

Психобиотические эффекты пробиотиков и пребиотиков

В.Т. Ивашкин^{1,2}, К.В. Ивашкин¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), НИО инновационной терапии, г. Москва, Российская Федерация

Psychobiotic effects of probiotics and prebiotics

V.T. Ivashkin^{1,2}, K.V. Ivashkin¹

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

² Scientific and research department of innovative therapy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель обзора. В обзоре обсуждаются влияния пробиотиков и пребиотиков на эмоциональную, когнитивную, системную и центральную сферы психофизиологической активности у животных и людей. Микробиом — фундамент оси кишка—головной мозг. Бактериальная колонизация кишечника начинается в момент родов и представляет собой частичную копию материнской микробиоты. Кишечный микробиом — фактор формирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, которая участвует в регуляции иммуномодуляции, обмена липидов, энергетического баланса и электрофизиологической активности энтеральной нервной системы.

Основные положения. Сравнение эффектов пробиотиков в экспериментах на животных и в исследованиях у людей показывает их эквивалентность. Получено много экспериментальных данных, свидетельствующих о связи между приемом пробиотиков и настроением. Показано влияние пробиотиков на уровень кортизола. Свидетельство возможных иммунологических эффектов пробиотиков получено при обследовании пациентов с синдромом раздраженного кишечника, который ассоциируется с нарушениями в сигнальной оси кишка — головной

Aim of review. The review is devoted to the effects of probiotics and prebiotics on emotional, cognitive, systemic and central spheres of psychophysiological activity in animals and humans. Microbiome is a basis of the gut-brain axis. The bacterial colonization of the gut is initiated at the moment of delivery and represents incomplete copy of maternal microbiota. Intestinal microbiome is a factor of hypothalamic-pituitary-adrenal axis formation that is involved in regulation of immunomodulation, lipid metabolism, energy balance and electrophysiologic activity of enteric nervous system.

Summary. Comparison of probiotic affects in animal and human experimental studies demonstrates their equivalence. Many experimental data indicative of relation of probiotic intake and patients' mood are accumulated. The effect of probiotics on cortisol level was demonstrated. The proof of possible immunologic effects of probiotics at irritable bowel syndrome that is associated with gut-brain signal axis disorders and microbiome changes was received. Attempts to reveal intrinsic mechanisms of positive emotional shifts in humans are of a great interest. Ability of psychobiotics to influence the depth of emotions is confirmed.

Ивашкин Владимир Трофимович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), директор НИО инновационной терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)
Ivashkin Vladimir T. — MD, PhD, professor, academician of the Russian Academy of Sciences, head of the chair of internal diseases propedeutics, Sechenov university, director of Scientific and research department of innovative therapy Sechenov university

Поступила: 23.09.2017 / Received: 23.09.2017

мозг и с изменением микробиома. Представляют большой интерес попытки раскрыть внутренние механизмы индукции пробиотиками положительных эмоциональных сдвигов у людей. Получено подтверждение способности психобиотиков влиять на глубину эмоций.

Заключение. Психобиотики оказывают положительное воздействие на настроение человека. Включение поведенческих критериев беспокойства, когнитивного контроля и угнетенного настроения в исследования позволит расширить спектр и палитру самооценки участников исследований. На системном уровне угнетение продукции кортизола и провоспалительных цитокинов психобиотиками поддерживает их положительное воздействие на настроение благодаря уменьшению выраженности системного воспаления.

Ключевые слова: пробиотики, пребиотики, психобиотики, микробиом, микробиота, ось кишка–головной мозг, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось.

Conclusion. Psychobiotics are capable to provide positive impact on patients' mood. Addition of behavioral criteria of concern, cognitive control and suppressed mood to the studies will broaden spectrum and palette of a self-assessment of study participants. At a systemic level suppression of cortisol and proinflammatory cytokines production by psychobiotics maintain the positive effect on the mood due to reduction of systemic inflammation severity.

Key words: probiotics, prebiotics, psychobiotics, microbiome, microbiota, gut-brain axis, hypothalamic-pituitary-adrenal axis.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. Психобиотические эффекты пробиотиков и пребиотиков. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(1):4-12
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-4-12

For citation: Ivashkin V.T., Ivashkin K.V. Psychobiotic effects of probiotics and prebiotics. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2018; 28(1):4-12
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-4-12

Психобиотики определяют как живые бактерии (пробиотики), которые при попадании в *желудочно-кишечный тракт* (ЖКТ) улучшают психофизиологический статус посредством взаимодействия с комменсальными кишечными бактериями. Большинство исследователей включают в это определение и пребиотики, которые стимулируют увеличение количества полезных кишечных бактерий. В представленном обзоре обсуждаются психобиотические влияния про- и пребиотиков на эмоциональную, когнитивную, системную и центральную сферы психофизиологической активности у животных и людей, а также оцениваются сигнальные механизмы, существующие между микробиомом и центральной нервной системой и обеспечивающие эти влияния.

Сигнальная система: кишечный микробиом — головной мозг

Кишечный микробиом охватывает все микроорганизмы, населяющие пространство от полости рта до прямой кишки. Микробиом, включая геном всех микроорганизмов, служит фундаментальным компонентом оси кишка — головной мозг, под которой понимают суперструктуру, включающую ЖКТ, энтеральную нервную систему и головной мозг. Бинаправленные связи между этими компонентами обеспечивают регуляцию многих важ-

ных функций, включая иммунитет, пищеварение, метаболизм, чувство голода и сытости, реакции на стресс.

Бактериальная колонизация кишечника начинается в момент родов, и кишечная микробиота новорожденного уже представляет собой частичную копию материнской микробиоты. Вместе с тем способ родов (естественным путем или посредством кесарева сечения) существенно отражается на составе ранней микробиоты. Микробиом ребенка приобретает сложность (объем и диверсификацию) микробиома взрослого человека к возрасту 1–3 года. В экспериментальных исследованиях показано, что животные, выращиваемые в стерильных условиях и, следовательно, лишённые микробиоты, с разной степенью неадекватности реагируют на стрессовые воздействия по сравнению с контрольными животными [1]. Эти данные раскрыли кишечный микробиом в качестве каузального фактора в формировании *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси* (ГГНО), которая участвует в регуляции таких физиологических процессов, как иммуномодуляция, обмен липидов и энергетический баланс [2–5], а также электрофизиологической активности энтеральной нервной системы [6–7]. Последняя представляет собой подразделение нервной системы, структурно вовлеченной во все отделы ЖКТ и регулирующей все его функции: моторику, секрецию, кровоток и эндокринную активность.

Стимуляция ГНО сопровождается повышенной продукцией глюкокортикоидов, в частности кортизола и кортикостерона, которые хорошо известны как биомаркеры стресса. Концентрации циркулирующих глюкокортикоидов возрастают в ответ на психический и физический стресс. Их секреция нарушает метаболизм глюкозы и угнетает иммунологическую активность. Они также усиливают чувство угрозы и подавляют настроение, снижают память и другие когнитивные функции. У людей все эти проявления обусловлены действием кортизола. У экспериментальных животных (крысы, мыши) эти эффекты вызываются кортикостероном. В целом, хотя кортизол и кортикостерон имеют некоторые различия в молекулярных структурах, функционально они однотипны в их физиологических и психологических проявлениях. Поскольку глюкокортикоиды повышают готовность организма к встрече с опасностью или неопределенностью, дисрегуляция активности ГНО и уровней циркулирующих глюкокортикоидов сопровождается чувством тревоги и депрессией.

Основную массу микробиоты составляют комменсальные кишечные бактерии, или комменсалы, которые сосуществуют в симбиотическом единстве с организмом. Комменсалы включают, по меньшей мере, 1000 различных видов (*species*) и 7000 штаммов (*strains*). Главными резидентами микробного сообщества являются анаэробы, представленные *Firmicutes* и *Bacteroidetes* (до 75%), к которым примыкают меньшие бактериальные группы: *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia*. Помимо бактерий, в ЖКТ обитают малые сообщества археев, грибов, простейших и вирусов.

К пробиотикам относят бактерии, которые оказывают положительное влияние на здоровье человека. Пробиотики и пребиотики, которые вызывают положительные психические реакции у лиц с психопатологическими изменениями, названы психобиотиками [8]. Они дают анксиолитический и антидепрессивный эффекты, характеризующиеся положительными изменениями в эмоциональной, когнитивной, системной и нервной сферах. Коммуникация между кишечными бактериями и мозгом осуществляется по каналам энтеральной нервной системы и иммунной системы. Определение «психобиотик» распространяется на любой экзогенный фактор, который оказывает положительное влияние на функции мозга опосредованно через кишечную микробиоту.

К группе бактерий, которые наиболее часто реализуются как пробиотики, относят семейства грамположительных *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [9, 10]. *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* не синтезируют провоспалительные липополисахаридные цепи, и их рост в кишечнике не иницииру-

ет полномасштабные иммунологические реакции. Эти бактерии участвуют в обучении иммунной системы различать про- и противовоспалительные субстанции и развивать адекватные иммунные ответы путем идентификации провоспалительных элементов как антигенных [11]. Не все грамположительные бактерии всегда демонстрируют полезные эффекты, некоторые из их представителей, например семейство *Clostridia*, могут проявлять высокую патогенность.

Составная часть психобиотиков — пребиотики, представляющие собой соединения, которые при их ферментации в кишечнике вызывают специфические изменения в составе микробиоты или ее активности [12]. Пребиотики поддерживают рост эндогенных бактерий-комменсалов. Наиболее активно, по проявлению нейрогенных эффектов, были исследованы фруктаны и олигосахариды, включающие от трех до девяти сахаридных единиц.

Психобиотики как индукторы психофизиологических эффектов

Исследования психобиотиков проводят на животных моделях (крысы, мыши) в условиях индукции стресса и тестирования поведенческих реакций для оценки показателей мотивации, тревоги и депрессии. При использовании психобиотиков на животных моделях соматических, инфекционных и нейродегенеративных заболеваний создаются условия для предварительной оценки их возможных эффектов при заболеваниях человека (табл. 1). Исследования у людей имеют пока короткую историю. Психофизиологические эффекты психобиотиков изучают в трех направлениях: (1) психологические влияния на эмоциональные и когнитивные процессы; (2) системные влияния на ГНО и продукцию глюкокортикоидов, воспалительный ответ и концентрацию цитокинов; хорошо известны экспериментальные и клинические факты индукции или усиления тревожности и депрессии под влиянием провоспалительных цитокинов [13], например введение *интерферона альфа* (IFN α), провоспалительного цитокина, широко применявшегося для лечения больных вирусными гепатитами В и С, сопровождается развитием депрессии, которая смягчается под влиянием антидепрессантов [14, 15]; (3) нейрональные эффекты в отношении продукции нейротрансмиттеров и протеинов. В число наиболее значимых нейротрансмиттеров входит *гамма-аминомасляная кислота* (ГАМК) и глутамат, которые контролируют баланс процессов нервного возбуждения — торможения. Протеины включают *мозговой нейротрофический фактор* (МНТФ) (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), который играет важную роль в процессах обучения

Таблица 1

Эффекты пробиотиков (пробиотиков) в экспериментальных условиях

Пробиотики	Эффекты относительно групп сравнения
Модель I: бактериальная инфекция (<i>Citrobacter rodendum</i> -индуцированный колит)	
<i>L. rhamnosus</i> + <i>L. helveticus</i> R0052 [45]	↓ Смертность ↓ Индуцированное инфекцией уменьшение массы тела
<i>L. reuteri</i> [46]	↓ Стрессиндуцированная транслокация патогена из кишки в селезенку
<i>L. reuteri</i> [47]	↓ Стрессиндуцированный инфекционный колит
Модель II: диабет, вызванный введением стрептозоцина	
<i>L. acidophilus</i> + <i>B. lactis</i> + <i>L. fermentum</i> [48]	↑ Когнитивная функция ↑ Долгосрочное потенцирование гиппокампа
<i>L. brevis</i> DPC6108 [49]	↓ Концентрация глюкозы в крови ↓ Гипергликемия
Модель III: гипераммониемия, вызванная введением аммония ацетата	
<i>L. helveticus</i> NS8 [50]	↓ Воспаление (мозговая индуцибельная синтаза NO, простагландин E ₂ , IL-1β); N: Процессинг нейротрансмиттеров (↓ патологическое превращение серотонина в 5-гидроксииндолуксусную кислоту) ↓ Тревога ↑ Когнитивная функция
Модель IV: здоровые животные, склонные к стрессу и тревожности	
<i>L. rhamnosus</i> JB-1 [21]	↓ Депрессивное и тревожное поведение ↓ Активность ГНЮ (↓ кортикостерон) ↓ Экспрессия mRNA ГАМК _{B1b} в гиппокампе ↑ Экспрессия mRNA в прелимбической области
<i>B. infantis</i> [20]	↑ Триптофан плазмы (предшественник серотонина) ↓ 5-гидроксииндолуксусная кислота (метаболит серотонина) в мозге ↑ Серотонинергическая активность ↓ TNFα } Провоспалительный ответ ↓ IL-6 } (системное воспаление) ↓ INFγ
Модель V: стресс	
<i>L. helveticus</i> NS8 или <i>Citalopram</i> (эффекты имели одинаковую направленность) [24]	↓ Постстрессорная тревожность ↑ Постстрессорная память распознавания объектов ↓ АКГГ ↓ Кортизол ↑ IL-10 ↑ mRNA МНТФ в гиппокампе ↑ Норадреналин ↑ Серотонин
Модель VI: магнитно-резонансная спектроскопия (МРС): изучение изменений центральных нейротрансмиттеров	
<i>L. rhamnosus</i> JB-1 [25]	↑ Глутамат ↑ Глутамин ↑ Тотальная N-ацетиласпартам + N-ацетиласпартилглутаминовая кислота (tNAA) ↑ ГАМК

Условные обозначения. IL – интерлейкин; TNFα – туморнекротизирующий фактор альфа; АКГГ – адренкортикотропный гормон.

и запоминания, включая пространственное обучение, элиминацию повторно вызываемого чувства страха, распознавание объектов [16, 17]. Концентрация МНТФ снижается при тревоге и депрессии, и этот эффект купируется антидепрессантами [18].

Патофизиологические эффекты пробиотиков

Пробиотики, как показывают эксперименты на животных, способны смягчать или купировать проявления тревоги и депрессии. В одной из работ [19] было установлено, что стресс раннего

возраста, вызванный удалением крысят от матери, проявлялся снижением работоспособности в тесте с форсированным плаванием, развитием системного воспаления (повышение уровня IL-6 в крови), уменьшением содержания норадреналина в головном мозге и повышением концентрации mRNA кортикотропинвысвобождающего фактора в миндалевидном теле головного мозга. Введение животным пробиотика *B. infantis* с кормом сопровождалось нормализацией всех изучавшихся показателей в той же мере, в какой это происходило в группе животных, подвергшихся стрессу и затем получавших антидепрессант циталопрам (селективный ингибитор обратного захвата серотонина).

Установлено, что пробиотики могут снижать чрезмерную внутреннюю готовность крыс к тревоге и стрессу [21]. Крысы, получавшие *L. rhamnosus* JB-1, демонстрировали значительную редукцию признаков депрессии и тревожного поведения в тестах с форсированным плаванием и решением задач в лабиринте. Оптимизация психического состояния у животных проявлялась снижением уровня кортикостероида в ответ на стресс, что служит косвенным свидетельством нормализации сигнальных путей в ГНО под действием пробиотика.

В головном мозге пробиотик дифференцированно изменял экспрессию ингибиторных ГАМК-рецепторов в разных регионах. В частности, в сравнении с контрольной группой пробиотик уменьшал экспрессию mRNA ГАМК_{B1b} в гиппокампе и миндалевидном теле, но повышал ее экспрессию в прелимбической области и поясной извилине. С учетом того, что ГАМК служит основным ингибиторным нейротрансмиттером нервной системы, можно сделать предварительный вывод, что пробиотики способны оказывать влияние на региональный баланс процессов возбуждения и торможения, а также на ассоциированные поведенческие реакции в сторону редукции тревожности и депрессии.

Возможная длительность эффектов пробиотиков установлена в эксперименте со здоровыми взрослыми мышами линии BALB/c, которые получали *Mycobacterium vaccae* [22]. По сравнению с животными контрольной группы эти мыши значительно быстрее и с меньшим числом ошибок преодолевали лабиринт на фоне значительно уменьшенных показателей тревожности. После прекращения приема пробиотиков зарегистрированные поведенческие преимущества сохранялись еще в течение 1 нед, но не были зарегистрированы через 3 нед. Полученные результаты позволяют сделать предварительный, но важный вывод о том, что необходимо специальное исследование по изучению потенциальной продолжительности эффекта пробиотиков.

Пробиотик *B. infantis* продемонстрировал эффективность у крыс мужской особи линии Sprague–Dawley в тесте с форсированным плаванием [23]. В частности, пробиотик вызывал значительное повышение уровня триптофана (предшественник серотонина) в крови и снижение концентрации 5-гидроксииндолуксусной кислоты (метаболит серотонина) в головном мозге. Указанные изменения могут служить индикатором снижения серотонинергической активности. По сравнению с животными из контрольной группы в крови крыс, получавших пробиотик, было выявлено снижение концентраций индикаторов системного воспаления: TNF α , IL-6, IFN γ . В этом эксперименте привлекает внимание тот факт, что выраженные физиологические изменения были зарегистрированы на фоне незначительных сдвигов в поведенческих реакциях.

Эффекты пробиотиков изучали также в стрессовой ситуации (длительное обездвиживание) на крысах линии Sprague–Dawley [24]. Животные получали *L. helveticus* NS8, циталопрам или плацебо. По сравнению с животными из контрольной группы крысы, получавшие пробиотик, продемонстрировали существенно меньшую тревожность и более высокую память узнавания объектов. Биохимический анализ показал, что в группе пробиотиков уровни кортикостерона и АКГГ в крови были существенно ниже, а концентрация противовоспалительного цитокина IL-10 выше по сравнению с показателями в контрольной группе. Пробиотик способствовал также увеличению уровня mRNA МНТФ, норадреналина и серотонина в гиппокампе. В целом эффекты пробиотика *Lactobacillus* и антидепрессанта циталопрама были однонаправленными и сопоставимыми.

Применение МРС позволяет изучить концентрации центральных нейротрансмиттеров. В одном из экспериментов [25] здоровые мыши линии BALB/c получали пробиотик *L. rhamnosus* JB-1 в течение 4 нед. У «пробиотических» мышей по сравнению с контрольными в головном мозге повышались концентрации глутамата, глутамина, tNAA и ГАМК. Изменения количества tNAA были расценены как признаки повреждения нейронального метаболизма вследствие стрессогенного вмешательства. Глутамат служит главным нейротрансмиттером в реакции возбуждения в центральной нервной системе, и авторы показали способность пробиотика влиять на этот важный нервный медиатор. ГАМК и глутамат оказывают противоположное воздействие на нейрональную возбудимость, что позволило предположить развитие эффектов пробиотиков в диапазоне «zero – sum», т.е. в диапазоне, в котором при возбуждении одной системы подавляется активность другой системы. Изменения концентрации tNAA начинались через 2 нед после введения пробиотика и сохранялись на новом уровне в течение

ние 4 нед. Концентрации глутамата и глутамина также возрастали через 2 нед после начала приема пробиотика и удерживались на новом уровне в течение 6 нед, включая 4 нед после прекращения введения пробиотика. Концентрация ГАМК повышалась только на 4-й неделе эксперимента и сохранялась на новом уровне только 1 нед. Эти важные и интересные результаты свидетельствуют о том, что действие пробиотиков имеет переходящий характер и может быть продолжительным и вариабельным для разных эффектов [26].

Патофизиологические эффекты пребиотиков

Патофизиологические эффекты пребиотиков изучали лишь в ограниченном числе исследований, и они были посвящены преимущественно *галактоолигосахаридам* (GOS) и *фруктоолигосахаридам* (FOS), которые служат субстратным источником питания для *Bifidobacteria* и *Lactobacilli*, одновременно стимулируя их активность и заселение кишечника (табл. 2).

В исследовании, проведенном Н.М. Savignac и соавт. [27], крысам линии Sprague–Dawley вводили BИMUNO формулу GOS (B-GOS), FOS или воду в течение 5 нед. Пребиотики сравнительно с контролем повышали экспрессию МНТФ в гиппокампе и экспрессию mRNA МНТФ в зубчатой извилине головного мозга. Одновременно в гиппокампе повышалась экспрессия субъединиц рецептора N-метил-D-аспартата. Эти рецепторы играют существенную роль в поддержании синаптической пластичности и оптимизации функции памяти. Как B-GOS, так и FOS повышали экспрессию субъединиц NR2A в гиппокампе, и B-GOS дополнительно повышал концентрацию субъединиц NR2A в этой области, а также концентрацию NR1 и D-серина во фронтальной коре. Более широкий спектр эффектов B-GOS

сравнительно с FOS может отражать более высокую активацию *Bifidobacteria* первым соединением [29].

В другом эксперименте [30] в корм крыс добавляли B-GOS. Данная группа животных по сравнению с контрольной экспериментировали более высокие уровни МНТФ и субъединицы GluN2A NMDAR, и эти изменения сохранялись до 26-го дня после прекращения введения B-GOS. Схожий эффект олигосахаридов молока отмечался у крыс линии Lister Hooded [31]. По сравнению с контролем у животных, потреблявших пребиотик в период лактации, существенно повышалась способность как к решению задач в лабиринте, так и к распознаванию объектов в течение 1 года наблюдения после окончания эксперимента. Эти данные чрезвычайно важны для оценки продолжительности и выраженности добавляемых положительных пребиотических эффектов.

Клинические исследования психобиотиков

Пребиотики. Сравнение эффектов пребиотиков в экспериментах на животных и в исследованиях у людей показывает их значительную схожесть. В частности, в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, в котором здоровые добровольцы (мужчины и женщины) принимали смесь пребиотиков (*L. helveticus* R0052 и *B. longum*) или плацебо в течение 30 дней, участники из группы пребиотиков отметили значительное уменьшение общей продолжительности и глубины плохого настроения и состояния дистресса. В этой же группе в суточных образцах мочи статистически значимо уменьшалось содержание кортизола, что служит индикатором снижения уровня стресса [32]. Пребиотики не ухудшали функции обучения и памяти и не индуцировали привыкание, что

Таблица 2

Эффекты психобиотиков (пребиотиков) в экспериментальных условиях

Пребиотики*	Эффекты относительно групп сравнения
Галакто- или фруктоолигосахариды (5 нед) [27]	↑ Экспрессия МНТФ в гиппокампе ↑ Экспрессия mRNA МНТФ ↑ Экспрессия рецептора метиласпартата в гиппокампе
Bimuno галактоолигосахариды [29]	↑ Экспрессия МНТФ в гиппокампе ↑ Экспрессия субъединицы GluN2A NMDAR
Олигосахарид 2'-фуктозиллактоза человеческого молока [30]	↑ Обучение в лабиринте ↑ Распознавание объектов через 1 год после курса введения пребиотика
Bimuno галактоолигосахариды после введения LPS [51]	↓ Тревожность ↓ IL-1β ↓ Кортикальные рецепторы 5-HT2A

* Галакто- и фруктоолигосахариды — источники питания (нутриенты) для *Bifidobacteria* и *Lactobacilli*, стимулируют их пролиферацию и расселение в кишечнике.

указывает на их хороший профиль безопасности и отсутствие негативных влияний на когнитивные функции.

Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях, в которых изучали связь между приемом пробиотиков и настроением. В одном из рандомизированных контролируемых исследований [33] здоровые мужчины и женщины принимали или плацебо, или смесь нескольких пробиотиков (*B. bifidum* W23, *B. lactis* W52, *L. acidophilus* W37, *L. brevis* W63, *L. casei* W56, *L. salivarius* W24 и *L. lactis* W19 и W58) в течение 4 нед. Участники из группы пробиотиков в сравнении с лицами из группы плацебо демонстрировали существенно менее выраженную реакцию на индукторы плохого настроения (по индексу Depression Sensivity Scale), о чем особенно наглядно свидетельствовало снижение выраженности рефлексии и агрессивного распознавания.

В плацебоконтролируемом исследовании *L. casei* Shiota была применена как пробиотик у студентов-медиков в течение 8 нед [34]. Физиологические показатели изучали до экзаменационной сессии, во время ее проведения и после окончания. У студентов из группы пробиотиков уровень кортизола в день сдачи экзаменов был значительно ниже, чем у студентов в группе контроля. Через 2 нед после экзаменов у студентов из группы пробиотиков определяли более высокое содержание фекального серотонина. Показано также, что у спортсменов, принимавших *L. gasseri* OLL2809LG2809, зарегистрированы улучшение настроения и снижение активности НКТ-клеток после интенсивных физических нагрузок, а также уменьшение продолжительности периода усталости [35]. Эти данные свидетельствуют о потенциальных возможностях пробиотиков повышать работоспособность в различных жизненных и социальных обстоятельствах.

Свидетельство возможных иммунологических эффектов пробиотиков получено при обследовании пациентов с синдромом раздраженного кишечника [36], который ассоциируется как с нарушениями в сигнальной оси кишка – головной мозг, так и с композицией микробиома [37, 38] и, как правило, сопровождается тревогой и депрессией. В рандомизированном исследовании пациенты мужского и женского пола принимали пробиотик *L. salivarius* UCC4331 или *B. infantis* 35624 либо плацебо. Перед началом их приема у пациентов было выявлено сниженное отношение уровня IL-10 к уровню IL-12, что было расценено как наличие генерализованного провоспалительного статуса. В группе пациентов, принимавших *B. infantis* 35624, соотношение этих цитокинов в процессе исследования нормализовалось. Эти результаты свидетельствуют о способности пробиотиков индуцировать изменения уровня цитокинов у человека, а также о том, что

данные эффекты могут быть специфичными для конкретных семейств или штаммов пробиотиков. Однако в настоящее время отсутствуют теоретические и клинические основания для предположения о более высокой эффективности одной группы пробиотиков по сравнению с другой.

Представляют большой интерес результаты работ, в которых были предприняты попытки раскрыть внутренние механизмы индукции пробиотиками положительных эмоциональных сдвигов у людей. В частности, в плацебоконтролируемом исследовании, проведенном J.C. Britton и соавт. [39], здоровые участники в исследуемой группе в течение 4 нед принимали смесь пробиотиков (*B. animalis*, *Streptococcus thermophiles*, *L. bulgaricus* и *L. lactis*). В процессе исследования проводили сравнительную оценку влияния пробиотиков на нейрофизиологическую активность посредством функционального магнитно-резонансного изображения. Участникам показывали фотографии людей с различными запечатленными эмоциями на лицах. Эти выразительные лица, особенно отражавшие чувство страха, захватывали внимание участников и индуцировали активацию мозга. Установлено, что по сравнению с участниками из группы плацебо участники, принимавшие пробиотики, продемонстрировали существенно меньшую активность функциональных структур мозга, ассоциируемых с эмоциональным, соматосенсорным и интерорецептивным процессингом информации, включая соматосенсорную кору, островковую область и периакведуктальное серое вещество. У участников из группы плацебо активность в этих регионах в ответ на демонстрацию фотографий с изображением эмоциональных лиц значительно повышалась. Эти результаты интерпретируют как свидетельство пробиотикозависимого угнетения функциональной активности структур мозга, участвующих в переработке эмоциональной информации.

Пребиотики. Подтверждение способности психобиотиков влиять на глубину эмоций было получено в первом же исследовании, проведенном с целью изучения психофизиологических эффектов пребиотиков, в котором здоровые мужчины и женщины употребляли B-GOS, FOS или плацебо [40]. У всех участников определяли уровень кортизола в крови в момент пробуждения. Чрезмерное повышение уровня кортизола при пробуждении рассматривают как биомаркер эмоциональных нарушений, в частности таких, как депрессия [41, 42]. Исследование показало значительно меньшее повышение уровня кортизола утром у лиц, принимавших B-GOS, по сравнению с таковым у участников из двух других групп. Испытуемые из всех групп участвовали также в проведении психометрического теста («dot-probe task»), который позволяет оценить степень выраженности беспокойства или нацеленного внимания

к отрицательным стимулам, а также служит поведенческим маркером тревоги и депрессии. У лиц из группы В-GOS зарегистрирован существенно более низкий уровень беспокойства и, следовательно, редукции внимания и реактивности на негативные эмоции. Уменьшение степени выраженности беспокойства рассматривают как анксиолитический и антидепрессивный эффект [43, 44].

Заключение

Подводя некоторые итоги, можно констатировать, что психобиотики оказывают положительное воздействие на настроение человека, влияя на нейрональные сети, ассоциированные с эмоциональным вниманием. Включение поведенческих критериев беспокойства, когнитивного контроля и угнетенного настроения в исследовательские программы позволит значительно расширить спектр и палитру самооценки участников исследова-

ований. При этом включение подобных маркеров обосновано логикой клинических ответов и существенно не увеличивает бюджет исследований.

Снижение или отсутствие внимания у обследуемых по отношению к отрицательным событиям, фактам или факторам может быть важной составной частью нейрокогнитивного канала, посредством которого психобиотики улучшают настроение и расположение духа. На системном уровне угнетение секреции кортизола и провоспалительных цитокинов психобиотиками поддерживает их положительное воздействие на настроение благодаря уменьшению выраженности системного воспаления. Необходимо, однако, признать, что пока направленность причинности между системными и мозговыми изменениями остается загадкой, а продолжительность эффектов психобиотиков определена лишь в рамках немногочисленных клинических исследований, следовательно, мы находимся в начале очень увлекательного пути.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Уголев А.И. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций: элементы современного функционализма. Л.: Наука; 1985 544 с. [Ugolev A.I. Evolution of digestion and evolution of functions principles: modern functionalism elements. L.: Nauka; 1985 544 p.]
2. Hooper L.V., Littman D.R., Macpherson A.J. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012; 336:1268-73.
3. Kau A.L., Ahem P.P., Griffin N.W., Goodman A.L., Gordon J.I. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature* 2011; 474:327-36.
4. Le Chatelier E., Nielsen T., Qin J., Prifti E., Hildebrand F., Falony G. et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013; 500:541-6.
5. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444:1027-31.
6. Bravo J.A., Julio-Pieper M., Forsythe P., Kunze W., Dinan T.G., Bienenstock J., Cryan J.F. Communication between gastrointestinal bacteria and the nervous system. *Curr Opin Pharmacol* 2012; 12:667-72.
7. Foster J.A., McVey Neufeld K.A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci* 2013; 36:305-12.
8. Dinan T.G., Stanton C., Cryan J.F. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry* 2013; 74:720-6.
9. Mayer E.A., Knight R., Mazmanian S.K., Cryan J.F., Tillisch K. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci* 2014; 34(46):15490-6.
10. Burnet P.W., Cowen P.J. Psychobiotics highlight the pathways to happiness. *Biol Psychiatry* 2013; 74:708-9.
11. Sansonetti P.J., Medzhitov R. Learning tolerance while fighting ignorance. *Cell* 2009; 138:416-20.
12. Gibson G.R., Scott K.P., Rastall R.A., Tuohy K.M., Hotchkiss A.T., Dubert-Ferrandon A., Gareau M.G., Murphy E.F. et al. Dietary prebiotics: current status and new definition. *Food Sci Technol Bull Funct Foods* 2010; 7:1-19.
13. Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W., Liu H., Sham L., Reim E.K., Lanctot K.L. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010; 67:446-57.
14. Udina M., Castelloi P., Moreno-Espana J., Navines R., Valdes M., Fornis X., Langohr K., Sola R., Vieta E., Martin-Santos R. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2012; 73:1128-38.
15. McNutt M.D., Liu S., Manatunga A., Royster E.B., Raison C.L., Woolwine B.J., Demetrashvili M.F., Miller A.H., Musselman D.L. Neurobehavioral effects of interferon- α in patients with hepatitis C: symptom dimensions and responsiveness to paroxetine. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37:1444-54.
16. Lu Y., Christian K., Lu B. BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory? *Neurobiol Learn Mem* 2008;89:312-23.
17. Heldt S.A., Stanek L., Chhatwal J.P., Ressler K.J. Hippocampus-specific deletion of BDNF in adult mice impairs spatial memory and extinction of aversive memories. *Mol Psychiatry* 2007; 12:656-70.
18. Martinowich K., Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33:73-83.
19. Desbonnet L., Garrett L., Clarke G., Kiely B., Cryan J.F., Dinan T.G. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience* 2010; 170:1179-88.
20. Gareau M.G., Jury J., MacQueen G., Sherman P.M., Perdue M.H. Probiotic treatment of rat pups normalises corticosterone release and ameliorates colonic dysfunction induced by maternal separation. *Gut* 2007; 56:1522-8.
21. Bravo J.A., Forsythe P., Chew M.V., Escaravage E., Savignac H.M., Dinan T.G., Bienenstock J., Cryan J.F. 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; 108:16050-5.

22. Matthews D.M., Jenks S.M. Ingestion of *Mycobacterium vaccae* decreases anxiety-related behavior and improves learning in mice. *Behav Processes* 2013; 96:27-35.
23. Desbonnet L., Garrett L., Clarke G., Bienenstock J., Dinan T.G. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: an assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res* 2008; 43:164-74.
24. Liang S., Wang T., Hu X., Luo J., Li W., Wu X., Duan Y., Jin F. Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience* 2015; 310:561-77.
25. Janik R., Thomason L.A.M., Stanisz A.M., Forsythe P., Bienenstock J., Stanisz G.J. Magnetic resonance spectroscopy reveals oral *Lactobacillus* promotion of increases in brain GABA, N-acetyl aspartate and glutamate. *Neuroimage* 2016; 125:988-95.
26. Alander M., Satokari R., Korpela R., Saxenlin M., Vilpponen-Salmela T., Mattila-Sandholm T., von Wright A. Persistence of colonization of human colonic mucosa by a probiotic strain, *Lactobacillus rhamnosus* GG, after oral consumption. *Appl Environ Microbiol* 1999; 65:351-4.
27. Savignac H.M., Corona G., Mills H., Chen L., Spancer J.P., Tzortzis G., Burnet P.W. Prebiotic feeding elevates central brain derived neurotrophic factor, N-methyl-D-aspartate receptor subunits and D-serine. *Neurochem Int* 2013; 63:756-4.
28. Vázquez E., Barranco A., Ramirez M., Gruart A., Delgado-García J.M., Martínez-Lara E., Blanco S. et al. Effects of a human milk oligosaccharide, 2'-fucosyllactose, on hippocampal long-term potentiation and learning capabilities in rodents. *J Nutr Biochem* 2015; 26:455-65.
29. Williams S., Chen L., Savignac H.M., Tzortzis G., Anthony D.C., Burnet P.W. Neonatal prebiotic (BGOS) supplementation increases the levels of synaptophysin, GluN2A-subunits and BDNF proteins in the adult rat hippocampus. *Synapse* 2016; 70:121-4.
30. Oliveros E., Ramirez M., Vazquez E., Barranco A., Gruart A., Delgado-García J.M., Buck R., Rueda R., Martín M.J. Oral supplementation of 2'-fucosyllactose during lactation improves memory and learning in rats. *J Nutr Biochem* 2016; 31:20-7.
31. Benton D., Williams C., Brown A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61:355-61.
32. Messaoudi M., Lalonde R., Violle N., Javelot H., Desor D., Nejdí A., Bisson J.F. et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr* 2011; 105:755-64.
33. Steenbergen L., Sellaro R., van Hemert S., Bosch J.A., Colzato L.S. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun* 2015; 48:258-64.
34. Kato-Kataoka A., Nishida K., Takada M., Kawai M., Kikuchi-Hayakawa H., Suda K., Ishikawa H., Gondo Y. et al. Fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota preserves the diversity of the gut microbiota and relieves abdominal dysfunction in healthy medical students exposed to academic stress. *Appl Environ Microbiol* 2016; 82:3649-58.
35. Sashihara T., Nagata M., Mori T., Ikegami S., Gotoh M., Okubo K., Uchida M., Itoh H. Effects of *Lactobacillus gasseri* OLL2809 and α -lactalbumin on university-student athletes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Appl Physiol Nutr Metab* 2013; 38:1228-35.
36. O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P., Hurley G., Luo F., Chen K., O'Sullivan G.C., Kiely B. et al. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128:541-51.
37. Mayer E.A., Tillisch K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes. *Ann Rev Med* 2011; 62:381-96.
38. Kassinen A., Krogius-Kurikka L., Makivuokko H., Rinttilä T., Paulin L., Corander J., Malinen E. et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology* 2007; 133:24-33.
39. Britton J.C., Taylor S.F., Sudheimer K.D., Liberzon I. Facial expressions and complex IAPS pictures: common and differential networks. *Neuroimage* 2006; 31:906-19.
40. Schmidt K., Cowen P.J., Harmer C.J., Tzortzis G., Errington S., Burnet P.W. Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2015; 232:1793-801.
41. Bhagwagar Z., Hafizi S., Cowen P.J. Increased salivary cortisol after waking in depression. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 182:54-7.
42. Mannie Z.N., Harmer C.J., Cowen P.J. Increased waking salivary cortisol levels in young people at familial risk of depression. *Am J Psychiatry* 2007; 164:617-21.
43. Ironside M., O'Shea J., Cowen P.J., Harmer C.J. Frontal cortex stimulation reduces vigilance to threat: implications for the treatment of depression and anxiety. *Biol Psychiatry* 2016; 79:823-30.
44. Bercik P., Park A.J., Sinclair D., Khoshdel A., Lu J., Huang X., Deng Y., Blennerhassett P.A., Fahnestock M. et al. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23:1132-9.