и анксиолитического эффектов пробиотиков может лежать микробный синтез триптофана, поскольку было доказано, что у пациентов, страдающих депрессией, снижена секреция мелатонина и серотонина. Хотя биогенные амины микробного происхождения слабо проникают через барьер слизистой оболочки внутренних органов, они, взаимодействуя с энтеральной нервной системой, могут передавать сигнальные вещества через блуждающий нерв и таким образом оказывать влияние на головной мозг [54].

Есть данные о том, что катехоламины повышают степень адгезии микробиоты ЖКТ к слизистой кишечника и способствуют формированию биоплёнок. Существенная стимуляция образования биоплёнок наблюдалась у обитателя кожных покровов (обнаруживаемого и в ЖКТ) *S.epidermidis*. У патогенных бактерий катехоламины, кроме пролиферации клеток, стимулируют образование токсинов, адгезинов и других факторов вирулентности [55]. Так, норадреналин усиливает адгезию патогенного энтерогеморрагического штамма *E.coli* (ЕНЕС) к слизистой слепой, поперечно-ободочной и тощей кишки [56]. Таким образом, микроорганизмы предстают перед нами как способные к коммуникации живые организмы с достаточно развитой социальной организацией, наиболее ярко проявляющейся в создании спаянных межклеточных биополимерным матриксом биоплёнок. Коммуникационные сигналы микроорганизмов, включая и quorum sens-

ing-феромоны, играют весьма важную роль не только в «общении» микробных клеток, но и в диалоге между ними и организмом-хозяином [57].

Микробиота и рецепторы распознавания образов

Баланс врождённых сигнальных механизмов в кишечнике имеет решающее значение как для гомеостаза и целостности микробиоты, так и для поддержания нейроиммунной функции желудочно-кишечного тракта [57, 58]. Сигналы об обнаружении патогенов организм получает через семейства рецепторов, получивших название «рецепторы распознавания образов» (pattern recognition receptors — PRR_s), которые распознают связанные с патогенами молекулярные структуры и индуцируют продукцию эффекторных молекул [26]. Эти сигнальные рецепторы подразделяют на три семейства: толл-подобные рецепторы (TLR), I-подобные рецепторы, индуцируемые ретиноевой кислотой, и нод-подобные рецепторы (NOD). Семейство TLR, включающее 13 рецепторов, охарактеризованы в настоящее время наилучшим образом. Рецепторы распознавания образов участвуют в обнаружении патогенных микроорганизмов и вызывают врождённый иммунный ответ. В частности, TLR реагируют на микробные лиганды и их сигналы, полученные организмом при инфицировании, инициируют комплекс реакций, активирующих иннантный (неспецифический) и адаптивный иммунитет [59]. Каскад последовательных событий объединяет пролиферацию эпителиальных клеток, секрецию IgA в просвет кишечника и продуцирование α -дефенсинов, β -дефенсинов, а также других бактерицидных веществ, называемых антимикробными пептидами [60]. Установлено, что микробиота кишечника посредством PRR_s способна модулировать экспрессию генов, участвующих в воспалительных и болевых реакциях, а также в производстве антимикробных пептидов [61]. В свою очередь, состояние PRR_s тесно связано со структурой и спектром кишечной микробиоты. На мышинной модели показано, что дефицит NOD2 и TLR5 сопровождается изменением состава микробиоты, а комменсальная микробиота, в свою очередь, модифицирует экспрессию TLR4 и TLR7, что сопряжено с нарушением кинетической активности и чувствительности толстой кишки.

TLR2 имеет наиболее широкий спектр специфичности, данный рецептор связывается с липопотеинами грамположительных и грамотрицательных бактерий, пептидогликаном и липотейхоевыми кислотами грамположительных бактерий и грибным зимозаном. Рецептор tlr4 распознаёт липополисахариды клеточной

стенки грамотрицательных бактерий, а tlr3 и tlr7 — вирусную РНК. Взаимодействие tlr с патогенными микробами индуцирует выработку провоспалительных цитокинов [62].

Микробиота и заболевания ЦНС

В эндокринном пути микробиом кишечника играет роль в развитии регуляции ГГНО, которая имеет важное значение в стрессовых и иммунных реакциях. Связь иммунной системы и ЦНС опосредуется системной циркуляцией иммунных факторов, которые связаны с депрессией. Такие факторы, как С-реактивный белок, IL-1, IL-6 являются периферическими маркерами воспаления и характерны при депрессии. Функция метаболического пути заключается в улучшение метаболизма благодаря КМО. Нарушение регуляции серотонинергических реакций и обмена триптофана микробиотой вызывает патологическое состояние в нервной системе организма, в частности, аутизм, болезнь Хантингтона, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз [63, 64].

Стресс вызывает изменение микробиоты, что влечёт за собой появление дефектов эпителиального барьера и последующую активацию тучных клеток слизистых оболочек. Высвобождение сигнальных молекул, цитокинов и противовоспалительных пептидов в просвет кишечника происходит с помощью нейронов, энтероэндокринных и иммунных клеток, клеток Панета, которые находятся в прямой или косвенной связи с ЦНС и влияя на кишечную микробиоту [65].

Обнаружена связь между травмой мозга и количественными изменениями состава микробов в ЖКТ человека, и специалисты попытались детально проследить эту взаимосвязь и определить природу процесса. Проводя эксперименты с травмой головного мозга у белых мышей, исследователи установили, что после полученной травмы, толстая кишка белых мышей становилась более «проницаемой», а в этом случае бактериям проще перемещаться из кишечника в другие ниши организма, что может привести к тяжёлым осложнениям и даже к летальному исходу, например, при заражении крови. Также отмечалось, что нарушения в работе кишечника влияют на воспалительные процессы, происходящие в мозге после черепно-мозговой травмы. После того, как мышам с искусственно смоделированной травмой головы внесли определённые таксоны кишечных бактерий, у них значительно усугубилось воспаление мозга. Данное исследование может объяснить, почему пациенты с травмой головы, в 2,5 раза чаще умирают от проблем с ЖКТ, по сравнению с людьми без подобных травм [66].

Многие исследования подчёркивают важность микробиома при развитии различных заболеваний ЦНС, которые можно классифицировать в соответствии с основными этиологиями на иммунно-опосредованные аутоиммунные заболевания, в частности рассеянный склероз, и неиммунно-опосредованные нейropsychиатрические заболевания, такие как аутизм, депрессия и стресс [67]. В последние годы ведутся активные работы по изучению положительного влияния МКБ на функционирование нервной системы человека и животных [68].

Расстройство аутистического спектра (РАС) представляет собой комплекс нервно-поведенческих расстройств развития, нарушение социального взаимодействия и коммуникации. Научные исследования показали связь между микробиомом кишечника и РАС в прямой причинно-следственной связи или косвенной, как следствие атипичного питания. Нарушение микробиоты кишечника способствует чрезмерной колонизации нейротоксин-продуцирующих бактерий, что и вызывает аутистические симптомы. Депрессия является одной из основных форм расстройств настроения в результате нервно-психических нарушений. Группа учёных постулирует, что *Clostridium tetani* вызывает аутизм. Клинические исследования показали, что дисбаланс представителей рода *Bacteroides*, а также типа *Firmicutes* проявляются у детей с РАС. У здоровых пациентов доминируют фирмикутные бактерии, а у людей с патологией преобладают бактероиды [66].

Существуют разногласия относительно отношения пробиотиков к группе лекарственных средств, пищевым продуктам, либо пищевым добавкам. При приёме внутрь далеко не все пробиотики достигают кишечника жизнеспособными из-за повреждающего действия желудочного сока, однако установлено, что при попадании даже погибших пробиотических микроорганизмов в кишечник цитозин-фосфат-гуанозинового последовательности их ДНК распознаются антигенпрезентирующими клетками и вызывают специфические эффекты [69].

Бактерии родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* являются сильными антидепрессантами, которые регулируют продукцию противовоспалительных цитокинов, нейромедиаторов и метаболизм триптофана. Пробиотики, состоящие из *L.helveticus* и *B.longum*, показали противотревожное действие у лабораторных крыс (уменьшение психического напряжения, страха и тревоги). Пробиотики могут облегчить состояние пациентов с нервно-психическими расстройствами и могут регулировать иммунные реакции, особенно в случае аутоиммунных заболеваний ЦНС. Учёные доказали, что *B.longum* NCC3001 нормализуют

функции гиппокампа у мышей, а *L.rhamnosus* оказывает дифференцированное регулирование секреции γ -аминомасляной кислоты [70].

Психобиотики и их функции

Результаты исследований, проведённых в этой области в течение последних 10–15 лет, позволили заведующему кафедрой психиатрии Национального Университета Ирландии в Корке, профессору Тимоти Дайнану и соавторам [71]. предположить, что внутри группы пробиотиков можно выделить более узкую группу лекарственных средств — психобиотики.

Психобиотики — это группа пробиотиков, которые влияют на функции и поведение центральной нервной системы, опосредованные осью кишечник–мозг, через иммунные, гуморальные, нервные и метаболические пути для улучшения не только функции желудочно-кишечного тракта, но также действующие как антидепрессант и обладающие анксиолитической способностью.

Появление нового класса пробиотиков (психобиотиков), а также их применение заставило исследователей сосредоточиться на новой области нейробиологии. В последние пять лет некоторые штаммы психобиотиков подавляли воспаление и снижали уровень кортизола, что приводило к ослаблению симптомов тревоги и депрессии [72].

Психобиотики эффективны в улучшении нейродегенеративных расстройств и нарушений развития нервной системы, включая, болезни Паркинсона и болезнь Альцгеймера. Большая часть исследований психобиотиков проводится на животных, у которых вызывают стресс и проводят поведенческие тесты на грызунах для оценки мотивации, тревоги и депрессии [73].

По оценкам экспертов распространённость аутистического спектра в мире среди детей составляет один из 160. Пациенты с расстройством аутистического спектра часто испытывают желудочно-кишечные симптомы, диарею и запоры. Было показано, что пробиотики могут улучшать у пациентов симптомы ЖКТ и даже симптомы, связанные с РАС. В результате поиска пяти основных первичных реестров, принятых Международным комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE) в ВОЗ, на сегодняшний день было зарегистрировано 10 клинических испытаний с использованием пробиотических вмешательств [74].

Болезнь Альцгеймера (БА) является хроническим нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся когнитивными нарушениями и нарушениями памяти [75]. Доказательства влияния пробиотиков на улучшение когнитивных расстройств ограничены. В недавней работе профессор А. Agahi и соавт. [76] исследовали влияние

применения пробиотика на пациентах с тяжёлой формой БА. Исследования с использованием нескольких штаммов *Lactobacillus casei* W56, *L.lactis* W19, *L.acidophilus* W22, *B.lactis* W52, *L.paracasei* W20, *L.plantarum* W62, *B.lactis* W51, *B.bifidum* W23 и *L.salivarius* W24 у пациентов с БА показали, что пациенты с тяжёлой формой БА были нечувствительны к пробиотическим добавкам [77].

Недавно профессор L. Bonfili и соавт. [78] обнаружили, что введение пробиотической композиции (SLAB51) трансгенным мышам с болезнью Альцгеймера значительно снижает окислительный стресс, индуцируя SIRT-1-зависимые механизмы. SLAB51 представляет собой композицию из девяти живых бактериальных штаммов — *Streptococcus thermophilus*, бифидобактерий — *Bifidobacterium longum*, *B.breve*, *B.infantis*, лактобацилл — *Lactobacillus acidophilus*, *L.plantarum*, *L.paracasei*, *L.delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *L.brevis*.

Белки сиртуины (SIRT) участвуют в регуляции клеточного гомеостаза у млекопитающих. Воздействуя на ряд процессов в центральной нервной системе, печени, поджелудочной железе, скелетных мышцах и жировой ткани, они регулируют обмен веществ в организме, что в существенной степени определяет их влияние на развитие болезней сердечно-сосудистой системы, различных видов рака, метаболического синдрома, нейродегенеративных и ряда других патологий [79]. В других двух исследованиях изучалось влияние нескольких штаммов, *L.acidophilus*, *L.fermentum*, *B.lactis* и *B.longum* на животных с БА. Было обнаружено, что пробиотические добавки улучшают обучение и дефицит памяти у крыс с БА по сравнению с контрольными крысами. Снижение количества амилоидных бляшек, воспаления и окислительного стресса наблюдалось в группе с болезнью Альцгеймера [80]. Введение пробиотиков снижает уровень инсулина и резистентность к инсулину по сравнению с контролем.

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой психоневрологическое заболевание, которое поражает примерно два процента пожилого населения. Запор является распространённым немоторным симптомом у пациентов с БП [81]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании субъектам с БП вводили пробиотическую добавку, содержащую *L.acidophilus*, *B.bifidum*, *L.reuteri* и *L.fermentum* в течение 12 нед. В группе, получавшей пробиотик, наблюдался пониженный балл по болезни Паркинсона. Кроме того, потребление пробиотиков не только значительно снижало уровни С-реактивного белка (hs-CRP) и малонового диальдегида (MDA), но также увеличивало уровни глутатиона. Примечательно, что потребление пробиотиков значительно улучшало

функцию инсулина по сравнению с плацебо [82]. Одно рандомизированное контролируемое исследование было сфокусировано на генах, связанных с воспалением, инсулином и липидами, в мононуклеарных клетках периферической крови (РВМС) у пациентов с БП. После 12-недельного вмешательства субъекты с БП, получившие пробиотическую добавку, продемонстрировали значительно подавленную экспрессию интерлейкина-1 (IL-1), IL-8 и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и повышенную экспрессию трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) и гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR- γ) по сравнению с плацебо-контролем. Однако не было обнаружено влияния на потребление пробиотиков экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), рецептора липопротеинов низкой плотности (LDLR) или маркеров воспаления и окислительного стресса [83].

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) — это заболевание мозга, наиболее распространёнными симптомами которого являются невнимательность, гиперактивность и импульсивность. Согласно профессору Парти и его коллегам, у детей, получавших *L.rhamnosus*, был сниженный риск развития СДВГ. Кроме того, пищевые добавки, содержащие *L.acidophilus*, улучшают самоконтроль и внимание детей с СДВГ [84]. Проводилось двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для изучения влияния пробиотических добавок на студентах с СДВГ. Первичный результат будет оцениваться по симптомам дефицита внимания (тест МОХО) после 6 мес. приёма пробиотиков [71].

Синдром Туретта (ТС) — является неврологическим расстройством, которое обычно впервые наблюдается в детстве [85]. Согласно одному недавнему сообщению, в случаях пересадки фекальной микробиоты резко улучшаются симптомы синдрома Туретта через 8 нед. после начала лечения [86].

Было установлено, что дефицит сна вызывает депрессию, ухудшение памяти и аллергию [87]. Только несколько сообщений показали, что использование ферментированных продуктов улучшает сон [88]. В двух исследованиях оценивалось влияние *L.brevis* SBC8803 на улучшение сна у мышей и людей. Имеются данные об улучшении сна во время фазы покоя после введения пробиотика.

Психобиотики могут регулировать нейротрансмиттеры и белки, в том числе ГАМК, серотонин, глутамат и нейротрофический фактор мозга, которые играют важную роль в контроле нервного возбуждающе-тормозного баланса, настроения, когнитивных функций, процессов обучения и памяти [89]. Профессор Судо с коллегами описали решающую роль микробиоты и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

Небольшой сдерживающий стресс у мышей вызывает избыточное выделение кортикостерона и аденокортикотропного гормона по сравнению с мышами с нормальной микробиотой. Кроме того, провоспалительные цитокины активируют ГГНО, усиливают проницаемость гемато-энцефалического барьера и снижают уровень серотонина, что приводит к психическим расстройствам, таким как депрессия [90].

В дополнение к многообещающим исследованиям на животных, несколько исследований выявили положительное влияние пробиотиков на психическое здоровье людей. Здоровые добровольцы, которым вводили *Bifidobacterium longum* 1714 в течение 4 нед., демонстрировали снижение стресса и улучшение памяти [91, 92].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучались эффекты пробиотического йогурта (*Lactobacillus acidophilus* LA5 и *Bifidobacterium lactis* BB12) и пробиотических капсул (*Lactobacillus casei*, *L. acidophilus*, *Bifidobacterium longum* и *Streptococcus thermophilus*) на работниках нефтехимии. Реципиенты, использующие как пробиотический йогурт, так и пробиотические капсулы, продемонстрировали улучшение показателей психического здоровья, оценивая общий опросник здоровья (GASS) по шкале тревоги и депрессии (DASS). Пробиотическая комбинация *L. helveticus* R0052 плюс *B. longum* R0175 снижала тревожность и депрессию у здоровых субъектов по сравнению с контролем [93].

Нейромедиаторная активность штаммов *Lactococcus lactis* subsp. *lactis*

На сегодняшний день большое внимание уделяется поиску новых веществ с антибактериальным потенциалом, иммуномодулирующими свойствами и лишённых недостатков классических антибиотиков. Такой активностью обладают молочнокислые бактерии *Lactococcus lactis* subsp. *lactis*, синтезирующие биологически активные метаболиты, включая бактериоцины и бактериоцинподобные веще-

ства: витамины, аминокислоты, вещества с нейротропным действием, такие как ДОФА, дофамин, серотонин, норадреналин и другие. МКБ не только специфически реагируют на экзогенные нейромедиаторы, но и сами синтезируют и выделяют их в среду культивирования, где они могут влиять на другие компоненты микробиологических систем [94, 95].

Были исследованы на нейромедиаторную активность 2 природных штамма из Бурятии: К-205 (GenBank: EF114305) выделен из национального бурятского лечебно-профилактического продукта «Курунга» и 194 выделен из коровьего молока этого же региона (GenBank: DQ255954.1). Штамм 194С из популяции штамма 194, полученный в результате диссоциации клонов на биосинтетической среде, штамм 729 (GenBank: EF 102814) выделен из коровьего молока молочной фермы Академии сельского хозяйства им. К. А. Тимирязева (г. Москва), его мутант — штамм 1605 (GenBank: EF102815) получен комбинированным воздействием ультрафиолетовых лучей и этиленимином [96], а рекомбинантные штаммы F-116 и F-119 (GenBank: EF100777.1; GenBank: F100778.1) получены слиянием протопластов вышеуказанных родственных штаммов с низкой низинсинтезирующей активностью (штаммы 729 и 1605) [96, 97]. Их микробиологические свойства и последовательности генов 16S рПНК дают убедительные доказательства для их классификации как *L. lactis* subsp. *lactis* [98].

Помимо самих биогенных аминов, было определено также содержание:

а) их предшественников: 2,3-дигидроксифенилаланина (ДОФА) — предшественника катехоламинов, 5-гидрокситриптофана (5-НТП) — предшественника серотонина, 3-метокситирамина (3-МТ) — предшественника адреналина;

б) их продуктов ферментативной деградации — гомованилиновой кислоты (HVA), дигидроксифенилуксусной кислоты (DOPA C); L-диоксифенилаланина (DOPA L) — продукта гидроксирования тирозина, а также 5-оксииндолуксусной кислоты (5-HIAA) — продукта дезаминирования серотонин (таблица) [94].

Накопление биогенных аминов в клетках штаммов *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* при культивировании в биосинтетической среде ($p \leq 0,05$) [94]

Accumulation of biogenic amines in cells of *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* when cultivated in a biosynthetic medium ($P \leq 0.05$) [94]

Штаммы	Концентрация нейромедиаторов (мкМ)								
	DOPA C	DOPA	А	НА	ДА	5-НТП	5-НIAA	HVA	ЗМТ
Контроль (среда)	0,02	0	0	0,1	0	0	0,26	0	0
194	0,01	0	0	0	0	0	0,12	0	0
К-205	0,02	0,15	0	0,06	0,06	0	0,14	0	0,03
729	0,02	0	0	0,11	0,02	0	0,14	0	0
1605	0,02	0	0	0,13	0,04	0	0,17	0	0
F-116	0,06	0,15	0	1,84	0,31	0	0,05	0	0,02
F-119	0,01	0,21	0	0,06	0,12	0	0,18	0	0,03

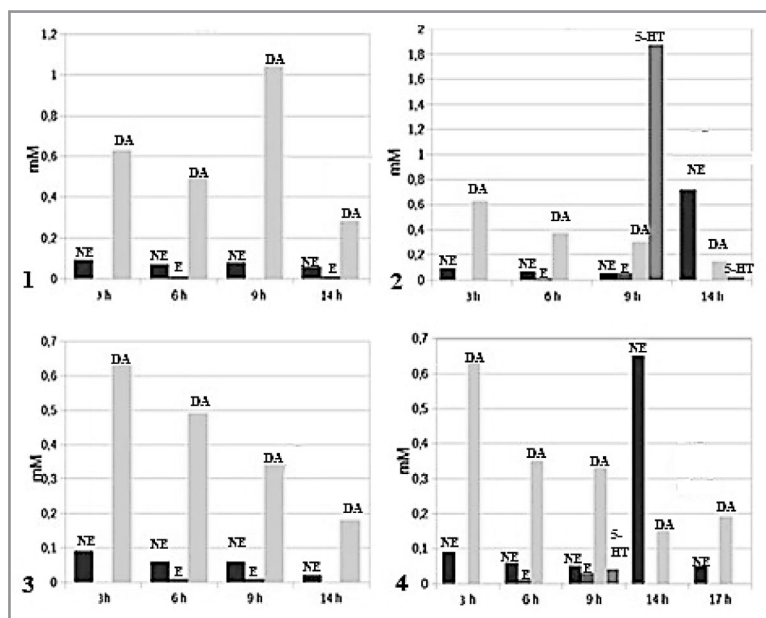


Рис. 4. Выработка нейромедиаторов в динамике роста штаммов *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* ($P \leq 0,05$) [94].

Примечание. 1 — штамм F-116; 2 — штамм 729; 3 — штамм 194; 4 — штамм K-205. NE — норэпинефрин (норадреналин); E — эпинефрин (адреналин); DA — дофамин; 5-HT — 5-гидрокситриптамин (серотонин).

Fig. 4. Production of neurotransmitters in the dynamics of *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* growth ($P \leq 0.05$) [94].

Note. 1 — strain F-116; 2 — strain 729; 3 — strain 194; 4 — strain K-205. NE — norepinephrine (noradrenaline); E — epinephrine (adrenaline); DA — dopamine; 5-HT — 5-hydroxytryptamine (serotonin).

За 17 ч инкубирования в биосинтетической среде рекомбинантные штаммы F-116 и F-119 накапливали в культуральной жидкости 0,15 мкМ/мл и 0,21 мкМ/мл ДОФА, 0,31 мкМ/мл и 0,12 мкМ/мл дофамина, 1,84 мкМ/мл и 0,06 мкМ/мл норадреналина. Штамм K-205 синтезировал норадреналин (0,06 мкМ/мл). Что касается оксииндолуксусной кислоты (5-HIAA), то скорее всего штаммы потребляли её из среды.

Также была исследована концентрация экзогенных нейромедиаторов (адреналина, норадреналина, дофамина, серотонина и 5-гидрокситриптофана, предшественника серотонина) в супернатанте штаммов *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* в различных стадиях роста, т. е. в течение лаг-фазы, экспоненциальной и фазы отмирания. Штамм 194 синтезировал дофамин, серотонин и адреналин параллельно росту культуры, как и штаммы F-116, K-205 и 729, которые синтезировали в большей степени дофамин (рис. 4).

Заключение

В течение последних 50–75 лет для восстановления микробной экологии человека разработаны и используются многочисленные лекарст-

венные препараты, биологически активные добавки к пище, продукты функционального питания. Для их изготовления наиболее популярными являются специально подобранные штаммы живых бактерий — пробиотики, а также растворимые пищевые волокна (пребиотики), стимулирующих их рост.

В последнее время всё больше появляется информации о психобиотиках — пробиотиках, которые при попадании в организм в достаточном количестве осуществляют полезное воздействие на здоровье пациентов, страдающих психическими заболеваниями. Появление нового класса пробиотиков (психобиотиков), а также их применение заставило исследователей сосредоточиться на новой области нейробиологии.

Один из способов «изменения сознания» психобиотиками — воздействие на мозг с помощью их способности продуцировать различные биологически активные соединения, такие как нейротрансмиттеры. Несколько молекул с нейроактивной функцией, такие как дофамин, норадреналин, серотонин и др., могут быть выработаны кишечными бактериями. Когда эти нейротрансмиттеры секрети-

руются в кишечнике, они побуждают клетки в пределах оболочки кишечника, освободить молекулы, которые передают сигналы мозгу и влияют на поведение. Второй способ, которым психобиотики действуют на мозг — оказывание воздействия на систему реагирования организма на стресс, которая включает мозг и надпочечники. Эта система, известная как гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, становится дисфункциональной в контексте хронического стресса или болезни. При возникновении дисфункции ГГНО, производство и ритмические сроки кортизола и других гормонов, связанных со стрессом, нарушаются, что играет центральную роль в возникновении расстройств настроения и когнитивных проблемах. Третий способ воздействия психобиотиков на мозг — их противовоспалительное действие. Хронически повышенный уровень воспаления по всему телу и мозгу является одной из основных причин депрессии и других расстройств настроения и когнитивных функций. Это воспаление может возникать в кишечнике, и некоторые психобиотики могут оказывать свой эффект на головной мозг снижая воспаление. По сравнению с химическими препаратами, преимуществами использо-

вания таких пробиотиков в качестве лекарственных средств являются их относительная безвредность и физиологичность, а также возможность подбора конкретного препарата для лечения одного и того же заболевания у разных пациентов. Таким образом, психобиотическое лечение может стать многообещающей стратегией для улучшения качества жизни людей, страдающих нейро-

дегенеративными нарушениями и нарушениями развития нервной системы. Однако доказательства воздействия психобиотиков на психические и неврологические расстройства остаются ограниченными. Необходимы дальнейшие исследования психобиотиков, чтобы определить их эффективность и механизм лечения различных психических расстройств в будущем.

Литература/References

- Shenderov B. A. Modern condition and prospective host microecology investigations. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2007; 19 (3): 145–149. doi: 10.3402/mehd.v19i3.7659.
- Shenderov B. A. Probiotic (symbiotic) bacterial languages. *Anaerobe*. 2011; 17 (6): 490–495. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.05.009.
- Sampson T. R., Mazmanian S. K. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe*. 2015; 17 (5): 565–576. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.011.
- Шендеров Б. А. Метабиотики — новая технология профилактики заболеваний, связанных с микробиологическим дисбалансом человека. *Вестник восстановительной медицины*. 2017; 4: 80: 40–49. [Shenderov B. A. Metabiotiki — novaya tekhnologiya profilaktiki zabolevaniy, svyazannykh s mikroekologicheskim disbalansom cheloveka. *Vestnik Vosstanovitel'noy Meditsiny*. 2017; 4: 40–49. (in Russian)]
- Шендеров Б. А., Манвелова М. А., Степанчук Ю. Б., Скиба Н. Э. Пробиотики и функциональное питание. Антибиотики и химиотерапия. 1997; 42 (7): 30–34. [Shenderov B. A., Manvelova M. A., Stepanchuk Yu. B., Skiba N. E. Probiotiki i funktsional'noe pitanie. *Antibiotiki i Khimioter*. 1997; 42 (7): 30–34. (in Russian)]
- Червинцев Ю. В., Червинцев В. М., Шендеров Б. А. Современные представления о биотехнологическом потенциале симбиотической микробиоты человека. *Верхневолжский медицинский журнал*. — 2018. — Т. 17. — №. 1. — С. 19–26. [Chervinets Yu. V., Chervinets V. M., Shenderov B. A. Sovremennyye predstavleniya o biotekhnologicheskom potentsiale simbioticheskoi mikrobioty cheloveka. *Verkhnevolzhskii Meditsinskii Zhurnal*. 2018; 17 (1): 19–26. (in Russian)]
- Shenderov B. A., Midtvedt T. Epigenomic programing: a future way to health?. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2014; 25 (1): 24145. doi: 10.3402/mehd.v25.24145.
- Heeney D. D., Gareau M. G., Marco M. L. Intestinal *Lactobacillus* in health and disease, a driver or just along for the ride? Current opinion in biotechnology. 2018; 49: 140–147. doi: 10.1016/j.copbio.2017.08.004.
- Олескин А. В., Шендеров Б. А. Пробиотики, психобиотики и метабиотики: проблемы и перспективы. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2020; 2 (3): 233–243. doi: 10.36425/rehab25811. [Oleskin A. V., Shenderov B. A. Probiotiki i psikhobiotiki i metabiotiki: problemy i perspektivy. *Fizicheskaya i reabilitatsionnaya meditsina, meditsinskaya reabilitatsiya*. 2020; 2 (3): 233–243. doi: 10.36425/rehab25811. (in Russian)]
- Shenderov B. A. Probiotics and functional foods. *Food Engineering*, Eolss Publishers, Oxford; 2011.
- Стоянова Л. Г., Табризлян Н. И. Перспективность использования пробиотических штаммов *Lactococcus lactis* ssp. *lactis* при лечении госпитальных инфекций. *Журнал инфектологии*. 2017; 4: 38: 18–24. [Stoyanova L. G., Gabrielyan N. I. Perspektivnost' ispol'zovaniya probioticheskikh shtammov *Lactococcus lactis* ssp. *lactis* pri lechenii hospital'nykh infektsii. *Zhurnal Infektologii*. 2017; 4 (38): 18–24. (in Russian)]
- Бондаренко В. М., Чупринина Р. П., Аладышева Ж. И., Мацулевич Т. В. Пробиотики и механизмы их лечебного действия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004; 3: 83–87. [Bondarenko V. M., Chuprinina R. P., Aladyшева Zh. I., Matsulevich T. V. Probiotiki i mekhanizmy ikh lechenogo deistviya. *Ekspperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2004; 3: 83–87. (in Russian)]
- Олескин А. В., Эль-Регистан Г. И., Шендеров Б. А. Межмикробные химические взаимодействия и диалог микробиота-хозяина: роль нейромедиаторов. *Микробиология*. 2016; 85: 1: 3–25. doi: 10.7868/s0026365616010080. [Oleskin A. V., El'-Registan G. I., Shenderov B. A. Mezhmikrobnyye khimicheskie vzaimodeistviya i dialog mikrobiota-khozayina: rol' neiromediatorov. *Mikrobiologiya*. 2016; 85 (1): 3–25. doi: 10.7868/s0026365616010080. (in Russian)]
- Oleskin A. V., Shenderov B. A., Rogovsky V. S. Role of neurochemicals in the interaction between the microbiota and the immune and the nervous system of the host organism. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. 2017; 9 (3): 215–234. doi: 10.1007/s12602-017-9262-1.
- Round J. L., Mazmanian S. K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009; 9 (5): 313–323. doi: 10.1038/nri2515.
- 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. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602546.
- Foster J. A., McVey Neufeld K. A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci*. 2013; 36 (5): 305–312. doi: 10.1016/j.tins.2013.01.005.
- Рябиченко Е. В., Бондаренко В. М. Кишечно-мозговые взаимоотношения в норме и патологии. *Верхневолжский медицинский журнал*. 2013; 11 (1): 34–39. [Ryabichenko E. V., Bondarenko V. M. Kishhechno-mozgovyye vzaimootnosheniya v norme i patologii. *Verkhnevolzhskii Meditsinskii Zhurnal*. 2013; 11 (1): 34–39. (in Russian)]
- Шендеров Б. А. Кишечная микробиота человека и нейродегенеративные. *Поликлиника*. 2016; 1/1: 7–13. [Shenderov B. A. Kishhechnaya mikrobiota cheloveka i neurodegenerativnyye. *Poliklinika*. 2016; 1/1: 7–13. (in Russian)]
- Ивашкин В. Т., Ивашкин К. В. Психобиотические эффекты пробиотиков и пребиотиков. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018; 28 (1): 4–12. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-4-12. [Ivashkin V. T., Ivashkin K. V. Psikhobioticheskie efekty probiotikov i prebiotikov. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii*. 2018; 28 (1): 4–12. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-4-12. (in Russian)]
- Ивашкин В. Т., Зольникова О. Ю. Синдром раздраженного кишечника с позиций изменений микробиоты. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019; 29: 1: 84–92. [Ivashkin V. T., Zol'nikova O. Yu. Sindrom razdrazhennogo kishchnika s pozitsii izmenenii mikrobioty. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii*. 2019; 29 (1): 84–92. (in Russian)]
- Wasilewski A., Zielińska M., Storr M., Fichna J. Beneficial effects of probiotics, prebiotics, synbiotics, and psychobiotics in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015; 21(7): 1674–1682. doi: 10.1097/mib.0000000000000364.
- Hungin A. P. S., Mulligan C., Pot B., Whorwell P., Agreus L., Fracasso P., Lionis C., Mendive J., de Foy J.-M. P., Rubin G., Winchester C., de Wit N. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice — an evidence-based international guide. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013; 38 (8): 864–886. doi: 10.1111/apt.12460.
- He Q., Wang L., Wang F., Li Q. Role of gut microbiota in a zebrafish model with chemically induced enterocolitis involving toll-like receptor signaling pathways. *Zebrafish*. 2014; 11 (3): 255–264. doi: 10.1089/zeb.2013.0917.
- Jalanka-Tuovinen J., Salojärvi J., Salonen A., Immonen O., Garsed K., Kelly F. M., Zaitoun A., Palva A., Spiller R. C., de Vos W. M. Faecal microbiota composition and host-microbe crosstalk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut*. 2014; 63: 1737–1745. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305994.
- Spiller R. C., Spiller R. C., Jenkins D., Thornley J. P., Hebden J. M., Wright T., Skinner M., Neal K. R. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut*. 2000; 47 (6): 804–811. doi: 10.1136/gut.47.6.804.
- Kassinen A., Krogius-Kurikka L., Makivuokko H., Rinttilä T., Paulin L., Corander J., Malinen E., Apajalahti J., Palva A. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology*. 2007; 133 (1): 24–33. doi: 10.1053/j.gastro.2007.04.005.
- Cenac N., Andrews H. N., Holzhausen M., Chapman K., Cottrell G., Andrade-Gordon P., Steinhoff M., Giovanni B., Beck P., Bunnett N. W., Sharkey K. A., Ferraz G. J. P., Shaffer E., Vergnolle N. Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. *The Journal of clinical investigation*. 2007; 117 (3): 636–647. doi: 10.1172/jci29255.
- Piche T., Saint-Paul M. C., Dainese R., Marine-Barjoan E., Iannelli A., Montoya M. L., Peyron J. F., Czerucka D., Cherikh F., Filippi J., Tran A., Hébuterne X. Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlated with fatigue and depression in irritable bowel syndrome. *Gut*. 2008; 57 (4): 468–473. doi: 10.1136/gut.2007.127068.
- Rousseaux C., Thuru X., Gelote A., Barnich N., Neut C., Dubuquoy L., Dubuquoy C., Merour E., Geboes K., Chamailard M., Ouwehand A., Leyer G., Carcano G., Colombel J.-F., Ardid D., Desreumaux P. *Lactobacillus*

- acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med*. 2007; 13 (1): 35–37. doi: 10.1038/nm1521.
31. Medani M., Collins D., Docherty N. G., Baird A. W., O'Connell P. R., Winter D. C. Emerging role of hydrogen sulfide in colonic physiology and pathophysiology. *Inflammatory Bowel Dis*. 2010; 17 (7): 1620–1625. doi: 10.1002/ibd.21528.
 32. Родионова О. Н., Трубина Н. В., Реутова Э. Ю., Видикер Р. В., Бабаева А. Р. Особенности нарушений нейрогуморальной регуляции, цитокинового и тиреоидного статуса у больных с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина*. 2009; 1: 51–57. [Rodionova O. N., Trubina N. V., Reutova E. Yu., Vidiker R. V., Babaeva A. R. Osobennosti narushenii neirogumoral'noi regulatsii, tsitokinovogo i tiroidnogo statusa u bol'nykh s funktsional'nymi rasstroistvami zheludochno-kishechnogo trakta. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta. Seriya 11. Meditsina*. 2009; 1: 51–57. (in Russian)]
 33. Шептулина А. Ф., Ивашкин В. Т. Синдром раздражённого кишечника через призму кишечного микробиома. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 26: 6: 120–123. doi: 10.22416/1382-4376-2016-6-120-123. [Sheptulina A. F., Ivashkin V. T. Sindrom razdrazhennogo kishchnika cherez prizmu kishchnogo mikrobioma. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii*. 2016; 26 (6): 120–123. doi: 10.22416/1382-4376-2016-6-120-123. (in Russian)]
 34. Saviagnac H. M., Kiely B., Dinan T. G., Cryan J. F. Bifidobacteria exert strain-specific effects on stress-related behavior and physiology in BALB/c mice. *Neurogastroenterology Motil*. 2014; 26 (11): 1615–1627. doi: 10.1111/nmo.12427.
 35. Hueston C. M., Deak T. The inflamed axis: the interaction between stress, hormones, and the expression of inflammatory-related genes within key structures comprising the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. *Physiol Behav*. 2014; 124: 77–91. doi: 10.1016/j.physbeh.2013.10.035.
 36. Diaz Heijtz R., Wang S., Anuar F. et al. Normal gut microbiotamodulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108: 3047–3052. doi: 10.1073/pnas.1010529108.
 37. Holzer P., Farzi A. Neuropeptides and the microbiota–gut–brain axis. In: *Microbial Endocrinology: The Microbiota–Gut–Brain axis in health and disease*. M. Lyte, J. F. Cryan (eds). Adv Exp Med Biol. 817. N.Y.: Springer, 2014: 195–219. doi: 10.1007/978-1-4939-0897-4_9.
 38. Lyte M., Cryan J. F. Microbial endocrinology: the microbiota–gut–brain axis in health and disease. *Adv Exp Med Biol*. 817. N.Y.: Springer. 2014: 3–24. doi: 10.1007/978-1-4939-0897-4_1.
 39. De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Gioncalves D., Viners J., Zitoun C., Duchamp A., Backhed F., Mithieux G. Microbiota — generated metabolites promote metabolic benefits via gut–brain neural circuits. *Cell*. 2014; 156 (1): 84–96. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.016.
 40. Wells J. M., Rossi O., Meijerink M., van Baarlen P. Epithelial crosstalk at the microbiota–mucosal interface. *Proceedings of the national academy of sciences*. 2011; 108 (1): 4607–4614. doi: 10.1073/pnas.100092107.
 41. Barrett E., Ross R. P., O'toole P. W., Fitzgerald G. F., Stanton C. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J App Microbiol*. 2012; 113 (2): 411–417. doi: 10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x.
 42. Ammoscato E., Scirocco A., Altomare A., Matarrese P., Petitta C., Ascione B., Caronna R., Guarino M., Marignani M., Cicala M., Chirletti P., Malorni W. *Lactobacillus rhamnosus* protects human colonic muscle from pathogen lipopolysaccharide — induced damage. *Neurogastroenterology Motil*. 2013; 25 (12): 984–992. doi: 10.1111/nmo.12232.
 43. Mayer E. A., Savidge T., Shulman R. J. Brain–gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2014; 146 (6): 1500–1512. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.037.
 44. Бец Л. В. «Гормональный портрет» человека. *Природа*. 2005; 1: 61–69. [Bets L. V. «Gormonal'nyi portret» cheloveka. *Priroda*. 2005; 1: 61–69. (in Russian)]
 45. Nikolls D., Martin A., Vallas B., Fuks P. Ot neyrona k mozgu [From a neuron to the brain]. Moscow: LKI. 2008; 508: 684.
 46. Савельев А. В. Источники вариаций динамических свойств нервной системы на синаптическом уровне в нейрокомпьютеринге. *Искусственный интеллект*. 2006; 4: 323–338. [Savel'ev A. V. Istochniki variatsii dinamicheskikh svoistv nervnoi sistemy na sinapticheskom urovne v neirokomp'yutinge. *Iskusstvennyi intellekt*. 2006; 4: 323–338. (in Russian)]
 47. Арутюнян А. В., Керкешко Г. О., Степанов М. Г., Корневский А. В., Айламазян Э. К. Роль биогенных аминов в гипоталамической регуляции репродуктивной функции. *Обзоры поклинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2004; 3 (1): 15–23. [Arutyunyan A. V., Kerkeshko G. O., Stepanov M. G., Korenevskii A. V., Ailamazyan E. K. Rol' biogennykh aminov v gipotalamicheskoi regulatsii reproduktivnoi funktsii. *Obzory Poklinicheskoi Farmakologii i Lekarstvennoi Terapii*. 2004; 3 (1): 15–23. (in Russian)]
 48. Кирпиченко А. А. Новейший антидепрессант агомелатин в лечении расстройств аффективного спектра. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2014; 2: 87–91. [Kipichenko A. A. Noveishii antidepressant agomelatin v lechenii rasstroistv affektivnogo spektra / A. A. Kirpichenko. *Psikhiatriya, Psikhoterapiya i Klinicheskaya Psikhologiya*. 2014; 2: 87–91. (in Russian)]
 49. Скрипченко Н. В., Украинцев, С. Е., Макарова, Е. Г., Скрипченко, Е. Ю. Научные перспективы изучения причинно-следственной связи микробиоты кишечника и состояния нервной системы. *Журнал инфектологии*. 2018; 10: 3: 41–44. doi: 10.22625/2072-6732-2018-10-3-41-44. [Skripchenko N. V. i dr. Nauchnye perspektivy izucheniya prichinno-sledstvennoi svyazi mikrobioty kishchnika i sostoyaniya nervnoi sistemy. *Zhurnal Infektologii*. 2018; 10 (3): 41–44. doi: 10.22625/2072-6732-2018-10-3-41-44. (in Russian)]
 50. Grandy A. S., Wieder W. R. Wickings K., Kyker-Snowman E. Beyond microbes: Are fauna the next frontier in soil biogeochemical models? *Soil Biology and Biochemistry*. 2016; 102: 40–44. doi: 10.1016/j.soilbio.2016.08.008.
 51. Дубынин В. А., Сивоглазов В. И., Каменский В. В. Регуляторные системы организма. М.: Дрофа. 2003; 386. [Dubynin V. A., Sivoglazov V. I., Kamenskii V. V. Regulatorynye sistemy organizma. Moscow: Drofa. 2003; 386. (in Russian)]
 52. Олескин А. В., Шендеров Б. А. Биополитический подход к реабилитации: потенциальная роль микробной нейробиологии. *Вестник восстановительной медицины*. 2013; 1: 60–67. [Oleskin A. V., Shenderov B. A. Biopoliticheskij podkhod k rehabilitologii: potentsial' naya rol' mikrobnaj neirokhemii. *Vestnik Vosstanovitel'noj Meditsiny*. 2013; 1: 60–67. (in Russian)]
 53. Wall R., Cryan, J. F., Ross R. P., Fitzgerald G. F., Dinan T. G., Stanton C. Bacterial neuroactive compounds produced by psychobiotics. *Microbial endocrinology: The microbiota–gut–brain axis in health and disease*. Springer, New York, NY. 2014; 221–239. doi: 10.1007/978-1-4939-0897-4_10.
 54. Шендеров Б. А., Голубев В. Л., Данилов А. Б., Прищепа А. В. Кишечная микробиота человека и нейродегенеративные заболевания. *Политклиника*. 2016; 1–1: 7–13. [Shenderov B. A., Golubev V. L., Danilov A. B., Prishchepa A. V. Kishchnaya mikrobiota cheloveka i neirodegenerativnye zabolevaniya. *Poliklinika*. 2016; 1–1: 7–13. (in Russian)]
 55. Clarke M. B., Hughes D. T., Zhu C., Boedeker E. C., Sperandio V. The QseC sensor kinase: A bacterial adrenergic receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103: 10420–10425. doi: 10.1073/pnas.0604343103.
 56. Vlisidou I., Lyte M., van Diemen P. M., Hawes P., Monaghan P., Wallis T. S., Stevens M. P. The neuroendocrine stress hormone norepinephrine augments *Escherichia coli* O157: H7-induced enteritis and adherence in a bovine ligated ileal loop model of infection. *Infect Immunol*. 2004; 72: 5446–5451. doi: 10.1128/iai.72.9.5446-5451.2004.
 57. Олескин А. В., Шендерова Б. А., Роговского В. Социальность микроорганизмов и взаимоотношения в системе микробиота–хозяин. Роль нейромедиаторов. Издательство Московского университета. 2020; 286. [Oleskin A. V., Shenderova B. A., Rogovskogo V. Sotsial'nost' mikroorganizmov i vzaimootnosheniya v sisteme mikrobiota-khozyain. Rol' neiromediatorov. Izdatel'stvo Moskovskogo Universiteta. 2020; 286. (in Russian)]
 58. Guarino C. M. P. L., Sessa R., Altomare A., Cocca S., Pietro M. D., Carotti S., Schiavoni G., Alloni R., Emerenziani S., Morini S., Severi C., Cicala M. Human colonic myogenic dysfunction induced by mucosal lipopolysaccharide translocation and oxidative stress. *Digestive and Liver Disease*. 2013; 45 (12): 1011–1016. doi: 10.1016/j.dld.2013.06.001.
 59. Aguilera M., Cerdà-Cuellar M., Martínez V. Antibiotic-induced dysbiosis alters host–bacterial interactions and leads to colonic sensory and motor changes in mice. *Gut Microbes*. 2015; 6 (1): 10–23. doi: 10.4161/19490976.2014.990790.
 60. McClure R., Massari P. TLR-dependent human mucosal epithelial cell responses to microbial pathogens. *Frontiers in immunology*. 2014; 5: 386–398. doi: 10.3389/fimmu.2014.00386.
 61. Asano Y., Hiramoto T., Nishino R., Aiba Y., Kimura T., Yoshihara K., Koga Y., Sudo N. Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012; 303 (11): G1288–G1295. doi: 10.1152/ajpgi.00341.2012.
 62. McDermott A. J., Huffnagle G. B. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology*. 2014; 142: 24–31. doi: 10.1111/imm.12231.
 63. Rook G. A., Lowry C. A., Raison C. L. Lymphocytes in neuroprotection, cognition and emotion: is intolerance really the answer? *Brain Behav Immun*. 2011; 25 (4): 591–601. doi: 10.1016/j.bbi.2010.12.005.
 64. Viswanathan J., Haapasalo A., Kurkinen K. M. A., Natunen T., Mäkinen P., Bertram L., Soininen H., Tanzi R. E., Hiltunen M. Ubiquitin-1 modulates γ -secretase-mediated ϵ -site cleavage in neuronal cells. *Biochemistry*. 2013; 52 (22): 3899–3912. doi: 10.1021/bi400138p.
 65. Воеводкина А. Ю., Хайтович А. Б. Микробиом и его влияние на здоровье человека. *Актуальная медицина*. 2018; 283–289. [Voevodkina A. Yu., Khaitovich A. B. Mikrobiom i ego vliyaniye na zdorov'e cheloveka. *Aktual'naya Meditsina*. 2018; 283–289. (in Russian)]
 66. Ochoa-Reparaz J., Mielcarz D. W., Begum-Haque S., Kasper L. H. Gut, bugs, and brain: role of commensal bacteria in the control of central nervous system disease. *Annals Neurol*. 2011; 69. (2): 240–247. doi: 10.1002/ana.22344.
 67. Neufeld K. M., Kang N., Bienenstock J., Foster J. A. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neuro-*

gastroenterology Motil. 2011; 23 (3): 255–265. doi: 10.1111/j.1365-2982.2010.01620.x.

68. Беляева Л. Е. Способно ли регулярное потребление «функциональной пищи» замедлить скорость атерогенеза? Вестник ВГМУ. 2012; 11 (3): 15–27. [Belyaeva, L. E. Sposobno li regul'yarnoe potreblenie «funktsional'noi pishchi» zamedlit' skorost' aterogeneza? Vestnik VGMU. 2012; 11 (3): 15–27. (in Russian)]
69. Wang L., Christophersen C. T., So rich M. J., Gerber J. P., Angley M. T. Conlon Increased abundance of *Sutterella* spp. and *Ruminococcus torques* in feces of children with autism spectrum disorder. Mol Autism. 2013; 4 (1): 42–44. doi: 10.1186/2040-2392-4-42.
70. Bik E. M., Ugalde J. A., Cousins J., Goddard A. D., Richman J., Apte Z. S. Microbial biotransformations in the human distal gut. Br J Pharmacol. 2018; 175 (24): 4404–4414. doi: 10.1111/bph.14085.
71. Cheng L. H., Liu Y. W., Wu C. C., Wang S., Tsai Y. C. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. Journal of Food and Drug Analysis. 2019; 27: 1–17. doi: 10.1016/j.jfda.2019.01.002.
72. Dinan T. G., Stilling R. M., Stanton, C., Cryan, J. F. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior. Journal of psychiatric research. 2015; 63: 1–9. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.02.021.
73. Sarkar A., Lehto S. M., Harty S., Dinan T. G., Cryan J. F., Burnet P. W. Psychobiotics and the manipulation of bacteria–gut–brain signals. Trends in neurosciences. 2016; 39 (11): 763–781. doi: 10.1016/j.tins.2016.09.002.
74. Wang L. W., Tancredi D. J., Thomas D. W. The prevalence of gastrointestinal problems in children across the United States with autism spectrum disorders from families with multiple affected members. J Dev Behav Pediatr. 2011; 32 (5): 351–360. doi: 10.1097/dbp.0b013e31821bd06a.
75. Kumar A., Singh A. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. Pharmacological Reports. 2015; 67(2): 195–203. doi: 10.1016/j.pharep.2014.09.004.
76. Agahi A., Hamidi G. A., Daneshvar R., Hamdieh M., Soheili M., Alinaghypour A., Taba S. M. E., Salami M. Does severity of Alzheimer's disease contribute to its responsiveness to modifying gut microbiota? A double blind clinical trial. Front Neurol. 2018; 9: 662–670. doi: 10.3389/fneur.2018.00662.
77. Leblhuber F., Steiner K., Schuetz B., Fuchs D., Gostner J. M. Probiotic supplementation in patients with Alzheimer's dementia—an explorative intervention study. Curr Alzheimer Res. 2018; 15 (12): 1106–1113. doi: 10.2174/1389200219666180813144834.
78. Bonfili L., Cecarini V., Cuccioloni M., Angeletti M., Berardi S., Scarpona S., Rossi G., Eleuteri A. M. SLAB51 probiotic formulation activates SIRT1 pathway promoting antioxidant and neuroprotective effects in an AD mouse model. Mol Neurobiol. 2018; 55 (10): 7987–8000. doi: 10.1007/s12035-018-0973-4.
79. Фефелова Ю. А., Сергеева Е. Ю., Новикова Л. В., Климина Г. М. Влияние характера питания на SIRTUIN1-опосредованное изменение метаболических процессов. Вопросы питания. 2016; 85 (4): 1–9. [Fefelova Yu. A., Sergeeva E. Yu., Novikova L. V., Klimina G. M. Vliyanie kharaktera pitaniya na SIRTUIN1-oposredovannoe izmenenie metabolicheskikh protsessov. Voprosy Pitaniya. 2016; 85 (4): 1–9. (in Russian)] doi: 10.24411/0042-8833-2016-00045.
80. Azm S. A. N., Djazayeri A., Safa, M., Azami K., Ahmadvand B., Sabbaghziarani F., Sharifzadeh M., Vafa M. Lactobacilli and bifidobacteria ameliorate memory and learning deficits and oxidative stress in β -amyloid (1–42) injected rats. App Physiol Nutr Metab 2018; 43 (7): 718–726. doi: 10.1139/apnm-2017-0648.
81. Fasano A., Visanji N. P., Liu L. W., Lang A. E., Pfeiffer R. F. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2015; 14 (6): 625–639. doi: 10.1016/s1474-4422(15)00007-1.
82. Tamtaji O. R., Taghizadeh M., Kakhaki R. D., Kouchki E., Bahmani F., Botzabadi S., Oryan S., Mift A., Asemi Z. Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Nutr. 2018; 38 (2): 203–206. doi: 10.1016/j.clnu.2018.05.018.
83. Botzabadi S., Oryan S., Eidi A., Aghadavod E., Kakhaki R. D., Tamtaji O. R., Taghizadeh M., Asemi Z. The effects of probiotic supplementation on gene expression related to inflammation, insulin and lipid in patients with parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arch Iran Med. 2018; 21 (7): 289–295.
84. Harding K. L., Judah R. D., Gant C. E. Outcome-based comparison of Ritalin® versus food-supplement treated children with AD/HD. Altern Med Rev. 2003; 8 (3): 319–330.
85. Rampello L., Alvano A., Battaglia G., Bruno V., Raffaele R., Nicoletti F. Tic disorders: from pathophysiology to treatment. J Neurol. 2006; 253 (1): 1–15. doi: 10.1007/s00415-005-0008-8.
86. Zhao H., Shi Y., Luo X., Peng L., Yang Y., Zou L. The effect of fecal microbiota transplantation on a child with tourette syndrome. Case Rep Med. 2017; 2017: 1–3. doi: 10.1155/2017/6165239.
87. Grundgeiger T., Bayen U. J., Horn S. S. Effects of sleep deprivation on prospective memory. Memory. 2014; 22 (6): 679–686. doi: 10.1080/09658211.2013.812220.
88. Kitaoka K., Uchida K., Okamoto N., Chikahisa S., Miyazaki T., Takeda E., Séi H. Fermented ginseng improves the first-night effect in humans. Sleep. 2009; 32 (3): 413–421. doi: 10.1093/sleep/32.3.413.
89. Martinovich K., Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. Neuropsychopharmacology. 2008; 33 (1): 73–83. doi: 10.1038/sj.npp.1301571.
90. Silverman M. N., Sternberg E. M. Glucocorticoid regulation of inflammation and its functional correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction. Ann N Y Acad Sci. 2012; 1261 (1): 55–63. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06633.x.
91. Allen A. P., Hutch W., Borre Y. E., Kennedy P. J., Temko A., Boylan G., Murphy E., Cryan J. F., Dinan T. G., Clarke G. Bifidobacterium longum 1714 as a translational psychobiotic: modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. Transl Psychiatry. 2016; 6 (11): 939–946. doi: 10.1038/tp.2016.191.
92. Mohammadi A. A., Jazayeri S., Khosravi-Darani K., Solati Z., Mohammadpour N., Asemi Z., Adab Z., Dialali M., Tehrani-Doost M., Hosseini M., Eghesdadi S. 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: 10.1179/1476830515y.00000000023.
93. Messaoudi M., Lalonde R., Violle N., Javelot H., Desor D., Nejd A., Bisson J.-F., Rougeot C., Pichelin M., Cazaubiel M., Cazaubiel J.-M. 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 (5): 755–764. doi: 10.1017/s0007114510004319.
94. Stoyanova L. G., Vodolazov I. V., Dbar S. D., Oleskin A. V et al. Probiotic strains of *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* produce neuroactive substances. Journal of Hygienic Engineering and Design. 2017; 20: 25–31. doi: 10.1134/s0003683818060157.
95. Стоянова Л. Г., Устюгова Е. А., Непрусов А. И. Антимикробные метаболиты молочнокислых бактерий: разнообразие и свойства (обзор). Прикл. Биохим. Микробиол. 2012; 48 (3): 259–275. [Stoyanova L. G., Ustyugova E. A., Netrusov A. I. Antimicrobial metabolites of lactic acid bacteria: diversity and properties (review). Prikl Biochem Microbiol. 2012; 48 (3): 259–275 (in Russian)]
96. Стоянова Л. Г. Выделение и идентификация молочнокислых бактерий *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* с антимикробным действием. Известия Тимирязевской сельскохозяйственной академии 2017; 5: 41–617. [Stoyanova L. G. Isolation and identification of lactic acid bacteria *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* with antimicrobial action. Proceedings of the Timiryazev Agricultural Academy. 2017; 5: 41–617. (in Russian)]
97. Стоянова Л. Г., Егоров Н. С. Получение низинпродуцирующих бактерий методом слияния протопластов двух родственных штаммов *Lactococcus lactis* subsp. *lactis*, низкоактивных по синтезу низина. Микробиология. 1998; 67 (1): 47–54. [Stoyanova L. G., Egorov N. S. Poluchenie nizinprodutsiruyushchikh bakterii metodom sliyaniya protoplastov dvukh rodstvennykh shtammov *Lactococcus lactis* subsp. *lactis*, nizkoaktivnykh po sintezu nizina. Mikrobiologiya. 1998; 67 (1): 47–54. (in Russian)]
98. Стоянова Л. Г., Сульtimoва Т. Д., Непрусов А. И. Установление таксономического положения новых бактериоцинопродуцирующих штаммов *Lactococcus lactis*. Вестник Московского Университета. серия. Биология. 2008; 4: 154–157. [Stoyanova L. G., Sul'timova T. D., Netrusov A. I. Ustanovlenie taksonomicheskogo polozheniya novykh bakteriotsinprodutsiruyushchikh shtammov *Lactococcus lactis*. Vestnik Moskovskogo Universiteta. seriya Biologiya. 2008; 4: 154–157. (in Russian)]

Информация об авторах

Дбар Сария Джоновна — аспирантка 2 курса кафедры микробиологии, биологического факультета Московского Государственного университета им. М. В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация. ORCID 0000-0001-6997-7846

Стоянова Лидия Григорьевна – д. б. н., в. н. с. кафедры микробиологии, биологического факультета Московского Государственного университета им. М. В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

About the authors

Sariya D. Dbar — 2nd year postgraduate student of the Microbiology Department, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation. ORCID 0000-0001-6997-7846

Lidia G. Stoyanova — D.Sc. in biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation