

# Znaczenie „zapomnianego narządu” — mikrobioty jelitowej — w rozwoju i terapii zaburzeń neuropsychiatrycznych

## The importance of „forgotten organ”: gut microbiota in the development and therapy of neuropsychiatric disorders

Hanna Karakuła-Juchnowicz

I Klinika Psychiatrii, Psychoterapii i Wczesnej Interwencji, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

### STRESZCZENIE

W ostatnich latach wiedza dotycząca znaczenia ekosystemu jelitowego dla utrzymania homeostazy organizmu ludzkiego znacząco się pogłębiła. Coraz więcej dowodów potwierdza, że mikrobiota jelitowa to kluczowy mediator dwukierunkowej komunikacji pomiędzy przewodem pokarmowym i centralnym układem nerwowym. Oś mózg-mikrobiota-jelita stała się atrakcyjnym punktem uchwytu terapii licznych zaburzeń związanych ze zdrowiem psychicznym. Proponowanymi formami terapii są psychobiotyki, będące grupą ściśle wyselekcjonowanych probiotyków, wykazujących korzystne działanie na stan psychiczny oraz prebiotyki czyli substancje stymulujące rozwój ekosystemu jelitowego. W porównaniu z populacją osób zdrowych pacjenci cierpiący na zaburzenia neuropsychiatryczne mają inny ilościowy i jakościowy skład mikrobioty jelitowej. Zmiany te potwierdzono u osób z autyzmem, depresją, schizofrenią, chorobą afektywną dwubiegunową, chorobą Parkinsona i Alzheimerem. Wstępne wyniki badań obserwacyjnych, translacyjnych i interwencyjnych są bardzo obiecujące. Dalsze prace badawcze umożliwią w pełni zdeterminowanie znaczenia mikroorganizmów w utrzymaniu zdrowia oraz terapii zaburzeń neuropsychicznych.

Forum Medycyny Rodzinnej 2020, tom 14, nr 6, 265–280

Słowa kluczowe: oś mózg-mikrobiota-jelita, psychobiotyki, zaburzenia neuropsychiatryczne

### ABSTRACT

In recent years, there has been a marked increase in knowledge about the importance of gut eubiosis for homeostasis maintenance. More and more evidence confirms the gut microbiota is a crucial mediator of bidirectional communication between the gastrointestinal tract and the central nervous system. The brain-microbiota-gut axis is an attractive thera-

### Adres do korespondencji:

Hanna Karakuła-Juchnowicz  
I Klinika Psychiatrii, Psychoterapii  
i Wczesnej Interwencji  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
ul. Głuska 1, 20-439 Lublin  
e-mail: hanna.karakuła-juchnowicz@umlub.pl  
Copyright © 2020 Via Medica  
ISSN 1897-3590

peutic target for many disorders, including mental illness. The proposed form of therapy are psychobiotics — highly selected probiotics with a positive effect on mental state, and prebiotics — substances induce the growth of microorganisms. Patients suffering from neuropsychiatric disorders have a different quantitative, and qualitative composition of the gut microbiota compared the healthy persons. These changes have been confirmed in individuals with autism, depression, schizophrenia, bipolar disorder, Parkinson's, and Alzheimer's diseases. Preliminary observational, translational and interventional studies are very promising. Further research could help to determine the importance of microorganisms in maintaining health and therapy of neuropsychiatric disorders.

Forum Medycyny Rodzinnej 2020, tom 14, nr 6, 265–280

**Key words:** brain-microbiota-gut axis, psychobiotics, neuropsychiatric disorders

### KONCEPCJA OSI JELITA-MIKROBIOTA-MÓZG

Minęło ponad 2000 lat od sformułowania przez Hipokratesa koncepcji „jelitowego” pochodzenia chorób („wszystkie choroby zaczynają się w jelitach”), jednak maksyma ta nadal inspiruje badaczy do dogłębnej analizy budowy i funkcji przewodu pokarmowego [1, 2]. Przewód pokarmowy oddziałuje na liczne organy i narządy, w tym układ nerwowy. Jelita oraz mózg są obecnie uważane za nierozzerwalne, wzajemnie powiązane ogniwa. Wcześniej prace koncentrowały się na tej zależności w kontekście odczuwaniu głodu i sytości, jednak coraz więcej analiz skupia się na powiązaniu tych układów dla procesów takich jak pamięć, uczenie się, emocje, nastroj [1].

Spoiwem łączącym funkcjonowanie układów pokarmowego i nerwowego jest mikrobiom jelitowy, czyli zespół mikroorganizmów, między innymi bakterii, wirusów, grzybów nazywanych współcześnie mikrobiotą wraz z zestawem swoich genów i bytujących w przewodzie pokarmowym gospodarza (człowieka) [3]. Komunikacja pomiędzy przewodem pokarmowym i centralnym układem nerwowym zachodzi poprzez nerw błędny, autonomiczny układ nerwowy jelit oraz szlaki biochemiczne związane z syntezą licznych substancji takich jak immunoglobuliny, krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe oraz neuroprzekazniki [1, 2].

Znaczeniem osi mózg–mikrobiota–jelita interesują się badacze licznych dziedzin: psychiatrii, neurologii, mikrobiologii, żywienia i dietetyki. Interdyscyplinarność tego zagadnienia spowodowała wykładniczy wzrost liczby badań w tym zakresie w ciągu ostatnich 10 lat [3].

### MIKROBIOTA JELITOWA KLUCZOWYM ELEMENTEM FUNKCJONOWANIA OSI JELITOWO-MÓZGOWEJ

Pomimo mikroskopijnych rozmiarów, mikrobiota stanowi około 1,5–2 kg masy ciała gospodarza. Nazywana także „zapomnianym narządem”, jest uznawana za jeden z krytycznych wyznaczników i czynników regulatorowych jego stanu zdrowia oraz obecności chorób [4, 5]. Stosunek liczby komórek bakteryjnych do komórek ludzkich ma się jak 1,3 do 1, jednak na poziomie genetycznym, 99% genów stanowią geny naszego ekosystemu. Poza restrykcyjnymi warunkami laboratoryjnymi, ssaki nigdy nie funkcjonowały bez mikrobioty, można więc uznać, że człowiek i jego ekosystem są od siebie zależne [6]. Powstały w 1991 termin *holobiont* to koncepcja opisująca jednostkę ekologiczną, którą stanowi człowiek (żywiciel) wraz z jego symbiotyczną mikrobiotą [3].

Niestety, nie w pełni poznano znaczenie funkcjonalnej symbiozy, jaka istnieje pomiędzy organizmem ludzkim i jego mikrobiotą,



**Znaczeniem osi mózg–mikrobiota–jelita interesują się badacze licznych dziedzin: psychiatrii, neurologii, mikrobiologii, żywienia i dietetyki**

a w szczególności roli ekosystemu jelitowego w utrzymaniu zdrowia psychicznego, pracy mózgu. Nieocenione w analizie tych zależności i ich dokładnych mechanizmów są badania modelowe [7, 8]. Różnice w fizjologii, neurorozwoju, procesach immunologicznych uniemożliwiają jednak bezpośrednią ekstrapolację wyników badań modelowych na organizm ludzki. Badane są zwierzęta gnotobiotyczne (pozbawione mikrobioty czyli germ-free lub których przewód pokarmowy zasiedlono specyficznymi, dobrze znanymi szczepami bakterii, czyli mono-, bi-, polibionty) oraz leczone antybiotykami (co inicjuje zmiany w składzie mikrobioty jelitowej) [3, 8]. Transplantacja kału (FMT, *fecal microbiota transplant*) jest kolejną metodą stosowaną w badaniach nad mikrobiotą. Polega na transferze mikrobioty jelitowej od jednego osobnika do drugiego, drogą doustną lub przy zastosowaniu kolonoskopii. Umożliwia to „humanizację” mikrobioty gryzoni [9].

Klarownego zestawienia dowodów potwierdzających koncepcję, że mikrobiota jelitowa zapewnia prawidłową komunikację i homeostazę pomiędzy układem pokarmowym i nerwowym, dokonali Cryan i wsp. [3]:

1. Zwierzęta germ-free (czyli „jałowe”, pozbawione mikrobioty jelitowej) mają inaczej rozwinięty układ nerwowy w porównaniu z osobnikami „posiadającymi” mikrobiotę.
2. Podanie określonych szczepów bakterii zwierzętom doświadczalnym wpływa na zmiany w ich zachowaniu, co potwierdzają również wyniki badań klinicznych z udziałem ludzi.
3. W badaniach populacyjnych, u osób narażonych na infekcje, obserwowano objawy ze strony osi mózg–jelita, a w doświadczeniach na modelu zwierzęcym, infekcja wpływała na zmiany w zachowaniu, pomimo braku aktywacji immunologicznej.
4. W badaniach przedklinicznych podawanie antybiotyków we wczesnym okresie życia wpływało na długoterminowe zmiany

w obrębie układu nerwowego (mózgu, rdzenia przedłużonego oraz enteryczne (jelitowy) układu nerwowego.

5. W praktyce klinicznej antybiotykoterapia celowana jest skuteczną metodą leczenia encefalopatii wątrobowej.

#### MODULACJA OSI JELITA–MIKROBIOTA–MÓZG

Materiał genetyczny człowieka jest zasadniczo stabilny przez całe życie, podczas gdy materiał genetyczny mikrobiomu — bardziej zróżnicowany i podatny na czynniki zewnętrzne [10]. Niesie to ze sobą ryzyko niebezpieczeństwa (jego niekorzystnych modyfikacji) w przypadku ekspozycji na szkodliwe wpływy środowiskowe (np. zanieczyszczenia, antybiotyki). Zwiększa to jednak potencjał mikrobioty jako potencjalnego punktu uchwytu licznych terapii. Oś mózg–mikrobiota–jelita stała się w związku z tym atrakcyjnym celem opracowania nowych form leczenia zaburzeń neuropsychiatrycznych [11].

Przykładem proponowanej formy leczenia schorzeń oraz zaburzeń związanych ze zdrowiem psychicznym są probiotyki, a w szczególności należące do nich psychobiotyki [11, 12]. Probiotyki wchodzą w interakcję z mikrobiotą jelitową oraz nabłonkiem przewodu pokarmowego gospodarza i mają szerokie spektrum działania na jego organizm. Psychobiotyki, poza właściwościami specyficznymi dla probiotyków, wpływają na procesy zachodzące między przewodem pokarmowym i mózgiem [13, 14].

W ciągu ostatniej dekady wzrosła liczba doniesień wyjaśniających potencjalne mechanizmy działania probiotyków na zachowanie i procesy neuronalne, w tym neurotransmisję, neurogenezę, ekspresjęuropeptydów, neurozapalenie [13]. Wiele badań modelowych potwierdza, że wyselekcjonowane szczepy bakterii, ich mieszaniny mają zdolność do zmniejszenia nasilenia objawów związanych z procesami psychicznymi charakterystycznymi dla lęku, depresji czy zaburzeń ze spektrum autyzmu (ASD, *autism spectrum disorder*) [13].



**Proponowaną formą leczenia schorzeń oraz zaburzeń związanych ze zdrowiem psychicznym są probiotyki, a w szczególności należące do nich psychobiotyki**

Na przykład *Faecalibacterium prausnitzii* (ATCC 27766) swoje właściwości przeciwłkowe i przeciwdepresyjne zawdzięczają zdolności do działania przeciwzapalnego (stymulacji produkcji krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych [SCFA, *short chain fatty acids*] i interleukiny-10 [IL-10, *interleukine 10*]) oraz zmniejszenia stężeń kortykosteronu i interleukiny 6 (IL-6) we krwi [15].

Innymi związkami, które budzą duże zainteresowanie, są prebiotyki, czyli substraty, które dzięki selektywnemu wykorzystywaniu przez mikrobiotę żywiciela przynoszą korzyści zdrowotne. Zaliczają się do nich fruktooligo- i galaktooligosachardy (FOS i GOS), inulina, skrobia oporna i inne rozpuszczalne frakcje błonnika pokarmowego. Prebiotyki nie wpływają na skład ani aktywność mikrobioty w sposób jasny do przewidzenia [16].

Suplementacja prebiotyczna zmniejsza reakcję na stres, niepokój i wpływa pozytywnie na procesy poznawcze i uczenia się [17, 18]. W badaniach modelowych wykazano ich zdolność do zwiększenia ekspresji neurotrofowego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*) hipokampu, aktywności neuronalnej podwzgórze [19]. Podanie myszom GOS wpłynęło na zmniejszenie lęku wywołanego stanem zapalnym [20], a przyjmowanie ich w połączeniu z FOS powodowało zmniejszenie odpowiedzi hormonalnej na stres (uwalniania kortykosteronu) oraz zachowań typowych dla fenotypu lęku [19]. Pozytywne działanie prebiotyków potwierdzają wyniki badania z udziałem zdrowych ochotników, u których podawanie GOS przyczyniło się zahamowania neuroendokrynej odpowiedzi na stres [21].

### JAK MIKROBIOTA JELITOWA WPŁYWA NA MÓZG?

Już 30 lat temu na podstawie metod obrazowania dowiedziono, że mechaniczne zmiany w jelitach (rozciąganie) aktywują kluczowe sieci neuronalne mózgu [22]. Obecnie metody łączące ocenę aktywności sieci mózgowy i mikroekologii przewodu pokarmowego

umożliwiają identyfikację mediatorów osi jelita–mikrobiota–mózg i sprecyzowanie bezpośredniego wpływu mikrobioty na funkcje centralnego układu nerwowego (CUN) [23].

Wykazano między innymi zdolność szczepu *Lactobacillus rhamnosus* JB-1 do aktywacji szlaków metabolicznych syntezy kwasu gamma-aminomasłowego (GABA). Czterotygodniowa suplementacja zwiększała produkcję neurotransmitera o około 25% [24]. U zdrowych kobiet spożycie fermentowanego napoju mlecznego zawierającego mieszanke 4 szczepów bakteryjnych zmieniało spoczynkową aktywność licznych regionów mózgu [25]. W badaniu z udziałem pacjentów cierpiących na zespół jelita drażliwego (IBS, *irritable bowel syndrome*) wykazano, że odpowiedź na negatywne bodźce jest warunkowana stosunkiem bakterii *Prevotella* do *Bacteroides* w przewodzie pokarmowym, a przyjmowanie *Bifidobacterium longum* zmieniało tę odpowiedź i wpływało na aktywność ciała migdałowatego oraz regionów czołowo-limbicznych [26].

## MIKROBIOM JELITOWY A ZABURZENIA PSYCHICZNE

### ■ Stres

Stres na skutek odczuwanego zagrożenia wywołuje zaburzenia homeostazy organizmu i aktywacji osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (HPA, *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*) oraz natychmiastowe uwalnianie kortyzolu [27]. Po ustąpieniu zagrożenia powinno dojść do wyrównania istniejących nieprawidłowości. Narażenie na liczne, współdziałające i wzmacniające się czynniki stresowe prowadzi do dysregulacji osi HPA i może skutkować rozwojem wielu chorób przewlekłych [3]. Zależność pomiędzy stresem a mikrobiotą jest dwukierunkowa, co stwarza szansę na zmianę negatywnych skutków stresu poprzez zmianę profilu ekosystemu jelitowego [28]. Najczęściej testowane są szczepy gatunku *Lactobacillus*. W badaniach z udziałem ludzi wykazano skuteczność preparatów zawierających *L. acidophilus* Rosell-52,



**Zależność pomiędzy stresem a mikrobiotą jest dwukierunkowa, co stwarza szansę na zmianę negatywnych skutków stresu poprzez zmianę profilu ekosystemu jelitowego**

*B. longum* Rosell-175, *L. casei* Shirota YIT 9029 oraz *L. plantarum* DR7 [29–31]. U osób zdrowych obserwowano zmniejszenie nasilenia dolegliwości żołądkowo-jelitowych wywołanych bodźcami stresowymi oraz objawów fizycznych. Zastosowanie probiotyku (*L. plantarum* DR7 oraz mieszanki *L. acidophilus* Rosell-52, *B. longum* Rosell-175) wpłynęło także na zmniejszenie odpowiedzi osi HPA (stężenie kortyzolu w badanym materiale biologicznym) wywołanej negatywnymi bodźcami stresowymi [31, 32]. Dotychczas w badaniach z udziałem ludzi skupiano się na grupach osób dorosłych, jednak doświadczenia modelowe są szczególnie obiecujące w łagodzeniu stresu w krytycznym, wczesnym okresie życia, gdy jest on wywołany zjawiskiem separacji potomstwa od matki [33, 34]. Biorąc pod uwagę bezpieczny profil stosowania probiotyków oraz współczesne tempo życia, wydaje się, że w ten rodzaj wsparcia stanie się niezwykle popularny, szczególnie w krajach wysokorozwiniętych [3, 14].

### ■ Zaburzenia funkcji poznawczych

Wyniki wielu badań przedklinicznych potwierdzają, że mikrobiota jelitowa uczestniczy w modulacji funkcji poznawczych na wielu poziomach [3, 35]. Wyniki badań klinicznych (w znacznie mniejszej ilości) są również obiecujące. Skład mikrobioty jelitowej może być czynnikiem pośredniczącym w problemach poznawczych osób z nadmierną masą ciała. Gorsze wyniki testów oceniających szybkość, koncentrację uwagi i elastyczność poznawczą oraz zmiany w aktywności neuronalnej w niektórych rejonach mózgu u osób z nieprawidłowym wskaźnikiem BMI (*body mass index*) były związane z odmiennym profilem mikrobioty jelitowej, w porównaniu z profilem osób szczupłych [36]. Profil mikrobioty jelitowej w pierwszym roku życia okazał się także czynnikiem związanym z procesami poznawczymi dzieci. Lepszy rozwój wiązał się z wyższą liczebnością bakterii *Bacteroides* [37].

Probiotyki mogą mieć zastosowanie w poprawie funkcji poznawczych, zarówno wśród

osób zdrowych, jak i tych, u których wydajność poznawcza została osłabiona w wyniku procesu chorobowego. Suplementacja może także być pomocna w opóźnieniu procesów pogorszenia sprawności intelektualnej związanej z wiekiem, czego dowodzi wynik badania z udziałem osób w wieku 60–75 lat przyjmujących szczep *Lactobacillus helveticus* IDCC3801 [38]. Poprawę funkcji kognitywnych w wyniku probiotykoterapii obserwowano również w młodszych grupach wiekowych [31, 39], a także u pacjentów zarażonych wirusem HIV (*human immunodeficiency virus*) [40, 41]. Modulacja osi mózg–mikrobiota–jelita jest obiecującą strategią w odwracaniu niezwykle poważnych zaburzeń, o czym świadczy poprawa w zakresie objawów osób cierpiących na łagodne zaburzenia funkcji poznawczych czy chorobę Alzheimera w wyniku suplementacji probiotycznej [42–44].

### ■ Autyzm

Wyniki licznych badań obserwacyjnych potwierdzają zmiany ekosystemu jelitowego wśród pacjentów z zaburzeniami ASD w porównaniu z osobami zdrowymi [45–49]. Opiswane rozbieżności obejmują mniejszą liczebność (uznawanych za korzystne) *Bifidobacterium* oraz nadreprezentację potencjalnych patogenów (*Clostridia*, *Desulfovibrio*). W próbkach kału pobranych od pacjentów z ASD odnotowaną większą, w porównaniu z osobami zdrowymi, liczebność *C. perfringens* oraz zwiększoną ekspresję pochodzącego od bakterii genu *cpb2*. Gen ten koduje toksynę mającą zdolność indukcji zaburzeń żołądkowo-jelitowych, często doświadczanych przez pacjentów z ASD [50].

Pomimo licznych dowodów na zaburzenia osi mózgowo-jelitowej, brakuje badań interwencyjnych, których wyniki potwierdziłyby skuteczność terapii nakierowanej na jej modulację w autyzmie. W jednym badaniu, transfer mikrobioty prowadził do poprawy w zachowaniu i zmniejszeniu objawy ze strony przewodu pokarmowego pacjentów z ASD [51]. W przeprowadzonym metodą

”  
**Skład mikrobioty jelitowej może być czynnikiem pośredniczącym w problemach poznawczych osób z nadmierną masą ciała**



podwójnie ślepej próby badaniu klinicznym z randomizacją włączenie diety eliminacyjnej (bezglutenowa, bezkazeinowa) połączone z suplementacją GOS zmniejszało nasilenie objawów behawioralnych, co było prawdopodobnie efektem wzrostu liczebności potencjalnie korzystnych bakterii *B. longum* [18].

### ■ Depresja

Wiele wyników badań przedklinicznych potwierdziło, że suplementacja probiotyczna jest obiecującą formą koterapii depresji [19, 52–54]. Korzystny wpływ bakterii wiąże się między innymi z ich zdolnością do zmniejszenia stężenia czynników prozapalnych oraz modulację aktywności osi HPA. Wyniki badań z udziałem ludzi potwierdzają różnice w składzie mikrobioty przewodu pokarmowego między osobami zdrowymi a tymi, u których zdiagnozowano depresję [54–57]. Pomimo licznych doniesień brakuje konsensusu co do tego, jakie zmiany w składzie mikrobioty można uznać za charakterystyczne dla zaburzeń nastroju. Sugeruje się, że różnice w profilu ekosystemu jelit są ściśle związane z fazą choroby (faza ostra, remisja) oraz odpowiedzią na leczenie [56]. U pacjentów, u których pomimo wdrożonej farmakoterapii nie obserwowano poprawy, wykazano większą  $\alpha$ -różnorodność mikrobioty, w porównaniu z pacjentami, u których doszło do zmniejszenia nasilenia objawów. Mniejsza liczebność *Firmicutes* była związana z wyższym nasileniem objawów depresji [56]. Rolę bakterii przewodu pokarmowego w rozwoju lub podtrzymaniu objawów zaburzeń nastroju potwierdza badanie modelowe, w którym transfer bakterii pacjentów z depresją powodował pojawienie się objawów zaburzeń nastroju i lęku u zwierząt [54, 57]. W największym przeprowadzonym do tej pory badaniu determinującym znaczenie osi mózg–mikrobiota–jelita w tych zaburzeniach (1000 osób) wykazano, że osoby przejawiające cechy depresji charakteryzowały się niższą obfitością *Faecalibacterium* oraz innych gatunków bakterii. Wyższa jakość życia badanych wiązała się z większą liczebnością

producentów kwasu masłowego (między innymi bakterii *Coprococcus*, których liczebność była niższa w grupie badanych przejawiających cechy depresji) [58]. Istnieją również doniesienia, że przyjmowanie leków przeciwdepresyjnych wiąże się ze zwiększeniem różnorodności mikrobioty jelitowej, jednak nie zostało jednoznacznie wyjaśnione, czy zmiany te są zaangażowane w potencjał terapeutyczny włączonej farmakoterapii [59, 60].

W ostatnich latach wzrosła liczba badań klinicznych oceniających skuteczność probiotykoterapii w zaburzeniach afektywnych. Wyniki nie wszystkich potwierdzają protekcyjne działanie suplementacji probiotycznej [38, 61], jednak rezultaty dotychczas poczynionych metaanaliz są zadowalające. Probiotyki wydają się uzyskiwać szczególnie korzystny efekt u osób poniżej 65. roku życia oraz tych ze zdiagnozowaną depresją [62, 63]. Wśród szczepów o potencjalne przeciwdepresyjnym wymieniane są między innymi *L. acidophilus*, *L. casei*, *B. bifidum*, *L. rhamnosus* HN001, *L. helveticus*, *B. longum*, *C. butyricum* [62, 63].

### ■ Schizofrenia

Hipotezy dotyczące związku pomiędzy ekosystemem jelitowym i schizofrenią bazują głównie na przesłankach koncepcji immunologicznej patogenezы zaburzeń psychotycznych i dowiedzionej istotnej roli mikrobioty dla homeostazy układu odpornościowego [64]. Znaczenie mikrobioty w modulacji neurochemicznej mózgu w zaburzeniach psychotycznych potwierdza wynik badania modelowego, w którym transfer mikrobioty jelitowej pacjentów ze schizofrenią prowadził do zmniejszenia stężenia glutaminy oraz zwiększenie stężenia glutaminy i GABA hipokampu zwierząt [65].

W próbkach kału osób z grupy wysokiego ryzyka zaburzeń psychotycznych (UHR, *ultra-high risk of psychosis*) obserwowano większą liczebność bakterii *Clostridiales*, *Lactobacillales* i *Bacteroidales*, co pociągało za sobą zwiększoną produkcję SCFA oraz wzrost aktywności mikrogleju [66]. U pacjentów ze schizofrenią obserwuje się inny,

”  
**Wyniki badań z udziałem ludzi potwierdzają różnice w składzie mikrobioty przewodu pokarmowego między osobami zdrowymi a tymi, u których zdiagnozowano depresję**

w porównaniu ze zdrowymi, profil mikrobiologiczny jamy ustnej i gardła. Zmiany obejmują różnice liczebności niektórych gatunków mikroorganizmów (*Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Ascomycota*) oraz mniejszą  $\alpha$ -różnorodność bakterii u pacjentów, niezależnie od stosowanej farmakoterapii [67, 68]. Wykazano także, że większa obfitość *Succinivibrio* wiązała się z intensywniejszym nasileniem objawów psychopatologicznych chorych [69].

W żadnym z dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych nie wykazano protekcyjnego działania psychobiotyków w zakresie objawów chorobowych schizofrenii, jednak u mężczyzn przyjmujących dwuszczepowy preparat (*L. rhamnosus* GG i *B. animalis* subsp. *lactis* Bb12) obserwowano tendencję do zmniejszenia nasilenia objawów pozytywnych [70]. W innym badaniu, w którym nie oceniono objawów psychopatologicznych, suplementacja probiotyczna pomogła zmniejszyć nasilenie objawów żołądkowo-jelitowych doświadczanych przez pacjentów [71].

### **Zaburzenie afektywne dwubiegunowe**

Chociaż liczba przeprowadzonych badań nad osią mózgowo-jelitową w chorobie afektywnej dwubiegunowej jest niewielka, ich wyniki są niezwykle obiecujące. Bakterie *Flavonifractor* — powiązane z indukcją stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego są sugerowanym czynnikiem zwiększającym ryzyko pojawienia się zaburzenia afektywnego dwubiegunowego [72]. Zmiany w składzie mikrobiomu jelitowego pacjentów współistniały z subiektywną oceną nasilenia objawów, co budzi nadzieje na zmniejszenie ich poprzez suplementację psychobiotyczną [73]. Do zgłębienia tego tematu zachęcają wyniki badania klinicznego, w którym przyjmowanie probiotyku w okresie leczenia szpitalnego z powodu manii zmniejszało ryzyko kolejnej hospitalizacji [74].

### **Choroba Parkinsona**

W próbkach kału osób z chorobą Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) nieobjętych

leczeniem obserwowano nadreprezentację bakterii o potencjale prozapalnym [75]. Skład mikrobioty chorych jest jednak prawdopodobnie inny niż osób zdrowych, niezależnie od stosowanej farmakoterapii. U pacjentów z PD odnotowuje się między innymi zmniejszoną liczebność *Proteobacteria* oraz nadreprezentację *Enterobacteriaceae*, co pozytywnie korelowało z niestabilnością i zaburzeniami poruszania się (chodu) [76].

Wyniki badań przeprowadzonych przez Sampsona i wsp. [77] wskazują, że  $\alpha$ -synukleina (białko zaangażowane w patofizjologię PD) za pośrednictwem nerwu błędnego ma zdolność do przenikania z obwodu (na przykład przewód pokarmowy) do CUN. Transfer mikrobioty pacjentów z PD prowadził do nadmiernej ekspresji białka u zainfekowanych zwierząt. Leczenie ich antybiotykiem pomogło zredukować nasilenie rozwiniętych objawów ruchowych i neurozapalenia [77].

Nadal jednak brakuje zgodności w rezultatach przeprowadzonych do tej pory doświadczeń, a charakterystyczne zmiany profilu ekosystemu przewodu pokarmowego mogą być warunkowane rodzajem stosowanych leków [75, 78–81]. Jedna z analiz pozwoliła na wykazanie, że wraz z wydłużeniem okresu choroby następują zmiany w liczebności mikrobioty: zwiększenie *L. gasseri* i zmniejszenie *C. coccoides*, mimo że liczebność obydwu gatunków była mniejsza u osób z PD w porównaniu z populacją zdrową. Czas trwania zaburzenia wiązał się także dodatnio ze stosunkiem *Escherichia* do *Shigella* [79].

Pomimo tak wielu dowodów świadczących o istotnej roli mikrobioty jelitowej w PD liczba badań oceniających znaczenie klinicznej interwencji mającej na celu modulację składu mikrobioty jelitowej jest niewielka. Dowiedziono, że przyjmowanie napoju mlecznego zawierającego mieszankę szczepów probiotycznych oraz prebiotyku zmniejszało nasilenie zaparć, niezwykle często odnotowywanych w tej grupie pacjentów [82]. Trwające



**Chociaż liczba przeprowadzonych badań nad osią mózgowo-jelitową w chorobie afektywnej dwubiegunowej jest niewielka, ich wyniki są niezwykle obiecujące**

12 tygodni przyjmowanie probiotyku przyczyniło się do zmniejszenia objawów PD, przy jednoczesnej redukcji stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego oraz poprawie parametrów gospodarki węglowodanowej [83].

### ■ Choroba Alzheimera

Za powiązaniem choroby Alzheimera (AD, *Alzheimer disease*) z osią mózg–mikrobiota–jelita przemawia fakt, że zaangażowany w procesy neurodegeneracyjne  $\beta$ -amyloid, ze względu na swój potencjał przeciwbakteryjny, może zmieniać profil mikrobiotyczny [84]. Co więcej, niektóre bakterie wykazują zdolność produkcji białek o podobnej budowie molekularnej do  $\beta$ -amyloidu [85, 86], a ekspozycja komórek mózgu na niektóre z nich (*B. fragilis*) aktywuje szlaki zapalne zaangażowane

w procesy neurodegeneracyjne [87]. Dwie analizy potwierdziły różnice profilu mikrobioty przewodu pokarmowego osób z AD i osób zdrowych [88, 89]. Wykonanie punkcji lędźwiowej u pacjentów udowodniło, że zmiany te są silnie związane z ilościami nagromadzonych:  $\beta$ -amyloidu i ufosforylowanych białkami tau [88].

Metaanaliza badań interwencyjnych potwierdziła, że terapia nakierowana na modulację osi jelita-mikrobiota-mózg może przynieść korzyści u pacjentów z AD. Suplementacja probiotyczna wpływała korzystnie na funkcje poznawcze oraz niwelowanie niekorzystnych zjawisk stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego [90]. Badania skuteczności suplementacji probiotycznej w zaburzeniach związanych z osią mózgowo-mikrobioto-jelitową zebrano w tabeli 1.

**Tabela 1. Badania skuteczności suplementacji probiotycznej w zaburzeniach związanych z osią mózgowo-mikrobioto-jelitową**

Szczepy probiotyczne	Dawka	Autor	Komentarz	Preparaty
<b>Stres</b>				
<i>L. acidophilus</i> Rosell-52; <i>B. longum</i> Rosell-175	3 × 10 <sup>9</sup> CFU/d.	[29]	Osoby zdrowe: zmniejszenie objawów ze strony przewodu pokarmowego indukowanych stresem	Sanprobi Stress
<i>L. casei</i> Shirota YIT 9029	Napój mleczny: 1 × 10 <sup>9</sup> CFU/ml; 100 ml/d.	[30]	Studenci: zmniejszenie fizycznych objawów stresu i lęku	
<i>L. plantarum</i> DR7	1 × 10 <sup>9</sup> CFU/d.	[31]	Osoby zdrowe: zmniejszenie nasilenia stresu, wzrost stężenia: cytokin przeciwzapalnych, tryptofanu, serotoniny, spadek stężenia: cytokin przeciwzapalnych, kinureny, kortyzolu, czynnika martwicy nowotworu (TNF), interferonu gamma, zmniejszenie indeksu dioksygenaz: indolaminy/tryptofanu	
<b>Procesy poznawcze</b>				
<i>B. longum</i> 1714	1 × 10 <sup>9</sup> CFU/d.	[39]	Zdrowi mężczyźni: poprawa funkcji poznawczych	
<i>L. helveticus</i> IDCC3801	125/250/500 mg/d.	[38]	Zdrowi ochotnicy w wieku 60–75 lat: poprawa funkcji poznawczych	



**Tabela 1 (cd.). Badania skuteczności suplementacji probiotycznej w zaburzeniach związanych z osią mózgowo-mikrobioto-jelitową**

Szczepy probiotyczne	Dawka	Autor	Komentarz	Preparaty
<i>L. plantarum</i> DR7	1 × 10 <sup>9</sup> CFU/d.	[31]	Osoby zdrowe: poprawa funkcji poznawczych, wzrost stężenia: cytokin przeciwzapalnych, tryptofanu, serotoniny, spadek stężenia: cytokin przeciwzapalnych kinureniny, kortyzolu, czynnika martwicy nowotworu (TNF), interferonu gamma, zmniejszenie indeksu dioksygenaz: indolaminy/tryptofanu	
<i>L. plantarum</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>B. breve</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>Bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. infantis</i>	1.8 × 10 <sup>12</sup> CFU/d.	[40, 41]	Wirus HIV: poprawa funkcji poznawczych	Vivomixx , VSL#3
<b>Objawy lękowe i/lub depresyjne</b>				
<i>L. casei</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>B. lactis</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>B. lactis</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. lactis</i>	7.5 × 10 <sup>6</sup> CFU/d.	[91]	Zdrowi ochotnicy: zmniejszenie nasilenia objawów lęku i depresji	Ecologic 825
<i>L. casei</i> Shirota	Napój mleczny: 6.5 × 10 <sup>9</sup> CFU/ml; 65 ml/d.	[92]	Zdrowi ochotnicy: poprawa nastroju wyłącznie przy większym nasileniu objawów	
Jogurt: <i>L. acidophilus</i> LA5, <i>B. lactis</i> BB12/Kapsułki: <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. longum</i> , <i>S. thermophilus</i> , FOS	Jogurt: 1 × 10 <sup>7</sup> CFU/d.	[93]	Zdrowi ochotnicy: poprawa nastroju niezależnie od rodzaju zastosowanej suplementacji	
<i>L. helveticus</i> R0052, <i>B. longum</i> R0175	3 × 10 <sup>9</sup> CFU/d.	[32, 94]	Zdrowi ochotnicy: zmniejszenie nasilenia lęku, zmniejszenie stężenia kortyzolu w moczu	Sanprobi Stress
<i>Bifidobacterium lactis</i> W52, <i>Lactobacillus brevis</i> W63, <i>Lactobacillus casei</i> W56, <i>Lactococcus lactis</i> W19, <i>Lactococcus lactis</i> W58, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37, <i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>Bifidobacterium lactis</i> W51, <i>Lactobacillus salivarius</i> W24	2.5 × 10 <sup>9</sup> CFU/g; 2 g/d.	[95]	Zdrowi ochotnicy: zmniejszenie nasilenia agresywnych myśli i ruminacji, zapobieganie depresji	Sanprobi Barrier
<i>L. casei</i> Shirota	24 × 10 <sup>9</sup> CFU/d.	[96]	Zespół przewlekłego zmęczenia: zmniejszenie nasilenia lęku	
<i>L. rhamnosus</i> CGMCC1.3724	3.24 × 10 <sup>8</sup> CFU/d.	[97]	Otyłość: zmniejszenie nasilenia depresji wyłącznie u kobiet	
<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>L. fermentum</i> + witamina D	8 × 10 <sup>9</sup> CFU/d.	[98]	Cukrzyca typu 2: zmniejszenie nasilenia lęku i depresji	

**Tabela 1 (cd.). Badania skuteczności suplementacji probiotycznej w zaburzeniach związanych z osią mózgowo-mikrobioto-jelitową**

Szczepy probiotyczne	Dawka	Autor	Komentarz	Preparaty
<i>L. rhamnosus</i> HN001	6 × 10 <sup>9</sup> CFU/d.	[99]	Kobiety w ciąży: zmniejszenie nasilenia lęku i depresji poporodowej	
<b>Choroba Alzheimerera</b>				
<i>B. breve</i> A1	>2.0×10 <sup>10</sup> CFU/d.	[42]	Łagodne zaburzenia funkcji poznawczych: poprawa w zakresie funkcji kognitywnych	
<i>L. plantarum</i> C29	>1.0 × 10 <sup>10</sup> CFU/d.	[43]	Łagodne zaburzenia funkcji poznawczych: poprawa w zakresie funkcji kognitywnych	
<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>L. fermentum</i>	8×10 <sup>9</sup> CFU/ g	[44]	Zmniejszenie nasilenia objawów chorobowych, poprawa parametrów gospodarki lipidowej i węglowodanowej	
<b>Choroba Parkinsona</b>				
<i>L. acidophilus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. fermentum</i>	8×10 <sup>9</sup> CFU/d.	[83]	Zmniejszenie nasilenia objawów chorobowych, zmniejszenie stężeń: insuliny, białka CRP, malondialdehydu, wzrost stężenia glutationu, poprawa insulinowrażliwości	
<i>S. salivarius</i> subsp <i>thermophilus</i> , <i>E. faecium</i> , <i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. delbrueckii</i> subsp <i>bulgaricus</i> , <i>B. (breve and animalis) subsp lactis</i> + błonnik	Napój mleczny: 250 × 10 <sup>9</sup> CFU/d.	[82]	Zmniejszenie nasilenia zaparć	
<b>Depresja</b>				
<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> i <i>B. bifidum</i>	6 × 10 <sup>9</sup> CFU/d.	[100]	Zmniejszenie nasilenia objawów depresji, spadek: stężenia insuliny, wskaźnika HOMA-IR, białka CRP, zwiększenie stężenia glutationu	
<i>L. helveticus</i> R0052, <i>B. longum</i> R0175 2 CNCM I-3470	4 × 10 <sup>9</sup> CFU/g	[20]	Zmniejszenie nasilenia objawów depresji, zmniejszenie indeksu kinurenina/tryptofan	Sanprobi Stress
<i>L. plantarum</i> 299v	20 × 10 <sup>9</sup> CFU/d.	[95]	Brak zmian w nasileniu objawów depresji, zmniejszenie indeksu kinurenina/tryptofan; wzrost indeksu 3-hydroksykinurenina/kinurenina; poprawa funkcji poznawczych	Sanprobi IBS, Ideal Bowel Support® 299v®, ProBiox 50, ProBiox Ferro, Solgar Probi 30
<i>B. longum</i> NCC3001	1.0E + 10 CFU/g	[26]	Współistniejący IBS: Zmniejszenie nasilenia objawów depresji	

**Tabela 1 (cd.). Badania skuteczności suplementacji probiotycznej w zaburzeniach związanych z osią mózgowo-mikrobioto-jelitową**

Szczepy probiotyczne	Dawka	Autor	Komentarz	Preparaty
<i>B. coagulans</i> MTCC 5856	2 × 109 CFU	[102]	Współistniejący IBS: zmniejszenie nasilenia objawów depresji, objawów ze strony przewodu pokarmowego, zmniejszenie stężenia: markerów prozapalnych, mieloperoksydazy	Probiotic Shield 2 miliardy Lactospore Singularis Superior, Probiotic IBS™ 10 miliardów Lactospore® Singularis Superior, Probio-Enzymy, ProbioX Plus
<b>Schizofrenia</b>				
<i>L. rhamnosus</i> strain GG, <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb12	2 × 109 CFU/d.	[71]	Zmniejszenie stężenia przeciwciał przeciwko <i>C. albicans</i> w surowicy krwi mężczyzn przy jednoczesnej poprawie objawów chorobowych	Bifiform balance
<i>L. rhamnosus</i> strain GG, <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb12	2 × 109 CFU/d.	[70]	Zmniejszenie stężenia czynnika von Willenbranda, zwiększenie stężeń BDNF, białka chemotaktycznego monocytów typu 1, białka RANTES	Bifiform balance
<i>L. rhamnosus</i> strain GG, <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb12	2 × 109 CFU/d.	[103]	Zmniejszenie nasilenia objawów ze strony przewodu pokarmowego	Bifiform balance
<b>Zaburzenia afektywne dwubiegunowe</b>				
<i>B. bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W51, <i>B. lactis</i> W52, <i>L. acidophilus</i> W22, <i>L. casei</i> W56, <i>L. paracasei</i> W20, <i>L. plantarum</i> W62, <i>L. salivarius</i> W24, <i>L. lactis</i> W19	7,5 × 109 CFU/d.	[103]	Eutymia: poprawa funkcji poznawczych	Sanprobi Barrier, OMNi-BiOTiC® Stress Repair
<i>L. rhamnosus</i> strain GG, <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb12	> 108 CFU/d.	[74]	Mania: prewencja kolejnego epizodu — zmniejszenie liczby rehospitalizacji, liczby dni ponownej hospitalizacji, szczególnie u osób z podwyższonym stężeniem markerów zapalnych	Bifiform balance

BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) — neurotropowy czynnik pochodzenia mózgowego; CFU (*colony factor unit*) — jednostka tworząca kolonię; CRP (*C-reactive protein*) — białko c-reaktywne; FOS — fruktooligosacharydy; HIV (*human immunodeficiency virus*) — ludzki wirus niedoboru odporności; HOMA-IR (*homeostatic model assessment for insulin resistance*) — wskaźnik insulinooporności; IBS (*irritable bowel syndrome*) — zespół jelita drażliwego; RANTES — *Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Presumably Secreted*; TNF (*tumor necrosis factor*) — czynnik martwicy nowotworu



**Rozwój metod sekwencjonowania DNA i ich połączenie z metodami bioinformatycznymi daje szansę na dokładne sprecyzowanie znaczenia ekosystemu jelitowego dla zdrowia**

## PODSUMOWANIE

Rozwój metod sekwencjonowania DNA i ich połączenie z metodami bioinformatycznymi daje szansę na dokładne sprecyzowanie znaczenia ekosystemu jelitowego dla zdrowia. Pogłębiająca się wiedza o mikrobiomie budzi nadzieję na pojawienie się skuteczniejszych metod zapobiegania i leczenia wielu chorób, w tym zaburzeń neuropsychiatrycznych [3]. Niektórzy badacze uważają tę koncepcję za rewolucyjną, przyczyniającą się do zmiany paradygmatu współczesnej medycyny [1].

Bakterie przewodu pokarmowego pozostają głównym i najdogłębniej zbadanym obszarem mikrobiomu i jego wpływu na zdrowie [6]. Należy jednak pamiętać, że człowiek żyje w symbiozie również z innymi organizmami. Najliczniejszą formą drobnoustrojów zamieszkującą jelita ssaków okazują się wirusy [3]. W analizach profilu ekosystemu jelitowego nie uwzględnia się także mykobioty (grzybów). Zarówno wirusy, jak i grzyby wspólnie się dopełniają i pełnią złożone role, oddziałując silnie na stan zdrowia gospodarza [6]. Pomimo ogromnego postępu wiedzy o ekosystemie przewodu pokarmowego, prawdopodobnie minie jeszcze wiele lat, zanim uda nam się jasno doprecyzować mechanizmy patofizjologiczne łączące „zapomniany narząd” i funkcjonowanie CUN, tak by móc zapobiegać chorobom neuropsychiatrycznym. Zgromadzona obecnie wiedza pozwala na wskazanie potencjalnych obszarów interwencji probiotycznej jako koterapii wielu zaburzeń oraz sparafrazowanie sentencji Hipokratesa, iż „wiele chorób może zaczynać się właśnie w jelicie”.

## PIŚMIENNICTWO:

- Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, et al. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol.* 2015(28): 203–209.
- Sandhu KV, Sherwin E, Schellekens H, et al. Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. *Transl Res.* 2017; 179: 223–244, doi: [10.1016/j.trsl.2016.10.002](https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.10.002), indexed in Pubmed: [27832936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27832936/).
- Cryan JF, O’Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev.* 2019; 99(4): 1877–2013, doi: [10.1152/physrev.00018.2018](https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018), indexed in Pubmed: [31460832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31460832/).
- Mazidi M, Rezaei P, Kengne AP, et al. Gut microbiome and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr.* 2016; 10(2 Suppl 1): S150–S157, doi: [10.1016/j.dsx.2016.01.024](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.01.024), indexed in Pubmed: [26916014](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26916014/).
- O’Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.* 2006; 7(7): 688–693, doi: [10.1038/sj.embor.7400731](https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400731), indexed in Pubmed: [16819463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16819463/).
- Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, et al. Defining the human microbiome. *Nutrition Reviews.* 2012; 70: S38–S44.
- Gong J, Yang C. Advances in the methods for studying gut microbiota and their relevance to the research of dietary fiber functions. *Food Research International.* 2012; 48(2): 916–929, doi: [10.1016/j.foodres.2011.12.027](https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.12.027).
- Sarangi AN, Goel A, Aggarwal R. Methods for Studying Gut Microbiota: A Primer for Physicians. *J Clin Exp Hepatol.* 2019; 9(1): 62–73, doi: [10.1016/j.jceh.2018.04.016](https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.04.016), indexed in Pubmed: [30774267](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30774267/).
- Turner PV. The role of the gut microbiota on animal model reproducibility. *Animal Model Exp Med.* 2018; 1(2): 109–115, doi: [10.1002/ame2.12022](https://doi.org/10.1002/ame2.12022), indexed in Pubmed: [30891555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30891555/).
- Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature.* 2012; 489(7415): 220–230, doi: [10.1038/nature11550](https://doi.org/10.1038/nature11550), indexed in Pubmed: [22972295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22972295/).
- Sarkar A, Lehto SM, Harty S, et al. Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals. *Trends Neurosci.* 2016; 39(11): 763–781, doi: [10.1016/j.tins.2016.09.002](https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.09.002), indexed in Pubmed: [27793434](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27793434/).
- Karakula-Juchnowicz H, Pankowicz H, Juchnowicz D. Psychobiotics: new possibilities for treatment of affective disorders? *Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology.* 2016: 229–242, doi: [10.17393/fpn.2016.01.005](https://doi.org/10.17393/fpn.2016.01.005).
- Cheng LH, Liu YW, Wu CC, et al. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *J Food Drug Anal.* 2019; 27(3): 632–648, doi: [10.1016/j.jfda.2019.01.002](https://doi.org/10.1016/j.jfda.2019.01.002), indexed in Pubmed: [31324280](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31324280/).
- Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry.* 2013; 74(10): 720–726, doi: [10.1016/j.biopsych.2013.05.001](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.001), indexed in Pubmed: [23759244](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23759244/).
- Hao Z, Wang W, Guo R, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* (ATCC 27766) has preventive and therapeutic effects on chronic unpredictable mild stress-induced depression-like and anxiety-like behavior in rats. *Psychoneuroendocrinology.* 2019; 104: 132–142, doi: [10.1016/j.psyneuen.2019.02.025](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.02.025), indexed in Pubmed: [30844607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30844607/).
- Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014; 11(8): 506–514, doi: [10.1038/nrgastro.2014.66](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66), indexed in Pubmed: [24912386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24912386/).

17. Farhangi MA, Javid AZ, Sarmadi B, et al. A randomized controlled trial on the efficacy of resistant dextrin, as functional food, in women with type 2 diabetes: Targeting the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune system. *Clin Nutr.* 2018; 37(4): 1216–1223, doi: [10.1016/j.clnu.2017.06.005](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.06.005), indexed in Pubmed: [28669666](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28669666/).
18. Grimaldi R, Gibson GR, Vulevic J, et al. A prebiotic intervention study in children with autism spectrum disorders (ASDs). *Microbiome.* 2018; 6(1): 133, doi: [10.1186/s40168-018-0523-3](https://doi.org/10.1186/s40168-018-0523-3), indexed in Pubmed: [30071894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30071894/).
19. Burokas A, Arboleya S, Moloney RD, et al. Targeting the microbiota-gut-brain axis: prebiotics have anxiolytic and antidepressant-like effects and reverse the impact of chronic stress in mice. *Biol Psychiatry.* 2017; 82(7): 472–487, doi: [10.1016/j.biopsych.2016.12.031](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.12.031), indexed in Pubmed: [28242013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28242013/).
20. Kazemi A, Noorbala A, Azam K, et al. Effect of prebiotic and probiotic supplementation on circulating pro-inflammatory cytokines and urinary cortisol levels in patients with major depressive disorder: A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. *Journal of Functional Foods.* 2019; 52: 596–602, doi: [10.1016/j.jff.2018.11.041](https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.11.041).
21. Schmidt K, Cowen PJ, Harmer CJ, et al. Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* 2015; 232(10): 1793–1801, doi: [10.1007/s00213-014-3810-0](https://doi.org/10.1007/s00213-014-3810-0), indexed in Pubmed: [25449699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25449699/).
22. Mayer EA, Aziz Q, Coen S, et al. Brain imaging approaches to the study of functional GI disorders: a Rome working team report. *Neurogastroenterol Motil.* 2009; 21(6): 579–596, doi: [10.1111/j.1365-2982.2009.01304.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2009.01304.x), indexed in Pubmed: [19646070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19646070/).
23. Saulnier DM, Riehle K, Mistretta TA, et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2011; 141(5): 1782–1791, doi: [10.1053/j.gastro.2011.06.072](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.072), indexed in Pubmed: [21741921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21741921/).
24. Janik R, Thomason LAM, Stanisz AM, et al. Magnetic resonance spectroscopy reveals oral Lactobacillus promotion of increases in brain GABA, N-acetyl aspartate and glutamate. *Neuroimage.* 2016; 125: 988–995, doi: [10.1016/j.neuroimage.2015.11.018](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.11.018), indexed in Pubmed: [26577887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26577887/).
25. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology.* 2013; 144(7): 1394–401, 1401.e1, doi: [10.1053/j.gastro.2013.02.043](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.043), indexed in Pubmed: [23474283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23474283/).
26. Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, et al. Probiotic Bifidobacterium longum NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2017; 153(2): 448–459.e8, doi: [10.1053/j.gastro.2017.05.003](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.003), indexed in Pubmed: [28483500](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28483500/).
27. Schmidt K, Cowen PJ, Harmer CJ, et al. Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* 2015; 232(10): 1793–1801, doi: [10.1007/s00213-014-3810-0](https://doi.org/10.1007/s00213-014-3810-0), indexed in Pubmed: [25449699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25449699/).
28. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5736941/> (12.08.2020).
29. Diop L, Guillou S, Durand H. Probiotic food supplement reduces stress-induced gastrointestinal symptoms in volunteers: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Nutr Res.* 2008; 28(1): 1–5, doi: [10.1016/j.nutres.2007.10.001](https://doi.org/10.1016/j.nutres.2007.10.001), indexed in Pubmed: [19083380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19083380/).
30. Takada M, Nishida K, Kataoka-Kato A, et al. Probiotic Lactobacillus casei strain Shirota relieves stress-associated symptoms by modulating the gut-brain interaction in human and animal models. *Neurogastroenterol Motil.* 2016; 28(7): 1027–1036, doi: [10.1111/nmo.12804](https://doi.org/10.1111/nmo.12804), indexed in Pubmed: [26896291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26896291/).
31. Chong HX, Yusoff NAA, Hor YY, et al. DR7 alleviates stress and anxiety in adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Benef Microbes.* 2019; 10(4): 355–373, doi: [10.3920/BM2018.0135](https://doi.org/10.3920/BM2018.0135), indexed in Pubmed: [30882244](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30882244/).
32. 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(5): 755–764, doi: [10.1017/S0007114510004319](https://doi.org/10.1017/S0007114510004319), indexed in Pubmed: [20974015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20974015/).
33. Cowan CSM, Callaghan BL, Richardson R. The effects of a probiotic formulation (Lactobacillus rhamnosus and L. helveticus) on developmental trajectories of emotional learning in stressed infant rats. *Transl Psychiatry.* 2016; 6(5): e823, doi: [10.1038/tp.2016.94](https://doi.org/10.1038/tp.2016.94), indexed in Pubmed: [27244232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27244232/).
34. Callaghan BL, Cowan CSM, Richardson R. Treating generational stress: effect of paternal stress on development of memory and extinction in offspring is reversed by probiotic treatment. *Psychol Sci.* 2016; 27(9): 1171–1180, doi: [10.1177/0956797616653103](https://doi.org/10.1177/0956797616653103), indexed in Pubmed: [27422874](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27422874/).
35. Kowalski K, Mulak A. Brain-gut-microbiota axis in Alzheimer's disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019; 25(1): 48–60, doi: [10.5056/jnm18087](https://doi.org/10.5056/jnm18087), indexed in Pubmed: [30646475](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30646475/).
36. Fernandez-Real JM, Serino M, Blasco G, et al. Gut microbiota interacts with brain microstructure and function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2015; 100(12): 4505–4513, doi: [10.1210/jc.2015-3076](https://doi.org/10.1210/jc.2015-3076).
37. Polidano C, Zhu A, Bornstein JC. The relation between cesarean birth and child cognitive development. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 11483, doi: [10.1038/s41598-017-10831-y](https://doi.org/10.1038/s41598-017-10831-y), indexed in Pubmed: [28904336](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28904336/).
38. Chung YC, Jin HM, Cui Y, et al. Fermented milk of Lactobacillus helveticus IDCC3801 improves cognitive functioning during cognitive fatigue tests in healthy older adults. *Journal of Functional Foods.* 2014; 10: 465–474, doi: [10.1016/j.jff.2014.07.007](https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.07.007).
39. Allen AP, Hutch W, Borre YE, et al. Bifidobacterium longum 1714 as a translational psychobiotic: modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. *Transl Psychiatry.* 2016; 6(11): e939, doi: [10.1038/tp.2016.191](https://doi.org/10.1038/tp.2016.191), indexed in Pubmed: [27801892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27801892/).



40. Ceccarelli G, Brenchley JM, Cavallari EN, et al. Impact of high-dose multi-strain probiotic supplementation on neurocognitive performance and central nervous system immune activation of HIV-1 infected individuals. *Nutrients*. 2017; 9(11), doi: [10.3390/nu9111269](https://doi.org/10.3390/nu9111269), indexed in Pubmed: [29160817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29160817/).
41. Ceccarelli G, Fratino M, Selvaggi C, et al. A pilot study on the effects of probiotic supplementation on neuropsychological performance and microRNA-29a-c levels in antiretroviral-treated HIV-1-infected patients. *Brain Behav*. 2017; 7(8): e00756, doi: [10.1002/brb3.756](https://doi.org/10.1002/brb3.756), indexed in Pubmed: [28828217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28828217/).
42. Boller B, Belleville S. Cognitive intervention in older adults with mild cognitive impairment. *Oxford Research Encyclopedia of Psychology*. 2018, doi: [10.1093/acrefore/9780190236557.013.446](https://doi.org/10.1093/acrefore/9780190236557.013.446).
43. Hwang YH, Park S, Paik JW, et al. Efficacy and safety of C29-fermented soybean (DW2009) in individuals with mild cognitive impairment: a 12-week, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Nutrients*. 2019; 11(2), doi: [10.3390/nu11020305](https://doi.org/10.3390/nu11020305), indexed in Pubmed: [30717153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30717153/).
44. Akbari E, Asemi, Kakhaki RD, et al. Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind and controlled trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2016.00256/full> (9.08.2020).
45. Finegold SM. *Desulfovibrio* species are potentially important in regressive autism. *Med Hypotheses*. 2011; 77(2): 270–274, doi: [10.1016/j.mehy.2011.04.032](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.04.032), indexed in Pubmed: [21592674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21592674/).
46. Finegold SM, Dowd SE, Gontcharova V, et al. Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe*. 2010; 16(4): 444–453, doi: [10.1016/j.anaerobe.2010.06.008](https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2010.06.008), indexed in Pubmed: [20603222](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20603222/).
47. Kang DW, Ilhan ZE, Isern NG, et al. Differences in fecal microbial metabolites and microbiota of children with autism spectrum disorders. *Anaerobe*. 2018; 49: 121–131, doi: [10.1016/j.anaerobe.2017.12.007](https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2017.12.007), indexed in Pubmed: [29274915](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29274915/).
48. Parracho HM, Bingham MO, Gibson GR, et al. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol*. 2005; 54(Pt 10): 987–991, doi: [10.1099/jmm.0.46101-0](https://doi.org/10.1099/jmm.0.46101-0), indexed in Pubmed: [16157555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16157555/).
49. Wang Lv, Conlon MA, Christophersen CT, et al. Gastrointestinal microbiota and metabolite biomarkers in children with autism spectrum disorders. *Biomark Med*. 2014; 8(3): 331–344, doi: [10.2217/bmm.14.12](https://doi.org/10.2217/bmm.14.12), indexed in Pubmed: [24712423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24712423/).
50. Góra B, Gofron Z, Grosiak M, et al. Toxin profile of fecal *Clostridium perfringens* strains isolated from children with autism spectrum disorders. *Anaerobe*. 2018; 51: 73–77, doi: [10.1016/j.anaerobe.2018.03.005](https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2018.03.005), indexed in Pubmed: [29526827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29526827/).
51. Kang DW, Adams JB, Gregory AC, et al. Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome*. 2017; 5(1): 10, doi: [10.1186/s40168-016-0225-7](https://doi.org/10.1186/s40168-016-0225-7), indexed in Pubmed: [28122648](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28122648/).
52. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108(38): 16050–16055, doi: [10.1073/pnas.1102999108](https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108), indexed in Pubmed: [21876150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21876150/).
53. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, et al. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*. 2010; 170(4): 1179–1188, doi: [10.1016/j.neuroscience.2010.08.005](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.08.005), indexed in Pubmed: [20696216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20696216/).
54. Tillmann S, Abildgaard A, Winther G, et al. Altered fecal microbiota composition in the Flinders sensitive line rat model of depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019; 236(5): 1445–1457, doi: [10.1007/s00213-018-5094-2](https://doi.org/10.1007/s00213-018-5094-2), indexed in Pubmed: [30470860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30470860/).
55. 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, doi: [10.1016/j.jad.2016.05.038](https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.038), indexed in Pubmed: [27288567](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27288567/).
56. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2015; 48: 186–194, doi: [10.1016/j.bbi.2015.03.016](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.03.016), indexed in Pubmed: [25882912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25882912/).
57. Kelly JR, Borre Y, O'Brien C, et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res*. 2016; 82: 109–118, doi: [10.1016/j.jpsychires.2016.07.019](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.07.019), indexed in Pubmed: [27491067](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27491067/).
58. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol*. 2019; 4(4): 623–632, doi: [10.1038/s41564-018-0337-x](https://doi.org/10.1038/s41564-018-0337-x), indexed in Pubmed: [30718848](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30718848/).
59. Liśkiewicz P, Pelka-Wysiecka J, Kaczmarczyk M, et al. Fecal microbiota analysis in patients going through a depressive episode during treatment in a psychiatric hospital setting. *J Clin Med*. 2019; 8(2), doi: [10.3390/jcm8020164](https://doi.org/10.3390/jcm8020164), indexed in Pubmed: [30717162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30717162/).
60. Liśkiewicz P, Kaczmarczyk M, Misiak B, et al. Analysis of gut microbiota and intestinal integrity markers of inpatients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020 [Epub ahead of print]: 110076, doi: [10.1016/j.pnpbp.2020.110076](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110076), indexed in Pubmed: [32827611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32827611/).
61. Romijn AR, Rucklidge JJ, Kuijper RG, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* for the symptoms of depression. *Aust N Z J Psychiatry*. 2017; 51(8): 810–821, doi: [10.1177/0004867416686694](https://doi.org/10.1177/0004867416686694), indexed in Pubmed: [28068788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28068788/).
62. Huang R, Wang Ke, Hu J. Effect of probiotics on depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2016; 8(8), doi: [10.3390/nu8080483](https://doi.org/10.3390/nu8080483), indexed in Pubmed: [27509521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27509521/).
63. Ng QX, Peters C, Ho CY, et al. A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. *J Affect Disord*. 2018; 228: 13–19, doi: [10.1016/j.jad.2017.11.063](https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.063), indexed in Pubmed: [29197739](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29197739/).

64. Karakula-Juchnowicz H, Dzikowski M, Pelczarska A, et al. The brain-gut axis dysfunctions and hypersensitivity to food antigens in the etiopathogenesis of schizophrenia. *Psychiatr Pol.* 2016; 50(4): 747–760, doi: [10.12740/PP/OnlineFirst/45053](https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/45053), indexed in Pubmed: [27847926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27847926/).
65. Zheng P, Zeng B, Liu M, et al. The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice. *Science Advances.* 2019; 5(2): eaau8317, doi: [10.1126/sciadv.aau8317](https://doi.org/10.1126/sciadv.aau8317).
66. He Y, Kosciolok T, Tang J, et al. Gut microbiome and magnetic resonance spectroscopy study of subjects at ultra-high risk for psychosis may support the membrane hypothesis. *Eur Psychiatry.* 2018; 53: 37–45, doi: [10.1016/j.eurpsy.2018.05.011](https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.05.011), indexed in Pubmed: [29870894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29870894/).
67. Castro-Nallar E, Bendall ML, Pérez-Losada M, et al. Composition, taxonomy and functional diversity of the oropharynx microbiome in individuals with schizophrenia and controls. *PeerJ.* 2015; 3: e1140, doi: [10.7717/peerj.1140](https://doi.org/10.7717/peerj.1140), indexed in Pubmed: [26336637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26336637/).
68. Pełka-Wysiecka J, Kaczmarczyk M, Bąba-Kubiś A, et al. Analysis of Gut Microbiota and Their Metabolic Potential in Patients with Schizophrenia Treated with Olanzapine: Results from a Six-Week Observational Prospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2019; 8(10), doi: [10.3390/jcm8101605](https://doi.org/10.3390/jcm8101605), indexed in Pubmed: [31623359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31623359/).
69. Li S, Zhuo M, Huang X, et al. Altered gut microbiota associated with symptom severity in schizophrenia. *PeerJ.* 2020; 8: e9574, doi: [10.7717/peerj.9574](https://doi.org/10.7717/peerj.9574), indexed in Pubmed: [32821537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32821537/).
70. Tomasik J, Yolken RH, Bahn S, et al. Immunomodulatory Effects of Probiotic Supplementation in Schizophrenia Patients: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Biomark Insights.* 2015; 10: 47–54, doi: [10.4137/BMI.S22007](https://doi.org/10.4137/BMI.S22007), indexed in Pubmed: [26052224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26052224/).
71. Severance EG, Gressitt KL, Stallings CR, et al. Probiotic normalization of *Candida albicans* in schizophrenia: A randomized, placebo-controlled, longitudinal pilot study. *Brain Behav Immun.* 2017; 62: 41–45, doi: [10.1016/j.bbi.2016.11.019](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.11.019), indexed in Pubmed: [27871802](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27871802/).
72. Coello K, Hansen TH, Sørensen N, et al. Gut microbiota composition in patients with newly diagnosed bipolar disorder and their unaffected first-degree relatives. *Brain Behav Immun.* 2019; 75: 112–118, doi: [10.1016/j.bbi.2018.09.026](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.09.026), indexed in Pubmed: [30261302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30261302/).
73. Evans SJ, Bassis CM, Hein R, et al. The gut microbiome composition associates with bipolar disorder and illness severity. *J Psychiatr Res.* 2017; 87: 23–29, doi: [10.1016/j.jpsy.2016.12.007](https://doi.org/10.1016/j.jpsy.2016.12.007), indexed in Pubmed: [27988330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27988330/).
74. Dickerson F, Adamos M, Katsafanas E, et al. Adjunctive probiotic microorganisms to prevent rehospitalization in patients with acute mania: A randomized controlled trial. *Bipolar Disord.* 2018; 20(7): 614–621, doi: [10.1111/bdi.12652](https://doi.org/10.1111/bdi.12652), indexed in Pubmed: [29693757](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29693757/).
75. Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015; 30(10): 1351–1360, doi: [10.1002/mds.26307](https://doi.org/10.1002/mds.26307), indexed in Pubmed: [26179554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26179554/).
76. Scheperjans F, Aho V, Pereira PAB, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25476529/> (9.08.2020).
77. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell.* 2016; 167(6): 1469–1480.e12, doi: [10.1016/j.cell.2016.11.018](https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.018), indexed in Pubmed: [27912057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27912057/).
78. Bedarf JR, Hildebrand F, Coelho LP, et al. Functional implications of microbial and viral gut metagenome changes in early stage L-DOPA-naïve Parkinson's disease patients. *Genome Med.* 2017; 9(1): 1–13.
79. Hasegawa S, Goto S, Tsuji H, et al. Intestinal Dysbiosis and Lowered Serum Lipopolysaccharide-Binding Protein in Parkinson's Disease. *PLoS One.* 2015; 10(11): e0142164, doi: [10.1371/journal.pone.0142164](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142164), indexed in Pubmed: [26539989](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26539989/).
80. Hill-Burns EM, Debelius JW, Morton JT, et al. Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome. *Mov Disord.* 2017; 32(5): 739–749, doi: [10.1002/mds.26942](https://doi.org/10.1002/mds.26942), indexed in Pubmed: [28195358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28195358/).
81. Scheperjans F, Aho V, Pereira PAB, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord.* 2015; 30(3): 350–358, doi: [10.1002/mds.26069](https://doi.org/10.1002/mds.26069), indexed in Pubmed: [25476529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25476529/).
82. Barichella M, Pacchetti C, Bolliri C, et al. Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease: An RCT. *Neurology.* 2016; 87(12): 1274–1280, doi: [10.1212/WNL.00000000000003127](https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000003127), indexed in Pubmed: [27543643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27543643/).
83. Tamtaji OR, Taghizadeh M, Daneshvar Kakhaki R, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 2019; 38(3): 1031–1035, doi: [10.1016/j.clnu.2018.05.018](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.05.018), indexed in Pubmed: [29891223](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29891223/).
84. Gosztyła ML, Brothers HM, Robinson SR. Alzheimer's Amyloid- is an Antimicrobial Peptide: A Review of the Evidence. *J Alzheimers Dis.* 2018; 62(4): 1495–1506, doi: [10.3233/JAD-171133](https://doi.org/10.3233/JAD-171133), indexed in Pubmed: [29504537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29504537/).
85. Athari Nik Azm S, Djazayeri A, Safa M, et al. Lactobacilli and bifidobacteria ameliorate memory and learning deficits and oxidative stress in  $\beta$ -amyloid (1–42) injected rats. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2018; 43(7): 718–726, doi: [10.1139/apnm-2017-0648](https://doi.org/10.1139/apnm-2017-0648), indexed in Pubmed: [29462572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29462572/).
86. Hill JM, Lukiw WJ. Microbial-generated amyloids and Alzheimer's disease (AD). *Front Aging Neurosci.* 2015; 7: 9, doi: [10.3389/fnagi.2015.00009](https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00009), indexed in Pubmed: [25713531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25713531/).
87. Lukiw WJ. Lipopolysaccharide and Inflammatory Signaling in Alzheimer's Disease. *Front Microbiol.* 2016; 7: 1544, doi: [10.3389/fmicb.2016.01544](https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01544), indexed in Pubmed: [27725817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27725817/).
88. Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 13537, doi: [10.1038/s41598-017-13601-y](https://doi.org/10.1038/s41598-017-13601-y), indexed in Pubmed: [29051531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29051531/).
89. Zhuang ZQ, Shen LL, Li WW, et al. Gut Microbiota is Altered in Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2018; 63(4): 1337–1346, doi: [10.3233/JAD-180176](https://doi.org/10.3233/JAD-180176), indexed in Pubmed: [29758946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29758946/).

90. Den H, Dong X, Chen M, et al. Efficacy of probiotics on cognition, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in adults with Alzheimer's disease or mild cognitive impairment — a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12: 4010.
91. Bagga D, Reichert JL, Koschutnig K, et al. Probiotics drive gut microbiome triggering emotional brain signatures. *Gut Microbes*. 2018; 9(6): 486–496, doi: [10.1080/19490976.2018.1460015](https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1460015), indexed in Pubmed: [29723105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29723105/).
92. 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](https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602546), indexed in Pubmed: [17151594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17151594/).
93. Mohammadi AA, Jazayeri S, Khosravi-Darani K, et al. The effects of probiotics on mental health and hypothalamic-pituitary-adrenal axis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers. *Nutr Neurosci*. 2016; 19(9): 387–395, doi: [10.1179/1476830515Y.0000000023](https://doi.org/10.1179/1476830515Y.0000000023), indexed in Pubmed: [25879690](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25879690/).
94. Messaoudi M, Violle N, Bisson JF, et al. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticusR0052 and Bifidobacterium longumR0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes*. 2014; 2(4): 256–261, doi: [10.4161/gmic.2.4.16108](https://doi.org/10.4161/gmic.2.4.16108).
95. Steenbergen L, Sellaro R, van Hemert S, et al. A randomized controlled trial to test the effect of multi-species probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun*. 2015; 48: 258–264, doi: [10.1016/j.bbi.2015.04.003](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.04.003), indexed in Pubmed: [25862297](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25862297/).
96. Rao AV, Bested AC, Beaulne TM, 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, doi: [10.1186/1757-4749-1-6](https://doi.org/10.1186/1757-4749-1-6), indexed in Pubmed: [19338686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19338686/).
97. Sanchez M, Darimont C, Panahi S, et al. Effects of a Diet-Based Weight-Reducing Program with Probiotic Supplementation on Satiety Efficiency, Eating Behaviour Traits, and Psychosocial Behaviours in Obese Individuals. *Nutrients*. 2017; 9(3), doi: [10.3390/nu9030284](https://doi.org/10.3390/nu9030284), indexed in Pubmed: [28294985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28294985/).
98. Raygan F, Ostadmohammadi V, Bahmani F, et al. The effects of vitamin D and probiotic co-supplementation on mental health parameters and metabolic status in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018; 84(Pt A): 50–55, doi: [10.1016/j.pnpbp.2018.02.007](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.02.007), indexed in Pubmed: [29432877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29432877/).
99. Slykerman RF, Hood F, Wickens K, et al. Probiotic in Pregnancy Study Group. Effect of Lactobacillus rhamnosus HN001 in Pregnancy on Postpartum Symptoms of Depression and Anxiety: A Randomised Double-blind Placebo-controlled Trial. *EBioMedicine*. 2017; 24: 159–165, doi: [10.1016/j.ebiom.2017.09.013](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.09.013), indexed in Pubmed: [28943228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28943228/).
100. Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*. 2016; 32(3): 315–320, doi: [10.1016/j.nut.2015.09.003](https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.09.003), indexed in Pubmed: [26706022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26706022/).
101. Rudzki L, Ostrowska L, Pawlak D, et al. Probiotic Lactobacillus Plantarum 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Psychoneuroendocrinology*. 2019; 100: 213–222, doi: [10.1016/j.psyneuen.2018.10.010](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.10.010), indexed in Pubmed: [30388595](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30388595/).
102. Majeed M, Nagabhushanam K, Arumugam S, Majeed S, Ali F. Bacillus coagulans MTCC 5856 for the management of major depression with irritable bowel syndrome: a randomised, double-blind, placebo controlled, multi-centre, pilot clinical study. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6034030/> (26.08.2020).
103. Reininghaus EZ, Wetzlmair LC, Fellendorf FT, et al. The Impact of Probiotic Supplements on Cognitive Parameters in Euthymic Individuals with Bipolar Disorder: A Pilot Study-Abstract-Neuropsychobiology 2020, Vol. 79, No. 1- Karger Publishers. <https://www.karger.com/Article/Abstract/492537> (36.08.2020).