

© Куновський В. В., Лаба О. В., Куновська Л. М., 2024
УДК 616.34-008.87-06:616.831-085.37
DOI 10.11603/1681-2727.2024.4.15006

В. В. Куновський, О. В. Лаба, Л. М. Куновська

РОЛЬ ПРОБІОТИЧНИХ КУЛЬТУР У ФОРМУВАННІ МІКРОБІОТИ КИШКИ. ВІСЬ МІКРОБІОТА-КИШЕЧНИК-МОЗОК

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України

Мета роботи – проаналізувати взаємозв'язок між кишковою мікробіотою та центральною нервовою системою – ЦНС (вісь мікробіота-кишечник-мозок).

Пробіотики та пребіотики модулюють вісь кишечник-мозок, що має підтримуючий вплив на центральну нервову систему, а також зменшує або контролює захворюваність на деякі психічні розлади (депресія, тривога, аутизм, шизофренія та хвороба Альцгеймера). Коменсальна мікробіота відіграє центральну роль у взаємозв'язку між кишковою мікробіотою та центральною нервовою системою (вісь мікробіота-кишечник-мозок). Кишково-мозкова вісь (gut-brain axis; GBA) складається з двоспрямованого зв'язку між центральною та ентеральною нервовою системою, зв'язуючи емоційні та когнітивні центри мозку з периферичними кишковими функціями. Як наслідок, модуляція мікробіоти кишечнику вважається ключовим аспектом у лікуванні нервових розладів. Дослідження показують, що мікробіота кишки може впливати на кишково-мозкову вісь і відігравати важливу роль у профілактиці та контролі деяких захворювань мозку, таких як стрес, хвороба Альцгеймера, депресія та безсоння.

Висновки. Представлені дані літератури можуть скласти мотиваційну основу для здійснення додаткових і поглиблених досліджень патогенетичних аспектів тривожного синдрому та стресу.

Ключові слова: пробіотик; кишкова мікробіота; кишково-нервова система; кишково-мозкова вісь; стрес.

Стрес є нормальною фізичною реакцією на зовнішні подразники та події у повсякденному житті, які змушують нас відчувати себе під загрозою або викликають почуття певного дискомфорту і порушують психологічну рівновагу. Взаємозв'язок між кишковою мікробіотою та центральною нервовою системою (вісь мікробіота-кишечник-мозок) є ділянкою зростаючої зацікавленості та досліджень. Встановлено, що пробіотики та пребіотики модулюють вісь кишечник-мозок, що має підтримуючий

вплив на центральну нервову систему, а також зменшує або контролює захворюваність на деякі психічні розлади, такі як депресія, тривога, аутизм, шизофренія та хвороба Альцгеймера [1]

Звичний фізіологічний стан мікробіоти травного каналу є одним із найважливіших факторів гомеостазу організму людини.

Коменсальна мікробіота відіграє центральну роль у заплутаній мережі, визнаній як вісь кишечник-мозок (gut-brain axis – GBA), надаючи позитивний вплив на неврологічні та психологічні аспекти. Кишково-мозкова вісь складається з двоспрямованого зв'язку між центральною та ентеральною нервовою системою, зв'язуючи емоційні та когнітивні центри мозку з периферичними кишковими функціями. Як наслідок, модуляція мікробіоти кишечнику вважається ключовим аспектом у лікуванні нервових розладів.

Сучасні дослідження все більше зосереджуються на значному внеску мікробіоти кишечнику в функціональний стан центральної нервової системи та визначенні її ролі в патогенезі і формуванні хронічного стресу. Особливої уваги заслуговують дослідження на безбактерійних моделях, які надали велику кількість доказів зв'язку двостороннього зв'язку між кишечником і мозком. Багато досліджень показали, що мікробіом кишки може впливати на кишково-мозкову вісь і відігравати важливу роль у профілактиці та контролі деяких захворювань мозку, таких як стрес, хвороба Альцгеймера, депресія та безсоння [2–4]. Хоча для лікування цих аномалій використовуються хімічні препарати, зростає інтерес до прикладних досліджень і використання природних сполук, таких як про- та пребіотики, які не мають специфічних побічних ефектів, але володіють профілактичним потенціалом. Насправді присутність пробіотиків безпосередньо та шляхом модуляції балансу кишкової мікробіоти (в бік позитивної функції) зміцнює вісь кишечник-мозок і позитивно впливає на лікування деяких захворювань мозку. Крім того, наявність пребіотиків безпосередньо, а також шляхом модуляції балансу

кишкової мікробіоти й зміцнення та збільшення кількості пробіотиків у товстій кишці має терапевтичний ефект і при психічних розладах [1, 5, 6].

Кількісне зростання наукових досліджень присвячених відображенню патогенетичного взаємозв'язку між кишковою мікробіотою та центральною нервовою системою всебічно охоплює та пояснює глибокий вплив мікробіому кишечника на ЦНС. Це підкреслює ключову роль, яку відіграють пробіотики у формуванні імунної системи та модулюванні функції нейромедіаторів [7, 8].

Нейроендокринна система відіграє життєво важливу роль у регуляції функцій ЦНС, включаючи нейронний зв'язок, вивільнення нейромедіаторів і загальну нейронну активність. Коли нейроендокринна система порушується, це може призвести до порушень у ЦНС і потенційно сприяти розвитку різних неврологічних розладів. Накопичення даних показує, що вісь мікробіота-кишечник-мозок може модулюватися введенням пробіотиків і пребіотиків [1, 9, 10].

Основу нашого дослідження склав пошук бібліографічних джерел, які пов'язують зміни в мікробіомі кишки та розлади ЦНС. Літературний пошук, здійснений через доступні веб-інтерфейси бази даних наукової інформації з галузі медицина (BMJ OA journals, Europe PMC, Free Medical Journals, MEDLINE, BioMed Central, Medscape, PubMed) за ключовими словами *probiotic*, *microbiota of intestinal bacteria*, *water avoidance stress (WAS)*, *central nervous system*, *enteric nervous system*, *pathological bacterial translocation*, *gut-brain axis (GBA)*.

Останні досягнення в дослідженнях взаємозв'язку осі кишечник-мозок-ЦНС описують важливість кишкової мікробіоти у впливі на ці взаємодії. Властиво ця взаємодія між мікробіотою та GBA є двоспрямованою, а саме через передачу сигналів від кишкової мікробіоти до мозку та від мозку до кишкової мікробіоти за допомогою нейронних, ендокринних, імунних та гуморальних зв'язків.

Передумовою до клінічного застосування пробіотичних штамів у пацієнтів з психічним стресом і супутніми порушеннями з боку травного каналу є низка досліджень. Більшість цих досліджень вивчала роль та вплив пробіотичних середників на стан інтралюмінального гомеостазу, оцінювала їх здатність у підтримці бар'єрної функції слизової оболонки кишки та вплив на когнітивні властивості ЦНС [10–12].

Особливу увагу, з огляду на ефективність у відновленні мікробного пейзажу в умовах хронічних запальних уражень і ендогенного стресу, відповідно до літературних джерел, заслуговує комбінація двох пробіотичних штамів *Lactobacillus helveticus* Rosell-52 і *Bifidobacterium Longum* Rosell-175.

Досить цікавими в цьому аспекті є результати досліджень, здійснених Zareie M. et al., 2006. В експерименті на тваринах було розглянуто патофізіологічні аспекти хронічного психологічного стресу, включаючи WAS (*water avoidance stress*), як пускового механізму, що ініціює кишкову дисфункцію бар'єра слизової оболонки та сприяє процесам бактерійної транслокації для внутрішньо порожнинних кишкових бактерій з одного боку та здатністю захисного впливу на розвиток цих процесів профілактичної пробіотичної терапії з другого [13]. Відповідно до дизайну дослідження, піддослідні тварини (щури) були піддані стану стресу або WAS тривалістю 10 діб (тривалість дії стресового чинника – одна година на добу). Впродовж 7 діб до індукованого стресу і під час всього періоду дослідження щури у питній воді щоденно споживали пробіотичні культури *Lactobacillus helveticus* і *Lactobacillus rhamnosus*. Після цього піддослідних тварин було піддано евтаназії, а отриманий біопсійний тканинний матеріал (сегменти кишок тварин, мезентеріальні лімфатичні вузли) був використаний у бактеріологічних дослідженнях (для культивування колоній патогенних чинників з метою ствердження наявності/відсутності ознак бактерійної транслокації) [11, 13].

За результатами досліджень встановлено, що усі тварини залишалися здоровими протягом всього терміну дослідження. WAS був індукований порушенням секреції та бар'єрної дисфункції у відділах клубової та товстої кишки, на ґрунті підвищеної бактерійної адгезії і проникненню бактерій у поверхневі епітеліальні клітини. Загалом, за результатами бактеріологічних досліджень, ознаки бактерійної транслокації в мезентеріальні лімфатичні вузли були констатовані у 70 % щурів. Також було відзначено, що у групі тварин, які отримували пробіотики, порушення секреції та бар'єрної дисфункції повністю нівелювалися, що запобігло індукуванню бактерійної адгезії і транслокації бактерій в мезентеріальні лімфатичні вузли. Таким чином зроблено висновок, що пробіотики можуть запобігти формуванню хронічних стрес-індукованих патологічних реакцій з боку кишечника і, тим самим, мають позитивний вплив на травний канал [8, 13].

Схожі результати були отримані у роботі N. Jandu зі співавт. [14]. Зазначене дослідження надало переконливі докази, що тільки живі пробіотикові мікроорганізми *Lactobacillus helveticus* R-052 здатні захистити епітеліальні клітини (HT-29 та Caco-2) від інвазії ентерогеморагічними штамми *Escherichia coli* (EHEC-0157: H7). Дослідники на прикладі експериментальної моделі також довели, що пробіотиковий штам *Lactobacillus helveticus* R-052 виступає як антиінфекційний агент.

Аналогічні результати з вивчення ефективності клінічного застосування штамів *Lactobacillus helveticus* R0052 і *Lactobacillus rhamnosus* R0011 були відображені у мета-аналізі L. M. Foster et al. [15]. Безпеку штамів, ідентичність та механізми пробіотичної дії були оцінені в експерименті на тваринах (*in vitro*) і клінічних випробуваннях на волонтерах. Було доведено, що досліджувані штами мають адгезивну здатність до людських епітеліальних клітин, сприяють підтриманню бар'єрної функції і блокують адгезію ряду патогенних мікроорганізмів, що забезпечує відновлення та функціонування інтралюмінального гомеостазу кишечника. За результатами дослідження (*in vitro*) констатовано, що штами *Lactobacillus helveticus* R0052 і *Lactobacillus rhamnosus* R0011 виявляють протизапальну відповідь шляхом регулювання IL-1 β , IL-8 та TNF- α . Було відзначено, що запропонована комбінація пробіотиків, на прикладі стресових моделей, сприяє поліпшенню стану макроорганізму, шляхом підтримки бар'єрної функції і нівелювання ознак запалення. Загалом мета-аналіз дозволив зробити висновок про потенційну антиінфекційну роль зазначеної комбінації штамів (*Lactobacillus helveticus* R0052 і *Lactobacillus rhamnosus* R0011) при таких шлунково-кишкових захворюваннях, як антибіотик-асоційована діарея та гострий гастроентерит.

Вивчення здатності штаму бактерій *Lactobacillus helveticus* R0052 обмежувати інвазивні властивості *S. jejuni*, яка є найпоширенішою бактерійною причиною ентероколіту, діареї та хронічних кишкових захворювань, було детально опрацьовано у дослідженні Wine E. et al. [16]. Дизайн цього (*in vitro*) дослідження наступний: епітеліальні клітини (*Humancolon* T84) і ембріональні епітеліальні клітини кишечника (*human intestinal epithelial cells* 407) були попередньо оброблені штамами *Lactobacillus* та заражені двома прототипними *S. jejuni* pathogens. Згідно з отриманими результатами констатовано, що бактерії *Lactobacillus helveticus* R0052 знизили інвазію штаму *S. jejuni* в епітеліальних клітинах (T84) на 35–41 %, а в ембріональних епітеліальних клітинах кишечника – на 55 %, в той час як *Lactobacillus rhamnosus* R0011 не зменшив інвазії збудника *S. jejuni*. Таким чином, отримані дані дослідження підтримують концепцію, що пробіотичний штам бактерій *Lactobacillus helveticus* R0052 підтверджує ефект конкурентного заміщення, має селективну вибірковість стримувати адгезію до двох тестованих типів епітеліальних клітин і виявляє свої захисні властивості [16].

Між мозком і кишечником є аферентні та еферентні зв'язки. Якщо організм пацієнта схильний до зовнішнього стресу (дорожні корки, агресія тощо), то його мозок реагує і відправляє сигнали до кількох частин його тіла, в тому числі й до кишечника, де розташовані 60 % імун-

них і нервових клітин, а потім відбувається реакція, яка відправляє сигнал (позитивний або негативний) знову в мозок. Цей віртуальний ланцюг дозволяє краще реагувати на стрес, у випадках коли рівень стресового чинника не був занадто високим або стрес не повторювався надто часто. Однак спостерігаються випадки, коли хронічний стрес може призвести до неадаптованої реакції організму, і тоді спостерігаються нові, не психологічні симптоми захворювання. З огляду на це цікавими є рекомендації Європейського відомства з безпеки харчових продуктів (European Food Safety Authority – EFSA). У матеріалах [17], представлених на підсумковій річній конференції EFSA (Італія, Парма, 2012) було відзначено, що існуючі клінічні дослідження пробіотичних комбінацій, до складу яких входять штами *Lactobacillus helveticus* та *Bifidobacterium longum*, сприяють нівелюванню проявів дискомфорту з боку травного каналу, позитивно впливають на формування мікробіоматерії кишки та забезпечують функціональний зв'язок з центральною нервовою системою [17].

У представлених на конференції матеріалах, за результатами досліджень, було також вказано, що ентеральне вживання пробіотиків, крім ліквідації ознак кишкового дискомфорту, має позитивний вплив на настрій та психологічний стан пацієнта. Ці висновки спонукали вчених до численних досліджень, скерованих на вивчення взаємозв'язку між психологічним статусом пацієнтів з хронічним стресом і гастроінтестинальними порушеннями [18–20]. З огляду на це, цікаві результати експериментальних досліджень Girard S. A. et al. [21]. Отримані дослідниками дані дозволяють констатувати, що ентеральне застосування комбінації пробіотиків (*Lactobacillus helveticus* Rosell та *Bifidobacterium longum*), при лікуванні тварин з експериментальним інфарктом міокарда, здатне запобігти апоптозу нервових клітин лімбічної формації головного мозку.

Подібні результати [22] також були опубліковані в роботі Ait-Belgnaoui A. et al. (2014). Здійснені експериментальні дослідження передбачали вивчення здатності пробіотичної формули (ПФ) *Lactobacillus helveticus* R0052 і *Bifidobacterium longum* R0175 зменшити апоптоз нервових клітин лімбічної системи у тварин на моделях депресії. Дотримуючись гіпотези, заснованої на тому, що модуляція мікробіоматерії кишки за допомогою ПФ, в умовах стресу, має сприятливий вплив на мозкову діяльність, дослідниками було оцінено гіпоталамо-гіпофізарну реакцію і діяльність автономної нервової системи у відповідь на хронічний стрес. Ефективність від застосування ПФ було оцінено через призму змін рівнів кортикостерону і катехоламінів та супутньою оцінкою ступеня кишкової проникності і рівнів адгезії білків. Було відзначено, що вживання пробіотичної комбінації

(*Lactobacillus helveticus* R0052 і *Bifidobacterium longum* R0175) зменшувало вісь гіпоталамо-гіпофізарної реакції та діяльність автономної нервової системи у відповідь на стрес. Дослідники констатували, що попереднє вживання пробіотиків сприяло зменшенню гіпокампаального нейрогенезу та експресії змін в гіпоталамічних генах, які беруть участь в синаптичній пластичності. Було також стверджено, що центральні ефекти в мишей, у яких було змодельовано стан стресу, безпосередньо пов'язані з відновленням цілісності кишкового бар'єру. Таким чином, отримані дані припускають, що викликаним хронічним стресом змін нейроклітин лімбічної формації можна запобігти попереднім вживанням пробіотичної комбінації. Автори вважають, що пробіотики (*Lactobacillus helveticus* R0052 і *Bifidobacterium longum* R0175) модулюють нейрорегуляторні фактори і сигнальні шляхи в центральній нервовій системі, залучені у відповідь на стрес.

Проблема взаємозв'язку апоптозу нервових клітин лімбічної формації головного мозку та здатності пробіотиків запобігати депресивній поведінці піддослідних тварин, у моделях депресії на фоні ініційованого інфаркту міокарда, вивчалась також і в експериментальній роботі Arseneault-Bréard J. et al. [22]. Ґрунтуючись на результатах попередніх експериментальних досліджень, у яких було доведено, що пробіотики можуть зменшити появу та формування апоптозу нейроклітин в лімбічній системі на моделях депресії (ініційований інфаркт міокарда – ІМ), дослідники вивчали здатність пробіотиків (*Lactobacillus helveticus* R0052 і *Bifidobacterium longum* R0175) профілактично впливати на формування депресивної поведінки у піддослідних тварин [23]. Відповідно до дизайну дослідження у піддослідних тварин, після попереднього знечулення, моделювали ІМ, шляхом 40 хвилинної транзиторної оклюзії лівої передньої коронарної артерії. Щурі контролю перенесли таку ж хірургічну процедуру без фактичної коронарної оклюзії. Половині особин з модельованим ІМ і контрольним щурам щоденно давали близько мільярда живих бактерійних клітин *lactobacillus helveticus* R0052 і *bifidobacterium longum* R0175, розчинених у воді, а інші тварини отримували тільки транспортний засіб (мальтодекстрин). Оцінювання депресивної поведінки у тварин здійснювали через два тижні від ініційованого ІМ із застосуванням низки тестів: соціальна взаємодія, примусове плавання і пасивні тести «step-down». Кишкову проникність оцінювали шляхом перорального введення флуоресцеїну ізотіоцианат-декстрану за чотири години до евтаназії. За результатами дослідження стверджено, що у тварин з індукованим ІМ, які не отримували пробіотики, відзначено прояви меншої соціальної взаємодії та зниження результатів у тестах примусового плавання і пасивних «step-down» тестах, порівняно зі щурами контрольної групи

($p < 0,05$). У групі тварин з ініційованим ІМ, яким у їжу додавали комбінацію *L. helveticus* R0052 і *B. longum* R0175, було констатовано, що отримувана ПФ перешкоджає розвитку постінфарктної депресивної поведінки і відновлює кишкову цілісність бар'єру у щурів [23].

Заслужують на увагу також результати досліджень Ohland C. L. et al. [24], в яких на моделях запальних захворювань вивчали модуляційну здатність кишкової мікробіоти (з допомогою дієти і пробіотикових бактерій) відновлювати кишковий гомеостаз і впливати на поведінку піддослідних тварин через вісь «ШКТ-ЦНС». Відповідно до мети дослідження було оцінено стан двох груп мишей: одна WT і друга з IL-10 (IL-10 (-/-)), яких поміщали на стандартну для тварин їжу (жирів 33 %, рафінованих вуглеводів 49 %) ± *lactobacillus helveticus* R0052 (10^9 КУО/г) впродовж 21 доби. Маса тіла мишей і кількість з'їденої ними їжі відстежували щотижнево. Кишкова імунна функція була проаналізована за рівнем цитокінів за допомогою платформи *Meso Scale Discovery*. Просторову пам'ять і тривожність, як поведінкову реакцію тварин, оцінювали в лабіринті Барнса. Терміналі поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (TRFLP) використовувався, щоб проаналізувати фекальну мікробіоматерію [25]. Як у групі тварин WT, так і у групі IL-10 (-/-), при вживанні дієти, доведено приріст маси мишей, поряд зі змінами в кишковій мікробіоті та цитокіновій експресії, а також спостерігали зміни тривожно-подібної поведінки. Було відзначено, що здатність *L. helveticus* в модулюванні цих факторів є генотипо- і дієто-залежною. Тривожність як негативні зміни в поведінці і пам'яті були взаємозв'язані з дієтою та станом кишкового гомеостазу тварин, однак ці зміни були нівельовані застосуванням *L. helveticus*. Слід відзначити, що пробіотики знизили прояви тривожності, порівняно з поведінкою мишей з групи WT. У мишей з групи WT зменшилися ознаки кишкового запалення та рівні фекального кортикостерону, але ці маркери не корелювали зі змінами в їх поведінці. Бактерійний аналіз у мишей з групи WT і IL-10 (-/-) показав, що дискретне об'єднання в кластери груп тварин, пов'язане з дієтою та пробіотичними добавками, а також дієто-індукованим зсувом нормалізованим якоюсь мірою *L. helveticus*. Ці результати припускають, що тип дієти, споживаної тваринами за присутності та/або відсутності ознак активного запалення може істотно змінити здатність пробіотиків моделювати фізіологічні функції організму [24].

Підтвердженням можливості пробіотичного впливу на гармонізацію функціонування і взаємодії органів осі «ЦНС – ШКТ» стало рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, результати якого були опубліковані в *British Journal of Nutrition*, у 2010-2011 рр. За результатами дослідження було відзначено,

що пробіотична формула (комбінація *L. helveticus Rosell-52* & *B. longum Rosell-175*) значно зменшує клінічні прояви стресу у пацієнтів із синдромом хронічної втоми, що проявляється порушенням емоційного статусу, розвитком почуття тривоги, депресії. Дані досліджень були вперше представлені у Мальті 28 жовтня 2010 р. на 2-у Світовому Конгресі (*International Society of Antioxidant Nutrition and Health*). Анонсоване двоетапне дослідження Messaoudi M. et al. [26] полягало в тому, щоб на першому етапі, в умовах експерименту, оцінити вплив ПФ комбінації штамів *L. Helveticus Rosell-52* & *B. Longum Rosell-175* на поведінку у щурів, а на другому етапі розглянути та оцінити можливості екстраполяції вивчених ефектів при застосуванні ПФ на подолання у здорових добровольців стану неспокою, депресії, стресу, а також визначити стратегії їх клінічного використання.

Відповідно до моделі експерименту, на першому етапі доклінічного дослідження щурам щодня протягом 2 тижнів давали *L. Helveticus Rosell-52* & *B. Longum Rosell-175* з наступним тестовим моніторингом заспокійливого впливу пробіотичної формації на поведінку щурів. Результати спостереження за поведінкою піддослідних тварин дозволили констатувати, що щоденне використання ПФ значно зменшило рівень поведінкової тривоги у щурів ($p < 0,05$), зіставний з дією діазепаму (контроль).

Отримані попередні результати експериментальних досліджень дозволили перейти до клінічної фази випробувань на 55 волонтерах. Усі пацієнти були розподілені на дві групи – група спостереження – 26 осіб (19 жінок та 7 чоловіків), які отримували ПФ, та група контролю (плацебо) з 29 волонтерів (22 жінки та 7 чоловіків). Обидві групи були репрезентативні як за кількісними, так і за гендерними ознаками. Зазначений сегмент дослідження (подвійне, сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване) передбачав спостереження за психологічним станом пацієнтів впродовж 30 днів з використанням наступних критеріїв: *Hopkins Symptom Checklist* (HSCL-90), *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), *Perceived Stress Scale*, *Coping Checklist* (CCL) і моніторингом за рівнем кортизолу у добовій сечі (UFC). Відповідно до результатів досліджень констатовано, що у добровольців із групи спостереження, приєднання комбінації пробіотичних штамів (*L. Helveticus Rosell-52* & *B. Longum Rosell-175* – еквівалент 3×10^9 КУО/добу) сприяло достовірному зниженню широкого діапазону психологічних симптомів: за шкалою HSCL-90 (індекс тяжкості, $p < 0,05$; соматизації, $p < 0,05$; депресії, $p < 0,05$; ворожості та гніву, $p < 0,05$); за шкалою HADS (поведінка, $p < 0,05$; HADS (тривога, $p < 0,06$); за шкалою CCL (вирішення логічних завдань, $p < 0,05$) та достовірним зни-

женням рівня кортизолу в добовій сечі UFC ($p < 0,05$). Таким чином, здійснені дослідження вказують на те, що застосовувана комбінація пробіотиків *L. Helveticus R0052* і *B. Longum R0175* має транквілізаторний вплив на активність у щурів, а також дозволяє позитивно коригувати психологічні ефекти у здорових волонтерів.

За останній період з'явилась низка наукових експериментальних досліджень, які свідчать, що хронічні запальні захворювання ШКТ безпосередньо впливають на активацію гіпоталамуса та коркових центрів головного мозку, що значною мірою визначають психічне здоров'я і поведінкові розлади.

Взаємозв'язок між станом кишкової мікрофлори та формуванням гастро-інтестинальних симптомів у пацієнтів з хронічним стресом відображено у дослідженнях Dior L. et al. [27]. Загальновідомо, що пацієнти, які перебувають у стані хронічного стресу, досить часто відзначають різноманітні розлади з боку ШКТ. Метою дослідження було вивчення впливу штамів *Lactobacillus acidophilus Rosell-52* і *Bifidobacterium longum Rosell-175* на стрес-індуковані симптоми у волонтерів. Подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване дослідження охоплювало 75 добровольців (21 чоловік та 54 жінки) віком 38 ± 11 років із симптомами стресу. 38 пацієнтів отримували пробіотик (*Probio-Stick*; *Lallemand SAS, Saint-Simon*, Франція), що містить штами *Lactobacillus acidophilus Rosell-52* та *Bifidobacterium longum Rosell-175* (3×10^9 КУО в стіку) і 37 добровольців отримували ідентично упаковане плацебо без пробіотиків, протягом 3-тижневого періоду. За результатами спостереження (лікування усіх пацієнтів здійснювали відповідно до затверджених протоколів) можна стверджувати, що вживання пробіотиків у пацієнтів із досліджуваної групи (*Probio-Stick*) достовірно ($p < 0,05$) зменшувало два з найбільш значних стрес-індукованих гастроінтестинальних симптомів (біль у животі (-2,59 vs -0,34) та нудоту/блювання (-0,82 vs 0,77), порівняно з плацебо. У суб'єктів, які отримували пробіотичні бактерії, порівняно з плацебо, зазначалася також значна тенденція до зменшення метеоризму і газоутворення (-3,25 vs 1,7). Було встановлено, що комбінація пробіотичних культур (*Lactobacillus acidophilus Rosell-52* і *Bifidobacterium longum Rosell-175*) може забезпечити сприятливий вплив на шлунково-кишкові симптоми, що спостерігаються у людей, які перебувають у супресованому стані, отриманому в результаті хронічного стресу [27].

Роль кишкової мікробіоти у формуванні резистентності до збудників інфекцій зазнає постійної еволюції. Практичні лікарі все більшою мірою визнають важливість взаємодії мікробіоти з імунною системою і клітинами кишкового епітелію в забезпеченні додаткових бар'єрів для інфекційних агентів [28].

Здійснений огляд літератури дозволяє констатувати, що пробіотичні препарати мають численні позитивні якості та значні біологічні ефекти як в експериментальних моделях депресії та стресу, так і у клінічних дослідженнях на волонтерах [28, 29]. У звичайних фізіологічних ситуаціях організм і особливо гіпоталамус, перивентрикулярні (PV) і парамедіальні (PM) ядра, лімбічна система виступають як процесор для збереження реакції на стрес, згладжуючи виниклі гастроінтестинальні симптоми або усуваючи їх. Існування тісних функціональних взаємозв'язків між кишечником і ЦНС, можливість корекції порушень у функціонуванні цієї осі може сприяти тому, що у звичайних умовах дуже обмежена кількість антигенів перетинають епітеліальний бар'єр. Перебування пацієнтів у стані хронічного стресу може

дерегулювати цей механізм, тим самим збільшуючи трансцелюлярний і парацелюлярний обміни, а отже і створюються передумови до бактерійної транслокації антигенів через слизову оболонку кишок, що, своєю чергою активує імунну систему та індукує локальну запальну реакцію (шлунка, дванадцятипалої кишки і т. д.).

Результати представлених клінічних досліджень та експериментальних випробувань відкривають нову важливу сторінку у вивченні ролі пробіотиків у формуванні психічного здоров'я та лікуванні психічного стресу [30, 31]. Представлені дані літератури (на основі мультидисциплінарного принципу) можуть скласти мотиваційну основу для здійснення додаткових досліджень у вивченні патогенетичних аспектів і шляхів терапії тривожного синдрому та стресу.

Література

1. Ansari, F., Neshat, M., Pourjafar, H., Jafari, S.M., Samakhhah, S.A., & Mirzakhani, E. (2023). The role of probiotics and prebiotics in modulating of the gut-brain axis. *Frontiers in nutrition*, 10, 1173660.
2. Ojeda, J., Ávila, A., & Vidal, P.M. (2021). Gut microbiota interaction with the central nervous system throughout life. *Journal of Clinical Medicine*, 10(6), 1299.
3. Ansari, F., Pourjafar, H., Tabrizi, A., & Homayouni, A. (2020). The effects of probiotics and prebiotics on mental disorders: a review on depression, anxiety, Alzheimer, and autism spectrum disorders. *Current pharmaceutical biotechnology*, 21(7), 555-565.
4. Alli, S.R., Gorbovskaia, I., Liu, J.C., Kolla, N.J., Brown, L., & Müller, D.J. (2022). The gut microbiome in depression and potential benefit of prebiotics, probiotics and synbiotics: a systematic review of clinical trials and observational studies. *International journal of molecular sciences*, 23(9), 4494.
5. Ghoshal, U.C. (2018). Gut microbiota-brain axis modulation by a healthier microbiological microenvironment: facts and fictions. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 24(1), 4.
6. Pluta, R., Ułamek-Kozioł, M., Januszewski, S., & Czuczwar, S.J. (2020). Gut microbiota and pro/prebiotics in Alzheimer's disease. *Aging (Albany NY)*, 12(6), 5539.
7. Desai, V., Kozyrskij, A.L., Lau, S., Sanni, O., Dennett, L., Walter, J., & Ospina, M.B. (2021). Effectiveness of probiotic, prebiotic, and synbiotic supplementation to improve perinatal mental health in mothers: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in psychiatry*, 12, 622181.
8. Liu, X., Cao, S., & Zhang, X. (2015). Modulation of gut microbiota-brain axis by probiotics, prebiotics, and diet. *Journal of agricultural and food chemistry*, 63(36), 7885-7895.
9. Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M.A., & Severi, C. (2015). The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of gastroenterology: quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*, 28(2), 203.
10. Lee, J.Y., Kim, N., Nam, R.H., Sohn, S.H., Lee, S.M., Choi, D., ... & Lee, D.H. (2017). Probiotics reduce repeated water avoidance stress-induced colonic microinflammation in Wistar rats in a sex-specific manner. *PLoS one*, 12(12), e0188992.
11. Mayer, E.A., Savidge, T., & Shulman, R.J. (2014). Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology*, 146(6), 1500-1512.
12. Naseribafrouei, A., Hestad, K., Avershina, E., Sekelja, M., Linlökken, A., Wilson, R., & Rudi, K. (2014). Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterology & Motility*, 26(8), 1155-1162.
13. Zareie, M., Johnson-Henry, K., Jury, J., Yang, P.C., Ngan, B.Y., McKay, D.M., ... & Sherman, P.M. (2006). Probiotics prevent bacterial translocation and improve intestinal barrier function in rats following chronic psychological stress. *Gut*, 55(11), 1553-1560.
14. Jandu, N., Zeng, Z.J., Johnson-Henry, K.C., & Sherman, P.M. (2009). Probiotics prevent enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7-mediated inhibition of interferon- γ -induced tyrosine phosphorylation of STAT-1. *Microbiology*, 155(2), 531-540.
15. Foster, L., Tompkins, T., & Dahl, W. (2011). A comprehensive post-market review of studies on a probiotic product containing *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Lactobacillus rhamnosus* R0011. *Beneficial microbes*, 2(4), 319-334.
16. Wine, E., Gareau, M.G., Johnson-Henry, K., & Sherman, P.M. (2009). Strain-specific probiotic (*Lactobacillus helveticus*) inhibition of *Campylobacter jejuni* invasion of human intestinal epithelial cells. *FEMS Microbiology Letters*, 300(1), 146-152.
17. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). (2012). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to a combination of *Lactobacillus helveticus* CNCM I-1722 and *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* CNCM I-3470 and alleviation of psychological stress (ID 938) and "maintains the balance of healthy microbiota that helps to strengthen the natural defence" (ID 2942) (further assessment) pursuant to Article 13 (1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*, 10(8), 2849.
18. Possemiers, S., Marzorati, M., Verstraete, W., & Van de Wiele, T. (2010). Bacteria and chocolate: a successful combination for probiotic delivery. *International journal of food microbiology*, 141(1-2), 97-103.
19. Roselli, M., Finamore, A., Nuccitelli, S., Carnevali, P., Brigidi, P., Vitali, B., ... & Mengheri, E. (2009). Prevention of TNBS-induced colitis

by different *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains is associated with an expansion of $\gamma\delta$ T and regulatory T cells of intestinal intraepithelial lymphocytes. *Inflammatory bowel diseases*, 15(10), 1526-1536.

20. Vitali, B., Ndagijimana, M., Cruciani, F., Carnevali, P., Candela, M., Guerzoni, M.E., & Brigidi, P. (2010). Impact of a synbiotic food on the gut microbial ecology and metabolic profiles. *Bmc Microbiology*, 10, 1-13.

21. Girard, S.A., Bah, T.M., Kaloustian, S., Lada-Moldovan, L., Rondeau, I., Tompkins, T.A., ... & Rousseau, G. (2009). *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* taken in combination reduce the apoptosis propensity in the limbic system after myocardial infarction in a rat model. *British journal of nutrition*, 102(10), 1420-1425.

22. Ait-Belgnaoui, A., Colom, A., Braniste, V., Ramalho, L., Marrot, A., Cartier, C., ... & Tompkins, T. (2014). Probiotic gut effect prevents the chronic psychological stress-induced brain activity abnormality in mice. *Neurogastroenterology & Motility*, 26(4), 510-520.

23. Arseneault-Bréard, J., Rondeau, I., Gilbert, K., Girard, S.A., Tompkins, T.A., Godbout, R., & Rousseau, G. (2012). Combination of *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175 reduces post-myocardial infarction depression symptoms and restores intestinal permeability in a rat model. *British Journal of Nutrition*, 107(12), 1793-1799.

24. Ohland, C.L., Kish, L., Bell, H., Thiesen, A., Hotte, N., Pankiv, E., & Madsen, K.L. (2013). Effects of *Lactobacillus helveticus* on murine behavior are dependent on diet and genotype and correlate with alterations in the gut microbiome. *Psychoneuroendocrinology*, 38(9), 1738-1747.

25. Sarkar, A., Lehto, S.M., Harty, S., Dinan, T.G., Cryan, J.F., & Burnet, P.W. (2016). Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals. *Trends in neurosciences*, 39(11), 763-781.

26. Messaoudi, M., Lalonde, R., Violle, N., Javelot, H., Desor, D., Nejdi, A., ... & Cazaubiel, J.M. (2011). Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *British Journal of Nutrition*, 105(5), 755-764.

27. Vlainić, J., Suran, J., Vlainić, T., & Vukorep Letizia, A. (2016). Probiotics as an adjuvant therapy in major depressive disorder. *Current neuropharmacology*, 14(8), 952-958.

28. Khalesi, S., Sun, J., Buys, N., & Jayasinghe, R. (2014). Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*, 64(4), 897-903.

29. Mayer, E.A., & Tillisch, K. (2011). The brain-gut axis in abdominal pain syndromes. *Annual review of medicine*, 62(1), 381-396.

30. Li, H.Y., Zhou, D.D., Gan, R.Y., Huang, S.Y., Zhao, C.N., Shang, A.O., ... & Li, H.B. (2021). Effects and mechanisms of probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics on metabolic diseases targeting gut microbiota: A narrative review. *Nutrients*, 13(9), 3211.

31. Alli, S.R., Gorbovska, I., Liu, J.C., Kolla, N.J., Brown, L., & Müller, D.J. (2022). The gut microbiome in depression and potential benefit of prebiotics, probiotics and synbiotics: a systematic review of clinical trials and observational studies. *International journal of molecular sciences*, 23(9), 4494.

THE ROLE OF PROBIOTIC CULTURES IN THE FORMATION OF THE GUT MICROBIOTA. THE MICROBIOTA-GUT-BRAIN AXIS

V. V. Kunovskyi, O. V. Laba, L. M. Kunovska

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

SUMMARY. Probiotics and prebiotics modulate the gut-brain axis, which has a supportive effect on the central nervous system, and also reduces or controls the incidence of some mental disorders (depression, anxiety, autism, schizophrenia, and Alzheimer's disease). The commensal microbiota plays a central role in the relationship between the gut microbiota and the central nervous system (the microbiota-gut-brain axis).

The gut-brain axis (GBA) consists of bidirectional communication between the central and enteric nervous systems, linking the emotional and cognitive centers of the brain with peripheral gut functions. As a result, modulation of the gut microbiota is considered a key aspect in the treatment of neurological disorders.

Research shows that the gut microbiome can influence the gut-brain axis and play an important role in the

prevention and control of certain brain diseases, such as stress, Alzheimer's disease, depression and insomnia.

Conclusions: The presented literature data can provide a motivational basis for conducting additional and in-depth research in the study of pathogenetic aspects of anxiety syndromes and stress.

Key words: probiotic; intestinal microbiota; enteric nervous system; gut-brain axis; stress.

Відомості про авторів:

Куновський Володимир Володимирович – канд. мед. наук, доцент кафедри загальної хірургії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; e-mail: wkw@ukr.net

ORCID ID: 0000-0003-2796-4814

Лаб Оксана Володимирівна – докторка філософії (PhD), асистентка кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; e-mail: laboaksanav@ukr.net

ORCID ID: 0000-0002-1237-796X

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Куновська Лариса Михайлівна – асистентка кафедри педіатрії і неонатології ФГДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; e-mail: wkwww@ukr.net

ORCID ID: 0000-0001-8906-0998

Information about the authors:

Kunovskyi V. V. – PhD, Associate Professor of the Department of General Surgery Danylo Halytsky Lviv National Medical University; e-mail: wkwww@ukr.net

ORCID ID: 0000-0003-2796-4814

Laba O. V. – PhD, assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, FPED; Danylo

Halytsky Lviv National Medical University; e-mail: labaoksanav@ukr.net

ORCID ID: 0000-0002-1237-796X

Kunovska L. M. – Assistant of Department of Pediatrics and Neonatology of the Faculty of Postgraduate Education (FPED), Danylo Halytsky Lviv National Medical University; e-mail: wkwww@ukr.net

ORCID ID: 0000-0001-8906-0998

Конфлікту інтересів немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 14.07.2024 р.



У ВИДАВНИЦТВІ «УКРМЕДКНИГА» ВИЙШЛА НОВА КНИГА!

Емерджентні інфекції : навч. посіб. / [М. А. Андрейчин, В. Д. Москалюк, М. М. Корда та ін.] ; за ред. М. А. Андрейчина і В. Д. Москалюка. – Тернопіль : ТНМУ, 2022. – 296 с.

У навчальному посібнику наведено сучасні уявлення про походження і причини виникнення емерджентних інфекцій та описано найбільш актуальні з них (каліфорнійський грип, геморагічна гарячка Ебола, COVID-19, віспа мавп та ін.). Відомості про кожну інфекцію містять основні дані про історію її відкриття, актуальність, етіологію, епідеміологію, патогенез, клінічні прояви, діагностику, диференційну діагностику, лікування і профілактику, а також подано тестові питання для самоконтролю отриманих знань.

Для студентів медичних університетів, інтернів, а також епідеміологів, інфекціоністів і сімейних лікарів.

З питань замовлення навчального посібника звертайтеся у відділ реклами і збуту ТНМУ ім. І. Я. Горбачевського за телефонами (38)0973797486; (0352)52-80-09, або пишіть на e-mail ukrmedknyga@tdmu.edu.ua