



О.С. Няньковська, д.м.н., професор, С.Л. Няньковський, д.м.н., професор, М.С. Яцула, к.м.н., М.І. Городиловська, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Психобіотики: роль у психічному здоров'ї, при нейродегенеративних і нейророзвиткових розладах



О.С. Няньковська



С.Л. Няньковський

У кишечнику людини міститься 10^{14} мікроорганізмів, що в 100 разів перевищує кількість клітин у її організмі [1, 2]. Відомо, що мікробіота кишечника бере участь у різних фізіологічних процесах, включаючи імунomodуляцію, енергетичний баланс та активацію кишкової нервової системи (КНС) [3-7]. Профіль мікробіому кожної людини регулюється багатьма факторами, зокрема дією, генетикою, статтю та віком [5, 8]. Мікробіота має важливу роль у здоров'ї людини. Зокрема, дисбіоз кишечника корелює з різними захворюваннями центральної нервової системи (ЦНС). Наприклад, нижчий рівень біфідобактерій та/або лактобактерій спостерігався в осіб із депресивними розладами [9-11]. Крім того, простежується зменшена кількість *Bifidobacterium* у кишечнику пацієнтів із хворобою Альцгеймера (ХА) [12].

Згідно з нещодавнім дослідженням, відносна кількість протизапальних бактерій, включаючи роди *Blautia*, *Roseburia* та *Coprococcus*, була значно нижчою в зразках калу в пацієнтів із хворобою Паркінсона (ХП) [13]. У дітей із розладами аутистичного спектра (РАС) було виявлено меншу відносну кількість мікробіому та зменшене загальне різноманіття бактерій [14]. Окрім того, за даними науковців, порушення регуляції мікробіоти кишечника збільшує ризик розвитку синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ) [15, 16].

Докази комунікації складових осі мікробіом – кишечник – мозок (МКМ) можна знайти зі взаємозв'язку між дисбіозом кишечника та функціональними шлунково-кишковими розладами й розладами ЦНС [17]. Ученими виявлено зв'язок між кишечником і мозком, а також значний вплив функції шлунково-кишкового тракту (ШКТ) на емоційний стан людини [18, 19]. Відомо, що порушення регуляції осі МКМ корелює з нейропсихологічними, шлунково-кишковими та метаболічними розладами [19]. Згідно з оглядовою статтею Вугокас і співавт., мозок і мікробіом кишечника можуть двоспрямовано комунікувати за допомогою нейромедіаторів, імунomodуляції, КНС, а також коротколанцюгових жирних кислот (SCFA) [20]. Зниження соціальної взаємодії безмікробних тварин із контрольними підтвердило функціонування концепції осі МКМ [21]. Трансплантація стандартної мікробіоти мишам зменшувала соціальний дефіцит, що підтверджує важливість мікробіоти кишечника для функції ЦНС [22].

Психофізіологічні ефекти психобіотиків

У 2013 році Дінан і його колеги визначили термін «психобіотики» як новий клас пробіотиків, застосування яких можливе при лікуванні психічних захворювань [23]. До більшості досліджень, які вивчають це питання, залучають тварин, у котрих зумовлюють стрес, а також проводять поведінкові тести на гризунах для оцінки мотивації, тривоги та депресії [3].

Психофізіологічні ефекти психобіотиків розподіляються на три категорії:

- ✓ психологічний вплив на емоційні та когнітивні процеси;
- ✓ системний вплив на вісь гіпоталамус – гіпофіз – надниркові залози (ГН);
- ✓ відповідь на глюкокортикоїдні стреси та запалення, що часто характеризується аберантною концентрацією цитокінів.

Психобіотики можуть регулювати нейромедіатори та білки, включаючи гамма-аміномасляну кислоту (ГАМК), серотонін, глутамат і мозковий нейротрофічний фактор (BDNF), які мають важливу роль у контролі нервово-збудливо-гальмівного балансу, настрою, когнітивних функцій, навчання та процесів пам'яті [24-26]. Судо та співавт. описали вирішальну роль мікробіоти й осі ГН. Незначний стриманий стрес у безмікробних мишей спричиняє надмірне вивільнення

кортикостерону й адренкортикотропного гормону [27]. Крім того, підвищені прозапальні цитокіни активують вісь ГН, підвищують проникність гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) і знижують рівень серотоніну, що може зумовити таке психічне захворювання, як депресія [28, 29]. Деякі штами *Lactobacillus spp.* і *Bifidobacterium spp.*, як-от *Lactobacillus brevis*, *Bifidobacterium dentium* і *Lactobacillus plantarum*, продукують ГАМК і серотонін [30-32]. Окрім того, штами *Lactobacillus*, як-от *L. plantarum* і *Lactobacillus odontolyticus*, продукують ацетилхолін [33]. Нещодавно було встановлено, що синтез серотоніну в кишечнику може регулюватися мікробами. Наприклад, встановлено, що спороутворювальні бактерії з мікробіому кишечника індують біосинтез серотоніну ентерохромафінними клітинами кишечника [34]. Ці пробіотики вивчаються щодо їхнього психобіотичного потенціалу, особливо при психічних розладах (рис. 1).

Психобіотики та психічне здоров'я

Належне психічне здоров'я являє собою стан психічного та психологічного добробуту. Запропоноване Дінаном і співавт. застосування психобіотиків може потребувати точної стратегії для впливу на поведінку

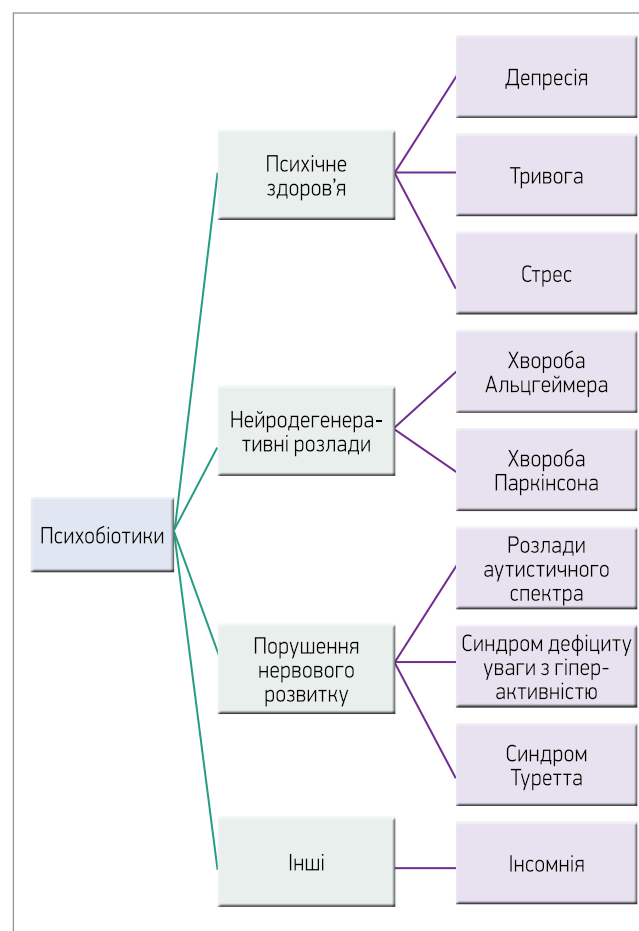


Рис. 1. Психобіотики та ментальне здоров'я [35]

за тривоги та депресії [23]. За допомогою дедалі більшої кількості доказів продемонстровано, що психобіотики мають психотропний вплив за депресії, тривоги та стресу. Кілька штамів пробіотиків були зареєстровані як психобіотики з досліджень на тваринах. Уведення *Lactobacillus plantarum* PS128 (PS128) знижувало тривожність і депресію в мишей. PS128 значно зменшувало запалення та рівень кортикостерону. Слід зауважити, що введення PS128 значно підвищувало рівень дофаміну та серотоніну в префронтальній корі, а також смугастому тілі порівняно з контрольними мишами [36, 37]. Введення одного штаму *Lactobacillus helveticus* NS8 зменшувало тривожність, депресію та когнітивні дисфункції. Крім того, *L. helveticus* NS8 підвищував рівень серотоніну, норадреналіну (NE) та BDNF у гіпокампі [38]. Використання одного штаму *B. longum* 1714 зменшило стресову, депресивну та тривожну поведінку [39]. Введення *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) теж може зменшити тривогу та депресію. Зокрема, прийом JB-1 спричиняє регіонально залежні зміни експресії рецепторів ГАМК у мозку та знижує рівень кортикостерону в плазмі [40]. Введення одного штаму *Bifidobacterium longum* NCC3001 виявилось ефективним для лікування тривоги. Крім того, експресія BDNF у гіпокампі посилюється після введення *B. longum* NCC3001 [41]. Використання сигнального штаму *Bacterium infantis* 35624 є ефективним для депресивної поведінки [42].

На додаток до перспективних досліджень на тваринах декілька досліджень виявили позитивний вплив пробіотиків на психічне здоров'я людини. Здорові добровольці, котрим вводили *Bifidobacterium longum* 1714 протягом 4 тиж, демонструють зниження показників рівня стресу та покращення пам'яті [43]. У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні вивчали ефекти пробіотичного йогурту (*Lactobacillus acidophilus* LA5 і *Bifidobacterium lactis* BB12), а також пробіотичних капсул (*Lactobacillus casei*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *B. breve*, *B. longum*, *S. thermophilus*) у працівників нафтохімічного виробництва [44]. Реципієнти, котрі приймали як пробіотичний йогурт, так і пробіотичні капсули, демонстрували кращі показники психічного здоров'я. Пробиотична комбінація *L. helveticus* R0052 та *B. longum* R0175 зменшувала рівень тривоги й депресії в здорових осіб порівняно з контролем [45]. Окрім того, рівень вільного кортизолу в сечі значно знижувався в групі, що вживала *L. helveticus* R0052 та *B. longum* R0175 [46].

Деякі поточні клінічні дослідження вивчають вплив пробіотичних добавок (*L. plantarum* PS128, *L. plantarum* 299v, *L. rhamnosus* GG, *Bifihappy*, *Vivomixx*®, *Probio*'Stick тощо) на депресію та тривогу [47-53]. Ці дослідження дадуть можливість оцінити стан запалення, стрес і настрої учасників випробувань.

Можливими шляхами зв'язку між мозком і мікробіомом кишечника були імунорегуляторні, нейроендокринні шляхи та п. vagus (рис. 2) [54]. Застосування пробіотиків, як-от *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* та *Enterococcus*, може знизити рівень запальних цитокінів [55]. Повідомлялося, що антиімунорегуляторні ефекти пробіотиків активують популяцію Т-регуляторних клітин, а також секрецію інтерлейкіну-10 (IL-10) [23]. Окрім того, пробіотики контактують з ентероендокринними клітинами епітелію кишечника, продукуючи нейропептиди та нейромедіатори, як-от пептид YY (PYY), нейропептид Y (NPY), речовина P, серотонін, глюкагоноподібний пептид-1 і 2 (GLP-1, GLP-2) і холецистокінін (ССК) [56, 57]. Приблизно 95% серотоніну продукують ентерохромафінні клітини кишечника та нейрони КНС, що пов'язано з регуляцією секреції

О.С. Няньковська, д.м.н., професор, С.Л. Няньковський, д.м.н., професор, М.С. Яцула, к.м.н., М.І. Городилівська, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Психобіотики: роль у психічному здоров'ї, при нейродегенеративних і нейророзвиткових розладах

Продовження. Початок на стор. 60.

Загальна поширеність PAC оцінюється як 1 випадок на 160 дітей. У пацієнтів із PAC часто спостерігаються симптоми з боку ШКТ, діарея та закріп [85].

Досліджували вплив мультипробіотиків на пацієнтів із PAC. Visbiome extra strength – це пробіотичний продукт, який містить 8 штамів пробіотиків, включаючи *L. acidophilus DSM24735*[™], *L. plantarum DSM24730*[™], *Lactobacillus paracasei DSM24733*[™], *L. helveticus DSM24734*[™], *Streptococcus thermophilus DSM24731*[™], *B. lactis DSM24*, *B. lactis DSM24*, *B. breve DSM24732*[™] та *B. lactis DSM24737*[™]. У 2016-2017 рр. досліджували вплив Visbiome на симптоми з боку ШКТ у дітей із PAC [86]. Інший продукт, який містить декілька пробіотичних штамів, Vivomixx, використовується у двох поточних випробуваннях у пацієнтів із PAC. Основним результатом випробування, проведеного в Італії, є зміна тяжкості PAC, виміряної за допомогою ADOS-2 [87]. Пацієнти були розподілені на дві групи: із симптомами з боку ШКТ, особи без симптомів із боку ШКТ. Хворі приймали 2 пакети/день протягом 1 міс і 1 пакет/день протягом подальших 5 міс. Іншим випробуванням, проведеним у Великій Британії, було перехресне дослідження [88]. Суб'єкти належали до групи пробіотиків або групи плацебо протягом 4 тиж, подальші 4 тиж нічого не приймали; після цього переходили до іншої групи на подальші 4 тиж. Це дослідження використовувало АТЕС для вимірювання змін симптомів PAC. Vivomixx містить 450 млрд ліофілізованих бактеріальних клітин, які належали до 8 пробіотичних штамів: *S. thermophilus DSM 24731*, *B. breve DSM 24732*, *B. longum DSM 24736*, *B. infantis DSM 24737*, *L. acidophilus DSM 24735*, *L. plantarum DSM 24730*, *L. paracasei DSM 24733* та *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus DSM 24734*.

У відкритому дослідженні, проведеному в Єгипті, використано три штами пробіотиків – *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* і *B. longum* [89]. Згідно з нещодавно опублікованими результатами випробування, тяжкість симптомів PAC та інтестинальних симптомів, оцінена за допомогою АТЕС й 6-GSI відповідно, покращилася після 3-місячного використання пробіотиків [89]. За допомогою іншого плацебо-контрольованого дослідження вивчали безпеку двох доз пробіотичного препарату (10^{10} та 10^{11} КУО) BB-12 + LGG. Це дослідження передбачало 56-денне використання пробіотиків або плацебо, а також подальший 28-денний етап спостереження без застосування препарату; випробування наразі триває [90]. Пробіотичний продукт (Gastrus), який містить два штами *L. reuteri* (DSM 17938 та ATCC PTA 6475), досліджуватиметься щодо його впливу на симптоми PAC у Японії (UMIN000033113) [91]. Основними результатами цього випробування є VABS (Vineland Adaptive Behavior Scales) та ABC (Autism Behavior Checklist) для клінічної психіатричної оцінки PAC.

Також досліджувалося використання одного пробіотичного штаму в осіб із PAC. *L. plantarum WCFS1* був використаний у плацебо-контрольованому випробуванні, проведеному у Великій Британії у 2012 р. [92]. До цього дослідження залучили пацієнтів із PAC, які мали проблеми з боку ШКТ, для 6-тижневого випробування з пробіотиками чи плацебо. Доза пробіотиків не зазначена, а результати дослідження відсутні. Проте Паррачо та співавт. повідомили результати вивчення впливу *L. plantarum WCFS1* на дітей із PAC у 2010 р. у подвійному сліпому плацебо-контрольованому перехресному дослідженні [93], що проводилося у Великій Британії без реєстрації; первинні його результати не були представлені. Згідно з доповіддю, 17 дітей завершили випробування, а *L. plantarum WCFS1* покращив проблеми, пов'язані з поведінкою та спілкуванням, які оцінювали за допомогою Development Behaviour Checklist (DBC). Продемонстровано, що введення *L. plantarum WCFS1* протягом 3 тиж змінило склад мікробіому кишечника. У 2016 р. *L. plantarum PS128* (PS128) використано в подвійному

сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, проведеному в Тайвані, для вивчення впливу PS128 на хлопчиків із PAC (ACTRN12616001002471) [94]. Було залучено 80 хворих; їх рандомізували на групи PS128 (3×10^{10} КУО/капсула, 2 капсули/день) або плацебо (мікрокристалічна целюлоза, 2 капсули/добу) для 28-денного дослідження. Результати випробування наразі відсутні. Вплив окремого штаму пробіотиків у поєднанні з окситоциновим спреєм досліджуватиметься в дітей із PAC у США [95]. Учасники отримуватимуть або пробіотики, *L. reuteri*, або плацебо, вітамін С (протягом двох фаз першого 12-тижневого спостереження). На 2-й фазі всі особи отримуватимуть спрей окситоцину разом із застосуванням пробіотиків/плацебо протягом подальших 12 тиж. Основними результатами цього випробування є оцінка соціального спілкування та поведінки. Рівень окситоцину в крові буде проаналізовано як вторинний результат.

Повідомляється, що численні чи окремі штами пробіотиків виявляють сприятливий вплив на дітей із PAC [89, 93]. Оцінка безпеки була основним результатом для введення BB-12 + LGG дітям із PAC. Можна очікувати, що пробіотичні продукти з однаковим складом, але з різними назвами (Vivomixx і Visbiome) нададуть схожі результати в дослідженнях із PAC.

Синдром дефіциту уваги з гіперактивністю

СДУГ – це розлад нервової системи, найпоширенішими симптомами якого є неухвильність, гіперактивність та імпульсивність. За даними Pärtty та співавт., немовлята, котрі отримували *L. rhamnosus GG*, мали знижений ризик розвитку СДУГ [96]. Як продемонстровано в одному

клінічному дослідженні, Truehope GreenVAC покращує настрій і рівень енергії в пацієнтів зі СДУГ [97]. Окрім того, лікування харчовими добавками, що містять *L. acidophilus*, покращує самоконтроль та увагу в дітей зі СДУГ [98].

Наразі триває подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, що проводиться з метою дослідити вплив пробіотичних добавок на студентів зі СДУГ. Первинний результат буде оцінений за симптомами дефіциту уваги (тест MOXO) через 6 міс прийому пробіотиків [99].

Синдром Туретта (СТ)

СТ – спадковий нейропсихічний розлад, який розпочинається в дитинстві та характеризується численними фізичними (моторними) тиками м'язів плечового поясу, шиї й обличчя та хоча б одним вокальним (голосовим) тиком [100]. Лікування СТ включає поведінкові методи, α_2 -адренергічні агоністи, антипсихотики та глибоку стимуляцію мозку (DBS) [101, 102]. Нещодавно повідомлялося, що трансплантація фекального мікробіому покращує перебіг СТ через 8 тиж після лікування [103].

Задля іншого рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного випробування проводиться набір пацієнтів для з'ясування ефекту PS128 на СТ [104]. Первинний результат вимірюватиметься за допомогою Єльської глобальної шкали тяжкості тиків (YGTSS) через 2 міс втручання.

Безсоння

Встановлено, що дефіцит сну спричиняє депресію, погіршення пам'яті й алергію [105-107]. Лише декілька досліджень виявили, що використання ферментованих продуктів покращує сон [108]. Два дослідження оцінювали вплив *L. brevis SBC8803* (SBL88[™]) на поліпшення сну в мишей і людей. Miyazaki та співавт. повідомили про зменшення нешвидких рухів очей (NREM) під час активної фази сну та посилення NREM під час фази спокою після прийому психобіотиків. Окрім того, *L. brevis SBC8803* збільшила тривалість неспання та нічну активність [109]. Одне дослідження було зосереджене на впливі ферментованого молока, що містить *L. helveticus CM4*, на сон у здорових людей похилого віку [110]. Прийом ферментованого молока значно покращив ефективність сну й епізоди пробудження. Після застосування психобіотиків не спостерігалося значних змін у стані здоров'я та самопочутті в досліджуваних (коротка форма 36 (SF-36) оцінки стану здоров'я).

Висновки

З'являється дедалі більше досліджень, які надають докази впливу психобіотиків на психічні розлади. Деякі штами можуть покращити функції ЦНС, включаючи настрій, тривожність, депресію та реакцію на стрес, які опосередковуються ГНН і нейромедіаторами. Крім того, лікування психобіотиками продемонструвало перспективний ефект на нейродегенеративні та нервово-психічні порушення шляхом зміни мікробіому калу, зменшення запалення, окислювального стану й нормалізації функції інсуліну. Пробіотики можуть відігравати вирішальну роль у регулюванні агрегації α -синуклеїну в ентоероендокринних клітинах, виробленні мікробних метаболітів та активації блукального нерва при нейродегенеративних захворюваннях і порушеннях нейророзвитку.

Отже, лікування з використанням психобіотиків може бути перспективною стратегією покращення якості життя людей, які страждають на нейродегенеративні та нервово-психічні розлади.

Лактіале® Мульти – для підтримки нервової системи!*



* Згідно з листком-вкладишем до Лактіале® Мульти.

Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Декларація про відповідність продукції «Лактіале® Мульти» вимогам українського законодавства в галузі харчових продуктів від 31 липня 2019 р. Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63; тел.: +38 (044) 239-19-40 / факс: +38 (044) 485-26-86; e-mail: info@farmak.ua / вебсайт: www.farmak.ua

На ринку України є мультиштамний пробіотик Лактіале Мульти, що містить 14 штамів: *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *B. subtilis*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. lactis ssp. lactis*, *S. thermophilus*, *B. infantis*, *L. delbrueckii ssp. bulgaricus*, *L. helveticus*, *Lactobacillus salivarius*. Пробіотичні штами, що входять до його складу, згідно з результатами згаданих досліджень, здатні знижувати тривожність, депресію та когнітивні дисфункції, зменшувати запалення й рівень кортизолу, збільшувати рівень дофаміну, серотоніну та BDNF, виробляти ГАМК й ацетилхолін, що дає змогу віднести цю дієтичну добавку до класу психобіотиків.

Список літератури знаходиться в редакції.